

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

**ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ
И ЭКОЛОГИИ**
**PROBLEMS OF HEALTH
AND ECOLOGY**

Издается с сентября 2004 года

Выходит один раз в квартал

№ 2 (40)
Апрель-июнь 2014

Учредитель — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Главный редактор Лызиков Анатолий Николаевич

Редакционная коллегия: В. В. Аничкин (Гомель), С. Б. Мельнов (Минск), М. Е. Абраменко (Гомель), А. Д. Наумов (Гомель), В. Н. Беляковский (Гомель), И. А. Новикова (Гомель), В. Н. Бортоновский (Гомель), Ю. П. Островский (Минск), Н. А. Васильков (Гомель), Э. С. Питкевич (Витебск), А. И. Грицук (Гомель), В. В. Потенко (Гомель), В. П. Дейкало (Витебск), З. А. Дундаров (Гомель), Н. Ф. Сорока (Минск), А. Н. Стожаров (Минск), Э. А. Надыров (Гомель), А. Л. Калинин (Гомель) — зам. главного редактора, А. Н. Окороков (Витебск), С. И. Третьяк (Минск), И. А. Карпов (Минск), С. В. Федорович (Минск), Ю. В. Крылов (Витебск), В. М. Лобанков (Гомель), В. Я. Латышева (Гомель), Е. И. Михайлова (Гомель), Т. М. Шаршакова (Гомель) — зам. главного редактора, И. А. Чешик — ответственный секретарь.

Редакционный совет: А. Амброзайтис (Литва), И. И. Абабий (Молдова), А. Ю. Барышников (Россия), Бенджамин Бонна (США), А. Е. Доросевич (Россия), А. И. Ковалев (Россия), Н. Комодо (Италия), А. И. Крюков (Россия), Я. Э. Кенигсберг (Беларусь), В. С. Новиков (Россия), М. И. Михайлов (Россия), Уильям Нейлсон (США), В. В. Нечаев (Россия), Д. К. Новиков (Беларусь), А. В. Рожко (Беларусь), Н. Такамура (Япония), А. Н. Косинец (Беларусь), Г. И. Сидоренко (Беларусь), В. П. Трошин (Россия), В. В. Чумак (Украина), В. Е. Шевчук (Беларусь), С. Ямасита (Япония).

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны: главного редактора — 74-10-62,

заместителей главного редактора — 74-21-60,

ответственный секретарь — 74-21-78.

E-mail: onmi.ggmu@mail.ru

Свидетельство о государственной регистрации средств массовой информации № 1241 от 08.02.2010, выданное Министерством информации Республики Беларусь.

Включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской и биологической отрасли науки (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 04 июля 2005 г., № 101) (в редакции приказа Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 2 февраля 2011 г., № 26).

Издатель — Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Секретариат: *А. В. Пиун*

Редактор: *Т. А. Соколова*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

Подписной индекс: 00550 — для индивидуальных подписчиков; 005502 — для организаций.

Подписано в печать 23.06.2014. Формат 60×84^{1/8}. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,44. Тираж 200 экз. Заказ 160.

Отпечатано в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет», ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель. ЛП № 02330/441 от 04.12.2013.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

И. М. Сквиря Противорецидивная фармакотерапия алкогольной зависимости (обзор литературы).....	7
М. Н. Михасев Организация медицинской помощи пациентам с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (обзор литературы)	11
О. Н. Воловикова, Е. И. Михайлова, Г. Г. Дундарова, Е. Э. Карпенко Лефлуномид: фармакологические особенности (обзор литературы).....	18
Э. Н. Платошкин, С. А. Шут Запор (сообщение 2: Лечение) (обзор литературы).....	21
А. Н. Волченко Многолетняя динамика заболеваемости раком шейки матки и уровень осведомленности о его профилактике среди различных групп населения	25
Н. М. Ермолицкий Эхография с контрастированием: теоретическое приложение или практическая необходимость? (обзор литературы)	31

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

О. Н. Василькова, А. Е. Силин, В. Н. Мартинков, И. Б. Тропашко, К. К. Зекенова, М. В. Жмайлик, Т. В. Мохорт Влияние I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента на диабетическую нефропатию.....	35
Г. П. Адаменко, Е. С. Головки, Е. И. Скребло, Т. В. Тихон Маркеры внутрисосудистого воспаления и профиль цитокинов при артериальной гипертензии.....	40
Е. Л. Цитко, А. Ю. Дворник, Е. В. Цитко Оценка спектральных показателей гемодинамики экстра- и интракраниальных артерий в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы	44
А. А. Печенкин, А. А. Лызилов, Е. И. Скубакова Отдаленные результаты хирургического лечения стенозирующих поражений брахиоцефальных артерий	49
Д. В. Кравченко, Д. К. Новик Оценка эффективности флударабинсодержащих программ химиотерапии у онко- гематологических пациентов.....	53
С. К. Лозовик, Л. А. Хмылко Особенности клиники язвенного колита и болезни Крона у детей, проживающих в Гомельской области	57
А. Н. Лызилов, В. М. Майоров, З. А. Дундаров, Ю. Н. Авижсец Морфологические особенности экстрапанкреатического поражения внутренних органов при остром ферментативном парапанкреатите.....	61
В. Г. Печерский Блокада седалищного нерва подъягодичным и подколенным доступом, выполняемая под УЗ-наведением: сравнение времени развития блокады в зависимости от доступа	67

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

П. В. Белоус Вариантная анатомия пузырной артерии и пузырного протока человека	70
Н. А. Скуратова Эксперимент с плавательной пробой: показатели кардиоинтервалографии крыс в модели ежедневных физических нагрузок	76

В. А. Мельник

Половозрастная динамика показателей сердечно-сосудистой системы и их взаимосвязь с антропометрическими параметрами у городских школьников 81

В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец, В. Ю. Смирнов

Свободные аминокислоты плазмы крови и селезенки при введении животным ацетата свинца и аминокислотно-микроэлементной композиции «тритарг» 87

А. Н. Матарас, Л. Н. Эвентова, Ю. В. Висенберг, Н. Г. Власова

Методический подход оценки индивидуализированных доз внешнего облучения лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС 91

А. С. Князюк, Н. И. Шевченко, Д. Н. Бонцевич

Антибактериальные свойства нового биологически активного хирургического шовного материала 96

А. А. Жукова, Л. А. Будько, П. А. Севостьянов

Сравнительная оценка вегетативной регуляции сердечного ритма у пловцов и гимнастов 100

О. И. Савченко, Т. Н. Кравчук, Д. В. Тапальский, В. А. Филиппова

Антибактериальное действие катионов тяжелых металлов 104

Б. О. Кабешев, Д. А. Зиновкин, Д. Н. Бонцевич, Э. А. Надыров

Влияние хирургического шовного материала, модифицированного наночастицами серебра, на течение воспалительного раневого процесса *in vivo* в условиях микробной контаминации 109

А. А. Печёнкин, А. А. Лызилов, С. Л. Ачинович, Л. А. Мартемьянова

Влияние артериального кровотока на динамику структурных изменений различных пластических материалов в реконструктивной хирургии сосудов 115

М. А. Шабалева, Н. И. Булко, А. К. Козлов

Прогнозирование радиоактивной загрязненности лесной пищевой продукции ¹³⁷Cs и средней дозы внутреннего облучения организма за счет ее употребления 119

К. А. Кидун, Е. К. Солодова, Т. С. Угольник, Р. В. Дорошенко

Стресс-индуцированные изменения антиоксидантного статуса сперматозоидов и морфологии семенников крыс 125

В. С. Школьников, В. А. Тихолаз, Ю. Й. Гуминский

Структурная организация продолговатого и спинного мозга сиамских близнецов 129

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

Л. Г. Соболева, Т. М. Шаршакова

Алгоритм проведения гигиенического аудита выполнения медико-гигиенической программы по формированию у школьников установки на культуру здоровья 136

Ж. И. Трафимчик

Одаренность, талант, гениальность: введение в проблему 140

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

А. А. Пшеничникова, А. В. Галанина, Е. В. Новичков

Клинико-генетические особенности муковисцидоза в Кировской области 145

C O N T E N T S

REVIEWS AND LECTURES

I. M. Skvira Antirelapse pharmacotherapy of alcohol dependence (literature review)	7
M. N. Mikhasev Organization of medical aid to HIV/TB patients (literature review)	11
O. N. Volovikova, E. I. Mikhailova, G. G. Dundarova, E. E. Karpenko Leflunomide: pharmacological characteristics (literature review)	18
E. N. Platoshkin, S. A. Shut Constipation (report 2: Treatment) (literature review).....	21
A.N. Volchenko Dynamics of cervical cancer incidence rate and levels of awareness about its prevention among different population groups	25
N. M. Ermolitsky Contrast-enhanced ultrasound: theoretical appendix or practical necessity? (literature review).....	31

CLINICAL MEDICINE

O. N. Vasilkova, A. E. Silin, V. N. Martinkov, I. B. Tropashko, K. K. Zekenova, M. V. Zhmailik, T. V. Mokhort Effect of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism on nephropathy in diabetic patients	35
G. P. Adamenko, E. S. Golovko, E. I. Skreblo, T. V. Tihon Markers of intravascular inflammation and cytokine profile in arterial hypertension	40
E. L. Tsytko, A. Yu. Dvornik, E. V. Tsytko The assessment of spectral indices of hemodynamics of extra- and intracranial arteries in an acute severe craniocerebral injury	44
A. A. Pechionkin, A. A. Lyzikov, E. I. Skubakova The distant outcomes of surgical treatment for stenosing affection of brachiocephalic arteries.....	49
D. V. Kravchenko, D. K. Novik Assessment of effectiveness of fludarabine-containing chemotherapy programs in onco- hematological patients	53
S. K. Lozovik, L. A. Hmylko Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in children of Gomel region	57
A. N. Lyzikov, V. M. Mayorov, Z. A. Dundarova, Yu. N. Avizhets Morphological features of extrapancreatic lesion of internal organs in acute enzymatic parapancreatitis	61
V. G. Pechersky The blockade of the sciatic nerve by subgluteal and popliteal access performed under ultrasound guidance: comparison of time of the block development depending on the access.....	67

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

P. V. Belous Variant anatomy of the cystic artery and cystic duct	70
N. A. Skuratova Swimming test experiment: cardiointervalography indices in rats in modelled daily physical exercise.....	76
V. A. Melnik The sex and age dynamics of cardiovascular parameters and their interconnection with anthropometric parameters in city schoolchildren	81

V. M. Sheibak, A. Yu. Pavliukovets, V. Yu. Smirnov Free aminoacids of blood plasma and spleen in administration of lead acetate and amino acid-microelement composition «tritarg» into animals.....	87
A. N. Mataras, L. N. Eventova, Yu. V. Visenberg, N. H. Vlasova Methodological approach to the assessment of individualized external dose in people affected after the Chernobyl accident.....	91
A. S. Kniaziuk, N. I. Shevchenko, D. N. Bontsevich Antibacterial properties of new biologically active surgical sutures	96
A. A. Zhukova, L. A. Budko, P. A. Sevostyanov The comparative assessment of vegetative regulation of heart rhythm in swimmers and gymnasts	100
O. I. Savchenko, T. N. Kravchuk, D. V. Tapalsky, V. A. Filipova Antibacterial effect of cations on heavy metals.....	104
B. O. Kabeshev, D. A. Zinovkin, D. N. Bontsevich, E. A. Nadyrov The effect of surgical suture material modified with silver nano-particles on the course of inflammatory wound process <i>in vivo</i> in microbial contamination.....	109
A. A. Pechionkin, A. A. Lyzikov, S. L. Achinovich, L. A. Martemyanova The influence of arterial blood flow on the dynamics of structural changes of various patch materials for reconstructive vascular surgery	115
M. A. Shabaleva, N. I. Bulko, A. K. Kozlov Prediction for ¹³⁷ Cs radioactive contamination of forest food products and average internal dose of organism exposure due to their consumption.....	119
K. A. Kidun, E. K. Solodova, T. S. Ugolnik, R. V. Doroshenko Stress-induced changes of antioxidant activity of sperm and morphology of testis	125
V. S. Shkolnikov, V. O. Tikholaz, Yu. Y. Guminskiy Structural organization of spinal cord and medulla oblongata in siamese twins.....	129

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

L. G. Soboleva, T. M. Sharshakova Algorithm of hygiene audit the execution of health hygiene medical-hygienic programme formation at schoolchildren installation on a culture of health	136
Zh. I. Trafimchik Endowment, talent, genius: introduction to the problem	140

NEW TECHNOLOGIES

A. A. Pshenichnikova, A. V. Galanina, E. V. Novichkov Clinical and genetic features of cystic fibrosis in Kirov region	145
--	-----

УДК 116.89-008.441.13-036.87-085

**ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ
(обзор литературы)****И. М. Сквиря****Гомельский государственный медицинский университет**

Проблема лечения алкоголизма остается чрезвычайно актуальной в связи с масштабами его распространения, величиной экономических, экологических, демографических и нравственных потерь, что представляет серьезную угрозу здоровью, благополучию, стабильности и развитию общества. Еще более эта проблема усугубляется тем, что при всем многообразии подходов и технологий конечная эффективность терапии пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ), определяемая длительностью ремиссии, продолжает оставаться совершенно недостаточной, прежде всего, из-за рецидивоопасных клинических ситуаций, лежащих в основе срывов и рецидивов АЗ. Обзор литературы посвящен состоянию фармакологической профилактики рецидивов АЗ.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, ремиссия, срыв, рецидив, фармакотерапия.

**ANTIRELAPSE PHARMACOTHERAPY OF ALCOHOL DEPENDENCE
(literature review)****I. M. Skvira****Gomel State Medical University**

The problem of treatment for alcohol addiction stays extremely topical due to its prevalence and extent of economic, environmental, demographic and moral losses, which is a serious threat to health, safety, stability and development of the society. This problem is worsened by the fact that despite the variety of approaches and techniques the ultimate effectiveness of the treatment of patients with alcohol dependence (AD), determined by the duration of remission, stays completely inadequate, primarily due to relapse-dangerous clinical situations underlying failures and AD relapse. The literature review deals with pharmacological prevention of AD relapse.

Key words: alcohol dependence, remission, breakdown, relapse, pharmacotherapy.

С целью фармакологической стабилизации ремиссии алкогольной зависимости (АЗ) применялся весь арсенал психотропных средств, назначение которых рекомендовано проводить в зависимости от выраженности психопатологических расстройств [1], отдавая предпочтение транквилизаторам [2, 3] и антидепрессантам [4–8].

Транквилизаторы оказывают универсальное воздействие на различные психопатологические проявления невротической структуры, в итоге являются наиболее мощными адаптогенами из психотропных средств [9]. Но назначение транквилизаторов пациентам с АЗ ограничено аддиктивным потенциалом последних [5, 8]. В связи с этим рекомендовано при лечении зависимостей с использованием транквилизаторов: тщательный подбор пациентов, строгие показания; начинать с минимальных доз; назначать не более чем на 10 дней подряд, при дальнейшем назначении делать терапевтические окна по 3–4 дня; дополнять психотерапией и социотерапией; пожилым и соматически ослабленным больным назначать транквилизаторы без активных метаболитов; постоянно наблюдать больных, которых лечили с использованием транквилизаторов [2].

Применение у лиц с АЗ антидепрессантов трициклической структуры и ингибиторов мо-

ноаминоксидазы осложнено в связи с множественными побочными эффектами и нежелательными интеракциями (потенцирование алкоголя, холинолитический делирий, судорожный синдром, кардиотоксичность, тираминовые осложнения на красное вино и пиво) [8]. Предпочтительнее использовать для лечения лиц с АЗ антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [4–6, 8–13].

По многочисленным данным родоначальник СИОЗС феварин (флувоксамин), обладающий не только тимоаналептическим, но и вегетостабилизирующим и анксиолитическим эффектами действия, остается самым предпочтительным антидепрессантом при лечении АЗ в силу коморбидности последнего с депрессиями, в структуре которых имеются тревожные, фобические и сомато-вегетативные расстройства [5, 7, 8].

Однако в одном зарубежном исследовании при сравнительном использовании в ремиссии феварина и флуоксетина через 90 дней от начала лечения отмечено снижение выраженности симптомов страха и депрессии при приеме только флуоксетина [14].

Клинические эффекты представителя СИОЗС пароксетина (паксила, рексетина) представляются перспективными для наркологической

практики, поскольку препарат эффективно купирует депрессивные состояния, развивающиеся в структуре постабстинентных нарушений, обладает наибольшей активностью в отношении дисфорических феноменов, повышает комплаентность [5, 6]. Рексетин показал себя эффективным и безопасным средством противорецидивной, антикревированной терапии [5, 6]. Кроме того, пароксетин является одним из немногих антидепрессантов, улучшающих сон в постабстинентном периоде [6].

Учитывая особую значимость диссомнических расстройств на ранних этапах формирования ремиссии, предложено использовать антидепрессант с выраженной гипногенностью — миртазапин (ремерон) [5].

Успешно апробирован в терапии депрессивных расстройств на этапе формирования ремиссии метаболический препарат с тимоаналептической активностью — адеметионин (гептрал). Но его действие на купирование патологического влечения к алкоголю (ПВА) незначительно [5].

Тианептин (коаксил) располагает более выраженным стимулирующим компонентом по сравнению с гептралом, нормализует поведение пациентов в период абстиненции [5]. Коаксил считали эффективным антидепрессантом с превосходным профилем переносимости для лечения пациентов с АЗ, который может активно использоваться как в качестве единственного патогенетического средства, так и в комплексных терапевтических программах [4]. Однако в связи с негативными воздействиями в организме и во избежание развития ятрогенной токсикомании лечение коаксилом должно производиться избирательно и короткое время, под тщательным контролем, а его реализация через аптечную сеть строго регламентирована [15].

С целью коррекции психических и поведенческих расстройств, редукции ПВА в ремиссии предлагается использовать нейролептики [1, 7, 8]. В последние годы рекомендуются атипичные нейролептики, имеющие минимум побочных действий и осложнений, в частности, флуанксол, сульпирид [5], рисперидон (рисполепт), кветиапин [8]. На начальном этапе становления ремиссии АЗ нейролептики эффективно купируют тревогу, инсомнию, дисфорию, нивелирует алкогольную мотивацию и поведенческие нарушения, при комплексной терапии способствуют формированию более качественной и продолжительной ремиссии [7, 8].

Учитывая, что некоторые лекарственные препараты (пирацетам, оксипутират натрия, инстенон и другие), положительно воздействуют на метаболизм клеток, улучшая интегральные психические функции, ряд авторов указывает на целесообразность метаболической терапии пациентов с алкогольной зависимостью в период ремиссии [7, 8, 15–17].

Дальнейшим развитием адаптационно-метаболического направления при лечении алкогольной болезни стало создание фармакотерапевтической технологии «Композит» [15] и разработка комплексной программы лечения и реабилитации с учетом взаимосвязи метаболических нарушений с основными клиническими проявлениями алкогольной зависимости [18].

Учитывая пароксизмальный характер наркологических заболеваний [8, 19], находит обоснование применение антиконвульсантов во время ремиссии АЗ, как средств подавления ПВА [5, 7, 8, 10, 15, 20]. В частности, рекомендованы карбамазепин (финлепсин) — в комплексной поддерживающей терапии лиц с АЗ в период ремиссии [5, 8, 10, 15], препараты вальпроевой кислоты [19], топирамат [20]. Особенно показано в ремиссии дифференцированное назначение карбамазепина — для профилактики запойных форм пьянства, с подбором дозы препарата с учетом адаптационной напряженности, определяемой по формуле белой крови [21].

В то же время имеется сообщение, что дополнительное назначение карбамазепина при длительном лечении нейролептиками может индуцировать развитие злокачественного нейролептического синдрома [22].

С учетом роли нарушений катехоламинерной системы мозга при алкогольной зависимости предложено использовать апоморфин в малых дозах, не вызывающих аверсивных реакций, но снижающих синтез дофамина [1, 19], а также агонист дофаминовых рецепторов типа D2 бромокриптин [8].

Традиционно на поддерживающем этапе лечения АЗ применяли сенсibiliзирующие к алкоголю фармакологические средства (метронидазол, никотиновая кислота, фуразолидон, цитрат-карбамид кальция) [7, 8, 15].

Особенно широко с середины XX века в наркологической практике использовался дисульфирам (тетурам, эспераль), действие которого обосновано аверсивным эффектом, возникающим из-за ингибирования альдегиддегидрогеназы, катализирующей окисление ацетальдегида — продукта окисления этанола, оказывающего токсическое действие. Употребление алкоголя на фоне действия дисульфирама приводит к ацетальдегидной интоксикации и аверсивным эффектам [1, 7, 8, 23]. Разработаны и применяются на практике разнообразные схемы приема препарата для поддерживающей и противорецидивной терапии АЗ [1, 7, 8].

Несмотря на продолжительное использование этого лекарственного средства в лечении алкоголизма, эффективность его применения для поддержания длительности и тем более качества ремиссии остается под вопросом. В рандомизированных контролируемых испытаниях, выпол-

ненных в США, было показано, что в отсутствие непосредственного контроля за приемом препарата дисульфирам не отличается значимо по клинической эффективности от плацебо, что, возможно, обусловлено в первую очередь низким комплаенсом с проводимой терапией [24]. В случаях обеспечения контроля комплаенса и использования специального вознаграждения больных за регулярный прием дисульфирама эффективность лечения пациентов с АЗ, как было установлено в двойном слепом рандомизированном, плацебо-контролируемом с двойной маскировкой исследовании, существенно повышалась [25].

В качестве альтернативы подобным методам улучшения комплаенса было предложено использовать пролонги дисульфирама в виде имплантантов [26]. В частности, описан опыт успешного применения пролонга дисульфирама «Тетлонг-250», который, по данным авторов, почти не имеет побочных действий и осложнений и при комплексном лечении позволяет достичь шестимесячной ремиссии более чем у 70 % больных [27].

Несмотря на доказанную эффективность дисульфирама, он не стал лекарственным средством для широкого применения с целью стабилизации ремиссии. Многолетний опыт показал, что применение дисульфирама целесообразно только в тех случаях, когда пациент имеет высокую мотивацию к лечению, прочные семейные (родственные) связи и поддержку [28]. Его применение следует максимально усиливать психотерапевтическим радикалом [7]. Как отмечал А. Л. Гамбург с соавторами (1983), «нейтральная» плацеботерапия и прием плацебо с суггестивной надбавкой у лиц с АЗ давали ремиссию чаще, чем дисульфирам при внутреннем приеме и столь же часто, как имплантированный внутримышечно «Эспераль» [29]. «Эспераль» — это психотерапия на 99,9 %, отмечал Н. Н. Иванец (2000) [30].

Установлен достаточно высокий риск развития серьезных осложнений, связанных с длительным приемом дисульфирама [31].

В связи с этим объясняется интерес наркологов к появившемуся комбинированному препарату ливевин, содержащему в своем составе кроме дисульфирама никотинамид и аденин. Такое сочетание обеспечивает выраженные проявления алкоголь-дисульфирамовой реакции при малых дозах препарата и алкоголя, уменьшает токсичность дисульфирама, что сокращает риск возникновения побочных эффектов, авитаминозов, позволяет длительно принимать препарат, добываясь более стабильных ремиссий [8].

В многочисленных лабораторных и клинических исследованиях убедительно продемонстрирована роль системы эндогенных опиоидных нейропептидов в эйфоризирующем и подкреп-

ляющем действии этанола [8, 12, 20, 32, 33, 34]. В настоящее время во многих странах мира официально зарегистрирован антагонист опиоидных рецепторов налтрексон (налтрекс в странах СНГ) как лекарственное средство для лечения алкоголизма [8, 15, 35]. Основным эффектом налтрексона при лечении пациентов с АЗ сводится к уменьшению вызываемой алкоголем эйфории, вследствие чего ослабевает влечение к алкоголю и уменьшается его употребление [36]. Продemonстрировано, что налтрексон эффективнее, чем плацебо, стабилизировал ремиссию и предотвращал наступление развернутого рецидива АЗ после единичного эпизода употребления алкоголя [12, 33, 36]. В настоящее время высокую полезность антагонистов опиоидных рецепторов для стабилизации ремиссии и противорецидивного лечения пациентов с АЗ, подтверждают многие авторы [7, 8, 12, 15, 17, 34, 35, 37, 38, 39, 40].

Следует отметить, что результат лечения налтрексоном почти во всех исследованиях учитывался только после 12-недельного курса фармакотерапии. Результат мультицентрового исследования показал, что эффективность перорального налтрексона ослабевает с течением времени [34]. Возможно, это происходит вследствие выраженных побочных действий препарата, что снижает комплаенс и приводит к неэффективности лечения налтрексоном [37]. Есть мнение, что эффективность действия налтрексона снижается еще и потому, что, являясь пептидом, при энтеральном введении налтрексон легко разрушается. Поэтому, чтобы обойти эту проблему, было предложено повторное введение налтрексона производить интраназально [39].

В 2005 г. в США был разрешен к применению налтрексон пролонгированного действия, специально разработанный для лечения пациентов с АЗ, «Вивитрол» [41]. Согласно литературным данным, фармакокинетические характеристики вивитрола существенно отличаются от пероральной формы антагонистов опиоидных рецепторов [42]. Преимуществами вивитрола являются отсутствие ежедневных пиков концентрации и сниженный синтез производных, что позволяет предполагать значительное улучшение комплаенса, лучшую эффективность и переносимость препарата с минимальной гепатотоксичностью.

За прошедшее время с момента начала применения эффективность вивитрола в лечении пациентов с АЗ была подтверждена в многочисленных исследованиях [8, 41, 43]. Однако оптимизм врачей стран СНГ снижается из-за того, что экономические затраты для многих пациентов наших стран, необходимые для длительного поддерживающего лечения антагонистами опиоидных пептидов, чрезвычайно велики.

В лабораторных исследованиях было выявлено, что вещество, сходное по структуре с ГАМК и таурином — ацетил-гомотауринат кальция (акампросат), вызывает дозозависимое уменьшение потребления этанола животными и полностью подавляет его в дозе 400 мг/кг. В настоящее время этот препарат официально зарегистрирован в качестве средства для лечения алкоголизма в большинстве стран Европы, а также в Австралии и ЮАР. Катамнестические исследования продемонстрировали эффективность данного препарата в продлении ремиссии в первые шесть месяцев воздержания [44]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что из всех изученных препаратов, по-видимому, подтвердился терапевтический потенциал акампросата [8, 44]. Но как и с антагонистами опиоидных пептидов, акампросат для поддерживающего лечения необходимо принимать длительно (не менее 3 месяцев), что опять-таки для стран СНГ затруднительно из-за цены препарата.

Новые перспективы в лечении АЗ, формировании ремиссии и профилактике рецидивов открываются в связи с доказательством (на основе научных исследований с использованием протонной магнитно-резонансной спектроскопии для количественного определения глутамата) связи глутаматергической системы с системой награды в мозге [45].

Еще большую надежду подает для пациентов с АЗ возможность применения в будущем заместительной терапии с помощью N-метил-D-аспартата (NMDA) [40].

Прогнозируется, что комплексное использование сенсibiliзирующей терапии, в частности, комбинации тетурама с 4-метилпиразолом и флуоксетином [46], агонистов и антагонистов дофамина, опиоидных антагонистов, серотонинергических агентов, НАМК-ергических препаратов, N-метил-D-аспартата (NMDA), обоснованное достижениями в изучении патогенеза АЗ, открывает новые возможности в фармакотерапии этого заболевания в период становления ремиссии [8, 11, 38, 40].

Для решения проблемы повышения комплайенса имеется испытанный способ в психиатрии: создание пролонгированных форм препаратов, что нашло в последние годы применение и в наркологии (эспераль, вивитрол). Кроме этого, в литературных источниках имеются предложения назначать противорецидивное лечение короткими курсами, только в период обострения ПВА или попадании пациента в условия, связанные с возможным употреблением алкоголя (угрозы срыва и рецидива) [35]. Учитывая наличие у лиц с АЗ особых периодов риска рецидива алкоголизации, предложено дискретное использование лекарств прерывистыми курсами («пульсами») с учетом сроков моделируемого (заранее внушаемого вра-

чом) обострения ПВА [47], что весьма любопытно, но не бесспорно, так как такая тактика противоречит стратегической задаче терапии — как можно быстрее полностью дезактуализировать ПВА. Разработка пролонгированных форм препаратов решает проблему комплайенса, но мало применима из-за высокой цены некоторых высокоэффективных лекарств. Кроме того, медикаментозная терапия может служить причиной аллергии больного, вызывать привыкание к лекарственным препаратам. Взаимодействие в организме больного алкоголя и продуктов его метаболизма с лекарственными препаратами, например с тетурамом или транквилизаторами, — тоже одна из причин осложнений фармакотерапии [5, 8, 15, 31, 35]. Отмечается, что и новые, с минимумом клинически заметных побочных действий психотропные препараты, тоже не безопасны, так как могут вступать в метаболические лекарственные взаимодействия на уровне Р-цитохромовой системы в печени, и этот механизм лекарственных взаимодействий изучен не до конца [48, 49].

Таким образом, адекватное по показаниям комплексное применение медикаментозных средств позволяет стабилизировать ремиссионное воздержание у пациентов с алкогольной зависимостью [5, 6, 7, 8, 15, 35, 40]. Однако, несмотря на многочисленные разработки и внедрения в практику новых препаратов и схем лечения, эффективность терапевтического воздействия при лечении пациентов с алкогольной зависимостью в период ремиссии остается недостаточной. Общие принятые методики лечения предусматривают многоэтапное и длительное проведение массивной лекарственной терапии, что не всегда устраивает пациентов, в итоге резко снижается комплайенс, из-за чего не всегда удается достичь желаемого эффекта при ведении пациентов с алкогольной зависимостью в период ремиссии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Морозов, Г. В. Алкоголизм / Г. В. Морозов, Н. Н. Иванец. — М.: Медицина, 1983. — С. 342.
2. Мысько, Г. Н. Транквилизаторы: современные аспекты применения в наркологической практике / Г. Н. Мысько // Довженківські читання: Матер. нак.-практ. конф. «Проблема рецидиву в сучасній наркології». — Харків, 2009. — С. 120–124.
3. GP's attitudes to benzodiazepine and Z-drug prescribing: a barrier to implementation of evidence and guidance on hypnotics / A. N. Siritwardena [et al.] // Brit. J. Gen. Pract. — 2006. — Vol. 56. — P. 964–967.
4. Клинические аспекты использования коаксила (тианептина) в наркологической практике / А. С. Лобачева [и др.] // Вопросы наркологии. — 2005. — № 3. — С. 13–23.
5. Байкова, И. А. Клиника и лечение алкогольной депрессии / И. А. Байкова, А. А. Головач // Психотерапия и психиатрия. — 2010. — № 12 (32). — С. 25–31.
6. Минко, А. И. Проблемы в связи с употреблением алкоголя (в практике семейного врача) / А. И. Минко, И. В. Линский // «Новости медицины и фармации». — 2010. — № 15 (335). — С. 11.
7. Альтшулер, В. Б. Алкоголизм / В. Б. Альтшулер — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 264 с.
8. Алкоголизм: руководство для врачей / Под ред. Н. Н. Иванца, М. А. Винниковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 856 с.
9. Роль афобазола в становлении ремиссии при лечении методом А. Р. Долженко лиц с малопрогредиентным алкоголизмом / А. П. Закревский, [и др.] // Довженківські читання: Ма-

- тер. наук.-практ. конф. «Проблема рецидиву в сучасній наркології». — Харків, 2009. — С. 101–105.
10. *Минко, А. И.* Наркология. Новейший справочник / А. И. Минко, И. В. Линский — М.: Эксмо, 2004. — 736 с.
11. *Сосин, И. К.* Алкогольная тревога (Монография) / И. К. Сосин, Е. Ю. Гончарова, Ю. Ф. Чуев // — Харьков: Коллегиум, 2008. — 752 с.
12. *Сиволап, Ю. П.* О рациональном лечении алкогольной зависимости / Ю. П. Сиволап // Тезисы Всероссийской науч.-практ. конф. с межд. участ. «Психическое здоровье населения как основа национальной безопасности России» в Казани 13–15 сентября 2012 года. Под ред. проф. И. Г. Незнанова, проф. К. К. Яхина. — СПб., 2012. — С. 150–151.
13. *Measom, M.O.* Misuse of naltrexone / M.O. Measom // *J. Clin. Psychiatry*. — 1996. — Vol. 57, № 10. — P. 488–489.
14. *SSRIS in alcoholism: Fluvoxamine vs fluoxetine in alcoholic patients / L. Janiri [et al.] // Biol. Psychiat.* — 1997. — Vol. 42, № 1 (Suppl.) — P. 355.
15. *Артемчук, А. Ф.* Экологические основы коморбидности аддиктивных заболеваний / А. Ф. Артемчук, И. К. Сосин, Т. В. Чернобровкина. Под ред. д.м.н. проф. Т. В. Чернобровкиной. — Харьков: Коллегиум, 2013. — 1148 с.
16. Метаболическая терапия при алкоголизме / В. В. Лелевич [и др.] // Медицинские новости. — 2001. — № 2. — С. 12–15.
17. *Бараненко, О. В.* Комбінована протирецидивна терапія алкогольної залежності за допомогою цитопротекторів та блокувальних опіатних рецепторів / О. В. Бараненко, Т. І. Пчелінцева // Матер. XI-ї наук.-практ. конф. з міжн. участю «Довженківські читання: реалістичні цілі лікування та якість життя хворих наркологічного профілю». — Харків: Плектра, 2010. — С. 18.
18. *Животовська, Л. В.* Корекція метаболічних порушень у пацієнтів з алкогольною залежністю / Л. В. Животовська // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — Одеса, 2011. — № 1 (19) — С. 66–69.
19. Кіндлінг в патогенезі наркологічних захворювань / Е. В. Мельник [и др.] // Одеський медичний журнал. — 2003. — № 6 (80). — С. 45–47.
20. Using Topiramate or Naltrexone for the Treatment of Alcohol-Dependent Patients / G. Flo'rez [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. — 2008. — Vol 32, № 7. — P. 1251–1259.
21. Диференційоване застосування карбамазепіну для лікування запійних станів при алкоголізмі: Межодичні рекомендації / І. К. Сосин [и др.]. — Харків: ХМАПО, 2002. — 19 с.
22. Addition of carbamazepine to long-term treatment with neuroleptics may induce neuroleptic malignant syndrome / K. Nisijima [et al.] // *Biol. Psychiatry*, 1998. — Т. 44, № 9. — P. 930–932.
23. *Пронько, П. С.* Концентрация ацетальдегида в крови у интактных крыс при алкогольной интоксикации и действии ингибиторов альдегиддегидрогеназы / П. С. Пронько, А. Б. Кузьмич, С. М. Зиматкин // Вопросы наркологии. — 1993. — № 3. — С. 40–42.
24. Disulfiram treatment of alcoholism: A Veterans Administration cooperative study / R. K. Fuller [et al.] // *Journal of the American Medical Association* — Association, 1986. — Vol. 256, № 11. — P. 1449–1455.
25. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое с двойной маскировкой исследование эффективности дисульфирама и цианамиды в лечении больных алкогольной зависимостью / В. А. Бернцев [и др.] // Матер. науч.-практ. конф. с межд. участ.: «Мир аддикций: химические и нехимические зависимости, ассоциированные психические расстройства» в СПб-е 29–30 ноября 2012 г. — СПб., 2012. — С. 17–18.
26. *Wieser, S.* Alcoholismus / S. Wieser // *Psychiatr. und neurol. Komplik.* — *Fortscr. Neurol. Psychiat.*, 1965. — Vol. 33, № 7. — P. 349–409.
27. Опыт противорецидивной терапии больных алкогольной зависимостью с помощью препарата «Тетлонг-250» / Б. Г. Собетов [и др.] // «Вісник психіатрії та психофармакотерапії». — Одеса, 2006. — № 1 (9). — С. 125–127.
28. *Евсегнеев, Р. А.* Психиатрия для врача общей практики / Р. А. Евсегнеев. — Минск: Беларусь, 2001. — 430 с.
29. Некоторые аспекты современного лечения больных хроническим алкоголизмом / А. Л. Гамбург [и др.] // *Журн. невропатол. и психиатр.* им. С. С. Корсакова. — 1983. — Т. 83, Вып. 2. — С. 253–257.
30. *Иванец, Н. Н.* Лечение алкоголизма / Н. Н. Иванец. — В кн.: Лекции по наркологии. Изд. второе, перераб. и расширенное; под ред. Н. Н. Иванца. — М.: «Ноллидж», 2000. — 448 с.
31. Acute encephalopathy and polyneuropathy after disulfiram intoxication / M. Zorzon [et al.] // *Department of Neurology, University of Trieste, Cattinara Hospital, Italy: Alcohol-Alcohol*. — 1995. — Vol. 30, № 5. — P. 629–631.
32. *Swift, R. M.* Effect of naltrexone on human alcohol consumption / R. M. Swift // *Department of Psychiatry, Roger Williams Medical Center, Providence, USA: J. Clin. Psychiatry*. — 1995. — Vol. 56, Suppl. 7. — P. 24–29.
33. Efficacy of Extended-Release Naltrexone in Alcohol-Dependent Who are Abstinent Before Treatment / S. S. O'Malley [et al.] // *Clin. Psychopharm.* — 2007. — Vol. 27, № 5. — P. 507–512.
34. The Declining Efficacy of Naltrexone Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorders Over Time: A Multivariate Meta-Analysis / A. C. Del Re [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2013. — Vol. 37, № 6. — P. 1064–1068.
35. *Сосин, И. К.* Наркология (Монография) / И. К. Сосин, Ю. Ф. Чуев. — Харьков: Коллегиум, 2005. — 800 с.
36. *Soyka, M.* Kinische Erfahrungen mit Naltrexon in der alcohol abhaengigkeit / M. Soyka // *Psycho*. — 1996. — № 6. — P. 429–433.
37. Hersh, D. Naltrexone treatment of comorbide alcohol and cocaine use disorders / D. Hersh, J. R. van Kirk, H. R. Kranzler // *Psychopharmacology (Berl)*. — 1998. — Vol. 139. — P. 44–52.
38. *Johnson, B. A.* Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings / B. A. Johnson, N. Ait-Daoud // *Psychopharmacology*. — 2000. — Vol. 149, № 4. — P. 327–344.
39. *Надеждин, А. В.* Возможность применения низких доз налоксона при лечении героиновой наркомании / А. В. Надеждин, С. В. Литвинова, Е. Ю. Тетенова // *Журн. невропат. и психиатрии*. — 2006. — № 1. — С. 56–57.
40. *Spanagel, R.* New Pharmacological Treatment Strategies for Relapse Prevention / R. Spanagel, V. Vengeliene // *Behavioral Neurobiology of Alcohol Addiction*. — 2013. — Vol. 13. — P. 583–609.
41. Effect of long-acting injectable Naltrexone on Quality of Life / H. R. Kranzler [et al.] // Интернет-ресурс: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X>.
42. *Harris, K. M.* Trends in naltrexon use among members of a large private health plan / K. M. Harris, A. De Vries, K. Dimidjian // *Psychiatr Serv*. — 2004. — Vol. 55 (3). — P. 221.
43. Варианты терапевтических ремиссий у больных алкогольной зависимостью в процессе лечения вивитролом / Т. В. Агибалова [и др.] // *Наркология*. — 2012. — Т. 11, № 6. — С. 70–74.
44. Acamprosate: Recent Findings and Future Research Directions / K. Mann [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. — 2008. — Vol 32, № 7. — P. 1105–1110.
45. Craving in Alcohol-Dependent Patients After Detoxification Is Related to Glutamatergic Dysfunction in the Nucleus Accumbens and the Anterior Cingulate Cortex / J. Bauer [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. — 2013 — Vol. 38. — P. 1401–1408.
46. Влияние комплексного введения 4-метилпиразола, флуоксетина и тетурама на потребление этанола белыми крысами // М. Л. Ловат [и др.] // *Вопросы наркологии*, 2005. — № 3. — С. 51–56.
47. *Шевцов, А. В.* Пульс-терапия как вариант противорецидивного лечения наркологических заболеваний / А. В. Шевцов // *Наркология*. — 2005. — № 2. — С. 65–68.
48. *Парамов, О. В.* Профілактика небезпечних взаємодій лікарських засобів для лікування хворих з психічними розладами / О. В. Парамов // *Український вісник психоневрології*. — 2011. — Т. 19, Вып. 3 (68). — С. 61–63.
49. *Spino, E.* Blackwell Publishing Fundamental / E. Spino, M. G. Skordo, K. D'Arrigo // *Clinical Pharmacology*. — 2003. — № 17. — P. 517–538.

Поступила 12.02.2014

УДК 614.2:616.15-036.88(470+571)

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ (обзор литературы)

М. Н. Михасев

Гомельский государственный медицинский университет

В Республике Беларусь действует эффективная система противотуберкулезной помощи, о чем свидетельствуют успехи отечественной фтизиатрии, достигнутые за последние 6–7 лет. Частью этой системы является орга-

низация выявления, диагностики и лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. В оказании медицинской помощи данному контингенту больных участвуют фтизиатры, инфекционисты, бактериологи, психиатры, наркологи, совместная работа которых позволяет добиться хороших результатов лечения. Однако низкий уровень приверженности к лечению ведет к высокому уровню выпадения пациентов из этого процесса. Проведен анализ публикаций, посвященных организации медицинской помощи больным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Ключевые слова: ВИЧ-ассоциированный туберкулез, ВИЧ-инфекция, туберкулез, ВИЧ/ТБ.

ORGANIZATION OF MEDICAL AID TO HIV/TB PATIENTS (literature review)

M. N. Mikhasev

Gomel State Medical University

The Republic of Belarus has an effective system of anti-tuberculosis aid, which is proved by the achievements of national phthisiology for the past 6–7 years. The system includes organization of detection, diagnosis and treatment for HIV-associated tuberculosis. The medical aid to this cohort of patients is rendered by phthisiatricians, infectious disease specialists, bacteriologists, psychiatrists, narcologists, whose joint work makes it possible to achieve good treatment results. However the low level of treatment adherence leads to wide-spread dropping out of patients from this process. We analyzed the publications dealing with the organization of medical aid to HIV/TB patients.

Key words: HIV-associated tuberculosis, HIV-infection, tuberculosis, HIV-TB.

Введение

По данным официальной статистики, на территории Республики Беларусь за период 1987–2013 гг. зарегистрировано 15711 случаев ВИЧ-инфекции, в Гомельской области — 7567 случаев. Количество людей, живущих с ВИЧ, на территории Республики Беларусь — 5464 человека. Показатель распространенности на 100 тыс. населения — около 382, тогда как в 2005 г. он составлял 338 на 100 тыс. населения. По оценочным данным национальных экспертов, реальное количество белорусских граждан, инфицированных ВИЧ, в 3 раза превосходит данные официальной статистики и уже в 2007 г. составляло 25 тыс. человек. За последние 6 лет число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь увеличилось в 1,7 раза, а число ВИЧ/ТБ — более чем в 10 раз [3].

Цель исследования

Актуальность исследования обусловлена тем, что заболеваемость ВИЧ-инфекцией во всем мире, в том числе в Республике Беларусь имеет тенденцию к росту. При этом быстрыми темпами увеличивается число заболевших среди лиц молодого возраста. Стало очевидным, что наряду с социальными и медицинскими вопросами, изучением психического и наркологического статуса требуется изучение психологических закономерностей и особенностей личности людей, инфицированных ВИЧ. Одним из приоритетных направлений является изучение особенностей личности ВИЧ-инфицированных, ее социально-психологических характеристик.

До настоящего времени не изучены факторы риска заболевания туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией, не оценено состояние организации профилактики туберкулеза среди этих

лиц, качество медицинского обслуживания таких больных. Автор не нашел и данных о социологических исследованиях среди больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Таким образом, актуальность исследования определяется необходимостью разработки и обоснования системы организации медицинской помощи больным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Материалы исследования

Изучены публикации в отечественных и зарубежных научных изданиях, материалы семинаров и конференций, посвященных вопросам оптимизации организации медицинской помощи больным ВИЧ/ТБ.

Результаты и обсуждения

В условиях эпидемии ВИЧ/СПИДа рост заболеваемости туберкулезом (ТБ) остается глобальной проблемой, так как ВИЧ-инфекция является одним из наиболее мощных факторов риска перехода латентного инфицирования *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) к активному туберкулезному процессу [24].

В конце 2006 г. 39,5 млн. человек в мире были ВИЧ-инфицированы, от СПИДа умерло 2,9 млн. человек [37]. Максимальные показатели инфицированности отмечены в странах Африки, Юго-Восточной Азии и Восточной Европы, причем большинство из них приходится на возрастную группу 15–49 лет. Почти треть ВИЧ-инфицированных в мире также инфицированы микобактерией туберкулеза, а в странах Африки, расположенных южнее Сахары, микст инфицированности МБТ среди ВИЧ-инфицированных доходит до 60 % [32].

Последствия данного сочетания (ТБ и ВИЧ/СПИД) оказывают негативное влияние на выполнение противотуберкулезных программ

в наиболее пострадавших, странах [36]. Ежегодный риск развития активного ТБ среди лиц, инфицированных как ВИЧ, так и ТБ, составляет от 5 до 15 % и зависит от степени иммунодепрессии [32]. В некоторых странах ВИЧ-инфекция повысила заболеваемость ТБ в 5 раз [20]. В Республике Беларусь (РБ) и России предпосылкой для повышенной заболеваемости ТБ ВИЧ-инфицированных является почти 100 % зараженность МБТ взрослого населения. Присоединяющаяся в этих условиях ВИЧ-инфекция вызывает переход инфицированности МБТ в болезнь, которая в силу отсутствия иммунитета у ВИЧ-инфицированного пациента неудержимо прогрессирует и в большинстве случаев заканчивается летальным исходом [1]. Так, в 2001 г. из 9 млн. впервые выявленных больных туберкулезом, в мире 10 % оказались ВИЧ-инфицированными. В Гомельской области в 2007–2012 гг. данный показатель колебался от 11,3 до 13,6 %, а в 2013 г. он составил 14,3 %. Заболеваемость ВИЧ-инфицированных туберкулезом превысило таковую в популяции в 7–8 раз, а показатель болезненности — в 5 раз.

У 30 % лиц, перенесших ТБ, формируются остаточные пост-туберкулезные изменения, которые на фоне ВИЧ-инфекции становятся источником его реактивации [19].

В настоящее время в мире ВИЧ/СПИД является самой распространенной причиной смертности среди молодых людей, и ТБ при этом играет главную роль [30]. По оценкам ВОЗ, в мире 13 % смертей среди ВИЧ-инфицированных лиц обусловлены ТБ [36]. Анализ контингента больных ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в России показал, что на поздних стадиях ВИЧ-инфекции ТБ развивается более чем в 50 % случаев, при этом госпитальная смертность достигает 43–89 % [9]. Зарегистрирован также высокий процент больных ВИЧ/ТБ, имеющих лекарственную устойчивость, которая составляет 69 % [2].

Проблема двойной инфекции — ВИЧ/ТБ изучается за рубежом уже более 25 лет. Несмотря на проведенные многочисленные рандомизированные исследования в странах Европы, США, Африки, сочетание двух инфекционных агентов ставит перед исследователями все новые вопросы [26, 29, 33]. Многие авторы делают прогноз в отношении комбинированной патологии ТБ и ВИЧ-инфекции исключительно неблагоприятным. Отсутствие надежных и доступных методов раннего выявления и профилактики ТБ у ВИЧ-инфицированных позволяет отнести эту проблему к одной из самых актуальных на современном этапе [4, 21].

Данные о частоте одновременного выявления ВИЧ и ТБ в регионах Российской Федерации разнятся в значительной степени — от 1,1–5,9 % [8, 10] до 30,9 % [5, 16]. Социальные группы

риска по развитию ВИЧ-ассоциированного ТБ отличаются в различных регионах. Одни авторы сходятся во мнении, что основными контингентами совместной инфекции ВИЧ и ТБ являются гомосексуалисты и внутривенные наркоманы [1, 22, 31]. Другие относят сюда безработных, мигрантов, наркоманов, лиц, находящихся или прибывших из мест лишения свободы [15, 18].

В Республике Беларусь первые работы, посвященные проблеме ВИЧ/ТБ, опубликованы в 2003 г. В большинстве публикаций приводятся данные об эпидемиологии двойной инфекции и лекарственной устойчивости. До настоящего времени не выделены значимые предикторы риска развития двойной инфекции, не проанализированы особенности выявления ВИЧ-ассоциированного ТБ. Нет исследований, предлагающих способы прогнозирования риска развития ВИЧ-ассоциированного ТБ.

При нынешних масштабах распространения ВИЧ-инфекции (а в будущем и СПИДа) как во всем мире, так, в частности, и в Республике Беларусь проблемы особенностей протекания этих заболеваний перестают быть исключительной прерогативой врачей-лаборантов и врачей-клиницистов, биохимиков, и даже эпидемиологов. Они переходят в принципиально новую, социально-психологическую плоскость.

Сочетанная патология ВИЧ/ТБ из-за ее распространенности, своеобразного течения, диагностики и лечения заслуживает того, чтобы при ее изучении, использовались те же методы (эпидемиологический, клинический, лабораторный и морфологический), как к самостоятельной нозологической единице [6].

Установлено, что пациенты с сочетанными заболеваниями, такими как ВИЧ-инфекция, наркозависимость и туберкулез являются одной из самых уязвимых групп в плане риска инфицирования, доступа к своевременной диагностике и эффективному лечению. Это связано с рядом факторов. Высокая стигма наркопотребления и маргинализация наркопотребителей приводит к тому, что уровень доступа к здравоохранению этой группы крайне низок. У большинства пациентов в анамнезе было употребление наркотических веществ — 77,6 %, 21,6 % пациентов инфицировались половым путем, а 0,8 % — дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных женщин. Среди таких пациентов 43,6 % — ТБ с бактериовыделением [14]. В силу репрессивного законодательства и судебной практики в области наркотиков данная группа является высококриминализованной, что приводит к большой концентрации наркопотребителей в местах лишения свободы, представляющих собой один из основных источников распространения туберкулеза в нашей стране.

В настоящее время организация лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом

в нашей стране осуществляется в соответствии с Законом Республики Беларусь №345-З от 07.01.2012 г. «О предупреждении распространения заболеваний, представляющих опасность для здоровья населения, вируса иммунодефицита человека». Закон направлен на определение правовых и организационных основ предупреждения распространения заболеваний (в том числе ТБ и ВИЧ) и обеспечение прав лиц, имеющих такие заболевания, лиц, в отношении которых имеются достаточные основания полагать о наличии у них таких заболеваний, а также лиц, оказывающих им медицинскую помощь или участвующих в организации ее оказания.

Координация и планирование действий фтизиатрической службы определяется Государственной программой «Туберкулез» на 2010–2014 гг., Государственной программой профилактики ВИЧ-инфекции на 2011–2015 гг., приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении инструкции об организации оказания медицинской помощи пациентам с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом» от 08.10.2013 г. № 1034 и другими нормативными документами.

ВОЗ рекомендует ряд мероприятий по ведению больных ТБ при наличии у них ВИЧ-инфекции или подозрении на нее:

- рекомендации совместных усилий по борьбе с ТБ/ВИЧ;
- диагностические и клинические рекомендации по ведению ВИЧ-инфицированных больных МЛУ-ТБ;
- возможные лекарственные взаимодействия, токсичность и требования мониторинга при сочетанном лечении лекарственно устойчивого ТБ и ВИЧ-инфекции;
- привлечение к контролю ВИЧ-инфекции.

Четкое и активное сотрудничество в реализации рекомендуемых ВОЗ совместных усилий по борьбе с ТБ/ВИЧ направлено на снижение бремени ТБ и ВИЧ-инфекции и содержит несколько направлений деятельности с их детализацией:

А. Создать механизмы совместной работы.

В. Уменьшить распространенность туберкулеза среди лиц с ВИЧ-инфекцией.

С. Уменьшить распространенность ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом.

Раздел А включает в себя несколько подразделов:

1. Создать эффективный на всех уровнях координационный орган по мероприятиям в области ТБ/ВИЧ.

2. Проводить эпиднадзор за распространенностью ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом.

3. Осуществлять совместное планирование борьбы с ТБ/ВИЧ.

4. Проводить мониторинг и оценку.

В раздел В входят подразделы:

1. Организовать интенсивное выявление случаев туберкулеза.

2. Проводить лечение туберкулезной инфекции (химиопрофилактика ТБ).

3. Обеспечить борьбу с туберкулезом в учреждениях здравоохранения и местах скопления людей.

Раздел С включает следующие подразделы:

1. Обеспечить консультирование и тестирование на ВИЧ.

2. Внедрять методы профилактики ВИЧ-инфекции.

3. Внедрять профилактическую терапию котримоксазолом.

4. Обеспечивать поддержку и уход за больными ВИЧ-инфекцией.

5. Внедрять антиретровирусную терапию [28].

Эти совместные усилия являются основой стратегии ВОЗ по борьбе с ТБ/ВИЧ. Точно также, как базисная программа DOTS должна была осуществляться до принятия стратегии лечения МЛУ-ТБ, так и данная программа совместной стратегии по ТБ/ВИЧ должна быть претворена в жизнь перед началом осуществления программы активного сотрудничества в области ВИЧ/МЛУ-ТБ. Не имеет смысла проводить затратную программу сотрудничества по ВИЧ/МЛУ-ТБ, пока основная программа деятельности в области ТБ/ВИЧ еще не действует [13].

В разных странах функционируют различные службы по оказанию помощи при ВИЧ/СПИДе. К их числу относятся группы поддержки больных ВИЧ/СПИДом в структуре общей службы здравоохранения, группы общественной поддержки больных по ВИЧ/СПИДу и группы по оказанию помощи по ВИЧ/СПИДу в домашних условиях. В Республике Беларусь это отделы профилактики СПИД, функционирующие в составе областных и республиканского центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, организации, непосредственно оказывающие медицинскую помощь, и общественные организации. Больные ТБ/ВИЧ могут получить следующие виды помощи со стороны местных организаций по ВИЧ/СПИДу:

• доступ к добровольному консультированию и тестированию на ВИЧ-инфекцию;

• информацию о безопасном сексуальном поведении и об использовании презервативов;

• профилактическую терапию по поводу оппортунистических инфекций, связанных с ВИЧ (например, триметопримом-сульфаметоксазолом, ТМП-СМЗ);

• раннее выявление и лечение любой новой инфекции, в том числе заболеваний, передаваемых половым путем;

• симптоматическую терапию на терминальном этапе заболевания;

• эмоциональную поддержку;

- поддержку членов семьи больного;
- доступ к АРТ.

Тесное сотрудничество между различными медицинскими службами на всех уровнях системы здравоохранения позволяет облегчить преемственность в проведении пациента по всем этапам «непрерывной поддержки».

Система локальных мероприятий как общая забота общества охватывает людей, окружение и местные организации. Они несут ответственность за ведение лиц с ВИЧ/СПИДом как часть всего сообщества. Вмешательства на местном уровне направлены на ведение лиц, живущих с ВИЧ/СПИДом, и должны включать также и больных туберкулезом, способствуя тому, чтобы они в полном объеме завершили противотуберкулезную терапию. Некоторые из таких больных воспринимают туберкулез как зловещий признак СПИДа. Более оптимистичный взгляд на развитие туберкулеза создает благоприятную возможность изыскивать помощь, способствующую излечению. Это обещает удлинение ожидаемой продолжительности полноценной жизни. Целенаправленная информация, просвещение и коммуникации по месту жительства способны внушить более оптимистический взгляд на жизнь. Сотрудники общих служб медико-санитарной помощи могут направлять пациентов непосредственно в учреждения для больных ВИЧ/СПИДом. Поддержка по месту жительства означает обеспечение помощи пациенту как можно ближе к месту его проживания. Некоторые из служб поддержки больных ВИЧ/СПИДом осуществляют помощь пациентам со СПИДом непосредственно на дому. Лица, оказывающие подобную помощь, могут быть как медицинскими работниками, так и добровольцами [23].

Первичная помощь, направленная на выявление и лечение обычных заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией, включает также диагностику и лечение наиболее опасных случаев туберкулеза (ТБ легких, сопровождающийся бактериовыделением, по данным бактериоскопии мазков мокроты). Персонал, оказывающий первичную помощь, выявляет туберкулез на основании характерных для этого заболевания симптомов среди лиц, обратившихся за помощью или выявленных при скрининге. Особое внимание при выявлении туберкулеза уделяется местам скопления и скученного проживания людей (например, тюрьмы, лечебные учреждения), а также лицам, посещающим центры добровольного консультирования и тестирования на ВИЧ-инфекцию.

Сотрудники службы здравоохранения и пациенты, инфицированные ВИЧ, часто подвергаются риску заражения ТБ в самих лечебных учреждениях. Служба здравоохранения несет ответственность за осуществление меро-

приятий по снижению опасности нозокомиального заражения ТБ. Она также обязана защищать сотрудников от профессионального контакта с ВИЧ-инфекцией.

Информация по обследованиям в отношении инфекционных заболеваний поступает от учреждений первичной помощи к учреждениям районного, областного, республиканского уровней. Это отчеты о случаях ТБ и сведения о результатах их лечения.

Меры по выявлению и лечению распространенных заболеваний, обусловленных ВИЧ-инфекцией, включают также диагностику и терапию больных ТБ легких с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты и внелегочным туберкулезом. Установление диагноза в таких случаях обычно требует выполнения исследований, обычно возможных только в амбулаторных или стационарных условиях. Это рентгенологические исследования и биопсия. Персонал, осуществляющий первичную помощь больным в условиях лечебных центров или в диспансерах, решает многие из проблем, связанных с ВИЧ-инфекцией. Иногда у больных ТБ/ВИЧ возникают проблемы, требующие обследования и лечения, которые невозможно выполнить на уровне первичной помощи. В подобных ситуациях пациент направляется в городской, районный или областной тубдиспансер для госпитализации или для консультации в амбулаторных условиях. Помощь, оказываемая больным на этом уровне, дополняет комплекс ранее выполненных мероприятий. Эта помощь включает диагностику и лечение осложнений обычных заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией. Специализированное лечение осложненных форм ТБ (например, туберкулезного перитонита или перикардита) часто возможно лишь на стационарном уровне оказания медицинской помощи.

Государственные программы по ТБ и по ВИЧ/СПИДу находятся в тесной связи для выполнения мероприятий по борьбе с ВИЧ-инфекцией, являются одним из компонентов противотуберкулезной программы, а вмешательства по борьбе с ТБ, в свою очередь, входят в систему помощи больным ВИЧ/СПИДом. Программы борьбы с ТБ и ВИЧ-инфекцией нуждаются в единой направленности подобных мероприятий и должны рассматривать их как составную часть своей рутинной работы. На всех уровнях исполнительной власти организованы и осуществляют свою деятельность межотраслевые координационные советы, которые оптимизируют и объединяют усилия, направленные на улучшение профилактики и помощи, как при туберкулезе, так и при ВИЧ/СПИДе.

Укрепление возможностей служб общей лечебной сети также имеет решающее значение в

обеспечении ВИЧ-инфицированных лиц помощью при обычных, обусловленных этим вирусом заболеваниях. Прежде всего, к числу подобных заболеваний относятся поражения органов дыхания, составляющие значительную часть всех заболеваний у ВИЧ-инфицированных. Применение синдромного подхода позволяет улучшить помощь больным с обычными поражениями легких, оказываемую учреждениями общей лечебной сети.

Еще до недавнего времени ТБ и ВИЧ/СПИД воспринимались как 2 разных инфекции. Сегодня, очевидно, что они не только связаны между собой, но и способствуют росту каждой из них. Сочетание ТБ и СПИДа значительно осложняет борьбу с ними, способствуя переходу латентных форм ТБ в активные и увеличивая частоту рецидивов. Именно поэтому ВОЗ по отношению к ТБ и ВИЧ/СПИДу провозгласила принцип «Две эпидемии — одна стратегия», который означает, что борьба с ТБ должна включать и борьбу с ВИЧ-инфекцией, как могучей силой, которая обеспечивает распространение ТБ, а борьба с ВИЧ-инфекцией должна включать борьбу с ТБ, как главную причину смерти ВИЧ-инфицированных [36].

Потребители инъекционных наркотиков подвергаются риску заражения ВИЧ, ТБ и ТБ-МЛУ при определенных условиях. Более двух третей всех случаев заражения ВИЧ в странах Восточной Европы, к которым относится РБ, приходится на долю потребителей инъекционных наркотиков. Более одного процента стран Восточной Европы относятся к числу потребителей инъекционных наркотиков, при этом половина лиц, использующих такой метод, моложе 25 лет. Сексуальные партнеры потребителей инъекционных наркотиков подвергаются высокому риску заражения ВИЧ-инфекцией. Часто потребители инъекционных наркотиков предоставляют сексуальные услуги в коммерческих целях для того чтобы иметь средства для приобретения наркотиков, что повышает риск распространения ВИЧ-инфекции в целом среди населения [27].

Работники коммерческого секса подвергаются повышенному риску заражения ВИЧ-инфекцией вследствие таких форм поведения, как небезопасный секс и небезопасные способы инъекционного употребления наркотиков. Потому они представляют собой значительный источник распространения ВИЧ-инфекции среди населения в целом.

Люди, содержащиеся в местах заключения, входят в группу высокого риска заражения туберкулезом, особенно в переполненных тюрьмах. Кроме того, в места заключения часто попадают лица из групп высокого риска заражения ВИЧ-инфекцией, что связано с незаконным характером потребления наркотиков и представления сексуальных услуг, а также с высоким уровнем преступности среди потре-

бителей инъекционных наркотиков в целях изыскания средств для их приобретения. Риск инфицирования и заболевания ТБ всегда выше среди заключенных по сравнению с населением в целом и этот риск возрастает с увеличением срока заключения. Борьба с ТБ среди заключенных характеризуется следующими особенностями:

— быстрое развитие клинической картины ТБ среди ВИЧ-положительных заключенных;

— распространение ТБ среди других заключенных и персонала мест заключения;

— распространение ТБ за пределы мест заключения, среди населения в целом, что происходит в случаях, когда при освобождении бывшие заключенные нуждаются в стационарном лечении;

— дополнительные расходы на изоляцию, исследования, лечение выявленных случаев [25].

Мигрирующие группы населения составляют официально 2,7 % всего населения Европы или около 1 %, если считать только лиц прибывающих из за пределов европейского региона. Мигранты как из европейских, так и не-европейских стран вносят свою лепту в развитие эпидемии ТБ и ВИЧ-инфекции. Трудности в общении (языковой барьер), в доступе к службам медико-санитарной помощи, тендерные барьеры и часто неопределенный юридический статус иммигрантов создают особые проблемы в борьбе с ТБ, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции в этой группе населения [34]. Потребители медицинских услуг и работники здравоохранения часто подвергаются повышенному риску воздействия МБТ. Высока вероятность заражения ТБ в больницах от людей с невыявленным туберкулезом легких, которые не получают противотуберкулезного лечения и не изолированы. Развитие ТБ с МЛУ, который часто встречается с ВИЧ-инфекцией, создает особые сложности для служб здравоохранения. Внутрибольничное распространение ТБ среди ВИЧ-инфицированных пациентов в Европе явилось причиной вспышек заболеваемости с высоким уровнем летальности. У ВИЧ-инфицированных лиц наблюдаются высокие показатели заражаемости ТБ и короткий инкубационный период развития этой болезни, они также более уязвимы к повторному инфицированию, включая реинфицирование лекарственно-устойчивыми штаммами [35].

Научный и практический интерес представляет оценочная численность групп риска заражения ВИЧ (а соответственно, ИППП, парентеральными гепатитами) в Республике Беларусь. Мониторинг ситуации по ВИЧ/СПИДу, проведенный в стране в 2009 г. посредством опросов, показал, что ориентировочная оценочная численность потребителей инъекционных наркотиков может составлять от 45247 до 65246 человек, женщин, вовлеченных в секс-

бизнес — от 43415 до 70530 человек, мужчин, имеющих сексуальные отношения с мужчинами — от 35822 до 57820 человек [12].

Характеризуя группы риска, можно отметить, что распространенность ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков в 2009 г. в среднем составила 10,7 %, причем с увеличением стажа употребления наркотиков возрастает риск инфицирования (при стаже до года ВИЧ имеют 3,7 % наркопотребителей, после 7 лет — уже 15,9 %).

Возраст потребителей инъекционных наркотиков в Республике Беларусь — от 14 до 54 лет, при этом 66,3 % в возрасте до 30 лет. 61,0 % начали употребление наркотиков в возрасте до 20 лет. Как показывает сравнение различных возрастных групп, первый опыт употребления инъекционных наркотиков молодеет.

Максимальная оценочная численность основных групп риска по распространению ВИЧ в Республике Беларусь может составлять 193596 человек. По результатам эпидемиологического мониторинга и оценке ситуации по ВИЧ/СПИДу в Республике Беларусь в 2009 г. ухудшилась эпидемиологическая ситуация по ВИЧ среди женщин, вовлеченных в секс-бизнес и имеющих сексуальные отношения с мужчинами.

Часть представителей групп риска по распространению ВИЧ имеет рискованное поведение, практикуя использование общих шприцев для наркопотребления, «незащищенный секс», в том числе и с лицами других групп риска, пересекаясь между собой. Так, среди потребителей инъекционных наркотиков есть лица, продающие сексуальные услуги. Среди женщин, вовлеченных в секс-бизнес, есть потребители инъекционных наркотиков, среди мужчин имеющих сексуальные отношения с мужчинами, есть потребители инъекционных наркотиков и лица, продающие сексуальные услуги.

Представители групп риска активно вступают в сексуальные контакты с различными группами населения. Так, 30 % мужчин, имеющих сексуальные отношения с мужчинами, вступают в сексуальные контакты с женщинами, 63,6 % женщин, вовлеченных в секс-бизнес, за последний год имели сексуальные отношения с мужчинами, имеющими семьи (то есть существует реальный риск заражения ВИЧ жен, подруг, сожительниц, не знающих о рискованном поведении своих сексуальных партнеров [12].

Заключение

В мире изучением ВИЧ-ассоциированного ТБ занимаются около 25 лет. В Республике Беларусь первые работы, посвященные проблеме ВИЧ/ТБ, опубликованы в 2003 г. Основное количество публикаций содержат данные об эпидемиологии двойной инфекции и лекарственной устойчивости. До настоящего времени не

выделены значимые предикторы риска развития двойной инфекции, не проанализированы особенности выявления ВИЧ-ассоциированного ТБ. Нет исследований, предлагающих способы прогнозирования риска развития ВИЧ-ассоциированного ТБ углубленного изучения социально-психологических факторов риска, обуславливающих ВИЧ-ассоциированный туберкулез.

При нынешних масштабах распространения ВИЧ-инфекции (а в будущем и СПИДа) проблемы особенностей протекания этих заболеваний перестают быть исключительной прерогативой врачей-лаборантов и врачей-клиницистов и переходят в принципиально новую, социально-психологическую плоскость.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеева, Л. П. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных / Л. П. Алексеева. — М., 2008. — С. 32–45.
2. ВИЧ-ассоциированный туберкулез как проблема современной фтизиатрии / А. П. Астровко [и др.] // Медицинская парадигма. — 2006. — № 10. — С. 63–65.
3. Проблема сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь / А. П. Астровко [и др.] // Проблемы фтизиатрической и пульмонологической служб на современном этапе: материалы VII съезда фтизиатров Республики Беларусь и научно-практической конференции «Диагностика и лечение туберкулеза в свете международной стратегии DOTS», Минск, 22–23 мая 2008 г. / ред. коллегия: Г. Л. Гуревич [и др.]. — Минск, 2008. — С. 90–93.
4. Раннее выявление и профилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / М. П. Ворожцова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 45–46.
5. Ерохин, В. В. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / В. В. Ерохин, З. Х. Корнилова, Л. П. Алексеева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 20–28.
6. Ерохин, В. В. Клинико-морфологические особенности течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции / В. В. Ерохин // Проблемы туберкулеза. — 2008. — № 10. — С. 13–20.
7. Кузьмин, О. А. Эффективность лечения больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ / О. А. Кузьмин, А. М. Пантелеев, Н. А. Турсунова // Пробл. туб. — 2005. — № 10. — С. 15–16.
8. Нечаева, О. Б. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных лиц в местах лишения свободы Свердловской области / О. Б. Нечаева // Материалы VII Российского съезда фтизиатров, Москва, 3–5 июня 2003 г. — М., 2003. — С. 13–14.
9. Анализ летальности у больных туберкулезом и ВИЧ / А. М. Пантелеев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 45–48.
10. Переверзева, Л. А. Организация стационарного лечения ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом / Л. А. Переверзева, В. В. Охтяркина, М. В. Лехляйдер // Материалы VII Российского съезда фтизиатров, Москва, 3–5 июня 2003 г. — М., 2003. — С. 14.
11. Эпидемиология ВИЧ-инфекции в российских регионах в 2004 г. / В. В. Покровский [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 3–12.
12. Результаты исследований, проведенных в рамках Национальной системы мониторинга и оценки ситуации по ВИЧ/СПИДу в Республике Беларусь в 2009 г.: сб. ст. / Е. А. Кечина [и др.]; под общ. ред. Е. А. Кечиной. — Минск: ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 2010. — 163 с.
13. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Всемирная организация здравоохранения // Весь Мир. — 2007. — № 34. — С. 27–39.
14. Туберкулез в Украине (аналитико-статистический сборник за 1998–2009 гг.) / под ред. В. Н. Князевича. — Киев, 2009. — 88 с.
15. Туберкулез у мигрирующего населения и его влияние на эпидемическую ситуацию в крупном мегаполисе / В. И. Стародубов [и др.] // Пробл. туберкулеза. — 2002. — № 6. — С. 5–8.
16. Фольц, И. В. Частота ВИЧ-инфицирования среди контингентов туберкулезных диспансеров / И. В. Фольц, Н. В. Желбутович, Л. А. Хоронжук // Материалы VII Российского съезда фтизиатров, Москва, 3–5 июня 2003 г. — М., 2003. — С. 15.

17. Фролова, О. П. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в России / О. П. Фролова, В. Н. Якубовяк, А. А. Коробичин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 16–19.
18. Фролова, О. П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты / О. П. Фролова // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 5. — С. 31–34.
19. Хадеева, П. В. Посттуберкулезные изменения в легких и чувствительность к туберкулину у взрослых группы риска / П. В. Хадеева, Ю. А. Морозов // Пробл. туберкулеза. — 2002. — № 1. — С. 37–39.
20. Хоменко, А. Ф. Туберкулез как международная и национальная проблема / А. Ф. Хоменко // Пробл. туберкулеза. — 1996. — № 2. — С. 2–4.
21. Хрулева, Т. С. Резервуар туберкулезной инфекции / Т. С. Хрулева // Пробл. туберкулеза. — 2001. — № 6. — С. 11–14.
22. Щелканова, А. И. Особенности клинического течения и эффективность химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26; 14.00.10 / А. И. Щелканова; ЦНИИ туберкулеза РАМН. — М., 2003. — 24 с.
23. AIDS home care handbook: Руководство по уходу за больными СПИДом в домашних условиях.
24. Bock, N. Tuberculosis and HIV/AIDS: epidemiological and clinical aspects (world perspective) / N. Bock, L. B. Reichman // Semin. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 25/30. — P. 337–344.
25. Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers / A. Bone [et al.]. — Geneva, World Health Organization.
26. Ten years of extrapulmonary tuberculosis in Danish university clinic / L. Ebdrup [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 35. — P. 244–246.
27. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS HIV/AIDS surveillance in Europe mid-year report. — 2006.
28. Interim policy on collaborative TB/HIV activities. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.330; WHO/HTM/HIV/2004.1).
29. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. The adult/adolescent spectrum of HIV disease group / J. L. Jones [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2000. — Vol. 4, № 11. — P. 1026–1031.
30. Lepse, I. Tuberculosis morbidity among employees of medical institutions in Latvia, 1993–1997 / I. Lepse, A. Zvigure // ERS. — 1998. — Vol. 12, № 28. — P. 136.
31. Markowitz, N. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons / N. Markowitz, N. I. Hansen, P. C. Hopewell // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 123–132.
32. Raviglione, M. C. Global epidemiology of tuberculosis / M. C. Raviglione // Intern. J. tubercul. And lung diseases. — 2001. — Vol. 5, № 11. — P. 7–8.
33. Raviglione, M. C. HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis, and treatment / M. C. Raviglione, J. P. Narain, A. Kochi // Bull. WHO. — 1992. — № 70. — P. 515–526.
34. Salt, J. Current trends in international migration in Europe / J. Salt. — Strasbourg, Council of Europe, 2002.
35. United States Centers for Disease Control and prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities. World Health Organization. TB/HIV. A clinical manual. — Geneva: WHO/HTM/TB, 2004. — P. 329.
36. World Health Organization. The Stop TB strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. — Geneva: WHO/HTM/TB, 2006. — P. 37.

Поступила 28.02.2014

УДК 615.275.3:615.06:615.099

**ЛЕФЛУНОМИД: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
(обзор литературы)**

О. Н. Воловикова, Е. И. Михайлова, Г. Г. Дундарова, Е. Э. Карпенко

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная клиническая больница
Гомельская городская клиническая больница № 1**

В настоящее время в лечении ревматоидного артрита хорошей альтернативой метотрексату является новый лекарственный препарат «Лефлуноמיד». Он обладает способностью ингибировать ферменты — дигидрооротат дегидрогеназу и тирозинкиназу и приводит к развитию антипролиферативного, противовоспалительного, иммуносупрессивного и хондропротективного эффектов.

Ключевые слова: лефлуноמיד, ревматоидный артрит, фармакокинетика, фармакодинамика.

**LEFLUNOMIDE: PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS
(literature review)**

O. N. Volovikova, E. I. Mikhailova, G. G. Dundarova, E. E. Karpenko

**Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Hospital
Gomel Municipal Clinical Hospital № 1**

At present, Leflunomide is a good alternative to Methotrexate in the treatment for rheumatoid arthritis. It can inhibit two enzymes: dihydroorotate dehydrogenase and tyrosine kinase and lead to the development of antiproliferative, antiinflammatory, immunosuppressive and chondroprotective effects.

Key words: leflunomide, rheumatoid arthritis, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

С недавнего времени в лечении ревматоидного артрита (РА) начали активно применять новый иммуносупрессивный препарат — «Лефлуноמיד» (Л) [1]. По мнению многих практикующих врачей, лефлуноמיד может

оказаться хорошей альтернативой метотрексату, который на протяжении последних 20 лет считался основным лекарственным средством в лечении ревматоидного артрита. Считается, что антиревматоидная активность лефлуноми-

да обусловлена, главным образом, его способностью ингибировать 2 фермента — дигидрооротатдегидрогеназу (DHODH) и тирозинкиназу (ТК) [2, 3]. Кроме того, доказано, что лефлуномид *in vitro* селективно подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [4, 5]. Еще одной особенностью лекарственного средства является его способность ингибировать секрецию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин 1 β (IL-1 β), а также образование простаноидов (простагландина E2) и матричных металлопротеиназ (MMPs) [6].

Лефлуномид является относительно новым и малоизученным препаратом. В целом подавляющее большинство пациентов хорошо переносят лечение лефлуномидом. В незначительном количестве случаев лефлуномид способен приводить к развитию таких нежелательных явлений, как тошнота, рвота, диарея, диспепсические расстройства, иммуносупрессия и облысение [7].

Однако на фоне приема лефлуномида возможно появление целого ряда тяжелых побочных эффектов, иногда даже со смертельным исходом. Так, проведенное не так давно исследование, продемонстрировало способность лефлуномида приводить к подъему уровня активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови у 10 % пациентов [8]. Более того, в последнее время лефлуномид стали активно ассоциировать с развитием таких опасных нежелательных явлений, как острый некроз печени и печеночная недостаточность. Предполагают, что в основе их развития лежит увеличение активности печеночного фермента CYP2C9, относящегося к системе цитохрома P450 [9]. По мнению некоторых исследователей, CYP2C9 является ключевым ферментом, участвующим в метаболизме лефлуномида в его активный метаболит A771726 (мелонитриламид), а также в 4-трифлуороанилин и другие менее значимые метаболиты [10]. Учитывая возможность развития таких серьезных гепатотоксических реакций, в 2010 г. Управление по контролю над продуктами и лекарственными средствами (FDA) приняло решение внести в лист-вкладыш по лефлуномиду раздел «Предупреждение в рамке» (black box warning) [11].

Фармакокинетические особенности лефлуномида

Известно, что при пероральном приеме лефлуномид быстро всасывается в ЖКТ. Оральная биодоступность лекарственного средства достигает 80 и 90 % для человека и крыс соответственно. Лефлуномид является пролекарством и преобразовывается в активный метаболит A771726 во время первого прохождения через печень. A771726 связывается с белком плазмы крови на 99,3 % (главным образом с альбуми-

ном). По сравнению с лефлуномидом метаболит A771726 имеет значительно меньший объем распределения и более продолжительный период полувыведения (14-18 дней). Лефлуномид и его активный метаболит выделяются с желчью и мочой. К другим менее важным метаболитам лефлуномида относят 4-трифлуороанилин, который определяется в плазме крови в незначительных концентрациях, не вызывает фармакологических эффектов, но, как предполагают, несет ответственность за кластогенность лефлуномида, то есть его способность индуцировать в клетках организма различные хромосомные аберрации [12, 13].

Виды механизма действия лефлуномида

Считают, что фармакологическое действие лефлуномида обусловлено его способностью ингибировать 2 фермента — DHODH и ТК. Лефлуномид блокирует *de novo* синтез пиримидина, ингибируя фермент DHODH, что является важным фактором, ограничивающим скорость синтеза пиримидина. Данный механизм возможен при относительно низких концентрациях метаболита A771726 и является основой фармакологического действия лекарственного средства [2, 3]. Известно, что синтез пиримидиновых оснований играет немаловажную роль в активации лимфоцитов, их клональной экспансии и терминальной дифференцировке в эффекторные клетки. Этот путь определяет не только синтез нуклеиновых кислот и фосфолипидов, но и гликозилирование белков [14]. Лефлуномид предотвращает экспансию активированных и аутоиммунных лимфоцитов, вмешивается в прогрессию клеточного цикла, что опосредуется неадекватной продукцией рибосомального уридина монофосфата и сенсорного белка p53 [2, 3].

Второй механизм действия лефлуномида, как полагают, заключается в ингибировании фермента ТК. Лефлуномид и его метаболит A771726 блокируют действие рецептора эпителиального фактора роста, протеинкиназ p56lck и p59fyn, янус-киназы 1 и 3. A771726 по сравнению с рецептором эпидермального фактора роста активнее воздействует на рецептор тромбоцитарного фактора роста, который стимулирует продукцию составляющих соединительной ткани [15]. Ингибирование ТК обуславливает снижение синтеза растворимых медиаторов воспаления, таких как цитокины и нормально секретируемые антитела. A771726 блокирует Т- и В-лимфоциты в состоянии покоя в фазах G0 и G1 клеточного цикла [16].

Другие механизмы действия A771726 связаны с контролем над выработкой MMPs и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), уровнями интерлейкина-1(IL-1) и TNF- α . Как известно, дисбаланс между MMPs и TIMP-1

приводит к деструкции матрицы. Считают, что в отличие от противовоспалительных факторов и ингибиторов MMPs A771726 обладает способностью ингибировать провоспалительные и матричные деградиционные факторы [17].

Фармакодинамические особенности лефлуномида

До настоящего времени фармакодинамические эффекты лефлуномида остаются не до конца изученными. Установлено, что фармакологическое действие лефлуномида, главным образом, осуществляется благодаря его активному метаболиту A771726, для которого характерны противовоспалительный, антипролиферативный, иммунодепрессивный и хондропротективный эффекты.

Как известно, синовиальное клеточное воспаление происходит во время активации В-клеток, CD⁴⁺ и CD⁸⁺, Т-лимфоцитов через стимуляцию плазматических клеток, макрофагов, тучных клеток и синовиальных фибробластов посредством синтеза воспалительных медиаторов, таких как TNF- α и IL-1. Предполагают, что A771726 снижает прогрессию Т-лимфоцитов посредством контроля над клеточным циклом благодаря блокаде *de novo* пиримидинового рибонуклеотидного биосинтеза в поздней фазе G1 клеточного цикла [14]. На культивированных макрофагах человека показано, что противовоспалительный эффект A771726 зависит от дозы введенного лефлуномида [4]. A771726 истощает запасы пиримидина, что нарушает процесс гликозилирования молекул адгезии, тормозит межклеточные контакты и замедляет миграцию клеток в очаг воспаления [18].

