ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК
Витебского государственного медицинского университета

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

2014
Том 13
№2

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 13 №2 2014

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году
Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Главный редактор:
Дейкало Валерий Петрович – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор,
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор,
Бузук Г.Н. – д.ф.н., доцент,
Бурак И.И. – д.м.н., профессор,
Гидранович В.И. – д.б.н., профессор,
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор,
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора,
Деркач Ю.Н. – д.м.н., профессор,
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор,
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор,
Кабанова С.А. – к.м.н., доцент,
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора,
Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, зам. главного редактора,
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор,
Косых А.А. – д.м.н., профессор,
Криштопов Л.Е. – к.м.н., доцент,
Кугач В.В. – к.ф.н., доцент,
Кунцевич З.С. – д.пед.н., доцент,
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор,
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор,
Пашков А.А. – к.м.н., доцент,
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор,
Прищепа И.М. – д.б.н., профессор,
Подпалов В.П. – д.м.н., профессор,
Радецкая Л.Е. – д.м.н., профессор,
Семенов В.М. – д.м.н., профессор,
Сушков С.А. – к.м.н., доцент,
Усович А.К. – д.м.н., профессор,
Холод В.М. – д.б.н., профессор,
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент.

Редакционный совет:

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор,
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор,
Алексеенко Ю.В. – к.м.н., доцент,
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор,
Генералов И.И. – д.м.н., профессор,
Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент,
Краснюк И.И. – д.м.н., профессор,
Кубилюс Р.З. – д.м.н., профессор,
Кулик С.П. – к.филос.н., доцент,
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор,
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор,
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор,
Любаковская Л.А. – к.б.н., доцент,
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор,
Маланчук В.А. – член-корр. НАМН Украины, д.м.н., профессор,
Матлавска И. – профессор,
Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент,
Мрочек А.Г. – член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор,
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор,
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор,
Новикова В.И. – д.м.н., профессор,
Окороков А.Н. – к.м.н., профессор,
Осочук С.С. – д.м.н., доцент,
Пискун Д.В. – к.м.н.,
Титов Л.П. – член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор,
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор,
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор,
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор.

Секретариат:
Бебешко И.А.; Кадушко Р.В., к.филол.н., доцент; Лапусева И.Н.; Родкина Л.М.; Флоряну И.А., к.филол.н., доцент.

Журнал «Вестник Витебского государственного медицинского университета» цитируется
и реферируется в реферативных изданиях ВИНИТИ

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (0212) 26-10-93, e-mail: admin@vsmu.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство № 1/320 от 24.04.2014 г.
ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2014

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Козловский В.И., Симанович А.В. 6
Приверженность к терапии у пациентов с артериальной гипертензией II степени. Обзор литературы и собственные данные

Биохимия

Телепнева Е.Ю., Янковская Н.Н. 17
Формирование гипохолестеролемии при холестеролопатиях

Физиология

Городецкая И.В., Гусакова Е.А. 25
Влияние тиреоидного статуса на систему протеиназы / ингибиторы в динамике стресс-реакции

Анатомия

Степаненко А.Ю. 37
Влияние линейных размеров мозгового черепа на величину мозжечка человека

Трушель Н.А. 45
Варианты строения виллизиева круга у людей с расстройствами мозгового кровообращения и умерших от других причин

Патологическая анатомия

Крылов Е.Ю. 50
Экономическая эффективность фармакодиагностики при раке молочной железы по данным областных патологоанатомических бюро Республики Беларусь

Патологическая физиология

Сергеева С.П., Бреславич И.Д., Ерофеева Л.М., Гультяев М.М. 56
Динамика и прогностическое значение содержания CD3CD95 лимфоцитов, растворимых Fas рецептора и Fas лиганда в периферической крови после ишемического инсульта

Микробиология

Фролова А.В., Косинец А.Н. , Окулич В.К. 62
Раневая инфекция. Состояние проблемы

CONTENTS

Review

Kozlovsky V.I., Simanovich A.V. 6
Adherence to therapy in patients with the second degree arterial hypertension. Literature review and the authors' data

Biochemistry

Telepneva E.Y., Yankovskaya N.N. 17
The development of hypocholesterolemia in cholesterolopathias

Physiology

Gorodetskaya I.V., Gusakova E.A. 25
The effect of the thyroid status on the system of proteinases / inhibitors in the dynamics of stress reaction

Anatomy

Stepanenko A.Y. 37
The influence of the skull linear dimensions on the size of human cerebellum

Trushel N.A. 45
Variations in the structure of circle of Willis in people with cerebral circulation disorders who died from other reasons

Pathologic anatomy

Krylov E.Y. 50
Economic efficiency of pharmacodiagnosing in breast cancer according to the data of regional pathoanatomical bureaus of the Republic of Belarus

Pathologic physiology

Sergeyeva S.P., Breslavich I.D, Erofeyeva L.M., Gultyayev M.M. 56
Dynamics and prognostic value of CD3CD95 lymphocytes, soluble Fas receptor and Fas ligand levels in peripheric blood after ischemic insult

Microbiology

Frolova A.V., Kosinets A.N., Okulich V.K. 62
Wound infection. State of the problem

Косинец А.Н., Фролова А.В., Булавкин В.П., Окулич В.К. 70
Антибиотикорезистентность. Новые возможности антибактериального воздействия

Kosinets A.N., Frolova A.V., Bulavkin V.P., Okulich V.K.
Antibiotic resistance. New possibilities to antibacterially combat it

Акушерство и гинекология

Obstetrics and gynecology

Колбасова Е.А., Киселева Н.И., Арестова И.М. 78
Сравнительная клинико-гормональная характеристика состояния здоровья и качество жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой

Kolbasova E.A., Kiseleva N.I., Arestova I.M.
Comparative clinical and hormonal characteristic of health status and life quality of women with surgical and natural menopause

Педиатрия

Pediatrics

Авраменко Т.В., Шевченко А.А., Гордиенко И.Ю. 87
Мальформация Арнольда-Киари. Пренатальные и клинические наблюдения

Avramenko T.V., Shevchenko A.A., Gordienko I.Y.
Arnold-Chiari malformation. Prenatal and clinical observations

Инфекционные и паразитарные болезни

Infectious and parasitic diseases

Аничкин В.В., Мартынюк В.В. 96
Метод перицистэктомии с антипаразитарной обработкой печеночной ткани смесью глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде у пациентов с эхинококкозом печени

Anichkin V.V., Martynyuk V.V.
Method of pericystectomy including antiparasitic treatment of liver tissue with the mixture of glycerol and 1-2% solution of albendazole in dimeksid in patients suffering from hepatic echinococcosis

Кожные и венерические болезни

Skin and venereal diseases

Малярчук А.П., Соколова Т.В. 102
Оценка эффективности лабораторной диагностики чесотки в Российской Федерации

Malyarchuk A.P., Sokolova T.V.
The efficacy evaluation of scabies laboratory diagnosing in the Russian Federation

Аллергология и иммунология

Allergology and immunology

Величинская О.Г. 110
Сравнительная оценка качества жизни пациентов с различными формами хронической крапивницы

Velichinskaya O.G.
The comparative study of life quality in patients with various forms of chronic urticaria

Стоматология

Dentistry

Маланчук В.А., Бродецкий И.С. 115
Комплексное лечение больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости

Malanchuk V.A., Brodetsky I.S.
Complex treatment of jaws osteomyelitis in patients with drug addiction

Артеменко Т.В., Сахарук Н.А. 124
Анализ стоматологического здоровья у пациентов с эндокринной патологией (гипотиреоз)

Artemenko T.V., Sakharuk N.A.
The analysis of stomatological health status in patients with endocrine pathology (hypothyroidism)

Виноградова Т.Г. 129
Неприятный запах изо рта – галитоз, причины и возможности лечения

Vinogradova T.G.
Bad breath – halitosis, its causes and possibilities of treatment