Существуют данные, согласно которым в низких дозах A771726 регулирует лимфоцитарную инфильтрацию в зависимости от дозы как *in vitro* [19], так и *in vivo* [20]. Известно, что фермент DHODH необходим для быстрой пролиферации клеток, вовлеченных в патогенез ревматоидного артрита. Ингибируя фермент DHODH, препарат блокирует пиримидиновый биосинтетический путь с помощью прерывания клоновой экспансии Т-лимфоцитов между G0 и S фазами клеточного цикла. В 1995 г. Н. М. Cherwinski с соавт. показал, что A771726 значительно изменяет долю стимулированных клеток в митоген-стимулированных лимфоцитах крови человека [20]. Являясь ингибитором синтеза пиримидина *de novo*, он управляет клеточным циклом через протеинкиназы p53 и p53WAF-1.

Еще одним возможным объяснением терапевтического эффекта лефлуномида является его способность уменьшать количество и (или) реактивность Т-клеток, вовлеченных в патогенез хронических воспалительных заболеваний. Эта гипотеза нашла свое подтверждение в ре-

зультатах исследования лефлуномида, касающегося Т-клеточного иммунного управляемого ответа на животных моделях аутоиммунных заболеваний, включая различные виды артритов, в том числе артрита, вызванного дефектами гена коллагена II типа [21].

Лефлуномид является иммуносупрессивным средством. Благодаря этому, он нашел свое применение в лечении аутоиммунных заболеваний и отторжении аллотрансплантата [22]. Подавление TNF- α и IL-1 β , образующихся при активации межклеточных контактов между Т-лимфоцитами и моноцитами, и непосредственное ингибирование синтеза коллагена звездчатыми клетками являются двумя наиболее вероятными механизмами иммуносупрессивного действия лефлуномида [23]. Благодаря своему иммунодепрессивному свойству, лефлуномид продемонстрировал способность предупреждать и даже купировать острое отторжение аллотрансплантата [24]. А. S. Chong с соавт. в 1999 г. показал, что *in vivo* механизмы подавления иммунитета лефлуномида имеют сложную природу, на них влияют, по крайней мере, 4 фактора, включающие тип и выраженность иммунного ответа, доступность уридина для защиты от пролиферирующих лимфоцитов, исследуемые образцы и концентрация сывороточного A771726 [25]. Иммуносупрессивное действие лефлуномида связано и с ингибированием ферментов ТК. Лефлуномид *in vitro* ингибирует активность протеинкиназ p59fyn и p56lck. Известно, что Src-родственные киназы участвуют в сигнальной трансдукции кроветворных клеток, а лефлуномид обладает способностью ингибировать активность таких киназ в дозозависимой форме [26].

Как показали проведенные исследования, TNF- α и IL-1 β являются ключевыми провоспалительными цитокинами, способствующими развитию прогрессирующей деградации хряща у пациентов, страдающих ревматоидным артритом. Они активируют выработку в хондроцитах и синовиоцитах матричных протеаз, хемокинов и эйкозаноидов, таких как простагландины и лейкотриены. IL-1 β способствует развитию в хондроцитах пациентов с ревматоидным артритом тяжелого апоптоза, ассоциированного с митохондриальной дисфункцией и снижением выработки клеточной энергии. TNF- α приводит к увеличению выработки латентных протеиназ (коллагеназ и казеиназ) и высвобождению пептидогликана, что сопровождается развитием матричной деградации [27, 28].

A771726 ингибирует клеточный рост индуцированных стромальных клеток и приводит к снижению регуляции адгезии молекул стромальных клеток костного мозга. Через активацию пути протеинкиназы Akt A771726 способст-

вует активной продукции цитокинов, таких как IL-6, а также некоторых факторов, подобных инсулиноподобному фактору роста-1 (IGF-1) [29].

К. Ф. Siemasko с соавт. продемонстрировал, что лефлуномид снижает синтез пиримидиновых нуклеотидов, тормозит пролиферацию активированных Т-клеток, изменяет Т-клеточный аутоиммунный ответ, подавляет синтез провоспалительных цитокинов и уменьшает Т-зависимый синтез антител В-клетками. Под влиянием лефлуномида происходит угнетение фактора транскрипции NF-κ (фактор, необходимый для активации генов, кодирующих синтез провоспалительных медиаторов) [30].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Alcorn, N.* An appraisal of Leflunomide in 10 year after licensing / N. Alcorn, S. Saunders, R. Madhok // *Drug Safety*. — 2009. — № 32. — P. 1123–1134.
2. *Насонов, Е. Л.* Перспективы применения лефлуномида в ревматологии / Е. Л. Насонов, Н. В. Чичасова, К. А. Чинова. — М.: ПМЖ, 2004. — № 12 (20). — P. 1147–1151.
3. *Fox, R. I.* Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis / R. J. Fox // *J. Rheumatol Suppl.* — 1998. — № 53. — P. 20–26.
4. Hormones modulate the effects of leflunomide on cytokine production by cultures of differentiated monocyte/macrophages and synovial macrophages from rheumatoid arthritis patients / P. Montagna [et al.] // *J. Autoimmun.* — 2009. — № 32. — P. 254–260.
5. *Чичасова, Н. В.* Лефлуномид в терапии ревматоидного артрита. Симпозиум «Базисная противовоспалительная терапия ревматических заболеваний» / Н. В. Чичасова, В. Иголкина, Г. Р. Имамединова. — М., 2006. — 7 с.
6. *De'age, V.* Exposure of T lymphocytes to leflunomide but not to dexamethasone favors the production by monocytic cells of interleukin-1 receptor antagonist and the tissue-inhibitor of metalloproteinases-1 over that of interleukin-1beta and metalloproteinases / V. De'age, D. Burger, J. M. Dayer // *Eur. Cytokine Netw.* — 1998. — № 9. — P. 663–668.
7. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis / H. Haibel [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — № 64. — P. 124–126.
8. *Gupta, R.* Risk of hepatotoxicity with add on Leflunomide in a patient / R. Gupta, J. Bhatia, S. K. Gupta // *Arzneimittelforschung.* — 2011. — № 61. — P. 312–316.
9. *Yuyuan, L.* Leflunomide-induced acute liver failure: a case report / L. Yuyuan, Z. Xuqing // *J. Med. Coll. PLA.* — 2010. — № 25. — P. 62–64.
10. Internet website [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/16554>. — Дата доступа: 21.01.2014.
11. Internet website [Электронный ресурс]. — Дата доступа: 21.01.2014.
12. *Rozman, B.* Clinical Pharmacokinetics of Leflunomide / B. Rozman // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — № 41. — P. 421–430.
13. Blood Distribution and Single-Dose Pharmacokinetics of Leflunomide / J. Lucien [et al.] // *Ther. Drug. Monit.* — 1995. — № 17. — P. 454–459.
14. *Bredveld, F. C.* Leflunomide: Mode of action in the treatment of Rheumatoid Arthritis / F. C. Bredveld, J. Dayer // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — № 59. — P. 841–849.
15. *Herrmann, M. L.* Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases / M. L. Herrmann, R. Schleyerbach, B. J. Kirschbaum // *Immunopharmacol.* — 2000. — № 47. — P. 273–289.
16. *Matthias, L. H.* Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis / L. H. Matthias, S. Rudolf, J. K. Bernhard // *Clin. Ther.* — 2004. — № 26. — P. 447–459.
17. *Rezzonico, R.* The active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of prostaglandin E2, matrix metalloproteinase 1 and interleukin 6 in human fibroblast-like synoviocytes / R. Rezzonico, D. Burger, J. M. Dayer // *Rheumatology.* — 2003. — № 42. — P. 89–96.
18. *Brazleton, T. R.* Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil and leflunomide / T. R. Brazleton, R. E. Morris // *Curr. Opin. Immunol.* — 1996. — № 8. — P. 710–720.
19. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte progression through cell cycle by a novel mechanism / H. M. Cherwinski [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1995. — № 272. — P. 460–468.
20. The immunosuppressive metabolite of leflunomide, A771726, affects murine T cells through two biochemical mechanisms / R. T. Elder [et al.] // *J. Immunol.* — 1997. — № 159. — P. 22–27.
21. Leflunomide, an immunorestoring drug for the therapy of autoimmune disorders, especially rheumatoid arthritis / R. R. Bartlett [et al.] // *Transplant Proc.* — 1996. — № 28. — P. 3074–3078.
22. Leflunomide protects from T-cell mediated liver injury in mice through inhibition of nuclear factor κB / M. Imose [et al.] // *Hepatology.* — 2004. — № 40. — P. 1160–1170.
23. Suppressive effect of leflunomide on Leptin-induced collagen I production involved in hepatic stellate cell proliferation / H. F. Si [et al.] // *Exp. Biol. Med.* — 2007. — № 232. — P. 427–436.
24. *Hoskin, D. W.* Dose-dependent enhancing and inhibitory effects of A77 1726 (leflunomide) on cytotoxic T lymphocyte induction / D. W. Hoskin, R. M. Taylor, A. P. Makrigiannis // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1998. — № 20. — P. 505–513.
25. *Waldman, W. J.* Novel mechanism of inhibition of cytomegalovirus by the experimental immunosuppressive agent leflunomide / W. J. Waldman, D. A. Knight, N. S. Lurain // *Transplant.* — 1999. — № 68. — P. 814–825.
26. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel immunomodulatory drug, leflunomide: Mechanisms of action / Xu. Xiulong [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* — 1999. — № 58. — P. 1404–1413.
27. The active metabolite of Leflunomide, A771726 increases the production of IL-1 receptor antagonist in human synovial fibroblast and articular chondrocytes / G. Palmer [et al.] // *Arth. Res. Therapy.* — 2004. — № 6. — P. 181–189.
28. Active leflunomide metabolite inhibits interleukin 1b, tumour necrosis factor α, nitric oxide, and metalloproteinase-3 production in activated human synovial tissue cultures / O. Elkayam [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 440–443.
29. Dihydroorotate dehydrogenase inhibitor A771726 (leflunomide) induces apoptosis and diminishes proliferation of multiple myeloma cells / P. Baumann [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* — 2009. — № 8. — P. 366–375.
30. Regulation of B cell function by the immunosuppressive agent leflunomide / K. F. Siemasko [et al.] // *Transplantation.* — 1996. — № 61. — P. 635–642.

Поступила 28.02.2014

УДК 616.34-009.1-08-084(048.8)

ЗАПОР (СООБЩЕНИЕ 2: ЛЕЧЕНИЕ)

(обзор литературы)

Э. Н. Платошкин, С. А. Шут

Гомельский государственный медицинский университет

В статье рассмотрены вопросы выбора метода лечения запора с позиций «доказательной медицины», учитывая индивидуальные особенности заболевания у конкретного пациента. Приведены сведения о наиболее эффективных и безопасных лекарственных средствах для терапии запоров, а также показания к методу биологической обратной связи (biofeedback) и хирургическому лечению.

Ключевые слова: запор, синдром раздраженного кишечника, перистальтика кишечника, прокинетики, слабительные препараты.

CONSTIPATION (REPORT 2: TREATMENT) (literature review)

E. N. Platoshkin, S. A. Shut

Gomel State Medical University

The article discusses the problem of choosing a method of constipation treatment from the point of view of evidence-based treatment taking into account individual characteristics of a patient. It presents data on the most effective and safe drugs for the treatment of constipation as well as indications for the application of biological feedback method and surgery.

Key words: constipation, irritable bowel syndrome, intestinal peristalsis, prokinetics, laxatives.

Лечение запоров базируется на «трех китах»: изменении образа жизни, характера питания и на применении медикаментозных препаратов.

Коррекция образа жизни предусматривает увеличение двигательной активности, потребление большего количества жидкости. Важно восстановить рефлекс на дефекацию (опорожнение в определенное время, массаж брюшной стенки, тренировка мышц области ануса), однако данные меры не всегда применимы ввиду наличия сопутствующей патологии (пожилые люди с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и нервной систем).

Изменение характера питания, рекомендуемое пациентам, касается увеличения в рационе продуктов, стимулирующих пассаж пищевого химуса и каловых масс по кишечнику. К ним относятся молочнокислые продукты, фруктовые соки, ржаной хлеб, фрукты, ягоды, морская капуста, овощи, растительные масла, крупы (гречневая, ячневая), сухофрукты (чернослив, курага, изюм). Широко используется применение пищевых волокон в лечении запоров: различные виды отрубей, клетчатка злаковых удерживают воду в просвете кишки, увеличивают объем кишечного содержимого, ускоряют его транзит.

При отсутствии эффекта от вышеупомянутых мероприятий рекомендуется прием слабительных препаратов [1]. Единой классификации лекарственных препаратов данной группы нет. Обычно в группу слабительных препаратов включают:

- средства, вызывающие увеличение объема каловых масс (балластные средства): отруби, оболочки семян подорожника (мукофальк, псиллиум);
- средства, повышающие осмотическое давление (осмотические слабительные): лактулоза (дюфалак, нормазе), полиэтиленгликоль (форлак, фортранс), магния сульфат, сорбитол, маннитол;
- средства раздражающего действия, стимулирующие секрецию и действующие на кишечный эпителий, рецепторный и мышечный аппарат толстой кишки: бисакодил, касторовое масло, пикосульфат натрия, антрахиноны (препараты сенны);
- средства, обладающие смягчительным действием на содержимое кишечника (лубриканты): касторовое, вазелиновое масла, глицерол.

В последнее время для лечения запоров, особенно функциональных, часто используют

миотропные спазмолитики: отилония бромид (спазмомен), мебеверин (дюспаталин), однако их применение целесообразно при запорах, в основе которых лежат спастические нарушения [2].

В США для лечения хронических функциональных запоров используется любипростон, который относится к бициклическим жирным кислотам и способствует дозозависимому увеличению секреции хлоридов в энтероцитах и колоноцитах. Несмотря на очень высокую оценку эффективности любипростона, препарат не прошел до сих пор регистрацию на европейском, в том числе белорусском фармацевтическом рынке [3, 4].

Новые возможности в лечении запоров открывают прокинетики. Ограничения применения первых представителей этого класса заключались в невысокой селективности (мозаприд оказывает влияние в основном на верхние отделы ЖКТ) и побочных эффектах (в том числе фатальных) со стороны сердечно-сосудистой системы (координакс). Однако использование агонистов 5-HT₄-рецепторов (прукалоприд), возможно позволит избежать вышеописанных проблем препаратов данной группы. Прукалоприд является высокоселективным агонистом 5-HT₄ серотониновых рецепторов [5], ускоряет транзит содержимого по всему кишечнику, опорожнение желудка и транзит содержимого по тонкому и толстому кишечнику [6] и не оказывает негативного влияния на параметры двигательной функции и чувствительность аноректальной зоны [6–9]. Результаты трех рандомизированных двойных слепых клинических исследований свидетельствуют, что прукралоприд в дозе 2 и 4 мг обладает хорошим эффектом при запорах, увеличивая частоту стула, как минимум, на одну дефекацию в неделю примерно у 44 % пациентов, а также стул 3 и более раз в неделю примерно у 25 % (таблица 1). Были также отмечены клинически значимые и статистически достоверные улучшения удовлетворенности функцией кишечника, восприятия степени тяжести запора пациентом и снижение балльной оценки симптомов. Поскольку выраженной дозозависимости выявлено не было, рекомендованная доза составляет 2 мг. Долгосрочные результаты у 86 % пациентов (оценивались на протяжении 24 месяцев) пока-

зали улучшение показателей качества жизни на протяжении 18 месяцев. Изучалась также безопасность прукалоприда у лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. У

респондентов не было отмечено значимых гемодинамических или электрокардиографических изменений, а также повышения частоты эпизодов удлинения интервала QT [10].

Таблица 1 — Результаты исследований по применению прукалоприда при хроническом запоре

Исходы	Camilleri и соавт., 2008, n = 620			Quigley и соавт., 2009, n = 620			Task и соавт., 2009, n = 713		
	пр. 2, %	пр. 4, %	пл., %	пр. 2, %	пр. 4, %	пл., %	пр. 2, %	пр. 4, %	пл., %
ЧС/неделю ≥ 3	30,9	28,4	12	23,9	23,5	12,1	19,5	23,6	9,6
Увеличение ЧС/ неделю на ≥ 1	47,3	46,6	25,8	42,6	46,6	27,5	38,1	44,1	20,9

* ЧС — частота стула, пр. 2 — прукалоприд в дозе 2 мг, пр. 4 — прукалоприд в дозе 4 мг, пл. — плацебо

Практика гастроэнтеролога показывает, что большинство пациентов неудовлетворены терапией слабительными ввиду отсутствия предсказуемости (71–75 %), неэффективного лечения сопутствующих симптомов (50–60 %), неэффективным лечением запора (44–50 %) [11]. Это может быть связано с тем, что многие пациенты (в том числе участвовавшие в клинических исследованиях) имели проявления разных типов запора: задержки пассажа по толстой кишке и нарушения эвакуации. Об этом следует помнить при интерпретации результатов любого терапевтического вмешательства.

Применение слабительных средств не всегда оказывает желаемый эффект, поэтому в комплексном лечении запоров применяется метод биологической обратной связи (*biofeedback*) — это вид обучения, позволяющий человеку улучшить регуляцию различных соматических функций организма. Целью такой терапии является повышение способности пациентов к сознательному контролю за сокращением наружного сфинктера и мышц тазового дна в ответ на заполнение ампулы прямой кишки. При этом используется координационный метод, впервые разработанный в университете Джона Хопкинса: обучение сокращению мышц тазового дна в ответ на растяжение прямой кишки с помощью зонда Шустера — трехбаллонного зонда (один баллон — в ампуле прямой кишки, а двухбаллонная система располагается в анальном канале на уровне внутреннего и наружного сфинктеров). Баллоны, раздуваясь через равные промежутки времени, имитируют заполнение кишки каловыми массами, при этом больной должен почувствовать растяжение и напрячь сфинктер-

ный аппарат до заданных величин. Постепенно объем баллона уменьшается от сеанса к сеансу [12]. Применение метода *biofeedback* оказывает хороший эффект при запорах, связанных с нарушениями акта дефекации (диссинергии мышц тазового дна). В случае замедленного транзита по кишечнику данный метод дает значительно менее выраженный эффект [13].

В тех случаях, когда запор имеет резистентность к терапии, возможно применение хирургических методов лечения, которые предполагают наложение илеоцекального анастомоза при инертной кишке, хирургическую коррекцию пролапса слизистой прямой кишки, ректоцеле [3]. Также хирургически лечатся запоры, обусловленные органической патологией (опухоли, стриктуры кишки, пороки развития и др.).

Итак, существует огромное количество возможностей для лечения запора. Выбор метода и способа лечения должен основываться на установлении механизма возникновения запора в каждом конкретном случае. Поскольку для каждого варианта запора имеется несколько возможностей для коррекции, мы рекомендуем при выборе индивидуальной тактики для пациента учитывать доказательную базу для различных методов лечения запоров. В таблице 2 представлены выводы о доказательности эффективности различных методов лечения больных хроническим запором, основанные на результатах исследований D. Ramcumar, S. Rao, S. Singh, выводах рабочей группы по изучению хронического запора Американского Колледжа Гастроэнтерологов (ACG), заключении Американского общества хирургов-проктологов (ASCRS) и рекомендациях Всемирной Организации Гастроэнтерологов (WGO) [13].

Таблица 2 — Уровень доказательности эффективности различных методов лечения больных с хроническим запором

Метод лечения	D. Ramcumar & S. Rao (2011)	ACG (2005)	ASCRS (2007)	WGO (2010)	S. Singh & S. Rao (2010)
Диетические рекомендации (растительные волокна и псиллиум)	1С	В (псиллиум)	В (растительные волокна, псиллиум)	2В (псиллиум) 3С (отруби)	2В (псиллиум)

Окончание таблицы 2

Метод лечения	D. Ramcumar & S. Rao (2011)	ACG (2005)	ASCRS (2007)	WGO (2010)	S. Singh & S. Rao (2010)
Осмотические слабительные (полиэтиленгликоль и лактулоза)	1B	A (полиэтиленгликоль и лактулоза)	A (полиэтиленгликоль) B (лактuloза)	1A (полиэтиленгликоль) 2B (лактuloза)	1A
Дифенилметаны (бисакодил, пикосульфат натрия)	2B	B	C	3C	3C (бисакодил) 2A (пикосульфат натрия)
Антрахиноны (сена и др.)	2B	B	C	3C	3C
Любипростон (в европейских странах не лицензирован)	—	—	A	1A	1A
Прукалоприд	—	—	—	1A	1A
Метод обратной связи (<i>biofeedback</i>) (в специально отобранной группе больных с нарушениями акта дефекации)	1B	C	B	1A	—
Хирургическое лечение (при тяжелых формах инертной толстой кишки)	2B	-	B	2B	—

Представленные выше данные свидетельствуют о высокой эффективности в лечении запоров осмотических слабительных (полиэтиленгликоль, лактулоза), прокинетиков (прукалоприд) и метода *biofeedback*.

Учитывая Европейские рекомендации по диагностике и лечению запоров [14], можно сформулировать основные последовательные этапы их лечения:

1. Общие мероприятия (изменение образа жизни, коррекция диеты).
2. При отсутствии эффекта — назначение слабительных препаратов (лучше осмотических) на 2–4 недели.
3. При отсутствии эффекта — назначение прокинетиков (прукалоприд 2 мг).
4. При отсутствии эффекта — дообследование для уточнения варианта запора и использование метода *biofeedback* в случае диссинергии мышц тазового дна.
5. При выявлении более тяжелых расстройств — хирургическая коррекция.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Буторова, Л. И. Запор: диагностика и основные принципы назначения слабительных средств / Л. И. Буторова // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 4. — С. 19–25.
2. Tack, J. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions / J. Tack, S. Müller-Lissner // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7. — P. 502–508.
3. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Constipation: a global perspective. November 2010. [Electronic resource] Mode of access: <http://www.worldgastroenterology.org/constipation.html>. — Date of accessed 20 January 2013.
4. Шептуллин, А. А. Новые возможности лекарственной терапии хронических запоров [Electronic resource] / ed. А. А. Шептуллин. — Mode of access: http://www.internist.ru/articles/gastroenterology/gastroenterology_414.html. — Date of accessed: 05 February 2014.

5. Sanger, G. J. Constipation, IBS and the 5-HT₄ receptor: what role for prucalopride? / G. J. Sanger, E. M. M. Quigley // Clin Med Insights: Gastroenterology. — 2010. — № 3. — P. 21–33.
6. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder / E. P. Bouras [et al.] // Gastroenterology. — 2001. — № 120. — P. 354–360.
7. Effects of prucalopride on colonic transit, anorectal function and bowel habits in patients with chronic constipation / C. E. Sloots [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 759–767.
8. Effect of prucalopride, a new enterokinetic agent, on gastrointestinal transit and anorectal function in healthy volunteers / A. C. Poen [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. — 1999. — Vol. 13. — P. 1493–1497.
9. Effect of a novel prokinetic drug, R093877, on gastrointestinal transit in healthy volunteers / A. V. Emmanuel [et al.] // Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 511–516.
10. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study / M. Camilleri, [et al.] // Neurogastroenterol Motil. — 2009. — Vol. 21. — P. 1256–1317.
11. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation / J. F. Johanson [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. — 2008a. — Vol. 27. — P. 685–696.
12. Метод биологической обратной связи (*biofeedback*) [Electronic resource] / Mode of access: www.airmed.com.ua. Date of accessed 11 February 2014.
13. Рекомендации по диагностике и лечению хронического запора: Методическое пособие / В. Т. Ивашкин [и др.]. — М.: ООО «НПЦ Мединформ», 2014. — 6 с.
14. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective / J. Tack [et al.] // Neurogastroenterol Motil. — 2011. — Vol. 23. — P. 697–710.
15. Treatment of GI dysmotility in scleroderma with the new enterokinetic agent prucalopride / G. E. Boeckxstaens [et al.] // Am J Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97. — P. 194–197.
16. Selective stimulation of colonic transit by the benzofuran 5HT₄ agonist, prucalopride, in healthy humans / E. P. Bouras [et al.] // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P. 682–686.
17. Cardiovascular safety of prucalopride in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trials [abstract] / M. Boyce [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136. (Suppl. 1). — T. 1265.
18. An evidence-based systematic review of the management of irritable bowel syndrome / L. J. Brandt [et al.] // Am J Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104. — P. 1–35.
19. Evidence-based position statement on the management of chronic constipation in North America / L. J. Brandt [et al.] // Am J Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100 (Suppl. 1). — P. 5–21.

20. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation / M. Camilleri [et al.] // *N Engl J Med.* — 2008b. — Vol. 358. — P. 2344–2354.
21. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation — follow-up of patients from the pivotal studies / M. Camilleri [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2010. — Vol. 32. — P. 1113–1123.
22. Functional characterization of contractions to tegaserod in human isolated proximal and distal coronary arteries / K. Y. Chan [et al.] // *Eur J Pharmacol.* — 2009. — Vol. 619. — P. 61–67.
23. Prucalopride is effective in patients with severe chronic constipation in whom laxatives fail to provide adequate relief. Results of a double-blind, placebo-controlled clinical trial / G. Coremans [et al.] // *Digestion.* — 2003. — Vol. 67. — P. 82–89.
24. The effects of the specific 5HT₄ receptor agonist, prucalopride, on colonic motility in healthy volunteers / A. M. De Schryver [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 603–612.
25. A randomized, multicenter comparison of polyethylene glycol laxative and tegaserod in treatment of patients with chronic constipation / J. A. Di Palma [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1964–1971.
26. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome — results of two randomized, placebo-controlled studies / D. A. Drossman [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2009. — Vol. 29. — P. 329–341.
27. Psychometric performance and clinical meaningfulness of the Patient Assessment of Constipation-Quality of Life questionnaire in prucalopride (RESOLOR) trials for chronic constipation / D. Dubois [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* — 2010. — Vol. 22. — P. 54–63.
28. Pharmacological management of constipation / A. V. Emmanuel [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2009. — Vol. 21, (Suppl. 2). — P. 41–54.
29. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation / J. F. Johanson [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 2008b. — Vol. 103. — P. 170–177.
30. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation / J. M. Johnston [et al.] // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 1877–1886.
31. Efficacy and tolerability of prucalopride in patients with constipation due to spinal cord injury / K. Krogh [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37. — P. 431–436.
32. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation / A. J. Lembo [et al.] // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 138. — P. 886–895.
33. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation / S. Müller-Lissner [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* — 2010. — Vol. 22. — P. 991–998.
34. Gastrointestinal prokinetic drugs have different affinity for the human cardiac human ether-a-gogo K(+) channel / F. Potet [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* — 2001. — Vol. 299. — P. 1007–1012.
35. Quigley, E. M. M. Cisapride. What can we learn from the rise and fall of a prokinetic? / E. M. M. Quigley // *J Dig Dis.* — 2011. — Vol. 12. — P. 147–156.
36. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation — a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study / E. M. Quigley [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2009. — Vol. 29. — P. 315–328.
37. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives / J. Tack [et al.] // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 357–365.

Поступила 17.02.2014

УДК 616.988-006.52-036.22+618.146-022.6-006.52-084 (043.3)
МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ
И УРОВЕНЬ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ О ЕГО ПРОФИЛАКТИКЕ
СРЕДИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

А. Н. Волченко

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: установить особенности многолетней динамики выявления инвазивного и преинвазивного рака шейки матки (РШМ) в Гомельской области в 1990–2010 гг. и определить уровень осведомленности о профилактике РШМ в различных группах населения.

Материал и методы. Применены ретроспективный эпидемиологический анализ, метод анкетирования и статистической обработки информации.

Результаты. Установлено, что в Гомельской области отмечаются позитивные по направленности тенденции проявлений эпидемического процесса РШМ по сравнению с республиканскими показателями при изначально более высоких среднемноголетних уровнях заболеваемости и смертности от РШМ в Гомельской области. Выявлен низкий уровень знаний о РШМ и его профилактике среди различных групп населения.

Заклучение. Рассчитано, что внедрение с 2002 г. диагностики вирусов папилломы человека (ВПЧ) методом ПЦР в Гомельской области привело к вдвое более интенсивному выявлению преинвазивного РШМ и более частой диагностике инвазивного РШМ на I стадии, чем в Республике Беларусь в целом. Показана лимитирующая роль низкого уровня осведомленности о РШМ в выполнении профилактических мероприятий.

Ключевые слова: рак шейки матки, многолетняя динамика, вирус папилломы человека, профилактика РШМ, уровень знаний.

DYNAMICS OF CERVICAL CANCER INCIDENCE RATE
AND LEVELS OF AWARENESS ABOUT ITS PREVENTION
AMONG DIFFERENT POPULATION GROUPS

A. N. Volchenko

Gomel State Medical University

Purpose. Determine the features of long-term dynamics of invasive and preinvasive cervical cancer (CC) in Gomel region over 1990–2010 and to determine the level of awareness about CC prevention in different population groups.

Material and methods. Retrospective epidemiological analysis, method of questioning and statistical information processing were applied.

The results. It was found out that there is positive tendency of manifestations of the CC epidemic process in Gomel region in comparison with the national indices whereas the long-term levels of the CC incidence and mortality rates in Gomel region were higher than average ones. The study revealed a low level of knowledge about CC and its prevention among different population groups.

Conclusions. It was calculated that the introduction of the diagnosis of human papillomaviruses (HPV) by PCR in Gomel region since 2002 led to twice intense preinvasive CC detection and more frequent diagnosis of invasive CC stage I than in Belarus in general. The study shows the limiting role of the low awareness of CC in the implementation of preventive measures.

Key words: CC, long-term dynamics, HPV, CC prevention, level of knowledge.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является наиболее значимой онкологической патологией у женщин. В 2008 г. подсчитано, что ежегодно регистрируется 529 тыс. случаев заболеваний цервикальным раком и 274 тыс. смертей, ассоциированных с РШМ, по всему миру [9]. По данным Белорусского канцер-регистра, в стране наблюдается рост заболеваемости РШМ (с 15,7 ‰ в 2000 г. до 18,4 ‰ в 2010 г.), причем увеличение заболеваемости отмечается в группе женщин детородного возраста [2]. Этиологическая роль вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) в возникновении и развитии РШМ доказана многочисленными клинико-эпидемиологическими исследованиями [10, 12].

Различные уровни заболеваемости и смертности от РШМ обусловлены как различным уровнем распространения ВПЧ в популяциях, так и отличающимися профилактическими программами. В странах с низкими экономическими ресурсами с целью повышения эффективности выявления ВПЧ-ассоциированной патологии предлагается включать в профилактические мероприятия более информативные методы, чем рутинное цитологическое исследование. Наиболее часто применяемые методики — молекулярно-генетическое определение ДНК ВПЧ на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) [5]. Накопленные эпидемиологические данные по соответствию уровня распространенности ВПЧ уровню заболеваемости РШМ доказали очевидность целесообразности использования определения ДНК ВПЧ ВКР в программах скрининга РШМ [10]. Полноценное обследование женщин с различными формами папилломавирусной инфекции (ПВИ) позволяет формировать группы повышенного риска развития предраковой патологии и РШМ [3]. Осведомленность женщин о наличии более информативного метода профилактики РШМ, чем рутинное цитологическое исследование является мотивацией к получению информации о своем ВПЧ-статусе, регулярном наблюдении и своевременном лечении. Оценка осведомленности населения о РШМ является важным направлением в его профилактике [8, 11].

Цель

Установить особенности многолетней динамики выявления инвазивного и преинвазивного РШМ в Гомельской области в 1990–2010 гг. и определить уровень осведомленности о профилактике РШМ в различных группах населения.

Материал и методы исследования

Для анализа многолетней динамики заболеваемости и смертности от РШМ использовались данные Белорусского канцер-регистра с 1990 по 2010 гг., вычислялись интенсивные грубые показатели, рассчитанные на 100 тыс. женского населения. В среднемноголетней по возрастной структуре женского населения Республики Беларусь и Гомельской области в период с 1990 по 2009 гг. статистически значимых различий не выявлено.

Многолетнюю эпидемическую тенденцию оценивали по ее направленности и скорости изменения показателей заболеваемости. Скорость изменения показателей оценивали по темпу прироста ($T_{пр}$). Эпидемическую тенденцию считали стабильной при $T_{пр}$ от 0 до $\pm 0,99\%$, умеренной — при $T_{пр}$ от ± 1 до $\pm 4,99\%$, выраженной — от $\pm 5\%$ и выше [7]. Для выявления тенденций эпидемического процесса в различных возрастных группах была применена возрастная классификация Ю. Ю. Елисеева (2006), согласно которой лица 18–29 лет относятся к молодому возрасту, 30–44 лет — к зрелому, 45–59 лет — к среднему, 60–74 — к пожилому возрасту [1].

В изучении уровня осведомленности о РШМ и его профилактике приняло участие 682 человека, в том числе 221 медицинская сестра из медицинских учреждений г. Гомеля и г. Минска (средний возраст $35,0 \pm 0,7$), 276 студентов 5–6 курсов медицинских вузов г. Гомеля и г. Минска, а также 185 женщин без медицинского образования (жители г. Гомеля, средний возраст $30,7 \pm 0,7$).

Использовалась разработанная анкета-опросник, состоящая из двух частей. Паспортная часть касается социо-демографических параметров, специальная содержит вопросы об этиологии, эпидемиологии РШМ, его клинических проявлениях; эпидемиологии ВПЧ и выявлении вируса, профилактики РШМ. В анкету-опросник

входили и вопросы, отражающие личные меры профилактики РШМ. При правильных ответах на 80 % вопросов и более уровень знаний рассчитывался как высокий, 50–79 % — средний и меньше 50 % — низкий.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью компьютерной программы «Statistica», 6.0 компании StatSoft [0]. Сравнение качественных показателей проводили с помощью критериев χ^2 и χ^2 с поправкой Йетса для малых выборок. Для определения силы связей между рядами величин использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Многолетняя динамика заболеваемости инвазивным и преинвазивным раком шейки матки в Республике Беларусь. Период с 1990 по 2010 гг. характеризовался умеренной тенденцией к росту заболеваемости РШМ со среднемноголетним уровнем 16,0 ‰ и темпом прироста 1,4 %. Смертность от РШМ в целом по Республике Беларусь умеренно снижалась — на 1,9 % ежегодно, среднемноголетний показатель составил 8,6 ‰.

При анализе заболеваемости РШМ в различных возрастных группах был выявлен рост среди женщин молодого и зрелого возраста. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 8,1 ‰, $T_{пр}$ — 2,7 %. Среднемноголетний показатель смертности составил 2,2 ‰, $T_{пр}$ — 2,3 %.

Заболеваемость женщин среднего и пожилого возраста остается на стабильно высоком уровне. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 27,6 ‰, $T_{пр}$ — -0,05 %. Отмечается тенденция к снижению смертности от РШМ у женщин среднего и пожилого возраста, средний темп прироста составил -3,4 %, а среднемноголетний показатель смертности составил 18,6 %.

Заболеваемость преинвазивным РШМ в Республике Беларусь за анализируемый период характеризовалась неравномерной интенсивностью. Можно выделить 2 эпидемических периода: 1-й период относительно стабильной заболеваемости с 1990 по 2001 гг., в котором среднемноголетний показатель заболеваемости преинвазивным РШМ составил 3,1 ‰, темп ежегодного прироста — 1,1 %; 2-й период интенсивного роста заболеваемости преинвазивным РШМ с 2002 по 2010 гг., в течение которого среднемноголетний показатель составил 13,4 ‰, а темп ежегодного прироста — 10,7 %.

Рост заболеваемости преинвазивным РШМ можно объяснить переходом на МКБ-10 с 2002 г. [0], внедрением комплекса методов ранней диагностики РШМ, включая применение молекулярно-генетических технологий выявления ДНК ВПЧ ВКР, использование одноразовых цитощеток, оснащение смотровых кабинетов кольпоскопами, обучение специалистов, всеобщей диспансеризацией.

При изучении соотношения выявления инвазивного к преинвазивному РШМ было выявлено, что впервые только в 2010 г. в Республике Беларусь количество случаев выявленного преинвазивного РШМ превысило количество случаев выявленного инвазивного РШМ и соотношение этих форм РШМ составило 1:1,15.

Многолетняя динамика заболеваемости инвазивным и преинвазивным раком шейки матки в Гомельской области. В период с 1990 по 2010 гг. заболеваемость РШМ характеризовалась стабильной тенденцией со средним темпом прироста 0,8 % ежегодно. Среднемноголетний уровень заболеваемости в этот период составил 17,4 ‰.

Смертность от РШМ в Гомельской области с 1990 г. умеренно снижается на 3,8 % ежегодно, среднемноголетний показатель составил 9,5 ‰.

Как и в Республике Беларусь, в Гомельской области при анализе заболеваемости РШМ в различных возрастных группах был выявлен рост среди женщин молодого и зрелого возраста, в то время как заболеваемость лиц среднего и пожилого возраста остается на стабильно высоком уровне.

Среднемноголетний показатель заболеваемости женщин молодого и зрелого возраста в этот период составил 10,4 ‰, средний темп прироста — 2,7 % ежегодно. Среднемноголетний показатель смертности женщин молодого и зрелого возраста в этот период составил 2,3 ‰, средний темп прироста — 1,4 %.

Заболеваемость РШМ женщин среднего и пожилого возраста в период с 1990 по 2010 гг. находилась на стабильно высоком уровне со среднемноголетним показателем 27,6 ‰, средний темп прироста составил -0,7 %. Среднемноголетний показатель смертности женщин среднего и пожилого возраста в этот период составил 20,3 ‰, средний темп прироста — -5,3 %.

Заболеваемость преинвазивным РШМ в Гомельской области за анализируемый период характеризовалась неравномерной интенсивностью. Можно выделить 2 эпидемических периода: 1-й период — с 1990 по 2001 гг., который характеризовался относительной стабильностью со средним темпом прироста -0,4 %; 2-й период — с 2002 по 2010 гг., который характеризовался интенсивным ростом выявляемости случаев преинвазивного РШМ со средним темпом ежегодного прироста 21,9 %.

При изучении соотношения выявления инвазивного РШМ к преинвазивному было выявлено, что к 2007 г. в Гомельской области количество случаев выявленного преинвазивного РШМ превысило количество случаев выявленного инвазивного РШМ. При сравнении аналогичных показателей в Республике Беларусь было выявлено, что с 2007 г. в Гомельской об-

ласти статистически значимо чаще выявляется преинвазивный РШМ, чем в Республике Беларусь (2007 г.: $\chi^2 = 8,26$, $p = 0,004$; 2010 г. $\chi^2 = 66,2$, $p = 0,00001$).

С 2002 г. в Гомельской области была внедрена технология ПЦР для определения ДНК ВПЧ. В последующие годы в Гомельской об-

ласти сложилась положительная динамика диагностики ДНК ВПЧ у женщин при проведении профилактических осмотров (представлены данные лаборатории диагностики вирусных и особо опасных инфекций ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья») (таблица 1).

Таблица 1 — Динамика выявления РШМ и обследования женщин на носительство ДНК ВПЧ в Гомельской области в 2002–2010 гг.

Год	Количество исследований на носительство ДНК ВПЧ ВКР	Количество случаев инвазивного РШМ	Количество случаев преинвазивного РШМ	Отношение преинвазивного к инвазивному РШМ
2002	40	169	52	0,3:1
2003	199	147	45	0,3:1
2004	163	151	64	0,4:1
2005	293	154	113	0,7:1
2006	641	142	94	0,7:1
2007	1267	144	138	1:1
2008	2108	146	168	1,2:1
2009	2778 (3285)*	162	228	1,4:1
2010	2827 (3343)*	142	283	1,97:1

* с учетом результатов обследования женщин в рамках проекта НИР «Разработать и внедрить протокол диагностики и метод элиминации вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска у женщин Гомельской области».

При относительно стабильной тенденции выявления инвазивного РШМ в Гомельской области с ростом числа обследованных на носительство ДНК ВПЧ растет и количество выявленных случаев преинвазивного РШМ ($r_s = 0,93$).

Внедрение диагностики ВПЧ методом ПЦР в Гомельской области отразилось не только на динамике выявления преинвазивного РШМ, но и привело к статистически значимому увеличению выявления инвазивного РШМ на I стадии в регионе по сравнению с Республикой Беларусь в целом. Так, среднемноголетняя доля выявления инвазивного РШМ на I стадии в Гомельской области с 2002 г. составляет 48,8 %, в Республике Беларусь — 36,7 %, различия являются статистически значимыми, $p = 0,0001$.

Изучение осведомленности о вирусах папилломы человека высокого канцерогенного

риска, раке шейки матки и его профилактике в различных группах населения. Учитывая, что обследование на носительство ДНК ВПЧ ВКР осуществляется на платной основе, а отсутствие папилломавирусов на ШМ является главным условием невозникновения РШМ, важно, чтобы население было мотивировано проходить обследования на носительство ВПЧ ВКР. Неотъемлемым условием мотивации является осознание себя в группе риска инфицирования ВПЧ, которое невозможно без уверенных знаний области профилактики РШМ.

В таблице 2 представлено сравнение уровня знаний лиц, которые проходили обследование на наличие ДНК ВПЧ и которые никогда не обследовались, среди студентов медицинских вузов и медицинских сестер, а в таблице 3 — среди женщин без медицинского образования.

Таблица 2 — Уровень знаний о РШМ и его профилактике среди среднего медицинского персонала и студентов 5–6 курсов медицинских вузов, которые проходили обследование на носительство ДНК ВПЧ ВКР и не проходили его

Уровень знаний	Все респонденты (n = 497)		Респонденты, которые обследовались на наличие ДНК ВПЧ ВКР (n = 66) (группа 1)		Респонденты, которые не обследовались на наличие ДНК ВПЧ ВКР (n = 389) (группа 2)		Различия между группами 1 и 2, p	
	n	%	n	%	n	%	χ^2	p
Уровень знаний об эпидемиологии, этиологии РШМ, клинических проявлениях								
Высокий	95	19,1	16	24,2	71	18,3	1,3	0,3
Средний	274	55,1	37	56,1	209	53,7	0,1	0,7
Низкий	128	25,8	13	19,7	109	28,0	2,0	0,1

Окончание таблицы 2

Уровень знаний	Все респонденты (n = 497)		Респонденты, которые обследовались на наличие ДНК ВПЧ ВКР (n = 66) (группа 1)		Респонденты, которые не обследовались на наличие ДНК ВПЧ ВКР (n = 389) (группа 2)		Различия между группами 1 и 2, p	
	n	%	n	%	n	%	χ^2	p
Уровень знаний о ВПЧ, эпидемиологии и методах диагностики								
Высокий	267	53,7	38	57,6	198	50,9	1,0	0,3
Средний	151	30,4	18	27,3	125	32,1	0,1	0,4
Низкий	79	15,9	10	15,1	66	17,0	0,1	0,7
Уровень знаний о профилактике РШМ								
Высокий	37	7,4	9	13,6	24	6,2	4,7	0,03*
Средний	135	27,2	19	28,8	102	26,2	0,1	0,7
Низкий	325	65,4	38	57,6	263	67,6	2,5	0,1
Общий уровень знаний								
Высокий	108	21,7	20	30,3	72	18,5	4,9	0,03*
Средний	313	63,0	37	56,1	252	64,8	1,9	0,2
Низкий	76	15,3	9	13,6	65	16,7	0,4	0,5

* Различия между группами 1 и 2 статистически значимы

Половина опрошенных лиц (50,7 %) считают наиболее эффективным способом просвещения населения о РШМ и его профилактике —

получение информации от врачей на приеме, 11,9 % — интернет, 13,9 % — телевидение, 17,5 % — печатные СМИ, 6,0 % — плакаты.

Таблица 3 — Уровень знаний о РШМ и его профилактике у лиц без медицинского образования, которые проходили обследование на носительство ДНК ВПЧ ВКР и не проходили его

Уровень знаний	Все респонденты (n=185)		Респонденты, которые проходили обследование на наличие ДНК ВПЧ ВКР (n = 77) (группа 1)		Респонденты, которые не проходили обследование на наличие ДНК ВПЧ ВКР (n = 108) (группа 2)		Различия между группами 1 и 2, p	
	n	%	n	%	n	%	χ^2	p
Уровень знаний об эпидемиологии, этиологии РШМ, клинических проявлениях								
Высокий	4	2,2	1	1,3	3	2,8	0,4	0,4
Средний	47	25,4	25	32,5	22	20,4	3,5	0,06
Низкий	134	72,4	51	66,2	83	76,8	2,5	0,1
Уровень знаний о ВПЧ, эпидемиологии и методах диагностики								
Высокий	16	8,6	14	18,2	2	1,9	15,2	0,0001*
Средний	52	28,1	29	37,7	23	21,3	5,96	0,014*
Низкий	117	63,2	34	44,1	83	76,8	24,7	0,0001*
Уровень знаний о профилактике РШМ								
Высокий	15	8,1	10	13,0	5	4,6	4,21	0,04*
Средний	75	40,5	26	33,8	49	45,4	2,54	0,1
Низкий	95	51,4	41	53,2	54	50,0	0,1	0,7
Общий уровень знаний								
Высокий	4	2,2	2	2,6	2	1,9	0,12	0,7
Средний	71	38,4	39	50,6	32	29,6	8,4	0,004*
Низкий	110	59,4	36	46,8	74	68,5	8,8	0,003*

* Различия между группами 1 и 2 статистически значимы

Наибольшая группа респондентов без медицинского образования (44,9 %) считает наиболее эффективным способом информирования населения от РШМ и его профилактике — сведения, полученные от врачей на приеме, 14,1 % — интернет, 10,8 % — телевидение, 24,9 % — печатные СМИ, 5,4 % — плакаты.

Из анализа данных таблиц 2 и 3 следует, что только 21,7 % респондентов с законченным/незаконченным медицинским образованием и 2,2 % населения без медицинского образования демонстрируют высокий уровень осведомленности о профилактике РШМ. При этом 44,9 % лиц без медицинского образова-

ния и 50,7 % медиков считают наиболее эффективным путем просвещения населения — получение информации от врача.

Выявлено статистически одинаковое количество лиц, обладающих высоким уровнем знаний о профилактике РШМ в обеих группах (7,4 % лиц с медицинским образованием и 8,1 % женщин без него). Среди лиц с медицинским образованием, которые проходили обследование на носительство ДНК ВПЧ ВКР, статистически значимо больше тех, кто демонстрирует общий высокий уровень осведомленности ($p = 0,03$), также в аналогичной группе женщин без медицинского образования статистически значимо больше лиц, демонстрирующих средний уровень знаний ($p = 0,004$). Среди лиц с медицинским образованием, обследовавшихся на носительство ДНК ВПЧ ВКР, статистически больше лиц, обладающих высоким уровнем знаний о профилактике РШМ (13,6 %, $p = 0,03$), чем среди необследовавшихся (6,2 %). Среди лиц без медицинского образования, обследовавшихся на носительство ДНК ВПЧ ВКР, статистически больше лиц, обладающих высоким уровнем знаний о профилактике РШМ (13,0 %, $p = 0,04$), эпидемиологии ВПЧ и его диагностике (18,2 %, $p = 0,0001$), чем среди необследовавшихся (4,6 и 1,9 % соответственно). Респонденты, которые до заполнения опросника не знали о ПЦР-диагностике ВПЧ ВКР (4,2 % медиков и 64,3 % женщин без медицинского образования) значимо чаще не обследовались (69,9 % лиц с медицинским образованием, $p = 0,001$ и 95,8 % женщин без него, $p = 0,001$). Результаты указывают на причинно-следственную связь между высоким уровнем знаний о ВПЧ и профилактике РШМ и обследованием на носительство ДНК ВПЧ ВКР, а также демонстрируют лимитирующую роль низкого уровня осведомленности о ВПЧ и профилактике РШМ в приверженности к цервикальному скринингу.

Выводы

В Гомельской области в период с 1990 по 2010 гг. отмечался стабильный уровень заболеваемости РШМ при умеренном росте в Республике Беларусь. Выявлено выраженное снижение смертности от РШМ среди женщин среднего и пожилого возраста в Гомельской области при умеренном снижении этого показателя в Республике Беларусь. Внедрение ПЦР для диагностики ПВИ в Гомельской области в 2002 г. отразилось на динамике выявления преинвазивного РШМ: отмечается в 2 раза более интенсивный прирост выявляемости преинвазивного РШМ по сравнению с Республикой Беларусь, темпы ежегодного прироста — 21,9 и 10,7 % соответственно. Также с 2002 г. отмечается статистически более частое диагностирование РШМ на I стадии (48,8 % от числа всех выявленных форм инвазивного РШМ) по сравнению с выявлением в Республике Беларусь (36,7 %, $p = 0,0001$). Количество обследо-

ванных на носительство ДНК ВПЧ ВКР женщин коррелирует с числом диагностированных случаев преинвазивного РШМ ($r_s = 0,93$). В 2010 г. соотношение диагностированного преинвазивного РШМ к инвазивному составило 1,97 : 1 в Гомельской области и 1,15 : 1 в Республике Беларусь.

Высокий уровень осведомленности о ВПЧ, РШМ и его профилактике демонстрируют 21,7 % респондентов с медицинским образованием и 2,2 % — без медицинского образования. Выявлена лимитирующая роль низкого уровня осведомленности в выполнении профилактических мероприятий. Среди респондентов, проходивших обследование на носительство ДНК ВПЧ ВКР, статистически значимо больше лиц обладают высоким уровнем осведомленности о ВПЧ и профилактике РШМ, чем среди необследовавшихся ($p = 0,03$ в группе лиц с медицинским образованием, $p = 0,004$ в группе женщин без медицинского образования). Респонденты, которые до заполнения опросника не знали о ПЦР-диагностике ВПЧ ВКР, статистически значимо чаще не обследовались на носительство ДНК ВПЧ ВКР ($p = 0,001$). Наиболее эффективный способ информирования населения о РШМ и его профилактике, по мнению 50,7 % студентов-медиков, медицинских сестер и 44,9 % лиц без медицинского образования — получение информации от врача на приеме.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Возрастные болезни : полн. справ. / ред. Ю. Ю. Елисеев. — М.: Эксмо, 2007. — 736 с.
2. Злокачественные новообразования в Беларуси 2001–2010 / С. М. Поляков [и др.]; под общ. ред. О. И. Суконко, М. М. Сачек. — Минск: РНПЦ МТ, 2011. — 220 с.
3. Кулаков, В. И. Заболевания шейки матки, влагалища, вульвы (клинические лекции) / В. И. Кулаков, С. И. Роговская, Т. Р. Бебнева ; под ред. В. Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс, 1999. — 432 с.
4. Международная классификация болезней. Краткий вариант, основанный на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра, принятой 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения / В. К. Овчаров [и др.]; науч.-исслед. ин-т соц. гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н. А. Семашко РАМН. — М., 2006. — 593 с.
5. Разработка и апробация тест-системы для генотипирования вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска на основе мультипраймерной ПЦР в реальном времени / Д. А. Кувяда [и др.] // Молекулярная диагностика инфекционных болезней : материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 17–18 мая 2007. — Минск, 2007. — С. 78–79.
6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ биомедицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistika / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 305 с.
7. Эпидемиологическая диагностика: учеб. пособие / Г. Н. Чистенко [и др.]; под ред. Г. Н. Чистенко. — Минск: БГМУ, 2007. — 148 с.
8. Adults' knowledge and behaviors related to human papillomavirus infection / B. Holcomb [et al.] // J. Am. Board. Fam. Pract. — 2004. — Vol. 17, № 1. — P. 26–31.
9. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008 / J. Ferlay [et al.] // Int. J. Cancer. — 2010. — Vol. 127, iss. 12. — P. 2893–2917.
10. Human papillomaviruses / IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans // International Agency for Research on Cancer — Lyons, France, 1995. — Vol. 64. — 409 p.
11. Knowledge and awareness about cervical cancer and its prevention among interns and nursing staff in tertiary care hospitals in Karachi, Pakistan / S. F. Ali [et al.] // PlosOne. — 2010. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2883573>. — Date of access : 21.02.2011.
12. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective / F. X. Bosch [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. — 1995. — Vol. 87, № 11. — P. 796–802.

УДК 616.36-073.48

**ЭХОГРАФИЯ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ:
ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ИЛИ ПРАКТИЧЕСКАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ?
(обзор литературы)****Н. М. Ермолицкий****Гомельский государственный медицинский университет**

Цель: систематизация и аналитический обзор научных публикаций по теме, акцентирование внимания на практическое применение методов эхографии с контрастным усилением.

Материалы. Публикации по ультразвуковым исследованиям с применением контрастного усиления.

Результаты. Определены возможности и преимущества современной контрастной эхографии в клинической практике.

Заключение. Применение методов эхографии с контрастным усилением значительно повышает качество изображения, увеличивает диагностическую уверенность клиницистов, открывает широкие перспективы диагностики в самых разных областях медицины при низком уровне общих затрат, недорогом оборудовании, доступности исследований.

Ключевые слова: эхография с применением контрастного усиления, контрастная эхография, сонография с контрастным усилением, ультразвуковое исследование с контрастированием.

**CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND:
THEORETICAL APPENDIX OR PRACTICAL NECESSITY?
(literature review)****N. M. Ermolitsky****Gomel State Medical University**

Aim of research: systematization and analytical review of scientific publications on the topic, paying attention to practical application of contrast-enhanced ultrasound methods.

Material. Publications on contrast-enhanced ultrasound.

Results. Possibilities and advantages of present-day contrast-enhanced echography in clinical practice were defined.

Conclusion. The application of contrast-enhanced ultrasound methods considerably increases quality of the image, improves diagnostic confidence of clinical specialists, provides wide prospects of diagnostics in various areas of medicine with low general expenses, cheap equipment, availability of studies.

Key words: contrast-enhanced ultrasound, contrast-enhanced ultrasonography, ultrasound using contrast agent.

Введение

Ультразвуковое исследование с контрастированием является вариантом применения традиционных методик ультразвукового исследования (УЗИ). В развитии ультразвуковой диагностики европейских и других стран значительная роль принадлежит методикам контрастного усиления, которые прогрессивно входят в клиническую практику, значительно повышают качество исследования и обеспечивают получение новой важной информации. Начиная с 2008 г., во многих странах экспоненциально повышается интерес к клиническому применению эхоконтрастных препаратов, также быстро открываются новые области исследований. В настоящее время практически все органы и системы могут быть обследованы методами контрастной сонографии. Сонография с контрастным усилением используется при оценке перфузии крови органов, для измерения в них кровотока, также имеет широкий круг других приложений.

Сущностью контрастирования в эхографии является применение микропузырьков газа,

используемые контрастные вещества являются суспензиями. Микропузырьки имеют высокую степень эхогенности, разность в эхогенности между газом микропузырьков и мягкими тканями организма очень велика, в связи с этим формируется ультразвуковое изображение с высоким контрастом, с микропузырьками газа. Специфические физические свойства микропузырьков создают значительное различие между акустическими сопротивлениями тканей, что приводит к усилению отражения ультразвуковой волны от зоны их локализации. Коммерчески доступные средства контрастирования используют газовые микропузырьки, заключенные в мембраны. Независимо от структуры мембраны или газового состава ядра, размер применяемых микропузырьков входит в диапазон 1–4 мкм, что позволяет им свободно перемещаться во всех участках сосудистого русла, а также динамически отражать микроциркуляцию тканей. Одним из самых простых ультразвуковых контрастных веществ, используемых для исследования макро- и микроциркуляции, является угле-

кислый газ. В качестве контрастной среды в ряде случаев с успехом использовали стерильный физиологический раствор 0,9 % хлорида натрия. Однако сегодня в число наиболее признанных контрастных веществ для сонографии входят SonoVie (применяется в 99 % случаев) и Optison. SonoVue (BR1, Bracco, Милан, Италия), относящийся к контрастам нового поколения, в котором микропузырьки заполнены газом (перфторуглеродом или гексафторидом серы), заключенным в фосфолипидные мембраны [1].

Основные достоинства эхографии с контрастированием [1–4]:

- высокая способность дифференцировки мягких тканей по сравнению с традиционным УЗИ;
- удобные и простые в применении методы контрастирования;
- нет необходимости применения инвазивной катетеризации;
- отсутствует ионизирующее излучение, которое может повысить канцерогенный риск;
- не используются йодсодержащие контрастные вещества;
- отсутствует риск нефротоксичности;
- не применяется анестезия или седация;
- низкий уровень общих затрат, недорогое оборудование, доступность исследований;
- требуется лишь небольшое количество ультразвукового контраста (чаще 0,5–1 мл, максимально до 5 мл);
- дозы внутривенных контрастов составляют микрограммы, что значительно меньше по сравнению с миллиграммами для других методов визуализации (например, контрастирование в МРТ);
- портативность и гибкость в использовании (эхография с контрастированием применяется в том числе и в реанимации, это не характерно для МРТ, ОФЭКТ, КТ или ПЭТ);
- применяется в случае, когда пациенты имеют большой вес и не могут быть обследованы другими методами визуализации;
- позволяет в реальном времени оценить системный, органный и тканевой кровоток;
- является отличным средством надежного расчета фракции выброса без применения ионизирующего излучения;
- контрастное усиление улучшает оценку глобальной и региональной функций левого желудочка, улучшает определение его тромбов, снижает вариабельность интерпретации;
- высокий потенциал для скрининга, профилактики и текущего мониторинга пациентов;
- широкое международное признание;
- улучшает точность и надежность ультразвуковой диагностической информации, что позволяет уточнить терапию.

Контрастная эхография отличается многочисленными преимуществами перед КТ и МРТ. Ультразвуковые исследования могут быть про-

ведены многократно, без всяких предварительных лабораторных тестов и осуществляться практически в любых условиях (у кровати пациента, операционных, помещениях КТ и др.). Ультразвуковую диагностику с контрастным усилением рекомендуют в том числе пациентам с противопоказаниями к исследованиям с лучевой нагрузкой, или с непереносимостью контрастных препаратов рентгенографии, КТ или МРТ. Применение контрастных веществ в сонографии не отягощено побочными эффектами. Важным является получение информации в реальном времени, при этом быстрые и кратковременные изменения легко фиксируются. Информативность при эхоконтрастировании высокая, а сами методики относятся к безвредным и неинвазивным процедурам [1–2].

Цель исследования

Систематизация и аналитический обзор научных публикаций по теме, акцентирование внимания на практическое применение методов эхографии с контрастным усилением.

Материалы исследования

Основополагающие публикации по ультразвуковым исследованиям с применением контрастного усиления.

Результаты исследования и их обсуждение

Достаточно длительное время доступна специальная литература, в которой исключительно подробно изложены не только методики применения ультразвуковых контрастных веществ, но и детальные признаки многочисленных заболеваний, а также их дифференциальная диагностика [1–4].

Клинические руководства, изданные с участием международных сонографических обществ, обеспечивают общий порядок действий для использования ультразвуковых контрастных веществ. Они также предназначены для создания стандартных протоколов введения и обосновывают применение контрастов в целях улучшения качества ведения пациентов. Такие подготовленные рекомендации основаны на всесторонних литературных обзорах, заключениях экспертов, включают опыт клинической мультицентровой практики и обеспечивают высокий уровень каждой методики. Как правило, обобщенные руководства по контрастному усилению включают подробно изложенные следующие разделы [1–4]:

- основные технические и методологические сведения;
- клинические методики с изложением подробных шагов, интерпретации изображений, рекомендаций и ограничений в частных разделах:
 - органы живота: печень (с подробным изложением при многочисленных заболеваниях), селезенка, поджелудочная железа, органы мочевыделительной системы (включая количественный анализ кровотока паренхиматозных органов) и надпочечники, кишечник, а также состояния после травмы;

- сосудистые исследования (кровообращение мозга, аорта, органное кровообращение);
 - сердечный выброс и локальный кровоток миокарда;
 - молочные железы, женский таз;
 - предстательная железа и мошонка;
 - лимфатические узлы;
 - легкие и плевра;
 - суставы;
 - физиологические полости, свищи и фистулы;
 - тканевые трансплантаты;
 - педиатрические приложения;
- терапевтические методики с применением контрастных средств.

Важность применения опыта вышеуказанных руководств отражена в результатах мультицентровых исследований по 42 клиникам Испании, где были значительно улучшены диагностическая точность эхографии с контрастированием (в 91,6 % случаев) и окончательный диагноз (в 69,2 % случаев) [5].

Общие условия применения методик с контрастным усилением. Для выбора диагностических приборов должны быть учтены показатели чувствительности и разрешающей способности, поскольку они характеризуют необходимые качества оборудования. Любому УЗИ с контрастированием должна предшествовать внимательная оценка объекта обычным В-способом, при необходимости используют варианты доплеровского исследования. Следует также учитывать общую клиническую информацию, включая лабораторные данные и результаты предыдущих УЗИ. Все это позволяет выбрать и применить необходимую методику контрастирования по максимальной информативности. Применительно к SonoVue, который является самым частым в использовании контрастным веществом, реко-

мендуемая доза составляет 2,5 мл (диапазон 1–5 мл в зависимости от чувствительности используемого оборудования, типа датчика и обследуемого органа). Для большинства пациентов применяется только однократное введение контрастного вещества. Видеозапись для изучения и документирования регистрируется в реальном времени, предпочтительно в цифровой форме. Рекомендуется запись полного исследования, или самых важных периодов, обычно соответствующих начальным 10–40 секундам, с дополнительными более короткими видеоклипами со 2–3 минуты исследования. Необходимое время ультразвукового обследования с контрастным усилением составляет в среднем 2–7 минут, чаще используется способ внутривенного введения контраста. При исследовании тканей с контрастированием чаще всего используются показатели графика «интенсивность – время» и данные среднего времени транзита контрастного вещества [3, 5]. Применение контрастных веществ по указанным критериям значительно повышает качество изображения, что в целом увеличивает диагностическую уверенность клиницистов [6, 7].

В специальных руководствах по применению контрастного усиления в сонографии выделены многочисленные составляющие признаков локальных патологических образований доброкачественного (гемангиомы, узловатая гиперплазия, аденомы, диспластические узлы, жировой гепатоз с локальным проявлением и др.) и злокачественного характера (карциномы, метастазы и др.), подробно описаны показатели в сравнении по различным фазам исследования и по неизменным участкам паренхимы печени, также определены совокупности параметров дифференциальной диагностики для каждого случая (рисунок 1).



Рисунок 1 — Примеры комплексов признаков после контрастного усиления в артериальную фазу [2]:
 а) без какого-либо усиления; б) с точечным характером; в) с периферическим ободком;
 д) периферическое локальное усиление; е) центральная лучистая структура;
 ф) диффузное гомогенное усиление; г) диффузное гетерогенное усиление

Такое наблюдаемое значительное различие по динамике изменения концентрации контраста в измененных и нормальных тканях используется для обоснованного заключения. Например, инъекция Levovist улучшала чувствительность в дифференциальной диагностике между злокачественными и доброкачественными поражениями печени от 85 до 100 % и повышала специфичность от 30 до 63 %, точность при этом составила 86,5 % [2].

Перечень русскоязычных публикаций за период 1997–2013 гг. содержит небольшое число работ по применению различных направлений эхографии с контрастным усилением. Представлены исследования возможностей по клиническому применению «Левовиста», по контрастному усилению в эхокардиографии, транскраниальной эхографии, флебоэхографии, печени, почек (в том числе и трансплантирован-

ных), предстательной железы и в гинекологии [8], по эхоконтрастированию в трехмерной ангиографии [9]. Белорусские авторы в 2002 г. описали клинические приложения контрастной ультразвуковой технологии в диагностику опухолевых поражений печени [10].

Ю. Н. Черешнева и В. В. Митьков в 2001 г. [11] сообщали, что эффективность клинического применения и чувствительность ультразвуковой визуализации значительно повышаются с применением контрастных препаратов, диагностические возможности подобных исследований приближены к инвазивным ангиографическим методикам. По сравнению с магнитно-резонансной томографией контрастная трехмерная эхография была более чувствительна в определении всех ветвей сосудистых бассейнов передней, средней и задней мозговых артерий. Хорошая дифференциация между артефактами и истинными анатомическими изменениями сосудов при контрастной трехмерной эхографии позволяет выявлять аневризмы размерами от 3 мм. Данные подобных исследований коррелировали с данными цифровой ангиографии, являющейся «золотым стандартом» сосудистых исследований. По данным этих же авторов чувствительность методики визуализации предстательной железы в выявлении злокачественных поражений составила 85 %, специфичность — 80 % по сравнению с 38 и 80 % соответственно при бесконтрастном ультразвуковом исследовании. Применение контрастных веществ в эхокардиографии способствовало более четкому выявлению стенок сердца, повышало возможности двух- и трехмерной эхокардиографии в точности определения массы миокарда левого желудочка [11]. Информативность эхокардиографии в определении объема и функции левого желудочка в случаях плохого акустического доступа значительно увеличивалась с введением контрастных препаратов [12]. Также отмечалось повышение эффективности диагностики у пациентов с врожденными пороками сердца для определения тактики лечения, автором указывалось, что способ проведения трансторакальной эхокардиографии в условиях с периферическим контрастированием является информативным, экономичным, доступным, безопасным, может использоваться не только в условиях стационара, но и в амбулатории [13].

Ю. Е. Веселовым с соавт. (2007) изложена информативность трансабдоминальной сонографии в диагностике язв при внутрисполостном контрастировании желудка и двенадцатиперстной кишки. Во всех случаях улучшалось качество изображения, чувствительность составила 91 %, специфичность — 95 %. Общая эффективность УЗИ при выявлении морфологического и функционального состояния желудка и двенадцатиперстной кишки повышалась на 26 %. Авторы указывали, что трансабдоминальное ультразву-

ковое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки является высокоэффективным методом диагностики морфофункционального состояния гастродуоденальной системы, обеспечивающим достоверную интерпретацию морфологических и функциональных изменений при язвенной болезни. УЗИ желудка и двенадцатиперстной кишки с контрастированием позволяет обеспечить динамический контроль за процессом лечения, оценить изменения после оперативного вмешательства на желудке и двенадцатиперстной кишке и уточнить хирургическую тактику [14].

В зарубежной периодической печати в 2008–2013 гг. опубликовано значительное число результатов исследований, посвященных дополнительным частным разделам сонографии с контрастированием. Например, изучение патологических образований периферических отделов легких подтвердило возможность дифференциального диагноза между бронхопневмонией и опухолевыми поражениями легких, а также диагностику аваскулярных поражений легких (инфаркта, кисты, области некроза) [15]. В случаях, когда результат тонкоигольной биопсии щитовидной железы оказался неинформативным или при оценке узлов менее 1 см, анализ показателей графиков «время – интенсивность контраста» значительно повышал информативность данных В-режима УЗИ [16].

Внутриоперационная сонография головного мозга с контрастным усилением является широко распространенным, эффективным методом без ограничений, который намного повышал качество исследования по уточнению локализации, определению границ и особенностей васкуляризации опухолей, оценку проведенной резекции, дифференциальную диагностику с локальным тромбозом или отеком [17]. Также анализ показателей графиков «время-интенсивность контрастного вещества» при исследованиях опухолей периферических мягких тканей показал их исключительную диагностическую ценность при дифференцировке различных неопластических образований [18].

Заключение

Следует отметить, что опубликованные данные исследований свидетельствуют о непрекращающемся интересе к относительно новому направлению эхографии с контрастным усилением, а также о постоянном совершенствовании приложения таких методик.

Уже существующие варианты ультразвукового исследования с применением контрастирования открывают широкие перспективы диагностики в самых разных областях медицины. Кроме того, быстрыми темпами ведутся разработки в направлении ультразвуковой диагностики воспалительных процессов, атеросклероза, злокачественных опухолей, диагностики генетически обусловленных заболеваний, а также целевой доставки с освобождением лекарственных средств в нужных орга-

нах и тканях [1]. Все вышеизложенное свидетельствует о чрезвычайно важной роли в современной медицине эхографии с контрастным усилением.

Обширные руководства по клиническим данным практически всех органов вполне доступны, необходимо учитывать наличие обоснованной информации по сонографической диагностике с контрастированием и использовать существующие достижения для повышения качества ведения пациентов. Хотя в данный период времени доступны лишь единичные русскоязычные источники о таких разработках, следует помнить, что современные требования к ультразвуковому исследованию включают плановое обоснованное применения методик с контрастным усилением в повседневной практике стационаров и поликлиник.

Выводы

Эхография с применением контрастного усиления:

— в настоящее время является признанной и широко распространенной во многих странах Европы, Азии, в США и других регионах;

— методология и практика применения контрастного усиления в ультразвуковой диагностике претерпели значительные расширения и улучшения за текущее десятилетие;

— широко применяется в клинических исследованиях с профилактической направленностью;

— качественно отражает анатомические, функциональные перфузионные особенности практически всех органов как в норме, так и в случае широкого круга заболеваний;

— во многом заменила аналогичные исследования с контрастированием в рентгеновской КТ, МРТ, рентгенодиагностике, а также в радионуклидной диагностике, при низком уровне общих затрат, недорогом оборудовании, доступности применения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications / F. Piscaglia [et al.] // *Ultraschall in der Medizin*. — 2012. — Vol. 33, Iss. 1. — P. 33–59.

2. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the Liver / M. Claudon [et al.] // *Ultraschall in der Medizin*. — 2013. — Vol. 34, Iss. 1. — P. 11–29.

3. *Weskott, H-P*. Contrast enhanced ultrasound / H-P. Weskott. — 1st edition. — Bremen: UNI-MED, 2011. — 198 p.

4. Medical radiology. Diagnostic imaging and radiation. Contrast media in ultrasonography Basic principles and clinical applications / A. L. Baert [et al.]; foreword by A. L. Baert. — Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2005. — 410 p.

5. Usefulness of contrast enhanced ultrasonography in daily clinical practice: A multicenter study in Spain / C. N. Molinaa [et al.] // *Radiologia*. — 2010. — Vol. 52. — Iss. 2. — P. 144–152.

6. Standardization of dynamic contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of antiangiogenic therapies: The french multicenter support for innovative and expensive techniques study / N. Lassau [et al.] // *Investigative Radiology*. — 2012. — Vol. 47, Iss. 12. — P. 711–716.

7. New contrast media boost image quality / T. William [et al.] // *UBM Medica LLC* [Electronic resource]. — England, 2010–2013. — Mode of access: <http://www.diagnosticimaging.com/dimag/legacy/AdvancedUS/contrast.html>. — Date of access: 28.08.2013.

8. *Зубарев, А. В.* Контрастная эхография / А. В. Зубарев, В. Е. Гаждонова, М. В. Кислякова // *Медицинская визуализация*. — 1998. — № 1. — С. 2–26.

9. *Зубарев, А. В.* Трехмерная и эхоконтрастная ангиография / А. В. Зубарев // *Медицинская визуализация*. — 1997. — № 4. — С. 3–8.

10. *Абельская, И. С.* Клинические приложения контрастной ультразвуковой технологии / И. С. Абельская, Л. И. Никитина, Г. В. Чиж // *Новые технологии в медицине: диагностика, лечение и реабилитация: материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 21–22 ноября 2002 г.* В 2 т. / Технопринт; редкол.: А. Н. Михайлов [и др.]. — Минск, 2002. — Т.1. — С.10–12.

11. *Черешнева, Ю. Н.* Контрастные вещества и трехмерный ультразвук / Ю. Н. Черешнева, В. В. Митьков // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2001. — № 1. — С. 116–119.

12. *Рыбакова, М. К.* Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. / М. К. Рыбакова, М. Н. Алахин, В. В. Митьков. — М.: Видар-М, 2008. — 512 с.

13. *Щербакова, Т. В.* Повышение эффективности диагностики у пациентов с врожденными пороками сердца для определения тактики лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.06, 14.00.44 / Т. В. Щербакова; Курс. гос. мед. ун-т МЗ РФ. — Курск., 2010. — 24 с.

14. Возможности трансабдоминальной сонографии желудка и двенадцатиперстной кишки в выборе хирургической тактики при язвенной болезни / Ю. Е. Веселов [и др.] // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. — Сер. 11. — 2007. — Вып. 3. — С. 106–116.

15. Contrast enhanced ultrasonography (CEUS) in peripheral lung lesions: A study of 60 cases / M. Caremani [et al.] // *Journal of Ultrasound*. — 2008. — Vol. 11. — P. 89–96.

16. Ultrasound examination using contrast agent and elastosonography in the evaluation of single thyroid nodules: Preliminary results / F. S. Ferrari [et al.] // *Journal of Ultrasound*. — 2008. — Vol. 11. — P. 47–54.

17. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumors / W. Hea [et al.] // *Clinical Imaging*. — 2008. — Vol. 32. — P. 419–424.

18. Contrast-enhanced ultrasonography of peripheral soft-tissue tumors: Feasibility study and preliminary results / F. Gaya [et al.] // *Diagnostic and interventional imaging*. — 2012. — Vol. 93. — P. 37–46.

Поступила 12.11.2013

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК [616.379 – 008.64 : 616.61] : 616.1 – 071(476.2)

ВЛИЯНИЕ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ДИАБЕТИЧЕСКУЮ НЕФРОПАТИЮ

О. Н. Василькова, А. Е. Силин, В. Н. Мартинков, И. Б. Тропашко,
К. К. Зекенова, М. В. Жмайлик, Т. В. Мохорт

Гомельский государственный медицинский университет
Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Цель: изучение связи I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и диабетической нефропатии (ДН).

Методы. Проанализирован I/D полиморфизм гена АПФ у 58 пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Результаты. Не было выявлено достоверных различий в частоте выявления DD генотипа и D аллели у пациентов с ДН и без ДН (40,9 и 52,3 %, 19,4 и 41,7 % соответственно) ($p = 0,076$, ОШ = 0,313, 95 % ДИ = 0,084–1,164 для DD и $p = 0,266$, ОШ = 0,631, 95 % ДИ = 0,303–1,312 для D).

Выводы. При сравнении результатов генотипирования пациентов с ДН и без ДН не были выявлены отличия в распределении аллелей и генотипов гена АПФ.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, ген.

EFFECT OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE I/D POLYMORPHISM ON NEPHROPATHY IN DIABETIC PATIENTS

O. N. Vasilkova, A. E. Silin, V. N. Martinkov, I. B. Tropashko,
K. K. Zekenova, M. V. Zhmailik, T. V. Mokhort

Gomel State Medical University
Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel
Belarusian State Medical University, Minsk

Aim: to study the relation of angiotensin-converting enzyme ACE (I/D) in genetic susceptibility of diabetic nephropathy (DN).

Methods. I/D polymorphism of ACE gene was studied in 58 patients with diabetes type 2.

Results. There are no reliable differences in detection of DD genotype and D allele in patients with DN and without DN (40,9 and 52,3 %, 19,4 and 41,7 %, respectively) ($p = 0,076$, LR = 0,313, 95 % DI = 0,084–1,164 for DD and $p = 0,266$, LR = 0,631, 95 % DI = 0,303–1,312 for D).

Conclusion. The comparison of the results of genotyping in patients with and without DN did not reveal any differences in distribution of allele and ACE genotypes.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, gene.

Введение

Диабетическая нефропатия (ДН) представляет собой специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД) и в настоящее время является одной из наиболее частых причин терминальной стадии почечной недостаточности [1]. Несмотря на многочисленные сообщения о роли генетического вклада в предрасположенность к развитию ДН при СД, до сих пор не было идентифицировано ни одного гена, имеющего строгую специфичность к появлению осложнений со стороны почек.

В настоящее время изучается целый перечень так называемых генов-кандидатов, которые по предположению исследователей могут быть вовлечены в развитие ДН. Наиболее перспективны в этом отношении генетические детерминанты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Среди последних немало внимания уделено гену ангиотензин I превращающего фермента (АПФ), в том числе его инсерционно-делеционному полиморфному маркеру. Под действием этого фермента происходит образование ангиотензина II — наиболее активного сосудосуживающего пептида и деградация брадикинина — важного сосудорасширяющего фактора [2]. На основании наличия или отсутствия элемента Alu размером 287 пар оснований в интроне 16, выделяют 3 генотипа гена АПФ: DD и II — гомозиготы и ID — гетерозигота [3]. Staessen и соавт. [4] показали связь между I/D полиморфизмом гена АПФ и

развитием ДН, и отметили повышенный риск развития ДН у лиц, несущих D аллель.

Результаты последних морфологических исследований пациентов с СД 2 типа подтвердили гипотезу о связи выявления генотипа DD с прогрессированием ДН [5, 6]. Однако в противоположность этому, Kunz и соавт. не выявили этой ассоциации [7].

Цель исследования

Изучение связи I/D полиморфизма гена АПФ и развития ДН у пациентов с СД 2 типа.

Материалы и методы исследования

Мы изучили I/D полиморфизм гена АПФ у 58 пациентов с СД 2 типа (22 пациента с ДН (случай) и 36 пациентов без ДН (контроль)). Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Степень выраженности поражения почек оценивалась путем исследования анамнестических данных, измерения АД, липидограммы (холестерин, триглицериды сыворотки), креатинина сыворотки крови (мкмоль/л), скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (мл/мин), наличия альбуминурии (мг/л), уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) (%).

Критерием для диагностики ДН являлось наличие макроальбуминурии (≥ 300 мг/24 ч) при исключении поражения почек другого генеза.

Физикальное обследование пациентов включало определение антропометрических параметров: роста, массы тела. ИМТ рассчитывали как соотношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах, возведенных в квадрат) ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Молекулярно-генетический анализ проводили с использованием ДНК, выделенной из цельной венозной крови. Кровь для анализа объемом ~1000 мкл помещали в центрифужную пробирку 1,5 мл, содержащую 100 мкл 0,5 М ЭДТА (финальная концентрация 50 мМ). Использование ЭДТА необходимо для предотвращения свертывания крови. До этапа выделения ДНК образцы крови хранили при температуре 4–6 °С в холодильнике.

В процессе исследования осуществлялся анализ полиморфизма — I/D гена АПФ — посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием аллельспецифической ПЦР.

Для амплификации фрагментов ДНК, в пределах которых локализован исследуемый поли-

морфизм, была использована пара специфических олигонуклеотидных праймеров. Их основные характеристики представлены в таблице 1.

Смесь реагентов для проведения одной ПЦР в объеме 25 мкл формировалась следующим образом: 2,5 мкл 10x Hot Start ПЦР буфер (200 мМ Трис-НСl pH 8,3, 200 мМ КCl, 50мМ (NH₄)₂SO₄), 1 мкл 10мМ смеси dNTP, 0,1 мкл каждого 100 мкМ праймера, 1,5–2,5 мкл 25мМ MgCl₂, 0,1 мкл Hot Start Taq-полимеразы (5ед./мкл), 1 мкл образца ДНК, вода ПЦР-качества до объема 25 мкл. Для ПЦР использовали специальные пробирки объемом 0,2 мл. ПЦР осуществляли в амплификаторе с подогреваемой крышкой — GeneAmp 2400 PCR System.

Таблица 1 — Олигонуклеотидные праймеры для анализа I/D полиморфизма гена АПФ

Ген	Праймер	Структура 5'-3'	MgCl ₂ Мм	T _{отжига} , °С
АПФ	ID1-F	GCCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT	1,5	56
	ID1-R	GGATGGCTCTCCCCGCTTGTCTC		
	ID2-F	TGGCAGCACAGCGCCCGCCACTAC	1,5	67
	ID2-R	TCGCCAGCCCTCCCATGCCCATAA		

Программа для амплификации была составлена следующим образом: начальная денатурация — 5 мин при 95 °С, затем 35 циклов — 30 с денатурация при 95 °С, 30 с отжиг при 53–68 °С и 40 с элонгация при 72 °С. В завершение — финальная элонгация 8 мин при 72 °С и охлаждение до 4 °С.

Для проведения рестрикции 10 мкл продуктов амплификации смешивали с 20 мкл реакционной смеси, содержащей 5 ед. соответствующего фермента и инкубировали в твердотельном термостате при температуре 37 °С в течение 3 часов.

Визуализация продуктов ПЦР осуществлялась посредством агарозного гель-электрофореза и окраской бромистым этидием в камере SE-2 (Helicon)

с источником питания Эльф-4 (ДНК-технология). Гелевым и электродным буфером был 1x TBE раствор pH 8,0 с 0,05 % бромистым этидием. Продукты амплификации объемом 7,5 мкл смешивали с 2,5 мкл загрузочного буфера (70 % водный р-р глицерина и 0,05 % бромфеноловый синий) и вносили в лунки 1,7 % агарозного геля. Электрофорез проводили в течение 30 мин при 200 В. Маркерами молекулярного веса являлись фрагменты ДНК из набора «50pb DNA Step Ladder» (Promega), масса которых составляла 50–800 пар нуклеотидов с шагом в 50 п.н. Визуализация результатов осуществлялась посредством трансиллюминатора UVT 1 (Biosom) и камеры для фотодокументирования гелей (рисунок 1).