Фармация

Белай И.М., Михайлюк Е.О., Парченко В.В., Панасенко А.И., Кныш Е.Г. 132
Влияние 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола на показатели гепатопротекторной активности при алкогольном гепатите у крыс

Еременко Р.Ф., Ковалев С.В., Малоштан Л.Н., Ковалев В.Н. 138
Экстракт из травы люцерны посевной (Medicago sativa L.) – перспективный корректор белкового обмена

Адаменко Г.В., Бурак И.И. 143
Технология получения комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКИ»

Педагогика и психология высшей школы

Меньшенина И.А. 151
Специфика организации и коммуникативно-речевая классификация медицинского англоязычного текста

История медицины

Логвиненко С.М., Пивовар Н.В. 157
Медицинские и биологические музеи Витебска: история, современность, перспективы

Дискуссия

Кабанова С.А. 165
Международное сотрудничество в сфере стоматологического образования

Юркевич А.Б. 168
Оценка квалификации выпускника фармацевтического факультета с позиций компетентностного подхода

В помощь учебному процессу

Чернявский Ю.П. 176
Внедрение концепции трансляционной медицины в образовательный процесс по специальности «Стоматология»

По страницам зарубежных медицинских публикаций 181

Новости 183

Правила для авторов 187

Pharmacy

Belay I.M., Mikhaylyuk E.O., Parchenko V.V., Panasenko A.I., Knysh E.G.
The influence of 4-amino-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol on the indices of hepatoprotective activity in alcoholic hepatitis in rats

Eremenko R.F., Kovalev S.V., Maloshtan L.N., Kovalev V.N.
Medicago sativa L. grass extract as a promising corrector of protein metabolism

Adamenko G.V., Burak I.I.
Technology of the production of the combined antiseptic «Vitasept-SKI»

Pedagogics and psychology of higher school

Menshenina I.A.
Peculiarities of the organization and communicative classification of medical texts

History of medicine

Logvinenko S.M., Pivovar N.V.
Medical and biological museums of Vitebsk: history, modern times, prospects

Discussion

Kabanova S.A.
International cooperation in the field of stomatological education

Yurkevich A.B.
The evaluation of professional qualification of the pharmaceutical faculty graduates from the position of competence approach

Aid to the educational process

Chernyavsky Y.P.
Introduction of translational medicine conception into the educational process (speciality «Dentistry»)

Turning over the pages of foreign medical publications

News

Instructions for authors

© КОЗЛОВСКИЙ В.И., СИМАНОВИЧ А.В., 2014

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ II СТЕПЕНИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

КОЗЛОВСКИЙ В.И., СИМАНОВИЧ А.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
В обзоре литературы представлены современные данные по проблеме приверженности к антигипертензивной терапии в различных странах. Выявление факторов, ассоциированных с приверженностью, позволит обосновать выполнение ряда мероприятий для повышения эффективности лечения пациентов с артериальной гипертензией. Целью собственного исследования было оценить уровень приверженности у пациентов с артериальной гипертензией II степени в Республике Беларусь, выявить факторы, ассоциированные с приверженностью. В исследование включены 182 пациента, средний возраст которых составил 55,8±6,8 года. На каждого пациента заполнялась индивидуальная анкета с указанием назначавшихся антигипертензивных средств и регулярности лечения. Оценка приверженности проводилась по тесту Мориски-Грина, уровня здоровья с использованием визуально-аналоговой шкалы. Для оценки качества жизни использовали опросник SF-36, уровня реактивной и личностной тревожности - метод самооценки Спилбергера-Ханина. Выявлены причины низкой приверженности к антигипертензивной терапии: мужской пол, длительность заболевания менее 5 лет, курение, высокие показатели качества жизни по опроснику SF-36, уровень здоровья по визуально-аналоговой шкале более 60, высокий и средний уровень реактивной и личностной тревожности, лечение одним антигипертензивным средством, побочные эффекты препаратов, отсутствие самостоятельного контроля артериального давления и приема антигипертензивных средств путем ведением дневника, отсутствие диспансерного наблюдения в поликлинике по поводу артериальной гипертензии. Определено, что пациенты, перенесшие инсульт и/или инфаркт миокарда, более привержены к терапии. Повышение приверженности у пациентов с артериальной гипертензией II степени можно достигнуть путем длительного ведения дневника контроля артериального давления и приема антигипертензивных средств.
Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность к терапии.