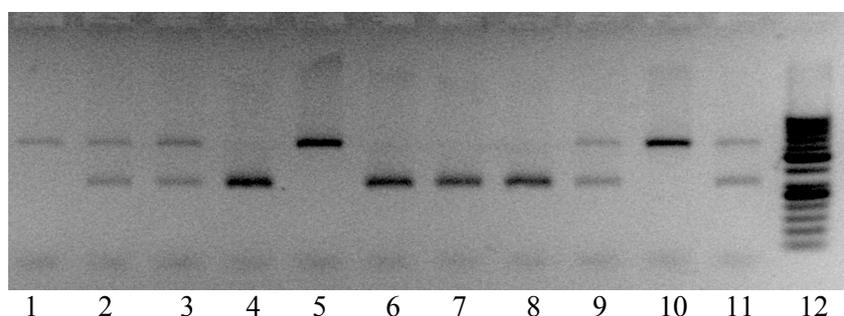


Рисунок 1 – Электрофоретическая детекция продуктов рестрикции фрагмента гена ACE в 1,7 % агарозном геле. Дорожки 1, 5, 10 — гомозиготы I/I; дорожки 2, 3, 9, 11 — гетерозиготы I/D; дорожки 4, 6–8 — гомозиготы D/D; дорожка 12 — маркер молекулярного веса

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерного статистического пакета SPSS «Statistics», 17,0 (SPSS Japan, То-

кио, Япония) и StatSoft «Statistica», 10,0. В представленной работе данные представляли в виде среднее ± стандартное отклонение. Качественные

показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от общего числа пациентов по выборке в целом или в соответствующей группе. Оценка данных проводилась с использованием распределения Харди-Вайнберга, хи-квадрата и t-теста для независимых выборок. Хи-квадрат и отношение шансов были рассчитаны с 95 % доверительным интервалом. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика групп исследования представлена в таблице 2. Обследовано 58 пациентов с СД 2 типа (24 мужчины и 34 женщины) в возрасте $50,68 \pm 16,33$ года. У

пациентов с СД 2 типа и ДН уровень креатинина крови, уровень HbA_{1c} , и суточная альбуминурия были достоверно выше ($129,49 \pm 47,91$ нмоль/л против $73,82 \pm 13,51$ нмоль/л, $8,97 \pm 0,83$ % против $7,01 \pm 1,09$ % и $1,47 \pm 0,99$ мг/24 ч против $0,04 \pm 0,17$ мг/24 ч, $p < 0,05$ соответственно) по сравнению с аналогичными показателями пациентов с СД 2 типа и без ДН.

В таблице 3 показаны клинические и биохимические характеристики пациентов в зависимости от частоты выявления генотипа гена АПФ. Проанализировав полученные данные, мы не нашли достоверных различий у DD и II гомозигот и ID гетерозигот ($p > 0,05$).

Таблица 2 — Клиническая характеристика пациентов с СД 2 с ДН и без ДН

Параметр	Группа с СД 2 типа и ДН (случай), n = 22	Группа с СД 2 типа без ДН (контроль), n = 36	P
Возраст (лет)	$56,00 \pm 13,56$	$54,62 \pm 13,75$	0,42
Пол (м/ж)	11/16	13/18	0,34
Стаж СД (лет)	$14,31 \pm 7,93$	$14,68 \pm 6,71$	0,89
ИМТ ($кг/м^2$)	$32,42 \pm 4,63$	$32,02 \pm 4,78$	0,85
Систолическое АД (мм рт. ст.)	$145,74 \pm 9,81$	$150,22 \pm 20,84$	0,59
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	$85,01 \pm 8,86$	$87,27 \pm 9,35$	0,57
Холестерин (ммоль/л)	$4,86 \pm 0,72$	$5,53 \pm 2,05$	0,39
Триглицериды (ммоль/л)	$2,62 \pm 2,91$	$1,47 \pm 0,69$	0,09
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	$2,58 \pm 0,96$	$3,58 \pm 2,05$	0,20
ХС-ЛПОНП (ммоль/л)	$1,26 \pm 1,33$	$0,65 \pm 0,29$	0,09
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	$1,15 \pm 0,31$	$1,39 \pm 0,44$	0,17
Креатинин крови (нмоль/л)	$129,49 \pm 47,91^*$	$73,82 \pm 13,51$	0,0001
HbA_{1c} (%)	$8,97 \pm 0,83^*$	$7,01 \pm 1,09$	0,008
Альбуминурия (мг/24 ч)	$1,47 \pm 0,99^*$	$0,04 \pm 0,17$	$< 0,00001$
СКФ мл/мин	$74,11 \pm 37,20$	$92,26 \pm 30,75$	0,06
Объем мочи (мл/24 ч)	$1657,11 \pm 310,14$	$1763,64 \pm 406,55$	0,53

Примечание. Достоверность различий показателей * $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

Таблица 3 — Клинические и биохимические характеристики пациентов в зависимости от частоты выявления генотипа гена АПФ

Параметр	DD	ID	II
Возраст (лет)	$59,21 \pm 14,26$	$49,36 \pm 15,78$	$55,00 \pm 15,08$
Пол (м/ж)	6/12	10/9	7/13
Стаж СД (лет)	$13,83 \pm 4,16$	$12,33 \pm 7,11$	$15,63 \pm 8,09$
ИМТ ($кг/м^2$)	$32,83 \pm 2,21$	$32,00 \pm 3,24$	$32,25 \pm 7,13$
Систолическое АД (мм рт. ст.)	$149,00 \pm 21,91$	$144,44 \pm 8,82$	$150,00 \pm 17,73$
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	$88,33 \pm 9,83$	$87,78 \pm 6,67$	$88,13 \pm 9,23$
Глюкоза (ммоль/л)	$8,23 \pm 1,14$	$8,11 \pm 2,24$	$9,28 \pm 2,02$
Холестерин (ммоль/л)	$5,47 \pm 0,70$	$4,78 \pm 1,10$	$5,43 \pm 0,99$
Триглицериды (ммоль/л)	$1,60 \pm 0,56$	$1,48 \pm 0,70$	$2,31 \pm 2,78$
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	$3,42 \pm 0,56$	$2,73 \pm 1,01$	$3,09 \pm 1,17$
ХС-ЛПОНП (ммоль/л)	$0,70 \pm 0,27$	$0,76 \pm 0,39$	$1,06 \pm 1,26$
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	$1,45 \pm 0,21$	$1,32 \pm 0,27$	$1,26 \pm 0,62$
Альбуминурия (мг/24 ч)	$0,04 \pm 0,03$	$0,03 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,27$
СКФ	$78,28 \pm 31,03$	$85,83 \pm 26,61$	$79,45 \pm 37,12$

Примечание. Достоверность различий показателей * $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

Частоты выявления генотипов и аллельных вариантов в группах исследования представлены в таблице 4. Наши данные не показали достоверных различий в частоте выявления DD генотипа и D аллели у пациентов с ДН и без ДН (40,9 и 52,3 %, 19,4 и 41,7 % соответ-

ственно) ($p = 0,076$, ОШ = 0,313, 95 % ДИ = 0,084–1,164 для DD и $p = 0,266$, ОШ = 0,631, 95 % ДИ = 0,303–1,312 для D). По частоте выявления генотипа II и аллели I также не было получено достоверной разницы в двух группах исследования.

Таблица 4 — Частота выявления генотипов и аллельных вариантов в группах исследования

Генотип	СД 2 типа с ДН, n = 22		СД 2 без ДН, n = 36	
	n	%	n	%
DD	9	40,9	7	19,4
ID	5	22,7	16	44,4
II	8	36,4	13	36,1
Аллель				
D	23	52,3	30	41,7
I	21	38,6	42	58,3
	X²	P	ОШ	
D против I	1,24	0,266	0,63 (0,303-1,312)	
DD против ID+II	3,15	0,076	0,31 (0,084-1,164)	
ID против DD+II	2,79	0,095	1,13 (0,347-3,716)	
II против DD+ID	0,01	0,985	0,41 (0,118-1,430)	

Диабетическая нефропатия представляет собой многофакторное заболевание, развивающееся в результате взаимодействия средовых и генетических факторов. Немаловажную роль здесь играет РААС — система ферментов и гормонов, принимающая участие в регулировании артериального (в том числе и внутриклубочкового) давления и водно-электролитного баланса. Доказана значимая роль РААС в процессах клеточной пролиферации и гипертрофии, а также в воспалительных реакциях на местном и системном уровнях [8].

Так, многие исследования показали, что генотип DD связан с повышенным уровнем сыровоточного АПФ, предрасполагает к повышению экспрессии и активности АПФ и может приводить к развитию СД 2 типа и его осложнений [9].

Есть ряд доказательств в пользу ассоциации между геном АПФ и ДН: клинические испытания показали, что гипотензивная терапия приводит к уменьшению протеинурии у лиц с СД и нефропатией [10, 11]. В ходе метаанализа было выявлено, что риск нефропатии увеличивается при наличии DD или ID генотипов у пациентов с СД [12]. Также Джефферсом и др. [13] была доказана связь между частотой встречаемости DD генотипа и ДН.

В то же время ряд исследователей не нашли достоверных различий между I и D аллелями и частотой выявления генотипа DD у пациентов с ДН и без ДН [14, 15].

Наше исследование также не выявило достоверных различий между DD генотипом полиморфного маркера I/D гена АПФ с ДН и без ДН при СД 2 типа. Относительный риск для DD гомозигот был 0,313 (ДН против СД, 95 % ДИ = 0,084–1,164, $p = 0,076$).

Мы также исследовали частоту выявления аллели D и I и II, ID, DD генотипов гена АПФ в двух группах. Достоверных различий в частоте встречаемости аллели D в группе с ДН и без ДН не было найдено ($p > 0,05$), что можно интерпретировать, как отсутствие связи между аллелью D и ДН. Наблюдаемое распределение генотипа соответствовало закону Харди-Вайнберга.

В заключение мы не нашли достоверной ассоциации между I/D полиморфизмом гена АПФ, в частности, DD генотипа с ДН. Однако будущие исследования на большей популяции необходимы, чтобы проверить эту ассоциацию.

Заключение

1. При сравнении результатов генотипирования пациентов с ДН и без ДН мы не нашли отличий в распределении аллелей и генотипов гена АПФ.

2. Клинические и биохимические характеристики пациентов с ДН и без ДН достоверно не отличались в зависимости от генотипа гена АПФ.

3. Не было обнаружено достоверных различий в частоте DD генотипа и D аллели в зависимости от наличия ДН (40,9 и 52,3 % соответственно) по сравнению с группой без ДН (19,4 и 41,7 % соответственно) ($p = 0,076$, ОШ = 0,313, 95 % ДИ = 0,084–1,164 для DD и $P = 0,266$, ОШ = 0,631, 95 % ДИ = 0,303–1,312 для D).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The D allele of the ACE/ ID common gene variant is associated with T2D mellitus in Caucasian subjects / J. W. Stephens [et al.] // Molgenet Metab. — 2005. — Vol. 84. — P. 83–88.
2. Angiotensin II type 2 receptor gene polymorphisms and essential hypertension / Yi. Z. Kui-xing [et al.] // Acta Pharmacol Sin. — 2003. — Vol. 24, № 11. — P. 1089–1090.
3. Insertion/deletion polymorphism of the ACE gene is associated with T2D / Yo. Feng [et al.] // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 1986–1988.

4. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk / J. A. Staessen [et al.] // *J Hypertens.* — 1997. — Vol. 15. — P. 1579–1592.
5. The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in T2D / H. Solini [et al.] // *Diab.* — 2002. — Vol. 51, № 1. — P. 251–255.
6. Long-term glyceemic control and the rate of progression of early diabetic kidney disease / R. E. Gibert [et al.] // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 44. — P. 855–859.
7. Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy / R. Kunz [et al.] // *J AM Soc Nephrol.* — 2000. — Vol. 9. — P. 1653–1663.
8. Relationship between polymorphisms of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion, endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 VNTR and risk for cervical cancer / J. G. Han [et al.] // *Life Science Journal.* — 2012. — Vol. 9, № 2. — P. 100–104.
9. Diabetic Nephropathy in T2D prevention and patient management / G. Wolf [et al.] // *JAM Soc Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 1396–1405.
10. The renin-angiotensin system in the patient with diabetes / N. K. Hellenberg [et al.] // *AM J Clin Proc.* — 2003. — Vol. 3. — P. 15–20.
11. Genetic determinants of diabetic nephropathy / R. C. Elston [et al.] // *Am Soc Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 202–204.
12. Mechanism of angiotensin II- Induced proteinuria in the rat / H. Hermp [et al.] // *Am J Physiol.* — 2000. — Vol. 233, № 1. — P. 13–21.
13. ACE gene polymorphism in NIDD and its relationship with diabetic nephropathy / B. W. Jeffers [et al.] // *Lidney Int.* — 1997. — Vol. 52. — P. 473–477.
14. Genetics of the renin-angiotensin converting enzyme and renal disease / S. Schmidt [et al.] // *Curr opin Nephrol Hypertens.* — 1997. — Vol. 6. — P. 146–151.
15. Relationship between serum ACE activity and diabetic nephropathy in patients with type II diabetes / L. Liao [et al.] // *Hunan Yike Dayue Xue Bao.* — 1999. — Vol. 24. — P. 263–266.

Поступила 28.02.2014

УДК 616.12

МАРКЕРЫ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Г. П. Адаменко, Е. С. Головко, Е. И. Скребло, Т. В. Тихон

Витебский государственный медицинский университет

Цель исследования состояла в оценке маркеров внутрисосудистого воспаления и про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных артериальной гипертензией (АГ). Установлено, что у пациентов с изолированной АГ I–II степени изученные показатели находились в пределах значений, полученных у здоровых лиц. При АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) повышалось содержание таких маркеров, как фактор Виллебранда и растворимый Р-селектин, ФНО α и ИЛ-6 без существенного изменения концентраций высокочувствительного СРБ и ИЛ-1. Из противовоспалительных цитокинов у этих пациентов снижалось содержание ИЛ-10. При АГ с ГЛЖ и лимфоцитозом периферической крови отмечалось повышение содержания растворимого Р-селектина и фактора Виллебранда, а также высокочувствительного СРБ. Наряду с этим повышался уровень ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6, а также увеличивался уровень ИЛ-10. Со стороны ИЛ-4 не обнаруживалось существенных изменений у всех обследуемых с АГ.

Ключевые слова: цитокины, маркеры внутрисосудистого воспаления, артериальная гипертензия.

MARKERS OF INTRAVASCULAR INFLAMMATION AND CYTOKINE PROFILE IN ARTERIAL HYPERTENSION

G. P. Adamenko, E. S. Golovko, E. I. Skreblo, T. V. Tihon

Vitebsk State Medical University

The purpose of the research was to evaluate markers of intravascular inflammation and proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in blood arterial hypertension (AH) patients. It was revealed, that the studied indices in patients with isolated AH I–II were within the values of healthy people. In AH with left ventricular hypertrophy, there was an increase in such markers as von Willebrand factor and soluble P-selectin, tumor necrosis factor α and IL-6, without any essential changes in highly-sensitive CRP and IL-1 levels. The patients had a decreased IL-10 level among anti-inflammatory cytokines. In AH with left ventricular hypertrophy and blood lymphocytosis, there was an increase in the soluble P-selectin level and von Willebrand factor, as well as in highly-sensitive CRP. That was accompanied by increased levels of tumor necrosis factor α , IL-1, IL-6, and IL-10. As for IL-4, no patients with AH revealed essential changes.

Key words: cytokines, markers of intravascular inflammation, arterial hypertension.

Введение

Выявление новых клинических, функциональных и лабораторных предикторов возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) представляет большой интерес, так как подход, связанный с традиционными факторами риска, только частично объясняет неблагоприятные исходы этого заболевания.

По современным представлениям ремоделирование сердечно-сосудистой системы при АГ является одним из основных патоморфологических признаков прогрессирования заболевания и развития тяжелых ССО (инфаркт миокарда, мозговой инсульт). Основным проявлением ремоделирования сердца является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая воз-

никает в результате гипертрофии и (или) гиперплазии кардиомиоцитов и фиброза соединительной ткани сердца [4, 9]. Ремоделирование магистральных сосудов сопровождается пролиферацией и дезорганизацией гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса, что приводит к снижению эластичности и повышению жесткости их стенок [2, 9]. В сосудах микроциркуляторного русла ремоделирование проявляется гипертрофией артериол и прекапилляров, а также изменением плотности капиллярной сети [13].

Кроме того установлено, что дисфункция эндотелия сосудов участвует в процессе их ремоделирования [9] и может быть одним из пусковых факторов развития внутрисосудистого воспаления (ВСВ), изучению которого придается большое значение при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [12].

Можно полагать, что ВСВ не только является составной частью биологических механизмов формирования ремоделирования сердечно-сосудистой системы при АГ, но и определяет взаимосвязь между ремоделированием и клинической выраженностью АГ. По современным представлениям, вероятно, основными инициаторами ВСВ являются: дисфункция эндотелия сосудов, а также активация ренин-ангиотензиново-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем. Вместе с тем клиническое значение лабораторных показателей ВСВ пока не выяснено, полученные данные противоречивы и нередко трудно сопоставимы.

Наиболее ярко и раньше других маркеров внутрисосудистого воспаления реагирует С-реактивный белок (СРБ). Согласно современным представлениям, его уровень, определяемый высокочувствительным методом (высокочувствительный СРБ), отражает вялотекущее воспаление в интима сосуда и проспективно определяет риск развития сосудистых осложнений. Известно, что прямая активация эндотелиальных клеток, способствующая развитию коронарных заболеваний, даже при слабом воспалительном ответе сопровождается повышением уровня СРБ [12, 13].

При физиологических условиях эндотелий сосудов продуцирует большое количество биологически активных факторов, которые непрерывно связаны с гомеостазом, фибринолизом, нарушением сосудистого тонуса и проницаемостью сосудов, синтезом факторов роста и т. п. Одним из таких веществ и является фактор Виллебранда (ФВ). Данные, представленные в литературных источниках, свидетельствуют о том, что уровень ФВ является патофизиологическим, экспериментально и клинически верифицированным маркером дисфункции эндотелия, позволяющим оценивать наличие и степень выраженности нарушения функции эндотелия при различных заболеваниях [5, 15].

Синтез фактора Виллебранда в гранулах эндотелия и в мегакариоцитах происходит, как известно, в ответ на различные антигенные стимулы. Повышение содержания ФВ хорошо известно в качестве предиктора сердечно-сосудистых осложнений и имеет место при воспалении различного генеза, в том числе и гипертонической болезни.

Одним из наиболее важных медиаторов, приводящих к запуску воспалительного ответа при активации тромбоцитов, является Р-селектин. Его физиологическая роль состоит в обеспечении взаимодействия тромбоцитов и эндотелия с лейкоцитами, содержащими специальный рецептор для Р-селектина [15].

Одним из механизмов запуска тромбоцитами воспалительного ответа, является экспонирование Р-селектина на поверхности тромбоцитов, в результате образуются тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты, происходит адгезия и захват лейкоцитов сосудистой стенкой [15]. Таким образом, повышение уровней активности маркера активации эндотелия — фактора Виллебранда и маркера активации тромбоцитов — растворимого Р-селектина могут быть важными признаками гипертензионных сосудистых осложнений.

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли цитокинов в механизмах развития иммуновоспалительных процессов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [7, 8, 12]. Этот интерес обусловлен тем, что согласно современной концепции в дестабилизации воспалительного процесса принимает участие дисбаланс между действием про- и противовоспалительных цитокинов [7]. Полагают, что уровень провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) во многом определяет не только прогноз, но и механизмы, лежащие в основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний [8, 12]. В то же время известно, что противовоспалительные цитокины — трансформирующий фактор роста β (ТФР β), интерлейкин-4 (ИЛ-4) и интерлейкин-10 (ИЛ-10) обладают способностью противостоять каскадным эффектам провоспалительных цитокинов [11].

Ранее нами показано, что у пациентов, страдающих АГ с ГЛЖ, в периферической крови обнаружен лимфоцитоз до $53,2 \pm 7,2$ % ($3,6 \pm 0,09 \times 10^9$). Лимфоциты пациентов этой группы, обладали высокой пролиферативной активностью и продуцировали ряд цитокинов с про- и противовоспалительным эффектом [1].

Вышеизложенное дает основание полагать, что изучение уровня маркеров ВСВ, про- и противовоспалительных цитокинов, особенностей их взаимодействия представляют определенный интерес для анализа их роли в ремоделировании сердца и сосудов при АГ.

Цель работы

Провести анализ содержания маркеров, про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови лиц, страдающих АГ, сопровождающейся гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и без нее.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 162 пациента, обследованных на базе Витебского областного кардиологического диспансера в период 2012–2013 гг., с верифицированной АГ I и II степени без гипертрофии левого желудочка или сопровождающейся ГЛЖ. Степень АГ устанавливали на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения и международного общества по артериальной гипертензии (ВОЗ/МАОАГ, 1999): систолическое АД более 140, но менее 180 мм рт. ст. и диастолическое АД более 90, но менее 110 мм рт. ст. [14]. В исследование не вошли пациенты с АГ III степени (АД выше 180/110 мм рт. ст.), с фракцией выброса менее 50 %, клапанными пороками сердца, застойной сердечной недостаточностью, хроническими заболеваниями легких с дыхательной недостаточностью, а также имеющие в анамнезе инфаркт миокарда или мозговой инсульт.

По данным эхокардиологического исследования и общего анализа крови все пациенты были разделены на 3 группы:

- 1-я группа — пациенты с АГ I или II степени без ГЛЖ ($n = 61$);
- 2-я группа — пациенты с АГ I или II степени и ГЛЖ ($n = 58$);
- 3-я группа — пациенты с АГ I или II степени, ГЛЖ и лимфоцитозом (содержание лимфоцитов в периферической крови $49,3 \pm 1,8$ %) ($n = 43$).

В качестве контрольной группы обследованы 25 здоровых лиц. Обследуемые разных групп были сопоставимы по возрасту ($51,8 \pm 4,2$ года), полу (в основном, мужчины — 92 %), индексу массы тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$), фракции выброса левого желудочка ($52,3 \pm 6,7$ %). Различия в группах касались только длительности заболевания: 1-я группа — $3,3 \pm 2,4$ года; 2-я группа — $7,2 \pm 2,0$ года; 3-я группа — $10,3 \pm 5,7$ года.

Эхокардиологическое исследование выполнялось по стандартному протоколу [3]. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли по данным эхокардиографического исследования, рассчитывая по формуле R. Devereux, после чего вычисляли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) путем деления массы миокарда на площадь поверхности тела. Критериями увеличения массы миокарда считали ИММЛЖ у мужчин $> 125 \text{ г/м}^2$, у женщин $> 110 \text{ г/м}^2$ [10].

Уровень лимфоцитов определяли при подсчете лейкоцитарной формулы в мазках периферической крови с окрашиванием препарата по Паппенгейму [6].

В качестве лабораторных маркеров внутрисосудистого воспаления в плазме крови изучались

следующие лабораторные параметры: высокочувствительный СРБ, фактор Виллебранда и растворимый Р-селектин. Для определения высокочувствительного СРБ применяли иммунотурбидиметрический метод с использованием реактивов фирмы «Biosystems» и биохимического анализатора BS-300. Активность фактора Виллебранда оценивали на агрегометре с помощью Виллебранд-реагента фирмы НПО «Ренам». Количество растворимого Р-селектина определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием реактивов фирмы «eBioscience» согласно протоколу фирмы-производителя.

Цитокины в сыворотке крови (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10) определяли с помощью коммерческих тест-систем «Протеиновый контур» (С.-Петербург) методом иммуноферментного анализа согласно протоколу фирмы-производителя.

Ежедневный внутрилабораторный контроль качества исследований проводился по критериям правильности и достоверности с использованием контрольного материала фирмы «Cormay». Показатели, полученные в контрольном материале, не выходили за пределы $\pm 1,5 \text{ SD}$ с коэффициентом вариации от 5 до 15 %, что позволяет считать выполнение аналитического этапа лабораторных исследований качественным.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel», 2007 и пакета статистических программ «Statistica», 6.0. Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (m). Различия рассматривались как статистически достоверные при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования маркеров ВСВ у представителей 1-й группы обследуемых (с клиническими признаками АГ I и II степени) значения высокочувствительного СРБ, фактора Виллебранда и растворимого Р-селектина не отличались от таковой у здоровых лиц (таблица 1).

У пациентов 2-й группы (с АГ и ГЛЖ) достоверно повышались фактор Виллебранда и растворимый Р-селектин (в обоих случаях $p < 0,05$). При этом средние величины высокочувствительного СРБ фактически не отличались от значений, полученных у здоровых лиц.

Наиболее выраженные изменения маркеров ВСВ установлены у пациентов из 3-й группы (с АГ I или II степени, ГЛЖ и лимфоцитозом). Достоверно повышались не только фактор Виллебранда и растворимый Р-селектин, но и высокочувствительный СРБ ($p < 0,05$).

Дальнейшая серия исследований, представленная в таблице 2, была посвящена изучению про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных АГ с различными вариантами течения заболевания.

Таблица 1 — Маркеры внутрисосудистого воспаления в плазме крови больных артериальной гипертензией

Показатели	Больные АГ			Контроль
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Высокочувствительный СРБ (мг/л)	2,81 ± 0,50	3,05 ± 0,63	8,64 ± 1,53*	2,62 ± 0,41
Фактор Виллебранда (%)	115,3 ± 24,6	193,2 ± 27,7*	281,1 ± 31,1*	104,2 ± 27,3
Растворимый Р-селектин (пкг/л)	11,2 ± 2,0	21,6 ± 1,7*	37,4 ± 2,9*	10,4 ± 2,3

* Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в контрольной группе

Таблица 2 — Про- и противовоспалительные цитокины в крови больных артериальной гипертензией

Показатели		Больные АГ			Контроль
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Провоспалительные цитокины (пкг/мл)	ФНО- α	13,61 ± 1,7	21,1 ± 1,7*	30 ± 3,4*	12,3 ± 2,6
	ИЛ-1	35,2 ± 3,4	42 ± 8,1	72 ± 5,1*	38,4 ± 2,3
	ИЛ-6	32,1 ± 2,7	47,4 ± 1,3*	58,2 ± 2,0*	35,2 ± 3,2
Противовоспалительные цитокины (пкг/мл)	ИЛ-4	6,2 ± 0,9	5,4 ± 1,1	6,7 ± 0,8	5,7 ± 0,7
	ИЛ-10	7,2 ± 1,3	3,4 ± 0,5*	15,1 ± 1,9*	6,1 ± 0,9

* Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в контрольной группе

У пациентов с изолированной АГ I–II степени значительных изменений уровня ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10 выявлено не было по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Изменения концентрации провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-6 во 2-й и 3-й группах были существенно выше, при этом наибольших значений они достигали у пациентов 3-й группы ($p < 0,05$). Интересно, что уровень ИЛ-1 оставался в пределах нормальных значений у представителей как 1-й, так и 2-й групп и повышался только в 3-й группе (АГ с ГЛЖ и лимфоцитозом периферической крови) ($p < 0,05$).

Несколько неожиданными оказались результаты, касающиеся определения уровня противовоспалительных цитокинов — ИЛ-4, ИЛ-10. У обследованных всех трех групп концентрация ИЛ-4 сохранялась в пределах нормальных значений, тогда как содержание ИЛ-10 зависело от варианта течения АГ. У пациентов 2-й группы уровень ИЛ-10 снижался ($p < 0,05$), в то же время в 3-й группе был повышен ($p < 0,05$).

Выявленная нами динамика про- и противовоспалительных цитокинов у лиц, страдающих АГ, позволяет сделать следующие выводы. Вероятно, особенности цитокинового профиля при АГ связаны со способностью провоспалительных цитокинов обеспечивать мобилизацию и активацию клеток-участников воспаления, в то же время альтернативный характер действия противовоспалительных цитокинов ограничивает его развитие.

Обнаруженную разнонаправленную модуляцию ИЛ-10 у пациентов 2-й и 3-й групп можно трактовать следующим образом. При снижении ИЛ-10 — как результат совокупного действия провоспалительных цитокинов и

маркеров ВСВ, а при повышении — как возможность ингибировать эффекты провоспалительных цитокинов [7].

Выяснение причин отсутствия изменения уровня ИЛ-4 у пациентов всех групп, вероятно, требует дополнительных исследований.

Заключение

В настоящем исследовании показано, что в группе пациентов, страдающих АГ и ГЛЖ, наблюдается активация ВСВ и дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокиновых каскадов. У пациентов с АГ, ГЛЖ и лимфоцитозом периферической крови отмечается дальнейшее усиление ВСВ, повышение концентрации провоспалительных цитокинов: ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, а также противовоспалительного ИЛ-10, но не ИЛ-4.

Анализ полученных результатов позволяет сделать следующие выводы:

— обнаруженные изменения маркеров ВСВ и цитокинов иммунной системы у пациентов с АГ можно было бы расценивать как компенсаторную реакцию организма на повышение артериального давления, однако такая возможность маловероятна, поскольку при АГ без ГЛЖ такие изменения отсутствуют. Тем не менее, компенсаторный характер таких отклонений может иметь место, особенно при ремоделировании сердечно-сосудистой системы, когда оно проявляется стабильной компенсаторной адаптацией с благоприятным исходом [4, 13];

— можно полагать, что повышение маркеров ВСВ и признаки модифицированного цитокинового статуса могут быть не только косвенными факторами, указывающими на ремоделирование сердца: СРБ, ФВ, растворимый Р-селектин, про- и противовоспалительные ци-

токины могут принимать непосредственное участие в формировании неблагоприятного (патологического) ремоделирования, наблюдаемого при инфаркте миокарда [2, 9, 11];

— анализ полученных результатов дает основание утверждать, что при АГ с ГЛЖ активируется ВСВ, усиление которого проявляется повышением лимфоцитов в периферической крови. У пациентов, страдающих АГ с ГЛЖ и лимфоцитозом периферической крови [1], значительное повышение маркеров ВСВ и дисбаланс цитокинов, можно расценивать как факторы, определяющие риск перехода компенсаторного ремоделирования сердца в патологический вариант его течения, а следовательно, и развития тяжелых осложнений АГ в виде инфаркта миокарда или ишемического инсульта [9, 13].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адаменко, Г. П. Феномен лимфоцитоза при артериальной гипертензии / Е. И. Скребло // Кардиология в Беларуси. — 2012. — № 4(23). — С. 89–94.
2. Белов, Ю. В. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю. В. Белов, В. А. Вараксин // Кардиология. — 2003. — № 1. — С. 19–23.
3. Диагностика гипертрофии левого желудочка / А. М. Шутов и [др.] // Нефрология и диализ. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 53–56.
4. Ишемическое ремоделирование левого желудочка: определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция / Ю. И. Бузнашвили [и др.] // Кардиология. — 2002. — № 10. — С. 88–94.
5. Гемостазиология в клинической и лабораторной практике: учеб. пособие / В. С. Камышников [и др.]. — Минск, 2011. — 320 с.
6. Камышников, В. С. Методы клинических лабораторных исследований / В. С. Камышников. — М.: МЕД-пресс-информ, 2009. — 752 с.
7. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — СПб.: Фолиант, 2008. — 551 с.
8. Лутай, М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Украинский кардиологический журнал. — 2004. — № 1. — С. 22–34.
9. Патологическое ремоделирование миокарда: проблемы гипертрофии, воспаления и фиброза / И. С. Гончарова [и др.] // Клиническая и экспериментальная кардиология / под ред. Е. В. Шляхто. — СПб.: Академический медицинский центр, 2005. — С. 80–88.
10. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии: национальные рекомендации / А. Г. Мрочек [и др.]. — Минск, 2010. — 52 с.
11. Agrotis, A. Transforming growth factor-beta, cell signaling and cardiovascular disorders / A. Agrotis // Curr Vase Pharmacol. — 2005. — Vol. 3. — P. 55–61.
12. Inflammatory biomarkers and coronary heart disease: from bends to bedside and back / M. Leo [et al.] // Intern Emerg Med. — 2010. — Vol. 5. — P. 225–233.
13. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications / N. Neskovic [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2351–2357.
14. Guidelines Sub-Committee. World Health Organization — International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. — 1999. — Vol. 17. — P. 151–183.
15. Levi, M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation / M. Levi // British J. of Haematology. — 2004. — Vol. 124. — P. 567–576.

Поступила 16.01.2014

УДК 616.714-831-001:616.133.33:616.8-009.861

ОЦЕНКА СПЕКТРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ ЭКСТРА- И ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Е. Л. Цитко, А. Ю. Дворник, Е. В. Цитко

Гомельская областная клиническая больница
Гомельский государственный медицинский университет
Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель

Цель: определить показатели спектральной доплерографии ВСА и СМА, а также диагностическую значимость параметров ВСА для оценки мозгового кровотока в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

Материал и методы. Состояние и гемодинамические параметры экстракраниальных отделов ВСА изучены у 26 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. В 23 (88,5 %) случаях выполнялась оценка ультразвуковых характеристик в СМА. Все пациенты (n = 26) разделены на две группы в зависимости от ширины поперечного смещения срединных структур головного мозга: 1 группа (n = 19) — лица с дислокацией ≤ 5 мм; 2 группа (n = 7) — со смещением > 5 мм. Для сравнительного анализа и выявления корреляционных связей между гемодинамическими показателями ВСА и СМА выделены лица (n = 23), которым выполнялось гомолатеральное ультразвуковое сканирование вышеуказанных артерий, в подгруппу 1а (n = 17) и 2а (n = 6).

Результаты. При сравнительном анализе гемодинамических показателей ВСА в 1 и 2 группах установлено повышение индексов периферического сопротивления в экстракраниальных артериях головного мозга у пациентов с поперечной дислокацией более 5 мм (p < 0,05). Изучение спектральных параметров кровотока в гомолатеральных артериях в 1а подгруппе показал наличие тесной обратной корреляции между индексом Гослинга в ВСА с Vps в СМА и значительной обратной корреляционной связи с Ved и TAMX. У пациентов 2а подгруппы выявлена тесная прямая корреляционная связь между Vps, PI в ВСА и PI в СМА, а также RI обеих артерий.

Заключение. Спектральные показатели кровотока ВСА (Vps, PI и RI) приобретают диагностическую значимость в оценке церебральной гемодинамики при дислокации срединных структур более 5 мм.

Ключевые слова: спектральная доплерография, церебральная гемодинамика, черепно-мозговая травма.

**THE ASSESSMENT OF SPECTRAL INDICES
OF HEMODYNAMICS OF EXTRA- AND INTRACRANIAL ARTERIES
IN AN ACUTE SEVERE CRANIOCEREBRAL INJURY**

E. L. Tsytko, A. Yu. Dvornik, E. V. Tsytko

**Gomel Regional Clinical Hospital
Gomel State Medical University**

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Objective: to identify the indices of spectral Doppler intra- and extracranial arteries, as well as the diagnostic value of the indices of internal carotid arteries to assess the cerebral blood flow in an acute severe craniocerebral injury.

Material and methods. The state and hemodynamic indices of the internal carotid artery (ICA) were studied in 26 patients with severe craniocerebral injuries. In 23 (88.5 %) cases ultrasonic characteristics were evaluated in the artery cerebri media (MCA). All patients (n = 26) were divided into 2 groups based on the width of the transverse displacement of the medial structures of the brain: the first group (n = 19) had dislocation ≤ 5 mm, the second group (n = 7) — offset > 5 mm. For comparative analysis and identification of correlations between the ICA and MCA hemodynamic indices, patients (n = 23) who had undergone homolateral ultrasound scanning of the arteries were picked out from subgroups 1a (n = 17) and 2a (n = 6).

Results. The comparative analysis of the ICA hemodynamic parameters in the groups 1 and 2 revealed an increase in the indices of peripheral resistance in the extracranial cerebral arteries in patients with lateral dislocation more than 5 mm ($p < 0.05$). The study of the spectral indices of the blood flow in the homolateral arteries in the 1a group showed the presence of a close inverse correlation between the Gosling index in the ICA and Vps in MCA and significant inverse correlation between Vpd and TAMX. The patients of the 2a group showed a strong direct correlation between Vps, PI in the ICA and PI in the MCA, as well as RI of both the arteries.

Conclusion. The spectral indices of the ICA blood flow (Vps, PI and RI) acquire diagnostic value in the evaluation of cerebral hemodynamics in patients with dislocation of midline structures more than 5 mm.

Key words: spectral Doppler, cerebral hemodynamics, craniocerebral injury.

Введение

Кровоснабжение головного мозга диалектически характеризуется постоянством и изменчивостью гемодинамики, в регуляции которой задействовано несколько систем. Ауторегуляция мозгового кровотока (МК) является одной из них и обеспечивает постоянство кровообращения головного мозга при изменениях церебрального перфузионного давления. Ауторегуляция МК считается важным физиологическим феноменом, так как во многом определяет взаимоотношения между изменениями системного артериального давления, МК, церебрального перфузионного и внутричерепного давления [1, 3]. Оценка МК имеет большое значение в ситуациях, требующих контроля и коррекции параметров церебральной гемодинамики, что имеет место в интенсивной терапии пациентов при острых органических заболеваниях головного мозга (тяжелая черепно-мозговая травма, острые цереброваскулярные заболевания) [4, 5, 7]. Объективизация показателей МК позволяет более предсказуемо и эффективно управлять церебральными гемодинамическими параметрами, что помогает улучшить результаты лечения и избежать серьезных вторичных повреждений головного мозга. Кроме того, они могут быть использованы как прогностические критерии исхода [4, 5].

В последнее время транскраниальная доплерография (ТКД) является наиболее доступным способом неинвазивной регистрации из-

менений МК с очень высоким временным разрешением. Основная цель ТКД — диагностика стенозирующих поражений экстра- и интракраниальных артерий, артериовенозных мальформаций и мониторинг внутричерепной гипертензии (по показателям циркуляторного сопротивления) [3]. Так как примерно 80 % крови в полушария головного мозга поступает по средней мозговой артерии (СМА), то определение линейной скорости кровотока (ЛСК) в ней при ТКД позволяет получить представление об особенностях церебральной гемодинамики. На основании литературных данных известно, что изменения ЛСК в СМА пропорциональны изменениям МК по данной артерии, так как диаметр СМА остается постоянным [1, 6]. Недостатками ТКД являются: получение суммарной информации во всем диапазоне глубин без возможности выделения отдельных участков из-за отсутствия разрешающей способности по глубине; зависимость точности оценки спектра скоростей от угла между осью ультразвукового луча и направлением кровотока; сложность работы для врача из-за конституциональных особенностей ультразвуковых окон и субъективности критериев определения сосуда-источника доплеровского сигнала.

Учитывая тот факт, что внутренняя сонная артерия (ВСА) от места бифуркации общей сонной артерии и до входа в сонный канал ветвей не дает, можно предположить наличие взаимосвязи гемодинамических показателей ВСА и СМА.

Цель исследования

Определить показатели спектральной доплерографии ВСА и СМА, а также диагностическую значимость параметров ВСА для оценки мозгового кровотока в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы исследования

За период с 2013 по 2014 гг., состояние и гемодинамические параметры экстракраниальных отделов ВСА изучены у 26 пациентов, из них в 23 (88,5 %) случаях выполнялась оценка ультразвуковых характеристик в СМА. Структура пациентов представлена следующим образом: 22 (84,6 %) с субдуральными кровоизлияниями и по 2 (7,7 %) человека с эпидуральными гематомами и ушибами головного мозга тяжелой степени. Средний возраст в исследуемой группе составил 49 ± 12 лет. Статистически значимо в изучаемой группе преобладали мужчины — 73,1 % (19 человек), женщины составили 26,9 % (7 пациентов) ($p = 0,002$).

В исследование включались пациенты с тяжелой черепно-мозговой травмой и признаками поперечной дислокации по данным КТ головного мозга. Параметрами исключения являлись: анамнестические данные об острой или хронической цереброваскулярной недостаточности, а также наличие факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет); стеноокклюзирующие поражения (атеросклеротические бляшки, тромбы и т.д.); гемодинамически значимые деформации (коиллинг, кинкинг и т.д.); расслоения сосудистой стенки и аневризмы [2].

Дуплексное ультразвуковое сканирование проводилось на аппарате Smart Echo 2000 (Беларусь) линейным и секторным мультисекторным датчиком. Методика ультразвукового исследования как экстракраниальных отделов сосудистой системы мозга, так и ее интракраниальных отделов заключалась в последовательном изучении стандартных параметров в В-режиме, затем гемодинамических в цветовом и спектральном доплеровских режимах.

В серошкальном режиме оценивается проходимость сосудов, их геометрия, состояние сосудистой стенки (при исследовании на экстракраниальном уровне). При сканировании в доплерографическом режиме определялись качественные (форма доплерограммы) и количественные показатели. Запись спектральных характеристик скорости кровотока происходит на протяжении 5 последовательных стабильных циклов. При анализе доплерографической кривой использовались линейные показатели скоростей кровотока (V_{ps} , см/с — пиковая систолическая скорость кровотока; V_{ed} , см/с — конечная диастолическая скорость кровотока; $TAMX$, см/с — средневзвешенная по времени

максимальная линейная скорость кровотока, скоростной интеграл под кривой; TAV , см/с — средневзвешенная по времени линейная скорость кровотока, среднескоростной интеграл) и расчетные индексы, отражающие периферическое сопротивление (RI — индекс сосудистого сопротивления (индекс Пурсело); PI — пульсационный индекс Гослинга).

Все обследованные пациенты ($n = 26$) разделены на две группы в зависимости от ширины поперечного смещения срединных структур головного мозга. В 1 группу вошли лица с дислокацией ≤ 5 мм, во 2 — со смещением > 5 мм, что составило 19 (73,1 %) и 7 (26,9 %) человек соответственно. С целью сравнительного анализа и выявления корреляционных связей между гемодинамическими показателями ВСА и СМА выделены лица ($n = 23$), которым выполнялось гомолатеральное ультразвуковое сканирование вышеуказанных артерий, в подгруппу 1а ($n = 17$) и 2а ($n = 6$).

Результаты исследования обработаны с использованием пакета «Statistica», 8,0. Показатели представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25 %; 75 %). Значимость различий определяли с помощью критерия Манна-Уитни (U), а для оценки связи между переменными применяли метод корреляционного анализа — критерий Спирмена (R).

Результаты и обсуждение

У пациентов 1 и 2 групп медианы таких показателей центральной гемодинамики, как систолическое, диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений сопоставимы и определялись на уровне 140 (130; 145) мм рт. ст., 90 (80; 90) мм рт. ст., 92 (86; 96) уд./мин. и 135 (130; 145) мм рт. ст., 90 (80; 90) мм рт.ст., 98 (92; 106) уд./мин. соответственно ($p > 0,05$). Так как статистически значимых различий по величине вышеуказанных параметров не установлено, следовательно, при сравнительной оценке количественных показателей кровотока в ВСА и СМА можно исключить влияния ауторегуляторных реакций мозговых артерий на экстра- и интракраниальном уровнях при изменениях системного артериального давления относительно его оптимального значения.

В 1 группе ($n = 19$) ширина поперечного смещения срединных структур по данным дооперационного КТ составила 2,6 (1,5; 4,2) мм. Спектральные характеристики кровотока в ВСА представлены в таблице 1.

Во 2 группе ($n = 7$) ширина поперечной дислокации по данным предоперационного КТ составила 6,3 (5,7; 9,6) мм. Спектральные характеристики кровотока в ВСА представлены в таблице 2.

При сравнительном анализе данных, представленных в таблицах 1 и 2, правых и левых

ВСА обеих групп установлено наличие статистически значимых различий по следующим показателям: TAMX, TAV, PI, RI и Ved, PI, RI соответственно ($p < 0,05$) (таблица 3).

Таблица 1 — Показатели кровотока во внутренних сонных артериях у пациентов 1 группы

Артерия	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMX, см/с	TAV, см/с	PI	RI
Левая ВСА	66,4 (48,0; 74,1)	18,5 (11,6; 23,6)	21,4 (16,0; 31,1)	16,2 (9,4; 20,2)	1,06 (1,01; 1,38)	0,66 (0,61; 0,74)
Правая ВСА	64,5 (44,9; 76,3)	12,8 (12,2; 19,5)	23,7 (20,2; 28,9)	15,1 (10,4; 21,2)	1,13 (0,84; 1,39)	0,71 (0,62; 0,79)

Таблица 2 — Показатели кровотока во внутренних сонных артериях у пациентов 2 группы

Артерия	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMX, см/с	TAV, см/с	PI	RI
Левая ВСА	74,1 (70,3; 92,8)	8,14 (4,41; 12,3)	21,2 (17,3; 40,9)	16,7 (13,2; 20,6)	1,76 (1,08; 4,06)	0,96 (0,88; 1,03)
Правая ВСА	78,7 (64,7; 82,9)	19,2 (14,9; 21,4)	10,2 (7,0; 18,4)	7,8 (4,8; 12,3)	2,67 (1,04; 3,28)	0,98 (0,79; 1,03)

Таблица 3 — Оценка различий гемодинамики правой и левой ВСА в 1 и 2 группах

Показатели		U	Z	p
Правая ВСА	Vps, см/с	39,00	-1,59	0,112
	Ved, см/с	46,00	-1,18	0,236
	TAMX, см/с	13,50	3,06	0,002
	TAV, см/с	20,00	2,69	0,007
	PI	26,50	-2,31	0,021
	RI	18,50	-2,77	0,006
Левая ВСА	Vps, см/с	37,50	-1,68	0,094
	Ved, см/с	30,00	2,11	0,035
	TAMX, см/с	63,00	-0,20	0,839
	TAV, см/с	56,00	-0,61	0,544
	PI	24,00	-2,46	0,014
	RI	14,00	-3,03	0,002

Так как для обеих ВСА установлены различия по PI и RI, была определена процентная разница вышеуказанных показателей, которая составила 136,3, 38,0 % и 66,0, 45,5 % для правой и левой ВСА соответственно ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом повышении индексов периферического сопротивления в экстракраниальных артериях головного мозга у пациентов с поперечной дислокацией более 5 мм.

Спектральные параметры гемодинамики в гомолатеральных патологическому очагу эк-

ра- и интракраниальных артериях пациентов подгруппы 1a ($n = 17$) представлены в таблице 4.

Особенности взаимосвязей спектральных характеристик кровотока в ВСА и СМА приведены в таблице 5. Анализ этих данных позволил установить наличие тесной обратной корреляции между индексом Гослинга в ВСА с Vps в СМА и значительной обратной корреляционной связи с Ved и TAMX.

В таблице 6 отражены спектральные характеристики в гомолатеральных патологическому очагу экстра- и интракраниальных артериях у пациентов подгруппы 2a ($n = 6$).

Таблица 4 — Гемодинамические показатели ВСА и СМА на стороне патологического очага в подгруппе 1a

Артерия	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMX, см/с	TAV, см/с	PI	RI
ВСА	68,3 (58,7; 76,9)	19,5 (12,8; 23,6)	26,8 (18,4; 29,8)	16,9 (13,8; 21,1)	1,06 (0,84; 1,22)	0,71 (0,61; 0,75)
СМА	96,3 (73,1; 104,6)	40,5 (22,4; 45,7)	32,4 (28,7; 36,7)	20,0 (18,8; 26,7)	0,83 (0,76; 0,96)	0,68 (0,64; 0,72)

Таблица 5 — Коэффициент корреляции (R) показателей гемодинамики в ВСА и СМА подгруппы 1а

Показатели	Vps, см/с СМА	Ved, см/с СМА	TAMX, см/с СМА	TAV, см/с СМА	PI, СМА	RI, СМА
Vps, см/с ВСА	0,145	0,069	-0,249	-0,181	0,250	0,121
Ved, см/с ВСА	0,282	0,257	0,184	0,103	0,346	0,071
TAMX, см/с ВСА	0,081	0,198	-0,008	0,095	-0,133	-0,048
TAV, см/с ВСА	-0,154	0,009	-0,107	0,039	-0,178	-0,027
PI, ВСА	-0,766*	-0,669*	-0,534*	-0,252	0,007	0,259
RI, ВСА	-0,204	-0,369	-0,391	-0,097	0,005	0,291

* Статистическая значимость коэффициентов корреляции при $p < 0,05$

Таблица 6 — Гемодинамические показатели ВСА и СМА на стороне патологического очага в подгруппе 2а

Артерия	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMX, см/с	TAV, см/с	PI	RI
ВСА	86,7 (70,4; 92,8)	10,9 (8,1; 19,2)	21,4 (18,4; 40,9)	16,8 (12,3; 20,6)	3,16 (1,08; 4,06)	1,02 (0,93; 1,03)
СМА	117,7 (108,6; 120,0)	51,1 (38,6; 72,1)	49,1 (43,4; 60,5)	34,4 (27,1; 42,9)	1,99 (1,90; 2,65)	1,02 (0,98; 1,04)

Значения коэффициентов корреляции гемодинамических показателей для гомолатеральных ВСА и СМА в подгруппе 2а ($n = 6$) представлены в таблице 7. Их оценка позволила установить наличие тесной прямой корреляционной связи между такими параметрами, как Vps, PI в ВСА и PI в СМА, а также RI обеих артерий.

Сравнительный анализ данных, представленных в таблицах 4 и 6, между ВСА и СМА

обеих подгрупп выявил статистически значимые различия по таким показателям, как: Vps, PI, RI и Vps, TAMX, TAV, PI, RI соответственно ($p < 0,05$) (таблица 8).

Учитывая данные, представленные в таблице 8, была рассчитана разница соответствующих спектральных показателей ВСА и СМА в процентах для каждой подгруппы (таблица 9).

Таблица 7 — Характер взаимосвязей (R) показателей гемодинамики в ВСА и СМА подгруппы 2а

Показатели	Vps, см/с СМА	Ved, см/с СМА	TAMX, см/с СМА	TAV, см/с СМА	PI, СМА	RI, СМА
Vps, см/с ВСА	0,314	-0,314	-0,485	-0,257	0,943*	0,428
Ved, см/с ВСА	-0,257	0,257	0,542	0,314	-0,714	-0,028
TAMX, см/с ВСА	-0,028	-0,485	-1,000	-0,943*	0,657	-0,028
TAV, см/с ВСА	0,085	-0,600	-0,943*	-0,886*	0,714	-0,143
PI, ВСА	0,600	-0,257	-0,543	-0,428	0,943*	0,600
RI, ВСА	0,260	0,260	-0,319	-0,116	0,638	0,899*

* Статистическая значимость коэффициентов корреляции при $p < 0,05$

Таблица 8 — Отличия гемодинамических показателей ВСА и СМА в 1а и 2а подгруппах

Показатели		U	Z	p
ВСА	Vps, см/с	18,00	-2,31	0,021
	Ved, см/с	24,50	1,85	0,063
	TAMX, см/с	50,00	0,07	0,944
	TAV, см/с	49,50	0,11	0,916
	PI	17,00	-2,38	0,017
	RI	9,00	-2,94	0,003

Окончание таблицы 8

Показатели		U	Z	p
СМА	Vps, см/с	20,00	-2,17	0,029
	Ved, см/с	40,00	-0,77	0,441
	TAMX, см/с	18,00	-2,31	0,021
	TAV, см/с	20,00	-2,17	0,029
	PI	11,50	-2,76	0,006
	RI	14,00	-2,59	0,009

Таблица 9 — Процентные различия спектральных характеристик ВСА и СМА в 1а и 2а подгруппах

Показатели	1а подгруппа (n = 17)	2а подгруппа (n = 6)	%	p
Vps, см/с ВСА	68,3	86,7	26,90	0,021
PI ВСА	1,06	3,16	198,10	0,017
RI ВСА	0,71	1,02	43,7	0,003
Vps, см/с СМА	96,3	117,7	22,2	0,029
TAMX, см/с СМА	32,4	49,1	51,5	0,021
TAV, см/с СМА	20,0	34,4	72,0	0,029
PI СМА	0,83	1,99	39,8	0,006
RI СМА	0,68	1,02	50,0	0,009

Полученные результаты свидетельствуют о более высоких значениях пиковой систолической скорости и индексах периферического сопротивления в гомолатеральных патологическому очагу экстра- и интракраниальных артериях головного мозга у лиц с дислокацией срединных структур более 5 мм, чем у пациентов 1а подгруппы ($p < 0,05$).

Выводы

1. Для пациентов в остром периоде ЧМТ, при ширине поперечного смещения срединных структур головного мозга более чем на 5 мм характерно увеличение индексов периферического сопротивления (PI, RI) в обеих внутренних сонных артериях ($p < 0,05$).

2. Наличие тесной обратной корреляционной связи между PI и Vps в гомолатеральных экстра- и интракраниальных артериях в 1а подгруппе свидетельствует о развитии церебрального ангиоспазма.

3. Во 2а подгруппе определены значимо более высокие показатели Vps, PI и RI ($p < 0,05$) во внутренней сонной и средней мозговой артериях, чем у пациентов 1а подгруппы.

4. Высокие значения Vps, PI и RI у лиц 2а подгруппы, а также тесная положительная корреляционная связь индексов периферического сопротивления (PI, RI) односторонних ВСА и СМА может быть обусловлена значительным

напряжением либо срывом механизмов ауторегуляции мозгового кровотока.

5. Спектральные показатели кровотока ВСА (Vps, PI и RI) приобретают диагностическую значимость в оценке церебральной гемодинамики при дислокации срединных структур более 5 мм на фоне дисбаланса механизмов ауторегуляции, что требует дальнейшего их изучения для разработки практических рекомендаций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Семенютин, В. Б. Оценка динамической ауторегуляции мозгового кровотока с помощью передаточной функции / В. Б. Семенютин, Д. А. Печиборщ, В. А. Алиев // Вестник российской военно-медицинской академии. — 2013. — Т. 2, № 42. — С. 180–188.
2. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / М. Ф. Абрамова [и др.]; под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. — Иваново.: Издательство МИК, 2004. — 496 с.
3. Шемагонов, А. В. Динамическая церебральная ауторегуляция: науч.-метод. пособие / А. В. Шемагонов. — Минск: БелМАПО, 2007. — 40 с.
4. Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow / G. J. Bouma [et al.] // J. neurosurg. — 1992. — Vol. 77, № 1. — P. 15–19.
5. Multimodal intracranial monitoring: implications for clinical practice / M. A. Kirkman [et al.] // Anesthesiol. clin. — 2012. — Vol. 30, № 2. — P. 269–287.
6. Panerai, R. B. Cerebral autoregulation: from models to clinical applications / R. B. Panerai // Cardiovasc. Eng. — 2008. — Vol. 8. — P. 42–59.
7. Pressure reactivity as a guide in the treatment of cerebral perfusion pressure in patients with brain trauma / T. Howells [et al.] // J. neurosurg. — 2005. — Vol. 102, № 2. — P. 311–317.

Поступила 25.04.2014

УДК 616.133.33-007.271-089.17

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОЗИРУЮЩИХ ПОРАЖЕНИЙ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

А. А. Печенкин, А. А. Лызикив, Е. И. Скубакова

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной клинический кардиологический центр

Во всем мире острое нарушение мозгового кровообращения — это вторая лидирующая причина смерти после ишемической болезни сердца. Причиной острых нарушений мозгового кровообращения примерно в

четверти случаев является каротидный стеноз. Каротидная эндартерэктомия на сегодняшний день является одной из наиболее часто выполняемых сосудистых реконструкций. Это обусловлено высокой эффективностью такой операции в коррекции мозгового кровотока и предотвращении развития острых нарушений мозгового кровообращения.

Проблема дальнейшего прогрессирования заболевания остается актуальной независимо от метода вмешательства и пластического материала, используемого при операции, так как рестеноз выявляется у 10-15 % ранее оперированных пациентов.

В работе изучены и проанализированы отдаленные результаты различных методик операций. Произведен сравнительный анализ пластических материалов, используемых при каротидной эндартерэктомии. Анализ результатов показал, что не существует оптимальных способа хирургической коррекции и пластического материала при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий, позволяющих избежать рестенозов. Это еще раз подтверждает необходимость проведения дальнейших исследований и поиска методов оперативной коррекции и альтернативной ткани для реконструкции внутренней сонной артерии.

Ключевые слова: брахиоцефальные артерии, внутренняя сонная артерия, оперативное лечение, каротидная эндартерэктомия, рестеноз.

THE DISTANT OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT FOR STENOSING AFFECTION OF BRACHIOCEPHALIC ARTERIES

A. A. Pechionkin, A. A. Lyzikov, E. I. Skubakova

**Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Cardiologic Center**

Acute disturbed cerebral circulation is the second leading cause of death around the world. Carotid stenosis is a cause of acute disturbed cerebral circulation in approximately 25 % of cases. At present, carotid endarterectomy is one of the most frequently performed vascular reconstructions. This is due to the high efficiency of the surgery in the correction of cerebral circulation and prevention of acute disturbances of cerebral circulation.

The problem of the further disease progression still remains topical despite the method of intervention and plastic material applied, as restenosis is diagnosed in approximately 10–15 % of the cases.

The work studies and analyzes the distant results of various surgical techniques used in carotid reconstructions. It gives a comparative analysis of the plastic materials used in carotid endarterectomy. The analysis of the results showed that there is no optimal technique of surgical correction and plastic material in atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries that can help avoid restenosis. This proves a necessity for further investigation and search for a method of surgical correction and alternative tissue for internal carotid reconstruction.

Key words: brachiocephalic arteries, internal carotid artery, surgical treatment, carotid endarterectomy, restenosis.

Введение

Во всем мире острое нарушение мозгового кровообращения — это вторая лидирующая причина смерти после ишемической болезни сердца, что составляет около 10 % от всех смертей (5.4 миллиона человек в год в мире) [1]. Каротидный стеноз в 20 % случаев является причиной острых нарушений мозгового кровообращения у взрослого населения [2].

На сегодняшний момент каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) является самым распространенным хирургическим вмешательством при окклюзирующих поражениях экстракраниальных сосудов.

Еще в 1989 г. были сформулированы стандарты «качества» выполнения КЭЭ, то есть такие результаты, при которых оперативное лечение при клинически значимых стенозах внутренней сонной артерии (ВСА) оказывается в любом случае предпочтительнее для пациентов, нежели консервативная терапия.

В 1991 г. были опубликованы результаты первых рандомизированных исследований

NASCET(США) и ECST(Европа) [3, 4], включивших более 3500 пациентов, которые позволили сделать однозначный вывод: КЭЭ у пациентов со стенозом более 70 % и у симптомных пациентов со стенозом сонных артерий 50–69 % безусловно эффективна и имеет преимущество перед медикаментозным лечением в плане профилактики острого нарушения мозгового кровообращения [5].

На современном этапе наиболее распространены следующие виды операций: КЭЭ с аутовенозной пластикой из сегмента большой подкожной вены, КЭЭ с заплатой из политетрафторэтилена (ПТФЭ) и эверсионная КЭЭ. КЭЭ считается операцией с долговременным эффектом, однако в определенном числе случаев возможно развитие рестеноза сонной артерии. Проблема снижения их частоты до сих пор является актуальной, поскольку по разным литературным данным до 13,5 % рестенозов ведут к возобновлению неврологической симптоматики на фоне кажущегося полного благополучия [6]. Частота рестенозов после КЭЭ

по данным публикаций составляет от 0,9 до 36 % независимо от вида вмешательства [7].

Рестеноз в настоящее время рассматривается не только как процент сужения в зоне реконструкции, а также изменение спектральных характеристик кровотока и клинической картины [8].

Если ближайшие результаты и технические аспекты каротидной эндартерэктомии в достаточной мере известны и определены еще в начале 1990-х годов, то в отношении отдаленной эффективности этих вмешательств данные разных авторов о проценте развития рестенозов в послеоперационном периоде после открытой каротидной эндартерэктомии с использованием различных видов пластического материала, и эверсионной каротидной эндартерэктомии существенно отличаются, что требует более тщательного изучения вопроса.

Цель работы

Определить частоту развития рестеноза в зависимости от вида оперативного лечения и вида пластического материала, использованного при проведении каротидной эндартерэктомии.

Материал и методы

В группу исследования вошли 80 человек — из них 71 мужчина и 9 женщин в возрасте от 46 до 78 лет (медиана возраста составила 61,5 (55,0; 67,0) года), страдающих стенозами сонных артерий. Все пациенты проходили лечение в отделении хирургии сосудов учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический диспансер» в период 2006–2009 гг.

В дооперационном периоде изучались следующие показатели: пол, возраст, степень хронической мозговой недостаточности (ХНМК), сторона поражения, пиковая систолическая скорость (ПСС) в зоне поражения и степень

стеноза в зоне поражения. После операции изучались: ПСС и степень стеноза в зоне оперативного вмешательства. Всем пациентам выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) на аппарате Phillips IE 33, непосредственно перед оперативным лечением и сразу после перенесенной операции. Пациентам выполнялись различные виды хирургического пособия на брахиоцефальных артериях: эверсионная КЭЭ, КЭЭ с заплатой из ПТФЭ, КЭЭ с аутовенозной заплатой из БПВ.

Для определения результатов после проведенных реконструкций на сонных артериях проводилось УЗДС, где определяли следующие параметры:

- а) процент стеноза в зоне операции;
- б) ПСС в зоне операции.

Для определения исходов по истечении 1 года пациенты приглашались на амбулаторный прием в поликлиническое отделение «ГОККД». Исследовались те же показатели на том же аппарате и при возможности одним и тем же специалистом.

Статистическая обработка полученной информации производилась с помощью программы «Statistica», 6.0. Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q₂₅; Q₇₅)), сравнительный анализ проводился с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика пациентов

Пациентам выполнялись различные виды хирургического пособия: 39 из них — эверсионная КЭЭ; 20 — КЭЭ с применением пластического материала (заплата) из ПТФЭ; 21 пациенту — КЭЭ с применением заплаты из БПВ (таблица 1).

Таблица 1 — Виды оперативного лечения

Показатель	Вид операции		
	эверсионная КЭЭ	КЭЭ с заплатой из ПТФЭ	КЭЭ с заплатой из БПВ
Кол-во пациентов	39	20	21

В зависимости от вида оперативного пособия было выделено 3 группы.

В группе, в которой выполняли эверсионную КЭЭ, было 37 мужчин и 2 женщины. Медиана возраста в этой группе составила 58,0 (55,0; 66,0) года, у мужчин — 58,0 (55,0; 66,0), у женщин — 56,5 (53,0; 60,0) года.

По тяжести ХНМК в 1 группе пациенты распределились следующим образом: I ст. — 77,0 % (3 человека), II ст. — 56,4 % (22 человека), III ст. — 25,6 % (10 человек), IV ст. — 10,3 % (4 человека).

По стороне поражения: справа — 56,4 % (22 человека), слева — 43,6 % (17 человек), у мужчин — 59,4 % (22 человека) и 40,6 % (15 человек) соответственно, у женщин — 0 % (0 человек) и 100 % (2 человека) соответственно.

Гемодинамические характеристики зоны поражения отражены в таблице 2.

Медиана ПСС в зоне поражения была 2,9 (2,7; 3,1) м/с; у мужчин она составила 2,9 (2,7; 3,1) м/с., у женщин — 2,75 (2,7; 2,8) м/с.

Медиана процента стенозирования у группы составила 85,0 (8,0; 90,0) %: у мужчин —

85,0 (78,0 90,0) %, у женщин — 83,0 (78,0; 88,0) %.

У группы, в которой производилась КЭЭ с применением пластического материала из ПТФЭ, распределение по полу и возрасту было следующим: из 20 пациентов было 16 мужчин и 4 женщины.

Медиана возраста в этой группе составила 65,5 (60,5; 68,5) года, У мужчин — 66,0 (60,5; 68,5) года, у женщин — 62,0 (54,5; 67,0) года.

ХНМК в группе распределилось следующим образом: I ст. — 5 % (1 человек), II ст. — 65 % (13 человек), III ст. — 25 % (5 человек), IV ст. — 5 % (1 человек).

По стороне поражения: справа — 45,0 % (9 человек), слева — 55,0 % (11 человек), у мужчин — 37,5 % (6 человек) и 62,5 % (10 человек) соответственно, у женщин — 75,0 % (3 человека) и 25,0 % (1 человек) соответственно.

Медиана ПСС в зоне поражения была 3,0 (2,7; 3,2), у мужчин 3,0 (2,8; 3,2) м/с., а у женщин 3,1 (2,8; 3,3) м/с.

Медиана процента стенозирования в этой группе составила 81,5 (78,0; 88,5) %; у мужчин — 81,0 (78,0; 85,0) %, у женщин — 91,5 (84,5; 92,0) %.

В группе из 21 человека, где при оперативном вмешательстве применяли в качестве

пластического материала БПВ, распределение по полу и возрасту было следующим: 18 мужчин и 3 женщины.

Медиана возраста в группе составила 58,0 (53,0; 66,0) года, у мужчин 58,0 (53,0; 67,0) года, у женщин — 62,0 (53,0; 66,0) года.

ХНМК в группе распределилось так: I ст. — 9,5 % (2 человека), II ст. — 52,4 % (11 человек), III ст. — 28,6 % (6 человек), IV ст. — 9,5 % (2 человека).

По стороне поражения: справа — 52,4 % (11 человек), слева — 47,6 % (10 человек), у мужчин — 55,5 % (10 человек) и 44,5 % (8 человек) соответственно, у женщин — 33,5 % (1 человек) и 66,5 % (2 человека) соответственно.

Медиана ПСС в зоне поражения была 3,0 (2,8; 3,2); у мужчин — 3,0 (2,7; 3,2) м/с., у женщин - 3,1 (3,0; 3,4) м/с.

Медиана процента стенозирования у группы составила 83,0 (78,0; 88,0) %; у мужчин — 82,5 (78,0; 88,0) %, у женщин - 87,0 (76,0; 90,0) %.

При статистической обработке вышеизложенных данных различий между тремя группами по всем изучаемым показателям не выявлено. Таким образом, можно утверждать, что качественный и количественный состав групп однороден.

Таблица 2 — Гемодинамические характеристики в дооперационном периоде в зоне планируемой реконструкции (Me (Q₂₅; Q₇₅))

Виды операций	Степень стенозирования, %	ПСС, м/с
Эверсионная КЭЭ	85,0 (8,0; 90,0)	2,9 (2,7; 3,1)
КЭЭ с заплатой из ПТФЭ	81,5 (78,0; 88,5)	3,0 (2,7; 3,2)
КЭЭ с заплатой из БПВ	83,0 (78,0; 88,0)	3,0 (2,8; 3,2)

Характеристика проводимого лечения

Всем пациентам в дооперационном периоде назначалась антиагрегантная терапия по стандартной схеме (ацетилсалициловая кислота в дозировке 125 мг 1 раз в сутки). Во время хирургического вмешательства внутривенно вводился гепарин 5000 единиц однократно. В послеоперационном периоде пациенты получали: антиагрегантную терапию в прежней дозировке, анальгин 50 % — 2,0 мл и димедрол 1 % — 1,0 мл внутримышечно 3 раза в сутки.

Результаты операций

Для оценки эффективности реваскуляризации в ближайшем послеоперационном периоде после проведенных реконструкций на

сонных артериях проводилось УЗДС зоны интереса в первые либо вторые сутки. При УЗДС определялись следующие параметры:

- а) процент стеноза в зоне операции,
- б) ПСС в зоне операции.

Во всех случаях процент стеноза был меньше 10, а средняя ПСС в раннем послеоперационном периоде составляла во всех группах 1,0 (0,9; 1,1) м/с, что свидетельствует об адекватности хирургического пособия.

В отдаленном периоде через один год после операции всем пациентам было выполнено УЗДС зоны реконструкции и получены следующие результаты (таблица 3).

Таблица 3 — Гемодинамические характеристики в отдаленном послеоперационном периоде зоны реконструкции (Me (Q₂₅; Q₇₅))

Виды операций	Степень стенозирования, %	ПСС, м/с
Эверсионная КЭЭ	50,0 (38,0; 63,0)	1,1 (0,9; 1,9)
КЭЭ с заплатой из ПТФЭ	56,0 (46,5; 63,0)	1,6 (1,0; 1,9)
КЭЭ с заплатой из БПВ	43,0 (26,0; 58,0)	1,0 (0,9; 1,7)

Сравнительный анализ с использованием критерия Манна-Уитни показал, что изучаемые показатели у пациентов группы с эверсионной КЭЭ значимо не отличались ($p > 0,05$) от показателей групп, где применялась КЭЭ с заплатыми из ПТФЭ и БПВ. В то же время имелись статистические различия ($p = 0,032$) между группами, где КЭЭ выполнялась с заплатыми из ПТФЭ и БПВ, по степени стенозирования. Значения ПСС во всех группах не имели значимых различий.

В группе после произведенной эверсионной КЭЭ проценты стеноза и ПСС были следующими:

Стеноз менее 25 % был выявлен у 5 человек (12,8 %).

Стенозирование от 26 до 50 % было выявлено у 15 человек (38,5 %).

Стеноз от 51 до 70 % был выявлен у 16 человек (41,0 %).

Клинически значимый стеноз больше 71 % был выявлен у 3 человек (7,7 %).

Клинически значимое увеличение ПСС $> 2,25$ м/с выявлено в 3 случаях у тех же пациентов и составило 7,7 %. Медиана ПСС в группе составила 1,1 (0,9; 1,9) м/с, что соответствует норме.

В группе с пластикой протезом ПТФЭ получились следующие результаты:

Стеноз менее 25 % был выявлен 1 человека (5,0 %).

Стенозирование от 26 до 50 % было выявлено у 8 человек (40,0 %).

Стеноз от 51 до 70 % был выявлен у 9 человек (45,0 %).

Клинически значимый стеноз больше 71 % был выявлен у 2 человек (10,0 %).

Клинически значимое увеличение ПСС $> 2,25$ м/с выявлено в 2 случаях у тех же пациентов и составило 10,0 %. Медиана ПСС в группе составила 1,6 (1,0; 1,9) м/с, что соответствует норме.

В группе, где в качестве пластического материала применялась БПВ, получили следующие результаты:

Стеноз менее 25 % был выявлен у 5 человек (23,8 %).

Стенозирование от 26 до 50 % было выявлено у 8 человек (38,1 %).

Стеноз от 51 до 70 % был выявлен у 7 человек (33,3 %).

Клинически значимый стеноз больше 71 % был выявлен у 1 человека (4,8 %).

Клинически значимое увеличение ПСС $> 2,25$ м/с выявлено в 1 случае у того же пациента и составило 4,8 %. Медиана ПСС в группе составила 1,0 (0,9; 1,7) м/с, что соответствует норме.

Стеноз от 51 до 70 % был выявлен у 7 человек (33,3 %).

Стеноз больше 71 % был выявлен у 1 человека (4,8 %).

Увеличение ПСС $> 2,25$ м/с выявлено в 1 случае и составило 4,8 %. Но медиана в группе ПСС составила 1,0 (0,9; 1,7) м/с, что соответствует норме.

Заключение

Таким образом, на основании отсутствия статистически значимых различий между исследуемыми группами можно утверждать, что на сегодняшний день, несмотря на существующий арсенал хирургических методик, не существует однозначно приоритетного метода лечения, что диктует необходимость усиленного динамического наблюдения за пациентами после каротидных реконструкций. Также эти данные являются обоснованием необходимости поиска новых пластических материалов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data / A. B. Lopez [et al.] // *Lancet*. — 2006. — Vol. 367. — P. 1747–1757. doi:10.1016/S0140-6736(06)68770-9. CrossRefMedlineWeb of Science.
2. Internal carotidartery stenting in patients over 80 years of age: single-center experience and review of the literature / I. Linfante [et al.] // *J. Neuroimaging*. — 2009. — Vol. 19. — P. 158–163.
3. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators // *N. Engl. J. Med.* 1991. — Vol. 325. — P. 445–453.
4. European Carotid Surgery Trialists» Collaborative Group // *Lancet*. — 1991. — Vol. 337. — P. 1235–1243.
5. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis / P. M. Rothwell [et al.] // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 107–116.
6. Restenosis after carotid endarterectomy: significance of newly acquired risk factors. / F. Fluri [et al.] // *Eur J Neurol*. — 2010. — Mar; 17(3). — P. 493–498.
7. Сравнительная оценка классической и эверсионной методики каротидной эндартерэктомии / П. О. Казанчян [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2002. — Т. 8, № 3. — С. 81–86.
8. К вопросу о «рестенозе» после каротидной эндартерэктомии / В. В. Ахметов [и др.] // *Материалы 8-го Всеросс. Съезда сердечно-сосудистых хирургов*. — М., 2002. — С. 116.

Поступила 18.04.2014

УДК [615.28-08:616.155-006]-036.66-071

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФЛУДАРАБИНСОДЕРЖАЩИХ ПРОГРАММ ХИМИОТЕРАПИИ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Д. В. Кравченко, Д. К. Новик

**Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г.Гомель**

Цель: оценить эффективность флударабинсодержащих программ химиотерапии в лечении онкогематологических пациентов после рецидивов или при первичной химиорезистентности.

Материалы и методы. В период с 2006 по 2013 годы в условиях ГУ «РНЦ РМ и ЭЧ» было пролечено 11 пациентов с различной онкогематологической патологией с использованием флударабинсодержащих программ высокодозной химиотерапии FLAG или FLAG-Ida.

Результаты. Лучшие результаты данного пилотного исследования были получены при использовании химиотерапии по программе FLAG-Ida. Среди достигших ремиссии оказались пациенты более молодого возраста, в отличие от более старшей возрастной группы пациентов, не достигших ремиссии. Все пациенты, достигшие ремиссии, были женского пола, а среди 7 пациентов, не достигших ремиссии, более половины были мужчины.

Заключение. Таким образом, в целом флударабинсодержащие программы химиотерапии являются эффективными в лечении онкогематологической патологии, однако необходимо проведение дальнейшего исследования для выработки более дифференцированного подхода к использованию этих программ с целью повышения эффективности терапии данных заболеваний.

Ключевые слова: онкогематология, флударабин, FLAG, рецидив, химиорезистентность.

ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF FLUDARABINE-CONTAINING CHEMOTHERAPY PROGRAMS IN ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS

D. V. Kravchenko, D. K. Novik

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Purpose: to assess effectiveness of fludarabine-containing chemotherapy programs in treatment of oncohematological patients after relapse or in primary chemoresistance.

Material and methods. Within 2006–2013, 11 patients with various oncohematologic disorders were treated using fludarabine-containing high-dose chemotherapy programs FLAG or FLAG-Ida at the Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology.

Results. The best results of this pilot study were obtained in the chemotherapy program FLAG-Ida. Remission was achieved in younger patients, in contrast to the group of elderly patients with no remission. All the patients who achieved remission were female, and among the 7 patients, who did not achieve remission, more than half were men.

Conclusion. Thus, on the whole the fludarabine-containing programs of chemotherapy are effective in the treatment for oncohematological pathology, but further research is needed to develop a more differentiated approach to the application of the programs to improve the effectiveness of the therapy of these diseases.

Key words: oncohematology, fludarabine, FLAG, relapse, chemoresistance.

Введение

В современной онкогематологии существуют различные схемы цитостатической химиотерапии. Выбор схемы лечения зависит от вида патологии, прогностических факторов, соматического статуса пациента. При отсутствии неблагоприятных прогностических факторов, сохранном состоянии пациента применяют стандартные схемы химиотерапии. Однако возможны ситуации, когда при начальном лечении пациентов выявляется первичная химиорезистентность либо в процессе наблюдения за пациентом диагностируется рецидив заболевания. Так, при острых лейкозах рецидив встречается с частотой от 50 до 70 %, а первичная химиорезистентность — в 10–40 % случаев. Лечение таких пациентов достаточно проблематично, вероятность достижения ремиссии невысока, а продолжительность достигнутых ремиссий низка [1]. В связи с этим в настоящее время проводятся различные исследования, направленные на преодоление данных сложностей и разработку новых режимов цитостатической химиотерапии. Наиболее эффективными и наименее токсичными оказались программы с флударабином (FLAG и FLAG-Ida) [2].

Одним из ключевых препаратов для лечения многих онкогематологических заболеваний (острые лейкозы, миелодиспластический синдром, хронический миелолейкоз) является цитарабин (Ara-C). Внедрение в практику химиотерапевтических режимов, содержащих высокодозный цитарабин, привело к существенному улучшению результатов лечения, особенно у пациентов с острым миелобластным лейкозом [2, 3]. Благодаря использованию высоких доз цитарабина повышается концентрация внутриклеточного Ara-C-трифосфата и, следовательно, увеличивается цитотоксичность препарата. Этот этап метаболизма Ara-C контролирует фермент дезокситидинкиназа. Снижение активности данного фермента ведет к уменьшению фосфорилирования Ara-C и потере цитостатической активности, что является одним из важнейших механизмов формирования резистентности лейкозных клеток в отношении цитарабина [2, 4].

Нуклеозидные аналоги, такие как флударабин, являются эффективными препаратами без выраженной токсичности, используемые при лечении различных лимфопролиферативных заболеваний, а также острого миелоидного лейкоза и миелодиспластических синдромов

[5]. Ингибирующее действие флударабина на фермент рибонуклеотидредуктазу приводит к снижению внутриклеточной концентрации физиологических нуклеотидов, что способствует переориентации активности фермента дезоксицитидинкиназы и усилению фосфорилирования не только флударабина, но и цитарабина (Ага-С-трифосфат) с повышением их внутриклеточной активности [6]. Такое сочетание флударабина с Ага-С повышает концентрацию последнего в лейкозных клетках от 2 до 7 раз по сравнению с монотерапией Ага-С и дает возможность увеличения терапевтического эффекта без существенного изменения дозы цитостатиков, а следовательно, без увеличения токсичности [7, 8].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), применяемый в данной схеме химиотерапии, усиливает включение Ага-С-трифосфатов в ДНК лейкозных клеток путем их перевода из фазы покоя в фазу синтеза, что, в конечном итоге, ведет к гибели этих клеток [9, 10].

Кроме вышеперечисленных препаратов в схему высокодозной химиотерапии может включаться идарубин (FLAG-Ida) — антрациклиновый цитостатик, который обладает наименьшей чувствительностью к мультилекарственной резистентности и наименьшей кардиотоксичностью среди остальных представителей данной группы цитостатиков [11].

Таким образом, согласно результатам научных исследований флударабинсодержащие программы химиотерапии (FLAG и FLAG-Ida) показывают эффективность в случаях химиорезистентных заболеваний и рецидивов [2, 4, 6, 9–13].

Цель исследования

Оценить эффективность режимов химиотерапии FLAG и FLAG-Ida у онкогематологических пациентов с первичной химиорезистентностью или рецидивом заболевания.

Материалы и методы

В период с 2006 по 2013 гг. в условиях ГУ «Республиканский научно-практический центр

радиационной медицины и экологии человека» было пролечено 11 пациентов с различной онкогематологической патологией с использованием флударабинсодержащих программ цитостатической химиотерапии.

Все пациенты перед проведением флударабинсодержащей высокодозной химиотерапии получали курсы стандартной химиотерапии, однако эффекта получено не было.

Для проведения высокодозной химиотерапии использовались флударабинсодержащие программы FLAG или FLAG-Ida. Пациент с ХМЛ и один пациент с МДС получили курс химиотерапии FLAG, а остальные — FLAG-Ida. В программе FLAG применялся флударабин — 30 мг/м², внутривенно, 30-минутная инфузия, с 1 по 5 дни; цитарабин — 2 г/м², внутривенно, 4-часовая инфузия (через 4 часа после флударабина), 1-5 дни; Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг, подкожно, ежедневно, начиная за день до начала химиотерапии и до дня выхода из цитопении. Программа FLAG-Ida (Г.Хейл, Ганновер) включает флударабин — 30 мг/м², внутривенно, 30-минутная инфузия, 1–4 дни; цитарабин — 1 г/м², внутривенно, 4-часовая инфузия (через 4 часа после флударабина), 1–4 дни; Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг, подкожно, ежедневно, начиная за день до начала химиотерапии и до дня выхода из цитопении; идарубин — 8 мг/м², внутривенно, 1 и 3 дни. Обычно проводится 2–3 курса подобной химиотерапии с дальнейшим переходом на поддерживающую химиотерапию или без нее.

Результаты и обсуждение

Было пролечено 4 мужчины и 7 женщин, средний возраст которых составил 40 лет (20–53 года). У мужчин он составил 39 лет (25–52 года), у женщин — 41 год (20–53 года).

Структура онкогематологической патологии у пациентов, включенных в исследование, представлена на рисунке 1.

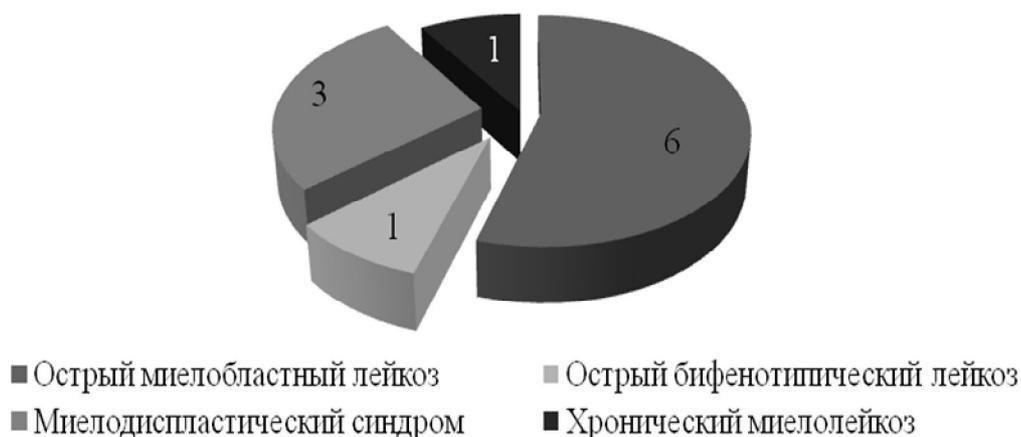


Рисунок 1 — Структура онкогематологических заболеваний обследованных пациентов

Из 11 пациентов 6 (55 %) — с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 4 (36 %) из которых после рецидива заболевания, 2 (18 %) — после первичной химиорезистентности. Среди данной когорты пациентов у 1 (9 %) был верифицирован вариант М0, у 3 (27 %) — М1, у 2 (18 %) — М2. 3 пациента — с миелодиспластическим синдромом (рефрактерная анемия с избытком бластов II), 1 — с хроническим миелолейко-

зом (ХМЛ) в фазе бластного криза и 1 пациент — с острым бифенотипическим лейкозом.

После окончания курсов высокодозной химиотерапии по программам FLAG и FLAG-Ida у 4 пациентов (36 %) достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия. Онкогематологическая патология данной группы пациентов в сравнении с пациентами, не достигшими ремиссии, представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 — Структура онкогематологических заболеваний у пациентов, в зависимости от достижения ими полной клинико-гематологической ремиссии

Как видно на рисунке 2, двое из четырех достигших ремиссии пациентов имели диагноз ОМЛ (варианты М0 и М1), а двое других — миелодиспластический синдром (МДС) и бифенотипический вариант острого лейкоза. Данный факт доказывает, что флударабинсодержащие химиотерапевтические программы возможно эффективно использовать при различной патологии в онкогематологии.

Среди 7 пациентов (64 %), не достигших ремиссии, 2 (с ХМЛ и МДС) получали курс химиотерапии по программе FLAG. Также не достигли ремиссии: 4 пациента с ОМЛ (2 ОМЛ (М1 варианты) с первичной химиорезистентностью, 2 — с ОМЛ (М2 варианты) с рецидивами), 1 пациент — с МДС.

В результате проведенного нами лечения лучшие результаты были получены при использовании химиотерапии по программе FLAG-Ida. Среди достигших ремиссии оказались пациенты более молодого возраста (средний возраст 34 года) в отличие от относительно более старшей по возрасту группы пациентов (средний возраст 44 года), не достигших ремиссии. Все достигшие ремиссии — женщины, а среди 7 пациентов, не достигших ремиссии, более половины (57 %) были мужчины.

Заключение

Таким образом, в целом флударабинсодержащие программы химиотерапии являются эффективными в лечении онкогематологической патологии, однако необходимо проведение дальнейшего исследования для выработки более дифференцированного подхода к использованию вышеописанных программ с целью повышения эффективности терапии данных заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Fludarabine potentiates metabolism of cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia during therapy / V. Gandhi [et al.] // *J.Clin.Oncol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 116–124.
2. Применение флударабинсодержащих протоколов химиотерапии в лечении больных с резистентными формами острой миелобластной лейкемии. Материалы конференции «Терапия сопровождения в терапии онкологических больных» / Н. Н. Третьяк [и др.] // *Онкология.* — 2007. — № 3. — С. 274–277.
3. Grant, S. Ara-C: cellular and molecular pharmacology / S. Grant // *Adv. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 72. — P. 133–197.
4. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single center experience / D. Pastore [et al.] // *Ann. Hematol.* — 2003. — Vol. 82. — P. 231–235.
5. FLAG for refractory and relapse acute myeloid leukemia / I. M. Huhmann [et al.] // *Ann. Hematol.* — 1996. — Vol. 73. — P. 265–271.
6. Plunkett, W. Metabolism and action of fludarabine phosphate / W. Plunkett, P. Huang, V. Gandhi. // *Semin. Oncology* — 1990. — Vol. 17. — P. 3–17.
7. Gandhi, V. Cellular and clinical pharmacology of fludarabine / V. Gandhi, W. Plunkett. // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — Vol. 41. — P. 93–103.
8. Effect of fludarabine and arabinosylcytosine on multidrugresistance cells / A. Michelutti [et al.] // *Haematologica.* — 1997. — Vol. 82. — P. 143–147.
9. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acutemyeloid leukemia / M. Montillo [et al.] // *Am. J. Hematology.* — 1998. — Vol. 5. — P. 105–109.
10. Treatment of chronic myeloid leukemia in the blastic phase with fludarabine, cytosine arabinoside and G-CSF (FLAG). / A. Tedeschi [et al.] // *Eur. J. Haematology.* — 2000. — Vol. 64. — P. 182–187.
11. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience / D. Pastore, G. Specchia, P. Carluccio [et al.] // *Ann. Hematology.* — 2003. — Vol. 82. — P. 231–235.
12. First line therapy with fludarabine combinations in 42 patients with either myelodysplastic syndrome or therapy related acute myeloid leukemia. / M. Clavio [et al.] // *Leukemia Lymphoma.* — 2001. — Vol. 40. — P. 305–313.
13. Fludarabine and cytarabine as continuous sequential infusion for elderly patients with acute myeloid leukemia / F. Ferrara [et al.] // *Blood.* — 2002. — Vol. 100. — P. 1335–1344.

Поступила 10.03.2014

УДК: 616.348-002.44+616.344-002-031.84]-053.2(476.2)
**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

С. К. Лозовик, Л. А. Хмылко

Гомельский государственный медицинский университет

Болезнь Крона и язвенный колит относятся к группе хронических воспалительных заболеваний кишечника, характеризующихся прогрессирующим течением. В последние 20 лет наблюдается рост данной патологии среди детей, преимущественно, городского населения индустриально развитых стран. В детском и подростковом возрасте хронические воспалительные заболевания кишечника имеют особенности течения, изменяют качество жизни, создавая комплекс психологических и социальных проблем.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, хронические воспалительные заболевания кишечника, дети.

**CLINICAL FEATURES OF ULCERATIVE COLITIS
AND CROHN'S DISEASE IN CHILDREN OF GOMEL REGION**

S. K. Lozovik, L. A. Hmylko

Gomel State Medical University

Crohn's disease and ulcerative colitis are chronic inflammatory bowel diseases characterized by progressive course. For the past 20 years the prevalence of this pathology has increased in children, mostly among urban population of industrialized countries. Chronic inflammatory bowel diseases in children and adolescents have their peculiar features, change the quality of life, causing a number of psychological and social problems.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, chronic inflammatory bowel disease, children.

Введение

Болезнь Крона (БК) — это хронический воспалительный процесс, который потенциально может поражать любую часть кишечной трубки (от слизистой рта до ануса). Существенной специфической особенностью этой патологии является локальность, при этом пораженные сегменты чередуются с неизмененными. В процесс вовлекаются все слои кишечной стенки, то есть имеет место трансмуральное поражение. Типичной характеристикой заболевания является формирование лимфоидных гранулем (гранулематоз слизистой).

Язвенный колит (ЯК) представляет собой хроническое воспалительное заболевание кишечника неуточненного происхождения, которое клинически характеризуется рецидивирующим течением с периодами кровавой диареи и патоморфологически — диффузным воспалительным процессом в стенке толстой кишки [1, 2].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра вышеназванные заболевания относятся к рубрике «Неинфекционный энтерит и колит» K50-52: БК — K50; ЯК — K51.

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК) не лидируют среди гастроэнтерологической патологии, однако по тяжести течения, частоте осложнений, инвалидизации в молодом возрасте и летальности занимают одну из главенствующих позиций. В материалах, представленных на первом Между-

народном конгрессе по ХВЗК (Мадрид, 2000), в ближайшие десятилетия прогнозируется эпидемия ХВЗК в Восточной Европе. По приблизительным оценкам в настоящее время распространенность ХВЗК у детей составляет 2,2–6,8 случаев на 100 тысяч детского населения. В последние годы отмечается тенденция роста числа больных БК по сравнению с ЯК. 20–30 % случаев ХВЗК берут свое начало в возрасте до 18 лет, при этом отмечается тенденция к росту заболевания в более раннем возрасте [6, 8].

Этиология остается неуточненной, признанным считается мультифакториальный генез: комплексное взаимодействие генетических, иммунных факторов и влияния окружающей среды. Хронизация воспаления является результатом постоянного воздействия различных экзогенных и эндогенных факторов, а также генетически детерминированных неполноценного местного иммунного ответа и нарушенной кишечной проницаемости [2, 9].

Клиническая картина ХВЗК включает кишечные и внекишечные проявления, а также общие признаки воспаления. Несмотря на различия в патогенезе, ЯК и БК, имеют ряд общих клинических симптомов: боли в животе, расстройства стула с нарушением его консистенции, частоты (чаще диарея) и наличием патологических примесей, снижение массы тела [1, 2]. Важным для детского возраста является такой показатель, как за-

держка темпов роста, характеризующаяся отставанием в формировании скелета и половом развитии [2].

Общие признаки воспаления: повышение температуры тела, общее недомогание (слабость, вялость, сонливость); лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ, снижение гемоглобина и гематокрита, повышение СРБ в крови; наличие лейкоцитов и эритроцитов в кале [2, 5].

У детей чаще по сравнению со взрослыми выявляются боли в животе, лихорадка, потеря массы тела, а частота диареи, анальных кровотечений и перианальных поражений сопоставима со взрослыми.

Внекишечные проявления обусловлены иммунопатологическими процессами в организме и охватывают большинство систем (поражение

глаз, сосудов, кожи, суставов, печени, сердца, почек). Патогномичным для ЯК является такое внекишечное осложнение, как склерозирующий холангит. У 8,4 % детей ХВЗК стартеует внекишечными проявлениями [2, 3].

Латентный период до постановки диагноза при ЯК колеблется от 2 недель до 2 лет (в среднем 6–7 месяцев); при БК он значительно дольше и составляет от 1 месяца до 7 лет (9–22 месяца). У 10–20 % пациентов имеет место неуточненный колит, при котором отмечаются клинические, эндоскопические, морфологические признаки и ЯК, и БК толстой кишки. У пациентов с такой формой заболевания уточнению диагноза может помочь динамическое наблюдение (чаще оказывается БК) [2, 4, 8]. Дифференциальный диагноз в первую очередь следует проводить между ЯК и БК (таблица 1).

Таблица 1 — Дифференциально-диагностические признаки язвенного колита и болезни Крона у детей

Показатели	Язвенный колит	Болезнь Крона
Возраст начала болезни	Любой	До 7–10 лет очень редко
Характер начала болезни	Острое у 5–7 % больных, у остальных – постепенное (3–6 мес.)	Острое — редко, чаще постепенное в течение нескольких лет
Кровотечения	В периоде обострения постоянные	Редко, чаще при вовлечении в процесс дистальных отделов толстой кишки
Диарея	Стул частый, жидкий, нередко в ночное время	Редко, чаще 4–6 раз, кашицеобразный, преимущественно в дневное время
Запор	Редко	Более типичен
Боли в животе	Только в период обострения, интенсивные перед дефекацией, после опорожнения стихают	Типичны, чаще схваткообразные, в правой подвздошной области, могут быть интенсивные
Пальпация области живота	Спазмированная, болезненная толстая кишка	Инфильтраты и конгломераты кишечных петель, чаще в правой подвздошной зоне
Перфорации	При токсической дилатации в свободную брюшную полость, протекают малосимптомно	Более типичны прикрытые
Свищи	Не встречаются	При длительном течении
Ремиссия	Характерна, возможно длительное отсутствие обострений с обратным развитием структурных изменений в кишечнике	Отмечаются улучшения; абсолютной ремиссии нет; структура кишечника не восстанавливается
Малигнизация	При длительности болезни более 10 лет и тотальном колите	Редко
Обострения	Симптомы заболевания выражены, но поддаются лечению хуже	Симптомы заболевания постепенно нарастают без особого отличия от периода благополучия
Поражения перианальной области	У 20 % больных мацерация, трещины	У 75 % больных перианальные свищи, абсцессы, язвы — иногда единственные проявления болезни
Распространенность процесса	Только толстая кишка (начиная с прямой): дистальное, левостороннее, тотальное воспаление; непрерывное поражение	Любой отдел ЖКТ; прямая кишка может быть не поражена; воспаление сегментарное, чередуясь с нормальными участками слизистой оболочки
Стриктуры	Не характерны	Встречаются часто
Гаустрация	Низкая сглажена или отсутствует	Утолщены или нормальные складки

Окончание таблицы 1

Показатели	Язвенный колит	Болезнь Крона
Эндоскопические признаки		
Поверхность слизистой оболочки	Зернистая	Гладкая
Микроабсцессы	Есть	Нет
Язвенные дефекты	Неправильной формы, без четких границ, поверхностные, с обширным поражением	Афтоподобные изъязвления с венчиком гиперемии или трещиноподобные продольные дефекты
Контактная кровоточивость	Есть	Нет
Псевдополипоз	Характерен при тяжелых обострениях	Не характерен
Осложнения заболевания		
	Токсический мегаколон Тяжелое кишечное кровотечение Карцинома кишечника	Стенозирование кишки Свищи Абсцессы

Дифференциальный диагноз ХВЗК, кроме того, проводится с инфекционными заболеваниями, паразитарными поражениями, синдромом раздраженного кишечника, полипами, гемангиомами и трещинами толстой кишки, а также редкими поражениями кишечника (болезнь Уиппла) [6, 7].

Прогноз в отношении выздоровления — неблагоприятный; в отношении продолжительности жизни: при адекватном наблюдении и лечении при ЯК соответствует таковой в популяции, при БК — меньше в среднем на 3–5 лет. В настоящее время совершенствуются методы диагностики и подходы к лечению ХВЗК, что позволяет достичь клинической ремиссии заболевания, улучшить качество жизни пациентов [1, 5].

Приводим собственное наблюдение.

Цель работы

Изучить особенности клиники язвенного колита и болезни Крона у детей, проживающих в Гомельской области.

Материалы и методы

Нами проанализировано 42 истории болезни детей, находившихся на стационарном лечении в детском гастроэнтерологическом отделении УЗ «Гомельская областная клиническая больница» по поводу язвенного колита и болезни Крона в 2011, 2012, 2013 годах. Исследуемая группа: 21 человек в возрасте от 1 до 16 лет, 13 (61,9 %) девочек и 8 (38,1 %) мальчиков. Проживают в городе 17 (81 %) детей, в сельской местности — 4 (19 %) ребенка. Всем детям было проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

Результаты и обсуждение

В 2011 году на стационарном лечении по поводу ХВЗК находилось 2 девочки (14-летняя с БК и 4-летняя с ЯК); в 2012 г. — 11 человек (в том числе и вышеназванные дети повторно); в 2013 г. — 16 детей. 10 человек в течение 3 лет находились на стационарном лечении 2 и бо-

лее раз. В 2013 г. заболевание выявлено впервые у 4 детей (2 мальчика и 2 девочки); в 3 случаях — БК, у 1 ребенка — ЯК. Отличить ЯК от БК (гранулематозный колит) по клиническим признакам не представляется возможным. Для верификации диагноза необходимо проведение колоноскопии с биопсией слизистой оболочки кишечника, что было выполнено всем детям исследуемой группы.

Основные эндоскопические признаки, выявленные при ЯК: на фоне неизменной слизистой имеются сливные, крупные очаги с отеком и гиперемией, подслизистыми кровоизлияниями; при инсuffляции воздуха на некоторых очагах имеются капли крови, контактная кровоточивость.

Основные эндоскопические изменения при БК: слизистая отечна, гиперемирована, с множественными полиповидными грануляциями, сосудистый рисунок может не прослеживаться.

ЯК диагностирован у 7 (33,3 %) детей (4 мальчика, 3 девочки); БК — у 14 (66,7 %) детей (4 мальчика, 10 девочек). В возрасте 1–6 лет было 5 (23,8 %) детей (3 мальчика, 2 девочки): в 4 случаях ЯК — низкой степени активности, легкое течение; у 1 девочки в возрасте 6 лет впервые диагностирована БК. В возрасте 10–13 лет — 6 (28,6 %) детей (3 мальчика, 3 девочки), из них 5 человек с БК и 1 мальчик с ЯК. В возрасте 14–16 лет — 10 (47,6 %) детей (БК — 2 мальчика и 6 девочек; ЯК — 2 девочки).

Клинические проявления ХВЗК: боли в животе отмечали 18 (85,7 %) детей, указывали на тошноту — 6 (28,6 %), рвоту — 2 (9,5 %), запор — 5 (23,8 %), диарею — 9 (42,9 %), тенезмы — 1 (4,8 %) человек. Кровь в кале выявлена у 9 (42,9 %) детей, слизь в кале — у 5 (23,8 %) (таблица 2).

Наличие и слизи, и примеси крови в разжиженном или оформленном кале отмечалось у пациентов как с ЯК, так и с БК.

Таблица 2 — Частота клинических проявлений при болезни Крона и язвенном колите в исследуемой группе

Клинический признак	Болезнь Крона (14 человек)		Язвенный колит (7 человек)	
	чел.	%	чел.	%
Боли в животе	12	85,7	6	85,7
Рвота	1	7,1	1	14,3
Тошнота	5	35,7	1	14,3
Диарея	6	42,9	3	42,9
Запор	4	28,6	1	14,3
Тенезмы	0	0	1	14,3
Кровь в кале	4	28,6	5	71,4
Слизь в кале	2	14,3	3	42,9

Анемия гипохромная выявлена у 8 (38,1 %) детей (ЯК — 4, БК — 4), причем у 7 из них отмечалась примесь крови в кале. Анемия легкой степени тяжести (гемоглобин — 99–115 г/л) выявлена в 87,5 % случаев от числа анемий: у 4 девочек и 3 мальчиков (ЯК — 4, БК — 3); анемия тяжелой степени (гемоглобин — 69 г/л) у 1 девочки с ЯК высокой степени активности, тяжелое течение.

Лейкоцитоз ($9,5\text{--}16,5 \times 10^9/\text{л}$) — у 7 (33,3 %) детей (ЯК — 4, БК — 3), лейкопения (менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$) — у 1 (4,8 %) ребенка с БК.

Отягощена наследственность по заболеваниям желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, хронический гастрит, хронический холецистит, желчекаменная болезнь) у 8 (38,1 %) детей, в том числе в 1 случае — саркома толстой кишки у родной сестры.

Физическое развитие девочек исследуемой группы: гармоничное — 7 человек (среднее — 6, высокое — 1), дисгармоничное — 6 человек (обусловлено дефицитом массы тела 1 степени; среднее — 4, высокое — 2). Физическое развитие мальчиков: гармоничное — 2 человека (среднее — 1, выше среднего — 1), дисгармоничное — 6 человек (среднее и ниже среднего с дефицитом массы тела II степени — 3 ребенка, высокое с избытком массы тела I степени — 3 ребенка).

Полученные данные согласуются с литературными, работа требует дальнейшего продолжения.

Выводы

1. Отмечается рост хронических воспалительных заболеваний кишечника в детском и подростковом возрасте; болезнь Крона встречается в 2 раза чаще, чем язвенный колит.

2. Болеют, преимущественно, городские дети пубертатного возраста, девочки в 1,6 раза чаще мальчиков. Особенности физического развития детей с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника не выявлено.

3. Основные клинические симптомы хронических воспалительных заболеваний кишечника: боль в животе, диарея с примесью крови и слизи.

4. Примерно у трети детей с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника выявлена анемия и лейкоцитоз.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адлер Гвидо. Болезнь Крона и язвенный колит Гвидо Адлер. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 527 с.
2. Беренс, Р. Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков: практ. руководство / Р. Беренс, Ш. Бударус, К.-М. Келлер, фон дер Остен-Сакен И. — DR. FALK PHARMA GmbH, 2006. — 48 с.
3. Геллер, Л. И. Внекишечные осложнения неспецифического язвенного колита и болезнь Крона / Л. И. Геллер, А. А. Геллер // Советская медицина. — 1987. — № 12. — С. 54–57.
4. Денисова, М. Ф. Болезнь Крона у детей. Особенности клиники и диагностики / М. Ф. Денисова, М. Б. Дыба // Современная педиатрия. — 2009. — № 6 (28). — С. 84–88.
5. Денисов, М. Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра: руководство для врачей / М. Ю. Денисов. — М.: ЭликсКом, 2004. — 368 с.
6. Загорский, С. Э. Хронические воспалительные заболевания кишечника у детей и подростков: учеб.-метод. пособие / С. Э. Загорский, Л. М. Беляева. — Минск: БелМАПО, 2007. — С. 3–8.
7. Кожарская, Л. Г. Функциональная и органическая патология кишечника у детей: учеб.-метод. пособие / Л. Г. Кожарская, Н. В. Галькевич. — Минск: БелМОПО, 2003. — 31 с.
8. Педиатрия: национальное руководство. — М., 2009. — Т. 1. — С. 771–791.
9. Особенности иммунного воспаления у детей при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите / П. В. Шумилов [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2010. — Т. 8, № 2. — С. 13–18.

УДК 616.37 – 002. – 036. 11 – 091.5
**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСТРАПАНКРЕАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ОСТРОМ ФЕРМЕНТАТИВНОМ ПАРАПАНКРЕАТИТЕ**

А. Н. Лызи́ков, В. М. Майоров, З. А. Дундаров, Ю. Н. Авижец

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро**

В статье представлен анализ причин летальных исходов и структура послеоперационных осложнений у больных, умерших от острого деструктивного панкреатита. Проведенный анализ морфологических изменений внутренних органов показал, что причиной ранних летальных исходов является массивная ферментативная некорригированная интоксикация, а поздних — интоксикация на почве резорбции токсических субстанций из некротически измененной парапанкреатической клетчатки. Особое внимание уделено особенностям анатомического взаимоотношения деструктивно измененной поджелудочной железы и пораженной парапанкреатической клетчатки. Установлен факт облигатного поражения парапанкреатической клетчатки при наличии очагов некроза в паренхиме поджелудочной железы. Изучены морфологические изменения в стенке тонкой кишки, которые являются причиной развития энтеральной недостаточности при остром деструктивном панкреатите. Показано, что реальное количество наблюдений тотального панкреонекроза по данным аутопсии составляет меньшее количество, чем это изначально предполагается по данным клинического и интраоперационного обследования. На основании анализа оперативных вмешательств было показано, что объектом хирургического вмешательства является собственно гнойно-некротический парапанкреатит.

Ключевые слова: деструктивный панкреатит, энтеральная недостаточность, тонкая кишка.

**MORPHOLOGICAL FEATURES OF EXTRAPANCREATIC LESION
OF INTERNAL ORGANS IN ACUTE ENZYMATIC PARAPANCREATITIS**

A. N. Lyzikov, V. M. Mayorov, Z. A. Dundarov, Yu. N. Avizhets

**Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Pathologic Bureau**

The article analyzes the causes of fatal outcomes and structure of postoperative complications in patients who died of acute destructive pancreatitis. The analysis of morphological changes of internal organs has shown that the cause of early fatal outcomes is massive enzymatic noncorrected intoxication, and late lethal outcomes are caused by the intoxication associated with resorption of toxic substances from necrotically changed parapancratic cellular tissue. The special attention is given to the features of anatomic interrelation of the destructively changed pancreas and the affected parapancratic cellular tissue. An obligate lesion of the parapancratic cellular tissue was found in the necrosis centres in the pancreas parenchyma. The article studies morphological changes in the wall of the small intestine that cause enteral insufficiency in acute destructive pancreatitis. It was shown that according to the autopsy data, the real number of observations of total pancreatonecrosis was not adequate if to compare with that that was supposed according to the data of clinical and intraoperative inspections. The analysis of operative interventions showed that purulent-necrotizing parapancraticitis is an object of surgical intervention.

Key words: destructive pancreatitis, enteral insufficiency, small bowel.

Введение

Широкие дискуссии на страницах журналов по вопросам неотложной панкреатологии убедительно демонстрируют тот факт, что проблема лечения данной категории пациентов далека от разрешения. Частота острой патологии неуклонно растет во всем мире, затраты на адекватную терапию представляют собой серьезную экономическую проблему, а летальность даже в специализированных панкреатологических клиниках достигает 11–25 % [1, 2, 3]. Отсутствие единой точки зрения на патологический процесс при остром деструктивном панкреатите (ОДП), необходимость дифференцировки форм, стадий и фаз заболевания, многообразие осложнений закономерно привели не

только к пестрой терминологической палитре, но и к разным (нередко диаметрально противоположным) тактическим подходам в лечении этой патологии [4, 5, 6].

Особенностью эволюции ОДП является широкий спектр клинических вариантов его течения в зависимости от темпа развития, объема деструкции поджелудочной железы (ПЖ) и осложнений [4]. Одним из самых неблагоприятных осложнений ОДП является распространение деструкции на забрюшинную клетчатку (ЗБК) [4, 5]. До настоящего времени нет общепризнанных терминологии и классификации этих изменений. Для этого осложнения в литературных источниках применяются различные термины: «перипанкреатит», «перипанкрео-

некроз», «ретроперитонеонекроз», «ретроперитонит», «ферментативный ретроперитонеальный некротический целлюлит», «парапанкреатит» [6, 7]. Наиболее общим и часто применяемым является термин «парапанкреатит» (ПП).

Если патологические процессы в поджелудочной железе (ПЖ) и гнойные осложнения ОДП подробно исследованы, то клиническое значение ранних патологических изменений в ЗБК, предшествующих постнекротическим осложнениям, изучено недостаточно. Хирургические вмешательства при ОДП в основном выполняются на пораженной ЗБК. Между тем вопросы рационального ее дренирования не решены [8, 9].

Многообразие клинических форм заболевания, сравнительно небольшое число больных, оперированных в фазе формирования панкреонекроза, затрудняют клинико-морфологическую оценку патологических изменений ЗБК на этапе прогрессирующей тканевой деструкции, а также анализ эффективности ранних дренирующих операций [10, 11, 12]. Экспериментальные исследования в данной области панкреатологии малочисленны, поскольку отсутствуют модели острого панкреатита с корректным воспроизведением различных форм ферментативной деструкции ЗБК [9, 10].

В ранее проведенных исследованиях определено значение вариантов поражения клетчатки для выбора тактики лечения ОДП [13, 14, 15]. Но динамика ранних патологических изменений в ЗБК, значение их для диагностики и прогнозирования осложнений и исхода ОДП требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования

Выявление закономерностей патоморфологических изменений в парапанкреатической клетчатке и внутренних органах у пациентов, умерших от ОДП.

Материал и методы

В ходе работы был выполнен детальный ретроспективный анализ 132 протоколов вскрытий больных, умерших от ОДП по данным Гомельского областного клинического патологоанатомического бюро за период с 1990 по 2007 гг. Средний возраст пациентов составил $48,4 \pm 3,7$ года. Мужчин было 96 (72,7 %), женщин — 36 (27,3 %).

Прижизненная диагностика заболевания базировалась на анализе клинико-лабораторных данных и результатов комплексного инструментального обследования: ультразвукового исследования, компьютерной томографии с контрастным усилением и без него, гастродуоденоскопии, лапароскопии и данных интраоперационного исследования у оперированных пациентов. Верификация инфицированности зон панкреонекроза и жидкостных скоплений основывалась на бактериологическом исследовании

материала, полученного при пункции под сонографическим контролем, или интраоперационно.

При оценке распространенности поражения брюшинной клетчатки использовали следующую схему. Брюшинное пространство делили четырьмя плоскостями, проходящими через постоянные анатомические ориентиры. Срединная плоскость проходит через позвоночник, верхняя поперечная плоскость условно проводится через диафрагму, средняя поперечная плоскость проходит через линию, соединяющую нижние края 10 ребер по средней подмышечной линии, что в большинстве случаев соответствует проекции мезоколон, нижняя поперечная плоскость — через крестцово-подвздошные сочленения. Нижняя поперечная плоскость отделяет собственно брюшинное пространство от клетчатки таза. Выше верхней поперечной плоскости выделяется зона поражения клетчатки средостения.

Результаты и обсуждение

По нашим данным, основной причиной наступления летального исхода явился осложненный ОДП, который установлен у 98,6 % умерших. В 42 % наблюдений осложненный ОДП сочетался с тяжелой сопутствующей патологией в виде системного атеросклероза, ИБС, ХОБЛ, хронических заболеваний печени и почек.

С учетом патогенетических особенностей заболевания целесообразно разделить летальных исходов на ранние и поздние. Ранние летальные исходы (наступившие в первую неделю заболевания) обусловлены развитием тяжелого ферментативного некорректируемого эндотоксикоза, резистентного к применяемым методам детоксикации.

Фульминантная форма некротизирующего панкреатита отмечена нами у 21 умершего, что составило 15,9 % всех наблюдений. Эти пациенты погибли в отделении реанимации в первые 3–5 суток на фоне проводимой интенсивной терапии от некупируемого панкреатогенного шока. Традиционных хирургических вмешательств у пациентов этой группы не выполнялось, диагноз прижизненно был верифицирован во время диагностической лапароскопии у 16 умерших. Наиболее характерными осложнениями у погибших в эти сроки явились диффузные ферментативные поражения серозных оболочек брюшной и грудной полостей в виде серозно-геморрагического перитонита и плеврита.

Непосредственной причиной смерти у остальных 111 (84,1 %) умерших явились гнойные осложнения острого деструктивного панкреатита, по поводу которых выполнялись хирургические многоэтапные операции. Поздние леталь-

ные исходы, наступившие в сроки свыше 3 недель от начала заболевания, обусловлены развитием осложнений гнойного характера и сопутствующим эндотоксикозом на фоне резорбции токсинов из пораженной брюшинной клетчатки. Гнойные поражения ПЖ в виде абсцедирования, секвестрации и расплавления наблюдались у 92 % умерших. При этом аналогичный морфологический эквивалент наблюдался и в парапанкреатической клетчатке.

Отсутствие оперативных вмешательств у группы больных с фульминантной формой ОДП позволило получить представление об особенностях изолированного поражения парапанкреатической клетчатки в ранние сроки формирования постнекротических изменений. Во время аутопсии при вскрытии брюшной полости оценивали распространенность инфильтрации брюшинного пространства. При этом во всех случаях было выявлено поражение всех четырех анатомических зон с выраженными инфильтративными изменениями брюшинной клетчатки. Макроскопически наблюдался стекловидный с геморрагическим прокрашиванием напряженный отек параколической клетчатки и связочного аппарата желудка. На париетальной и висцеральной брюшине визуализировались расширенные полнокровные сосуды и диффузные кровоизлияния. Микроскопическое исследование препаратов брюшины регистрировало резко выраженное полнокровие, экстравазацию эритроцитов, а также слушивание клеток мезотелия. Выявленные морфологические изменения обуславливают «несостоятельность» брюшинного барьера и являются предпосылкой для экссудации жидкости из брюшинного пространства в брюшную полость с развитием клинической перитонеальной симптоматики. Аналогичные макро- и микроскопические изменения со стороны париетальной плевры были выявлены у умерших с наличием острых экссудативных плевритов. При этом в плевральных полостях выявлено наличие бурого выпота с высокой амилотической активностью. Таким образом, следует считать, что морфологические изменения в серозных оболочках являются вторичными по отношению к диффузному ферментативному поражению собственно ПЖ и ППК.

Брюшинная клетчатка на разрезе представляла собой красного цвета бесструктурную массу с начальными явлениями секвестрации без четко выраженной демаркации. При геморрагическом варианте кровь секвестрировалась в участках, заполненных рыхлой клетчаткой под брюшиной и в межфасциальных пространствах. В результате литического действия агрессивных панкреатических ферментов в первые сутки заболевания наступало свертывание

кровяных сгустков. К 4–5 суткам в центре сформированного сгустка начиналось расплавление и гемолиз эритроцитов. При этом в результате гемолиза эритроцитов жировая клетчатка принимала буровато-коричневый или шоколадный оттенок. При микроскопическом исследовании отмечалось наличие распространенных микротромбозов, образование сладжей, плазматическое пропитывание стенок альвеол и диапедез эритроцитов. Геморрагический отек брюшинной клетчатки и очаги жирового некроза располагались как по боковым каналам, так и под корнем брыжейки тонкой кишки. Чаще всего наблюдалось отсутствие конкретного отграничения и ЗБК представляла собой участки массивных кровоизлияний и жирового некроза.

В сальниковой сумке постоянно наблюдалось небольшое количество геморрагической жидкости с высокой ферментативной активностью жидкости. Сформировать окончательное суждение о степени изменений и масштабе альтерации ПЖ было возможно лишь после полного выделения железы из ППК. При внешнем осмотре передней поверхности железы через рассеченную желудочно-ободочную связку было видно, что паренхима ее серо-черного цвета с диффузными кровоизлияниями и пятнами стеатонекроза в зависимости от преобладающих морфологических изменений. Продольное рассечение ткани железы выявило, что в большей степени были поражены кортикальные отделы железы различной толщины и протяженности от 3 до 12 мм. Имелись макроскопически сохранные участки паренхимы.

Выявленные особенности объясняют тот факт, что во время ранней лапаротомии, предпринятой по поводу некротизирующего панкреатита, визуальный осмотр ПЖ без выделения ее из ППК не дает достоверного представления о реальном масштабе поражения ткани, что в ряде случаев может повлиять на лечебную тактику. Кроме того, дальнейшее успешное лечение «тотального панкреонекроза» вводит в заблуждение клиницистов и закономерно позволяет усомниться в истинности первоначального диагноза.

Этот факт неоднократно был подтвержден во время этапных некрсеквестрэктомий, когда по мере отторжения поверхностных участков некроза во время очередной санации поджелудочная железа представляла собой несколько уменьшенный в объеме по отношению к норме гранулирующий тяж, вопреки первоначальному суждению о «тотальном поражении» органа. Отторжение поверхностно расположенных участков некротизированной паренхимы ПЖ закономерно приводит к разгерметизации протоковой системы и формированию транзитор-

ных панкреатических свищей, дебит которых определяется диаметром пораженного протока. Еще одним аргументом в пользу этого положения является тот факт, что анализ жидкости, аспирированной из забрюшинного пространства, либо дренированного ферментативного оментобурсита демонстрировал высокий уровень амилолитической активности (от 750 до 14000 единиц).

Инфильтративно-некротический парапанкреатит. Гнойно-некротические поражения ПЖ и жировой клетчатки развивались, главным образом, при геморрагическом, смешанном и крупноочаговом жировом варианте панкреонекроза. Парапанкреатит у всех умерших характеризовался большой распространенностью. Во всех наблюдениях очаги гнойной секвестрации были выявлены по всему периметру ПЖ и распространялись вверх и вниз по правому и левому околотолстокишечным слоям забрюшинной клетчатки в поддиафрагмальное пространство, в корень брыжейки толстой и тонкой кишки, иногда захватывали передний паранефрий и способствовали развитию гнойного псоита.

Анализ клинических данных о путях распространения деструктивного процесса позволил прийти к заключению, что не существует плотных границ между клетчаткой околоободочного пространства, парапанкреатической, поддиафрагмальной и подбрюшинной клетчаткой малого таза. Вся клетчатка спереди от предпочечной фасции, начиная от диафрагмы и заканчивая малым тазом, является по сути единой, хотя и разделена малопрочными фасциями на несколько отдельных пространств. При этом почечные фасции представляют собой плотные образования, выполняющие ограничительную функцию. Они не только делят забрюшинное пространство на отдельные слои, но и являются основными барьерами, удерживающими распространение процесса из одного слоя в другой. Это позволяет рассматривать клетчаточные пространства, расположенные впереди предпочечной фасции как изолированную часть забрюшинного пространства, в которой и развиваются основные патологические процессы при ОДП.

Источниками развития этой формы этой формы парапанкреатита являются массивные кровоизлияния и очаги жирового некроза в парапанкреатической клетчатке. В отличие от локализованных изолированных форм парапанкреатита в состав воспалительного инфильтрата входят органы брюшной полости – желудок и его связочный аппарат, толстая кишка, тонкая кишка, большой сальник, желчный пузырь и пр. Клинически при этой форме в брюшной полости определяется пальпируе-

мый инфильтрат различных размеров и локализации («панкреатогенный» инфильтрат). В зависимости от преобладающего морфологического компонента в поджелудочной железе выделяют, соответственно, геморрагический, жировой и смешанный варианты инфильтративно-некротического парапанкреатита. На нашем аутопсийном материале изолированный геморрагический парапанкреатит был выявлен у 15,9 % умерших в ранней фазе заболевания.

Во всех остальных наблюдениях зарегистрирована смешанная форма парапанкреатита. При указанном виде поражения ЗБК также наблюдаются явления геморрагического отека и распространенные диапедезные кровоизлияния. Преобладающим морфологическим компонентом являются крупные сливные очаги жирового некроза. В процессе секвестрации в ЗБК формируются различных размеров и конфигурации полости. Их содержимым является жидкость шоколадного цвета либо гнойный экссудат при развитии нагноения в более поздние сроки заболевания. При макроскопической оценке аутопсийного материала мы обратили внимание на следующую особенность.

В забрюшинном пространстве на фоне распространенного парапанкреатита нами были отмечены очаги, содержащие как гнойный экссудат, так и участки, содержащие выпот шоколадного цвета без признаков абсцедирования. Таким образом, имело место одновременное «созревание» абсцедирующих очагов в ЗБК, что следует учитывать в плане оперативной санации и рационального дренирования.

Сопоставление клинических, инструментальных и аутопсийных данных позволяет сделать вывод о том, что при формировании крупномасштабного панкреонекроза в парапанкреатической и забрюшинной клетчатке уже на первой неделе заболевания жидкостной компонент парапанкреатита проявляется диффузной инфильтрацией девитализированных тканей ферментативным экссудатом. Высокая ферментативная активность наряду с отсутствием процессов демаркации не предполагает формирования изолированных парапанкреатических скоплений жидкости, доступных малоинвазивным интервенциям. В более поздние сроки заболевания при явлениях присоединения инфекции указанные изменения трансформируются в забрюшинную флегмону различной локализации и распространенности.

Субтотальное поражение ПЖ на нашем материале зарегистрировано у 32 погибших — 24,2 %. В отличие от истинного тотального поражения при тщательном макроскопическом осмотре рассеченного препарата обнаруживались участки сохраненной паренхимы в задне-нижних отделах головки ПЖ, примыкающие

непосредственно к вирусунгову протоку. На разрезе ПЖ была представлена резко инфильтрированной с геморрагическим пропитыванием паренхимой и отсутствием дольковой дифференцировки. Также как в случае тотального поражения в результате разрушения капсулы ПЖ при визуальном осмотре железа была плохо отличима от окружающей ее ППК. ППК и забрюшинная клетчатка (ЗБК) были резко отечны с пластинчатыми темно-красного цвета кровоизлияниями по типу небольших гематом.

Патоморфологические изменения в органах умерших больных в определенной степени зависели от срока заболевания и осложнений, определивших летальный исход заболевания. Развернутая морфологическая картина сепсиса на аутопсии выявлена у 18 умерших (13,6 %), хотя интерпретация клинических данных позволяла предположить большее их количество. Так, диагноз сепсиса фигурировал в качестве осложнения основного заболевания в заключительном клиническом диагнозе у 44 умерших (33 % всех аутопсий). В случаях, когда заболевание осложнялось сепсисом, изменения в органах характеризовались преимущественно развернутой картиной септикопиемии. Во внутренних органах обнаруживались признаки значительных расстройств микроциркуляции в виде интерстициального отека, плазматического пропитывания, кровоизлияний и дегенеративных процессов.

Интраоперационный и патологоанатомический анализ изменений в пораженной ППК при морфологически верифицированном диагнозе сепсиса позволяет выделить ряд факторов, которые, по нашему мнению, могут способствовать генерализации инфекционного процесса и обуславливать длительную персистенцию инфекционного процесса в ЗБК.

У всех пациентов в стадии секвестрации гнойно-некротического парапанкреатита выявлена многофокусность очагов поражения в ЗБК. Это выражалось в одновременном поражении как непосредственно прилегающей к ПЖ (собственно парапанкреатической), так и в отдаленных ее участках, вплоть до клетчатки малого таза. Сложные топографо-анатомические взаимоотношения органов и тканей забрюшинного пространства затрудняют обеспечение адекватных доступов ко всем зонам поражения ЗБК. Кроме того, адекватному дренированию гнойных очагов часто препятствует наличие очагов некроза сложной формы и неодновременность сроков созревания и отторжения некротических очагов на стадии септической секвестрации.

При патолого-анатомическом исследовании стенок артерий и вен в очагах гнойной секвестрации выявлялась морфологическая картина тромбозов и тромбоваскулитов, что являлось патогне-

нетической предпосылкой для гематогенной генерализации инфекционного процесса.

Еще одной важной особенностью являются оперативные аспекты хирургического лечения. Выполняемая после некрэксеквестрации широкая тампонада забрюшинного пространства марлевыми тампонами создает идеальные условия для дополнительного быстрого экзогенного инфицирования клетчатки забрюшинного пространства.

Тесная функциональная и анатомическая связь ПЖ и пищеварительного тракта обуславливает высокий процент совместного поражения этих органов, что нашло морфологическое подтверждение. С точки зрения клинико-морфологических изменений со стороны ЖКТ целесообразным считаем разделение осложнений на ранние и поздние.

К ранним осложнениям (проявляющимся в фазе формирования панкреонекроза) следует отнести острый геморрагический гастрит и дуоденит, а также эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. Различные эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки обнаружены в 70 % случаев. При этом острые эрозии и язвы желудка были обнаружены у 18 из 21 пациента с фульминантной формой ОДП, что составило 85,7 %. Язвенные дефекты в желудке, явившиеся источником тяжелых кровотечений, выявлены у 8 из 21 пациентов. Эти дефекты чаще всего были неправильной формы, носили множественный характер и локализовались по малой кривизне. При микроскопическом исследовании вблизи некротизированных участков отмечались микротромбозы сосудов, кровоизлияния, некрозы эпителиальных комплексов с пропитыванием их фибрином и лейкоцитарной инфильтрацией.

Поздние осложнения манифестируют клинически в стадии трансформации распространенного ферментативного парапанкреатита в гнойно-некротический парапанкреатит. Наиболее клинически значимым осложнением является перфорация стенки полого органа вследствие прорыва гнойников из забрюшинного пространства с образованием свищей, сопровождающихся, как правило, профузными аррозивными кровотечениями. В одном наблюдении отмечена перфорация стенки 12-перстной кишки в отграниченную полость забрюшинного пространства справа и массивным кровотечением из аррозированных сосудов, что явилось непосредственной причиной смерти больной. При наличии дигестивного свища ЖКТ на фоне деструкции кишечной стенки инфицирование ЗБК принимает облигатный характер.

Механическая кишечная непроходимость возникает вследствие сдавления петель тонкой кишки массивным воспалительным инфильтра-

том забрюшинного пространства, по поводу чего оперативное вмешательство было предпринято у 1 пациента, который тем не менее умер. У 29 умерших в фазе развития гнойных осложнений при аутопсии обнаружены множественные острые язвы внежелудочной локализации, клинически проявляющихся на фоне тяжелой резорбтивной интоксикации. Морфологические признаки их не отличались от описанных ранее.

Макро- и микроскопические изменения тканей тонкой и толстой кишки были обнаружены в 60 % случаев. Наиболее выраженные изменения отмечались в слизистой и подслизистой оболочках. В материале больных с гнойными осложнениями ОДП слизистая оболочка тонкой кишки теряла органотипические черты строения. Микроскопически тяжелые гемоциркуляторные расстройства характеризовались переполнением венул и капилляров эритроцитами, образованием сладжей и микротромбов. Ворсинки тонкой кишки были резко полнокровны, с участками кровоизлияний. В слизистой оболочке наблюдались процессы диффузной воспалительной инфильтрации, десквамация эпителия, очаги некрозов ворсин и крипт, нарушения кровообращения в виде кровоизлияний. Мышечная пластинка слизистой оболочки не определялась или определялась слабо. В подслизистой оболочке выявлялись очаги выраженного отека, полнокровия и пристеночного тромбоза кровеносных сосудов.

Выявленные морфологические изменения обуславливали нарушение барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки, создающие предпосылки для транслокации кишечной микрофлоры. Кроме того, указанные структурные нарушения являлись морфологическим субстратом энтеральной недостаточности, приводящей к синдрому мальабсорбции и метаболической недостаточности при панкреонекрозе.

Таким образом, результаты исследования изменений в парапанкреатической клетчатке демонстрируют фазовость развития патологического процесса, которая заключается в последовательной смене патоморфологических изменений. Распространенность патологических изменений в парапанкреатической клетчатке определяется масштабом первоначального повреждения паренхимы поджелудочной железы.

Выводы

1. Парапанкреатит является облигатным морфологическим компонентом ОДП. На основании вышеизложенного следует считать, что определение панкреатита как изолированного повреждения только паренхимы поджелудочной железы следует признать не совсем корректно отображающим сущность патоморфологических изменений при ОДП.

2. Динамика морфологических изменений в ЗБК подвержена эволюции, обусловленной

основными этиологическими факторами. Распространенность поражения ППК обусловлена масштабом поражения ПЖ. При крупноочаговых поражениях поражаются наиболее отдаленные отделы ППК. При парапанкреатитах патологические изменения происходят как непосредственно вокруг поджелудочной железы, так и в отдаленных от нее анатомических зонах, вплоть до диафрагмы и малого таза.

3. Забрюшинная клетчатка составляет основную массу пораженных тканей при деструктивном панкреатите. В ней секвестрируется наибольшая часть экссудата, из нее резорбируются в системный кровоток токсины, усиливая эндогенную интоксикацию.

4. Распространенное ферментативное поражение забрюшинной клетчатки является основным тяжелым экстрапанкреатическим осложнением ОДП. Гнойно-некротический процесс в ЗБК составляет основу гнойных осложнений ОДП. Этот процесс выходит на первый план, когда деструктивный процесс в поджелудочной железе регрессирует или даже уже закончился.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багненко, С. Ф. Острый панкреатит — современное состояние проблемы и нерешенные вопросы / С. Ф. Багненко, В. Р. Гольцов // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. — 2008. — № 3. — С. 104–112.
2. Шотт, А. В. Выбор метода лечения острого панкреатита / А. В. Шотт, С. И. Леонович, Г. Г. Кондратенко // Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь «Проблемы хирургии в современных условиях». — 2004. — Т. 2. — С. 226–228.
3. Завада, Н. В. Эндовидеохирургические аспекты лечения панкреонекроза / Н. В. Завада, И. И. Пикиреня // Проблемы хирургии в современных условиях: материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь. — Гомель, 2006. — Т. 1. — С. 160.
4. Ярема, И. В. Аутоиммунный панкреатит / И. В. Ярема, С. В. Колобов, В. П. Шевченко. — М.: ГОУ ВИНЦ МЗ РФ, 2003. — 208 с.
5. Пугаев, А. В. Острый панкреатит / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. — М.: Профиль, 2007. — 336 с.
6. Затевахин, И. И. Панкреонекроз / И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили, М. Д. Будрова. — М., 2007. — 224 с.
7. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит / А. Д. Толстой [и др.]. — СПб., 1999. — 128 с.
8. Багненко, С. В. Малоинвазивные технологии в лечении тяжелых форм острого панкреатита в различные периоды заболевания / С. В. Багненко, А. Д. Толстой, Н. В. Рухляда // Вестн. хир. — 2002. — № 6. — С. 30–34.
9. Бактериологические особенности в течении деструктивного панкреатита / С. Б. Фадеев [и др.] // Анналы хир. гепат. 2002. — № 1. — С. 230–231.
10. Комплексное лечение острого панкреатита и его осложнений / Д. А. Благовестнов [и др.] // Хирургия. — 2004. — № 5. — С. 68–75.
11. Бурневич, С. З. Прогноз и исходы хирургического лечения больных панкреонекрозом в свете современных представлений о танатогенезе заболевания (сообщение 1) / С. З. Бурневич, Ю. Н. Игнатенко, К. В. Кирсанов // Анналы хир. — 2004. — № 3. — С. 30–32.
12. Выбор метода лечения поздних гнойных осложнений деструктивного панкреатита / В. А. Кубышкин [и др.] // Анналы хир. гепат. — 2002. — № 1. — С. 210.
13. Кифус, Ф. В. Повторные операции при забрюшинных нагноениях панкреатогенного характера / Ф. В. Кифус, Г. В. Пахомова, А. Г. Лебедев // IX Всероссийский съезд хирургов: Материалы съезда. Волгоград, 2000. — С. 52.
14. Мартов, Ю. Б. Острый деструктивный панкреатит / Ю. Б. Мартов, В. В. Кирковский, В. Ю. Мартов. — М.: Мед. лит., 2001. — 80 с.
15. Нерешенные вопросы в лечении больных острым деструктивным панкреатитом / С. Р. Добровольский [и др.] // Анналы хир. — 2004. — № 1. — С. 15–19.

УДК [616-089.5+616.036.882-08](043.2)
**БЛОКАДА СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА ПОДЪЯГОДИЧНЫМ И ПОДКОЛЕННЫМ ДОСТУПОМ,
ВЫПОЛНЯЕМАЯ ПОД УЗ-НАВЕДЕНИЕМ: СРАВНЕНИЕ ВРЕМЕНИ
РАЗВИТИЯ БЛОКАДЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОСТУПА**

В. Г. Печерский

Могилевская областная больница

Цель: сравнение времени развития периферической блокады седалищного нерва, выполненной 1 % раствором лидокаина с добавлением адреналина (1:200 000) под УЗ-наведением из подъягодичного и подколенного доступа.

Материалы и методы. Пациенты были разделены на две группы. Группа А (20 пациентов) — блокада седалищного нерва выполнялась подъягодичным доступом; группа Б (20 пациентов) — подколенный доступ. Все блокады седалищного нерва выполнялись 1 % раствором лидокаина в объеме 30 мл с адреналином (1:200 000) с применением электростимуляции периферических нервов под контролем УЗ-визуализации. Производилось измерение времени развития сенсорного и моторного блоков.

Результаты. В группе А сенсорный блок седалищного нерва развился через 15 (14; 16) минут, полный моторный блок — через 15,5 (15; 17). В группе Б сенсорный блок развился через 40 (38,5; 42,5) минут, полный моторный блок не развился ни у одного пациента.

Заключение. При выполнении блокады седалищного нерва 1 % раствором лидокаина с добавлением адреналина (1:200 000) под УЗ-наведением из подъягодичного доступа сенсорный блок развивается быстрее, чем при его блокаде из подколенного доступа (15 (14; 16) минут против 40 (38,5; 42,5) минут соответственно).

Ключевые слова: блокада седалищного нерва, подъягодичный доступ, подколенный доступ, ультразвуковое наведение, лидокаин.

**THE BLOCKADE OF THE SCIATIC NERVE BY SUBGLUTEAL AND POPLITEAL ACCESS
PERFORMED UNDER ULTRASOUND GUIDANCE: COMPARISON OF TIME
OF THE BLOCK DEVELOPMENT DEPENDING ON THE ACCESS.**

V. G. Pechersky

**Mogilev Regional Hospital
Department of Anesthesiology and Intensive Care**

Purpose. The comparison of time needed for development of peripheral blockade of the sciatic nerve, made with 1 % lidocaine and adrenaline (1:200 000) under ultrasound guidance of the subgluteal and popliteal access.

Material and methods. Patients were divided into two groups. In group A (20 patients), the blockade of the sciatic nerve was performed by the subgluteal access, in group B (20 patients) — by popliteal access. All the blockades of the sciatic nerve were performed with 30 ml of 1 % lidocaine with adrenaline (1:200 000) with the use of electrical stimulation of the peripheral nerves under control ultrasonic imaging.

Results. In group A, the sciatic nerve sensory block developed in 15 (14, 16) minutes, the complete motor block developed in 15.5 (15, 17). In group B, the sensor block developed in 40 (38.5, 42.5) minutes, the complete motor block did not develop in any patients.

Conclusion. The blockade of the sciatic nerve blockade with 1% lidocaine with adrenaline (1:200 000) under ultrasound guidance leads to faster development of thr subgluteal access sensor block than in its blockade of the popliteal access (15 (14, 16) vs. 40 minutes (38, 5, 42.5) minutes, respectively).

Key words: blockade of sciatic nerve, subgluteal access popliteal access, ultrasound guidance, lidocaine.

Введение

Блокада седалищного нерва с применением УЗ-наведения в настоящее время является наиболее предпочтительной методикой анестезии при операциях в области голени, голеностопного сустава и стопы. Несомненно, что эффективность регионарной анестезии седалищного нерва определяется не только применением УЗ-наведения, но и оптимальным местом введения раствора местного анестетика, когда распространение анестетика происходит вдоль всей окружности седалищного нерва. В публикации А. В. Марочкова [1] было указано

должное место введения раствора местного анестетика при блокаде седалищного нерва, которым является фасциальный футляр, образованный дубликатурой фасции полумембранозной мышцы [2].

Как было показано ранее, на скорость развития анестезии седалищного нерва влияет количество анестетика: чем его больше, тем быстрее развивается блокада [3]. Но время развития анестезии седалищного нерва может зависеть не только от количества местного анестетика, но и от доступа, который анестезиолог выбирает для периферической блокады седа-

лищного нерва. По этому вопросу в научной литературе существуют противоречивые данные. A. W. Kilpatrick et al. в своем исследовании показали, что скорость развития блокады седалищного нерва, выполненной алкалинизированным 0,5 % раствором бупивакаина с добавлением адреналина (1:200000) не зависит от доступа (классический чрезъгодичный доступ или подколенный) [4]. M. Taboada et al. установили, что при блокаде седалищного нерва ропивакаином либо мепивакаином сенсорный блок развивался быстрее при выполнении регионарной блокады седалищного нерва в проксимальных отделах, чем в дистальных [5, 6].

Отсутствуют исследования о времени развития сенсорного и моторного блока седалищного нерва в зависимости от уровня, на котором вводится раствор местного анестетика (лидокаина).

Цель исследования

Сравнение времени развития периферической блокады седалищного нерва, выполненной 1 % раствором лидокаина с добавлением адреналина (1:200 000) под УЗ-наведением из подъгодичного или подколенного доступа.

Материалы и методы

Пациенты были рандомизированы (генератор случайных чисел) до операции по способу выполнения блокады седалищного нерва одним из двух доступов (название доступа для выполнения блокады седалищного нерва в запечатанных конвертах). Для оценки скорости развития анестезии в зависимости от используемого доступа нами были сформированы две

группы пациентов: в группе А (20 анестезий) блокада седалищного нерва выполнялась подъгодичным доступом с введением 30 мл 1 % раствора лидокаина с добавлением адреналина (1:200 000); в группе Б (20 анестезий) — использовался подколенный доступ (30 мл 1 % лидокаина с добавлением адреналина (1:200 000)). В группе А блокады выполнялись пациентам, которым планировалась операция по поводу посттравматических повреждений и нарушений функций костей голени, коленного сустава, голеностопного сустава, стопы, удаления металлоконструкций из костей голени. В группе Б блокады седалищного нерва выполнялись пациентам для обеспечения оперативных вмешательств в области голеностопного сустава и стопы.

Критерии включения пациентов в исследование: показание к оперативному вмешательству, требующее анестезиологического обеспечения; наличие письменного информированного согласия пациента о виде обезболивания и возможных осложнениях регионарной анестезии. Критерии исключения: отказ пациента от применения предложенного вида обезболивания, возраст < 18 лет, вес < 50 кг, оценка физического статуса по ASA > 3, аллергические реакции в анамнезе на используемые препараты, коагулопатия, инфекционные поражения кожи в области инъекции, неврологические или нервно-мышечные заболевания, тяжелые заболевания печени или почек, невозможность сотрудничества с пациентом.

Таблица 1 — Характеристика исследуемых групп

Характеристика групп	Группа А (подъгодичный доступ), n = 20	Группа Б (подколенный доступ), n = 20
Возраст, лет	42 (25; 46)	41 (37; 39)
Масса тела, кг	81 (76; 87)	79,5 (75; 87,5)
Пол (м/ж)	16/4	11/9

С целью премедикации за 20–30 минут до проведения блокады внутримышечно вводили атропин 0,5–0,8 мг и димедрол 10 мг. У всех пациентов был обеспечен венозный доступ путём катетеризации периферической вены. Проводился мониторинг SPO₂, ЭКГ и неинвазивного артериального давления.

Блокада седалищного нерва выполнялась подъгодичным либо подколенным доступом в положении пациента лежа на животе под УЗ-контролем [7]. Для обеспечения визуализации использовался ультразвуковой аппарат «Алоса SSC400», с ультразвуковым датчиком 7,5 МГц. После УЗ-визуализации седалищного нерва инъекционная, 100-мм изолированная игла (Stimuplex®, B Braun, Melsungen Германия), подключенная к нейростимулятору (HNS 11, B

Braun, Melsungen Германия), подводилась к седалищному нерву. Сила стимулирующего тока первоначально была установлена на 0,4 мА (частота 1 Гц, длительность импульса 100 мкс). Игла под контролем УЗ-наведения подводилась к нервному стволу до появления мышечного ответа соответствующей группы мышц. При получении мышечного ответа после выполнения аспирационной пробы осуществлялась инъекция раствора местного анестетика в фасциальный футляр седалищного нерва. Под контролем УЗ-визуализации при необходимости корректировалось положение инъекционной иглы для распространения раствора местного анестетика вдоль всей окружности седалищного нерва. Начало введения раствора определялось как нулевая точка для контроля времени.

Во всех случаях у пациентов для обеспечения операций на конечностях дополнительно выполнялась блокада бедренного нерва или блокада «3-в-1» в зависимости от области оперативного вмешательства [7]. Блокада выполнялась аналогичным способом с применением 25 мл лидокаина 1 % с добавлением эпинефрина (1:200 000). Качество блокады бедренного нерва или ветвей поясничного сплетения (запирательного, латерального кожного нерва бедра и бедренного нервов) оценивалось однократно (через 25 минут).

Первичной конечной точкой исследования было время развития полного сенсорного блока

Оценка кожной чувствительности осуществлялась каждые 2 минуты до 50 минуты блокады. Для оценки сенсорного блока использовалась следующая шкала: ++\ полный сенсорный блок (анестезия); +\ не полный сенсорный блок, пациент не может дифференцировать тип раздражителя; -\ кожная чувствительность сохранена в полном объеме. Оценка чувствительности проводилась независимым анестезиологом, который не принимал участия в исследовании.

Вторичной конечной точкой считалось время развития моторного блока. Оценка моторного блока проводилась каждые 2 до 50 минуты с момента введения местного анестетика по шкале ++\; где качество моторного блока: ++\ движения полностью отсутствуют; +\ движения сохранены не в полном объеме либо дискоординированы; -\ движения сохранены в полном объеме. Пациента просили осуществить подошвенное сгибание стопы (большеберцовый нерв) и сгибание стопы (общий малоберцовый нерв). Оценка двигательной активности проводилась независимым анестезиологом, который не принимал участия в исследовании.

Через несколько минут после начала операции с целью седации внутривенно вводили сибазон 10 мг и (или) фентанил 0,1 мг в зависимости от эмоционального состояния пациента.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы «Statistica», 7.0. Первичной конечной точкой было время развития полного сенсорного блока. Сравнение двух групп проводилось при помощи непараметрического теста Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы и квартилей (25th % и 75th %). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе А (подъягодичный доступ) полный сенсорный блок (++) развивался через 15 (14; 16) минут; в группе Б (подколенный доступ) — в течение 40 (38,5; 42,5) минут. Таким образом, развитие полного сенсорного блока

было быстрее в группе А в сравнении с группой Б. Между группами получены достоверные различия при $p < 0,01$ ($p = 0,000$). В группе А моторный блок во всех случаях был полным (++) и развивался в течение 15,5 (15; 17) мин. В группе Б полный моторный блок седалищного нерва не развивался (+). Учитывая, что ранее были получены данные о неполном развитии моторного блока при блокаде седалищного нерва при подколенном доступе при полной сенсорной блокаде, на наш взгляд, не корректно сравнивать время развития моторного блока при этих блокадах [8].

М. Moayeri et al. опубликовали данные исследования о том, что седалищный нерв имеет различное соотношение неневральной (соединительной) и невральной ткани (пучков) и эти отношения изменяются в зависимости от отдела седалищного нерва [9]. В подъягодичной области соотношение «неневральная ткань: невральная ткань» составляет 1:2, а в подколенной области 1:1. Таким образом, этими авторами высказано предположение, что при блокаде седалищного нерва подколенной области потребуется большая минимальная доза местного анестетика, чем при его блокаде в проксимальных отделах [9]. Также было высказано предположение, что должно удлиняться время развития анестезии для одинакового количества местного анестетика при выполнении блокады в дистальных отделах, так как соединительная ткань будет основным препятствием для диффузии анестетика к аксонам [9].

Полученные нами данные при использовании лидокаина, подтверждают результаты исследования М. Taboada et al. в отношении яропикаина и мепивакаина, где было показано увеличение времени развития блокады седалищного нерва, выполняемой подколенным доступом [5, 6]. Наши результаты не соответствуют данным А. W. Kilpatrick et al. об отсутствии различий во времени развития блокады [4]. Следует отметить, что во всех перечисленных исследованиях эффективность выполняемых блокад была ниже 100 %. Это, на наш взгляд, связано с выполнением блоков без применения УЗ-визуализации. Данные, полученные А. W. Kilpatrick et al., в связи с этим могут быть подвергнуты сомнению, так как эффективность анестезий в группе пациентов с подколенным доступом составила 9 эффективных блокад из 20 [4].

В нашем исследовании были подтверждены данные, полученные А. В. Марочковым о том, что при блокаде седалищного нерва подколенным доступом сенсорная блокада седалищного нерва распространяется только до средней трети голени [8]. Моторный блок был не полным (+) в 100 % выполненных нами

блокад. В исследовании С. Robards et al. при помощи УЗ-визуализации было установлено, что при использовании электростимуляции седалищного нерва в подколенной ямке в 83 % случаев моторный блок был получен при нахождении иглы интраневрально. У всех пациентов в исследуемой группе при получении моторного ответа на стимуляцию током силой 0,4 мА в последующем на УЗ-изображении было отмечено интраневральное введение раствора местного анестетика [10]. Так как в исследованиях М. Taboada et al. и А. W. Kilpatrick et al. УЗ-визуализация не применялась, нельзя исключить интраневральное введение местного анестетика, что могло обусловить не только развитие полного моторного блока, но и более быстрое время развития сенсорного блока при использовании 0,75 % раствора ропивакаина (26 ± 10 мин), в отличие от нашего исследования, где при применении 1 % раствора лидокаина время развития сенсорного блока составило 40 (38,5; 42,5) мин [5].

Выводы

В заключение следует сказать, что это первое исследование, в котором было выполнено сравнение времени развития сенсорного блока седалищного нерва при его блокаде 1 % раствором лидокаина с адреналином (1 : 200 000) из подъягодичного и подколенного доступов с применением УЗ-визуализации. Отмечено достоверное удлинение времени развития сенсорного блока седалищного нерва до 40 (38,5; 42,5) минут при

его блокаде в подколенной ямке в сравнении с подъягодичным доступом — 15 (14; 16) минут при использовании 30 мл 1 % раствора лидокаина с добавлением адреналина (1:200 000).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Марочков, А. В. Блокада седалищного нерва малыми дозами ропивакаина / А. В. Марочков // Медицина. — 2012. — № 2 — С. 60–62.
2. Кованов, В. В. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / В. В. Кованов. — М.: Медицина, 1977. — 416 с.
3. Piacherski, V. A comparison of the onset time of complete blockade of the sciatic nerve in the application of ropivacaine and its equal volumes mixture with lidocaine: a double-blind randomized study / V. Piacherski, A. Marochkov // Korean Journal of Anesthesiology. — 2013. — Vol 65 (1). — P. 42. doi:10.4097/kjae.2013.65.1.42.
4. Kilpatrick, A. W. A comparison of two approaches to sciatic nerve block / A. W. Kilpatrick, D. M. Coventry, J. G. Todd // Anaesthesia. — 1992. — Vol 47. — P. 155.
5. The effects of three different approaches on the onset time of sciatic nerve blocks with 0.75% ropivacaine / M. Taboada [et al.] // Anesth Analg. — 2004. — Vol. 98. — P. 242.
6. Does the site of injection distal to the greater trochanter make a difference in lateral sciatic nerve blockade? / M. Taboada [et al.] // Anesth Analg. — 2005. — Vol. 101. — P.1188–1191.
7. Chelly, J. E. Peripheral nerve blocks: a color atlas. 3-rd ed. / J. E. Chelly // Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009. — P. 1–474.
8. Марочков, А. В. Выбор доступа для блокады седалищного нерва при обеспечении хирургических вмешательств на нижних конечностях / А. В. Марочков // Хирургия. Восточная Европа. — 2013. — № 1. — С. 76–81.
9. Nizar Moayeri. Differences in quantitative architecture of sciatic nerve may explain differences in potential vulnerability to nerve injury, onset time, and minimum effective anesthetic volume / Moayeri Nizar, Gerbrand J. Groen // Anesthesiology — 2009. — Vol. 111. — P. 1128–1134.
10. Intraneural injection with low-current stimulation during popliteal sciatic nerve block / С. Robards [et al.] // Anesth Analg. — 2009. — Vol. 109(2). — P. 673–677.

Поступила 24.04.2014

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 611.136.41.61

ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ПУЗЫРНОЙ АРТЕРИИ И ПУЗЫРНОГО ПРОТОКА ЧЕЛОВЕКА

П. В. Белоус

Гродненский государственный медицинский университет

Цель: установление индивидуальной изменчивости пузырной артерии и пузырного протока человека.

Материал и методы исследования. Для достижения цели было проведено анатомическое препарирование 95 органокомплексов желудочно-кишечного тракта человека, полученных из УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро» в соответствии с Законом Республики Беларусь №55-3 от 12.11.2001 г. «О погребальном и похоронном деле». При проведении исследования определялся источник отхождения пузырной артерии, их количество, устанавливался источник дополнительных артерий к желчному пузырю, исследовались места впадения пузырного протока, его диаметр, длина и тип строения.

Результаты. Выявлена значительная вариабельность морфометрических показателей пузырной артерии и пузырного протока.

Заключение. Вариабельность морфометрических показателей пузырной артерии и пузырного протока является основанием для разработки особых подходов к клипированию и пересечению во время лапароскопической холецистэктомии.

Ключевые слова: пузырный проток, пузырная артерия, вариантная анатомия.

VARIANT ANATOMY OF THE CYSTIC ARTERY AND CYSTIC DUCT

P. V. Belous

Grodno State Medical University

Objective: to study individual variability of the cystic artery and cystic duct.

Material and methods. To achieve the goal of the research, 95 human organic complexes from the Grodno Regional Autopsy Bureau were dissected in accordance with Mortuary and Funeral Business Act of the Republic of Belarus No. 55-3 of 12.11.2001. While examining the complexes, the source of the cystic artery origins, their number and sources of additional arteries to the gall bladder were studied. We also examined the area of the cystic duct confluence, its diameter, length and type of structure.

Results. The study revealed considerable variability of the morphometric parameters of the cystic artery and cystic duct.

Conclusion. The variability of the morphometric parameters of the cystic artery and cystic duct is a basis to develop special approaches to clipping and their crossing during laparoscopic cholecystectomy.

Key words: cystic duct, cystic artery, variant anatomy.

Введение

В процессе формирования плода человека происходит целый ряд изменений сосудистого русла печени, что приводит к многочисленным вариациям архитектоники внепеченочных структур. Вариантам артериального кровоснабжения внепеченочных желчных протоков, также как и вариантам самих внепеченочных желчных протоков посвящено много работ, [2, 10]. Аномалии анатомии данных структур, по данным литературных источников, встречаются до 20 % случаев [11, 14]. Однако исследование вариантной анатомии остается чрезвычайно актуальным, так как обнаруживаются все новые и новые их формы.

В условиях лапароскопического доступа при выполнении холецистэктомии хирург в большинстве случаев четко не визуализирует все структуры печеночно-двенадцатиперстной связки и не совершает полной иммобилизации всех ее структур, так как это привело бы к нецелесообразному нарушению микроциркуляции. Однако хирург всегда обязан помнить и четко представлять варианты расположения структур печеночно-двенадцатиперстной связки, особенно тогда, когда они могут находиться в зоне диссекции. Так, например, по данным литературных источников, выступающая правая печеночная артерия в виде «гусеницы» и «петли» встречается от 5 до 15 % случаев [2]. По мнению M. Laborina и P. Nottle (2003), это наиболее частый вариант сосудистой аномалии, таящий в себе опасность пересечения артерии при неосторожной манипуляции.

Варианты строения пузырной артерии также весьма разнообразны как по источнику происхождения, так и по месту и форме расположения по отношению к треугольнику Кале. Знание этой анатомии имеет непосредственное отношение к безопасности хирургического вмешательства, так, в 70–75 % случаев пузырная артерия отходит от правой печеночной ар-

терии. При данном варианте создается опасность повреждения правой печеночной артерии из-за того, что ее возможно ложно принять за пузырную артерию. [2, 11, 14].

Нестандартное анатомическое строение внепеченочных желчных протоков встречается в 20–30 % случаев [2, 5, 6, 8]. Хотя многочисленные исследования, основанные на операционных находках, данных эндоскопических и рентгенологических исследований, результатах аутопсий описывают частоту анатомических вариантов билиарной системы, достигающей 47 % [3, 13, 15]. Установлено, что анатомические вариации билиарного дерева ведут к различным вариантам развития соответствующих артериальных структур. Поэтому анатомия артерий, кровоснабжающих желчевыводящую систему, гораздо разнообразнее, чем анатомия самой протоковой системы и варианты ее развития встречаются чаще [10].

Данная статья посвящена описанию вариантной анатомии тех структур, которые подвергаются наиболее тщательной иммобилизации, а впоследствии клипированию и пересечению при выполнении холецистэктомии, а именно пузырной артерии и пузырному протоку. Необходимость пересечения именно этих структур определяет важность знания их вариантной анатомии и соотношения между собой.

Цель работы

Установление индивидуальной изменчивости пузырной артерии и пузырного протока человека.

Материал и методы исследования

Для достижения цели было произведено анатомическое препарирование 95 органокомплексов желудочно-кишечного тракта человека, полученных из УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро» в соответствии с Законом Республики Беларусь №55-3 от 12.11.2001 г. «О погребальном и похоронном деле». При проведении исследования опреде-

лялся источник отхождения пузырной артерии, их количество, устанавливался источник дополнительных артерий к желчному пузырю, исследовались места впадения пузырного протока, его диаметр, длина и тип строения.

Результаты и обсуждение

Исследование вариантной анатомии пузырной артерии начато с определения ее источника. Это необходимо для первоначального поиска места диссекции, а впоследствии клипирования и

пересечения. Кроме того, в случаях отсутствия пузырной артерии в классическом участке, которым является треугольник Кале, необходимо четкое представление о других возможных источниках пузырной артерии. В проведенном нами исследовании, в 72 случаях, что составляет 75,8 %, пузырная артерия отходила из правой ветви собственной печеночной артерии, то есть классический вариант расположения пузырной артерии в треугольнике Кале (рисунок 1).

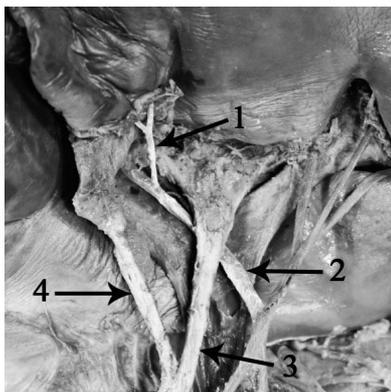


Рисунок 1 — Классическое отхождение пузырной артерии от правой ветви собственной печеночной артерии:
1 — пузырная артерия; 2 — правая ветвь собственной печеночной артерии;
3 — общепеченочный желчный проток; 4 — пузырный проток

Следовательно, в 24,2 %, то есть почти в каждом четвертом случае пузырная артерия имеет другой источник отхождения и иную топографию. Этот достаточно высокий процент требует большого внимания, так как именно от умения распознать индивидуальную анатомию структур печеночно-двенадцатиперстной связки зависит вероятность ятрогенного повреждения и, соответственно, количества последующих затруднений и осложнений во время выполнения оперативного вмешательства. Среди названного количе-

ства иных вариантов истока пузырной артерии наибольшее количество принадлежит к варианту, при котором пузырная артерия начиналась от дополнительной артерии, идущей к правой доле печени. В проведенных нами исследованиях количество дополнительных артерий к правой доле печени составляло 24 случая, то есть 25,2 %. [1]. В 17 случаях дополнительная артерия, кровоснабжающая правую долю печени, являлась источником единственной или дополнительной пузырной артерии (рисунок 2).

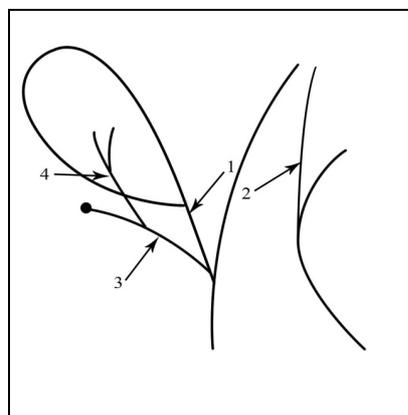
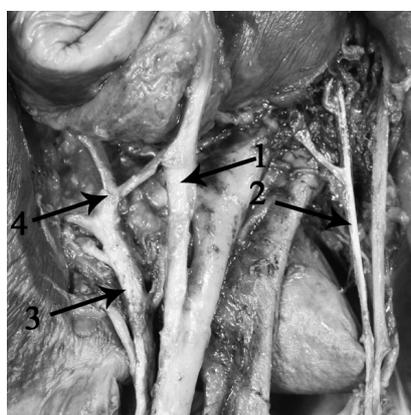


Рисунок 2 — Отхождение пузырной артерии от дополнительной артерии к правой доле печени:
1 — пузырный проток; 2 — правая ветвь собственной печеночной артерии;
3 — дополнительная артерия к правой доле; 4 — пузырная артерия

Этот факт является принципиально важным, поскольку в таких случаях пузырная артерия вовсе отсутствует в треугольнике Кале, а проецируется на противоположной стороне от пузырного протока, то есть у левого края печечно-двенадцатиперстной связки, где, как правило, располагается дополнительная артерия к правой доле печени [1]. Незнание этого варианта может доставить значительные трудности для хирурга во время холецистэктомии и привести к увеличению времени оперативного вмешательства и различным осложнениям. Ме-

нее распространенными, но также важными являются еще несколько обнаруженных нами вариантов отхождения пузырной артерии. Так, в 3 случаях (3,1 %) источником пузырной артерии являлась левая ветвь собственной печеночной артерии. Данный вариант отхождения пузырной артерии характеризуется увеличением ее длины и требует более тщательной диссекции. В 2,1 % случаев пузырная артерия исходила из желудочно-двенадцатиперстной артерии, а в 1 случае, что составляет 1,1 %, она исходила из собственной печеночной артерии (рисунок 3).

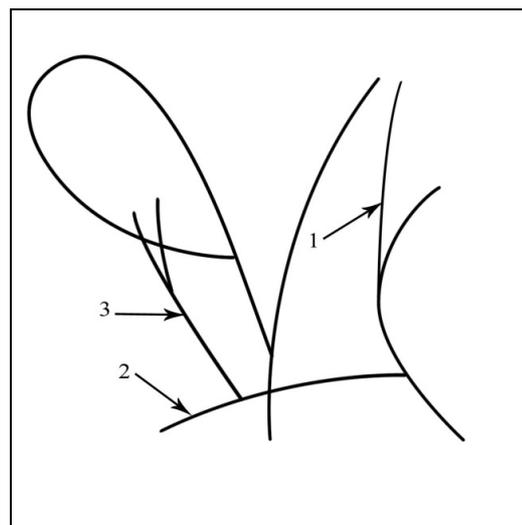
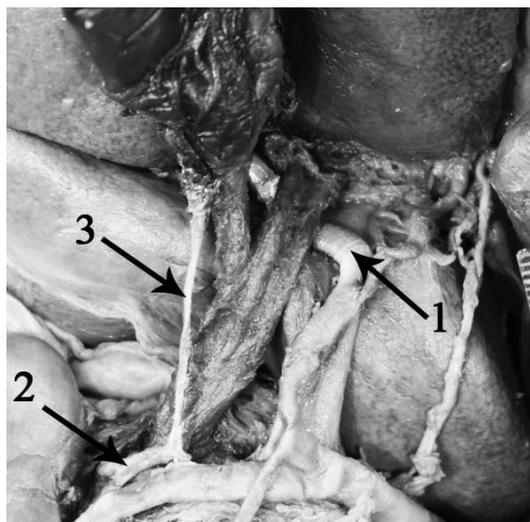


Рисунок 3 — Отхождение пузырной артерии от желудочно-двенадцатиперстной артерии:
1 — правая ветвь собственной печеночной артерии; 2 — желудочно-двенадцатиперстная артерия;
3 — пузырная артерия

Все варианты отхождения пузырной артерии не из правой ветви собственной печеночной артерии имеют определенные особенности. Происходит изменение траектории пузырной артерии, ее длины и иногда приводит к появлению специфического спирального, дугообразного или иного типа строения. Кроме того, такие варианты отхождения пузырной артерии требуют исследования на предмет наличия дополнительной пузырной артерии, которая может исходить как из правой ветви собственной печеночной артерии, так и из других источников.

В результате исследования мы выяснили, что в подавляющем количестве (89,5 %) встречается одна пузырная артерия, которая впоследствии может разделяться на несколько ветвей. В 10,5 % случаев выявлена дополнительная пузырная артерия. В таких случаях желчный пузырь кровоснабжался от нескольких пузырных артерий, отходящих от одного либо разных источников. В 4 из 10 случаев от правой ветви собственной печеночной артерии определялись две самостоятельно начинающиеся пузырные артерии к желчному пузырю.

Кроме того, в 6 случаях источником второй, то есть дополнительной артерии к желчному пузырю являлась дополнительная артерия к правой доле печени. При таком варианте желчный пузырь получал артериальное кровоснабжение из одной пузырной артерии, исходящей из правой ветви собственной печеночной артерии, а также из дополнительной артерии, исходящей из дополнительной артерии к правой доле печени. Практическая значимость знания о дополнительной пузырной артерии очевидна. При клипировании и пересечении пузырной артерии, исходящей в треугольнике Кале от правой ветви собственной печеночной артерии, хирург может потерять настороженность. В таком случае повреждение дополнительной пузырной артерии может привести к существенному кровотечению, что в условиях лапароскопического доступа может создать значительные осложнения.

Исходя из вышесказанного, необходимо еще раз подчеркнуть частоту встречаемости случаев исхода пузырной артерии вне треугольника Кале. Так, в 77,9 % пузырная арте-

рия будет проецироваться в треугольнике Кале, а в 18 (19 %) или практически в каждом пятом случае она будет располагаться за его пределами. При этом в 15 случаях (15,8 %) сам источник пузырной артерии будет располагаться слева от пузырного протока. Именно там в подавляющем большинстве случаев располагается дополнительная артерия к правой доле печени, от которой пузырная артерия берет начало. Это означает, что следующим наиболее вероятным и оптимальным местом поиска пузырной артерии во время холецистэктомии является именно эта область. 6,3 % случаев пузырная артерия имеет специфический ход вне треугольника Кале и не слева от пузырного протока. Эти

случаи обусловлены отхождением пузырной артерии от желудочно-двенадцатиперстной и собственной печеночной артерии.

Нами была рассмотрена вариантная анатомия пузырного протока, который подвергается клипированию и пересечению во время холецистэктомии. В абсолютно подавляющем большинстве случаев (98,9 %) пузырный проток впадал в общий печеночный проток или, что будет точно, сливался с последним, образуя общий желчный проток, и всего в 1 случае пузырный проток впадал в правый долевого желчный проток, то есть выше места соединения последнего с левым долевым желчным протоком (рисунок 4).