Abstract.
The review of literature presents current data on the issue of adherence to antihypertensive therapy in different countries. Identifying factors associated with adherence will allow to justify the execution of a number of measures to improve the effectiveness of hypertensive patients treatment. To assess the level of adherence to treatment in patients with II degree hypertension in Belarus and to identify factors associated with it was the aim of this study. The study included 182 patients, whose mean age made up 55,8±6,8 years. An individual profile was filled in for each patient, where the prescribed treatment and regularity of medication were indicated. The evaluation of adherence to therapy was carried out by Morisky-Green test, evaluation of the health level – by means of visual analogue scale. SF-36 questionnaire was used to assess the quality of life, the level of reactive and personal anxiety was assessed by Spielberg-Hanin self-appraisal method.
The causes of poor adherence to antihypertensive treatment were revealed: male gender, disease duration less than 5 years, smoking, high indices of life quality by SF-36 questionnaire, the level of health on visual analogue scale over 60, high and medium level of reactive and personal anxiety, treatment with one antihypertensive medicine, side effects of medicines, lack of blood pressure and antihypertensive medication self-monitoring by keeping a diary, lack of outpatient observation for hypertension. Patients who had had stroke and/or myocardial infarction were determined to have greater adherence to therapy.
Increase of adherence to treatment in patients with II degree hypertension can be achieved by means of keeping a diary to control arterial blood pressure and antihypertensive medication.
Key words: arterial hypertension, adherence to therapy.

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) обусловлена распространенностью патологии, высокой инвалидизацией и смертностью от сердечно-сосудистых осложнений. В развитых странах распространенность АГ составляет от 25 до 40% среди взрослого населения, причем около 40% пациентов не знают о заболевании [1, 2].

Несмотря на доступность эффективных и безопасных антигипертензивных средств (АГС), АГ и сопутствующие ей факторы риска у большинства пациентов контролируются недостаточно. Одна из основных причин — это отсутствие приверженности пациентов к лечению. Вероятность нормализации АД напрямую зависит от регулярности приема АГС. Однако, несмотря на постепенное осознание важности соблюдения приверженности и врачами и пациентами, эта проблема остается нерешенной: около половины назначенных лекарственных средств не принимаются пациентами [3].

Обзор литературы по проблеме приверженности к антигипертензивной терапии

Приверженность к лечению представляет собой степень соответствия поведения пациента рекомендациям, полученным от врача [4, 5].

Для пациентов с АГ приверженность к терапии составляет 50-60%, т.е. прием только половины назначенных АГС. Часть пациентов (16-60%), особенно с впервые выявленной гипертензией, в течение года прекращает прием АГС. При наблюдении на протяжении 5-10 лет менее 40% пациентов продолжают принимать антигипертензивные средства [5].

По данным C. Bourgault (2001), в результате наблюдений за 19 501 пациентом в возрасте от 40 до 79 лет было установлено, что 22,6% прекращают прием АГС в течение года, прекращают и возобновляют снова в 31,5% случаев, замена АГС происходит в 14,3% случаев, терапия усиливается в 21,1% и остается без изменений в 11,5% случаев [6].

Проанализировав базу данных, включавших 16 783 пациентов с АГ, L.Degli Esposti и соавт. (2002) установили, что в течение 1-го года антигипертензивной терапии 64,9% пациентов прекратили принимать назначенные препараты, 8,2% самостоятельно изменили лечение и только 26,9% строго соблюдали рекомендации врачей [7]. В контролируемых исследованиях, в которых наблюдение за включенными пациентами является очень строгим, 9–37% участников не принимают регулярно лекарственные средства [8].

Simpson et al. показали, что при приверженности менее 50% количество пациентов, достигших целевого АД, составляет 33%, а при высокой приверженности (80%) – 43% [9].

Отсутствие приверженности к терапии ассоциируется с повышением риска потери контроля АД на 41%, с увеличением риска инфаркта миокарда на 15%, увеличением риска инсульта на 22% [10, 11]. За счет этих осложнений стоимость ведения пациента увеличивалась на 43,7% [12]. При приверженности к антигипертензивной терапии менее 50% по сравнению с приверженностью более 80% смертность и частота госпитализаций увеличилась в 1,4 раза [9].

Выделяют следующие причины, определяющие приверженность к терапии:

1. Демографические причины.

– Возраст - высокая приверженность отмечается у пациентов старше 60 лет [13, 14]. По данным Aranda P. и соавт., вероятность самостоятельной отмены АГС у пожилых пациентов в 2 раза выше, чем в группе лиц моложе 60 лет [15].

- Пол: мужской пол - фактор низкой приверженности [14].

- Уровень образования. Чем выше образовательный и интеллектуальный уровень пациентов, тем четче они выполняют предписания врача [10, 13, 16, 17].

- Социально-экономический статус. Лица с высоким уровнем образования и дохода более привержены к терапии [13, 18, 19].

Однако в некоторых исследованиях [20] роль демографических факторов в регулярности приема АГС не подтверждается.

2. Причины, связанные с пациентом [21, 22]:

- индивидуальные социальные и культурные факторы [23];

- низкая информированность о болезни, факторах риска, осложнениях и возможностях современной терапии АГ [10, 24];

- мотивация пациента и семьи [19];

- боязнь осложнений от проводимой терапии [19];

- высокий уровень тревожно-депрессивных расстройств [10, 25].

3. Причины, связанные с врачом:

- приверженность к рациональной терапии - терапевтическая инертность [21, 23];

- низкий уровень знаний врачей о факторах риска, отсутствие навыков профилактического консультирования [3].

4. Причины, связанные с характером АГТ [22]:

- переносимость, эффективность, удобство выбранного режима терапии [26]. Быстрый подбор эффективного лечения улучшает приверженность [23];

- количество препаратов, кратность приема, путь введения, лекарственная форма. Между количеством принимаемых препаратов и приверженностью отмечается обратная зависимость [23, 27]. При двукратном приеме АГС приверженность к лечению снижается в пять раз по сравнению с однократным приемом. От лечения чаще отказываются пациенты, которым назначены коротко действующие препараты. Наиболее удобными для пациента являются пролонгированные препараты, которые принимаются однократно [28];

- побочные эффекты АГС. Невысокий уровень приверженности связан с нежелательными реакциями АГС [26, 29, 30, 31];

- стоимость лечения [30]. Ощепкова Е.В. показывает, что в 54.6% случаев низкая приверженность обусловлена высокой стоимостью АГС [5];

- класс АГС. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) имеют несколько большее постоянство приема, чем антагонисты кальция (АК) и β-адреноблокаторы (β-АБ), наименьшим является постоянство приема диуретиков (табл. 1) [4, 14, 32-36].

Отмена АГС после 6 мес. от начала приема происходит в 15% случаев при назначении ИАПФ, 15,2% – диуретиков, 20,25% – β-блокаторов и около 20% – при назначении АК [10, 37]. В других исследованиях показали, что приверженность к лечению наиболее велика при использовании БРА, АК и ингибиторов АПФ [38, 39].

Следует указать, что отличия в приверженности к различным АГС отмечают не все исследователи [5].

5. Связанные с заболеванием [21, 22]:

- отсутствие или наличие симптомов заболевания [29];

- нормализация АД. Достижение пациентом целевого уровня АД может привести к самостоятельной отмене препарата [30];

- длительность АГ. Чаще прекращают лечение пациенты с впервые выявленной АГ, чем длительно болеющие;

- наличие осложнений, связанных с повышенным АД. Пациенты, перенесшие инсульт или инфаркт миокарда, более привержены к терапии [38].