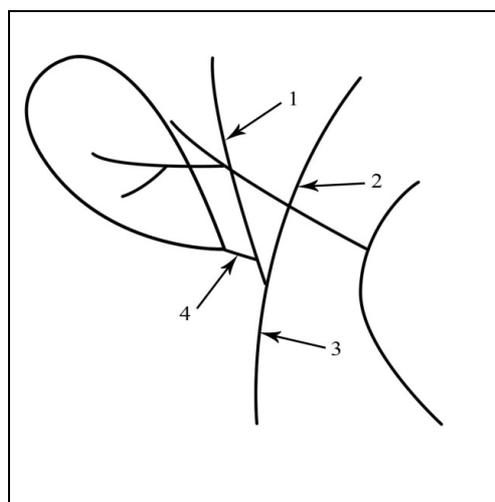
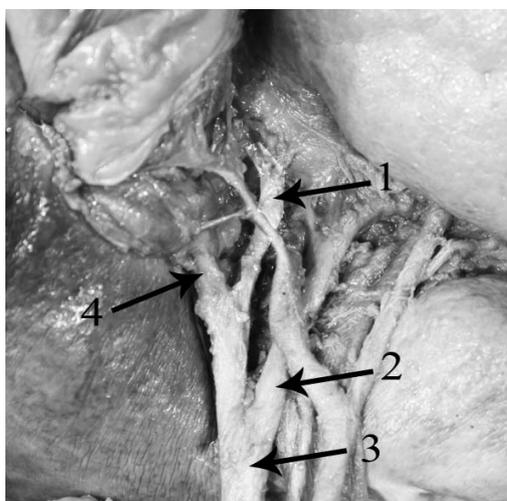
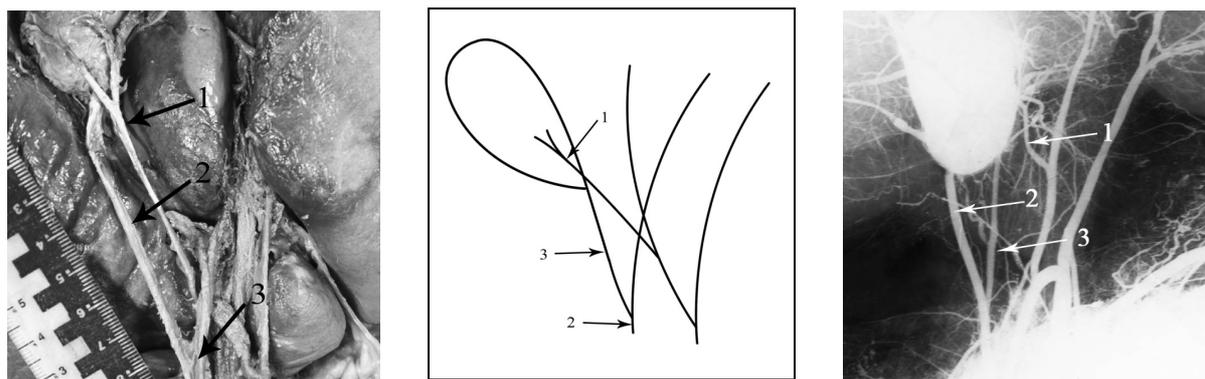


Рисунок 4 — Впадение пузырного протока в правый долевого печеночный проток: 1 — правый долевого печеночный проток; 2 — левый долевого печеночный проток; 3 — общий желчный проток; 4 — пузырный проток

Данный вариант хотя и является единственным, все же заслуживает внимания. Это связано с тем, что диаметр правого долевого желчного протока (3,1 мм) был меньше, чем диаметр общего желчного протока (4,3 мм). Такая особенность может привести к тому, что дополнительный проток ложно будет принят за продолжение пузырного протока и пересечен. Данное осложнение будет иметь самые серьезные последствия, в связи с чем необходимо иметь представление о таком варианте и нужна особая настороженность хирурга. Малая вариабельность мест впадения пузырного протока в нашем исследовании является обоснованием более частого ятрогенного повреждения сосудистых структур по отношению к желчевыводящим протокам. Хотя следует отметить иные возможные варианты внепеченочной протоковой системы, описанные иными авторами. К таким вариантам относятся случаи, когда обнаруживается дополнительный пузырный проток, впадающие в общий

печеночный проток, а также наличие трубчатых тонкостенных структур, наподобие протоков Люшка [4, 8, 11].

Несколько большая вариабельность встречается по отношению к участку впадения пузырного протока в общий печеночный проток в печеночно-двенадцатиперстной связке. Так, в большинстве случаев (66,3 %) пузырный проток впадал в общий печеночный проток в средней трети печеночно-двенадцатиперстной связки. В 18 случаях, что составляет 19 %, впадение пузырного протока располагалось в нижней трети печеночно-двенадцатиперстной связки (рисунок 5), а в 14,7 % случаев, участок впадения находился в верхней трети печеночно-двенадцатиперстной связки. Знание наиболее вероятного места впадения пузырного протока имеет большую практическую значимость, которая обусловлена необходимостью пересечения пузырного протока в непосредственной близости от места впадения для профилактики постхолецистэктомического синдрома.

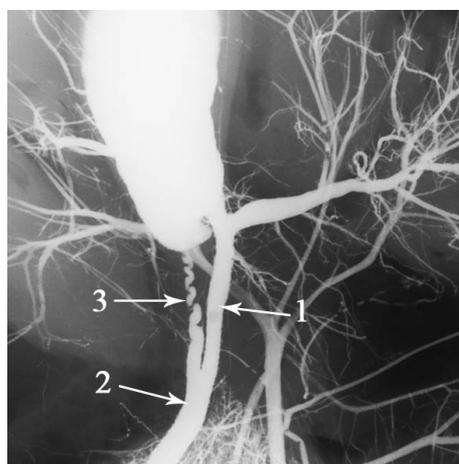


**Рисунок 5 — Впадение пузырного протока в нижней трети печеночно-двенадцатиперстной связки:
1 — пузырная артерия; 2 — пузырный проток; 3 — общий желчный проток**

Различия впадения пузырных протоков определяет разницу их длины. Нами установлено, что средняя длина пузырного протока составила 26,0 мм. Данный показатель варьировал в пределах от 10 до 62 мм. Этот показатель также необходимо учитывать для профилактики постхолецистэктомического синдрома. Также он определяет возможность изменения формы пузырного протока, который, при выраженной длине, может приобретать дугообразный, извитой, или спиралевидный ход.

Особенности вариации длины и участка впадения определяют еще один морфометриче-

ский показатель — угол впадения пузырного протока. В большинстве случаев (85,3 %), вариантом впадения пузырного протока является так называемый ангулярный тип, при котором угол составляет 25–70° (рисунок 6), в оставшихся 14 случаях (14,7 %) определялся так называемый параллельный тип впадения. Различие типов впадения в зависимости от угла имеет значение при диссекции, клипировании и пересечении. Так, при параллельном типе впадения высока вероятность повреждения рядом лежащего общего печеночного протока либо, что еще хуже, совместное их клипирование и пересечение.



**Рисунок 6 — Ангулярный тип впадения пузырного протока:
1 — общий печеночный проток; 2 — общий желчный проток; 3 — пузырный проток**

Кроме вышеперечисленных показателей пузырного протока был исследован его наружный диаметр в месте впадения. Средний наружный диаметр пузырного протока составил 4,7 мм. Данный показатель варьировал от 3,7 до 7,1 мм. Диаметр пузырного протока также является важным показателем, особенно при проведении холецистэктомии путем лапароскопического доступа. Так, при широком пузырном протоке, могут возникнуть проблемы с

пережатием его скобами и появиться необходимость поэтапного клипирования и пересечения пузырного протока. В противном случае возможно поступление желчи в брюшную полость с последующими осложнениями.

Заключение

Таким образом, на основании проведенных исследований мы приходим к следующим **выводам:**

— существует выраженная вариабельность пузырной артерии в отношении места ее исхо-

да, количества, длины. Наибольшую клиническую значимость представляет выраженное количество случаев, когда пузырная артерия берет начало от дополнительной артерии к правой доле, так как при этом кардинально меняется привычная топография структур печеночно-двенадцатиперстной связки;

— анатомо-топографические особенности пузырного протока выражены значительно меньше в сравнении с вариантами сосудистого русла, что и обуславливает меньшее количество ятрогенных повреждений протоковой системы;

— редким, но особо значимым является вариант впадения пузырного протока в правый долевого желчный проток, что обуславливает возможность повреждения последнего;

— выявлена выраженная вариабельность морфометрических показателей (длина, угол впадения, диаметр), что вызывает необходимость разработки особых подходов к клипированию и пересечению последнего.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белоус, П. В. Вариантная анатомия кровоснабжения правой доли печени / П. В. Белоус // Журнал ГрГМУ. — 2013. — № 3. — С. 58–61.
2. Винд, Д. Г. Прикладная лапароскопическая анатомия: брюшная полость и малый таз / Д. Г. Винд. — М.: Медицинская литература, 1999. — 384 с.
3. Гальперин, Э. И. Что должен делать хирург при повреждении желчных протоков? / Э. И. Гальперин // 50 лекций по хирургии / Э. И. Гальперин; под ред. В. С. Савельева. — М., 2003. — С. 408–421.
4. Гузун, Г. Ф. Хирургическая анатомия элементов печеночно-двенадцатиперстной связки в пределах ворот печени / Г. Ф. Гузун // VIII Конгресс Международной Ассоциации морфологов. — Орёл, Россия, 2006. — Т. 4. — С. 41.
5. Осложнения в абдоминальной хирургии / В. В. Стрижелецкий [и др.] // Эндоскопическая хирургия. — 2000. — № 5. — С. 3–11.
6. Федоров, И. В. Эндоскопическая хирургия. — 2-е издание / И. В. Федоров, Е. И. Сигал, В. В. Одинцова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 352 с.
7. Bile duct complications after laparoscopic cholecystectomy / D. B. Adams [et al.] // Surg. Laparosc. Endosc. — 1997. — Vol. 7, № 3. — P. 271–275.
8. Adkins, R.B. Embryology, anatomy and surgical applications of the extrahepatic biliary system / R. B. Adkins // Surg. Clin. North Am. — 2000. — Vol. 80. — P. 363–379.
9. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. Results of a national survey / S. B. Archer [et al.] // Ann. Surg. — 2001. — Vol. 234. — P. 549–559.
10. Changing methods of imaging the common bile duct in laparoscopic era in Western Australia / N. T. Barwood [et al.] // Ann. Surg. — 2002. — Vol. 235. — P. 41–50.
11. Les variations de division des voies biliares extrahepatiques / J. Champetier [et al.] // Journal de chirurgie. — 1989. — Vol. 126. — № 3. — P. 147–153.
12. Mechanism of major biliary injury during laparoscopic cholecystectomy / A. M. Davidoff [et al.] // Ann. Surg. — 1992. — Vol. 215, № 3. — P. 196–202.
13. Gigot, J. F. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: risk factors, mechanisms, type, severity and immediate detection / J. F. Giot // Acta chir. Belg. — 2003. — Vol. 103. — P. 154–160.
14. Lamah, M. Anatomical variations of the extrahepatic biliary tree: review of the world literature / M. Lamah // Clin. Anat. — 2001. — Vol. 14. — P. 167–172.
15. Larobina, M. Extrahepatic biliary anatomy at laparoscopic cholecystectomy: is aberrant anatomy important / M. Larobina // ANZ. J. Surgery. — 2005. — Vol. 75. — P. 392–395.

Поступила 23.01.2014

УДК 616–092.18:616.1 | –092.9

ЭКСПЕРИМЕНТ С ПЛАВАТЕЛЬНОЙ ПРОБОЙ: ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ КРЫС В МОДЕЛИ ЕЖЕДНЕВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

Н. А. Скуратова

**Гомельская областная детская клиническая больница
Гомельский государственный медицинский университет**

В представленной статье проведена оценка динамики показателей кардиоинтервалографии нелинейных крыс до и после ежедневно проводимой 12-дневной плавательной пробы «до отказа». Модель физического стресса в плавательной пробе у экспериментальных животных привела к смещению показателей кардиоинтервалографии в сторону превалирования функции парасимпатической нервной системы, что может указывать на высокие функциональные возможности биологического организма в ответ на регулярные физические нагрузки. Через 12 дней физических нагрузок «до отказа» на электрокардиограмме крыс были зарегистрированы нарушения ритма сердца в виде эктопической активности.

Ключевые слова: эксперимент, крысы, кардиоинтервалография, физический стресс, сердечно-сосудистая система.

SWIMMING TEST EXPERIMENT: CARDIOINTERVALOGRAPHY INDICES IN RATS IN MODELLED DAILY PHYSICAL EXERCISE

N. A. Skuratova

**Gomel Regional Children's Clinical Hospital
Gomel State Medical University**

This article assesses the dynamics of cardiointervalography indices in non-linear rats before and after a daily 12-day swimming test «until refusal». The model of physical stress in the swimming test led to a shift in the cardiointervalography indices to the prevalence of the parasympathetic nervous system function in experimental animals,

which may be indicative of high functionality of a biological organism in response to regular exercise. After 12 days of physical exercise «until refusal» the electrocardiogram of rats revealed cardiac arrhythmias in the form of ectopic activity.

Key words: experiment, rats, cardiointervalography, physical stress, cardiovascular system.

Введение

Особенности влияния экстремальных факторов на организм всегда связаны с необходимостью максимальной мобилизации функциональных резервов и компенсаторно-приспособительных механизмов, кумуляцией происходящих под влиянием этих изменений в структуре и функциях органов и систем [1]. Гемодинамическая устойчивость подразумевает стабильность параметров кардиореспираторной системы при переходе на новый уровень функционирования, и приспособительные свойства данной системы имеют особое значение [6, 13].

В приспособлении организма к условиям активной мышечной деятельности важнейшую роль играют вегетативная и гемодинамическая устойчивость переходных процессов, возникающих в сердечно-сосудистой системе. Вегетативная устойчивость проявляется адекватностью изменений, происходящих на всех уровнях регуляторных систем организма (местном, регионарном и системном) [3, 14].

В экспериментальных исследованиях эмоционального стресса были выявлены индивидуальные различия чувствительности животных к развитию негативных последствий стрессорных воздействий (Е. А. Юматов, Ю. Г. Скоцеляс, 1979; К. В. Судаков, 1981; Е. А. Юматов, 1986; A. Feder et al., 2009; С. М. O'Machony et al., 2011). Так, анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) нелинейных крыс в эксперименте выявил, что периоды волн сердечного ритма у этих животных почти в 10 раз короче, чем у человека, поэтому на кардиоинтервалограмме (КИГ) крыс длительностью в 5 минут и даже в 1 минуту хорошо просматриваются все основные периодические составляющие вариабельности ритма сердца (Е. В. Курьянова, 2011). Резкое ослабление волн сердечного ритма под наркозом существенно затрудняет выявление изменений, вызванных экспериментальными воздействиями. В связи с этим изучение ВРС крыс имеет смысл проводить в состоянии бодрствования и без медикаментозных воздействий [7, 9, 12]. Согласно данным Н. С. Herrlich, W. Raab, W. Gige (1960), длительные мышечные тренировки животных приводят к повышению содержания ацетилхолина в миокарде на фоне доминирования блуждающего нерва. В то же время Э. Ш. Матлиной и др. (1975) установлено, что на фоне ежедневно проводимых чрезвычайно интенсивных тренировок постепенно снижается экскреция катехоламинов. Авторы объясняют это явление понижением активно-

сти симпатико-адреналовой системы за счет хронического утомления. [2, 4, 13]. В исследованиях авторов (А. В. Дворников, И. В. Мухина, В. Н. Крылов, 2003 г.) эмоциональный стресс при иммобилизации крысы в положении на спине достоверно снижал вариабельность ритма, при этом уменьшалась мощность спектральных показателей ВРС и ослаблялись нелинейные свойства ритма сердца. Е. В. Курьяновой (2009) исследовано влияние периодического введения а-токоферола (витамина Е) на регуляцию сердечного ритма нелинейных белых крыс. Было установлено, что введение а-токоферола сопровождалось снижением симпатических нервных влияний на ритм сердца самцов и увеличением среди них числа особей с высокой активностью автономного контура регуляции [6, 10, 15, 16]. В то же время недостаточную активность физиологов в изучении ВРС на животных можно объяснить выраженным снижением последней в условиях наркоза, из-за чего основным объектом экспериментальных исследований тоже стал бодрствующий человек [5, 8, 9, 10, 11, 17].

Цель исследования

Оценка динамики показателей кардиоинтервалографии в условиях моделирования регулярно проводимого физического стресса у лабораторных крыс, подвергшихся вынужденному ежедневному плаванию «до отказа» в течение 12 дней. В эксперименте были изучены показатели кардиоинтервалографии, отражающие влияние вегетативной нервной системы на ритм сердца и особенности адаптации биологического организма в условиях регулярных физических нагрузок.

Материалы и методы

Эксперимент проводился на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» на 10 белых беспородных молодых крысах-самках массой 180–220 г. Известно, что у самок процессы жизнедеятельности протекают при более высоком исходном уровне адренергических влияний, чем у самцов, в связи с этим характеризуются быстрыми ответными реакциями на экспериментальные воздействия. Исследования проводились в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных (86/609 ЕЕС).

Для моделирования регулярного физического стресса у животных использовали ежедневное 12-дневное плавание с грузом-гайкой весом, составляющим 10 % от массы тела, в

аквариуме диаметром 45 см, глубиной 60 см, с температурой воды 34–36 °С, окружающего воздуха — 20–22 °С. Критериями окончания однократного плавания являлась нагрузка «до отказа» (падение на дно). Проведение КИГ осуществлялось на автоматизированном аппарате «Полиспектр-Ритм» в опции «ВРС-Экспресс» без седации животных. Изучались следующие показатели: вариационный размах, Мода, амплитуда моды, индекс напряжения, индекс вегетативного равновесия, вегетатив-

ный показатель ритма, показатель адекватности процессов регуляции. Данные обрабатывались в программе «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

Количественные показатели КИГ крыс сравнивались в динамике (до и после эксперимента). На рисунке 1 представлен фрагмент КИГ крысы до проведения эксперимента.

Данные количественного анализа показателей КИГ в эксперименте представлены в таблице 1.



Рисунок 1 — Фрагмент кардиоинтервалографии крысы до проведения эксперимента

Таблица 1 — Сравнительная характеристика показателей кардиоинтервалографии крыс в эксперименте (до плавания, после однократного воздействия физической нагрузки «до отказа» и через 12 дней (n = 10**))

Показатель (M ± std.d)	До плавания	После острой ФН	Через 12 дней
ЧССср*	504	402	400
ВР	0,022 ± 0,01	0,025 ± 0,01	0,023 ± 0,01
Мо*	0,119 ± 0,007	0,149 ± 0,02	0,154 ± 0,01
Амо	0,29 ± 0,07	0,31 ± 0,08	0,28 ± 0,08
ИН*	76,7 ± 43,2	52,6 ± 22,4	44,4 ± 19,7
ИВР	16,7 ± 9,7	15,6 ± 7,4	13,7 ± 5,8
ВПР*	506,8 ± 244,5	338,9 ± 136,3	310,9 ± 78,5
ПАПР*	2,47 ± 0,66	3,94 ± 5,5	1,82 ± 0,58

Примечание. ВР — вариационный размах, Мо — мода, Амо — амплитуда моды, ИН — индекс напряжения, ИВР — индекс вегетативного равновесия, ВПР — вегетативный показатель ритма, ПАПР — показатель адекватности процессов регуляции; * достоверность различий (p < 0,05); ** в связи с техническими погрешностями при проведении КИГ оценка математических показателей после однократного плавания была проведена у 9 животных.

При оценке показателей КИГ крыс до проведения эксперимента и после 12 дневного плавания имело место увеличение показателя Мо (p = 0,001), что отражало повышение общего уровня функционирования сердечно-сосудистой системы (рисунок 2).

После 12-дневной плавательной пробы у животных имело место смещение ИН в сторону ваготонии, что указывало на снижение степени централизации управления ритмом сердца (p = 0,035) (рисунок 3).

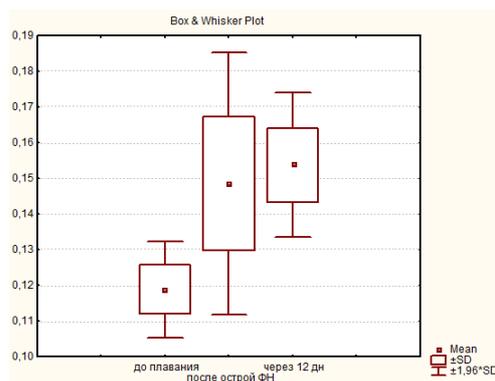


Рисунок 2 — Динамика средних значений M_o крыс до эксперимента, после однократной «острой» физической нагрузки и через 12 дней

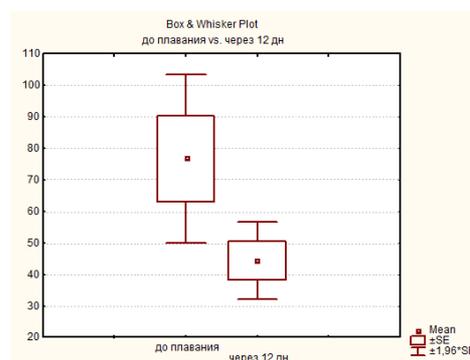


Рисунок 3 — Динамика средних значений индекса напряжения крыс до эксперимента и через 12 дней

В эксперименте также выявлено достоверное снижение ВПР и ПАПР у крыс до и после 12 дней плавания ($p = 0,026$ и $p = 0,01$ соответственно), что отражало формирование «парасимпатической доминанты» в вегетативной регуляции синусового узла в ответ на воздействие регулярных физических нагрузок.

Однако в процессе проведения эксперимента у 5 (50 %) у крыс были зарегистрированы нарушения ритма сердца в виде изолированной или парной экстрасистолии, при этом выявленные внеочередные комплексы были удалены из математического анализа КИГ согласно требованиям методики.

Для сравнительной оценки особенностей адаптационных изменений животные были

разделены на 2 группы: 1 группа ($n = 5$) включала животных с нарушениями ритма, зарегистрированными на ЭКГ, 2 группа ($n = 5$) — крыс без нарушений ритма. При изучении показателей, в частности, индекса напряжения, широко используемого в практической деятельности, в группах крыс были выявлены особенности. На рисунках 4, 5 представлены числовые значения ИН крыс 1 группы ($n = 5$) и 2 группы ($n = 5$), соответственно, до и после плавательной пробы.

При сравнении исходных значений ИН у крыс 1 и 2 групп было выявлено, что исходные значения данного показателя были выше в 1 группе, чем у крыс 2 группы ($p = 0,037$) (рисунок 6).

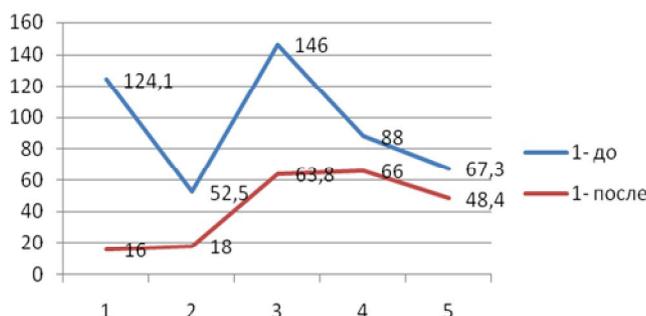


Рисунок 4 — Значения индекса напряжения у крыс 1 группы до и после плавательной пробы ($n = 5$)

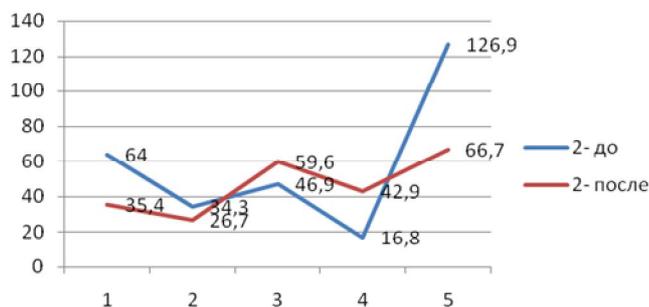


Рисунок 5 — Значения индекса напряжения у крыс 2 группы до и после плавательной пробы (n = 5)

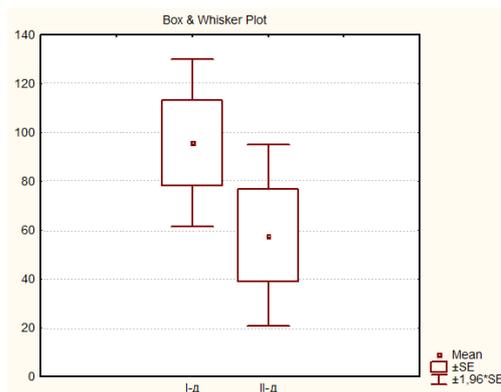


Рисунок 6 — Средние значения исходного индекса напряжения у крыс 1 и 2 групп

При сравнительном анализе ИН в группах животных до и после плавания установлено, что у крыс 1 группы с изначально более высоким фоновым ИН в сравнении с крысами 2 группы зарегистрировано снижение средних значений ИН в сторону ваготонии, причем имелись достоверные различия между группами ($p = 0,01$). Это говорит о том, что при исходно высоком напряжении системы на фоне регулярного физического стресса наряду с признаками, свидетельствующими о формировании более экономного типа регуляции системы, возможны функциональные нарушения проводящей системы миокарда.

Выводы

1. В ответ на ежедневно проводимую плавательную пробу «до отказа» в течение 12 дней у большинства крыс сформировалась «парасимпатическая доминанта» ритма, что нашло отражение в увеличении значений Амо и уменьшении показателей ИН, ВПР и ПАПР.

2. У крыс с исходно высокими значениями ИН в ответ на регулярный физический стресс на фоне сформировавшейся ваготонии развились нарушения ритма в виде экстрасистолии.

3. При оценке результатов кардиоинтервалографии (вариабельности ритма сердца) в клинической медицине необходимо учитывать клинические, анамнестические данные, так как интерпретация изменений, возникающих при

воздействии любых стрессовых факторов может быть неоднозначна, а изолированное применение подобных методов может скрыть начальные нарушения функции органов и привести к перенапряжению системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баевский, Р. М. Кибернетический анализ сердечного ритма при пробе с дозированной физической нагрузкой у членов экипажей орбитальной станции Салют-6 / Р. М. Баевский, Ж. В. Барсукова, И. Г. Тазетдинов // Кардиология. — 1981. — Т. 21. — № 11. — С. 100.
2. Баевский, Р. М. Холтеровское мониторирование в космической медицине: анализ вариабельности сердечного ритма / Р. М. Баевский, Г. А. Никулина // Вестник аритмологии. — 2000. — № 16. — С. 6–16.
3. Баевский, Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма в космической медицине / Р. М. Баевский // Физиология человека. — 2002. — Т. 28, № 2. — С. 70–82.
4. Динамика вариабельности сердечного ритма в процессе тромболитиза у больных с острым инфарктом миокарда / О. Л. Барабаш [и др.] // Вестник аритмологии. — 2001. — № 22. — С. 41–43.
5. Бейер, Э. В. Влияние мелатонина на нарушения вариабельности сердечного ритма при повреждении дорсального гипоталамуса у крыс / Э. В. Бейер, Э. Б. Арушанян // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 1998. — Т. 84, № 1. — С. 64–71.
6. Блудов, А. А. Динамический анализ вариабельности сердечного ритма при гипервентиляции / А. А. Блудов, В. А. Воронцов // Физиология человека. — 1998. — Т. 24, № 6. — С. 66–71.
7. Брожайтене, Ю. Зависимость потребления кислорода, гемодинамики и вариабельности ритма сердца от функционального класса больных ишемической болезнью сердца / Ю. Брожайтене, В. Якумайте, Д. Жемайтите // Физиология человека. — 2004. — Т. 30, № 6. — С. 44–50.
8. Детская кардиология и ревматология: практ. рук. / Л. М. Беляева [и др.]; под ред. Л. М. Беляевой. — М.: Мед. информ. агентство, 2011. — 584 с.

9. Каверина, Н. В. Влияние антиаритмика III класса кардиоциклода на вариабельность ритма сердца крыс в условиях эмоционального стресса / Н. В. Каверина, Е. П. Попова // Вестник аритмологии. — 2010. — № 62. — С. 47–51.
10. Курьянова, Е. В. Вариабельность сердечного ритма нелинейных крыс при периодическом введении альфа-токоферола / Е. В. Курьянова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2009. — № 2. — С. 130–133.
11. Литвицкий, П. Ф. Закономерности и роль изменений симпатической и парасимпатической регуляции сердца при его локальной ишемии и реперфузии / П. Ф. Литвицкий // Патология и экспериментальная терапия. — 1997. — № 2. — С. 13–18.
12. Матусова, А. П. Клиническое значение статистического анализа сердечного ритма у больных с острым инфарктом миокарда / А. П. Матусова // Кардиология. — 1989. — № 29(1). — С. 29–32.
13. Михайлов, В. М. Вариабельность сердечного ритма: опыт практического применения / В. М. Михайлов. — Иваново: Иван. гос. мед. акад., 2002. — 290 с.
14. Рябыкина, Г. В. Анализ вариабельности ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев // Кардиология. — 1996. — № 36 (10). — С. 87–97.
15. Сметнев, А. С. Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти / А. С. Сметнев, О. И. Жарино // Кардиология. — 1995. — № 35 (4). — С. 49–52.
16. Хитров, Н. К. Изоляция от нервных влияний как механизм приспособления биологических систем в патологии / Н. К. Хитров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1998. — № 125 (6). — С. 8–14.
17. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death / A. Algra [et al] // Circulation. — 1993. — Vol. 88. — P. 180–185.

Поступила 11.03.2014

УДК 572+611.1-053.5(1-21)
**ПОЛОВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ
У ГОРОДСКИХ ШКОЛЬНИКОВ**

В. А. Мельник

Гомельский государственный медицинский университет

Представлены данные половозрастной динамики показателей сердечно-сосудистой системы у 1693 мальчиков и 1757 девочек 7–17 лет г. Гомеля, обследованных в 2010–2012 гг. На основании полученных данных составлены центильные таблицы для оценки уровня систолического и диастолического давления, частоты сердечных сокращений. Установлено, что периоды максимального прироста уровня систолического давления у мальчиков фиксировались в конце полового созревания, а у девочек — до его начала. Уровень диастолического давления существенно повышался у школьников двух половых групп в конце пубертатного периода. Снижение частоты сердечных сокращений наиболее существенно происходило у мальчиков от 12 до 13 лет, а у девочек — от 9 до 10 лет. Показатели систолического давления в большей степени коррелировали с антропометрическими характеристиками тела, чем величины диастолического давления и частоты сердечных сокращений.

Ключевые слова: систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, школьники.

**THE SEX AND AGE DYNAMICS OF CARDIOVASCULAR PARAMETERS
AND THEIR INTERCONNECTION WITH ANTHROPOMETRIC PARAMETERS
IN CITY SCHOOLCHILDREN**

V. A. Melnik

Gomel State Medical University

The article presents the data on the sex and age dynamics of the cardiovascular parameters in 1693 boys and 1757 girls of Gomel aged 7–17, examined within 2010–2012. Based on the data, centile tables were made up to assess the levels of systolic and diastolic pressure and heart rate. It was found out, that the periods of the maximum increase of the systolic pressure level in boys was recorded at the end of puberty, and in girls — before its beginning. The level of diastolic pressure considerably increased in the city schoolchildren of the both sexes at the end of the puberty period. The decrease of the heart rate was most considerably observed in boys aged 12–13, and in girls aged 9–10. The parameters of systolic pressure correlated more with the anthropometric features of body than the parameters of diastolic pressure and the heart rate.

Key words: systolic and diastolic arterial pressure, heart rate, schoolchildren.

Введение

Оценка функциональных показателей развития ребенка является важным критерием состояния его здоровья. Отклонение этих показателей от нормы часто является первым важным признаком как нарушения функционального

состояния организма ребенка, так и уже имеющегося у него заболевания. Показатели физического развития (ФР) отражают процесс формирования организма на отдельных этапах постнатального онтогенеза (индивидуального развития), когда генотипический потенциал

наиболее интенсивно преобразуется в фенотипические проявления. Поэтому детский организм в отличие от организма взрослого в большей степени реагирует на воздействие биологических и социальных факторов внешней среды.

Одними из важнейших показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) является уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС). Уровень АД, как известно, находится в определенной зависимости от возраста, пола, наследственно-конституциональных особенностей организма.

Существенное влияние на уровень АД оказывают социально-психологический климат [1], национальность, климато-географические факторы, социально-гигиенические условия и образ жизни [2, 3]. У подростков существенное влияние на уровень АД оказывают процессы, обусловленные продолжающимся формированием регуляторного звена [4, 5] и появлением в онтогенезе новых нейрогуморальных соотношений [6].

Оценку функциональных показателей ФР ребенка наиболее удобно проводить центильным методом. Он является наиболее простым, благодаря чему не только медицинские работники, но и сами родители могут быстро оценить развитие своего ребенка и вовремя обратиться к врачу-педиатру за консультацией при выявленном отклонении от нормальных показателей.

Цель исследования

Дать характеристику половозрастной динамики показателей ССС у городских школьников, составить центильные таблицы для их оценки и изучить взаимосвязь уровня САД и ДАД, а также ЧСС с антропометрическими параметрами.

Материал и методы

Объектом исследования явились учащиеся общеобразовательных школ г. Гомеля в возрасте от 7 до 17 лет. На протяжении двух учебных лет — 2010–2012 гг. было проведено комплексное поперечное морфофункциональное обследование 1693 мальчиков и 1757 девочек, всего — 3450 школьника, не имеющих существенных отклонений в состоянии здоровья (I и II группы здоровья). В соответствии с принятой методикой дети были распределены в половозрастные группы с интервалом в 1 год.

Оценка состояния ССС школьников выполнялась на основании показателей уровня САД, ДАД и ЧСС.

Измерение уровня САД и ДАД проводили аускультативным способом Н. С. Короткова в положении обследуемого сидя, с использованием воздушного механического тонометра. Размер манжеты определялся в зависимости от окружности плеча обследуемого [7]. Пальпа-

торным методом в покое при положении обследуемого сидя определялась ЧСС. Все показатели измерялись 3 раза и фиксировались их средние значения.

По результатам функционального исследования была создана компьютерная база данных на основе пакета программ «Microsoft Excel», 2007. Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета прикладных компьютерных программ «Statistica», 7.0. Гипотеза о нормальном распределении величин проверена с помощью критерия Шапиро-Уилка. В связи с непараметричностью данных для проверки статистических гипотез использовался критерий Манна-Уитни (U-критерий). Значение $p < 0,05$ считалось надежной границей статистической значимости [8].

Исследование взаимосвязи между антропометрическими показателями (длиной и массой тела, его обхватными и широтными размерами, толщиной кожно-жировых складок, поперечным и сагиттальным диаметрами грудной клетки) и показателями ССС проводилось с помощью корреляционного анализа по методу Spearman.

При составлении таблиц нормативов функциональных показателей городских школьников использован центильный метод, основанный на процентном распределении частот встречаемости величин того или иного признака. При оценке показателей ФР использовались 7 центилей (3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97-й), которые отражают значения признака.

Результаты и обсуждения

Одним из ведущих показателей гемодинамики является уровень АД. У детей эти показатели зависят от возраста, пола, биологической зрелости, величины ударного и минутного объемов крови, сопротивления сосудов, их эластичности и других показателей [9].

Первые симптомы заболеваний сердца и сосудов могут проявляться в детском и подростковом возрасте (особенно в период полового созревания). Возрастные изменения кровообращения в виде вегетососудистых дистоний, связанные с пубертатным дисгармонизмом, могут способствовать проявлению наследственной предрасположенности к определенным заболеваниям, в частности, к артериальной гипертензии, что определяет важность динамического наблюдения за состоянием ССС у детей [10].

В связи с возрастным увеличением размеров тела, повышением уровня обмена веществ, увеличением размеров сердца и др. уровень САД у школьников также должен нарастать, что необходимо для поддержания нормального кровоснабжения органов и тканей организма. У школьников г. Гомеля установлено нормальное физиологическое повышение САД с возрастом (значение коэффициента корреляции для САД и

возраста составило у мальчиков $r = 0,46$, $p < 0,001$, у девочек — $r = 0,38$, $p < 0,001$.

В период от 7 до 17 лет САД у мальчиков повышалось от $101,81 \pm 11,06$ мм рт. ст. до

$120,51 \pm 9,75$ мм рт. ст., у девочек — от $102,62 \pm 11,03$ до $113,29 \pm 8,85$ мм рт. ст. (рисунок 1). Однако с возрастом данный показатель увеличивался неравномерно (таблицы 1, 2).

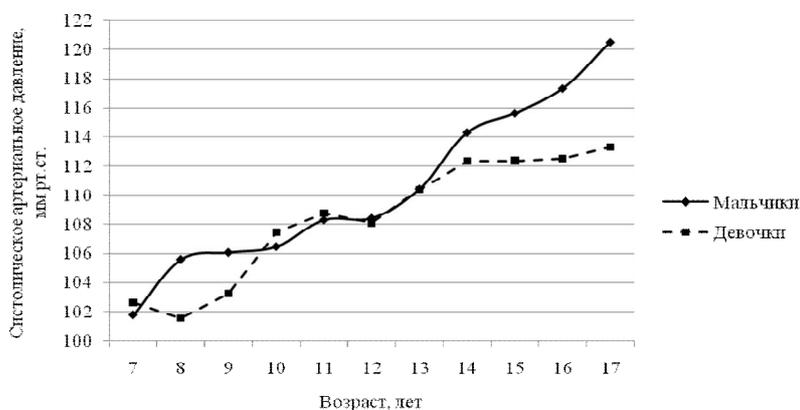


Рисунок 1 — Половозрастная динамика уровня систолического артериального давления (мм рт. ст.) у городских школьников

В возрастных группах 8, 9 и 15–17-летних школьников средние величины уровня САД у мальчиков были значимо выше ($p < 0,05-0,001$) по сравнению с девочками-сверстницами. Перекресты кривых роста уровня САД школьников зафиксированы в 10 и 13 лет (рисунок 1). Средние значения САД девочек в 10 и 11 лет превышали показатели мальчиков, но не достигали статистически значимого уровня ($p > 0,05$).

Изменчивость скорости роста уровня САД в интервале 7–17 лет прослежена путем анализа

их абсолютных и относительных ежегодных приростов. У мальчиков уровень САД возрастал интенсивнее и постоянно. Общий прирост показателя у них составлял $18,70$ мм рт. ст., что на $8,03$ мм рт. ст. больше, чем у девочек. Максимальная прибавка показателя у мальчиков отмечалась в 13–14 лет, минимальная – в 11–12 лет. У девочек уровень САД максимально возрастал с 9 до 10 лет и с 12 до 13 лет. Начиная с 14-летнего возраста темпы прироста признака у школьников резко снижались (в два и более раза) относительно интервала 12–13 лет.

Таблица 1 — Статистические параметры и центильные величины уровня систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (мм рт. ст.) у мальчиков-школьников

Возраст, лет	Показатель	Центили								
		M	SD	3	10	25	50	75	90	97
7	САД	101,8	11,1	80,0	93,0	98,0	101,0	106,0	113,0	124,0
	ДАД	62,5	10,1	46,0	52,0	56,0	60,0	69,0	73,0	80,0
8	САД	105,6	10,5	90,0	95,5	98,0	105,0	106,0	115,0	126,0
	ДАД	66,7	10,4	50,0	52,0	56,0	65,0	69,0	73,0	80,0
9	САД	106,1	9,1	92,0	97,0	100,0	106,0	110,0	115,0	126,0
	ДАД	64,5	7,8	52,0	56,0	60,0	64,0	70,0	74,0	78,0
10	САД	106,5	8,1	94,0	97,0	100,0	108,0	110,0	120,0	126,0
	ДАД	65,6	7,2	52,0	56,0	60,0	66,0	70,0	76,0	80,0
11	САД	108,3	8,8	95,0	99,0	102,0	110,0	114,0	122,0	129,0
	ДАД	66,1	8,2	54,0	56,0	60,0	68,0	70,0	78,0	80,0
12	САД	108,4	10,8	90,0	95,0	102,0	108,0	116,0	120,0	130,0
	ДАД	65,4	7,5	53,0	58,0	60,0	65,0	70,0	74,0	82,0
13	САД	110,5	9,4	98,0	102,0	104,0	112,0	116,0	124,0	130,0
	ДАД	66,2	8,6	54,0	58,0	60,0	66,0	72,0	78,0	80,0
14	САД	114,3	9,6	100,0	102,0	110,0	114,0	120,0	126,0	134,0
	ДАД	68,4	8,1	56,0	60,0	61,0	69,0	74,0	79,0	81,0
15	САД	115,6	8,2	100,0	104,0	110,0	116,0	120,0	126,0	136,0
	ДАД	70,2	7,6	58,0	60,0	66,0	70,0	77,0	80,0	82,0
16	САД	117,4	10,4	102,0	108,0	110,0	116,0	120,0	130,0	140,0
	ДАД	71,1	8,0	60,0	62,0	68,0	72,0	76,0	80,0	90,0
17	САД	120,5	9,8	104,0	110,0	114,0	120,0	125,0	135,0	140,0
	ДАД	74,7	7,8	60,0	64,0	70,0	74,0	80,0	81,0	90,0

Таблица 2 — Статистические параметры и центильные величины уровня систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (мм рт. ст.) у девочек-школьниц

Возраст, лет	Показатель	Центили								
		M	SD	3	10	25	50	75	90	97
7	САД	102,6	11,0	82,0	90,0	98,0	101,0	106,0	112,0	118,0
	ДАД	62,9	9,3	50,0	52,0	57,0	62,0	67,0	71,0	76,0
8	САД	101,6	8,6	86,0	90,0	98,0	101,0	106,0	112,0	118,0
	ДАД	62,1	7,2	50,0	52,0	58,0	62,0	68,0	72,0	76,0
9	САД	103,3	8,6	89,0	92,0	98,0	102,0	108,0	116,0	121,0
	ДАД	64,4	7,5	51,0	56,0	60,0	63,0	69,0	75,0	80,0
10	САД	107,4	8,0	92,0	94,0	100,0	107,0	114,0	116,0	121,0
	ДАД	65,1	8,4	51,0	56,0	60,0	64,0	70,0	76,0	80,0
11	САД	108,8	10,6	92,0	96,0	101,5	109,0	116,0	119,0	121,5
	ДАД	65,9	8,0	51,0	57,0	60,0	65,0	70,0	76,0	80,0
12	САД	108,1	9,6	93,0	96,0	103,0	109,0	116,0	120,0	124,0
	ДАД	65,2	7,6	51,0	56,0	60,0	65,0	70,0	75,0	80,0
13	САД	110,4	9,8	95,0	100,0	104,0	110,0	117,0	120,5	128,0
	ДАД	67,8	8,1	54,0	60,0	62,0	68,0	72,0	80,0	81,0
14	САД	112,3	9,3	97,0	100,0	108,0	112,0	118,0	124,0	130,0
	ДАД	68,0	7,8	56,0	60,0	62,0	68,0	73,0	80,0	82,0
15	САД	112,4	8,7	96,0	100,0	108,0	112,0	118,0	124,0	129,0
	ДАД	67,9	7,1	56,0	60,0	62,0	68,0	74,0	80,0	82,0
16	САД	112,5	10,5	98,0	100,0	108,0	112,0	118,0	126,0	131,0
	ДАД	67,8	7,5	56,0	60,0	62,0	68,0	74,0	80,0	82,0
17	САД	113,3	8,9	98,0	103,0	109,0	113,0	119,0	128,0	134,0
	ДАД	70,1	7,6	57,0	61,0	64,0	70,0	74,0	82,0	84,0

Уровень ДАД у детей и подростков при незначительных колебаниях с возрастом также повышался. Значения коэффициентов корреляции показателя с возрастом были ниже, чем для САД и составляли у мальчиков $r = 0,29$, $p < 0,001$, а у девочек — $r = 0,27$, $p < 0,001$. Возрастное повышение уровня ДАД является необходимым условием поддержания нормального уровня кровоснабжения органов и тканей организма в связи с увеличением размеров тела.

Кривые нарастания уровня ДАД у школьников имели более плавный вид по сравнению с кривыми САД, что означает меньший прирост показателя в период от 7 до 17 лет (рисунок 2). Общий прирост ДАД в изучаемом возрастном интервале у мальчиков составил 12,23 мм рт. ст., у девочек — 7,13 мм рт. ст. (таблицы 1, 2). В возрастных группах 8- и 15–17-летних школьников средние величины уровня ДАД у мальчиков статистически значимо выше ($p < 0,01–0,001$) по сравнению с девочками-сверстницами. При этом необходимо отметить наличие 2 перекрестов кривых уровня ДАД школьников - в 12 и 14 лет (рисунок 2). Однако значимого превышения показателя у девочек в 12 и 13 лет по сравнению с мальчиками-сверстниками не установлено ($p > 0,05$).

Повышение ДАД с возрастом происходило у детей неравномерно (рисунок 2). Так, наибольшие годовые приросты уровня ДАД среди мальчиков совпадали с возрастными периодами увеличения САД и отмечались в интервалах

от 7 до 8 лет, от 13 до 14 лет и от 16 до 17 лет (35, 17,8 и 29,1 % от величины общего прироста соответственно). Среди девочек первый значительный прирост уровня ДАД отмечен с 8 до 9 лет, что на 1 год раньше, чем уровня САД, а второе (максимальное) нарастание ДАД приходилось на возрастной интервал 12–13 лет и совпадало с увеличением САД.

Увеличение уровня АД мальчиков в 7–8 лет может быть связано с процессами адаптации учеников к школе и, таким образом, имеет психогенную природу, не связанную с физиологическими процессами. У девочек данного возрастного периода отмечено снижение уровня САД и ДАД (на 9,7 и 11,1 % от величины общего прироста), что, возможно, связано с более быстрой адаптацией их организма. Данное предположение подтверждается тем, что у мальчиков 8–9 лет также зафиксировано снижение ДАД на 18,1 % от величины общего прироста и повышение САД всего на 0,47 мм рт. ст.

Наибольший прирост уровней САД и ДАД у мальчиков наступал через год после максимального прироста длины тела (13–14 лет и 12–13 лет соответственно). Среди девочек такая зависимость отмечена только для величин ДАД (12–13 лет и 11–12 лет соответственно). Уровень САД у них наоборот значительно увеличивался на один год раньше (9–10 лет), чем длина тела (11–12 лет).

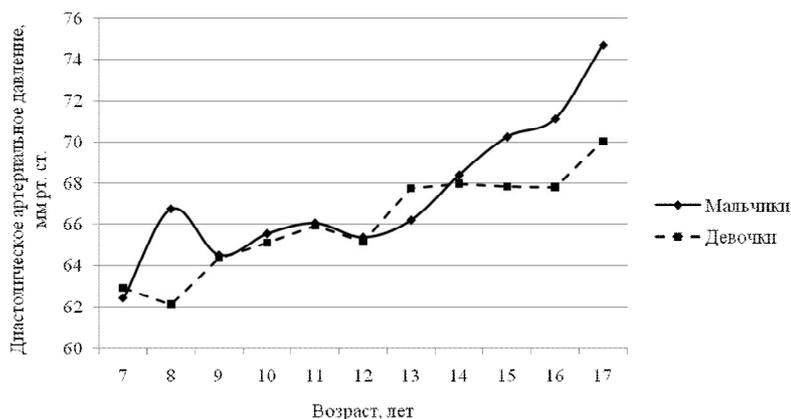


Рисунок 2 — Половозрастная динамика уровня диастолического артериального давления (мм рт. ст.) у городских школьников

У обследованных школьников было проведено изучение корреляционной взаимосвязи между антропометрическими показателями (длиной и массой тела, обхватными и широтными размерами, толщиной кожно-жировых складок, поперечным и сагитальным диаметрами грудной клетки) и уровнем САД и ДАД. В результате проведенного анализа, установлено, что показатели САД статистически значимо в большей степени коррелировали с соматометрическими показателями, чем величины ДАД.

Сравнение коэффициентов корреляции изучаемых показателей у школьников двух полов указывает на то, что уровни САД и ДАД у мальчиков имели более тесную взаимосвязь с антропометрическими показателями, чем у девочек. При этом из всех изучаемых морфометрических показателей наименьшие корреляции зафиксированы между величинами АД и толщиной кожно-жировых складок у школьников независимо от половой принадлежности.

Для характеристики физиологического состояния ССС вместе с показателями САД и ДАД также используется ЧСС.

У обследованных школьников ЧСС при незначительных колебаниях с возрастом снижается (рисунок 3). Значения коэффициентов корреляции показателя с возрастом были выше у девочек ($r = 0,43$, $p < 0,001$), чем у мальчиков ($r = 0,38$, $p < 0,001$). Общее снижение ЧСС в изучаемом возрастном интервале у мальчиков происходило на 14,86 уд./мин, у девочек — на 17,04 уд./мин (таблица 3). Наиболее существенные уменьшения ЧСС у мальчиков выявлены в возрастных интервалах 9–10 лет, 12–13 лет и 16–17 лет, среди девочек — 9–10 лет и от 14 до 17 лет.

При этом необходимо отметить, что на начальном этапе полового созревания школьников (у мальчиков от 12 до 13 лет и у девочек от 10 до 12 лет) зафиксировано незначительное повышение ЧСС, которое в большей степени было характерно для мальчиков (рисунок 3).

Статистически значимых половых различий по показателям ЧСС между школьниками всех возрастных групп не выявлено ($p > 0,05$).

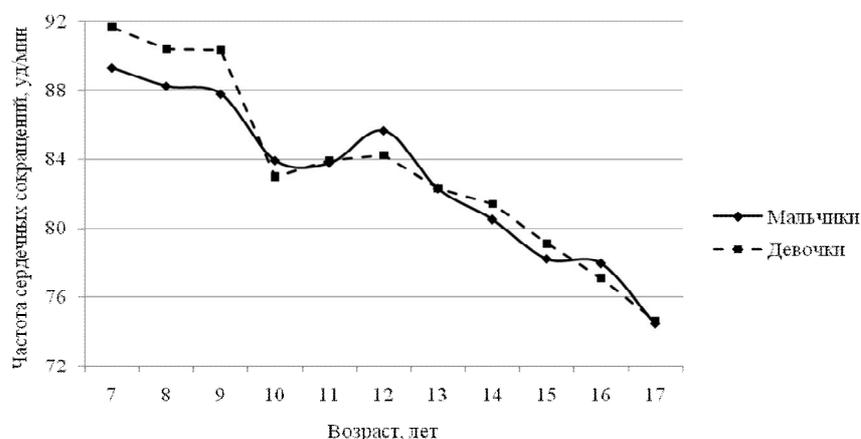


Рисунок 3 — Половозрастная динамика частоты сердечных сокращений (уд/мин) у городских школьников

Таблица 3 — Статистические параметры и центильные величины частоты сердечных сокращений (уд/мин) у городских школьников

Возраст, лет	Центили								
	M	SD	3	10	25	50	75	90	97
Мальчики									
7	89,3	11,9	74,0	78,0	84,0	88,0	96,0	107,0	113,0
8	88,2	11,7	72,0	78,0	84,0	87,0	94,0	104,0	113,0
9	87,8	11,4	70,0	78,0	81,0	84,0	91,0	103,0	111,0
10	83,9	8,4	70,0	74,0	78,0	84,0	90,0	96,0	107,0
11	83,8	10,4	70,0	74,0	78,0	84,0	90,0	96,0	107,0
12	85,6	10,5	72,0	74,5	78,0	84,0	90,0	96,5	109,0
13	82,3	10,9	68,0	72,0	77,0	84,0	90,0	92,0	105,0
14	80,5	8,8	64,0	72,0	74,0	78,0	84,0	90,0	99,0
15	78,2	9,6	62,0	66,0	72,0	78,0	84,0	90,0	99,0
16	77,9	9,7	62,0	66,0	72,0	77,0	84,0	90,0	97,0
17	74,4	7,6	60,0	64,0	66,0	72,0	80,0	84,0	90,0
Девочки									
7	91,7	10,7	72,0	79,0	85,0	93,0	98,0	104,0	110,0
8	90,4	13,5	70,0	78,0	84,0	90,0	98,5	104,0	108,0
9	90,3	13,7	70,0	78,0	83,5	88,0	96,0	104,0	108,0
10	83,0	7,1	68,0	72,0	78,0	84,0	90,0	96,0	103,0
11	83,9	8,5	70,0	72,0	78,0	84,0	90,0	92,0	101,0
12	84,3	10,0	69,0	73,0	78,0	84,0	90,0	93,5	102,0
13	82,3	10,5	68,0	72,5	74,0	84,0	88,0	94,0	105,0
14	81,4	9,5	66,0	71,5	74,0	81,0	84,0	90,0	102,0
15	79,1	10,3	65,0	70,0	73,0	78,0	84,0	90,0	100,0
16	77,1	9,8	63,0	66,0	72,0	78,0	84,0	87,0	97,0
17	74,6	6,6	61,0	66,0	70,0	72,0	78,0	84,0	90,0

У школьников изучаемого возрастного периода ЧСС, так же как и уровень САД и ДАД, коррелировала с антропометрическими показателями. Более высокие коэффициенты корреляции между показателями выявлены у девочек, чем у мальчиков. Из всех изучаемых морфометрических показателей статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь в большей степени выражена между длиной тела, массой тела, его обхватными размерами школьников и показателями их ЧСС (у мальчиков $r =$ от $-0,37$ до $-0,13$, $p < 0,001$, у девочек $r =$ от $-0,44$ до $-0,25$, $p < 0,001$). Между величинами ЧСС и толщиной кожно-жировых складок не выявлено статистически значимой корреляции.

Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что у обследуемых городских мальчиков 7–17 лет максимальная прибавка уровня САД отмечалась в 13–14 лет. У девочек уровень САД максимально возрастал с 9 до 10 лет и с 12 до 13 лет. Независимо от пола нарастание уровня ДАД происходило более медленно по сравнению с САД. Наибольшие годовые приросты уровня ДАД среди мальчиков и девочек совпадали с возрастными периодами увеличения САД.

Наибольший прирост уровней САД и ДАД у мальчиков наступал через год после максимального прироста длины тела. Среди девочек такая зависимость отмечена только для величин ДАД. Показатели АД у мальчиков имели более тесную взаимосвязь с антропометрическими характеристиками тела, чем у девочек.

Снижение ЧСС у обследованных мальчиков происходило более медленно, чем у девочек. Величины ЧСС в большей степени коррелировали с длиной и массой тела и его обхватными размерами у школьников обоего пола.

Представленные в статье центильные таблицы показателей ССС рекомендуется использовать для оценки уровня САД, ДАД и ЧСС у городских школьников, так как они разработаны с учетом региональной специфики влияния экологических и биосоциальных факторов на вышеуказанные показатели.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Александров, А. А. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков / А. А. Александров, В. Б. Рязанов // Рос. педиатр. журн. — 1998. — № 2. — С. 16–20.
2. Полина, Н. И. Типологическая изменчивость функциональных признаков у школьников-белорусов и потомков от межнациональных браков / Н. И. Полина // Вестник антропологии: науч. альм. — 2006. — Вып. 14. — С. 222–230.
3. Рост и развитие детей Волжского региона в связи с воздействием природных и антропогенных факторов / Е. З. Година [и др.]

др.] // Ш антр. чтения к 75-летию со дня рожд. акад. В. П. Алексеева «Экология и демография человека в прошлом и настоящем»: тез. докл. науч. конф., Москва, 15–17 ноября 2004 г. / Ин-т археологии РАН. – М.: Изд-во «Энциклопедия росс. деревень», 2004. — С. 128–132.

4. Внутренние болезни и функциональные расстройства в подростковом возрасте. Охрана здоровья подростков / Под ред. Л. Т. Антоновой, Р. Н. Сердюковой. — М., 1993. — 356 с.

5. Киек, О. В. Комплексная оценка физического развития мальчиков школьного возраста в условиях промышленного города / О. В. Кieke, Б. В. Засорин, В. М. Боев // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1. — С. 74–76.

6. Morgan, J. J., Stumm, W. // Metals and their Compounds Baur-oin: Occurance Analysis and Biol. Relevance. — 1991. — P. 67–103.

7. Яромич, И. В. Сестринское дело: учеб. пособие / И. В. Яромич. — 2-изд. — Минск: Высшая школа, 2002. — 431 с.

8. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

9. Усов, И. Н. Здоровый ребенок: справочник педиатра / И. Н. Усов. — Минск: Беларусь, 1994. — 446 с.

10. Прогностическая значимость адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы у детей 10–11 лет / М. В. Антропова [и др.] // Физиология человека. — 2000. — Т. 26, № 1. — С. 56–61.

Поступила 02.04.2014

УДК 547.466:615.917:615.32

СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ И СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЖИВОТНЫМ АЦЕТАТА СВИНЦА И АМИНОКИСЛОТНО-МИКРОЭЛЕМЕНТНОЙ КОМПОЗИЦИИ «ТРИТАРГ»

В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец, В. Ю. Смирнов

Гродненский государственный медицинский университет

Цель: разработка протекторных свойств аминокислотно-микроэлементной композиции «тритарг» при экспериментальной свинцовой интоксикации.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на белых крысах-самках. Определение свободных аминокислот производили методом обращеннофазной ВЭЖХ.

Результаты. Свинцовая интоксикация приводит к достоверному увеличению в плазме крови крыс общего содержания свободных аминокислот и их азот-содержащих метаболитов. В селезенке повышались концентрации глутамата и пролина, а также относительное количество ароматических аминокислот. Курсовое внутрижелудочное введение «тритарга» животным, получавшим ацетат свинца, увеличивало выраженность гипераминоацидемии, стимулировало поступление аминокислот в клетки и, вероятно, их метаболизм в селезенке.

Заключение. Курсовое введение «тритарга» на фоне свинцовой интоксикации повышает мобилизацию свободных аминокислот, в том числе метионина, цистатионина, таурина как в плазме крови, так и в ткани селезенки.

Ключевые слова: свободные аминокислоты, ацетат свинца, плазма, селезенка.

FREE AMINOACIDS OF BLOOD PLASMA AND SPLEEN IN ADMINISTRATION OF LEAD ACETATE AND AMINO ACID-MICROELEMENT COMPOSITION «TRITARG» INTO ANIMALS

V. M. Sheibak, A. Yu. Pavliukovets, V. Yu. Smirnov

Grodno State Medical University

Objective: to develop protective properties of the amino acid-microelement composition «Tritarg» in experimental lead intoxication.

Material and Methods. The experiments were conducted on white female rats. Free amino acids were tested by the reversed-phase HPLC.

Results. Lead intoxication leads to a significant increase of total free amino acids and their nitrogen-containing metabolites in rats' blood plasma. The concentration of glutamate and proline, as well as the relative amount of aromatic amino acids increase in the spleen. The introgastric administration of «Tritarg» into rats treated with lead acetate, increased the level of hyperaminoacidemia and also stimulated the release of amino acids into cells and, probably, their metabolism in the spleen.

Conclusion. The ten-day introgastric administration of «Tritarg» into the rats treated with lead acetate increases mobilization of free amino acids, as well as methionine, cystathionine, taurine in the blood plasma and spleen.

Key words: free amino acids, lead acetate, plasma, spleen.

В обмене веществ аминокислотам и их производным принадлежит связующая роль в интеграции основных метаболических потоков, а также формировании аминокислотного фонда, обеспечивающего потребности биосинтеза белка и образования других биоактивных метаболитов. Обеспеченность аминокислотами

регулирует метаболические потоки, способствуя, в конечном итоге, адекватному комплексному ответу организма млекопитающих и оптимизируя его реакции на внешнее воздействие. Многие свободные аминокислоты обладают регуляторными функциями, особенно лейцин, относящийся к группе аминокислот с

разветвленной углеродной цепью (АРУЦ), что проявляется изменением при их дополнительном введении активности транспортных потоков через плазматические мембраны, активности метаболизирующих аминокислоты ферментов, модуляцией углеводного, липидного обмена и ЦТК. В результате изменяется общая направленность метаболических потоков в клетках и тканях [1]. От содержания аминокислот зависит функциональная активность клеток нервной и иммунной систем. В последнее время была выделена высокоселективная группа иммуноактивных аминокислот (лизин, лейцин, аргинин, триптофан, таурин), которые регулируют синтез иммуноактивных белков и митохондриальную функцию иммунокомпетентных клеток, что проявляется интенсивностью развития воспалительной реакции, поддерживает или усиливает иммунный ответ [2].

Катионы свинца оказывают влияние как на структурные, так и на функциональные компоненты иммунной системы [3]. Бифазное влияние свинца на иммунную систему — от резкого снижения до выраженного повышения функциональной активности иммунокомпетентных клеток предполагает, что в основе данного явления лежит нарушение иммунного гомеостаза, сопровождающееся изменением иммунорегуляторной активности Т-хелперов, развитием иммунодефицитного состояния и (или) усилением аутоиммунных реакций. Одним из предполагаемых механизмов является торможение активности биосинтетических процессов и концентрации медиаторов, ответственных за реализацию специфических иммунных функций [4].

Показано, что начальный эффект катионов свинца проявляется неспецифическим стимулирующим действием на лимфоциты крови, но в последующем наблюдается снижение пролиферативной активности клеток иммунной системы. Эти изменения ассоциируются со снижением метаболической активности и энергетической обеспеченности лимфоцитов [5]. В исследованиях *in vitro* показано, что соли свинца блокируют продукцию оксида азота в макрофагах, стимулируемую конканавалином А, ИНФ- γ и ФНО- α [6]. Одновременно при свинцовой интоксикации повышается продукция IgE [7]. Вероятно, этот бифазный ответ затрудняет определение состояния иммунной системы при различной по продолжительности и степени воздействия интоксикации свинцом [8].

Таурин является одной из наиболее распространенных аминокислот во многих типах клеток, включая клетки иммунной системы (главным образом, лимфоциты). Таурин участвует в стабилизации мембран, осморегуляции и регулировании потоков ионов кальция, обладает антиоксидантной активностью и снижает

продукцию провоспалительных цитокинов [9]. Введение аргинина в организм приводит к повышению функциональной активности макрофагов, скорости пролиферации и активации Т-лимфоцитов, противоопухолевой активности натуральных киллеров, повышает цитотоксичность лейкоцитов и количество продуцируемого NO [10]. Триптофан, регулируя активность индоламин-2,3-диоксигеназа (КФ 1.13.11.52), является модулятором многих иммунологических и физиологических процессов. Было показано, что концентрация триптофана снижается в плазме крови при воспалении, что обусловлено повышением его утилизации [11]. Регуляция активности индоламин-2,3-диоксигеназа используется для формирования иммунологической толерантности и подавления аутоиммунных процессов [12]. Используя вышеуказанные индивидуальные свойства аминокислот, мы разработали композицию «тритарг», в которой смесь аминокислот была дополнена цинка аспарагинатом.

Цель исследования

Разработка протекторных свойств «тритарга» при введении животным ацетата свинца.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на белых крысах-самках массой 160–190 г. Животные были разделены на три группы ($n = 7$): контрольная (интактные животные); крысы, получавшие внутрижелудочно ацетат свинца в дозе 75 мг/кг на первый и пятый день эксперимента; животные, получавшие ацетат свинца аналогично описанной выше схеме и ежедневно в течение 10 дней внутрижелудочно «тритарг» в дозе 30 мг/100 г массы. Животных декапитировали через 24 ч после последнего введения аминокислотной композиции. Для анализа использовали плазму крови и ткань селезенки. Определение свободных аминокислот производили методом обращеннофазной ВЭЖХ с *o*-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Определение ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) проводили методом ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции (280/320 нм для тирозина и 280/340 нм — для триптофана). Все определения проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработка данных — с помощью программы «Agilent ChemStation» A10.01. Математическая обработка данных проведена с помощью программы «Statistica», 6.0; в таблицах приведены средняя арифметическая и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Нагрузка ацетатом свинца (в суммарной дозе 150 мг/кг массы) приводила к достовер-

ному увеличению в плазме крови крыс общего содержания свободных аминокислот и их азот-содержащих метаболитов (4874 ± 523 мкмоль/л против 3284 ± 326 мкмоль/л в контрольной группе). Гипераминоацидемия сопровождалась повышением количества как заменимых (с 2229 ± 258 до 3323 ± 380 мкмоль/л), так и незаменимых аминокислот (с 714 ± 53 до 1065 ± 100 мкмоль/л), в том числе ароматических

(фенилаланин + тирозин (ААК), с 315 ± 30 до 615 ± 115 мкмоль/л). Одновременно возрастало суммарное содержание азот-содержащих производных аминокислот (с 341 ± 38 до 485 ± 48 мкмоль/л) и пул серосодержащих аминокислот (с 169 ± 17 до 221 ± 14 мкмоль/л). Дисбаланс аминокислотного пула плазмы проявлялся увеличением соотношения АРУЦ/ААК (с $0,86 \pm 0,08$ до $0,60 \pm 0,04$) (таблица 10).

Таблица 1 — Содержание аминокислот и некоторых их производных в плазме крови после введения крысам ацетата свинца в дозе 75 мг/кг и «тритарга» — 300 мг/кг (мкмоль/мл)

Исследуемый показатель	Контроль	Ацетат свинца	Ацетат свинца + «Тритарг»
Аспарагиновая кислота	23 ± 3	21 ± 3	$35 \pm 4^{*†}$
Глутаминовая кислота	150 ± 17	193 ± 25	$335 \pm 40^{*†}$
Аспарагин	40 ± 5	45 ± 4	$56 \pm 4^{*}$
Серин	199 ± 16	240 ± 25	$327 \pm 44^{*}$
Глутамин	868 ± 176	1299 ± 196	$705 \pm 73^{†}$
Гистидин	72 ± 8	87 ± 8	$98 \pm 10^{*}$
Глицин	193 ± 11	246 ± 37	$271 \pm 16^{*}$
Треонин	111 ± 22	81 ± 11	$205 \pm 24^{*†}$
Аргинин	117 ± 9	$167 \pm 14^{*}$	$238 \pm 37^{*}$
Аланин	331 ± 33	$541 \pm 63^{*}$	$586 \pm 50^{*}$
Тирозин	50 ± 4	$80 \pm 9^{*}$	$103 \pm 16^{*}$
Валин	98 ± 7	$157 \pm 19^{*}$	$192 \pm 27^{*}$
Метионин	26 ± 2	$45 \pm 3^{*}$	$65 \pm 8^{*†}$
Триптофан	39 ± 4	$71 \pm 6^{*}$	$71 \pm 3^{*}$
Изолейцин	49 ± 4	$76 \pm 9^{*}$	$95 \pm 13^{*}$
Фенилаланин	41 ± 3	$60 \pm 5^{*}$	$73 \pm 5^{*}$
Лейцин	112 ± 14	122 ± 14	$242 \pm 28^{*†}$
Лизин	236 ± 40	$454 \pm 56^{*}$	$610 \pm 48^{*}$
Пролин	185 ± 21	$404 \pm 98^{*}$	286 ± 43
Фосфоэтаноламин	6 ± 1	$10 \pm 1^{*}$	$13 \pm 3^{*}$
Цитруллин	65 ± 5	$100 \pm 12^{*}$	$113 \pm 21^{*}$
β -аминомасляная кислота	$1,1 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,3^{*†}$
α -аминомасляная кислота	9 ± 1	$24 \pm 5^{*}$	$11 \pm 3^{†}$
Этаноламин	23 ± 3	31 ± 3	$47 \pm 6^{*†}$
Цистатионин	$2,1 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,8^{*}$	$11,4 \pm 2,2^{*†}$
Орнитин	61 ± 14	$103 \pm 14^{*}$	$106 \pm 10^{*}$
α -аминоадипиновая кислота	$1,7 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,4^{*}$
1-метилгистидин	$2,7 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,5^{†}$
Таурин	141 ± 16	172 ± 11	$207 \pm 16^{*}$

Как видно из данных таблицы 1, у животных, получавших ацетат свинца, среди индивидуальных показателей аминокислотного пула следует отметить значимые повышения уровней функционально значимых — аргинина (в 1,4 раза), аланина (в 1,6 раза), тирозина (в 1,6 раза), валина (в 1,6 раза), метионина (в 1,7 раза), триптофана (в 1,8 раза), изолейцина (в 1,6 раза), фенилаланина (в 1,5 раза), лизина (в 1,9 раза) и пролина (в 2,2 раза), а также метаболитов протеиногенных аминокислот — цистатионина (в 2 раза), фосфоэтанолamina (в 1,7 раза), цитруллина (в 1,5 раза), α -аминомасляной кислоты (в 2,7 раза) и орнитина (в 1,7 раза).

Курсовое внутрижелудочное введение «тритарга» животным, получавшим ацетат свинца, увеличивало степень гипераминоацидемии. При этом в плазме этой группы животных существенно повышалось общее количество незаменимых аминокислот и одновременно снижалось относительное количество заменимых аминокислот. В результате падало соотношение заменимые/незаменимые аминокислоты (на 37,5 %). Вероятно, введение аминокислотной композиции активировало метаболизм в скелетных мышцах, в том числе протеолиз, что и приводило к появлению большего количества свободных аминокислот в плазме. Возможно, содержащийся в составе «тритарга» арги-

нин способствовал наработке NO и увеличению кровотока в капиллярах, что также активирует обмен свободных аминокислот [10]. В большей степени повышалось содержание АРУЦ и серосодержащих аминокислот, а также глутамата (отношение глутамат/глутамин). Одновременно со стимуляцией обмена аминокислот в скелетных мышцах введение «тритарга» уменьшало аминокислотный дисбаланс, вызываемый свинцовой интоксикацией. Следует отметить, что увеличение относительного количества АРУЦ (валина, изолейцина, лейцина) оказывает положительное воздействие на биосинтез протективных белков в клетках печени [1].

В плазме крови крыс, получавших «тритарг», наблюдали изменения количественного спектра аминокислот. Увеличивалось содержание аспартата (в 1,5 раза), глутамата (в 2,2 раза), аспарагина (в 1,4 раза), серина (в 1,6 раза), гистидина (в 1,4 раза), глицина (в 1,4 раза), аргинина (в 2,0 раза), аланина (в 1,8 раза); а также незаменимых аминокислот треонина (в 1,9 раза), тирозина (в 2,1 раза), валина (в 2,0 раза), метионина (в 2,5 раза), триптофана (в 1,8 раза), изолейцина (в 1,9 раза), фенилаланина (в 1,8 раза), лейцина (в 2,2 раза), лизина (в 2,6 раза).

На активизацию обмена отдельных аминокислот указывает повышение азот-содержащих метаболитов — цистатионина (в 5,4 раза), таурина (в 1,5 раза), фосфоэтаноламина (в 2,2 раза), цитруллина (в 1,7 раза), β-аминомасляной кислоты (в 2 раза), этаноламина (в 2 раза), орнитина (в 1,7 раза) и α-аминоадипиновой кислоты (в 1,7 раза) (таблица 1).

У животных, получавших ацетат свинца, в селезенке повышались концентрации глутамата и пролина, уменьшалось соотношение АРУЦ/ААК (таблица 2). Повышение содержания глутамата и пролина указывает на активацию энергетического обмена в клетках селезенки [13]. Отсутствие выраженных изменений содержания свободных аминокислот в селезенке в отличие от таковых в плазме крови после введения ацетата свинца, может быть обусловлено нарушением транспорта этих соединений в клетки вследствие снижения проницаемости биомембран и ингибированием потенциалзависимых кальциевых каналов Pb^{2+} . Одновременно связь свинца с сульфгидрильными, фосфатными и карбоксильными группами мембраны увеличивает ее жесткость и снижает устойчивость к осмотическому шоку [14].

Таблица 2 — Содержание аминокислот и некоторых их производных в ткани селезенки после введения крысам ацетата свинца в дозе 75 мг/кг и «тритарга» — 300 мг/кг (мкмоль/г)

Исследуемый показатель	Контроль	Ацетат свинца	Ацетат свинца + «Тритарг»
Аспарагиновая кислота	3207 ± 110	3279 ± 140	4074 ± 210*†
Глутаминовая кислота	4696 ± 144	5298 ± 281*	5809 ± 343*
Аспарагин	325 ± 23	304 ± 45	532 ± 74*†
Серин	964 ± 59	924 ± 111	1251 ± 147
Глутамин	1316 ± 59	1170 ± 81	2148 ± 155*†
Глицин	3055 ± 192	2869 ± 147	3607 ± 214†
Треонин	456 ± 61	407 ± 48	732 ± 81*†
Аргинин	323 ± 21	358 ± 62	511 ± 75*
Аланин	1646 ± 98	1969 ± 186	2217 ± 200*
Тирозин	217 ± 13	249 ± 38	324 ± 36*
Валин	371 ± 27	419 ± 63	519 ± 64*
Метионин	112 ± 13	129 ± 26	202 ± 40*
Изолейцин	171 ± 14	196 ± 34	257 ± 35*
Фенилаланин	174 ± 15	190 ± 33	275 ± 43*
Лейцин	357 ± 34	399 ± 81	571 ± 94*
Пролин	615 ± 25	901 ± 98*	1171 ± 124*
Фосфоэтаноламин	8122 ± 277	8359 ± 431	8334 ± 406
β-аланин	74 ± 8	85 ± 5	106 ± 6*†
β-аминомасляная кислота	67 ± 4	35 ± 5*	35 ± 14*
Этаноламин	260 ± 18	294 ± 71	369 ± 48*
Цистатионин	39 ± 3	36 ± 2	23 ± 2*†
Таурин	14070 ± 708	14746 ± 616	16302 ± 368*
АРУЦ/ААК	0,85 ± 0,03	0,71 ± 0,06*	0,73 ± 0,05*
Глутамат/Глутамин	3,6 ± 0,1	4,6 ± 0,4*	2,7 ± 0,2*†

Курсовое введение «тритарга» активировало транспорт и, вероятно, метаболизм в

клетках селезенки, что проявлялось существенным повышением общего содержания сво-

бодных аминокислот и их азот-содержащих метаболитов (51629 ± 2246 против 43064 ± 1220 нмоль/г в контрольной группе), вследствие увеличения концентраций аспартата (в 1,3 раза), глутамата (в 1,2 раза), аланина (в 1,3 раза), тирозина (в 1,5 раза), валина (в 1,4 раза), метионина (в 1,8 раза), изолейцина (в 1,5 раза), пролина (в 1,9 раза), β -аланина (в 1,4 раза), таурина (в 1,2 раза) и этаноламина (в 1,4 раза), а также в 1,6 раза повышались уровни аспарагина, глутамина, треонина, аргинина, фенилаланина и лейцина (таблица 2). Дополнительное введение таурина (компонент «три-тарга»), а также увеличение концентраций серосодержащих аминокислот повышает активность неферментативного звена антиоксидантной защиты у животных, получавших ацетат свинца [9]. Повышение концентрации в селезенке глутамина также свидетельствует об активации энергетического обмена в клетках этого органа иммунной защиты, что может иметь значение для повышения резистентности к интоксикации свинцом [15].

Заключение

Нагрузка животных ацетатом свинца в суммарной дозе 150 мг/кг массы ($1/2$ ЛД₅₀) приводит гиперацидемии и повышению катаболизма аминокислот. Подобный ответ является характерным для неспецифической реакции организма на окислительный стресс или травму [16]. Курсовое введение «три-тарга» на фоне свинцовой интоксикации повышает степень гиперацидемии, а так же повышает уровни серосодержащих аминокислот (метионин, цистатионин, таурин) как в плазме крови, так и в ткани селезенки. Использование «три-тарга» усиливает адаптивный ответ организма, повышая обеспеченность свободными аминокислотами клетки селезенки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Calder, P. C. Branched-chain amino acid and immunity / P. C. Calder // *J Nutr.* — 2006. — Vol. 136. — № 1. — P. 288–293.
2. Yoneda, J. Regulatory Roles of Amino Acids in Immune Response / J. Yoneda, A. Andou, K. Takehana // *Current Rheumatology Reviews.* — 2009. — № 5. — P. 252–258.
3. Шейбак, В. М. Иммунотоксические и иммунорегуляторные эффекты воздействия свинца на организм млекопитающих / В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2012. — № 1. — С. 120–125.
4. Pb²⁺ exposure attenuates hypersensitivity in vivo by increasing regulatory T cells / L. Fang, F. Zhao, X. Shen et al // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 265. — P. 272–278.
5. Effect of lead exposure on lymphocyte subsets and activation markers / K. P. Mishra [et al.] // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* — 2010. — Vol. 32. — P. 446–449.
6. Zelikoff, J. T. Inhalation of particulate lead oxide disrupt pulmonary macrophage-mediated functions important for host defense and tumor surveillance in the lung / J. T. Zelikoff, E. Parsons, R. Schlesinger // *Environ. Res.* — 1993. — Vol. 62. — P. 207–222.
7. Serum IgE elevation correlates with blood lead levels in battery manufacturing workers / Y. Heo [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2004. — Vol. 23. — P. 209–213.
8. Effect of lead exposure on the immune response of some occupationally exposed individuals / K. P. Mishra [et al.] // *Toxicol.* — 2003. — Vol. 188. — P. 251–259.
9. Investigating the influence of taurine on thiol antioxidant status in Wistar rats with a multi-analytical approach / J. Sochora [et al.] // *Journal of Applied Biomedicine.* — 2013. — P. 1–36.
10. Шейбак, В. М. Аргинин и иммунная система – возможные механизмы взаимодействия / В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец // *Вестник Витебского государственного университета.* — 2013. — Т. 12, № 1. — С. 6–13.
11. Tryptophan Stimulates Immune Response in Broiler Chickens Challenged with Infectious Bursal Disease Vaccine / M. Emadi [et al.] // *Journal of Animal and Veterinary Advances.* — 2010. — Vol. 9. — P. 610–616.
12. The Immunoregulatory Function of Indoleamine 2, 3 Dioxygenase and Its Application in Allograft Transplantation / B. R. Jalili [et al.] // *Iran J Allergy Asthma Immunol.* — 2007. — Vol. 6, № 4. — P. 167–179.
13. Watford, M. Glutamine Metabolism and Function in Relation to Proline Synthesis and the Safety of Glutamine and Proline Supplementation / M. Watford // *American Society for Nutrition.* — 2008. — Vol. 138. — P. 2003–2007.
14. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat / N. M. Ibrahim [et al.] // *Asian Pac J Trop Biomed.* — 2012. — Vol. 2. — P. 41–46.
15. Exercise restores immune cell function in energy-restricted rats / M. V. Giampietro [et al.] // *Med Sci Sports Exerc.* — 2004. — Vol. 36. — P. 2059–2064.
16. Muscle and plasma amino acids following injury. Influence of intercurrent infection / J. Askanazi [et al.] // *Ann Surg.* — 1980. — Vol. 192. — P. 78–85.

Поступила 02.04.2014

УДК 614.876.06:621.039.58

МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ ДОЗ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ РАДИАЦИИ ВСЛЕДСТВИЕ КАТАСТРОФЫ НА ЧАЭС

А. Н. Матарас, Л. Н. Эвентова, Ю. В. Висенберг, Н. Г. Власова

Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Основой методического подхода оценки индивидуализированных доз внешнего облучения лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС, являются установленные гендерные и возрастные закономерности формирования дозы внешнего облучения индивида. Выявлены семь половозрастных групп, значительно различающиеся по среднему значению дозы внешнего облучения. Установлена связь средней дозы внешнего облучения половозрастной группы со средней дозой внешнего облучения в населенном пункте, выраженная в «коэффициенте индивидуализации», значения которого определены для каждой половозрастной группы. Проведена апробация методического подхода оценки индивидуализированной дозы внешнего облучения. Различие между расчетной и инструментально измеренной дозой внешнего облучения составляет в среднем 21 %.

Ключевые слова: доза внешнего облучения, термо-люминесцентная дозиметрия, половозрастная группа, «коэффициент индивидуализации».

METHODOLOGICAL APPROACH TO THE ASSESSMENT OF INDIVIDUALIZED EXTERNAL DOSE IN PEOPLE AFFECTED AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT

A. N. Mataras, L. N. Eventova, Yu. V. Visenberg, N. H. Vlasova

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The basis of the methodological approach to the assessment of individualized external radiation dose in people affected after the Chernobyl accident is the ascertained gender and age peculiarities in formation of an individual external dose. Seven age-gender groups that differ significantly as per their average value of external radiation dose have been singled out. A relation was found between the average external dose of the age-gender groups and that of a settlement, expressed in «coefficient of individualization», whose values are determined for each age-gender group. The methodological approach of the assessment of individual external doses was tested. The difference between the calculated and instrumentally measured external radiation doses was at an average 21 %.

Key words: external dose, thermoluminescent dosimetry, age-gender group, «coefficient of individualization».

Введение

Для проведения радиационно-эпидемиологических исследований по установлению зависимости «доза-эффект» необходимо знание индивидуальных накопленных с момента аварии на ЧАЭС доз облучения. В идеале корректная оценка накопленной индивидуальной дозы внешнего облучения может быть выполнена, если имеется достаточная информация по дозам внешнего облучения, полученная по результатам индивидуального дозиметрического контроля (ИДК). Но в действительности такой информации недостаточно, поэтому разработка методического подхода оценки индивидуальных доз внешнего облучения актуальна.

Как показал анализ существующих методик, оценки накопленных доз облучения населения, проживающего на загрязненной территории, сверхконсервативны и в лучшем случае дают усредненные значения дозы [1–3]. В методических указаниях [1] предлагается реконструировать дозы облучения в соответствии с принадлежностью индивида к одной из четырех видов профессий. В методиках [2, 3] индивиду приписываются средние по населенному пункту накопленные дозы облучения для возрастных групп населения, рекомендованных МКРЗ в 1990 г. [4]. Возрастные группы, рекомендованные МКРЗ, сформированы по усредненным антропометрическим данным и с тех пор не пересматривались.

Основным инструментом для проведения радиационно-эпидемиологических исследований является Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС (Госрегистр) [5]. Из 280 тыс. лиц, включенных в Госрегистр, лишь у единиц имеются разрозненные сведения о годовых дозах внешнего облучения. Эти данные не могут служить основой для радиационно-эпидемиологических исследований. Для лиц, включенных в Госрегистр, необходимо реконструировать индивидуализированные дозы внешнего облучения,

накопленные с момента Чернобыльской аварии. Эту задачу можно решить, изучив закономерности формирования доз внешнего облучения.

Доза внешнего облучения зависит не только от плотности загрязнения радионуклидами территории проживания и жизнедеятельности индивида, но и от социально-обусловленного поведения человека, то есть от его личностных характеристик.

Так как в Госрегистре содержатся сведения о возрасте и половой принадлежности лиц, исследовали зависимость дозы внешнего облучения от гендерных и возрастных характеристик жителей районов, загрязненных радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС.

Цель исследования

Выявить закономерности формирования дозы внешнего облучения с учетом личностных характеристик человека — пола и возраста, на основе которых разработать методический подход оценки индивидуализированной дозы внешнего облучения лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС.

Материалы и методы исследования

В исследовании использованы данные ИДК жителей населенных пунктов Гомельской области, полученные методом термолумinesцентной дозиметрии сотрудниками Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья за период 1988–1991 гг.

В таблице 1 представлен объем использованных в настоящем исследовании данных ИДК у жителей 246 населенных пунктов 12 районов Гомельской области за 1988 г. и 1990–1991 гг. Анализ данных ИДК за 1989 г. показал, что у детей необоснованно высокие индивидуальные дозы внешнего облучения, даже выше, чем у взрослых, что вызвано некорректно проведенным ИДК. Поэтому данные ИДК за 1989 г. не были включены в исследование.

Таблица 1 — Количество данных ИДК у мужчин и женщин Гомельской области

Год измерения	Количество данных ИДК		
	мужчин	женщин	всего
1988	1659	1355	3014
1990	3107	3100	6207
1991	3222	2797	6019
Всего:	7988	7252	15240

Для выявления статистически значимых различий в дозах внешнего облучения у мужчин и женщин и различий по возрасту следует объединить данные ИДК за весь период в одну выборку. Для корректности объединения данные индивидуальных годовых доз внешнего облучения жителей пронормировали на плотность загрязнения цезием-137 территории соответствующего населенного пункта по «Базе данных плотностей загрязнения территорий населенных пунктов Республики Беларусь радионуклидами цезия, стронция и плутония по состоянию на 1986 год», сформированной в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», рег. свид-во № 58709000639 от 20.05.09 г.

Статистический анализ данных проводили методами прикладной статистики: непараметрические критерии сравнения выборок и их распределений (критерии Колмогорова-Смирнова, ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса).

Обработка данных проводилась с использованием СУБД Microsoft Access и программного пакета для статистического анализа «Statistica», 8.0.

Результаты исследований

Первый этап состоял в исследовании гендерных различий в формировании дозы внешнего облучения. Основываясь на результатах теста Колмогорова-Смирнова для двух независимых выборок, можно утверждать, что дозы внешнего облучения мужчин и женщин подчиняются законам логнормального распределения и что их распределения различаются с высоким уровнем значимости как для всего исследуемого временного интервала, так и по каждому году в отдельности.

В таблице 2 представлены средние дозы внешнего облучения мужчин и женщин и уровень значимости критерия Колмогорова-Смирнова, полученный при сравнении распределений доз внешнего облучения мужчин и женщин.

Таблица 2 — Средние нормированные дозы внешнего облучения

Год	Средняя нормированная доза внешнего облучения (мЗв*год ⁻¹ /кБк*м ⁻²)*10 ⁻³			
	выборка в целом	мужчины	женщины	уровень значимости <i>p</i>
1988	9,89 ± 0,16	10,65 ± 0,24	8,95 ± 0,22	< 0,001
1990	6,16 ± 0,08	6,54 ± 0,11	5,76 ± 0,08	< 0,001
1991	8,27 ± 0,11	8,57 ± 0,14	7,92 ± 0,14	< 0,05
За весь период	7,73 ± 0,05	8,22 ± 0,08	7,19 ± 0,08	< 0,001

Из данных таблицы 2 видно устойчивое превышение средней дозы внешнего облучения мужчин над таковой женщин как по всему периоду исследования (на 14 %), так и по каждому году в отдельности (от 8 до 19 %).

На втором этапе исследовали возрастные различия в формировании дозы внешнего облучения. Основываясь на результатах теста Краскела-Уоллиса, в выборках, различающихся по полу, выявлены пять возрастных групп.

Попарное тестирование всех возрастных групп показало, что у детей и подростков в возрасте до 18 лет гендерных различий в средних дозах внешнего облучения нет, что позволило их объединить в одну группу. Аналогично были объединены женщины двух возрастных групп — 19–40 и 46–54 лет и мужчины — 19–54 и 60–64 лет. Средние дозы внешнего облучения половозрастных групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Средние нормированные дозы внешнего облучения половозрастных групп

Половозрастная группа	Пол	Возраст, лет	Средняя нормированная доза внешнего облучения, (мЗв*год ⁻¹ /кБк*м ⁻²)*10 ⁻³
I	мужской, женский	0–18	5,92 ± 0,11
II	мужской	19–54, 60–64	8,73 ± 0,11
III	женский	19–40, 46–54	7,78 ± 0,14
IV	мужской	55–59	10,41 ± 0,35
V	женский	41–45	9,62 ± 0,27
VI	мужской	≥ 65	7,65 ± 0,27
VII	женский	≥ 55	7,22 ± 0,11

Среди образованных групп выделяются: группа IV и V, у которых доза внешнего облучения выше среднего значения всей выборки на 35 и 24 % соответственно.

Различия в средних дозах внешнего облучения выявленных половозрастных групп наглядно представлены на рисунке 1.

На основе выявленных закономерностей формирования дозы внешнего облучения рассчитан «коэффициент индивидуализации», который представляет собой отношение средней дозы внешнего облучения половозрастной группы к средней дозе в населенном пункте. Значения «коэффициента индивидуализации» для каждой половозрастной группы представлены в таблице 4.

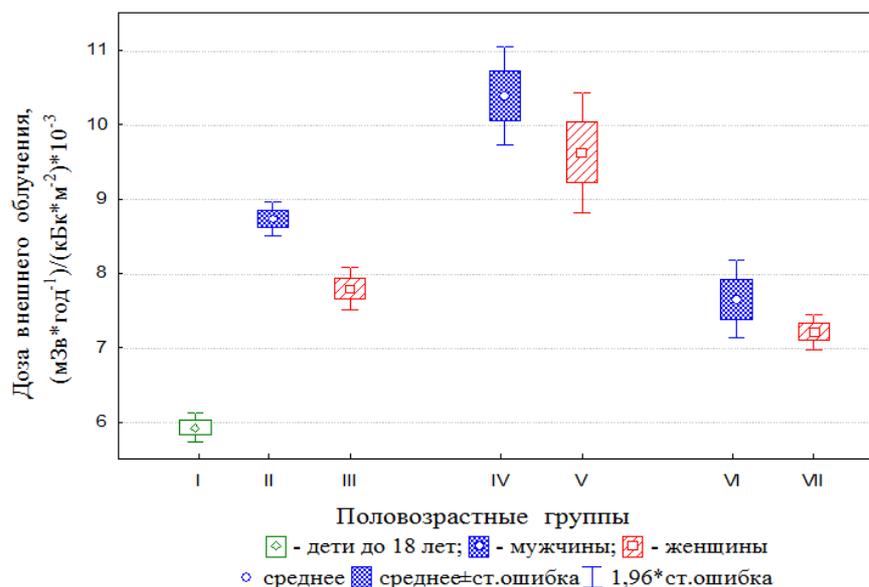


Рисунок 1 — Распределение возрастных групп мужчин и женщин по средней дозе внешнего облучения

Таблица 4 — Значения «коэффициента индивидуализации»

Половозрастная группа	«Коэффициент индивидуализации», отн. ед.
I	0,77 ± 0,01
II	1,13 ± 0,02
III	1,01 ± 0,02
IV	1,35 ± 0,04
V	1,24 ± 0,05
VI	0,99 ± 0,03
VII	0,93 ± 0,02

Значения «коэффициента индивидуализации» максимальные для групп IV и V, минимальное — для группы I. «Коэффициент индивидуализации» близок к единице, то есть доза внешнего облучения близка к среднему значению в населенном пункте, для группы III и VI.

Методический подход оценки индивидуализированной дозы внешнего облучения основан на выявленных гендерных и возрастных закономерностях формирования дозы внешнего облучения. Индивидуализированная доза внешнего облучения определяется «коэффициентом индивидуализации» соответствующей половозрастной группы и средней дозой внешнего облучения в населенном пункте проживания человека. Среднее значение дозы внешне-

го облучения в населенном пункте рассчитывают по данным ИДК или, в случае их отсутствия, по методическим документам соответствующего временного периода [6–10].

Была проведена апробация предлагаемого методического подхода. Рассчитаны индивидуализированные дозы внешнего облучения 30 жителей различных населенных пунктов, находящихся на территориях с плотностью загрязнения цезием-137 от 405 до 878 кБк/м², Кормянского, Ветковского и Брагинского районов Гомельской области, у которых имеются данные об инструментально измеренных дозах внешнего облучения в 1993 г. Рассчитанные и инструментально определенные годовые дозы внешнего облучения жителей представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Результаты проведенной апробации

Индивид	Пункт проживания индивида	Возраст, лет	Пол	Доза внешнего облучения, мЗв/год		Ошибка оценки, %
				индивидуализированная	ИДК	
Брагинский район						
1	Брагин	16	ж	1,37	1,09	26
2	Брагин	13	ж	1,37	1,16	19
Ветковский район						
3	Ветка	55	м	2,43	2,09	17
4	Ветка	83	м	1,79	2,02	11
5	Ветка	61	м	2,04	1,94	5
6	Ветка	25	м	2,04	2,31	12
7	Ветка	13	м	1,39	2,38	42
8	Ветка	69	ж	1,68	1,53	10
9	Ветка	10	ж	1,39	2,23	38
10	Ветка	54	ж	1,82	2,12	14
11	Новиловка	70	м	3,04	2,83	8
12	Радуга	40	ж	2,05	2,37	13
13	Светиловичи	54	ж	3,00	1,76	71
14	Светиловичи	40	ж	3,68	3,43	7
15	Светиловичи	57	ж	2,76	2,63	5
16	Светиловичи	61	м	3,36	2,50	34
17	Светиловичи	72	м	2,94	2,31	27
18	Хальч	54	м	1,99	2,51	20
19	Хальч	23	м	1,99	2,36	15
20	Хальч	25	ж	1,78	2,70	34
Кормянский район						
21	Высокая	53	м	1,60	1,92	17
22	Высокая	54	м	1,60	2,03	21
23	Высокая	29	м	1,60	2,14	25
24	Высокая	47	ж	1,43	2,22	35
25	Сапожки	21	ж	2,89	2,49	16
26	Сапожки	63	ж	2,66	2,90	8
27	Сапожки	74	ж	2,66	1,85	44
28	Студенец	61	м	2,34	2,32	1
29	Студенец	88	м	2,05	1,77	15
30	Студенец	59	ж	1,92	1,86	3

Сравнительный анализ индивидуальных доз внешнего облучения, полученных по результатам ИДК и рассчитанных по предлагаемому методическому подходу, показал, что различия между ними составили в среднем 21 %.

Заключение

В результате проведенного исследования установлены значимые различия в формировании дозы внешнего облучения по полу и возрасту. Выявлено семь половозрастных групп, с высокой степенью достоверности различающихся по среднему значению дозы внешнего облучения. Установлена связь среднего значения дозы внешнего облучения половозрастной группы со средним в населенном пункте, выраженная «коэффициентом индивидуализации». Для каждой из групп рассчитано значение «коэффициента индивидуализации».

Предложен методический подход оценки индивидуализированной дозы внешнего облу-

чения лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС, за весь послеварийный период, основой которого являются выявленные гендерные и возрастные закономерности формирования дозы внешнего облучения человека.

Апробация методического подхода показала, что реконструированная среднегодовая доза внешнего облучения отличается от инструментально измеренной примерно на 21 %.

В плане развития методического подхода оценки индивидуализированной дозы внешнего облучения целесообразно учитывать профессию человека, но, к сожалению, в Госрегистре такая информация отсутствует.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Оценка поглощенной дозы внешнего и внутреннего гамма-излучения для лиц, включенных в Белорусский государственный регистр. Методические указания. — Минск, 1993. — 15 с.

2. Реконструкция среднегрупповых и коллективных накопленных доз облучения жителей населенных пунктов Беларуси, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС. Методические указания / В. Ф. Миненко [и др.]. — Минск, 2002. — 24 с.

3. Реконструкция средней (индивидуализированной) накопленной в 1986–1995 гг. эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году. Методические указания 2.6.1.2004-05 (Дополнение № 2 к МУ 2.6.1.579-96). — М., 2005. — 28 с.

4. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part I: A report of Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection. Publication 56. International Commission on Radiological Protection. — Oxford: Pergamon Press, 1990. — 122 p.

5. О создании Белорусского государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС: постановление Совета Министров Республики Беларусь № 283 05.05.93 г. — Минск, 1993. — 6 с.

6. Методические основы прогноза уровней облучения населения от радионуклидов цезия при постоянном проживании на

территориях, загрязненных в результате аварии на ЧАЭС / Г. М. Аветисов [и др.]. — М., 1988. — 22 с.

7. Определение годовых суммарных эффективных эквивалентных доз облучения населения для контролируемых районов РСФСР, УССР, БССР, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Методические указания. — М., 1991. — 16 с.

8. Методика определения величины среднегодовых эффективных доз облучения населения, проживающего на территориях, загрязненных радионуклидами вследствие чернобыльской катастрофы. — Инструкция по применению: утв. 12.03.2004 г., Рег. № 22-0304. — Гомель, 2004 г. — 12 с.

9. Радиационный мониторинг облучения населения в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС. — Рабочие материалы ТС проект RER/9/074 «Стратегия долгосрочных мер защиты и мониторинг облучения населения сельских территорий, подвергшихся воздействию Чернобыльской аварии» — Вена, Австрия, 2007 г. — 86 с.

10. Оценка средней годовой эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов, расположенных на территории радиоактивного загрязнения Республики Беларусь, для целей зонирования. Инструкция по применению: утв. 27.06.2008 г., Рег. № 044-0508. — Гомель, 2008 г. — 16 с.

Поступила 12.05.2014

УДК 617:615.468.6]:615.281

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ШОВНОГО МАТЕРИАЛА

А. С. Князюк, Н. И. Шевченко, Д. Н. Бонцевич

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: оценить возможности сорбции различных антибиотиков на полипропиленовых и полилактидных хирургических нитях, поверхность которых модифицирована методом прямой радиационной прививки акриловой кислоты в присутствии N, N-метилден-бис-акриламида, а также антибактериальные свойства и капиллярность нового хирургического шовного материала.

Материалы и методы. Поверхность хирургических нитей модифицирована методом прямой радиационной прививки акриловой кислоты. Исследована прочность связи разных антибактериальных препаратов с модифицированными нитями. Изучена антибактериальная активность нитей с левофлоксацином в отношении *St.aureus*, *E.coli*, *Ps.aeruginosa*. Проведено исследование капиллярности модифицированного шовного материала.

Результаты. Полученный новый шовный материал имеет большее сродство с фторхинолоновыми антибиотиками, обладает выраженной антибактериальной активностью в отношении *E.coli*, *St.aureus*, *Ps.aeruginosa*.

Заключение. Новый хирургический шовный материал наиболее эффективно может быть использован в хирургии при выполнении оперативных вмешательств с возможным развитием инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: шовный материал, капиллярность, антибактериальные свойства, левофлоксацин, ципрофлоксацин.

ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SURGICAL SUTURES

A. S. Kniaziuk, N. I. Shevchenko, D. N. Bontsevich

Gomel State Medical University

Objective: to evaluate the sorption potential of various antibiotics on polylactide and polypropylene surgical threads, whose surface is modified by direct radiation grafting of acrylic acid in the presence of N, N- methylenebis- acrylamide, and antibacterial properties and capillarity of new surgical suture.

Material and methods. The surface of the surgical sutures was modified by direct radiation grafting of acrylic acid. The bond strength of different antibacterial preparations was studied with modified threads. The antibacterial activity of the threads with Levofloxacin was studied against *St.aureus*, *E.coli*, *Ps.aeruginosa*. The capillarity of the modified surgical suture was studied.

Results. The new surgical suture has a greater affinity to the fluoroquinolone antibiotics, has a pronounced antibacterial activity against *E.coli*, *St.aureus*, *Ps.aeruginosa*.

Conclusion. The new surgical suture material can most effectively be used in surgery for prevention of infectious complications in the postoperative period.

Key words: suture material, antibacterial properties, levofloxacin, ciprofloxacin.

Введение

Соединение тканей является обязательным компонентом большинства хирургических манипуляций. Наиболее широко для этого используют хирургические швы. От качества, химического состава и структуры шовного материала зависит реакция тканей на его имплантацию [1–3].

Среди всех инфекционных осложнений, развивающихся у хирургических пациентов, на долю инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ) приходится около 40 %. ИОХВ — госпитальные инфекции, возникающие в течение 30 дней после любого класса хирургического вмешательства либо в течение одного года, если был использован имплант. В структуре причин послеоперационной летальности ИОХВ составляют до 77 % всех случаев [4, 5].

В настоящее время микробиологи установили, что имплантированный материал очень быстро колонизируется патогенной микрофлорой по причине того, что все бактерии и многоклеточные грибы при размножении образуют сообщества, защищенные от окружающей среды дополнительными оболочками — внеклеточными мембранами, так называемыми биопленками. Результатом образования сообществ и биопленок является выживание бактерий и грибов в присутствии антибиотиков в количествах в 10–100 раз больших, чем минимальная подавляющая концентрация. Системное введение антибиотиков малоэффективно. С учетом этой ситуации целесообразно воздействие антимикробными соединениями на находящиеся в биопленке микроорганизмы изнутри — с поверхности шовного материала [5, 6].

Применение в медицинской практике шовного материала с местным антибактериальным воздействием на ткани значительно снижает частоту послеоперационных раневых инфекций и ускоряет выздоровление пациентов, что уменьшает финансовые затраты на лечение [7, 8]. Учитывая очевидный терапевтический и экономический эффект, потребность госпиталей и больниц в шовном материале с антибактериальными свойствами будет только возрастать [9].

Однако возможности непосредственной иммобилизации биомолекул и биологически активных веществ на поверхности исходного материала ограничены постоянством его химической и физической структуры, а в случае гидрофобности поверхности такая иммобилизация может оказаться безуспешной.

Более перспективным подходом является модификация исходной поверхности путем создания на ней гидрофильного биосовместимого слоя с последующей или одновременной

иммобилизацией биомолекул и биологически активных веществ [10, 11].

Радиационно-привитые биосовместимые гидрогели получают на основе производных акриламида, акриловой и метакриловой кислот в присутствии сшивающих агентов для создания трехмерной структуры или используя метод взаимопроникающих сеток путем последовательной полимеризации мономеров различной природы или полимеризации мономеров в растворе другого полимера [10–12].

В данной работе мы задались целью оценить свойства полипропиленовых и полилактидных хирургических нитей, поверхность которых модифицирована методом прямой радиационной прививки акриловой кислоты в присутствии N, N-метилена-бис-акриламида. Полученный таким образом привитой слой полиакриловой кислоты является простейшим примером радиационно-привитого гидрогеля. Благодаря таким свойствам карбоксильных групп, как возможность образования ионных, водородных и координационных связей карбоксильные катиониты являются универсальным сорбентом для биомолекул и биологически активных веществ [13].

Цель исследования

Оценить возможности сорбции различных антибиотиков на полипропиленовых и полилактидных хирургических нитях, поверхность которых модифицирована методом прямой радиационной прививки акриловой кислоты в присутствии N, N-метилена-бис-акриламида, а также антибактериальные свойства и капиллярность нового хирургического шовного материала.

Материалы и методы

В качестве основы использованы монофиламентные нити из полипропилена (ПП) и плетеные нити из полигликолевой кислоты (ПГК) условного номера 2/0: 3 метрического размера. Все нити для придания им ионообменных свойств модифицировали с помощью метода радиационной прививочной полимеризации акриловой кислоты к облученным γ -лучами ^{60}Co хирургическим нитям в присутствии сульфата железа (II) или соли Мора. В качестве антибактериального компонента использованы амикацин, цефотаксим, ципрофлоксацин, левофлоксацин.

Хирургические нити вымачивали в растворе антибиотика в течение 24 часов, не присоединившийся антибиотик экстрагировали холодной дистиллированной водой, затем нити сушили в течение суток при температуре 25 °С.

Для определения прочности связи каждого антибактериального компонента с модифицированной нитью проводили следующее испытание: 10 см каждой нити погружали в 10 мл

физиологического раствора на 1, 3, 7, 10 дней при температуре 37 °С с ежедневной сменой физиологического раствора. С целью изучения антибактериальной активности нити подвергали бактериологическому исследованию. О степени выраженности антибактериальной активности судили по диаметру (в миллиметрах) зоны задержки роста на плотной питательной среде Мюллер-Хинтон тест-культуры E.coli ATCC (American Type Culture Collection) 25922 $1,5 \times 10^6$ вокруг образцов нитей через 1, 3, 7, 10 дней вымачивания.

Контролем явились нити, не модифицированные радиационной прививочной полимеризацией с вымачиванием в растворе антибиотика (контроль 1) и модифицированные нити без вымачивания в растворе антибиотика (контроль 2).

Антибактериальную активность нитей с левофлоксацином проверяли в отношении тест-культуры 25923 St.aureus, ATCC 25922 E.coli, ATCC 27853 Ps.aeruginosa. При помощи денситометра Bio Mergex (Франция) готовили суспензию микроорганизмов плотностью 0,5 по Мак-Фарланду $1,5 \times 10^6$ КОЕ/мл. Образец исследуемой нити длиной 0,5 м помещали в 5 мл исходной суспензии микроорганизмов. Инкубация происходила в термостате в течение 4, 6, и 8 часов при температуре 37°С и непрерывном встряхивании. После этого 0,1 мл суспензии помещался на плотную питательную среду Мюллер-Хинтон, продолжительность инкубации 18 часов в термостате при температуре 37°С. Затем производился подсчет КОЕ. Контролем являлась суспензия микроорганизмов без образцов исследуемого шовного материала.

Исследование капиллярности нитей проводили в соответствии с ГОСТ 3816-81 «Полотна текстильные. Методы определения гигроскопических и водоотталкивающих свойств».

Отрезки нитей длиной по 10 см помещали в зажим штатива. К свободному концу нити прикрепляли груз — 2 стеклянные палочки. Затем груз погружали в раствор красителя (0,5% бихромата калия в дистиллированной воде). Через 1 час измеряли высоту подъема жидкости по нити от поверхности раствора. Определяли также капиллярность нитей за сутки. С целью устранения погрешностей, вызванных суточными колебаниями температуры, штатив с образцами помещали в эксикатор, а тот, в свою очередь, в термостат при температуре 37 °С.

Данные исследований обрабатывали с использованием пакета статистических программ «Statistica», 6.0. Нормальность распределения признаков определялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что числовые параметры подчинялись закону нормального распределения, данные были представлены в формате M (среднее) \pm SD (стандартное отклонение), сравнительный анализ между группами проводился с использованием Т-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным исследований исходная антибактериальная активность нитей на твердой питательной среде проявлялась для нитей из полигликолевой кислоты с ципрофлоксацином в зоне $33,1 \pm 0,6$ мм вокруг нитей, с амикацином — $21,8 \pm 0,83$ мм, с цефотаксимом — $34 \pm 0,78$ мм, с левофлоксацином — $42 \pm 0,87$ мм (таблица 1).

По данным исследований исходная антибактериальная активность нитей на твердой питательной среде проявлялась для полипропиленовых нитей с ципрофлоксацином в зоне $18,2 \pm 0,87$ мм вокруг нитей, с амикацином — $16,2 \pm 1,36$ мм, с цефотаксимом — $16,8 \pm 0,78$ мм, с левофлоксацином — $28,2 \pm 1,05$ мм (таблица 2).

Таблица 1 — Антибактериальная активность нитей из ПГА

Вид нити	Средние значения зон задержки роста, мм				
	без вымачивания	1 сутки	3 суток	7 суток	10 суток
ПГК + ципрофлоксацин	$33,1 \pm 0,6$	$21,3 \pm 0,87$	$35,9 \pm 0,93$	$40,1 \pm 0,78$	$39,8 \pm 0,83$
ПГК + амикацин	$21,8 \pm 0,83$	$1,8 \pm 0,67$	0	0	0
ПГК + цефотаксим	$34 \pm 0,78$	$1,2 \pm 0,44$	0	0	0
ПГК + левофлоксацин	$42 \pm 0,87$	$40 \pm 1,22$	$35,3 \pm 0,71$	$35,1 \pm 1,05$	$40 \pm 0,71$
Контроль 1	$15,8 \pm 1,05$	0	0	0	0
Контроль 2	0	0	0	0	0

Таблица 2 — Антибактериальная активность нитей из полипропилена

Вид нити	Средние значения зон задержки роста, мм				
	без вымачивания	1 сутки	3 суток	7 суток	10 суток
ППИ + ципрофлоксацин	$18,2 \pm 0,87$	$12,6 \pm 1,22$	$28,8 \pm 1,39$	$28 \pm 1,05$	$27,5 \pm 1,33$
ППИ + левофлоксацин	$28,2 \pm 1,05$	$29,3 \pm 1,11$	$31,2 \pm 1,64$	$29,7 \pm 2$	$29,4 \pm 1,1$
ППИ + амикацин	$16,2 \pm 1,36$	0	0	0	0
ППИ + цефотаксим	$16,8 \pm 0,78$	$1,1 \pm 0,5$	0	0	0
Контроль 1	$4,1 \pm 0,78$	0	0	0	0
Контроль 2	0	0	0	0	0

Химическая связь модифицированных нитей с антибиотиками фторхинолонового ряда значительно прочнее, чем с цефотаксимом или амикацином, что вероятнее всего связано с особенностью химического строения данных антибиотиков.

Наличие в структуре фторхинолонов пиперазинового кольца и карбоксильной группы, а также карбонильной группы в β-положении по отношению к карбоксильной группе, приводит к тому, что молекула антибиотика ведет себя как полизарядный ион [14]. Присутствие основных групп делает возможной ионообменную сорбцию фторхинолоновых антибиотиков на карбоксильных катионитах. Благодаря наличию у модифицированной хирургической нити ионообменных свойств, что позволяет больше и дольше «удерживать» фторхинолоновые антибиотики, отмечается длительное сохранение антибактериальной активности (10 суток).

Увеличение зоны задержки роста на 3 и 7 сутки вероятно связано с особенностями ионообменных свойств модифицированного шовного материала.

В таблице 3 представлены результаты исследования антибактериальной активности в отношении следующих музейных штаммов микроорганизмов: ATCC 25923 *St.aureus*, ATCC 25922 *E.coli*, ATCC 27853 *Ps.aeruginosa* через 4, 6 и 8 часов экспозиции шовного материала. Из результатов видно, что полученные хирургические нити обладают антибактериальным влиянием в отношении всех микроорганизмов, использованных в опыте, по сравнению с немодифицированной нитью. Через 4 часа наблюдалось резкое уменьшение количества КОЕ. В последующем было установлено, что после 6- и 8-часовой экспозиции шовного материала процент редукции КОЕ продолжал увеличиваться, и составил от 99,7 до 100 %.

Таблица 3 — Результаты исследования антибактериальной активности модифицированных нитей с левофлоксацином

Вид материала	Время экспозиции шовного материала, часы	<i>St. aureus</i>		<i>Ps. aeruginosa</i>		<i>E. coli</i>	
		количество КОЕ	процент редукции КОЕ, %	количество КОЕ	процент редукции КОЕ, %	количество КОЕ	процент редукции КОЕ, %
Обычные нити из ПГК и ПП	4	1,5×10 ⁶	0	1,5×10 ⁶	0	1,5×10 ⁶	0
	6	1,5×10 ⁶	0	1,5×10 ⁶	0	1,5×10 ⁶	0
	8	1,5×10 ⁶	0	1,5×10 ⁶	0	1,5×10 ⁶	0
ПГК модифицированная	4	150	99,9	0,5×10 ³	99,9	0	100
	6	0	100	0	100	0	100
	8	0	100	0	100	0	100
ПП модифицированный	4	1,3×10 ³	99,9	1,4×10 ⁵	90,7	0	100
	6	0	100	1,4×10 ³	99,8	0	100
	8	0	100	0	100	0	100

Капиллярность — это свойство шовного материала впитывать и удерживать жидкость в тонких порах и трещинах под воздействием сил поверхностного натяжения, возникающих на границе сред «вода» — «шовный материал» — «газ». Под воздействием этих сил любая жидкость может подниматься на значительную вы-

соту. Капиллярность определяется полярной совмещающей поверхностной энергией материала и характерна для полифиламентных шовных материалов. Высокая капиллярность способствует проникновению и распространению вдоль хирургической нити жидкости и микроорганизмов, что становится причиной раневой инфекции.

Таблица 4 — Результаты исследования капиллярности нитей из полипропилена и полигликолевой кислоты до и после модификации

Вид материала	Капиллярность, мм	
	через 1 час	через 24 часа
Обычные нити из ПГК	12,1 ± 0,97	55,8 ± 2
ПГК модифицированная	3,3 ± 1,12	10,8 ± 1,27
Обычные нити из ПП	1	1
ПП модифицированный	1	1

Как видно из данных таблицы 4, наша модификация не повлияла на капиллярность мо-

нонитей из полипропилена, однако значительно снизила капиллярность полифиламентных

нитей из полигликолевой кислоты. Меньшая капиллярность приводит к уменьшению эффекта фитильности хирургического шовного материала (возможности проникновения инфекции через хирургическую нить).

Выводы

1. Разработан новый биологически активный хирургический шовный материал посредством метода радиационной прививочной полимеризации акриловой кислоты к облученным γ -лучами нитям из полипропилена и полигликолевой кислоты и присоединения к ним антибактериальных препаратов из группы фторхинолонов.

2. Благодаря наличию у модифицированных хирургических нитей ионообменных свойств и особенности химического строения фторхинолоновых антибиотиков отмечается длительное сохранение антибактериальной активности нового шовного материала (10 суток), что вполне достаточно для заживления раны.

3. По данным исследований *in vitro*, исходная антибактериальная активность нитей на твердой питательной среде проявлялась для полипропиленовых нитей в зоне до $31,2 \pm 1,64$ мм вокруг нитей, для нитей из полигликолевой кислоты — до $42 \pm 0,87$ мм, что вполне перекрывает расстояние между соседними швами в ране.

4. Введение в хирургическую нить левофлоксацина придает нити способность подавлять инфекцию, спровоцированную *E.coli*, *St.aureus*, *Ps.aeruginosa*.

5. Гигроскопичность нитей из полигликолевой кислоты снижается после модификации, а нитей из полипропилена остается минимальной.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Соединение тканей в хирургии / Б. О. Мильков [и др.], под ред. Б. О. Милькова. — Черновцы: Редакционно-издательский отдел облполнграфиздата, 1991. — 112 с.
2. Буянов, В. М. Хирургический шов / В. М. Буянов, В. Н. Егиев, О. А. Удотов — График Групп, 2000. — 93 с.
3. Байчоров, Э. Х. Современный шовный материал, применяемый в хирургии / Э. Х. Байчоров, Л. М. Дубовой, А. Д. Пасечников // Здоровье — системное качество человека: сб. ст. — Ставрополь, 1999. — С. 328–334.
4. Ерюхин, И. А. Хирургические инфекции / И. А. Ерюхин, Б. Р. Гельфанд, С. А. Шляпников, под ред. И. А. Ерюхина. — СПб: Питер, 2003. — 864с.
5. Абаев, Ю. К. Раневая инфекция в хирургии / Ю. К. Абаев. — Минск: Беларусь, 2003. — 293 с.
6. Тец, В. В. Микроорганизмы и антибиотики. Сепсис / В.В. Тец. — СПб: Эскулап, 2003. — 154 с.
7. Antibiotic coating of abdominal suture and wound infection / C. Justinger [et al.] // Surgery. — 2009. — Vol. 145. — P. 330–334.
8. Katz, S. Bacterial adherence to surgical sutures. A possible factor in suture induced infection / S. Katz, M. Izhar, D. Mirelman // Ann. Surgery. — 1981. — Vol. 194. — P. 35–41.
9. Are we really seeing the total cost of surgical site infection? A Spanish study / J. L. Alfonso [et al.] // Wound Repair Regen. — 2007. — V. 15. — P. 474–481.
10. Hoffman, A. S. Biomedical applications / A. S. Hoffman // Advanced radiation chemistry research: current status. IAEA. Vienna. — 1995. — P. 117–127.
11. Kabanov, V. Ya. Present status and development trends of radiation-induced graft polymerization / V. Ya. Kabanov, R. E. Aliev, Val. N. Kudryavtsev // Rad. Phys. Chem. — 1991. — Vol. 37. — P. 175–192.
12. Misra, G. P. In the biomedical arena / G. P. Misra, E. S. Gil, T. L. Lowe // Polymer grafting and crosslinking. — 2009. — P. 145–176.
13. Шатаева, Л. К. Карбоксильные катиониты в биологии / Л. К. Шатаева, Н. Н. Кузнецова, Г. Э. Елькин. — Ленинград: Наука, 1979. — 286 с.
14. Фторхинолоны: состав, строение и спектроскопические свойства / А. В. Полищук [и др.] // Вестник ДВО РАН. — 2005. — № 2. — С. 128–137.

Поступила 16.05.2014

УДК 612.172.2[796.41+792.2]

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПЛОВЦОВ И ГИМНАСТОВ

А. А. Жукова, Л. А. Будько, П. А. Севостьянов

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной диспансер спортивной медицины

Цель: сравнить состояние вегетативных регуляторных систем спортсменов, занимающихся плаванием и гимнастикой.

Материалы и методы. С помощью программно-аппаратного комплекса «Омега-С» изучались показатели вегетативной регуляции спортсменов, с помощью статистического, временного и спектрального анализа ритмов сердца.

Результаты. При сравнении особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма выявлено, что специфика спорта оказывает значительное влияние на вегетативный статус спортсмена.

Заключение. У пловцов преобладающей является автономная регуляция на ритм сердца, а для гимнастов характерно преобладание центрального контура регуляции с более выраженными гуморально-метаболическими воздействиями.

Ключевые слова: вегетативная регуляция, спектральный анализ, центральная регуляция.

THE COMPARATIVE ASSESSMENT OF VEGETATIVE REGULATION OF HEART RHYTHM IN SWIMMERS AND GYMNASTS

A. A. Zhukova, L. A. Budko, P. A. Sevostyanov

Gomel State Medical University
Gomel Regional Sports Medicine Clinic

Objective: to compare the state of vegetative regulatory systems of sportsmen going in for swimming and gymnastics.

Material and methods. The indicators of vegetative regulation of sportsmen were studied using statistical, temporal and spectral analysis of heart rhythms with hardware-software complex «Omega S».

Results. The comparison of the peculiar features of vegetative regulation of heart rate revealed that a kind of sport activity has significant influence on the vegetative tonus of sportsmen.

Conclusion. The autonomic regulation of the heart rhythm is predominant in swimmers, but gymnasts are characterized by the predominant central regulation with more evident humoral-metabolic effect.

Key words: vegetative regulation, spectral analysis, central regulation.

Введение

Важнейшей задачей современного спорта является адекватная оценка текущего функционального состояния спортсменов, что необходимо для рационального построения тренировочных и соревновательных нагрузок и раннего выявления предпатологических и патологических состояний. Наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма в настоящее время признано определение вариабельности сердечного ритма (ВСР) [1]. По сердечному ритму (СР) можно определить тонус всей нервной системы, и в частности, вегетативной. При использовании программно-аппаратного комплекса (ПАК) «Омега-С», параметры ВСР позволяют оценить не только состояние механизмов вегетативной регуляции, но и уровень тренированности спортсмена. Многие авторы указывают на то, что принадлежность спортсмена к определенной спортивной специализации определяет его «вегетативный портрет», который связан с характером выполняемых физических нагрузок [2]. Специфика спорта отражается на показателях вариабельности сердечного ритма, поэтому выявление особенностей регуляторных механизмов у спортсменов, занимающихся различными видами спорта, имеет определенное практическое значение. Все виды спорта делят на циклические и ациклические. Циклические — отличаются преимущественным проявлением выносливости, повторяемостью фаз движений и тесной связанностью каждого цикла с последующим и предыдущим [3]. Плавание представляет циклический скоростно-силовой вид [4], а спортивная гимнастика является ациклическим сложно-координированным видом спорта, включающим многоборье. В отличие от плавания основу тренировочного процесса в спортивной гимнастике составляют упражнения, требующие максимальной сосредоточенности и точности, что обеспечивается совершенствованием координации. Кроме того, многоборье в гимнастике предполагает и постоянную перестройку функциональных систем при переходе с одного снаряда на другой. Создание моделей, характеризующих спортсменов различных видов спорта, может помочь врачам спортивных команд и тренерам в оценке функционального состояния спортсменов и целенаправленном воздействии на адаптационные возможности организма [5].

Цель исследования

Сравнить состояние вегетативных регуляторных систем спортсменов, занимающихся

плаванием и гимнастикой по данным спектрального анализа вариабельности сердечного ритма ПАК «Омега-С».

Материал и методы

Обследованию с помощью программно-аппаратного комплекса «Омега-С» подвергались спортсмены 14–17 лет, занимающихся плаванием и гимнастикой в течение 6–7 лет.

Обследование гимнастов проводилось на базе ДЮСШ № 4 города Гомеля еженедельно в фиксированный день и часы, до утренних тренировочных занятий, в течение 3 месяцев. Из общего числа обследованных — 14 человек были сформированы 2 группы, различающиеся по полу. Первую группу составляли юноши, вторую — девушки.

Данные обследования пловцов до тренировки были предоставлены Научно-практическим центром «Спортивная медицина». Здесь также были сформированы 2 группы: в первую входили 7 юношей, во вторую — 7 девушек, занимающиеся плаванием.

Записывалось 300 кардиоциклов, в течение 5–7 минут, в зависимости от частоты пульса. ЭКГ регистрировалась в 1-м стандартном отведении, при наложении электродов на область запястий, в положении сидя. В процессе регистрации пациент находился в расслабленном и максимально комфортном состоянии. Для оценки функционального состояния спортсменов учитывались показатели вегетативной регуляции, выраженные с помощью статистического, временного и спектрального анализа ритмов сердца. Данные выражены средним значением и стандартным отклонением. Статистическая обработка результатов проводилась компьютерной программой «Statistica», 6.0. Анализ различий между анализируемыми группами проводился с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные исследований спортсменов показали, что параметры, непосредственно характеризующие уровень функционального состояния, а именно: уровень адаптации к физическим нагрузкам, уровень тренированности, уровень энергетического обеспечения, психоэмоциональное состояние, а также интегральный показатель «спортивной формы», в исследуемых группах имеют различия. Показатели функционального состояния спортсменов исследуемых групп приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели функционального состояния пловцов и гимнастов

Показатели	Пловцы		Гимнасты	
	девушки	юноши	девушки	юноши
Частота сердечных сокращений, уд./мин	71,6 ± 13,0	68,3 ± 8,09	72,8 ± 10,9	70,9 ± 9,6
A — Уровень адаптации к физическим нагрузкам	78,8 ± 21,3	84,4 ± 17,4	76,4 ± 17,4	85,1 ± 15,2
B — Уровень тренированности организма	83,4 ± 25,2	89,3 ± 17,8	81,2 ± 21,1	83,2 ± 15,9
C — Уровень энергетического обеспечения	70,1 ± 17,1	74,1 ± 15,5	66,2 ± 18,2	68,0 ± 16,0
D — Психоэмоциональное состояние	71,1 ± 17,4	77,0 ± 16,6	68,1 ± 17,6	71,3 ± 15,5
Health — Интегральный показатель «спортивной формы»	75,8 ± 19,0	81,2 ± 15,6*	73,0 ± 17,6	77,9 ± 14,2**

* Значимые различия между показателями девушек (пловчих и гимнасток);** между юношами (пловцами и гимнастами); $p < 0,05$.

У юношей, занимающихся обоими видами спорта, интегральный показатель «спортивной формы» более высокий, чем у девушек-гимнасток и пловчих, причем самый высокий интегральный показатель «спортивной формы» выявлен у юношей-пловцов.

Показатели вариационного анализа представлены в таблице 2.

Индекс напряженности (ИН) свидетельствует о большем напряжении регуляторных систем у гимнастов, так как имеются значимые отличия, и у

пловцов его значения ниже ($p < 0,05$). Среднее значение ИН составило у пловцов юношей 54,4 у.е., девушек — 72,2 у.е., а у гимнастов, соответственно, 73,0 и 78,9 у.е. Более низкий показатель СКО — среднее квадратическое отклонение указывает на то, что у гимнастов подавляется активность автономного контура регуляции ($p < 0,05$), об этом свидетельствуют и значения dX, характеризующие вариационный размах. Высокие значения моды подтверждают достоверно большее влияние симпатки на вегетативную регуляцию пловцов.

Таблица 2 — Показатели вариационного анализа спортсменов

Показатели	Пловцы		Гимнасты	
	девушки	юноши	девушки	юноши
ИН — Индекс напряженности, у.е.	72,2±32,7	54,4±22,5	78,9±36,4*	73,0±27,1**
АМо — Амплитуда моды, %	27,3±12,3	23,5±8,4	26,1±8,07	28,1±8,1
Мо — Мода, мс	838,6±165,6	871,8±143,9	687,0±61,3*	714,0±109,0**
dX — Вариационный размах, мс	323,0±107,8	334,4±90,4	293,6±82,7	308,6±62,4
СКО (SDNN) — Среднее квадратическое отклонение, мс	70,6±27,4	76,22±26,7	64,1±21,3*	67,7±22,5**
NN50 — Количество пар соседних RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс	107,1±69,33 1	130,5±65,5	94,5±45,9	127±56,5
PNN50 — Доля NN50, выраженная в процентах, %	36,81±13,86	44,8±12,6	32,2±15,5	43,5±19,4
SDSD — Стандартное отклонение разностей соседних RR-интервалов, мс	0,05±0,02	0,06±0,03	0,04±0,01	0,06±0,02
RMSSD — Квадратный корень из суммы квадратов разностей RR-интервалов, мс	66,8±37,8	75,5±37,3	55,0±20,1	72,7±31,6
N СКО	192,2±143,8	151,3±98,9	243,1±104,6*	240,9±101,7**
B1 — Уровень тренированности, %	83,4±25,2	89,3±17,8	81,2±19,6	81,1±21,2
B2 — Резервы тренированности, %	77,2±21,513	80,38±18,8	81,8±17,2	82,7±19,7

* Значимые различия между показателями девушек (пловчих и гимнасток);** между юношами (пловцами и гимнастами); $p < 0,05$.

Показатели спектрального анализа представлены в таблице 3.

Из данных таблицы 3 видно, что показатель, характеризующий полный спектр частот (TF), достоверно преобладает у пловцов ($p < 0,05$). Причем, у девушек обеих групп его значение ни-

же, чем у юношей ($p < 0,05$). Показатель LF/HF (индекс вагосимпатического взаимодействия), отражающий активность симпатического отдела ВНС — имеет наибольшую величину у девушек-пловцов ($2,7 ± 0,1$) ($p < 0,05$), а наименьшую — у юношей-гимнастов ($0,7 ± 0,3$) ($p < 0,05$).

Таблица 3 — Показатели спектрального анализа пловцов и гимнастов

Показатели	Пловцы		Гимнасты	
	девушки	юноши	девушки	юноши
HF — Высокочастотный компонент спектра, мс ²	2045±942 39 %	2761±971 46 %	835±280* 27 %	1541±670** 36 %
LF — Низкочастотный компонент, мс ²	1598,9±726 31 %	1611,2±907 27 %	968±271* 31 %	1003±766** 23 %
VLF — Очень низкочастотный компонент, мс ²	1569±814 30 %	1621,5±797 27 %	1305±481* 42 %	1735±350** 41 %
LF /HF	2,7±0,1	1,4±3,3	1,2±0,8*	0,7±0,3**
Total — Полный спектр частот, (TF) мс ²	5214±2202 100 %	5994±2397 100 %	3105±1050* 100 %	4599±1350** 100 %

* Достоверность различий между показателями девушек (пловчих и гимнасток);** между юношами — пловцами и гимнастами; p < 0,05.

Для того, чтобы адекватно оценить соотношение показателей спектрального анализа у пловцов и гимнастов, они представлены на круговых диаграммах, что позволяет отразить их в процентном отношении от общего спектра частот (TF). Показатели спектрального анализа пловцов представлены на рисунках 1–2.

Данные диаграмм свидетельствуют, что в процентном отношении у пловцов обоих полов самое высокое значение имеет показатель HF, отражающий парасимпатическое влияние, и у юношей этот процент выше. Остальные два

показателя — LF и VLF у юношей и девушек имеют похожее соотношение (27–30 %).

Показатели спектрального анализа гимнастов представлены на рисунках 3–4.

Оказалось, что для гимнастов наибольший процент спектра у обоих полов составляет VLF — очень низкочастотный показатель, отражающий гуморально-метаболические и центральные эрготропные механизмы регуляции. Парасимпатическое влияние у юношей-гимнастов, также как и у юношей-пловцов более значительное, чем у девушек.

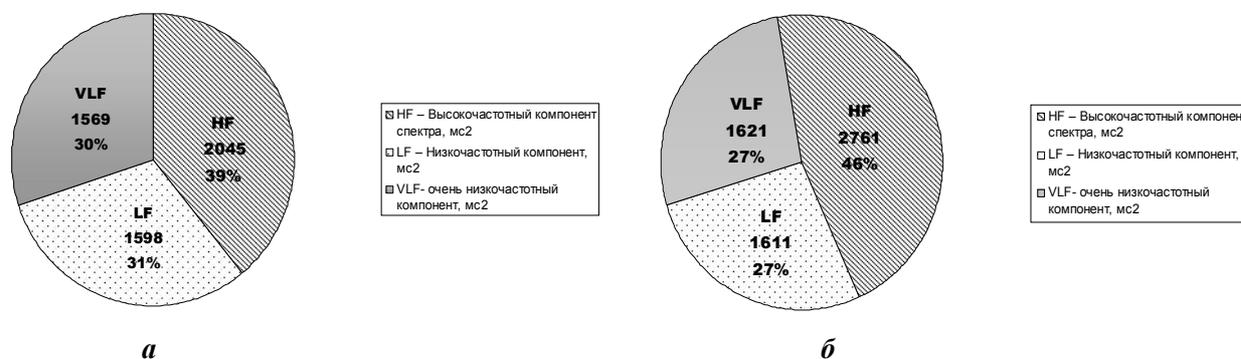


Рисунок 1 — Показатели спектрального анализа пловцов: а — девушки; б — юноши

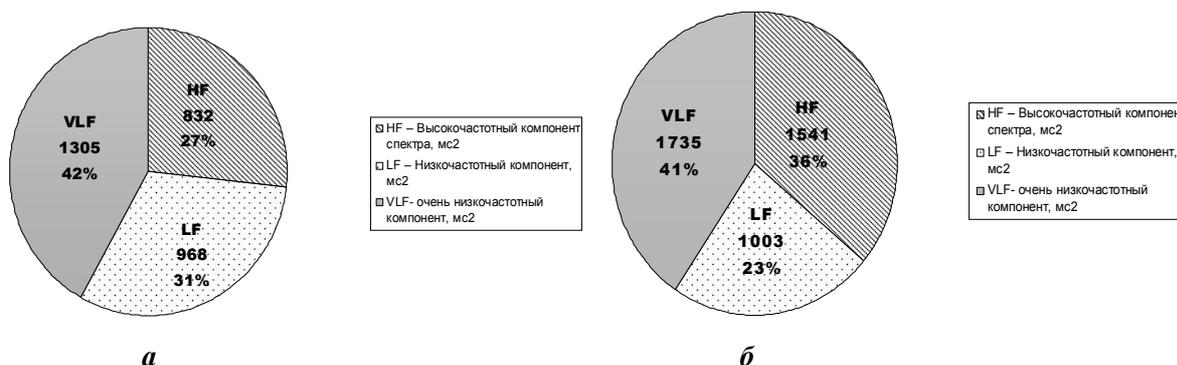


Рисунок 2 — Показатели спектрального анализа гимнастов: а — девушки; б — юноши

При сравнении рисунков 1–2 и 3–4 становится очевидным, что высокочастотный показатель HF значительно преобладает у пловцов. У пловчих этот показатель выше на 11 %, чем у гимнасток. У юношей разница составляет 19 %.

Анализ показателей, характеризующих влияние вегетативной нервной системы на деятельность сердца, выявил у юношей более высокие парасимпатические влияния на синусовый ритм, чем у девушек независимо от вида спорта. Об этом свидетельствуют — выраженное преобладание мощности HF над LF, более высокие показатели SDNN и dX, а также снижение показателей AMo и ИН. Преобладание автономной регуляции сердечного ритма у юношей, доказываемое большим разбросом кардиоинтервалов — dX, большими значениями полного спектра частот (TF) и дыхательных HF волн. У девушек, занимающихся спортивной гимнастикой и плаванием, по сравнению с юношами меньше значения показателей: dX, RMSSD, HF, TF, SDNN, и как следствие, индекс напряженности — ИН выше.

Анализ ВСР выявил у девушек, занимающихся спортивной гимнастикой, более низкие показатели SDNN, RMSSD и pNN50, чем у трех других групп спортсменов. Малая суммарная мощность спектров HF и LF, небольшая разница между ними, высокие показатели VLF и ИН дают возможность сделать заключение о большей роли центрального контура в регуляции сердечного ритма у этих спортсменок по сравнению с другими группами. Кроме того, у них выявлено самое большое напряжение регуляторных систем — ИН ($78,9 \pm 36,4$), об этом свидетельствуют также более низкие показатели SDNN ($64,1 \pm 21,3$) и RMSSD ($55,0 \pm 20,1$). Резкое снижение SDNN и повышение ИН обусловлено значительным напряжением регуляторных систем, когда в процесс регуляции включаются высшие уровни управления. Известно, что показатели СКО зависят не от половозрастных особенностей, а в большей степени от тренированности и от специфики спорта [2]. Мощность VLF, по данным авторов, возрастает при высоком уровне тревожности, а также в условиях остро и хронического эмоционального стресса [3, 5]. Поскольку амплитуда VLF тесно связана с психоэмоциональным состоянием, можно предположить, что на показатели ВСР влияет направленность тренировочного процесса.

Заключение

Таким образом, наши исследования показали, что специфика спорта отражается на показателях вегетативной регуляции сердечного ритма

спортсменов. Выявились особенности регуляторных механизмов у спортсменов, занимающихся плаванием и спортивной гимнастикой.

Наиболее оптимальное состояние регуляторных систем, высокие показатели тренированности и уровня адаптации к физическим нагрузкам выявлены у юношей-пловцов. У гимнастов вегетативный статус характеризуется преобладанием мощности очень низких частот VLF, что можно объяснить повышенным уровнем тревожности, неизбежным в спортивной гимнастике, являющейся ациклическим сложно-координированным видом спорта, требующим постоянного напряжения центральной нервной системы. Для пловцов характерно преобладающее парасимпатическое влияние, обуславливающее повышение выносливости при выполнении повторяющихся однотипных движений. Полученные данные могут использоваться для создания «вегетативного портрета» спортсменов различных видов спорта. Обобщая приведенные данные, можно сделать следующие **выводы**:

1. У пловцов выявлено большее преобладание автономной регуляции на ритм сердца, для гимнастов характерно преобладание центрального контура регуляции с более выраженными гуморально-метаболическими воздействиями.

2. Специфика спорта оказывает более значительное влияние на вегетативный статус спортсмена, чем поло-возрастные особенности.

3. Преобладание центрального контура регуляции у гимнастов может быть связано с повышенным уровнем координации двигательной активности, требующей постоянного напряжения всех регуляторных механизмов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баевский, Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2001. — № 3. — С. 108–127.
2. Бань, А. С. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма баскетболистов различного уровня квалификации / А. С. Бань, Г. М. Загородный.: материалы конф., 24–27 мая 2003 г./ Белорусская медицинская академия последипломного образования. — Минск, 2003.
3. Шлык, Н. И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов / Н. И. Шлык. — Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет», 2009. — 255 с.
4. Фармакология спорта / Н. А. Горчакова [и др.]; под общ. ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфуллы. — К.: Олимп. л-ра, 2010. — 640 с.: Библиограф.: С. 631–639.
5. Хаспекова, Н. Б. К природе очень низкочастотной составляющей вариабельности ритма сердца // Вариабельность сердечного ритма: Теоретические аспекты и практическое применение; Тез. междунар. симпоз. — Ижевск: Изд-во Удм. ун-та, 1996. — С. 184–185.

Поступила 14.02.2014

УДК 579:543.211/.215-034

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ КАТИОНОВ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

О. И. Савченко, Т. Н. Кравчук, Д. В. Тапальский, В. А. Филиппова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: изучить бактерицидные свойства катионов металлов в отношении золотистого стафилококка и синегнойной палочки.

Материалы и методы. Методом разведений в бульоне определены минимальные подавляющие концентрации и минимальные бактерицидные концентрации солей металлов. Кинетику роста и отмирания *S.aureus* и *P.aeruginosa* изучали в бульонной питательной среде в присутствии катионов металлов в концентрациях, в четыре раза превышающих минимальную бактерицидную концентрацию.

Результаты. Выраженным бактерицидным действием обладали катионы серебра и меди. Показано, что с ростом окислительно-восстановительного потенциала увеличивается антибактериальная эффективность катионов металлов.

Заключение. Установлена зависимость бактерицидного действия катионов металлов от их окислительной способности.

Ключевые слова: тяжелые металлы, стафилококк, синегнойная палочка, бактерицидная активность

ANTIBACTERIAL EFFECT OF CATIONS ON HEAVY METALS

O. I. Savchenko, T. N. Kravchuk, D. V. Tapalsky, V. A. Filipova

Gomel State Medical University

Objective: to study bactericidal properties of metal cations against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Material and methods. Minimum inhibitory and minimum bactericidal concentrations of metal salts were determined by the method of broth dilution. The kinetics of growth and dying of *S.aureus* and *P.aeruginosa* was studied in broth culture medium in the presence of metal cations in concentrations four times exceeding the minimum bactericidal concentrations.

Results. The cations of silver and copper proved to possess a marked bactericidal effect. It was showed that an increase of oxidation-reduction potential leads to an increase of the antibacterial efficiency of the metal cations.

Conclusion. A relation of the oxidizing activity of the metal cations and their bactericidal action was revealed.

Key worlds: heavy metals, staphylococcus, *Pseudomonas aeruginosa*, bactericidal activity.

Введение

К тяжелым металлам относят более 40 металлов периодической системы Д. И. Менделеева с атомной массой выше 50 атомных единиц. Многие из них обладают высокой токсичностью для живых организмов в относительно низких концентрациях, а также способностью к биоаккумуляции. Некоторые тяжелые металлы (марганец, железо, кобальт, никель, медь, цинк, молибден) относятся к биогенным элементам, необходимым для функционирования ферментных систем прокариотной клетки [1].

Ионы металлов являются компонентами многих природных систем. В зависимости от pH среды, ее окислительно-восстановительного потенциала и присутствия лигандов тяжелые металлы могут присутствовать в разных степенях окисления и входить в состав различных неорганических и металлоорганических соединений.

Бактерицидное и бактериостатическое действие катионов и наночастиц ряда тяжелых металлов (серебра, меди, цинка) широко используется в медицинской практике. Повреждающее действие ионов металлов на микробную клетку реализуется через блокирование функциональных групп ферментов и полинуклеотидов, денатурацию белков, повреждение и блокирование мембранных транспортных систем, вытеснение и замещение биогенных катионов [2]. При значительном антропогенном загрязнении природных экосистем у присутствующих в них микроорганизмов возможно

формирование устойчивости к катионам тяжелых металлов, связанное с активацией эффлюксных систем, обеспечивающих активное выведение катионов из клетки, или со снижением токсичности тяжелых металлов в результате их окисления или хелатирования [3, 4].

Цель исследования

Изучить бактерицидные свойства катионов серебра, меди, свинца, кобальта, железа и цинка в отношении тест-культур золотистого стафилококка и синегнойной палочки.

Материалы и методы

Одномолярные растворы солей FeCl_3 , FeSO_4 , CuSO_4 , $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$, ZnSO_4 , AgNO_3 , $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$, стерилизовали автоклавированием. Из суточных культур *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 готовили бактериальные суспензии с оптической плотностью 0,5 МакФарланд (McF). Готовили ряд двукратных серийных разведений растворов солей на бульоне Мюллер-Хинтона (МХБ) в пробирках в объеме 5 мл и вносили 50 мкл бактериальной суспензии 0,5 McF (конечная концентрация микробных клеток в среде $\sim 10^6$ клеток/мл). Посевы инкубировали 18–20 часов при температуре 37°C, после чего учитывали минимальную подавляющую концентрацию (МПК), соответствующую наименьшей концентрации катионов металла, способной подавлять видимый рост микроорганизмов. Для определения минимальной бактерицидной концентрации

(МБК) из каждой пробирки делали высев 25 мкл среды на сектор чаши Петри с питательной средой Мюллер-Хинтонагар (МХА) и инкубировали посеvy 18 часов при температуре 37 °С. МБК соответствовала минимальной концентрации катионов металлов, полностью устраняющей рост колоний микроорганизмов на плотной питательной среде.

Кинетику роста и отмирания *S.aureus* и *P.aeruginosa* изучали в пробирках с МХБ в присутствии катионов металлов в концентрациях, в четыре раза превышающих минимальную бактерицидную концентрацию (4xМБК). В качестве контролей использовали МХБ без внесения катионов металлов. В контрольные и опытные пробирки вносили 50 мкл суспензии тест-культуры с оптической плотностью 0,5 McF для достижения концентрация микробных клеток в среде ~10⁶ клеток/мл.

Контрольные и опытные пробирки инкубировали при постоянном встряхивании в шейкере-инкубаторе при температуре 37 °С в течение 240 мин. Через 30, 60, 120 и 240 минут от начала инкубации проводили подсчет количества жизнеспособных клеток (колониеобразующих единиц, КОЕ) в каждой пробирке. Для этого в микропланшетах готовили десятикратные серийные разведения бульонной среды в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия и делали

высев 20 мкл из каждого разведения на сектор чаши Петри с МХА. После 20-часовой инкубации при температуре 37 °С определяли количество КОЕ для каждой контрольной точки. На основании полученных данных для каждого из изучаемых штаммов микроорганизмов строились кинетические кривые роста/отмирания клеток в полулогарифмических координатах.

В условиях эксперимента концентрация катионов тяжелых металлов оставалась постоянной, что позволило рассчитать удельную скорость гибели клеток по уравнению:

$$\frac{dN}{dt} = \mu N$$

где N — число клеток микроорганизмов;
 μ — удельная скорость гибели клеток, с⁻¹;
 t — время проведения эксперимента, с.

Поскольку приведенное уравнение содержит разделяющиеся переменные, оно может быть преобразовано следующим образом:

$$\ln N = \ln N_0 + \mu t$$

где N₀ — исходное количество клеток микроорганизмов.

Исходя из полученного уравнения, удельная скорость гибели клеток рассчитывалась как тангенс угла наклона прямолинейного отрезка кинетической кривой, построенной в полулогарифмических координатах (рисунок 1).

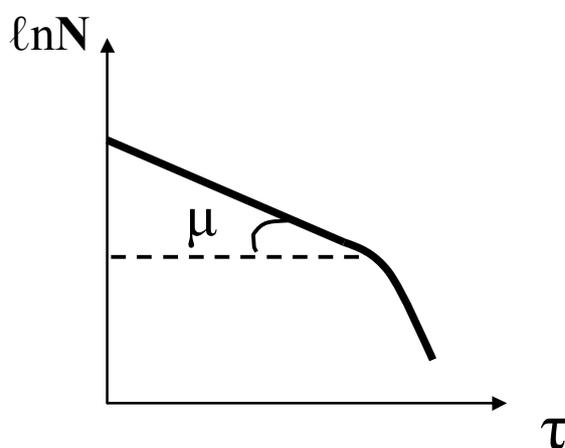


Рисунок 1 — Определение удельной скорости гибели клеток микроорганизмов

Величины окислительно-восстановительных потенциалов (ОВП) сопряженных пар Me⁺ⁿ/Me при данном содержании катионов в исследуемых средах при температуре 310К рассчитывались по уравнению Нернста [5]:

$$E_{Me^{+n}/Me} = E^0_{Me^{+n}/Me} + \frac{RT}{nF} \ln[Me^{+n}]$$

где E — окислительно-восстановительный потенциал, В;

E⁰ — стандартный окислительно-восстановительный потенциал, В;

R — универсальная газовая постоянная, равная 8,31 Дж/(моль•К);

T — абсолютная температура, К;

F — число Фарадея (96500 Кл•моль⁻¹);

n — число моль электронов, участвующих в процессе;

[Me⁺ⁿ] — концентрация катионов, моль/л.

Результаты и их обсуждение

Результаты определения МПК и МБК тяжелых металлов для тест-культур *S. Aureus* ATCC 25923 и *P.aeruginosa* ATCC 27853 представлены в таблице 1.

Таблица 1 — МПК и МБК катионов тяжелых металлов для тест-культур *S. aureus* и *P.aeruginosa*

№ п/п	Показатели	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	
		МПК, мкмоль/мл	МБК, мкмоль/мл	МПК, мкмоль/мл	МБК, мкмоль/мл
1.	AgNO ₃	<0,15	0,31	<0,15	<0,15
2.	Co(NO ₃) ₂	1,25	2,5	2,5	5
3.	Cr(NO ₃) ₃	5	10	2,5	10
4.	CuSO ₄	5	10	10	10
5.	FeCl ₃	5	5	10	10
6.	FeSO ₄	10	10	10	10
7.	Ni(NO ₃) ₂	2,5	10	5	>10
8.	Pb(CH ₃ COO) ₂	10	>10	10	>10
9.	ZnSO ₄	5	5	10	>10

Наиболее эффективное ингибирование роста исследуемых микроорганизмов происходит под воздействием катионов серебра и кобальта. МПК катионов серебра составляет менее 0,15 мкмоль/мл для обеих культур, МПК катионов кобальта — 1,25 мкмоль/мл для *S.aureus* и 2,5 мкмоль/мл для *P.aeruginosa*. Эти же металлы характеризуются минимальными значениями МБК в отношении как *S. Aureus* ATCC 25923, так и *P.aeruginosa* ATCC 27853.

Кинетика гибели клеток указанных штаммов микроорганизмов изучалась в присутствии катионов четырех металлов, для которых при определении МБК установлена наибольшая бактерицидная активность: серебра (I), меди (II), хрома (III) и кобальта (II). Концентрация катионов соответствовала четырехкратным значениям их МБК.

Кинетические кривые в полулогарифмических координатах представлены на рисунках 2 и 3.

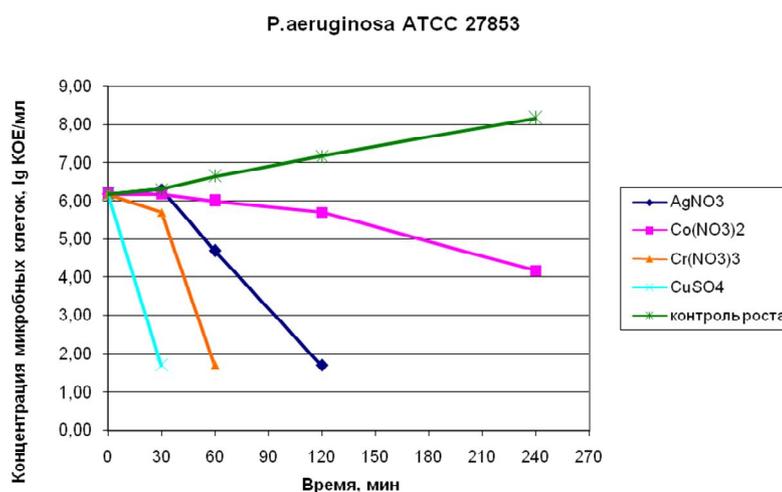


Рисунок 2 — Кинетические кривые роста и гибели клеток *P.aeruginosa* ATCC 27853

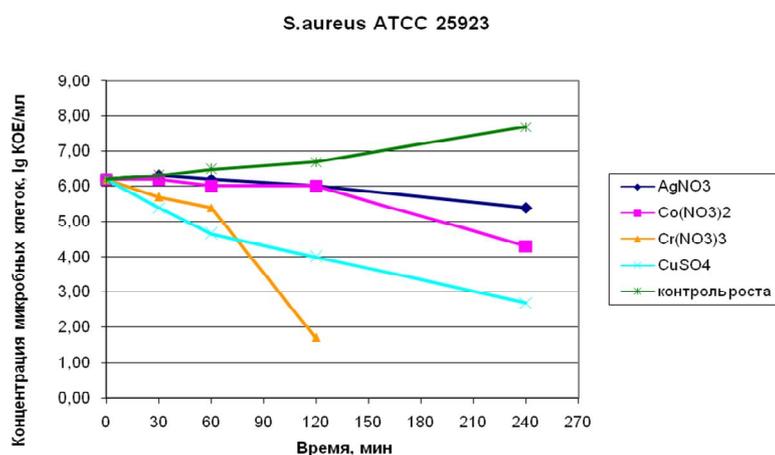


Рисунок 3 - Кинетические кривые роста и гибели клеток *S. Aureus* ATCC 25923

Полученные данные позволили рассчитать удельные скорости гибели клеток микроорганизмов под воздействием катионов тяжелых металлов (таблицы 2–3). При высоких концентрациях ионов кобальта, хрома и меди их ингибирующее действие не уступает, а в некоторых случаях, даже превышает ингибирующее действие сред с

низким содержанием катионов серебра. Чтобы исключить различия, связанные с неодинаковыми концентрациями катионов серебра, меди, кобальта и хрома в средах, были рассчитаны приведенные эффективные удельные скорости гибели клеток, соответствующие содержанию катионов металлов, равных 1 мкмоль/мл (таблица 4).

Таблица 2 — Удельная скорость гибели клеток *P. aeruginosa* ATCC 27853 в растворах солей тяжелых металлов

№ п/п	Катион металла	Содержание катионов, мкмоль/мл	Удельная скорость гибели клеток синегнойной палочки $\times 10^4$, c^{-1}
1	Co ⁺²	20,0	1,53 \pm 0,29
2	Ag ⁺	0,630	1,55 \pm 0,80
3	Cr ⁺³	40,0	6,11 \pm 0,74
4	Cu ⁺²	40,0	57,3 \pm 0,35

Таблица 3 — Удельная скорость гибели клеток *S. Aureus* ATCC 25923 в растворах солей тяжелых металлов

№ п/п	Катион металла	Содержание катионов, мкмоль/мл	Удельная скорость гибели клеток золотистого стафилококка $\times 10^4$, c^{-1}
1	Co ⁺²	10,0	0,569 \pm 0,29
2	Ag ⁺	1,25	1,24 \pm 0,80
3	Cr ⁺³	40,0	4,97 \pm 0,74
4	Cu ⁺²	40,0	9,78 \pm 0,35

Таблица 4 — Сравнительный анализ скорости роста и гибели клеток синегнойной палочки и золотистого стафилококка

№ п/п	Катион металла	Содержание катионов, мкмоль/мл	Удельная эффективная скорость гибели синегнойной палочки $\times 10^4$, c^{-1}	Удельная эффективная скорость гибели золотистого стафилококка $\times 10^4$, c^{-1}
2	Ag ⁺	1,00	2,46	0,992
3	Cu ⁺²	1,00	1,43	0,245
4	Cr ⁺³	1,00	0,153	0,124
5	Co ⁺²	1,00	0,0765	0,0569

Как следует из данных таблицы 4, гибель клеток *P. aeruginosa* и *S. aureus* быстрее всего происходит под воздействием катионов серебра (эффективные скорости гибели клеток составляют $2,46 \times 10^{-4}$ и $0,992 \times 10^{-4} c^{-1}$ соответственно). Ингибирующее действие катионов меди не может конкурировать с действием катионов серебра, но все же является достаточно эффективным ($1,43 \times 10^{-4}$ и $0,245 \times 10^{-4} c^{-1}$ для синегнойной палочки и золотистого стафилококка). Скорость гибели клеток, вызванной катионами хрома и кобальта, существенно ниже скорости гибели клеточных культур, инициированной ионами меди и серебра. Вероятно, соли кобальта и хрома малоэффективны для борьбы с вышеназванными микроорганизмами.

Механизм бактерицидного действия тяжелых металлов до конца не изучен. Известно,

что ионы тяжелых металлов могут взаимодействовать с гидроксильными, сульфгидрильными, карбоксильными группами, а также аминокислотными группами, вызывая изменение свойств белков и ферментов.

Чтобы проверить гипотезу о взаимосвязи бактериостатического действия катионов тяжелых металлов и их окислительной способности, было изучено влияние окислительно-восстановительных потенциалов катионов серебра, меди, хрома и кобальта на скорость гибели клеток синегнойной палочки и золотистого стафилококка (рисунок 4).

Очевидно, что с ростом окислительно-восстановительного потенциала возрастает эффективность ингибирующего действия катионов металлов на рост культур *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

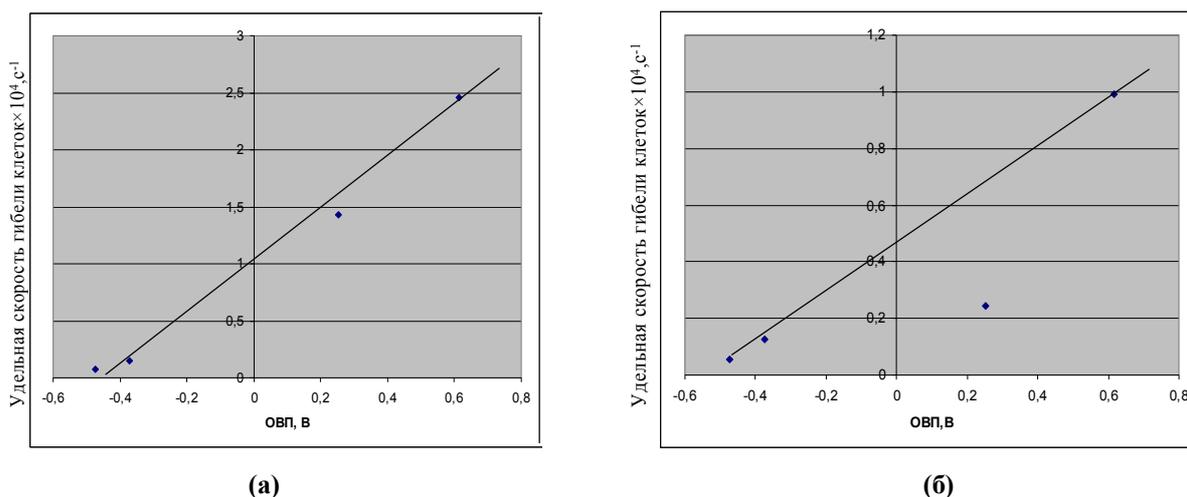


Рисунок 4 — Влияние окислительной способности катионов тяжелых металлов на удельную скорость гибели (а) синегной палочки и (б) золотистого стафилококка

Выводы

Катионы тяжелых металлов обладают высокой ингибирующей активностью по отношению к росту клеток микроорганизмов *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Изучение МПК, МБК, а также кинетики гибели клеток микроорганизмов показало, что самым выраженным микробицидным действием обладают катионы серебра и меди. Выполненные исследования позволили выявить особенности отмирания клеток *P. aeruginosa* и *S. aureus* в присутствии катионов металлов, а также установить зависимость эффективности ингибирующего действия катионов от их окислительной способности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Nies, D. H. Microbial heavy-metal resistance / D. H. Nies // Applied Microbiology and Biotechnology. — 1999. — Vol. 51. — P. 730–750.
 2. Gadd, G. M. Metals and microorganisms: a problem of definition / G. M. Gadd // FEMS Microbiology Letters. — 1992. — Vol. 100. — P. 197–204.
 3. Resistance of bacteria isolated from Otamiri river to heavy metals and some selected antibiotics / I. C. Mgbemena [et al.] // Current Research Journal of Biological Sciences. — 2012. — Vol. 4. — P. 551–556.
 4. Isolation and characterization of *Pseudomonas* resistant to heavy metals contaminants / V. Singh [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. — 2010. — Vol. 3. — P. 164–167.
 5. Варфоломеев, С. Д. Биокинетика. Практический курс / С. Д. Варфоломеев, К. Г. Гуревич. — М.: ФАИР-Пресс, 1999. — 720 с.
- Поступила 25.04.2014

УДК 617:615.468.6:620.3:546.57]:616 – 001.4 – 002:579
ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ШОВНОГО МАТЕРИАЛА, МОДИФИЦИРОВАННОГО НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА, НА ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО РАНЕВОГО ПРОЦЕССА *IN VIVO* В УСЛОВИЯХ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ

Б. О. Кабешев, Д. А. Зиновкин, Д. Н. Бонцевич, Э. А. Надыров

Республиканский научно-практический центр
 радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
 Гомельский государственный медицинский университет

Цель: изучить влияние на течение воспалительного раневого процесса *in vivo* нового антибактериального хирургического шовного материала на основе полиамида, модифицированного наночастицами серебра, полученными методом металло-парового синтеза.

Материал и методы. В работе использованы полиамидные нити, производитель «Волоть» (РФ), ТУ 9432–001–24648800–95, а также их аналоги, модифицированные наночастицами серебра. Имплантацию шовного материала выполняли самкам беспородных белых крыс в мышцы спины. Локальную воспалительную и тканевую реакцию оценивали в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий».

Результаты. Выявлено более раннее наступление пролиферативной стадии воспаления при использовании модифицированной нити и образование хорошо кровоснабжаемой тонкой соединительнотканной капсулы, что позволяет рассматривать это как предпосылку заживления раны первичным натяжением.

Заключение. Модифицированная наночастицами серебра нить имеет большую биоинертность и вызывает менее выраженную воспалительную реакцию тканей на имплантацию.

Ключевые слова: наночастицы серебра, шовный материал, имплантация, воспаление.

THE EFFECT OF SURGICAL SUTURE MATERIAL MODIFIED WITH SILVER NANO-PARTICLES ON THE COURSE OF INFLAMMATORY WOUND PROCESS *IN VIVO* IN MICROBIAL CONTAMINATION

B. O. Kabeshev, D. A. Zinovkin, D. N. Bontsevich, E. A. Nadyrov

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel
Gomel State Medical University

The aim of the work was to study the effect of new polyamide-based antibacterial surgical sutural material modified with silver nano-particles and obtained by the method of metal and vapour synthesis on the course of inflammatory wound process *in vivo*.

Material and methods. Polyamide threads produced by «Volot» (Russia), Specification 9432–001–24648800–95 and their analogs modified with silver nano-particles were used in the work. Sutural material was implanted into the back muscles of outbred female albino rats. Local inflammatory and tissue reaction was assessed in compliance with State Standard Specification P ISO 10993 «Medical Products. The assessment of the biological effect of medical products».

Results. The research revealed earlier occurrence of the proliferative stage of inflammation when using a modified thread and formation of a well blood-supplied thin connective tissue capsule, which makes it possible to consider this as a precondition for wound healing by primary intention.

Conclusion. The thread modified with silver nano-particles is more bioinert and causes less evident inflammatory response of the tissues to implantation.

Key words: silver nanoparticles, suture material, implantation, inflammation.

Введение

Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) — госпитальные инфекции, возникающие в течение 30 дней после любого класса хирургического вмешательства, а также в течение одного года, если был использован имплантат. Восстановление целостности тканей является неотъемлемым этапом хирургического вмешательства и, не смотря на современное развитие хирургии, достигается в основном путем сшивания. Соответственно почти все операции могут быть отнесены к вмешательствам с оставлением инородных тел (шовного материала) — имплантов. По современным данным, ИОХВ занимают 2–3-е место по частоте среди всех нозокомиальных инфекций и являются самой частой причиной (до 77 %) послеоперационной летальности. Послеоперационные инфекционные осложнения имеют серьезные социально-экономические последствия: смертность, инвалидность, длительная временная нетрудоспособность, удлинение сроков стационарного лечения — и сопряжены с огромными экономическими издержками [1–4].

Наиболее распространенным методом профилактики ИОХВ является системное применение антиинфекционных химиопрепаратов, которое не лишено серьезных негативных моментов. Наиболее значимой проблемой антибиотикопрофилактики является полиэтиологичность и полирезистентность, выделяемой из гнойно-воспалительных очагов микрофлоры, что вызывает определенные трудности в выборе антибактериальных препаратов с целью их профилактического и лечебного применения. В этой связи появился интерес к созданию

шовного материала для локального применения непосредственно в области хирургического вмешательства. Однако доказано, что в присутствии шовного материала количество микроорганизмов, достаточное для клинического проявления ИОХВ, критически снижается. Современная наука объясняет этот факт развитием биопленки. Чувствительность возбудителей, находящихся в биопленке в 100–1000 раз ниже по сравнению с чувствительностью планктонной фазы существования микроорганизмов [5, 6].

Современная хирургия имеет в своем арсенале шовный материал с антибактериальным эффектом. К сожалению, широкого применения в практической хирургии антибактериальные шовные материалы до сих пор не имеют. Одной из причин данного обстоятельства является недостаточная эффективность некоторых из них. Например, такие антимикробные нити, как фторлон с фуразолидоном, летилян с 5-нитрофурил-акролеином, капроид с повидон-йодом не нашли широкого применения. Наиболее часто из хирургического шовного материала с антибактериальным эффектом используют капромед, капрогент, которые содержат гентамицин. Известен экспериментальный шовный материал, содержащий доксициклин и германий-органические соединения. Наиболее изученным антибактериальным агентом, используемым при производстве шовного материала, является триклозан [7].

Кроме того, имеется неоднозначное отношение к самим веществам, обеспечивающим антибактериальный эффект. Так, гентамицин и доксициклин имеют определенные токсические и побочные эффекты. Относительным недостатком существующих антибактериальных

хирургических нитей является то, что антимикробное покрытие резорбируется в короткие сроки и имеет узконаправленное действие. Триклозан — это антисептическое средство, хлоросодержащее производное фенола с известной возможностью превращаться во внешней среде при определенных условиях в диоксин и хлороформ. Триклозан активен в отношении грамположительных и большинства грамотрицательных бактерий, но активность в отношении *Pseudomonas* spp. недостаточна или переменна [8].

Развитие нанотехнологий позволило по-другому взглянуть и выявить новые свойства многих веществ и процессов, происходящих на атомарном и молекулярном уровнях. Так, выяснилось, что известные с давних времен антибактериальные свойства серебра гораздо лучше выражены, если оно находится в виде наночастиц, по сравнению с его ионизированным состоянием. И выражены они в отношении широкого спектра микроорганизмов [9–11]. Этот факт обратил на себя внимание многих исследователей и уже привел к появлению товаров, содержащих с антибактериальной целью наночастицы серебра [12–14]. Закономерно возник интерес к использованию наночастиц серебра в медицине, в профилактике и лечении ИОХВ.

Цель работы

Изучить влияние на течение воспалительного раневого процесса *in vivo* нового антибактериального хирургического шовного материала, полученного путем модификации полиамида наночастицами серебра.

Материалы и методы

Для исследования применяли традиционный шовный материал: полиамидные нити метрического размера 3, условного номера 2/0, производитель «Володь» (РФ) ТУ 9432–001–24648800–95, а также их аналоги, модифицированные наночастицами серебра, полученными методом металло-парового синтеза.

Имплантацию шовного материала проводили в условиях операционной на базе ЦНИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет». Исследование проводили на половозрелых самках белых крыс в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий». Содержание животных соответствует требованиям «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» № 1045–73, утвержденных Главным государственным врачом СССР 06 апреля 1973 года. Для опыта выбирались животные с массой тела от 180 до 220 г. Подбор животных и формирование из них однородных опытных и контрольных групп осуществляли с учетом массы тела (среди животных одной группы

разница в массе не превышала 10 %) и отсутствия различий в поведении и общем состоянии. Исследования проводили согласно «Правилам проведения работ с использованием лабораторных животных», утвержденным Приказом МЗ СССР от 12 августа 1977 г. № 755.

Для проведения опыта сформированы четыре опытных и четыре контрольных группы лабораторных животных, по десять в каждой группе. Опытным группам животных имплантировался инфицированный, модифицированный шовный материал. Контрольным группам животных имплантировался неинфицированный шовный материал. Инфицирование нити достигалось путем погружения нити на 24 часа в суспензию музейного штамма микроорганизма из коллекции АТСС 27853 *Ps.aeruginosa* в условиях термостата. Предварительно производилась стерилизация нитей путем автоклавирования. Имплантация шовного материала производилась в асептических условиях. В качестве анестезиологического пособия использовался ингаляционный наркоз с использованием диэтилового эфира.

После наступления анестезии животное фиксировали в положении лежа на животе. Проводили антисептическую обработку кожного покрова. Формировали продольный разрез кожи по позвоночной линии на протяжении 4–5 см. Далее проводили диссекцию мягких тканей до мышц. Имплантацию шовного материала проводили путем прошивания мышц спины, расположенных паравerteбрально, перпендикулярно относительно хода мышечных волокон, после чего ушивали рану. После имплантации шовного материала, до момента эвтаназии в опытных и контрольных группах проводились такие физиологические исследования, как сравнительная оценка выживаемости, потребления пищи и воды, общего поведения, результатов осмотра, пальпации, интенсивности ответных реакций на внешние раздражители, поведенческие реакции. Через 1, 3, 5 и 10-е сутки из эксперимента выводили по одной опытной и одной контрольной группе животных с последующим забором участка мышечной ткани, содержащего лигатуру, для последующего гистологического исследования. Эвтаназия животных проводилась путем декапитации. Полученные участки тканей фиксировались в течение 24 часов в 10 % растворе формалина забуференного по Лилли. В дальнейшем производилась патогистологическая вырезка и патогистологическая проводка. После чего их заливали парафином в блоки, с которых на микротоме Leica gm 2255 получали срезы толщиной 5–7 мкм. Затем проводили окраску гематоксилином и эозином по стандартной методике. Препараты исследовали на мик-

роскопе Leica DFC-320. Патоморфологическое гистологическое исследование проводилось на базе ЦНИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет». Воспалительная и тканевая реакция тканей области имплантации оценивалась полуколичественным методом в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий», часть 6 «Исследование местного действия после имплантации» [15].

Результаты исследование

До момента эвтаназии, в опытных и контрольных группах не было выявлено различий в таких физиологических характеристиках, как общее поведение, поведенческие реакции, потребление пищи и воды, интенсивность ответных реакций на внешние раздражители. Также не было выявлено отличий при сравнительной

оценке выживаемости. Летальность в обеих группах отсутствовала.

При морфологическом анализе тканей в обеих группах на 1-е сутки эксперимента в местах локализации шовных лигатур развивались альтеративные изменения, обусловленные в значительной степени прямой травмой при прохождении хирургической нити через ткани. В контрольной группе при патоморфологическом исследовании отмечались единичные клетки макрофагального ряда с включениями пигмента. Клетки лимфоплазмочитарного ряда располагались очагово, скоплениями в виде обильных инфильтратов в поле зрения. В экспериментальной группе в области имплантации нити имелись единичные макрофаги, слабо выраженный очаговый лимфоплазмочитарный инфильтрат (таблица 1).

Таблица 1 — Полуколичественная оценка воспаления и тканевой реакции через 24 часа после имплантации шовного материала

Показатель	Капрон, модифицированный НЧС	Обычный капрон
Воспаление (баллы)		
Полиморфноядерные клетки	0	0
Лимфоциты	1	1
Плазматические клетки	1	1
Макрофаги	1	1
Гигантские клетки	0	0
Некроз	1	0
Промежуточный итог (баллы)	4	3
Тканевая реакция (баллы)		
Неоваскуляризация	0	0
Фиброз	0	0
Жировой инфильтрат	0	0
Промежуточный итог (баллы)	0	0
ИТОГ (баллы)	4	3
Сравнительный показатель реакции на имплантацию*	1	

* Сравнительный показатель реакции тканей на имплантацию определяется как разница между итоговым количеством баллов исследуемого и контрольного образцов.

По условиям эксперимента при сравнительном показателе до 2,9 признается раздражающее действие исследуемого образца.

На 3-и сутки в экспериментальной группе отмечалось образование тонкого слоя незрелой грануляционной ткани вокруг покрытой фибрином нити, сохранялся слабо выраженный отек, полнокровие преимущественно сосудов

артериального русла, умеренно выраженная инфильтрация гистиоцитами, плазматическими клетками, лимфоцитами, нейтрофильными лейкоцитами. В контрольной группе на 3-и сутки отмечался умеренно выраженный отек, полнокровие сосудов, выраженная инфильтрация лейкоцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками (таблица 2).

Таблица 2 — Полуколичественная оценка воспаления и тканевой реакции через 3-е суток после имплантации шовного материала

Показатель	Капрон, модифицированный НЧС	Обычный капрон
Воспаление (баллы)		
Полиморфноядерные клетки	1	1
Лимфоциты	1	1
Плазматические клетки	1	1

Окончание таблицы 2

Показатель	Капрон, модифицированный НЧС	Обычный капрон
Макрофаги	1	1
Гигантские клетки	0	0
Некроз	0	1
Промежуточный итог (баллы)	4	5
Тканевая реакция (баллы)		
Неоваскуляризация	1	0
Фиброз	2	3
Жировой инфильтрат	0	0
Промежуточный итог (баллы)	3	3
ИТОГ (баллы)	7	8
Сравнительный показатель реакции на имплантацию*	-1	

* Сравнительный показатель реакции тканей на имплантацию определяется как разница между итоговым количеством баллов исследуемого и контрольного образцов.

В зоне прошивания лигатур на 5-е сутки в контрольной группе при исследовании гистологических срезов наблюдались участки умеренно выраженной некротизации контактирующих с имплантированной нитью тканей. Имелась выраженная лейкоцитарная инфильтрация зон, граничащих с некрозом, с множеством распадающихся нейтрофилов. Диффузно наблюдались единичные макрофаги. Лимфо-макрофагальный инфильтрат в различных участках определялся

от слабой до умеренной плотности. В экспериментальной группе на 5-е сутки в месте имплантации определялась воспалительная реакция продуктивного типа, по типу формирования гранулемы инородных тел, из непрерывного тонкого слоя незрелой соединительной ткани, с пролиферирующими новообразованными радиально расходящимися сосудами и появлением единичных волокон зрелой соединительной ткани, некрозы отсутствовали (таблица 3).

Таблица 3 — Полуколичественная оценка воспаления и тканевой реакции через 5 суток после имплантации шовного материала

Показатель	Капрон, модифицированный НЧС	Обычный капрон
Воспаление (баллы)		
Полиморфоядерные клетки	1	1
Лимфоциты	1	1
Плазматические клетки	1	1
Макрофаги	1	1
Гигантские клетки	0	0
Некроз	0	1
Промежуточный итог (баллы)	4	5
Тканевая реакция (баллы)		
Неоваскуляризация	1	0
Фиброз	2	0
Жировой инфильтрат	0	0
Промежуточный итог (баллы)	3	0
ИТОГ (баллы)	7	0
Сравнительный показатель реакции на имплантацию*	2	

* Сравнительный показатель реакции тканей на имплантацию определяется как разница между итоговым количеством баллов исследуемого и контрольного образцов.

На 10-е сутки у животных экспериментальной группы в месте имплантации определялась тонкая соединительнотканная капсула, в которой между волокнами располагались единичные фиброциты, волокна в месте контакта с имплантатом

имели радиальную структуру, переходя во внешних слоях в пучки коллагеновых волокон. Кровеносные сосуды встречались в количестве 0–1 в 5 полях зрения. Имелась слабо выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

В контрольной группе на 10-е сутки вокруг места имплантации материала имелся грануляционный слой с единичными очагами некроза в зоне непосредственного контакта с имплантантом, представленный незрелой соединительной тканью со слабо выраженным отеком в центре. Инфильтрат был представлен нейтрофильными лейкоцитами (5–10 в поле зрения), при этом в некоторых из них определялись ци-

тологические признаки распада. Отмечались единичные клетки макрофагального ряда с включениями пигмента, морфологически напоминающие гемосидерофаги. Имелись гигантские многоядерные клетки типа Пирогова-Ландханса и «инородных тел», в среднем 3 клетки в поле зрения, лимфоплазмодитарный инфильтрат располагался очагово в виде скоплений клеток (обильные инфильтраты) в поле зрения.

Таблица 4 — Полуколичественная оценка воспаления и тканевой реакции через 10 суток после имплантации шовного материала

Показатель	Капрон, модифицированный НЧС	Обычный капрон
Воспаление (баллы)		
Полиморфноядерные клетки	0	1
Лимфоциты	1	1
Плазматические клетки	1	1
Макрофаги	1	1
Гигантские клетки	0	1
Некроз	0	0
Промежуточный итог (баллы)	4	5
Тканевая реакция (баллы)		
Неоваскуляризация	1	1
Фиброз	1	1
Жировой инфильтрат	0	1
Промежуточный итог (баллы)	2	3
ИТОГ (баллы)	6	8
Сравнительный показатель реакции на имплантацию*	-2	

* Сравнительный показатель реакции тканей на имплантацию определяется как разница между итоговым количеством баллов исследуемого и контрольного образцов

Выводы

1. Модифицированная наночастицами серебра нить имеет большую биоинертность и вызывает менее выраженную воспалительную реакцию по сравнению с немодифицированным шовным материалом.

2. Тканевая реакция на имплантацию шовного материала, модифицированного наночастицами серебра, характеризуется более ранним наступлением пролиферативной стадии воспаления и образованием хорошо кровоснабжаемой тонкой соединительнотканной капсулы, в отличие от шовного материала, не модифицированного наночастицами серебра, что позволяет рассматривать это как предпосылку заживления раны первичным натяжением.

3. Степень выраженности воспаления и особенности тканевой реакции на имплантацию шовного материала на основе полиамида, модифицированного наночастицами серебра, позволяют сделать заключение о его возможном практическом использовании при выполнении различного рода хирургических вмешательствах, в том числе с целью профилактики ИОХВ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Голуб, А. В. Новые возможности профилактики инфекций области хирургического вмешательства / А. В. Голуб // Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 2011. — Т. 13, № 1. — С. 56–66.
2. Гостищев, В. К. Инфекция в хирургии: рук. для врачей / В. К. Гостищев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 768 с.
3. Дарьина, М. Г. Медико-социальная значимость инфекции в области хирургического вмешательства: протоколы заседаний Санкт-Петербургской ассоциации амбулаторных хирургов / М. Г. Дарьина // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. — 2009. — № 2. — С. 48.
4. Зузова, А. П. Инфекции области хирургического вмешательства: общие подходы к антибиотикопрофилактике и терапии / А. П. Зузова // Фарматека. — 2007. — № 4. — С. 67–74.
5. Горбунов, В. А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей гнойно-септических инфекций и оптимизация выбора антимикробных препаратов для терапии и профилактики / В. А. Горбунов // Мед. новости. — 2004. — № 10. — С. 68–71.
6. Изучение антибиотикорезистентности микроорганизмов выделяемых от больных в стационарах Республики Беларусь / В. В. Маркевич [и др.] // Профилактика и лечение госпитальных инфекций. резистентность микроорганизмов к химиопрепаратам: материалы Респ. науч.-практ. конф. — Минск, 2006. — С. 166–176.
7. Мохов, Е. М. Возможности и перспективы применения в хирургии биологически активного шовного материала / Е. М. Мохов, А. Н. Сергеев // Рос. мед. журн. — 2007. — № 2. — С. 18–21.
8. Новые возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии / В. К. Гостищев [и др.] // Хирургия. — 2011. — № 5. — С. 56–60.
9. Барыбин, А. С. Будущее нанотехнологий в медицине: обзор / А. С. Барыбин, И. А. Мальчиков, Н. Н. Александрова // Молекуляр. медицина. — 2010. — № 1. — С. 3–8.

10. Верников, В. М. Наночастицы серебра: использование в пищевых производствах, биологические эффекты / В. М. Верников // *Вопр. детской диетологии*. — 2009. — Т. 7, № 4. — С. 56.

11. Изучение биоцидной активности дезинфицирующего препарата на основе нанокластеров серебра / К. И. Гурин [и др.] // *Дез. дело*. — 2011. — № 4. — С. 30–31.

12. Нано: вверх по лестнице, ведущей вниз / С. А. Усанов [и др.] // *Рецепт*. — 2013. — № 4. — С. 30–37.

13. Раневой процесс: нанобиотехнологии оптимизации / П. Г. Алисов [и др.]; под ред. В. А. Попова. — СПб.: СпецЛит, 2013. — 204 с.

14. Цитотоксичность наночастиц серебра в МТТ-тесте / Е. К. Власенко [и др.] // *Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. посвящ. 20-лет. Гомел. гос. мед. ун-та : в 4-х т.* — Гомель, 2011. — Т. 1. — С. 102–104.

15. Изделия медицинские оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации: ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 : утв. Федеральным агентством по тех. регулированию и метрологии 02.12.2009. — М.: Стандартинформ, 2010. — 23 с.

Поступила 23.04.2014

УДК 616.13/.14-089:616.13-008.21

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВОТОКА НА ДИНАМИКУ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ СОСУДОВ

А. А. Печёнкин, А. А. Лызиков, С. Л. Ачинович, Л. А. Мартемьянова

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Цель: изучить морфофункциональные изменения при применении различного вида пластического материала при включении в артериальный кровоток.

Материалы и методы: в эксперименте применяли различные пластические материалы; в качестве искусственного материала протезов из политетрафторэтилена. В качестве поверхностной аутовены использована большая подкожная вена, в качестве глубокой аутовены — бедренная вена.

Результаты и обсуждение. Получены данные о толщине стенки, площади ядер эндотелия и васкуляризации различных пластических материалов при включении в артериальный кровоток.

Выводы. Бедренная вена обладает более стабильными морфо-функциональными свойствами по сравнению с большой подкожной веной и меньшей склонностью к фиброзу, чем синтетический протез. Это делает ее более перспективным пластическим материалом при проведении брахиоцефальных реконструкций.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, морфометрия, бедренная вена, подкожная вена, политетрафторэтилен.

THE INFLUENCE OF ARTERIAL BLOOD FLOW ON THE DYNAMICS OF STRUCTURAL CHANGES OF VARIOUS PATCH MATERIALS FOR RECONSTRUCTIVE VASCULAR SURGERY

A. A. Pechionkin, A. A. Lyzиков, S. L. Achinovich, L. A. Martemyanova

Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Oncological Clinic

Purpose of research: to study morphologic and functional changes in the application of various patch tissues in the inclusion into the arterial flow.

Material and methods. Various patch tissues were studied in experiments: polytetrafluoroethylene prosthesis was used as an artificial tissue, a major saphenous vein was used as a superficial autologous vein, superficial femoral vein was used as a deep vein.

Results and discussion. Data about wall thickness, area of endothelial nuclei and vascularization of various plastic materials in arterial flow were obtained.

Conclusion. The femoral vein possesses more stable morphological and functional properties in comparison with the major saphenous vein and is less prone to develop fibrosis than vascular prosthesis. It makes the femoral vein a plastic material with good prospects for brachiocephalic reconstructive surgery.

Key words: carotid endarterectomy, morphometry, femoral vein, subcutaneous vein, polytetrafluoroethylene.

Введение

Одной из ведущих причин инвалидности и смертности в мире являются заболевания сердечно-сосудистой системы [1]. Стенозирующие процессы в ветвях дуги аорты, обусловленные атеросклерозом, являются одной из ос-

новных причин данной патологии, так как практически в половине случаев инициируют ишемическое поражение головного мозга.

В Российской Федерации частота ишемических инсультов составляет около 500 случаев на 100 тыс. населения с 40-процентной ле-

тальностью при первичном эпизоде [2]. Нарушения мозгового кровообращения находятся на третьем месте среди причин смертности в США после заболеваний сердца и онкологических заболеваний, 600–700 тыс. человек в год страдают от острых нарушений мозгового кровообращения в этой стране [3]. В США 160 тыс. случаев заканчиваются летальным исходом, а 80 % от выживших остаются инвалидами, требующими пожизненного медицинского обслуживания.

Хирургическое лечение стенозирующих поражений сонных артерий зарекомендовало себя как надежный способ профилактики и лечения хронической цереброваскулярной недостаточности атеросклеротического генеза. Обоснованность и эффективность хирургической коррекции нарушений мозгового кровообращения доказана в многоцентровых кооперативных рандомизированных исследованиях (NASCET, ECST, VACT и ACAS). Хирургическая коррекция выраженных атеросклеротических стенозов сонных артерий не только имеет преимущества перед медикаментозными методами профилактики инсульта, но и улучшает качество жизни больных.

Еще в 1989 году были сформулированы стандарты «качества» выполнения каротидной эндартерэктомии, то есть такие результаты, при которых оперативное лечение при клинически значимых стенозах внутренней сонной артерии оказывается в любом случае предпочтительнее для пациентов — всегда, нежели консервативная терапия.

На сегодняшний момент каротидная эндартерэктомия является самым распространенным хирургическим вмешательством при окклюзирующих поражениях экстракраниальных сосудов. На современном этапе методики оперативного пособия детально отработаны. Однако повторные поражения зоны операции встречаются в широком диапазоне — от 0,9 до 36 %, не зависимо от вида вмешательства и применяемого пластического материала.

По мнению большинства ангиохирургов, основной мерой механической профилактики рестенозов является расширение устья внутренней сонной артерии заплатой после каротидной эндартерэктомии [4]. Основными материалами для пластики сонных артерий являются: большая подкожная вена, политетрафторэтилен, ксеноперикард и дакрон.

Однако на сегодняшний день, несмотря на широкий арсенал применяемых заплат, не существует однозначно приоритетной ткани, так как процент рестеноза колеблется от 4 до 18 % [5, 6]. Одним из ведущих патологических процессов, приводящих к развитию рестенозов, является гиперплазия интимы. Данный процесс активнее всего развивается в

месте соединения тканей с различными свойствами. Взаимодействие сосудистого протеза и артерий хозяина представляет собой не просто механическую комбинацию тканей, а сложный процесс взаимного влияния и структурной перестройки. В связи с этим представляется актуальным не только качественная, но и количественная оценка происходящих процессов. Поэтому знание и прогнозирование происходящих процессов позволяет контролировать адекватность и долговременность функционирования тканей.

При изучении морфологических и морфометрических изменений при применении ауто-трансплантата выявлены структурные и функциональные особенности новообразованных эластических волокон и мембран глубоких вен при включении в артериальный кровоток, а также степень развития неоинтимы

Цель исследования

Описание и морфометрическая оценка изменений, происходящих в различных видах заплатного материала при включении последних в артериальный кровоток.

Материалы и методы

При проведении экспериментальных исследований применяли различные пластические материалы; в качестве искусственного материала — протез из политетрафторэтилена, в качестве поверхностной аутовены была использована большая подкожная вена, в качестве глубокой аутовены — бедренная вена. Исследовали следующие сочетания заплат: артерия — протез, бедренная вена — артерия, артерия — поверхностная вена.

Морфометрические исследования проводили с использованием аппаратно-программного комплекса: микроскоп Olympus CX41 с цифровой камерой Olympus SC20 с разрешением 1596 × 1196 пикселей и пакетом прикладных программ для обработки изображений, при помощи стандартной шкалы насадки окуляра-микрометра на микроскоп при стандартных увеличениях $\times 10$ и $\times 40$. Перед началом исследования мы проводили калибровку сетки окуляра-микрометра с помощью объект-микрометра. При этом одно деление окулярной шкалы было равно 1 мкм при увеличении $\times 10$. Каждый параметр был измерен 10 раз в различных, хаотично выбранных полях зрения.

Статистическая обработка полученной информации производилась с помощью программы «Statistica», 6.0. Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q_{25} ; Q_{75})), сравнительный анализ проводился с использованием метода Краскела-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проводили на экспериментальных животных. Оперативное вмешатель-

ство проводилось 15 беспородным собакам. Средний вес составлял 23 ± 2 кг. Все особи — самцы. Работа выполнялась на базе ЦНИЛ «Белорусская медицинская академия постдипломного образования» в стандартных условиях вивария.

В своих действиях руководствовались документами, регламентирующими экспериментальные исследования: инструкция МЗ Республики Беларусь 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ»; МУ «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» (Руководящий нормативный документ РД-126-91. М., 1992); методические рекомендации «Правила работы с использованием экспериментальных животных» (утв. 16.06.2004г. ректором «Белорусская медицинская академия постдипломного образования»).

Все оперативные вмешательства проводили под комбинированной анестезией: 5% раствор кетамина 6 мг/кг, тиопентал натрия 50 мг/кг, 0,005 % фентанил и 0,25 % дроперидол в соотношении 1:2. Собака помещалась на операционный стол в положении на спине и фиксировалась. Затем операционные поля на шее и лапе выбривались и обрабатывались 5 % спиртовым раствором йода. На бедре и голени производился забор фрагментов поверхностной и глубокой вен длиной 8–10 мм. Сформированы комбинированные заплаты: бедренная вена + поверхностная вена и бедренная вена + ПТФЭ. На шее имплантация комбинированных заплат осуществлялась в общую сонную артерию собак. Раны ушивались послойно, наглухо. Обрабатывались 5 % спиртовым раствором йода. В послеоперационном периоде для профилактики гнойно-септических осложнений

ранева поверхность обрабатывались 5 % спиртовым раствором йода и вводилось внутримышечно антибактериальное средство (6 суток). Забор материала производили через 3, 6, 9 и 12 месяцев после имплантации и направляли на исследование.

Результаты и обсуждение

Патоморфологические изменения стенок комбинированных заплат при включении в артериальный кровоток

Морфологическое исследование заплат напрямую связано с функциональным состоянием сосудистой стенки. При этом большое значение придается состоянию микроциркуляторного русла стенок сосудов. Важную роль в изучении морфологических и функциональных особенностей заплат играет морфометрический метод исследования. Особый интерес представляет изучение применения бедренной вены в качестве пластического материала, так как этому вопросу посвящено небольшое количество исследований.

Морфологическое и функциональное исследование заплат через 3 месяца после имплантации

При изучении образцов сосудистого протеза через 3 месяца установлено, что наибольшая толщина стенки наблюдалась в случае пересадки бедренной вены. Как видно из данных таблицы 1, толщина стенки сосуда в области трансплантата в случае пересадки бедренной вены составила 1364,12 (1158,24–1601,17) мкм ($p = 0,044$). Васкуляризация в стенке искусственного протеза была выражена больше, чем в поверхностной вене и бедренной вене и составила 9,25 (8,79–9,65) % ($p = 0,043$). Площадь ядер эндотелия была наибольшей в бедренной вене (86,5 (77,15–94,48) мкм²), но различия были статистически незначимы ($p=0,056$).

Таблица 1 — Результаты исследования тканей через 3 месяца после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Поверхностная вена, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Бедренная вена, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	p
Толщина стенки сосуда, мкм	831,55 (702,02–960,14)	1140,11 (928,15–1370,45)	1364,12 (1158,24–1601,17)	0,044
Площадь ядер эндотелия, мкм ²	73,68 (59,58–83,29)	61,45 (54,59–68,45)	86,5 (77,15–94,48)	0,056
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	9,25 (8,79–9,65)	5,16 (4,26–6,09)	7,45 (5,85–10,02)	0,043

Морфофункциональная характеристика изучаемых тканей через 6 месяцев после имплантации

В таблице 1.2 отражены морфометрические показатели через 6 месяцев после начала эксперимента. Нами было установлено, что толщина стенки была наибольшей у бедренной

вены (1445,15 (1234,45–1611,24) мкм), а минимальной — у протеза (828,56 (8110,14–835,69) мкм) ($p = 0,025$). Площадь ядер эндотелия была минимальной в поверхностной вене (48,13 (42,11–53,68) мкм²). Васкуляризация была наибольшей в протезе, а минимальной — в подкожной вене.

Таблица 2 — Результаты исследования тканей через 6 месяцев после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Поверхностная вена, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Бедренная вена, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	p
Толщина стенки сосуда, мкм	828,56 (811,14–835,69)	1213,09 (1102,25–1314,48)	1445,15 (1234,45–1611,24)	0,025
Площадь ядер эндотелия, мкм ²	71,14 (65,28–77,45)	48,13 (42,11–53,68)	65,78 (57,45–71,12)	0,031
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	9,25 (7,11–11,28)	5,75 (4,12–6,56)	8,02 (7,12–9,25)	0,039

Морфофункциональная характеристика изучаемых тканей через 9 месяцев после имплантации

Результаты исследования через 9 месяцев после имплантации приведены в таблице 3: толщина стенки искусственного протеза (1396,89 (1231,14–1561,91) мкм) была больше, чем через 6 месяцев (828,56 (811,14–835,69) мкм), но фиброзные изменения были более выраженными. В стенке искусственного протеза отмечалось уменьшение васкуляризации (5,95 (4,99–6,85) %) по сравнению с 9,25 (7,11–11,28) % в 6 месяцев; при этом васкуляризация бедренной вены через 9 месяцев составила 7,12 (5,21–9,01) %, что незначительно отличается от показателя васкуляризации бедренной вены через 6 месяцев (8,02 (7,12–9,25)), (p = 0,045). Новообразованная соединительная ткань по периферии и в порах полимерного искусственного протеза через 9 месяцев отличалась повышенным количеством жирового компонента, истончением капсулы по периферии искус-

венного протеза, уменьшением количества новообразованных капилляров. Таким образом, через 9 месяцев после имплантации более оптимальное соотношение между толщиной и васкуляризацией стенки сосуда, количеством гладкомышечных клеток, наличием иммунокомпетентных клеток определялось в бедренной вене. В ней же определялись менее выраженные дистрофические изменения, фиброз и гиалиноз сосудистых структур по сравнению с искусственным протезом и большой подкожной веной.

При сравнительном анализе исследуемых групп мы выяснили, что наибольшей толщиной обладала большая подкожная вена (1711,24 (1474,12–1958,35) мкм), а наименьшей — протез (1396,89 (1231,14–1561,91) мкм, p = 0,042) (рисунок 1).

В подкожной вене определялась наибольшая площадь ядер эндотелия (126,86 (118,94–134,71) мкм²), а наименьшая площадь ядер эндотелия была выявлена у полимерного протеза (109,56 (95,02–124,04) мкм²).

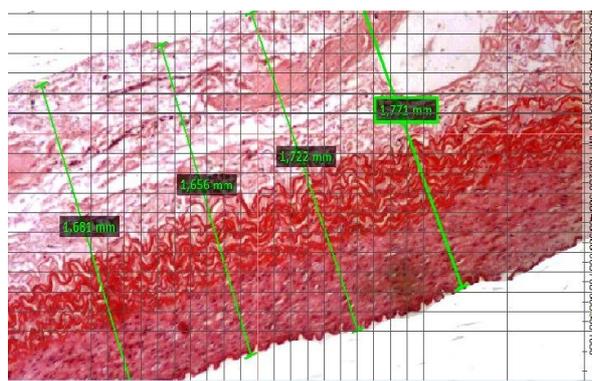


Рисунок 1 — Морфометрическое исследование стенки поверхностной вены. Поверхностная вена через 9 месяцев после трансплантации. Окраска: гематоксилином и эозином. Объектив 4.

Таблица 3 — Результаты исследования тканей через 9 месяцев после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Поверхностная вена, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Бедренная вена, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	p-level
Толщина стенки сосуда, мкм	1396,89 (1231,14–1561,91)	1711,24 (1474,12–1958,35)	1649,19 (1394,06–1904,21)	0,042
Площадь ядер эндотелия, мкм ²	109,56 (95,02–124,04)	126,86 (118,94–134,71)	119,44 (110,21–128,62)	0,039
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	5,95 (4,99–6,85)	4,86 (4,22–5,42)	7,12 (5,21–9,01)	0,045

Морфофункциональная характеристика изучаемых тканей через 12 месяцев после имплантации

Результаты измерений приведены в таблице 4. Через 12 месяцев после имплантации толщина стенки синтетического искусственного протеза была меньше (1269,5 (1094,12–1444,26) мкм), чем через 9 месяцев (1396,89 (1231,14–1561,91) мкм) ($p = 0,039$). Васкуляризация протеза (5,9 (4,91–6,89) %) была меньше, чем в поверхностной (6,42 (5,59–7,11) %) и бедренной вене (8,25 (6,18–10,22) %) ($p = 0,045$). Через 12 месяцев после имплантации фиброзные изменения в протезе были более выраженными, чем через 9 месяцев.

Максимальная толщина стенки была у бедренной вены (1612,41 (1356,24–1868,45) мкм), минимальная (1269,5 (1094,12–1444,26) мкм) — у искусственного протеза ($p = 0,041$). Наибольшая площадь ядер эндотелия, связанная с повышенной пролиферативной активностью, определялась у поверхностной вены (111,4 (102,9–119,46) мкм²), а наименьшая — у искусственного протеза (95,34 (80,28–110,46) мкм²) ($p = 0,048$). Васкуляризация в большей степени была выражена в бедренной вене (8,25 (6,18–10,22) %), в меньшей степени (5,9 (4,91–6,89) %) — у искусственного протеза.

Таблица 4 — Результаты исследования тканей через 12 месяцев после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Поверхностная вена, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Бедренная вена, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	p
Толщина стенки сосуда, мкм	1269,5 (1094,12–1444,26)	1495,78 (1230,67–1760,41)	1612,41 (1356,24–1868,45)	0,041
Площадь ядер эндотелия, мкм ²	95,34 (80,28–110,46)	111,4 (102,9–119,46)	104,12 (98,23–109,55)	0,048
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	5,9 (4,91–6,89)	6,42 (5,59–7,11)	8,25 (6,18–10,22)	0,045

Заключение

Исходя из анализа пролиферативной активности изучаемых тканей, можно утверждать, что процесс артериализации бедренной вены завершается через 6 месяцев после включения в артериальное русло, после чего толщина стенки стабилизируется, тогда как ремоделирование поверхностной вены продолжается до 1 года с момента имплантации. Васкуляризация искусственного протеза достигает своего пика к 6 месяцам после имплантации, после чего начинает преобладать замещение сосудистых элементов фиброзной тканью, что может свидетельствовать об инволюции псевдоинтимы. Таким образом, бедренная вена быстрее адаптируется к воздействию артериального давления и менее склонна к развитию гиперплазии интимы или ее деградации на протяжении длительного времени, чем сравниваемые ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group // *Lancet*. — 1991. — Vol. 337. — P. 1235–1243.
2. Покровский, А. В. Что влияет на стандарты «качества» выполнения каротидной эндартерэктомии? / А. В. Покровский, Д. Ф. Белоярцев, Р. В. Колосов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2003. — Т. 9, № 3. — С. 80–87.
3. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325, № 7. — P. 445–453.
4. Сравнительный анализ отдаленных результатов каротидной эндартерэктомии в зависимости от методики операции / А. В. Покровский [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 93–101.
5. Restenosis after carotid endarterectomy: significance of newly acquired risk factors / F. Fluri [et al.] // *Eur J Neurol*. — 2010. — Mar; 17(3). — P. 493–498.
6. Schanzer, A. Restenosis after carotid endarterectomy performed with routine intraoperative duplex ultrasonography and arterial patch closure: a contemporary series / A. Schanzer [et al.] // *Vasc. Endovasc. Surg.* — 2007. — Vol. 41 (3). — P. 200–205.

Поступила 18.04.2014

УДК 614.876.06.:621.039.58

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАДИОАКТИВНОЙ ЗАГРЯЗЕННОСТИ ЛЕСНОЙ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ ¹³⁷Cs И СРЕДНЕЙ ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА ЗА СЧЕТ ЕЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ

М. А. Шабалева, Н. И. Булко, А. К. Козлов

Гомельский государственный медицинский университет
Институт леса НАН Беларуси, г. Гомель

Разработана экспоненциальная модель многолетней динамики накопления ¹³⁷Cs плодовыми телами белого гриба. Установлена взаимосвязь поглощения радионуклида лесной пищевой продукцией с метеорологическими факторами: обратно пропорциональная между количеством осадков и накоплением ¹³⁷Cs и прямо пропорциональная между температурой и поглощением ¹³⁷Cs грибами. Предложен метод биоиндикации для прогнозной оценки накопления ¹³⁷Cs ягодами черники на основе данных по загрязненности вегетативной

массы черники за месяц до плодоношения. На основе средних показателей накопления ^{137}Cs в грибах для различных лесхозов Гомельского ГПЛХО проведена прогнозная оценка дозы внутреннего облучения населения за счет употребления лесной пищевой продукции.

Ключевые слова: лесная пищевая продукция, грибы, ягоды, коэффициент перехода, ^{137}Cs , прогнозирование накопления ^{137}Cs лесной пищевой продукцией, доза внутреннего облучения.

PREDICTION FOR ^{137}CS RADIOACTIVE CONTAMINATION OF FOREST FOOD PRODUCTS AND AVERAGE INTERNAL DOSE OF ORGANISM EXPOSURE DUE TO THEIR CONSUMPTION

M. A. Shabaleva, N. I. Bulko, A. K. Kozlov

**Gomel Medical University
Forest Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel**

An exponential model of the long-term dynamics of ^{137}Cs accumulation by fruit bodies of *Boletus edulis* has been developed. The interrelation of the radionuclide intake by forest food products with meteorological factors was established (it was inversely proportional between precipitation and ^{137}Cs accumulation and directly proportional between temperature and ^{137}Cs accumulation by mushrooms). A method of bioindication for the prognostic assessment of ^{137}Cs accumulation by blueberries was proposed on the basis of the data on contamination of blueberry vegetative mass within a month before the fruiting. On the basis of the average indices of ^{137}Cs accumulation by mushrooms for various forestries of Gomel region, we made the prognostic assessment of the internal dose of the population due to the consumption of forest food products.

Key words: forest food products, mushrooms, berries, transfer factor, ^{137}Cs , prediction of ^{137}Cs accumulation by forest food products, internal dose.

Введение

Для оценки возможного вклада лесной пищевой продукции в формирование внутренней дозы облучения человека особое значение имеет достоверное прогнозирование уровня загрязненности грибов и ягод ^{137}Cs .

В то же время согласно современным представлениям долговременный прогноз накопления радионуклидов «дарами леса», базирующийся на адекватных моделях их многолетнего поступления в лесную пищевую продукцию, является достаточно сложной задачей. Если для ягод (черники, земляники) имеются экспоненциальные модели, описывающие многолетнюю динамику поступления в них ^{137}Cs [1], то накопление радионуклидов грибами характеризуется очень сильной вариабельностью. Для грибов достаточно сложно выделить определенный тренд, описывающий изменение их загрязненности с течением времени. А. Н. Переволоцким разработана аддитивно-мультипликативная зависимость КП ^{137}Cs в плодовые тела грибов с течением времени, которая учитывает циклические изменения поступления радионуклида в грибы [1]. Однако автором подчеркивается предварительный характер данной модели и необходимость анализа большего объема данных за более продолжительный период исследований для достоверного математического описания поведения ^{137}Cs в системе «почва – плодовые тела грибов».

По данным немецких ученых, прогноз содержания ^{137}Cs в грибах должен базироваться на оценке глубины залегания их мицелия в

лесной подстилке. В частности, у видов грибов, мицелий которых находится в ее верхних слоях, в 2011 г. удельная активность ^{137}Cs составит лишь 1 % от первоначальной, тогда как у видов, мицелий которых частично находится в подстилке, частично в минеральных слоях почвы, составит 140 % [2].

Важнейшую роль для краткосрочного прогнозирования поступления радионуклидов в лесную пищевую продукцию имеет оценка взаимосвязи накопления ^{137}Cs грибами и ягодами с метеорологическими условиями. Однако на это в настоящее время отсутствует единый взгляд. Согласно данным одних исследователей [3–5] содержание радионуклида в плодовых телах грибов положительно коррелирует с суммой выпавших осадков. При этом в отдельных работах выделяются оптимальные погодные условия, обеспечивающие максимальный уровень накопления ^{137}Cs в грибах [6]. Делается предположение о том, что наиболее благоприятные условия роста грибов обеспечивают их максимальную урожайность и определяют наибольшее накопление ими радиоактивных элементов [1].

Аналогичные исследования проводились и для травянистых растений, в том числе и ягодных. В работах Н. В. Елиашевич [2], А. А. Орлова [7] утверждается о положительной корреляционной связи осадков с уровнем накопления ^{137}Cs растениями и отрицательной — с температуры. Однако в опытах, проведенных с однолетними сельскохозяйственными культурами Л. А. Перихом и И. Т. Моисеевым [8] при-

водятся противоположные данные. Вполне вероятно, что связь между погодными факторами и накоплением ^{137}Cs ягодами и грибами носит не прямой характер: максимальное накопление радионуклидов происходит при определенном сочетании погодных факторов, отклонение от которого приводит к более низкому или высокому поглощению радиоактивных элементов грибами и ягодами.

Цель исследования

Конкретизация имеющейся информации по долговременному поступлению ^{137}Cs в отдельные виды лесной пищевой продукции и разработка методов возможного краткосрочного и долговременного прогнозирования загрязненности лесных грибов и ягод, в том числе с учетом метеорологических факторов, а также дозы внутреннего облучения населения за счет употребления «даров леса».

Материал и методы

Объект исследования — лесная пищевая продукция, отобранная на территории Гомельского ГПЛХО в насаждениях с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs до 2 Ки/км² (74 кБк/м²), где в соответствии с существующими Правилами ведения лесного хозяйства в зонах радиоактивного загрязнения [9] разрешен сбор дикорастущих съедобных ягод и средненакапливающих радионуклиды грибов.

Проводилось исследование наиболее распространенных и наиболее важных с точки зрения питательной ценности видов грибов и ягод. Работы проводились на территории 15 лесхозов Гомельской области в 64 лесных кварталах 15 лесничеств с охватом 179 выделов.

Пробы грибов и ягод доставлялись для измерений в день отбора.

Для оценки влияния погодных факторов на накопление ^{137}Cs плодовыми телами лисички, белого гриба и подберезовика проводился анализ ежемесячного количества осадков за период с июня по август в течение 2006–2009 гг. для каждого лесхоза Гомельской области, на территории которых имеются метеорологические станции.

Коэффициенты перехода ^{137}Cs (КП) из почвы в ягоды или плодовые тела грибов рассчитывались по формуле:

$$\text{КП} = (A_{\text{уд}}/A_{\text{пов}}), 10^{-3} \text{ м}^2/\text{кг}, \quad (1)$$

где: $A_{\text{уд}}$ — удельная активность ^{137}Cs в пробе ягод или грибов, Бк/кг;

$A_{\text{пов}}$ — плотность загрязнения почвы цезием-137, кБк/м².

В ходе статистической обработки установлено, что распределения изучаемых признаков отличаются от нормальных (в соответствии с рассчитанными коэффициентами Шапиро-Уилка). В большинстве случаев имели место лог-нормальные распределения. В этой связи исходные данные были прологарифмированы.

Дальнейшая обработка осуществлялась с помощью корреляционного анализа с использованием программы «Statistica», 8,0.

Прогнозирование дозы внутреннего облучения за n -й год после начала обследования ПНЭД^{int}_{НП} за счет употребления грибов населением осуществлялось по формуле (1) в соответствии с [10]:

$$\begin{aligned} \text{ПНЭД}_{\text{НП}}^{\text{int}}(n) = & \sum V_p^{\text{эф}} \times K_p \times \sum \text{КП}(0) \times \delta_0^k \times \\ & \times [\alpha_{1,p}^j \times \exp(-0,693 \times (n-1)/T_{1,kp}^{\text{эф}}) + \alpha_{2,p}^j \times \\ & \times \exp(-0,693 \times (n-1)/T_{2,kp}^{\text{эф}})] (\alpha \times dk_{\text{дет}}^{\text{дет}} + \\ & + (1-\alpha) \times dk_{\text{взр}}^{\text{взр}}); \text{ мЗв/год} \quad (2) \end{aligned}$$

где: $\sum V_p^{\text{эф}}$ — годовое потребление p -го пищевого продукта, кг/год (согласно статистическим данным Продовольственной и сельскохозяйственной организации [11] в Беларуси 5,8 кг/год);

K_p — коэффициент снижения содержания k -го радионуклида в готовом p -м пищевом продукте по сравнению с исходным вследствие его кулинарной обработки;

δ_0^k — средняя плотность загрязнения почв k -м радионуклидом, кБк/м²;

$\alpha_{1,p}^j$ и $\alpha_{2,p}^j$ — коэффициенты, лет;

$T_{1,kp}^{\text{эф}}$ и $T_{2,kp}^{\text{эф}}$ — соответственно «быстрый» и «медленный», эффективные периоды полуочищения p -го пищевого продукта от k -го радионуклида за счет радиоактивного распада последнего и природного самоочищения данного продукта со временем от этого химического элемента;

$dk_{\text{дет}}^{\text{дет}}$ и $dk_{\text{взр}}^{\text{взр}}$ — дозовые коэффициенты для пищевого поступления k -го радионуклида в организм детей и взрослых соответственно, мЗв/Бк;

n — порядковый номер года (1, 2 и т. д.).

Результаты и обсуждение

Для долгосрочного прогноза накопления ^{137}Cs грибами необходима оценка многолетней динамики потребления радионуклида. Однако проведенный анализ данных за 4-летний период исследований не позволяет установить значимого тренда варьирования содержания радионуклида в плодовых телах грибов. В этой связи для построения модели, описывающей многолетнюю динамику накопления ^{137}Cs грибами, были использованы данные А.Н. Переловского [1], полученные за 1990–2000 гг. исследований для белого гриба. К этим показателям были добавлены результаты, полученные нами за 2006–2009 гг. На основании имеющихся данных в наиболее общем виде накопление ^{137}Cs белым грибом можно описать с помощью экспоненциальной модели:

$$\text{Кп} = 14,52e^{-0,24 \times t} + 12,81e^{-0,005 \times t} \quad (3),$$

где: t — время с начала наблюдений (1990 года), лет.

Критерий χ^2 для этой модели равен 10,4 при $p < 0,49$ (число степеней свободы $n = 12$). Коэффициент корреляции предсказанных и на-

блюдаемых значений достоверен ($r = 0,69$, $r^2 = 0,48$), ошибка прогнозирования 11,9%.

На рисунке 1 показаны имеющиеся данные по фактическим и полученным с помощью модели значениям накопления ^{137}Cs плодовыми телами белого гриба. Видно, что в 2008 г. наблюдается существенное превышение КП ^{137}Cs в белый гриб относительно значения, полученного из модели. Известно, что при анализе

многолетней динамики накопления радионуклидов грибами отклонения от однонаправленного тренда изменения данного показателя чаще всего объясняются влиянием погодных факторов [1]. Поэтому полученное в настоящих исследованиях превышение КП ^{137}Cs обусловлено тем, что в 2008 г. наблюдалось аномально низкое количество осадков в мае и июне на фоне значительного их количества в сентябре.

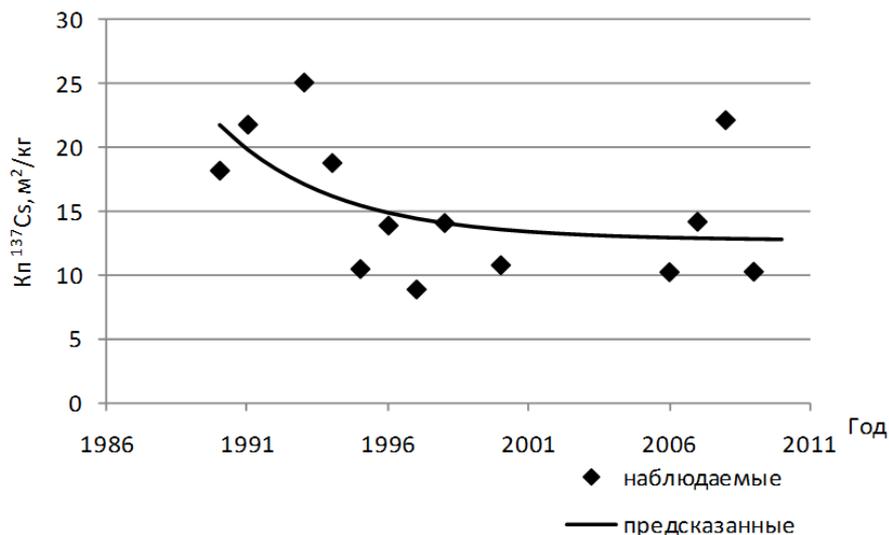


Рисунок 1 – Многолетняя динамика накопления ^{137}Cs плодовыми телами белого гриба

В этой связи среди факторов, оказывающих выраженное воздействие на интенсивность поглощения ^{137}Cs грибами с годами, следует выделить метеорологические параметры, которые в значительной степени обеспечивают уровень увлажненности почвы и интенсивность физиологических процессов в мицелии грибов и фитомассе травянистых растений. В то же время, принимая во внимание метеорологические показатели вегетационного сезона, можно проводить краткосрочную предвари-

тельную прогнозную оценку загрязненности ^{137}Cs лесной пищевой продукции.

Наиболее существенным фактором, определяющим продуктивность грибов, является количество выпавших осадков [12]. Очевидно, что данный показатель оказывает влияние и на интенсивность поглощения ^{137}Cs грибами.

В таблице 1 приведены полученные значения коэффициента корреляции между отдельными метеорологическими показателями и накоплением ^{137}Cs в плодовых телах грибов и ягодах черники.

Таблица 1 — Показатели корреляционной связи между отдельными метеорологическими факторами и накоплением ^{137}Cs в лесной пищевой продукции

Название гриба, ягод	Сопоставляемые показатели	Коэффициент корреляции, $r(X,Y)$	Коэффициент детерминации, r^2	Критерий Стьюдента, t	Уровень достоверности, p
Белый гриб	Осадки за вегетационный период (до 515 мм) — КП	-0,51	0,26	-2,54	0,020
	Температура в августе (выше 18 °С) — КП	0,60	0,36	2,79	0,015
Лисичка	Средняя температура в июле-августе (выше 17 °С) — КП	0,64	0,41	3,57	0,002
Подберезовик	Осадки в сентябре — КП	-0,52	0,27	-2,59	0,018
	Температура в июле — КП	-0,51	0,26	-2,47	0,025
Черника	Осадки в июле (до 90 мм) — КП	0,88	0,78	4,17	0,009
	Осадки в июле (свыше 165 мм) — КП	0,78	0,61	2,78	0,039

Так, для белого гриба определена обратно пропорциональная связь с количеством осадков в мае ($r = -0,51$). Однако данная связь прослеживается лишь при суммарном количестве осадков до 515 мм в месяц. При более высоких показателях суммы выпавших осадков четкого обратно пропорционального влияния данного показателя на накопление радионуклида в плодовых телах белого гриба не прослеживается. Возможно, в данном случае наблюдается два взаимно противоположных влияния, проявляющихся в различных диапазонах количества выпавших осадков. С одной стороны, в соответствии с предположениями Н. Е. Зарубиной [13] при увеличении суммы осадков возможно вымывание радионуклида из грибного мицелия, а также «разбавление» содержания ^{137}Cs в мицелии за счет роста грибных гиф при подходящих погодных условиях. С другой стороны, слишком высокое количество влаги в почве приводит к возрастанию подвижности и доступности содержащегося в почве ^{137}Cs и его накопления грибами.

Также установлено, что при увеличении температуры в августе выше 18°C наблюдается ее прямо пропорциональное влияние на накопление ^{137}Cs в плодовых телах белого гриба. (В то же время не выявлено влияние более низких температур на поглощение радионуклида).

В отношении лисички установлена прямо пропорциональная связь между накоплением ^{137}Cs ее плодовыми телами и средней температурой воздуха в июле-августе. Однако, выраженное влияние температуры начинает проявляться лишь при ее показателях выше 17°C .

Для подберезовика определена достоверная обратно пропорциональная связь между содержанием радионуклида в плодовых телах и суммарным количеством осадков в сентябре ($r = -0,52$), а также среднемесячной температурой в июле ($r = -0,51$).

Установлено достаточно сложное влияние суммарного количества осадков в июле на накопление ^{137}Cs ягодами черники. Определены достоверные коэффициенты прямой корреляции между этими показателями при невысоком количестве осадков (до 90 мм в месяц) и, наоборот, при очень высоком его уровне (свыше 165 мм). Суммарное количество осадков в диапазоне от 90 до 165 мм не оказывает достоверного воздействия на поглощение радионуклида ягодами черники.

В целом проведенные исследования подтвердили неоднозначное влияние метеорологических показателей на поглощение радионуклидов лесной пищевой продукцией. Среди наиболее четких тенденций, необходимых для краткосрочного прогноза радиоактивной загрязненности «даров леса», следует выделить влияние

повышения температуры воздуха в течение вегетационного сезона на усиление поступления радионуклидов в грибы и ягоды, а также увеличения количества осадков на снижение накопления ^{137}Cs грибами. Однако повышение количества осадков определяет уменьшение накопления радионуклидов в грибах лишь в определенном диапазоне: выпадение осадков свыше 165 мм в месяц может способствовать усилению поглощения ^{137}Cs плодовыми телами грибов.

Достоверный краткосрочный прогноз загрязненности ^{137}Cs ягод черники осуществляется на основании измерения удельной активности вегетативной массы растений накануне созревания ягод на основе метода биоиндикации. Уравнения зависимости удельной активности (А) ^{137}Cs в ягодах черники от листьев за месяц до массового созревания ягод в разных типах лесорастительных условий будут иметь следующий вид:

$$\text{в } A_2 \text{ — } A_{\text{ягод}} = 0,0917A_{\text{листьев}} + 56,598; \quad (1)$$

$$\text{в } A_3 \text{ — } A_{\text{ягод}} = 0,0938A_{\text{листьев}} + 63,223; \quad (2)$$

$$\text{в } B_3 \text{ — } A_{\text{ягод}} = 0,1105A_{\text{листьев}} + 0,6596. \quad (3)$$

Для верификации полученных зависимостей были использованы данные о накоплении ^{137}Cs в вегетативных и генеративных органах черники в трех лесхозах Гомельского ГПЛХО за 2010 год. При оценке фактических и ожидаемых удельных активностей ^{137}Cs в ягодах черники при помощи парного критерия Вилкоксона установлено, что достоверные различия между сравниваемыми данными отсутствуют ($n = 16$, $n_T = 48 > 30$ при $p = 5\%$). Коэффициент корреляции данных рядов ($r = 0,82 \pm 0,15$) характеризуется высоким уровнем значимости (0,001), что говорит о достаточно тесной их связи. Средняя ошибка составляет 15,5%.

Согласно общепринятой методике [10], прогнозная оценка внутренней дозы облучения населения за счет лесной пищевой продукции базируется на усредненных для почв разного типа данных по коэффициентам перехода ^{137}Cs в плодовые тела грибов. В настоящем исследовании были использованы имеющиеся показатели для каждого из обследованных лесхозов Гомельского ГПЛХО, полученные за 4-летний период (таблица 2).

Из данных таблицы 2 видно, что максимальная внутренняя доза будет наблюдаться на территории Чечерского, Лельчицкого и Ветковского лесхоза, где получены самые высокие на территории Гомельского ГПЛХО показатели загрязненности лесной пищевой продукции в разрешенных для заготовки зонах.

В то же время необходимо отметить, что прогноз загрязнения лесной пищевой продукции ^{137}Cs и внутренней дозы облучения за счет ее употребления должен корректироваться с учетом погодных условий конкретного года в соответствии с полученными закономерностями.

Таблица 2 — Прогноз внутренней дозы облучения населения за счет потребления грибов, мЗв/год

Годы	Лесхозы							
	Буда-Кошелевский	Ветковский	Гомельский	Чечерский	Ельский	Лельчицкий	Мозырский	Наровлянский
2009	0,028	0,102	0,062	0,172	0,072	0,109	0,079	0,087
2010	0,027	0,098	0,060	0,165	0,070	0,104	0,076	0,083
2011	0,026	0,094	0,057	0,158	0,067	0,100	0,073	0,080
2012	0,025	0,090	0,055	0,152	0,064	0,096	0,070	0,077
2013	0,024	0,086	0,053	0,146	0,062	0,092	0,067	0,074
2014	0,023	0,083	0,051	0,140	0,059	0,089	0,064	0,071
2015	0,022	0,080	0,049	0,134	0,057	0,085	0,062	0,068
2016	0,021	0,076	0,047	0,129	0,054	0,082	0,059	0,065
2017	0,020	0,073	0,045	0,124	0,052	0,078	0,057	0,063
2018	0,019	0,070	0,043	0,119	0,050	0,075	0,055	0,060
2019	0,019	0,068	0,041	0,114	0,048	0,072	0,052	0,058
2020	0,018	0,065	0,040	0,110	0,046	0,069	0,050	0,055
2021	0,017	0,062	0,038	0,105	0,044	0,067	0,048	0,053
2022	0,016	0,060	0,037	0,101	0,043	0,064	0,046	0,051
2023	0,016	0,057	0,035	0,097	0,041	0,061	0,045	0,049
2024	0,015	0,055	0,034	0,093	0,039	0,059	0,043	0,047
2025	0,015	0,053	0,032	0,089	0,038	0,057	0,041	0,045

Заключение

Результаты проведенных исследований и имеющиеся научные данные позволили разработать экспоненциальную модель накопления ¹³⁷Cs плодовыми телами белого гриба, которая может быть использована для долгосрочного прогнозирования загрязненности белого гриба радионуклидом.

Долговременный и краткосрочный прогноз накопления радионуклидов лесной пищевой продукцией должен учитывать влияние метеорологических факторов на поступление ¹³⁷Cs в плодовые тела грибов и ягод. Установлена обратно пропорциональная связь количества осадков и накопления радионуклида в белом грибе и подберезовике ($r = -0,51-0,52$), однако для белого гриба данная закономерность прослеживается лишь при суммарном количестве осадков до 515 мм в месяц. Определено прямо пропорциональное влияние температуры в июле-августе на накопление ¹³⁷Cs в плодовых телах белого гриба, лисички, подберезовика. Для белого гриба и лисички данная взаимосвязь наблюдается лишь при температуре выше +18 °C ($r = -0,60$). Для черники установлена прямая связь количества выпавших осадков и накопления ¹³⁷Cs в ягодах ($r = 0,8$), однако данная зависимость прослеживается лишь в диапазоне осадков до 99 мм и свыше 165 мм.

Для прогнозирования накопления ¹³⁷Cs в ягодах черники предложен метод биоиндикации на основе полученных за месяц до массового созревания ягод данных по загрязнению вегетативной массы.

На основе имеющихся данных по среднему накоплению ¹³⁷Cs грибами на территориях

различных лесхозах Гомельского ГПЛХО проведена прогнозная оценка внутренней дозы облучения населения за счет их потребления. Наиболее высокие показатели дозы получены для Чечерского, Лельчицкого и Ветковского лесхоза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Переволоцкий, А. Н.* Распределение ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr в лесных биогеоценозах / А. Н. Переволоцкий. — Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2006. — 255 с.
2. *Елиашевич, Н. В.* О метеогенной изменчивости содержания ¹³⁷Cs в наземной части растений автоморфных почв / Н. В. Елиашевич // Докл. НАН Беларуси. — 2000. — Т. 44, № 2. — С. 87–90.
3. *Кучма, Н. Д.* Накопление радионуклидов пищевой продукцией леса / Н. Д. Кучма, С. М. Бидна // Наука. Чернобыль-97: Тез. докл. науч.-прак. конф., Киев, 11–12 февраля 1998 г. — Киев, 1998. — С.99.
4. *Щеглов, А. И.* Биогеохимия техногенных радионуклидов в лесных экосистемах / А. И. Щеглов. — М.: Наука, 1999. — 268 с.
5. *Федоров, В. Н.* Аккумуляция радионуклидов в плодовых телах макромицетов / В. Н. Федоров, Н. В. Елиашевич // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2000. — Т. 40, № 6. — С. 702–709.
6. *Елиашевич, Н. В.* Погода и содержание ¹³⁷Cs в наземной части растений / Н. В. Елиашевич // Радиоактивность при ядерных взрывах и авариях: Тез. докл. на междунар. конф. — СПб.: Гидрометеониздат, 2000. — С. 288.
7. *Орлов, А. А.* О метеогенной изменчивости содержания ¹³⁷Cs в чернике по многолетним данным 1991–2003 гг. / А. А. Орлов // Сб. науч. тр. / Ин-т леса НАН Беларуси. — Гомель, 2004. — Вып.61: Проблемы лесоведения и лесоводства. — С. 239–243.
8. *Рерих, Л. А.* Влияние основных агрометеорологических факторов на поступление радиоцезия в растения / Л. А. Рерих, И. Т. Моисеев // Агрохимия. — 1989. — № 10. — С. 96–99.
9. Правила ведения лесного хозяйства в зонах радиоактивного загрязнения (в редакции постановления Министерства лесного хозяйства Республики Беларусь от 10 апреля 2009 г. №11). — Введ 15.01.2001. — Мн.: Комитет лесного хозяйства при Совете Министров Республики Беларусь, 2002. — 99 с.
10. Прогноз доз облучения населения радионуклидами цезия и стронция при их попадании в окружающую среду: Методические указания МУ 2.6.1.2222-07. — Введ. 18.09.07. — Москва: Комиссия по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию при Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол от 29.03.07 № 1), 2007. — 15 с.

11. FAOSTAT[Электронный ресурс] / Food and agriculture organization of the United Nations. — Электрон. дан. — Режим доступа: <http://faostat.fao.org/de-fault.aspx?alias=faostatclassic>, свободный. — Загл. с экрана.

12. Музыка, С. М. Метеорологические закономерности биологической продуктивности макромицетов / С. М. Музыка // Макромицеты бореальной зоны: всероссийская науч.-практ. конф.:

11–13 марта 2009 года / Сиб. гос. технол. ун-т. — Красноярск: СибГТУ, 2009. — С. 2–5.

13. Зарубина, Н.Е. Влияние количества атмосферных осадков и температуры воздуха на накопление ^{137}Cs высшими грибами / Н. Е. Зарубина // Ядерная физика та энергетика. — 2012. — Т. 13, № 4. — С. 408–412.

Поступила 12.05.2014

УДК 616-092.18:577.127.4:591.463.1/2

СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА СПЕРМАТОЗОИДОВ И МОРФОЛОГИИ СЕМЕННИКОВ КРЫС

К. А. Кидун, Е. К. Солодова, Т. С. Угольник, Р. В. Дорошенко

Гомельский государственный медицинский университет

Имобилизационный стресс оказывает одновременно физический и психоэмоциональный эффект на животных. Многими авторами отмечено негативное влияние данного вида стресса на состояние мужской репродуктивной системы. В настоящей работе показано негативное влияние кратковременной иммобилизации (3 часа) на состояние антиоксидантного статуса сперматозоидов и морфологии семенников крыс. Исследование проведено на 24 половозрелых самцах беспородных белых крыс. У крыс опытной группы ($n = 11$) было выявлено снижение антиоксидантного статуса сперматозоидов. У животных, перенесших иммобилизационный стресс, отмечались морфологические изменения в семенниках: снижение диаметра извитых семенных канальцев и толщины герминативного слоя, а также нарушение мейотического деления развивающихся половых клеток.

Ключевые слова: крысы, иммобилизационный стресс, семенники, извитые семенные канальцы, антиоксидантный статус, окислительный стресс морфология.

STRESS-INDUCED CHANGES OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SPERM AND MORPHOLOGY OF TESTIS

K. A. Kidun, E. K. Solodova, T. S. Ugolnik, R. V. Doroshenko

Gomel State Medical University

Immobilization stress has physical and psycho-emotional effect on animals. Numerous authors noted the negative impact of this type of stress on the state of the male reproductive system. The present work shows the negative impact of short-term immobilization (3 hours) on the state of the sperm antioxidant status and the morphology of rats testis. The study was conducted on 24 sexually mature male outbred albino rats. The rats of the experimental group ($n = 11$) showed a reduction in the antioxidant status of the sperm. The animals exposed to immobilization stress observed morphological changes in the testis: reduced diameter of seminiferous tubules and thickness of the germinal layer, as well as violation of meiotic division in developing germ cells.

Key words: rats, immobilization stress, testis, seminiferous tubules, antioxidant status, oxidative stress, morphology.

Введение

Стресс является неспецифическим общим ответом организма на действие различных повреждающих факторов, угрожающих гомеостазу [1, 18]. Согласно работам Г. Селье, при стрессе происходит активация систем нейро-гуморальной регуляции под влиянием так называемого «первичного медиатора» [1]. По современным представлениям, его роль выполняют свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов. Соответственно изменение редокс-баланса запускает комплекс защитно-приспособительных реакций, а также может негативно сказываться на морфологические характеристики органов и тканей, вызывая окислительный стресс [2].

В последние годы появляется все больше научных данных о влиянии различных экспериментальных видов стресса на репродуктивную систему животных [3–7]. Изучено негативное влияние подострого и хронического стрессов, опосредованно действующих через развитие окислительного стресса на состояние семенников у крыс и мышей [7, 8]. Однако изменения в органах мужской репродуктивной системы животных в результате более кратковременной иммобилизации изучены недостаточно полно.

Цель работы

Изучить состояние антиоксидантного статуса сперматозоидов и морфологические изме-

нения в семенниках беспородных белых крыс при действии острого 3-часового иммобилизационного стресса.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на 24 половозрелых самцах беспородных белых крыс массой 250,0 г (230,0; 265,0), в возрасте 8–10 месяцев. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде и соблюдением 12-часового светового режима дня. Крысы были разделены на 2 группы, не имевших статистически значимых различий по весу. Животных опытной группы ($n = 11$) подвергали воздействию острого иммобилизационного стресса. Экспериментальных животных помещали в индивидуальный пластиковый контейнер (ограничивающий движения), подгоняемый под размер животного, со свободным доступом воздуха. Время пребывания крыс в иммобилизаторах составляло 3 часа [9]. Интактные крысы составили группу контроля ($n=13$). С целью нивелирования влияния временного фактора на функциональное состояние животных все исследования проводили в первую половину суток с 8 до 12 часов. Эксперименты на животных проводились в соответствии с Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция — октябрь 2008 г.) [10].

В конце эксперимента животных обеих групп взвешивали, затем декапитировали. После декапитации у животных производили забор крови, выделяли семенники с их придатками, органы взвешивали и оценивали их массу с точностью до 1 мг. Придатки яичка разрезали продольно и из хвостовой части извлекали сперматозоиды, дозированным вымыванием дистиллированной водой в течение 2 мин. Смывы спермы центрифугировали при 1800 оборотах в минуту в течение 10 минут на центрифуге MPW 210 (Польша). Собирали осадочную часть лизированных сперматозоидов. Лизис сперматозоидов контролировали с использованием микроскопии.

В лизате сперматозоидов определяли антиоксидантный статус (АОС) по методу Т. В. Сироты (патент № 2144674, Россия, 2000 г.) в модификации А. И. Грицука с соавт. на кафедре биологической химии Гомельского государственного медицинского университета [11]. В ходе превращения адреналина через адреналинхинон в адренохром возникают супероксидные радикалы, инициирующие аутоокисление адреналина в щелочной среде. Антиоксидантная система, перехватывая супероксидные радикалы, ингибирует образование адренохрома. Способность биологических жидкостей (лизата сперматозоидов) ингибировать реак-

цию аутоокисления адреналина в щелочной среде расценивали как антиоксидантную активность (+1y.e.), активировать — как прооксидантную (-1y.e.).

С целью исключения влияния анатомических особенностей кровоснабжения на результат исследования для оценки морфологических изменений был выбран правый семенник [12]. Семенники фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (по Лилли) в течение 24 часов при комнатной температуре. Гистологическая проводка производилась с использованием изопропилового спирта [13]. Семенники заливали в парафин и изготавливали поперечные серийные срезы толщиной 5 мкм на микротоме Leica RM 2125 (Германия). Срезы проводили в этиловом спирте и ксилоле, окрашивали гематоксилином (по Майеру) и эозином. Окрашенные препараты заключали в полистирол под покровное стекло.

Изучение микроструктуры семенников проводили на световом микроскопе Nikon Eclipse 50i (Япония) при общем увеличении $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$. Срезы фотографировали с помощью фотокамеры DS-F1.

Оценивали количество извитых семенных (ИСК) канальцев в 10 полях зрения, используя увеличение 10×10 . Площадь полей зрения при увеличении 10×10 составила $1200,9 \times 990,2 = 1189179,2$ мкм². Измеряли диаметр поперечно срезанных ИСК и толщину герминативного слоя в мкм [14].

Для оценки состояния сперматогенеза подсчитывали число ИСК с 12-й стадией мейоза в 100 поперечно срезанных ИСК (увеличение 10×40) [14, 15].

Среднее количество клеток Сертоли в ИСК рассчитывали в 20 поперечно срезанных ИСК (увеличение 10×40) [14].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 8.0. В связи с тем, что большинство изучаемых признаков не подчинялись закону нормального распределения (тест Шапиро – Уилки, W), для сравнения показателей в двух независимых группах применяли непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Данные в тексте и таблице приведены в виде Me (Q_1 ; Q_3), где Me — медиана, Q_1 ; Q_3 — верхний и нижний квартиль. Различия между показателями считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$ [16].

Результаты и обсуждения

Окислительный стресс является результатом дисбаланса между активностью антиоксидантных систем организма и количеством продуцируемых активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) [1, 17, 18]. Определение антиоксидантного статуса биологических жидкостей

позволяет оценить состояние баланса между про- и антиоксидантной системами.

У животных, перенесших острый иммобилизационный стресс, отмечалось статистически значимое снижение АОС сперматозоидов — 10,5 (-2,6;

28,3) у.е. по сравнению с интактными животными — 23,9 (19,6; 36,8) у.е. ($p = 0,023$). У 36,4 % крыс опытной группы наблюдалась прооксидантная активность сперматозоидов, что свидетельствует о развитии у них окислительного стресса (рисунок 1).



Рисунок 1 — Антиоксидантный статус сперматозоидов у животных опытной и контрольной группы

Иммобилизационный стресс является смешанным видом стресса, оказывающим как физический, так и психоэмоциональный эффект [19, 20]. Данный вид стресса реализует свое влияние через изменение нейро-гуморальных механизмов регуляции, обуславливая снижение продукции мужских половых гормонов. Также он вызывает активацию NO-синтаз, что, в свою очередь, обуславливает образование АФА [5]. Показано, что избыток АФК и АФА оказывает неодинаковый эффект на суспендоциты и клетки сперматогенного эпителия на разных стадиях развития [15, 17]. На ранних стадиях сперматогенеза окислительный стресс может приводить к нарушению процесса деления клеток и вызывать «мейотический арест», а в зрелых сперматозоидах может оказывать повреждающее действие на митохондриальный геном с последующей недостаточностью клеточного дыхания [4, 17].

При макроскопическом исследовании у крыс опытной группы семенники были отечные, рыхлой консистенции, имели насыщенно красный цвет, на поверхности определялись полнокровные кровеносные сосуды. Вес семенников у животных опытной и контрольной групп статистически значимых различий не имел.

Микроскопическое исследование семенников показало, что количество ИСК у крыс опытной группы не имело статистически значимых отличий по сравнению с животными контрольной группы и составило, соответственно, 122,0 (101,0; 126,0) и 121,0 (112,0; 131,0) ($p > 0,05$).

Известно, что важным количественным показателем, указывающим на угнетение сперматогенеза в семенниках крыс, является

диаметр ИСК [21]. Уменьшение диаметра канальцев семенников при действии экстремальных факторов на организм животных отмечается многими авторами. В исследованиях J. S. Tash с соавт. было выявлено снижение диаметра ИСК в семенниках крыс при гипокинетическом стрессе [22].

При проведении морфометрического анализа семенников крыс также было выявлено статистически значимое снижение диаметра ИСК у животных, подвергнутых 3-часовому иммобилизационному стрессу — 243,1 (225,8; 252,7) мкм против 283,8 (270,5; 300,7) мкм в контрольной группе ($p < 0,0001$).

Известно, что диаметр ИСК находится в тесной взаимосвязи с количеством клеток в составе эпителиосперматогенного пласта [19]. Уменьшение данного морфометрического показателя сопровождается уменьшением числа сперматогенных клеток в просвете канальца [23]. Полученные нами результаты показали, что снижение диаметра ИСК сопровождается статистически значимым снижением толщины герминативного слоя ИСК в опытной группе животных — 61,8 (57,5; 65,8) мкм против 93,7 (91,4; 95,6) мкм в группе контроля ($p < 0,0001$).

Редукция количества клеток сперматогенеза, сопровождающаяся снижением толщины герминативного слоя ИСК, может быть связана с нарушениями как кариокинетического, так и мейотического деления половых клеток в результате окислительного стресса. О нарушениях процессов мейотического деления половых клеток в нашем исследовании свидетельствует статистически значимое увеличение количества ИСК с 12-й фазой мейоза в семенниках крыс опытной группы (таблица 1).

Таблица 1 — Количество клеток Сертоли и ИСК с 12-й фазой мейоза в семенниках крыс опытной и контрольной групп

Параметры	Опытная группа, n = 11	Контрольная группа, n = 13	p
ИСК с 12-й фазой мейоза	6,0 (6,0; 8,0)	3,0 (1,0; 5,0)	< 0,001
Клетки Сертоли	21,2 (18,7; 21,8)	21,3 (20, 1;22,2)	0,297

Увеличение количества ИСК с 12-й фазой мейоза у животных, подвергнутых иммобилизационному стрессу, может указывать на «мейотический арест» [15]. Это может быть обусловлено окислительным стрессом, сопровождающимся нарушением митохондриальной дыхательной активности в развивающихся половых клетках [17].

Показано, что уменьшение диаметра ИСК обусловлено не только редукцией количества герминативных клеток в составе эпителиосперматогенного пласта, но и уменьшением секреции жидкой среды канальца клетками Сертоли [24]. В исследованиях О. Н. Шевантаевой и соавт. было показано, что окислительный стресс, вызванный острой гипобарической гипоксией, приводит к снижению количества клеток Сертоли лишь на 3-и сутки после моделирования терминального состояния у животных [18].

Проведенные нами исследования показали, что кратковременный иммобилизационный стресс не оказывает влияния на количество клеток Сертоли и оно статистически значимо не отличается от контрольных значений. Однако действие иммобилизационного стресса приводит к изменениям морфологических характеристик клеток Сертоли. Так, в семенниках животных опытной группы большинство клеток Сертоли были разобщены и располагались изолированно друг от друга. Многие из них утратили большую часть своей цитоплазмы, которая отторгалась в просвет ИСК. Некоторые клетки Сертоли приобретали уплощенную форму с уплощенными иногда гиперхромными ядрами. Цитоплазма большинства клеток Сертоли имела пенистый, ячеистый характер.

Подобного рода морфологические изменения клеток Сертоли могут быть связаны с явлениями внеклеточного и внутриклеточного отека в сперматогенном эпителии, наблюдаемого в семенниках крыс в условиях однократного иммобилизационного стресса [4].

Данные морфологические изменения в семенниках негативно сказываются на репродуктивной способности животных и могут явиться предпосылкой развития нарушений процесса сперматогенеза у мужчин в условиях окислительного стресса.

Выводы

1. Острый 3-часовой иммобилизационный стресс приводит к снижению антиоксидантно-

го статуса сперматозоидов у самцов беспородных белых крыс.

2. Морфологические изменения семенников у крыс в условиях острого иммобилизационного стресса сопровождаются нарушением микроциркуляции, развитием отека, дистрофических изменений в эпителии извитых семенных канальцев.

3. У самцов крыс, перенесших острый 3-часовой иммобилизационный стресс, выявлено снижение диаметра ИСК и толщины герминативного слоя с нарушением мейотического деления развивающихся половых клеток.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Кузьменко, Е. В. Современные представления о проявлениях механизмов психоэмоционального стресса / Е. В. Кузьменко // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского, серия «Биология, химия». — 2013. — № 2, Т. 26 (65). — С. 95–106.
- Резников, А. Г. Эндокринологические аспекты стресса / А. Г. Резников // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 4(10). — С. 11–17.
- Study of Spermatogenesis Fetal Testis Exposed Noise Stress During and after Natal Period in Rat / M. Jalali [et al.] // Pakistan Journal of Biological Sciences. — 2013. — Vol. 16. — P.1010–1015.
- Effect of immobilization stress on testicular germ cell apoptosis in rats / H. Yazawa [et al.] // Human Reproduction. — 1999. — № 7, Vol. 14. — P. 1806–1810.
- Tavakoli, P. Restraint Stress is Biomedically Important in Male Reproductive Failure / P. Tavakoli, R. Ahmadi, M. Mafi // ICCBMS. — 2012. — P. 17–19
- Структурно-функциональные нарушения в семенниках крыс в условиях острого иммобилизационного стресса / Ю. Н. Королев [et al.] // Андрология и генитальная хирургия. — 2012. — № 4. — С. 25–28.
- Chronic intermittent stress-induced alterations in the spermatogenesis and antioxidant status of the testis are irreversible in albino rat / M. Nirupama [et al.] // J Physiol Biochem. — 2013. — № 1, Vol. 69. — P.59–68
- Aziz, N. M. Effect of acute immobilization stress with or without a heme oxygenase inducer on testicular structure and function in male albino rats / N. M. Aziz, M. M. Ragy, M. F. Gayyed // J Basic Clin Physiol Pharmacol. — 2013. — № 4, Vol. 24. — P. 255–262
- Богомолова, Н.В. Функциональная морфология клеток крови в условиях острого иммобилизационного стресса при облучении электромагнитными волнами миллиметрового диапазона / Н. В. Богомолова, В. Ф. Киричук, С. И. Киреев // Современные наукоемкие технологии. — 2006. — № 6. — С. 43–44.
- Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации: этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования (Сеул, 2008) // Морфология. — 2010. — № 2, Т. 4. — С. 69–72.
- Оценка состояния антиоксидантной активности слезной жидкости / А. И. Грицук [и др.] // Биомедицинская химия. — 2006. — Т. 52, Вып. 6. — С. 601–607.
- Никитин, Н. А. Анатомические особенности венозного оттока от репродуктивных органов крыс / Н. А. Никитин, А. В. Никитина, А. В. Байтингер // Бюллетень сибирской медицины. — 2012. — № 2. — С. 84–92.
- Пеуков, М. В. Метод гистологической проводки тканей с использованием изопропанола и минерального масла / М. В. Пешков, И.И. Дыгало // Архив патологии. — 2009. — № 3. — С. 39–41.

14. Ухов, Ю. И. Мофометрические методы в оценке функционального состояния семенников / Ю. И. Ухов, А. Ф. Астраханцев // Арх. анат. гистол. и эмбриол. — 1983. — Т. 84, № 3. — С. 66–72.
15. Саноцкий, И. В. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм / И. В. Саноцкий, В. Н. Фоменко. — М.: Медицина, 1979. — 230 с.
16. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера. 2003. — 312 с.
17. Guidance document for histologic evaluation of endocrine and reproductive tests in rodents / J. Odum [et al.] // ENV/JM/MONO. — Paris, 2009. — № 106, Vol. 11. — P. 26.
18. Шевантаева, О. Н. Роль окислительного стресса в патогенезе нарушений сперматогенеза в постреанимационном периоде / О. Н. Шевантаева, К. Н. Конторщикова, Ю. И. Косюга // Современные технологии в медицине. — 2011. — № 3. — С. 27–30.
19. Deranged Spermatogenesis of Adult Swiss Albino Mice as Effect of Immobilization Stress -Histological Study / B. Khandve [et al.] // Iosr Journal Of Pharmacy. — 2013. — № 2, Vol. 3 — P. 7–10.
20. Animal models of anxiety disorders and stress / A. C. Campos [et al.] // Rev. Bras. Psiquiatr. — 2013. — № 2, Vol. 3 5. — P. 101–111.
21. Саяпина, И. Ю. Репродуктивная функция семенников крыс после семидневной адаптации к низким температурам по данным морфологического анализа / И. Ю. Саяпина, Т. Л. Огородникова // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета (Научный журнал КубГАУ) [Электронный ресурс]. — Краснодар: КубГАУ, 2013. — № 05(89). — IDA[article ID]: 0891304030. — Режим доступа: <http://ej.kubargo.ru/2013/05/pdf/24.pdf>
22. Tash, J. S. Long-term (6-wk) hind limb suspension inhibits spermatogenesis in adult male rats / J. S. Tash, D. C. Johnson, G. C. Enders // Journal of Applied Physiology. — 2002. — №3, Vol. 92. — P. 1191–1198.
23. Creasy D. M. Pathogenesis of mail reproductive toxicity / D. M. Creasy // Toxicologic Pathology. — 2001. — № 1, Vol. 29. — P. 64–76.
24. Курило, Л. Ф. Роль структурных хромосомных аномалий в развитии патозооспермии у мужчин с бесплодием / Л. Ф. Курило, Е. М. Гришина // Андрология и генитальная хирургия. — 2006. — № 4. — С. 36–40.

Поступила 16.05.2014

УДК 611.818+611.821]:616-007.

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОДОЛГОВАТОГО И СПИННОГО МОЗГА СИАМСКИХ БЛИЗНЕЦОВ

В. С. Школьников, В. А. Тихолаз, Ю. Й. Гуминский

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина

Цель: установить особенности структуры и морфометрические параметры продолговатого и спинного мозга сиамских близнецов человека сроком гестации 18 недель внутриутробного развития.

Материалы и методы. Проведено морфогистологическое исследование продолговатого и спинного мозга сиамских близнецов женского пола (торако-омфалопаг) сроком гестации 18 недель. Измерение теменно-копчиковой длины, продольного и поперечного размеров продолговатого и спинного мозга проводилось по общепринятым методикам. Материал для исследования был получен в результате прерывания беременности по медицинским показаниям. Из материала изготавливались целлоидиновые и парафиновые блоки для выполнения серийных срезов продолговатого и спинного мозга. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином, толуидиновым синим, по Ван-Гизон, а также применялась импрегнация серебром по Бильшовскому. Полученные препараты оценивали визуально при помощи микроскопа Micromed XS 5520, видеозахват осуществляли камерой ScienceLab DCM 520. Статистическая обработка цифровых данных производилась с помощью стандартного программного пакета «Statistica», 8.0 фирмы Statsoft.

Результаты. В работе представлены результаты анатомического и гистологического исследования продолговатого и спинного мозга торако-омфалопага плода человека 18 недель внутриутробного развития.

Заключение. Установлены особенности архитектоники и морфометрические параметры структур продолговатого и спинного мозга, а также топография и размеры ядер, степень дифференцирования составляющих их нейронов.

Ключевые слова: продолговатый мозг, спинной мозг, морфометрические параметры, сиамские близнецы.

STRUCTURAL ORGANIZATION OF SPINAL CORD AND MEDULLA OBLONGATA IN SIAMESE TWINS

V. S. Shkolnikov, V. O. Tikholaz, Yu. Y. Guminskiy

National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

Objective: set the particular structure and morphometric parameters of medulla oblongata and spinal cord in Siamese twins with 18-week gestation of the intrauterine development.

Material and methods. The morphological study was conducted on oblongata and spinal cord of female conjoined twins (thoraco-omfalopag) with the gestational age of 18 weeks. The measurement of the parietal-coccygeal length of the longitudinal and transverse dimensions of the medulla oblongata and the spinal cord was performed by conventional methods. The material for the study was obtained as a result of abortion for medical reasons. From the material paraffin blocks were made for performing serial sections of the spinal cord and medulla. The slides were stained with hematoxylin-eosin, toluidine blue, Van-Gieson, and silver impregnation by Bilshovski. The resultant preparations were visually evaluated under the microscope Micromed XS 5520, video capture camera performed ScienceLab DCM 520. Statistical processing of digital data using a standard software package «Statistica 8.0» by Statsoft company.

Results. The work presents the results of anatomical and histological examination of the medulla oblongata and spinal cord of the thoraco-omfalopaga human fetus of 18 weeks of fetal development.

Conclusion. We found out the peculiarities of architectonic structures and morphometric parameters of the medulla oblongata and spinal cord, as well as the topography and size of the nuclei, the degree of differentiation of their constituent neurons.

Key words: medulla oblongata, spinal cord, morphometric parameters, Siamese twin.

Введение

По данным ВОЗ (2009), ежегодно в мире рождается около 7,9 млн. новорожденных (6% от общего числа) с серьезными пороками развития, хромосомными и моногенными болезнями. Согласно этим же данным, частота рождения детей с изолированными аномалиями развития, хромосомными и генетическими заболеваниями достигает в настоящее время 6 % [1]. В Украине в 2012 г. на 520 тыс. новорожденных приходилось 54 тыс. с врожденными пороками развития.

Сиамские близнецы — это порок развития, который встречается при моноамниотической монозиготной двойне, его частота колеблется от 1 на 50 тыс. до 1 на 200 тыс. новорожденных. Примерно половина сиамских близнецов — мертворожденные. Такой тип двойни чаще рождается с пороками развития у плодов, в отличие от обычной беременности частота встречаемости аномалий здесь достигает 18 %. Фактически каждый пятый ребенок имеет врожденные аномалии, что в 2 раза чаще, чем обычно в популяции. Порок развития в 3 раза чаще встречается у особой женского пола [2].

Среди сиамских близнецов чаще встречаются торако-омфалопаги (28 % случаев), торакопаги (18,5 % случаев), омфалопаги (10 % случаев). Варианты сращения внутренних органов при этой разновидности сиамских близнецов разнообразны. Чаще всего встречается сращение печени — практически у четырех из пяти пар близнецов. У каждых пятых наблюдается сращение диафрагмы, общие мочеоловые пути, у каждой третьей пары есть эмбриональная грыжа (омфалоцеле) и объединена часть тонкой кишки. У каждой четвертой пары близнецов находят пороки сердца, самые частые — это тетрада Фалло и ДМЖП [3].

Несмотря на то, что пороки развития ЦНС являются основной причиной перинатальной

смертности и составляют 60–70 % неврологической патологии детского возраста, в имеющейся научной литературе недостаточно описана структурная организация головного и спинного мозга у плодов с пороками развития, не относящихся к порокам развития центральной нервной системы, в частности, у торакопагов. Этим определяется актуальность нашего исследования, посвященного изучению структуры продолговатого и спинного мозга у сиамских близнецов.

Цель исследования

Установить особенности структуры и морфометрические параметры продолговатого и спинного мозга сиамских близнецов человека сроком гестации 18 недель внутриутробного развития.

Материалы и методы

Проведено морфогистологическое исследование продолговатого и спинного мозга сиамских близнецов женского пола (торако-омфалопаг) сроком гестации 18 недель внутриутробного развития (рисунок 1). Вес сиамских близнецов в целом составил 380,0 г. Теменно-копчиковая длина правого плода — 115,0 мм, левого — 119,0 мм.

Измерение теменно-копчиковой длины, продольного и поперечного размеров продолговатого и спинного мозга проводилось по общепринятым методикам штангенциркулем — ШЦ-185 (диапазон измерений 0,1–180 мм, ошибка при измерении $\pm 0,1$ мм) по опорным точкам.

Материал для исследования был получен в результате прерывания беременности по медицинским показаниям. Фиксация материала производилась 10% нейтральным раствором формалина. В последующем изготавливались целлоидиновые и парафиновые блоки для выполнения серийных срезов продолговатого мозга толщиной 6–8 мкм. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином, толуидиновым синим, по Ван-Гизон, а также проводилась импрегнация серебром по Бильшовскому.

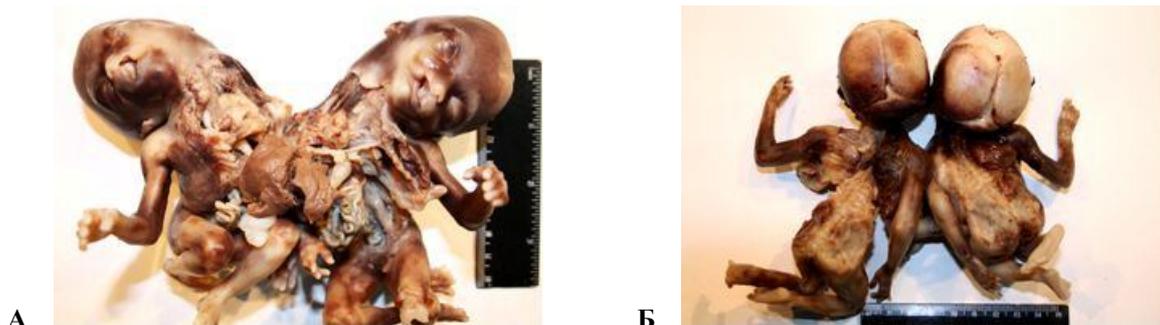


Рисунок 1 — Общий вид сиамских близнецов 18 нед. внутриутробного развития: А — вид спереди (передняя грудная и брюшная стенки вскрыты); Б — вид сзади

Полученные препараты оценивали визуально при помощи микроскопа Micromed XS 5520, видеозахват осуществляли камерой ScienceLab DCM 520. Использованы увеличения $\times 2$, $\times 4$, $\times 10$ и $\times 40$. Во время морфометрического исследования продолговатого и спинного мозга была применена компьютерная гистометрия (Photo M 1.21). Для морфогистометрического сравнения структур продолговатого мозга и определенных сегментов спинного мозга торако-омфалопагов использовали серии срезов одного уровня.

Статистическая обработка цифровых данных производилась с помощью стандартного программного пакета «Statistica», 8.0 фирмы Statsoft.

Результаты и обсуждение

Длина продолговатого мозга (измерялась по sulcus medianus) у обоих плодов одинакова и составляет 8,0 мм. Ширина в средней части правого плода на 0,5 мм меньше, чем левого и равна 8,0 мм. При одинаковой длине продолговатого мозга длина пирамид правого плода на 1,0 мм больше пирамид левого, что составляет 6,0 и 5,0 мм соответственно. Небольшая разница наблюдается и в ширине пирамид: правого плода — 2,5 мм, левого — 2,0 мм. Длина олив правого и левого торако-омфалопага одинаковая и равна 4,0 мм. Ширина олив правого — 1,5 мм, левого — 1,0 мм.

При проведении морфометрии структур продолговатого мозга у обоих плодов на уровне середины олив были получены следующие результаты. Главные оливковые ядра имеют подковообразную форму (рисунок 2). Площадь главных оливковых ядер правого и левого плодов одинакова и составила 1,9 мм². По площади медиальное добавочное оливковое ядро правого плода равно 0,15 мм², у левого плода — 0,16 мм². Нейроны, формирующие медиальное добавочное оливковое ядро, имеют незначительно большие морфометрические параметры, чем нейроны главного оливкового ядра. Так, средние значения площади и размеров нейрона медиального добавочного оливкового ядра равны, соответственно, 188,7 мкм² и 15,2 \times 17,8 мкм. Площадь ядра нейрона составила 57,6 мкм², а его размеры — 8,2 \times 8,5 мкм. Аналогичные морфометрические параметры нейрона главного оливкового ядра нами получены такие: площадь нейрона — 162,9 мкм², размеры — 12,9 \times 14,9 мкм. Площадь ядра нейрона и его размеры соответственно равны 50,4 мкм² и 7,6 \times 8,3 мкм. Liu T. (2008) в своих исследованиях нижнего оливкового комплекса указывал на то, что морфометрические параметры нейронов, формирующих нижний оливковый комплекс, различные. Отростки нейронов, которые входят в состав главного оливкового ядра, проходят от внутренней поверхности ядра в медиальном направлении, через ворота к шву продолговатого мозга

(tractus olivo-cerebellaris) на противоположную сторону, где вступают во внутренние дугообразные волокна [4]. Также следует добавить, что эти волокна пронизывают и медиальные добавочные оливковые ядра (рисунок 2).

Двигательные ядра начинают появляться в стволе головного мозга на 8-й неделе внутриутробного развития, и к концу эмбрионального периода они занимают свое обычное местоположение [5]. В то же время, в своих работах Dietrich E. Lorke (2003) утверждает, что формирование границ двойного ядра, свойственной взрослому человеку, начинается с 14,5 недели внутриутробного развития [6]. Чувствительные и вегетативные ядра свое развитие начинают позже — на 16-й неделе внутриутробного периода и занимают определенное местоположение [5].

Двойное ядро у сиамских близнецов округлой формы с четкими границами (рисунок 2). Оно имеет одинаковую площадь как у правого плода, так и у левого, что составляет 0,05 мм². Само ядро представлено комплексом нейронов, находящихся на разной стадии дифференцирования. Более дифференцированные нейроны имеют вытянутую многоугольную форму и сравнительно большие размеры. Площадь нейрона равна 474,1 мкм², размеры — 16,1 \times 28,9 мкм. Площадь ядра нейрона, а также его размеры составили, соответственно, 127,4 мкм² и 9,7 \times 10,8 мкм. В целом следует отметить, что по сравнению с другими нейронами продолговатого мозга нейроны двойного ядра имеют наибольшие размеры и степень дифференцирования.

Ядро подъязычного нерва у торако-омфалопага эллипсоидной формы, оно располагается в продолговатом мозге несколько латеральнее средней линии, у дна IV желудочка и представлено колонкой крупных многоугольных нервных клеток (рисунок 2). Площадь его равна у правого плода — 0,22 мм², у левого — 0,21 мм². Средняя площадь нейрона — 328,2 мкм², размеры — 16,4 \times 21,1 мкм. Площадь ядра нейрона составила 93,2 мкм², а размеры — 7,7 \times 9,8 мкм. Нейронный комплекс подъязычного нерва у плода сроком гестации 18 недель состоит из нескольких крупных нейронов с большими ядрами, несколькими ядрышками и бедной цитоплазмой [7].

Заднее ядро блуждающего нерва располагается у дна IV желудочка в каудальном отделе продолговатого мозга дорзо-латеральнее, а в среднем отделе — латеральнее ядра подъязычного нерва. Площадь заднего ядра блуждающего нерва у правого и левого плода торако-омфалопага одинаковая и равна 0,12 мм². Заднее ядро состоит из мелких, малодифференцированных нейронов, которые имеют непра-

вильную полигональную форму. При иммуногистохимическом исследовании нейронов, образующих заднее ядро блуждающего нерва, V. Carpentier (1997) описывал их как клетки средней величины, веретенообразной или угловатой

формы, а также мелкие многоугольные клетки [8]. Средняя площадь такого нейрона равна $138,3 \text{ мкм}^2$, размеры — $10,4 \times 14,7 \text{ мкм}$. Средняя площадь ядра нейрона составила $44,9 \text{ мкм}^2$, размеры ядра — $6,8 \times 8,2 \text{ мкм}$.

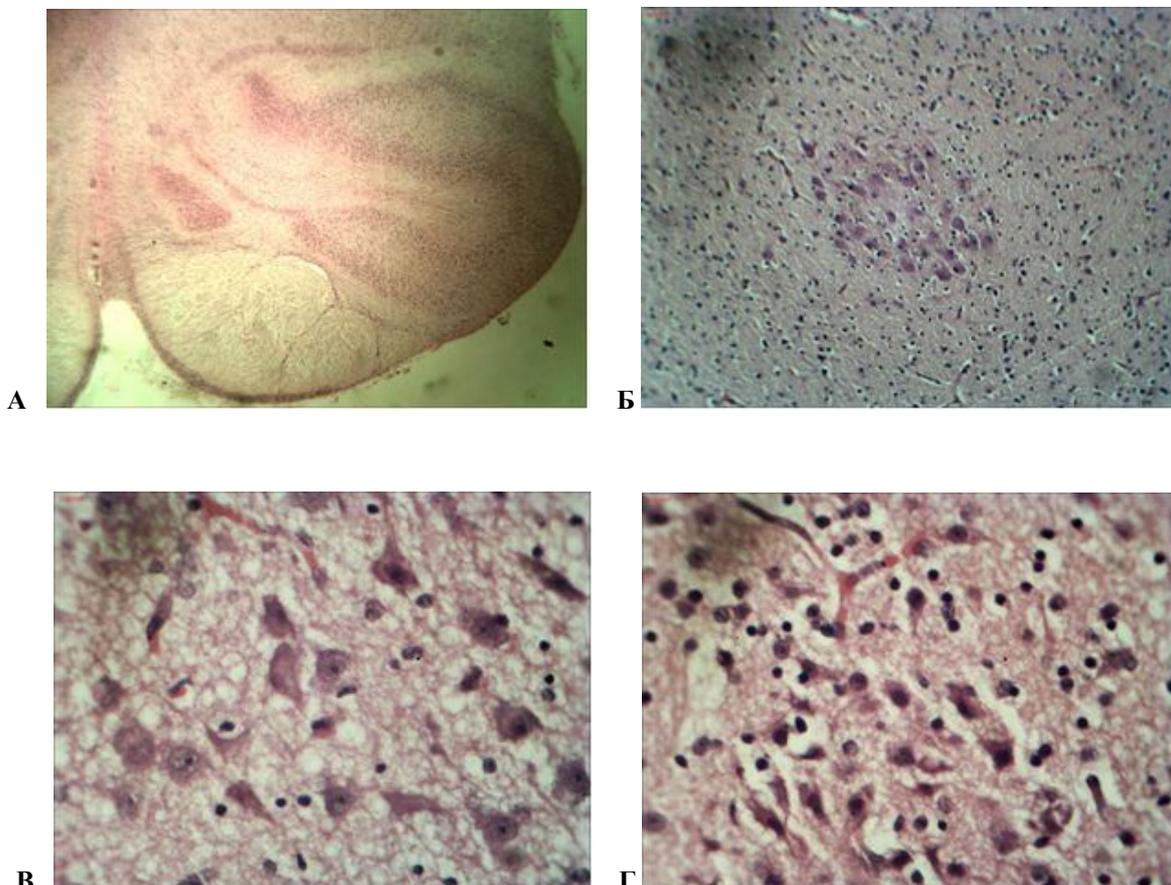


Рисунок 2 — Продолговатый мозг сиамских близнецов:

- А — горизонтальный срез продолговатого мозга сиамских близнецов на уровне середины олив. Окр. гематоксилин-эозин. Ув.×4.**
Б — двойное ядро. Окр. гематоксилин-эозин. Ув.×10.
В — нейроны подъязычного ядра. Окр. гематоксилин-эозин. Ув.×40.
Г — нейроны заднего ядра блуждающего нерва. Окр. гематоксилин-эозин. Ув.×40

Границы ядра одиночного пути и спинномозгового ядра тройничного нерва относительно маловыраженные как справа, так и слева. Площадь ядра одиночного пути у правого плода равна $0,60 \text{ мм}^2$, у левого — $0,52 \text{ мм}^2$. Площадь спинномозгового ядра тройничного нерва у правого плода составляет $0,25 \text{ мм}^2$, у левого — $0,24 \text{ мм}^2$.

У правого плода площадь белого вещества правой пирамиды составила $1,42 \text{ мм}^2$, левой пирамиды — $1,53 \text{ мм}^2$; у левого плода соответственно — $1,34$ и $1,45 \text{ мм}^2$.

На горизонтальных срезах на уровне нижнего края олив дорзальной поверхности прослеживаются нечеткие контуры нейронных

групп, которые формируют тонкое и клиновидное ядро. Величина площади тонкого ядра имеет различные значения не только у правого и левого торако-омфалопага, но и в продолговатом мозге одного плода. Так, у правого плода она составляет: справа — $0,73 \text{ мм}^2$, слева — $0,59 \text{ мм}^2$; у левого плода, соответственно, $0,68$ и $0,56 \text{ мм}^2$. Площадь клиновидного ядра и справа, и слева фактически одинаковая: у правого плода — $0,68 \text{ мм}^2$, у левого плода — $0,67 \text{ мм}^2$.

Нами также установлено, что морфометрические параметры нейронов, составляющих соответствующие нейронные группы продолговатого мозга сиамских близнецов, одинаковые.

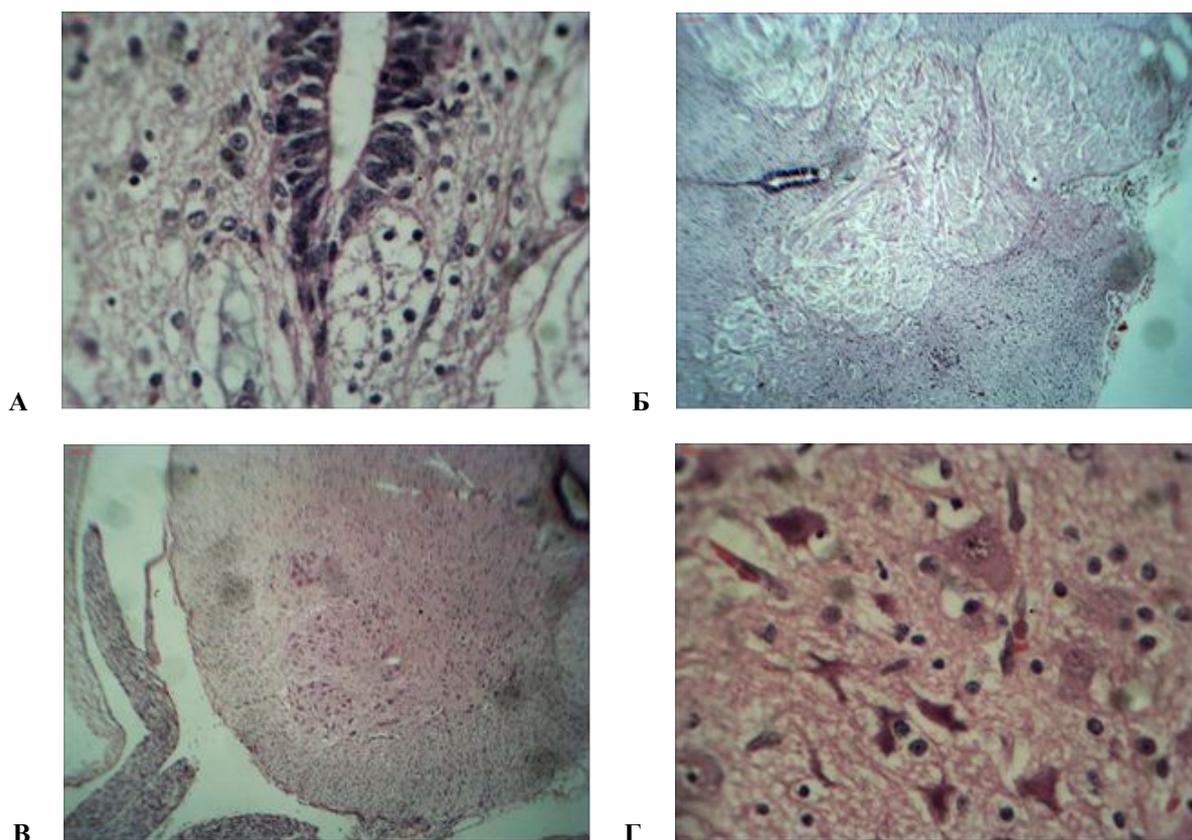


Рисунок 3 — Уровень перехода спинного мозга в продолговатый и шейные сегменты:

А — центральный канал. Окр. гематоксилин-эозин. Ув.×40.

Б — перекрест пирамид продолговатого мозга. Окр. гематоксилин-эозин. Ув.×4.

В — ядра передних рогов на уровне C_6-C_7 . Окр. гематоксилин-эозин. Ув.×4.

Г — нейроны заднелатерального ядра на уровне C_6-C_7 . Окр. гематоксилин-эозин. Ув.×40

При изучении морфометрических параметров структур сегментов спинного мозга симских близнецов нами получены следующие результаты. Поперечный размер правого плода на уровне места перехода продолговатого мозга в спинной составил 4,4 мм, передне-задний размер — 2,9 мм и общая площадь места перехода равна 10,0 мм². Аналогичные параметры левого плода составили: 4,1 мм, 2,8 мм и 9,4 мм². Стенка центрального канала представлена эндимным (матричным) слоем нервной трубки (рисунок 3). Как известно, из клеток эндимного слоя — невральные стволовые клетки — образуются нейро- и глиобласты [9]. Толщина матричного слоя увеличивается в дорзальном направлении от 25,7 до 45,3 мкм, что подтверждает результаты исследования, проведенные в 2002 году J. Euge et al. [10]. Матричный слой состоит из клеток продолговатой или овальной формы, которые располагаются на базальной мембране, толщиной от 2,4 до 2,9 мкм. В целом площадь матричного слоя у обоих плодов одинакова и составила 0,01 мм². Передне-задний и поперечный размеры клеток эндимного слоя колеблются от 4,5×8,4 до 3,2×9,6 мкм. Средняя площадь клетки равна 27,4 мкм². Опи-

сание аналогичной морфологии клеток, которые составляют эндимный и мантийный слои спинного мозга на ранних этапах развития человека мы встречаем в работах M. Bear (2007) [11]. Однако учеными не приводятся морфометрические параметры таких клеток.

Сам центральный канал имеет форму щели, его площадь составляет 0,02 мм². Площадь проекции места перекреста пирамид продолговатого мозга у правого и левого плодов распространяется дорзально за центральный канал (рисунок 3) и соответственно равна 1,8 и 1,6 мм². Летерально от места перекреста пирамид обнаруживается скопление нейронов, которые формируют ядро добавочного нерва. Площадь таких нейронов составляет 167,6 мкм², средние размеры — 11,2×17,4 мкм. Площадь ядра нейрона равна 48,4 мкм² и размеры — 7,2×8,8 мкм.

На уровне шейного утолщения спинного мозга правого плода передне-задний размер сегмента составил 2,3 мм, поперечный размер — 3,1 мм. Аналогичные параметры спинного мозга левого плода нами получены такие: передне-задний размер — 2,1 мм, поперечный размер — 3,0 мм.

Внутренняя структура спинного мозга имеет характерное строение, с четким дифференцированием на серое и белое вещество. Площадь серого вещества на данном уровне среза правого плода равна $3,5 \text{ мм}^2$, левого — $3,0 \text{ мм}^2$. Серое вещество состоит из эпендимного и мантийного слоев. На горизонтальном срезе мантийный слой имеет четкое деление на передние и задние рога. В передних рогах располагаются медиальные и латеральные комплексы двигательных нейронов. При этом следует заметить, что латеральная группа состоит из передне- и задне-латеральных ядер, а в нижних шейных сегментах — из задне-латеральных ядер. Нейроны, которые формируют ядра передних рогов, находятся на разных стадиях дифференциации. Наиболее дифференцированные нейроны имеют больший размер клетки и ядра, а также большее количество цитоплазмы. Средняя площадь такого нейрона равна $600,8 \text{ мкм}^2$, размеры — $21,4 \times 30,6 \text{ мкм}$. Площадь ядра нейрона — $162,1 \text{ мкм}^2$ и размеры — $11,6 \times 14,9 \text{ мкм}$.

Эпендимный слой состоит из клеток вытянутой формы, средние значения площади и размеров которых равны соответственно — $41,2 \text{ мкм}^2$ и $3,6 \times 10,6 \text{ мкм}$. Площадь эпендимного слоя на данном уровне среза правого и левого плода одинаковая и составила $0,02 \text{ мм}^2$. Толщина эпендимного слоя, в отличие от места перехода продолговатого мозга в спинной, увеличивается в дорзальном направлении.

На уровне шейного утолщения спинного мозга правого плода площадь белого вещества составила $2,6 \text{ мм}^2$, левого — $2,3 \text{ мм}^2$.

Передне-задний размер на уровне грудных сегментов (в узком месте) спинного мозга у правого плода составил $1,6 \text{ мм}$, поперечный размер — $1,9 \text{ мм}$. Аналогичные параметры спинного мозга левого плода — передне-задний размер — $1,7 \text{ мм}$, поперечный размер — $1,9 \text{ мм}$.

Площадь серого вещества сегмента у правого плода равна $1,3 \text{ мм}^2$, левого — $1,5 \text{ мм}^2$. Серое вещество, как и в предыдущем отделе, дифференцировано на передние и задние рога. Кроме этого, в верхних грудных сегментах относительно хорошо выражены боковые рога. В передних рогах как справа, так и слева присутствуют медиальные комплексы нейронов (рисунок 4). Средняя площадь нейрона составляет $522,5 \text{ мкм}^2$, а размеры равны $21,8 \times 26,7 \text{ мкм}$. Площадь ядра нейрона составила $162,1 \text{ мкм}^2$, размеры — $14,3 \times 15,1 \text{ мкм}$. Следует отметить, что четкого деления на медиальные и латеральные комплексы нейронов в боковых рогах ни у правого, ни у левого плодов не наблюдается (рисунок 4). Средняя площадь наиболее дифференцированного нейрона боковых рогов равна $201,4 \text{ мкм}^2$, размеры составили $14,5 \times 17,4 \text{ мкм}$. Площадь ядра нейрона — $56,6 \text{ мкм}^2$, а размеры ядра — $8,2 \times 9,8 \text{ мкм}$.

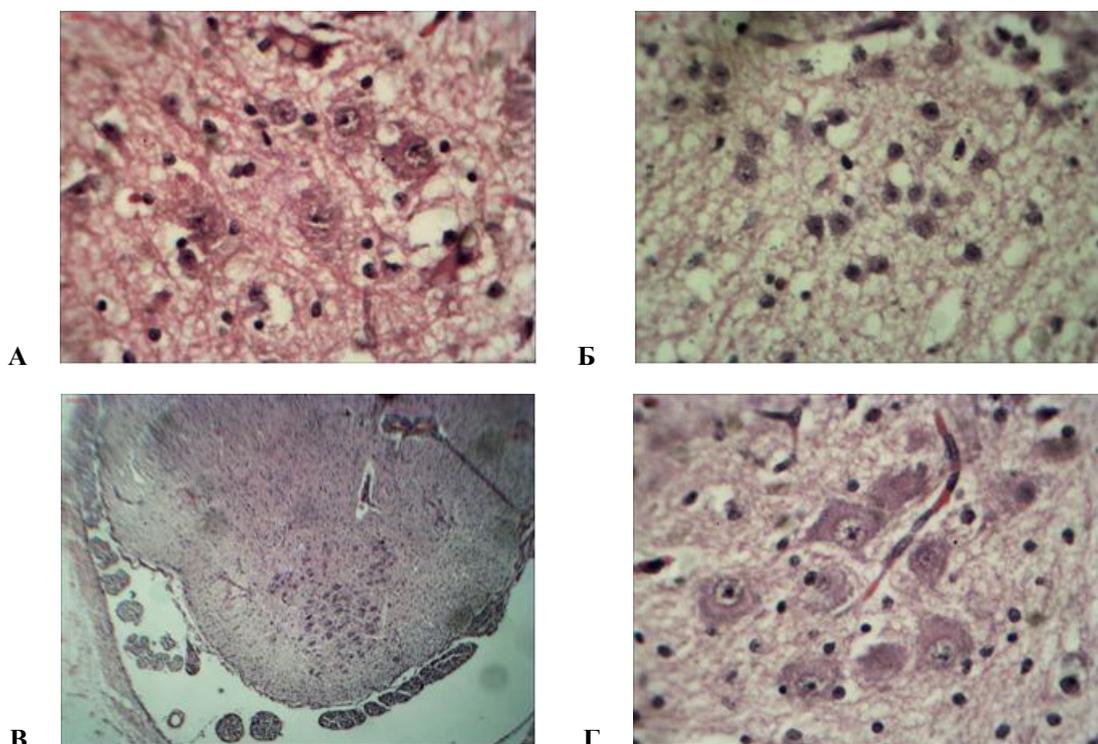


Рисунок 4 — Грудные и поясничные сегменты спинного мозга:
А — нейроны передне-медиального ядра грудных сегментов. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. $\times 40$.
Б — нейроны боковых рогов грудных сегментов. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. $\times 40$.
В — ядра передних рогов поясничных сегментов. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. $\times 4$.
Г — сосудисто-нервный комплекс передних рогов поясничных сегментов. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. $\times 40$

Площадь эпендимного слоя на уровне грудных сегментов правого и левого плода также одинаковая и составила $0,01 \text{ мм}^2$. Эпендимный слой состоит из клеток вытянутой формы, средние значения площади и размеров которых равны, соответственно, $38,5 \text{ мкм}^2$ и $4,0 \times 9,5 \text{ мкм}$. Толщина эпендимного слоя, также как и в шейных сегментах, увеличивается в дорзальном направлении.

На уровне грудных сегментов площадь белого вещества правого плода равна $1,2 \text{ мм}^2$, левого — $1,5 \text{ мм}^2$.

Передне-задний размер на уровне поясничных сегментов (пояснично-крестцовое утолщение) спинного мозга у правого плода равен $2,0 \text{ мм}$, поперечный размер — $2,7 \text{ мм}$. Аналогичные параметры спинного мозга того же среза левого плода следующие: передне-задний размер — $1,9 \text{ мм}$, поперечный диаметр — $2,9 \text{ мм}$.

Площадь серого вещества правого плода составила $2,6 \text{ мм}^2$, левого — $3,0 \text{ мм}^2$. Серое вещество также имеет четкую дифференциацию на передние и задние рога. В передних рогах имеет место присутствия медиальных и латеральных нейронных комплексов, которые состоят из относительно крупных нейронов (рисунок 4). Так, среднее значение площади и размеров нейрона соответственно равно $734,6 \text{ мкм}^2$ и $21,8 \times 36,8 \text{ мкм}$. Площадь ядра нейрона — $173,8 \text{ мкм}^2$, размеры ядра составили $12,7 \times 16,3 \text{ мкм}$.

Клетки эпендимного слоя поясничных сегментов, как и в вышеописанных, имеют продолговатую форму, об этом свидетельствуют средние показатели размеров: $3,3 \times 9,5 \text{ мкм}$. Общая площадь эпендимного слоя у обоих плодов одинаковая и равна $0,02 \text{ мм}^2$, средняя площадь одного эпендимноцита — $39,8 \text{ мкм}^2$.

Площадь белого вещества на уровне поясничных сегментов (пояснично-крестцовое утолщение) правого плода равна $2,2 \text{ мм}^2$, левого — $1,9 \text{ мм}^2$.

Передне-задний размер на уровне крестцовых сегментов спинного мозга у правого плода составил $1,6 \text{ мм}$, поперечный размер — $2,4 \text{ мм}$, у левого плода передне-задний размер — $1,6 \text{ мм}$, поперечный размер — $2,0 \text{ мм}$.

Площадь серого вещества правого плода равна $1,8 \text{ мм}^2$, левого — $1,4 \text{ мм}^2$. В пределах границ передних рогов различаются медиальные и латеральные комплексы нейронов. Средняя площадь наиболее дифференцированного нейрона составляет $646,4 \text{ мкм}^2$, размерами $27,3 \times 34,1 \text{ мкм}$. Площадь ядра такого нейрона равна $138,4 \text{ мкм}^2$, размеры — $12,4 \times 14,2 \text{ мкм}$. В верхних крестцовых сегментах выражены боковые рога, содержащие комплекс мелких нейронов без четкого деления на группы. Площадь нейрона бокового рога составила $227,6 \text{ мкм}^2$, размеры — $11,3 \times 16,8 \text{ мкм}$. Площадь ядра нейрона — $63,8 \text{ мкм}^2$, размеры — $7,7 \times 8,5 \text{ мкм}$.

В крестцовых сегментах спинного мозга правого и левого плодов площадь эпендимного слоя тоже одинаковая и равна $0,02 \text{ мм}^2$. Толщина эпендимного слоя уменьшается в дорзальном направлении. Клетки, образующие эпендимный слой, имеют продолговатую форму — $3,8 \times 9,8 \text{ мкм}$. Площадь эпендимноцита составляет $38,2 \text{ мкм}^2$.

Площадь белого вещества правого плода составила $1,3 \text{ мм}^2$, левого — $1,0 \text{ мм}^2$.

Таким образом, структуры серого вещества сегментов спинного мозга торако-омфалопага имеют четкое деление на передние и задние рога, в верхних грудных и крестцовых — выражены боковые рога. В то же время Г. Д. Бурдей (1984) при исследовании спинного мозга плодов человека без мальформаций указывает, что у плодов до 32–36 недель четкого подразделения спинного мозга на белое и серое вещество нет, как у взрослого, и поэтому на горизонтальных срезах спинной мозг имеет сплошь почти белую окраску [12]. Данные же В. А. Егоровой (1974) свидетельствуют, что плоды человека 8–9 недель уже имеют четко выраженную дифференциацию на серое и белое вещество [13].

Что касается особенностей цитоархитектоники, то описанные нами клеточные группы, составляющие ядра, наличие которых характерно для соответствующего возраста плодов человека, совпадают с данными аналогичных исследований К. Шулейкиной (1959) и W. Harris (1999) [14, 15].

Принимая во внимание результаты наших предыдущих исследований, следует отметить, что структурная организация сегментов спинного мозга сиамских близнецов сходна с таковой у плодов человека без мальформаций одного термина гестации, различия состоят только в морфометрических параметрах [16].

Выводы

1. Нижний оливный комплекс состоит из выраженных главного оливного и медиального добавочного оливного ядер. Наиболее дифференцированные нейроны, составляющие медиальное добавочное оливное ядро, имеют относительно большие размеры, чем нейроны главного оливного ядра. Площадь двигательных нейронов двойного ядра превышает площадь нейронов ядра подъязычного нерва. Наименьшие морфометрические параметры имеют вегетативные нейроны заднего ядра блуждающего нерва.

2. Серое вещество сегментов по всей длине спинного мозга дифференцировано на передние и задние рога. В верхних грудных и верхних крестцовых сегментах присутствуют боковые рога. Наибольшие морфометрические параметры имеют двигательные нейроны поясничных и крестцовых сегментов, но при

этом площадь ядер наиболее дифференцированных нейронов передних рогов шейных и грудных сегментов незначительно превышает площадь таких нейронов крестцовых сегментов. Наименьшие размеры и степень дифференцирования имеют нейроны и ядра боковых рогов грудных и крестцовых сегментов.

3. Большую площадь эпендимного (матричного) слоя имеют шейные, поясничные и крестцовые сегменты. Наименьшая площадь матричного слоя установлена в месте перехода продолговатого мозга в спинной (уровень перекреста пирамид), а также в грудных сегментах. На протяжении всего спинного мозга толщина матричного слоя уменьшается в дорзальном направлении. Морфометрические параметры НСК, которые составляют эпендимный слой, варьируют в каждом из отделов спинного мозга.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Всемирная организация здравоохранения. Доклад Секретариата. Сто двадцать пятая сессия, пункт 5.4 предварительной повестки дня. 14 мая 2009 г. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB125/B125_7-ru.pdf.
2. Importance of angiographic study in preoperative planning of conjoined twins: case report / F. C. Carnevale [et al.] // Clinics. — 2006. — Vol. 61, № 2. — P. 168–170.
3. Kaufman, M. H. The embryology of conjoined twins / M. H. Kaufman // Childs Nerv Syst. — 2004. — Vol. 20. — P. 508–525.
4. Specificity of inferior olive response to stimulus timing / T. Liu [et al.] // Journal of Neurophysiology. — 2008. — Vol. 100. — P. 1557–1561.
5. Paxinos, G. The Human Nervous System / G. Paxinos, K. Mai Juergen // Academic Press. — 2011. — 1428 p.
6. Development of catecholaminergic neurons in the human medulla oblongata / Dietrich E Lorke [et al.] // Life Sciences. — 2003. — Vol. 10. — P.1315–1331.
7. Study of the human hypoglossal nucleus: Normal development and morpho-functional alterations in sudden unexplained late fetal and infant death // Lavezzi A. M. [et al.] // Brain & Development. — 2010. — Vol. 32. — P. 275–284.
8. Ontogeny of somatostatin binding sites in respiratory nuclei of the human brainstem / V. Carpentier [et al.] // Journal of Comparative Neurology. — 1997. — Vol. 4. — P. 461–472.
9. Обухов, Д. К. Нейрогенез и пролиферативные зоны в ЦНС взрослых позвоночных животных / Д. К. Обухов, Е. В. Пущина // Advances in current natural sciences. — 2013. — № 5. — С. 18–22.
10. Eyre, J. Development of the human spinal cord / J. Eyre, G. Clowry // Brain. — 2002. — № 9. — P. 2134–2136.
11. Bear, M. Neuroscience: exploring the brain / M. Bear, B. Connors, M. Paradiso // Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. — 2007. — 324 p.
12. Бурдей, Г. Д. Спинной мозг / Г. Д. Бурдей. — Саратов, 1984. — 236 с.
13. Егорова, В. А. Количественная оценка основных признаков, определяющих становление серого вещества боковых рогов спинного мозга человека в пренатальном онтогенезе / В. А. Егорова // Материалы научной конф. «Морфогенез и среда». — Днепропетровск, 1974. — С. 14.
14. Шулейкина, К. Сравнительная характеристика развития двигательных центров в шейных сегментах спинного мозга человека / К. Шулейкина // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1959. — № 5. — С. 42–54.
15. Harris, W. Fundamental neuroscience / W. Harris, V Hartenstein – Academic press. – New York, 1999. –517 p.
16. Школьников, В. С. Особенности структуры и морфометрических параметров сегментов спинного мозга плодов человека и siamois близнецов в сравнительном аспекте / В. С. Школьников, Ю. Й. Гуминский // Вестник ВГМУ. — 2014. — № 1. — С. 13–20.

Поступила 06.05.2014

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 613.955:35.078.3

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ГИГИЕНИЧЕСКОГО АУДИТА ВЫПОЛНЕНИЯ МЕДИКО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ ПО ФОРМИРОВАНИЮ У ШКОЛЬНИКОВ УСТАНОВКИ НА КУЛЬТУРУ ЗДОРОВЬЯ

Л. Г. Соболева, Т. М. Шаршакова

**Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья
Гомельский государственный медицинский университет**

В статье обоснован алгоритм проведения гигиенического аудита выполнения медико-гигиенической программы по формированию у школьников установки на культуру здоровья. Описаны виды и формы аудита.

Ключевые слова: культура здоровья, гигиенический аудит, здоровье школьников.

ALGORITHM OF HYGIENE AUDIT THE EXECUTION OF HEALTH HYGIENE MEDICAL-HYGIENIC PROGRAMME FORMATION AT SCHOOLCHILDREN INSTALLATION ON A CULTURE OF HEALTH

L. G. Soboleva, T. M. Sharshakova

**Gomel Regional Centre of Hygiene, Epidemiology and Public Health
Gomel State Medical University**

Algorithm of hygiene audit the execution of health hygiene programmer formation at schoolchildren installation on a culture of health the substantiated in the article. Describes the types and forms of audit.

Key words: culture of health, hygiene audit, health of schoolchildren.

Аудит выполнения в учреждениях образования гигиенических требований, а также эффективности реализации программы по формированию у школьников установки на культуру здоровья — это необходимая оценка качества осуществляемой деятельности образовательного учреждения, направленная на формирование оценочного заключения об уровне качества соответствующих форм и методов работы.

Аудит включает несколько этапов: установление показателей эффективности осуществляемой деятельности; мониторинг осуществления деятельности; своевременное выявление и оценка несоответствий; повторный аудит скорректированных компонентов деятельности.

Целью аудита является контроль эффективности комплекса мероприятий (гигиенических, педагогических, медицинских, психологических, физкультурно-оздоровительных, со-

циальных), направленных на формирование у школьников установки на культуру здоровья.

В соответствии с поставленной целью нами выделены виды аудита (внешний и внутренний), каждый из которых предполагает более конкретные цели и задачи, а также формы, методы (способы) осуществления.

Внешний аудит проводится врачом-гигиенистом, врачом-валеологом с целью контроля соблюдения санитарно-гигиенических требований, направленных на поддержание комфортной и безопасной образовательной среды в учреждении образования.

Организацию внутреннего аудита эффективности программы по формированию у школьников установки на культуру здоровья целесообразно возложить на администрацию учебного заведения, что отражено в соответствующих обязанностях (таблица 1).

Таблица 1 — Функциональные обязанности администрации учреждения образования по организации внутреннего аудита

Должностное лицо	Функциональные обязанности
Директор	<ul style="list-style-type: none"> – Утверждает план мероприятий программы и ежеквартально заслушивает отчет о его выполнении; – назначает лиц, ответственных за проведение контроля эффективности мероприятий; – утверждает договоры (в устной или письменной форме) с организациями, представителями которых принимают участие в реализации программы; – утверждает календарный план итогового контроля эффективности деятельности по формированию у школьников установки на культуру здоровья
Заместитель директора по учебной работе	<ul style="list-style-type: none"> – Разрабатывает календарный план итогового контроля эффективности деятельности по формированию у школьников установки на культуру здоровья; – организует совместно с психологом, социальным педагогом, медицинским работником обучение с целью повышения профессиональных компетенций членов педагогического коллектива по вопросам организации и проведения мероприятий, направленных на формирование установки на культуру здоровья; – оказывает методическую помощь членам педагогического коллектива, ответственным за организацию и проведение мероприятий, а также осуществляет контроль качества их деятельности
Заместитель директора по воспитательной работе	<ul style="list-style-type: none"> – Организует контроль качества мероприятий (посещение мероприятий; опрос родителей, учащихся, педагогов; анализ предоставляемых исполнителями отчетов); – организует совместно с медицинским работником контроль за санитарно-гигиеническими условиями обучения учащихся; – принимает и анализирует отчеты классных руководителей, медицинского работника, сотрудников социально-психологической службы (в соответствии с возложенными на них обязанностями) и внешних специалистов по выполнению мероприятий программы формирования у школьников установки на культуру здоровья; – ежеквартально представляет директору отчеты о результатах контроля в структурных подразделениях (классных коллективах и социально-педагогической службе), а также показатели состояния здоровья учащихся в динамике; – оказывает методическую помощь членам педагогического коллектива, ответственным за организацию и проведение мероприятий, а также осуществляет контроль качества их деятельности

По времени проведения контроль может быть предварительным, текущим и итоговым.

Контрольная деятельность осуществляется с использованием мер профилактического и

предупредительного характера, реализуемых контролирующими органами во взаимодействии с проверяемыми учреждениями, подлежащими контролю, в том числе путем: проведения мониторинга, направления рекомендаций по устранению и недопущению недостатков, выявленных в результате мониторинга; проведения разъяснительной работы о порядке соблюдения требований законодательства, применения его положений на практике; информирования учреждений о типичных нарушениях, выявляемых в ходе проверок контролирующими (надзорными) органами; проведения семинаров, «круглых столов» и др.

Оценка эффективности и контроль выполнения программы по формированию у школьников установки на культуру здоровья предполагает реализацию нескольких этапов. После утверждения медико-гигиенической программы директор назначает ответственных за реализацию включенных в нее мероприятий, а также заключает договоры с внешними организациями, представители которых являются исполнителями этих мероприятий (врач-валеолог, врач-нарколог, врач-гинеколог, участковый инспектор по делам несовершеннолетних и т. д.).

Необходимо выделить показатели, которые должны быть достигнуты исполнителями мероприятий по каждому из направлений программы, условия выполнения мероприятий программы, ответственность членов педагогического коллектива/внешних исполнителей при нарушении условий соглашения/договора (в случае недостижения установленных показателей).

Администрация школы во главе с директором осуществляет мониторинг реализации программы и оценку ее эффективности.

Контроль эффективности в ходе реализации программы (текущий контроль) организуется заместителем директора по воспитательной работе в следующих формах:

– Предоставление классными руководителями, медицинским работником и сотрудниками социально-психологической службы отчетов о выполнении закрепленных за ними мероприятий с указанием возможных недочетов и рекомендаций по их устранению (ежеквартально).

– Выступление на расширенном заседании педагогического коллектива ответственных по соответствующим направлениям программы о ходе ее выполнения (два раза в течение учебного года - в январе и июне).

– Отчеты внешних специалистов о результатах работы, предоставляемых в течение десяти дней после проведения соответствующих мероприятий.

В ежеквартальные отчеты о ходе выполнения программы включаются: сведения о реализации мероприятий, выполнении задач и пока-

зателей программы; информация о необходимости корректировки программы; оценка эффективности программы; предложения о корректировке мероприятий.

Заместитель директора по воспитательной работе анализирует отчеты и ежеквартально предоставляет директору общий по школе отчет с предложениями о корректировке мероприятий.

Итоговый контроль деятельности по повышению осведомленности и методической подготовки членов педагогического коллектива в вопросах сохранения здоровья школьников, осуществляемой внутренними (медицинский работник, педагог-психолог и учитель физической культуры) или внешними специалистами (врач-валеолог), проводится в соответствии с календарным планом мероприятий по данному направлению (в ноябре).

Формы контроля: предоставление отчетов специалистов (медицинского работника, врача-валеолога, педагога-психолога и учителя физической культуры) о выполненной работе; оценка членов педагогического коллектива эффективности и продуктивности участия в данных мероприятиях (анкетирование учителей); применение педагогами полученных знаний и практических умений на практике (анкетирование учащихся).

В конце учебного года (в июне) каждый из исполнителей по итогам выполнения программы представляет отчет за весь период ее реализации (составляется по той же схеме, что и ежеквартальный). Указанный отчет является частью ежегодного итогового отчета.

Итоговая оценка деятельности образовательного учреждения на период реализации программы формирования у школьников установки на культуру здоровья осуществляется на основе качественных и количественных показателей. Данные показатели разрабатываются в соответствии с целью и задачами осуществляемой деятельности ответственными за это сотрудниками учреждения образования и утверждаются директором в начале учебного года (в сентябре). К числу качественных показателей следует отнести, в частности, комфортность и безопасность образовательной среды; удовлетворенность членов педагогического коллектива, учащихся, родителей своим участием в программе и т. д.

В количественном эквиваленте могут быть выражены такие показатели, как освещенность помещений, учебная нагрузка и другие санитарно-гигиенические условия сохранения здоровья учащихся, состояние здоровья школьников, виды заболеваний; характеристики образа жизни учащихся и выраженность факторов риска; количество учащихся, имеющих повышенный уровень психоэмоционального напряжения и тревожности; степень осведомленности

школьников в вопросах культуры здоровья и т. д. Статистическая обработка полученных данных позволяет сделать заключение об эффективности проделанной работы. В результате контрольных процедур выявляется динамика изменения качественных и количественных показателей состояния физического, психологического и социального здоровья учащихся и вносятся необходимые коррективы в программу развития и различные планы, ориентированные на ее реализацию.

На основе результатов текущего контроля заместитель директора по воспитательной

работе предоставляет директору отчет об итогах контроля за выполнением программы в 1–4, 5–8 и 9–11 классах, а заместитель директора по учебной части — итоговый годовой отчет об эффективности реализации программы, допущенных недочетах (если таковые имеются), их причинах и планируемых способах устранения в следующем учебном году. На рисунке 1 представлены формы и кратность контроля, а также формы предоставления результатов, полученных в процессе проведения аудита.

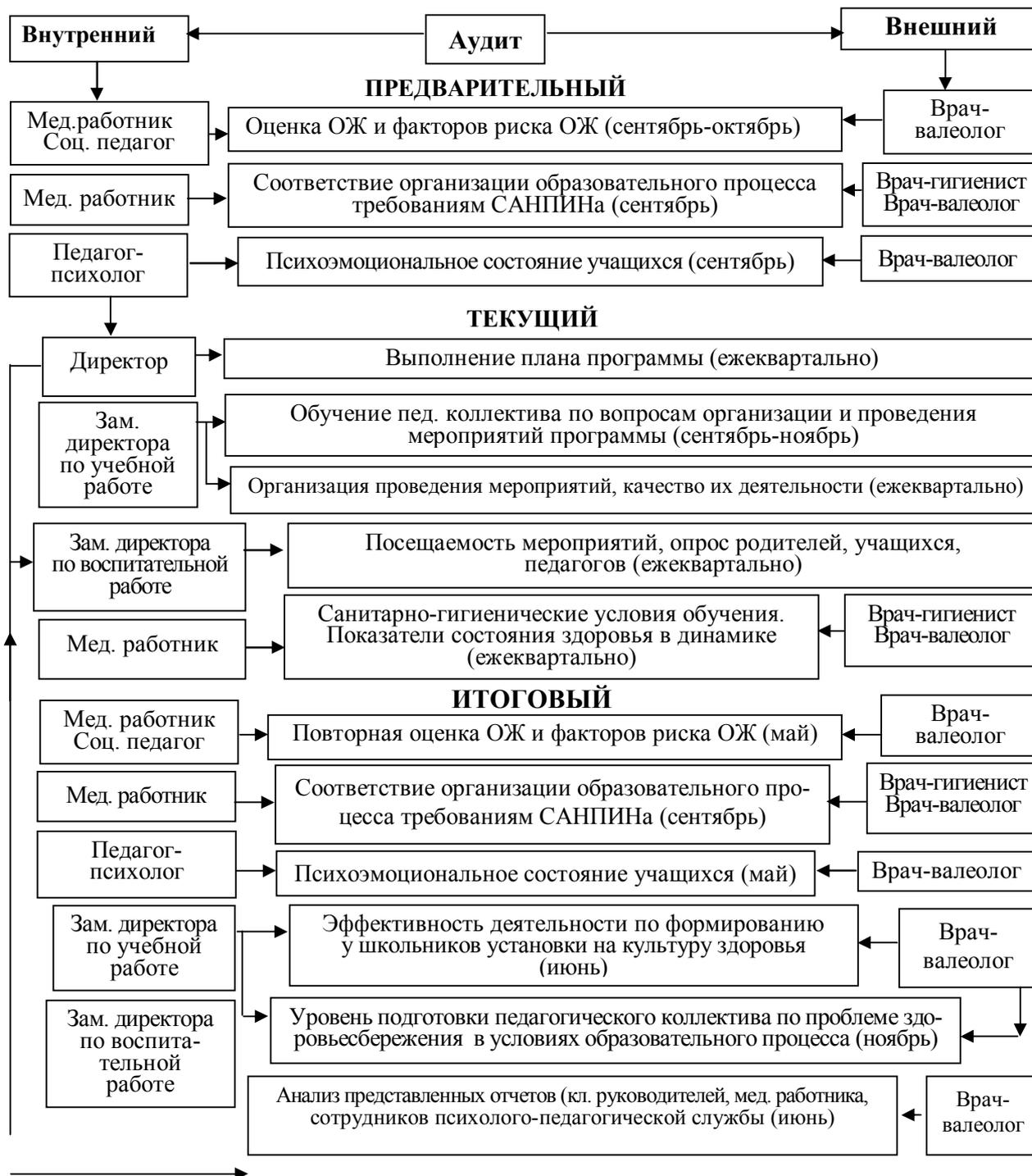


Рисунок 1 — Схема организации гигиенического аудита за выполнением медико-гигиенической программы по формированию у школьников установки на культуру здоровья

В случае выявления в процессе текущего контроля продолжающихся нарушений образа жизни учащихся, употребления ПАВ, недостаточной подготовки педагогического коллектива по вопросам здоровьесбережения в условиях образовательного процесса, родителей — в

вопросах сохранения и укрепления здоровья детей предлагаются следующие корректирующие мероприятия (таблица 2).

В случае успешной деятельности и достижения предполагаемых показателей соответствующих сотрудников следует поощрить.

Таблица 2 — Схема построения корректирующих мероприятий

№ п/п	Индикаторы	Отклонения коррекции	Корректирующие мероприятия
В школьном возрасте			
1.	Режим дня	Нет изменений Продолжающиеся нарушения	Консультация врача-валеолога Консультация врача-гигиениста или врача-валеолога, педагога-психолога
2.	Употребление ПАВ	Нет изменений Продолжающиеся нарушения	Консультация врача-психиатра-нарколога Консультация врача-психиатра-нарколога, врача-валеолога, педагога-психолога
3.	Психозмоциональное состояние, уровень тревожности	Нет изменений Повышенный уровень	Консультация психолога Консультация врача-валеолога, педагога-психолога
У педагогов			
4.	Уровень подготовки педагогического коллектива по проблеме здоровьесбережения в условиях образовательного процесса	Нет изменений	Консультация врача-гигиениста, врача-валеолога, педагога-психолога
У родителей			
5.	Информированность родителей в вопросах сохранения и укрепления здоровья детей	Нет изменений	Консультация врача-гигиениста, врача-валеолога, психолога, врача-психиатра-нарколога

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. О совершенствовании контрольной (надзорной) деятельности в Республике Беларусь: Указ Президента Республики Беларусь, 16 окт. 2009 г., № 510// Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь. — 2009. — № 253. — 1/11062.
2. Об утверждении положения о порядке проведения санитарно-противоэпидемического аудита совершенствовании контрольной (над-

зорной) деятельности в Республике Беларусь: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 16 июля 2012 г., № 99 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь. — 2012. — № 8. — 2/1892.
3. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Закон Республики Беларусь, 7 января 2012 г., № 340// Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь. — 2012. — № 8. — 2/1892.
Поступила 11.03.2014

УДК 159.9

ОДАРЕННОСТЬ, ТАЛАНТ, ГЕНИАЛЬНОСТЬ: ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

Ж. И. Трафимчик

Гомельский государственный медицинский университет

В статье рассматривается проблема установления границ между понятиями «одаренность», «талант», «гениальность». На основании анализа работ философов, психологов и психиатров, а также статей из зарубежных и русских энциклопедических словарей выделены существенные характеристики гения, отличающие его от талантливого человека. Раскрывается вопрос о роли биологических и социально-психологических аспектов в зарождении потенциального гения или выдающегося таланта.

Ключевые слова: одаренность, талант, гениальность.

ENDOWMENT, TALENT, GENIUS: INTRODUCTION TO THE PROBLEM

Zh. I. Trafimchik

Gomel State Medical University

The article deals with the problem of identifying the border-lines among such notions as «endowment», «talent» and «genius». On the basis of the works of philosophers, psychologists and psychiatrists and also articles from

foreign and Russian encyclopedic dictionaries, the author identifies the main characteristics of genius, distinguishing it from talent. This article presents the role of biological and social and psychological aspects in the emergence of a potential genius or extraordinary talent.

Key words: endowment, talent, genius.

Введение

В психологической науке и сопряженных областях знаний на сегодняшний момент накоплен значительный объем теоретических и экспериментальных данных, однако единого понимания таких категорий, как одаренность, талант, гениальность не существует. В рамках проблемы диагностики и развития одаренности остаются вопросы, вокруг которых продолжают научно-практические дискуссии. В то же время проблема развития одаренных детей не теряет актуальности в разных странах, что связано с пониманием роли интеллектуально и творчески одаренных детей в научно-техническом, экономическом и культурном развитии общества.

Цель статьи

Освещение точек зрения на суть категорий «одаренность», «талант», «гениальность».

Теоретико-методологическая часть

Соотношение понятий: «одаренность», «талант», «гениальность». В. М. Бехтерев писал, что наряду с воспитанием для всякого творчества необходима та или иная степень одаренности. Термин «одаренность» появился в психологии в начале XX в. благодаря амери-

канцу Г. Уипплу, который обозначил им учащихся со сверхнормальными способностями. Поскольку до этого чаще использовалось слово «талант», возникла необходимость выяснения тождества или различия этих двух терминов.

По поводу соотношения между этими понятиями существуют разные точки зрения. Талант (от греч. *talanton* — вес, мера, затем — уровень способностей) одними психологами отождествляется с одаренностью, другими рассматривается как высокий уровень развития способностей, прежде всего, специальных. Существует позиция, когда талант отождествляется с гениальностью, а не с одаренностью. Есть ученые, которые талант понимают как реализованную одаренность, а последняя проявляется лишь как природная предпосылка таланта [1].

А.В. Либин [2] различает одаренность, талант и гениальность. Вот что он пишет по этому поводу: «Наиболее разработанной представляется область дифференциально-психологического анализа феномена креативности, компонентами иерархической организации которого являются конструкты одаренности, таланта и гениальности» (таблица 1).

Таблица 1 — Анализ феномена креативности (по А. В. Либину)

Уровни анализа	Базовый вектор	Опосредующий вектор	Результирующий вектор
	индивидуальные переменные	изучение источников детерминации переменных	параметры креативности
Конституциональный	Одаренность как общая природная предпосылка креативности	Изучение одаренных детей	Успешность выполнения тестов на креативность
Индивидуальный	—	Анализ общей способности к творчеству	Конвергентный и дивергентный стили мышления
Личностный	Талант как актуализация специальных способностей	Изучение причин, затрудняющих или облегчающих формирование таланта	Личностные предпосылки (мотивация, комбинации свойств и т. д.)
Интегративно-индивидуальный	Гениальность как уникальная форма самовыражения и самореализации	Анализ характеристик творческого продукта	Стиль жизни как форма творчества, имеющего социальную, культурную значимость

Из представленного выше следует, что, во-первых, одаренность выступает лишь в виде предпосылки таланта, а сама одаренность есть ничто иное, как врожденные задатки; во-вторых, одаренность — это безличностный компонент индивидуальности, личностным же компонентом индивидуальности является талант, который связан с реализацией специаль-

ных способностей. В этом случае одаренность есть фактор некой общей способности к творчеству, а талант выступает в виде измерения в развитии специальных способностей. Не менее существенным представляется объяснение различий между одаренностью и талантливостью с позиции генетически-возрастных изменений, когда первое выступает лишь в виде

потенциального компонента, природной предпосылки, а второе — как актуализирующийся под воздействием средовых условий и жизненного опыта процесс. С точки зрения А. В. Либина, все люди от природы одаренные, но талантливы лишь обладающие специальными способностями и сумевшие их актуализировать.

Следовательно, одаренность — это совокупность ряда способностей, обуславливающая особенно успешную деятельность человека в определенной области и выделяющая его среди других лиц, обучающихся этой деятельности или выполняющих ее в тех же условиях. Б. М. Теплов определяет одаренность как «качественно-своеобразное сочетание способностей, от которого зависит возможность достижения большего или меньшего успеха в выполнении той или другой деятельности». Одаренность обеспечивает не успех в какой-либо деятельности, а только возможность достижения этого успеха. Кроме наличия комплекса способностей, для успешного выполнения деятельности человеку необходимо обладать определенной суммой знаний, умений и навыков. Одаренность обычно проявляется в разносторонних способностях и граничит с талантом. Талант — это способности к определенной деятельности, проявляющиеся как творчество. Высокий уровень творчества при выполнении деятельности — особенность таланта [3].

Проблема повышенной умственной активности, особенно в ее наиболее ярком проявлении — гениальности тысячелетия привлекала большое внимание. Имеется множество литературных источников, посвященных гениальности и гениям. Но в подавляющем большинстве случаев гениальность понималась как нечто иррациональное, не поддающееся ни объяснению, ни анализу, нечто совершенно непостижимое.

Термин «гениальность» употребляется как для обозначения способности человека к творчеству, так и для оценки результатов его деятельности, предполагая врожденную способность к продуктивной деятельности в той или иной области. Гений в отличие от таланта представляет собой не просто высшую степень одаренности, а связан с созданием качественно новых творений. Деятельность гения реализуется в определенном историческом контексте жизни человеческого общества, из которой гений черпает материал для своего творчества. Четко разграничивает гениев и таланты формула: «Гений делает то, что должен, талант — то, что может». Формула подразумевает подвластность гения той задаче, которую ставит перед ним его внутренняя сущность, его подчиненность своему творчеству, неизбежность напряжения им всех своих сил для достижения поставленной цели, для решения поставленной задачи.

Зарождение потенциального гения или выдающегося таланта: социальное и биологическое. Большое значение приобретает проблема формирования условий, способствующих воспитанию поколения людей, творчески одаренных в различных областях человеческой деятельности. Определенную роль в этом играют биологические и социально-психологические аспекты. Если зарождение потенциального гения или выдающегося таланта, происходящее во время зачатия, определяется, прежде всего, генетическими факторами, такой рекомбинацией генов при образовании гамет, которая наделяет оплодотворенное яйцо исключительно благоприятной комбинацией наследственных задатков, то развитие этих дарований определяется в огромной мере социальными факторами, которые преломляются при формировании личности через социобиологические явления импрессинга, через средовые воздействия, особенно сильно формирующие личность. Но результат средового воздействия будет в огромной мере зависеть от возраста и избирательной восприимчивости к такому воздействию. Рассмотрение накопленного гигантского фактического материала позволяет понять очень многие компоненты гениальности, не только подтвердить само собой разумеющийся примат социальных факторов в развитии и реализации гения, но и выявить огромную роль ряда биологических факторов в появлении потенциального гения. Прежде всего надо констатировать, что примат социального определяется четырьмя факторами:

- 1) становление в детско-подростково-юношеском периоде твердых ценностных установок;
- 2) выбор деятельности в соответствии с индивидуальными дарованиями;
- 3) оптимальные условия для развития этих дарований, иногда активно созданные даже вопреки социуму;
- 4) наличие благоприятных социальных условий (социального заказа, «спроса») для самореализации [4].

Но, как будет показано дальше, наличие этих четырех факторов, в первую очередь определяемых социумом, является, по-видимому, почти необходимым, но далеко не достаточным условием. Все четыре условия имеются у всевозрастающего количества людей, тогда как гениальность всегда единична, совершенно индивидуальна и неповторима.

Исследованиями многих ученых установлено, что творческая одаренность и даже гениальность обусловлены биологическими факторами: наследственностью, типом обмена веществ в организме, гормональным статусом, типом нервной системы и т.д. В своих исследованиях Кавалли-Сфорца предположительно

принял, что превышение над средним уровнем интеллекта на 50 % обусловлено средой, на 50 % наследственностью; это, вероятно, близко к истине в отношении значительных контингентов, но в индивидуальных случаях на один фактор может приходиться до 100 %, а на другой — до нуля. Для нас существенна гетерогенность типов конституции, мышления, тонуса, восприимчивости, темпов созревания, быстроты или глубины понимания и вытекающая из этого основополагающая закономерность — безграничное разнообразие индивидуальностей, слагающихся в задатках даже не к моменту рождения, а в момент зачатия. В силу этого даже при предельном единообразии условий развития и воспитания каждый индивид выберет для себя свои решающие импрессионги. Способность найти у каждого ребенка его собственные, только ему свойственные точки восприимчивости и дарования составляет существо педагогического и родительского такта, а отыскание «клавиш» к потенциальным способностям, их максимальное развитие требуют исключительного внимания, проникновения и труда. Вероятно, поэтому так редка полнота расцвета и реализации, так редко складываются подлинно творческие кружки и коллективы [4].

Фактор гиперурикемической (подагрической) стимуляции умственной активности. Нарушение обмена мочевой кислоты (подагра). Г. Эллис [5] дал четкое определение подагрического гения, противопоставив этих твердых, неуклонно решительных, работоспособных, мужественных гениев быстро вспыхивающим, ярким, переменчивым, блистающим, несколько женственным «чахоточным гениям». Свою разгадку повышенная частота подагриков среди гениев нашла в 1955 году в исследованиях Оруана [6], показавшего, что мочевая кислота структурно очень сходна с кофеином и теобромином — известными стимуляторами умственной активности. Отметим, что организм нормального человека содержит около 1 г. мочевой кислоты, причем ежедневно образуется и выводится 0,5 г. В организме больного подагрой постоянный уровень мочевой кислоты в крови в 1,5–1,8 раза выше нормы, а общее содержание ее в организме — 30 г. Некоторые последующие работы подтвердили, в большей или меньшей степени, положительную корреляцию уровня мочевой кислоты и умственной активности. Патография выдающихся людей, проведенная В. П. Эфроимсоном [4], позволяет отнести к подагрикам Александра Македонского, Юлия Цезаря, Ф. Петрарку, В. Шекспира, М. Монтеня, П. Рубенса и Рембрандта, И. Ньютона, Г. В. Лейбница, Ф. Вольтера, Г. Мопассана, А. А. Блока, И. С. Тургенева и многих других.

Синдром Марфана. Синдром Марфана, особая форма диспропорционального гигантизма, — результат системного дефекта соединительной ткани; наследуется доминантно, то есть по вертикальной линии, но с очень варьирующими проявлениями. При полном проявлении наблюдаются: высокий рост при относительно коротком туловище, огромные конечности, арахнодактилия (длинные паукообразные пальцы), вывих хрусталика. Крайняя худоба и деформированная грудная клетка могут сопровождаться пороком сердца и аневризмой аорты. Но при этом тяжелом, редком заболевании (1:50000), существенно сокращающем продолжительность жизни, имеет место повышенный выброс адреналина, который поддерживает высокий физический и психический тонус, поэтому оно подарило человечеству, по меньшей мере, таких поразительных личностей, как Авраам Линкольн, Ганс Христиан Андерсен, Шарль де Голль, К.И. Чуковский.

Синдром Морриса. В длинном ряду исследований была отмечена исключительная деловитость, физическая и умственная энергия женщин с тестикулярной феминизацией (синдромом Морриса) — наследственной нечувствительностью периферических тканей к маскулинизирующему действию мужского гормона семенников. В результате этой нечувствительности дородовое и послеродовое развитие организма, обладающего мужским набором хромосом (46/XY) и семенниками, парадоксально идет по женскому направлению. Развивается псевдогермафродит — высокая, стройная, статная, физически сильная женщина без матки, с малым влагалищем, семенниками, конечно, не менструирующая и не рожаящая, но в остальном способная к сексуальной жизни и сохраняющая нормальное влечение к мужчинам. В силу бесплодия псевдогермафродитов — носителей мутации эта аномалия очень редка среди населения (порядка 1:65000 среди женщин). Псевдогермафродитизм должен был бы породить тягчайшие психические травмы, но эмоциональная устойчивость этих больных, их жизнелюбие, многообразная активность, физическая и умственная энергия просто поразительны. Например, по физической силе, быстроте, ловкости они настолько превосходят физиологически нормальных девушек и женщин, что девушки и женщины с синдромом Морриса (легко определяемые по отсутствию полового хроматина в мазках слизистой рта) подлежат исключению из женских спортивных состязаний. При редкости синдрома он обнаруживается почти у 1 % выдающихся спортсменов, то есть в 600 раз чаще, чем можно было бы ожидать, если бы он не стимулировал исключительное физическое и психическое раз-

витие. Л. Прокоп называет десяток замечательных спортивных «амазонок» с этим синдромом [7].

Гипоманиакальная депрессия, рассматриваемая В. П. Эфроимсоном [4] на основании более или менее регулярного чередования творческой активности и тяжелых депрессий, то есть периодов спада интеллектуальной деятельности, эндогенных по своей натуре, была свойственна Д. Свифту, А. Сен-Симону, Н. В. Гоголю, Р. Шуману, Э. Берингу, З. Фрейдю, Т. Рузвельту, Э. Хемингуэю, А. Шопенгауэру. По данным Н. Ellis [5], у крупнейших ученых и исторических деятелей гипоманиакальная депрессия встречается в 10 раз чаще, чем у обычных людей.

О том, что высокая способность к творчеству (гениальность) соседствует с патологией («помешательством»), писали еще Платон, Гораций, Цицерон. Поэтому неслучайно, как отмечает С. В. Максимова [8], «в истории психиатрии высокая способность к творчеству всегда связывалась с теми или иными формами психических отклонений — эпилепсией (Ч. Ломброзо), функциональными неврозами (Н. Н. Баженов), психотизмом (Г. В. Сегалин), неврозами (З. Фрейд)». Изучение вопроса о связи гениальности с умопомешательством началось в конце XIX в. Так, одновременно в 1885 г. в России появились переводы работ Дж. Селли, В. Гирша, Ч. Ломброзо.

С точки зрения Ч. Ломброзо, заключение, что все гениальные личности непременно должны быть помешанными, значило бы впасть в громадное заблуждение. Если бы гениальность всегда сопровождалась сумасшествием, то, как объяснить, что Галилей, Кеплер, Колумб, Вольтер, Наполеон, Микеланджело — люди, несомненно, гениальные и притом подвергавшиеся в течение своей жизни самым тяжелым испытаниям, ни разу не обнаруживали признаков умопомешательства? Кроме того, гениальность проявляется обыкновенно гораздо раньше сумасшествия, которое по большей части достигает максимального развития лишь после 35-летнего возраста, тогда как гениальность обнаруживается еще с детства, а в молодые годы проявляется уже с полной силой: Александр Македонский был на вершине своей славы в 20 лет, Карл Великий — в 30 лет, Карл XII — в 18, Даламбер и Бонапарт — в 26 [8].

В. Гирш отмечал, что люди склонны относить к болезненному все, что носит на себе отпечаток необычного и отклоняется от будничных явлений. Общим между гениальностью и помешательством была «сравнительная редкость и отличие от огромного большинства людей». Отсталый человек отождествляет необычное с безумным. Гирш писал, что некор-

ректно выносить клинический диагноз на основании нелепого и странного поведения гениев. Иногда самые нелепые на вид поступки могут найти простое психологическое объяснение. «Гениальный человек слишком занят своими внутренними процессами, своей фантазией, своей работой, чтобы обращать внимание на внешние мелочи. Он предстает перед нами таким, каков он в действительности есть, что средний человек обычно не делает, а потому возможные странности и особенные склонности у того скорее и более замечаются, чем у последнего» [4].

Споры по данному вопросу продолжаются и в наше время. Д. Карлсон [9], например, считает, что гений — носитель рецессивного гена шизофрении. Однако Д. Саймонтон [10] выявил, что среди гениев душевнобольных не больше, чем среди основной массы населения (около 10 %). Просто гении больше привлекают внимание общества.

Заключение

Движущая сила человечества — это творческие личности. Выявление таких личностей является насущной задачей психологии, как и разработка теоретических основ творчества. И, несмотря на то, что проведено огромное количество исследований в области психологии творчества, нет целостной его концепции, отвечающей запросам философской, искусствоведческой, психологической и педагогической мысли. Не разработаны вопросы об источниках и детерминантах творчества, взаимосвязи личности и творчества, нет единого представления о понятии творческого потенциала личности и условиях творческой самореализации. Проблема таланта и гениальности стоит перед психологами в течение долгого времени. Большинство теорий личности рассматривают лишь некоторые аспекты данной проблемы. Тем не менее изучение вопросов структуры одаренности, таланта и гениальности имеет очень большое значение как для теории психологии, так и для решения конкретных психолого-педагогических задач современного образования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Творчество: теория, диагностика, технология: Словарь-справочник для специалистов в области образования, инноваций и гуманитарных технологий в социальной сфере / под ред. Т. А. Барышевой. — СПб., 2008. — С. 125.
2. Либин, А. В. Дифференциальная психология: на пересечении европейских, российских и американских традиций / А. В. Либин. — М., 2000.
3. Теплов, Б. М. Способности и одарённость / Б. М. Теплов // Психология индивидуальных различий. Тексты. — М.: МГУ, 1982.
4. Эфроимсон, В. П. Генетика гениальности (Книга о гениальности Андрея) / В. П. Эфроимсон. — М., 2002.
5. Ellis, H. A study of British genius / H. Ellis. — L.: Constable, 1927.
6. Orowan, E. The origin of man / E. Orowan // Nature. — 1955. — Vol. 175. — P. 683–684.

7. Prokop, L. Die Chromosomen der Sport — Amazonen / L. Prokop // Kosmos. — 1972. — Vol. 68, № 10. — P. 443–446.

8. Максимова, С. В. Творческая активность у лиц с наркотической зависимостью / С. В. Максимова // Вопросы психологии. — 2006. — № 1. — С. 118–127.

9. Ильин, Е. П. Психология творчества, креативности, одаренности: монография / Е. П. Ильин. — СПб.: Питер, 2009. — 444 с.

10. Simonton, D.K. Creativity: Cognitive, personal, developmental and social aspects / D.K. Simonton // American Psychologist. — 2000. — Vol. 55. — P. 151–158.

Поступила 11.03.2014

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616-002.17-002.191-02:575(470)

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОВИСЦИДОЗА В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

А. А. Пшеничникова, А. В. Галанина, Е. В. Новичков

Кировская государственная медицинская академия,
г. Киров, Российская Федерация

Изучена распространенность муковисцидоза у людей в Кировской области с учетом региональных клинико-генетических особенностей заболевания. У больных муковисцидозом наиболее часто встречается мутация гена F508del. Доминирующей клинической формой муковисцидоза у пациентов является смешанная форма тяжелого течения. Муковисцидоз с мутацией F508del сопровождается медленно прогрессирующим хроническим бронхолегочным процессом и выраженной панкреатической недостаточностью.

Ключевые слова: муковисцидоз, мутация, клинико-генетические особенности.

CLINICAL AND GENETIC FEATURES OF CYSTIC FIBROSIS IN KIROV REGION

A. A. Pshenichnikova, A. V. Galanina, E. V. Novichkov

Kirov State Medical Academy, Russian Federation

The prevalence of cystic fibrosis in people in Kirov region has been studied taking into account the regional clinical and genetic features of the disease. The most common mutation of cystic fibrosis is F508del. The predominant clinical form of cystic fibrosis is a mixed form of the severe course of the disease. Cystic fibrosis with F508del mutation is accompanied by a slowly progressive chronic bronchopulmonary process and marked by pancreatic insufficiency.

Key words: cystic fibrosis, mutation, clinical and genetic features.

Муковисцидоз (МВ) — одно из самых частых наследственных заболеваний, которое обусловлено мутацией гена CFTR (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости). МВ передается по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется поражением экзокринных желез, нарушением функций органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и ряда других органов и систем. При МВ происходит повышение вязкости секрета желез внешней секреции [2, 4].

В настоящее время средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом в развитых странах достигает 35–40 лет. В России этот показатель значительно ниже и составляет 16–24 года. Это связано с поздней диагностикой заболевания и недостаточной эффективностью лечения [3, 4].

Частота муковисцидоза варьирует в разных популяциях в весьма широких пределах. Так, в Европе — от 1:600 до 1:26000 новорожденных. В России же частота встречаемости МВ составляет в среднем 1:10 485 новорожденных, при этом она значительно изменяется в регионах — от 1:2800 до 1:12000 новорожденных по расчетным данным МГНЦ РАМН и Минздрава РФ. Однако по сведениям ВОЗ показатель заболеваемости в РФ значительно выше — 1:4900 [1, 4].

В Кировской области частота муковисцидоза, клинико-генетические особенности до настоящего времени остаются неизученными. Неонатальный скрининг начат только с 2006 г. Актуальным является анализ клинических форм заболевания, их связи с тяжестью течения муковисцидоза, а также с типом мутации

гена CFTR. На основании этого можно составить прогноз болезни у пациентов с муковисцидозом, оценить эффективность лечения и повышения качества жизни.

Исходя из вышесказанного, очевидно, что поздняя диагностика, высокая инвалидизация и смертность больных муковисцидозом, а также недостаточная эффективность лечения обусловлены отсутствием скринингового подхода при выявлении этой патологии в ряде регионов РФ.

Цель исследования

Изучение распространенности муковисцидоза в Кировской области с учетом региональных клинико-генетических особенностей заболевания.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 13 историй болезни пациентов с муковисцидозом, получавших лечение в отделении пульмонологии ДОКБ г.Кирова в период с 1994 по 2013 гг. Всем пациентам было проведено комплексное обследование. Возраст больных муковисцидозом колебался от 2 до 34 лет, из них 7 пациентов женского пола, 6 — мужского. Верификация диагноза осуществлялась на основании данных анамнеза, фенотипической картины и положительного потового теста и (или) результатов генетического исследования.

Всем больным проводилась ДНК-диагностика муковисцидоза.

Материалом исследования явилась ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови больных муковисцидозом и их родителей. ДНК выделяли методом ферментативного гидролиза протеиназой К с последующей очисткой высаливанием, хлороформной экстракцией и осаждением охлажденным этанолом (96%), а также с использованием наборов реактивов для выделения ДНК «Wizard Genomic DNA Purification Kit» (фирма «Promega», USA) и DiatomTM DNA Prop (ООО «Изоген», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя.

В гене CFTR определяли 22 наиболее частые мутации (CFTRdele2,3 (del21kb), F508del, I507del, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT, G542X, W1282X, N1303K, L138ins, R334W, 3849+10kbC>T, 604insA, 3944delTG, S1196X, 621+1g>t, E92K, 3272-26A>G, 4015delA, 4022insT) методами ПЦР и мультиплексной ПЦР. Для анализа мутаций F508del, I506del, 1677delTA, CFTRdele2,3(21kb), 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT методом мультиплексной ПЦР использовали набор праймеров, разработанный д.б.н., проф. А.В. Поляковым (лаборатория ДНК-диагностики ГУ МГНЦ РАМН).

Результаты исследования и обсуждение

Частота встречаемости муковисцидоза у людей в Кировской области составляет 2,27 : 100000 человек и 1 : 5222 новорожденных.

В гене CFTR выявлены 2 мутации (F508del, 2143delT). Наиболее часто встречаемой мутацией у жителей в Кировской области является F508del, определяемая у 77 % больных. При этом мутация F508del обнаружена у 10 пациентов МВ и встретилась в гомозиготном состоянии у 60 % (6), а у 40 % (4) — в гетерозиготном. Кроме F508del диагностически значимой мутацией, приводящей к муковисцидозу у жителей Кировской области, явилась 2143delT — 7,7 % (1) в гетерозиготном состоянии. При данной мутации установлен муковисцидоз смешанной формы легкого течения.

У 15,3 % (2) пациентов мутаций в гене CRTF не обнаружено. Вместе с тем у них констатировался муковисцидоз смешанной формы тяжелого течения.

Доминирующей клинической формой муковисцидоза у больных в Кировской области является смешанная форма — 100 % (13). По тяжести течения наиболее часто встречалась тяжелая степень — 69,3 % (9), средняя доказана в 23 % (3), легкая — в 7,7 % (1) случаев.

У всех больных с генотипом F508del/F508del верифицирована смешанная форма муковисцидоза, из них у 83,3 % (5) — тяжелого течения, у 16,7 % (1) — средней тяжести.

У больных с мутацией F508del в гетерозиготном состоянии установлена смешанная форма муковисцидоза, при этом 50 % респондентов отличались тяжелым течением, а 50 % — течением болезни средней степени тяжести.

Более ранняя диагностика муковисцидоза была характерна для пациентов с мутацией F508del в гетерозиготном состоянии (от 2 мес. до 4 лет). Одновременно с этим пациенты с аналогичной мутацией, но в гомозиготном состоянии выявлялись в гораздо более позднем возрасте (от 1,5 мес. до 15 лет).

Отличительной особенностью муковисцидоза, ассоциированного с мутацией 2143delT, служил тот факт, что диагноз выставлен в период новорожденности.

Самым частым клиническим синдромом при муковисцидозе был легочный синдром. Он диагностирован в 84,6 % (11) случаев.

При посеве мокроты на питательные среды преобладала грамположительная флора, в частности, *S. aureus* встречался в 75 % случаев. Реже в мокроте больных определялась *P. aeruginosa* (50 %), в 25 % высевались *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, в 12,5 %. *B. ceracia*, *P. mirabilis*, *S. epidermidis*.

Нами отмечено, что муковисцидоз с мутацией F508del сопровождался медленно прогрессирующим хроническим бронхолегочным процессом и выраженной панкреатической недостаточностью.

Кишечный синдром у больных с мутацией F508del встречался в 50 % (5) случаев. Призна-

ки поражения желудочно-кишечного тракта сочетались с мутацией в гомозиготном состоянии у 60 % (6), а в гетерозиготном — у 40 % (4).

Выводы

1. У больных муковисцидозом в Кировской области наиболее часто встречается мутация гена F508del.

2. Доминирующей клинической формой муковисцидоза у больных в Кировской области является смешанная форма тяжелого течения.

3. Муковисцидоз с мутацией F508del сопровождается медленно прогрессирующим хроническим бронхолегочным процессом и выраженной панкреатической недостаточностью.

4. При посеве мокроты наиболее часто выделялась грамположительная флора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бочков, Н. П. Наследственные болезни: национальное руководство / Н. П. Бочков, Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 936 с.

2. Муковисцидоз: генетика, клиника, патогенез, диагностика, лечение, профилактика: метод. пособие / В. Г. Вахарловский [и др.]. — СПб., 2012. — 35 с.

3. Гинтер, Е. К. Муковисцидоз: достижения и проблемы на современном этапе / Е. К. Гинтер, Н. И. Капранов // Пульмонология детского возраста: Проблемы и решения / Под общ. ред. Ю.Л. Мизерницкого, А. Д. Царегородцева. — Вып. II. — М.: Медпрактика-М, 2011. — С. 168–196.

4. Капранов, Н. И. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: метод. рекомендации / Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская. — 4-е изд. — М., 2011. — 92 с.

Поступила 14.04.2014

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги! С 8.07.2011 в правила оформления статей в журнал внесены изменения.

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом 21 пункт** (1,5 машинописных интервала) в **2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word, 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение» и ключевые слова (не более 6) на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

7. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными «Выводами», «Список использованной литературы». Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

8. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

11. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

12. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) рисунками высокого качества. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

13. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен «Библиографический список» работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 50**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций и сами диссертации не допускаются, так как они являются рукописями.**

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

15. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

16. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

17. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве) при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией публикуются **вне очереди**.

18. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

19. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

20. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

21. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

22. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

23. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

24. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

25. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».

Уважаемые коллеги!

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.