6. Причины, связанные с взаимодействием пациент–врач [22, 40]:

- доступность помощи;

- качество и эффективность диалога. Внимательное отношение врача к пациенту улучшает приверженность [41];

Таблица 1 – Приверженность к различным классам антигипертензивных средств

Исследование	n	Период	БРА, %	ИАПФ, %	АК, %	БАБ, %	Диуретики, %
Blooms, 1998	21 723	В течение 1 года	64	58	50	43	38
Caro, 1999	22 918	В течение 4,5 года	Нет данных	53	47	49	40
Morgan, 2004	82 824	В течение 1 года	56	56	52	54	49
Polluzzi, 2005	6 043	В течение 3 лет	52	43	39	47	23
Simons, 2008	48 690	В течение 33 мес.	84	84	72	Нет данных	Нет данных

- адекватность предоставляемой пациенту информации;

- кратность визитов [29].

7. Организационные причины:

- организация здравоохранения – стоимость АГС [23].

8. Другие причины. Боязнь сочетания АГС и алкоголя, использование альтернативного лечения, боязнь гипотензии, боязнь сочетания АГС и других лекарственных средств и др. [30].

Следует отметить, что приверженность к антигипертензивной терапии существенно варьирует в различных странах и зависит от целого ряда факторов, включая особенности менталитета населения, заработной платы, системы медицинского обеспечения и др.

В Республике Беларусь проведены единичные исследования, касающиеся изучения приверженности у пациентов с АГ. Выявление факторов, ассоциированных с приверженностью, позволит обосновать выполнение ряда мероприятий с целью повышения эффективности лечения пациентов с артериальной гипертензией. Выделение групп пациентов с высоким риском низкой приверженности с целью индивидуализации лечебных мероприятия позволит достичь целевых уровней АД у большего количества пациентов, снизить частоту кризового течения АГ, госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи (СМП), а также снизить риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и смертности от них.

Целью настоящего исследования было оценить уровень приверженности у пациентов с артериальной гипертензией II степени в Республике Беларусь, выявить факторы, ассоциированные с приверженностью к антигипертензивной терапии.

Методы

В исследование включено 182 пациента с АГ II степени, проходившие стационарное лечение в кардиологическом отделении Витебской городской клинической больницы №1. Из них 128 женщин (70,3%) и 54 мужчины (29,7%) в возрасте от 33 лет до 77 лет. Средний возраст составил 55,8±6,8 года.

Все пациенты соответствовали следующим критериям включения в исследование: наличие артериальной гипертензии II степени, риск 2-4, отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии.

Критериями исключения были: симптоматические артериальные гипертензии, постоянная форма фибрилляции предсердий, сердечная недостаточность III–IV функционального класса, недавно перенесенные (до 12 месяцев) острые нарушения мозгового и/или коронарного кровообращения; острые инфекционные заболевания, внелегочные острые и обострения хронических воспалительных заболеваний, онкологические и аутоиммунные заболевания, наследственные или приобретенные нарушения гемостаза.

Степень АГ определяли на основании классификации национальных рекомендаций Республики Беларусь по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2010 г. [42]. Целевым уровнем артериального давления считали достижение АД менее 140/90 мм рт. ст.

На каждого пациента заполнялась индивидуальная анкета с указанием социально-демографических данных (возраст, образование, семейное положение, профессия), длительности заболевания, назначавшихся АГС с указанием регулярности лечения, вопросов, отражавших приверженность к терапии, причины отказа от нее, вопросов о перенесенных инсультах, инфарктов миокарда, количестве вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций в кардиологическое отделение, обращений в поликлинику по поводу артериальной гипертензии в течение 1 года.

Приверженность к медикаментозному лечению оценивалась по ответам на вопрос «Принимаете ли Вы антигипертензивные средства?» с вариантами ответов 1 – «принимаю» либо 0 – «не принимаю». Если пациент принимал АГС, то указывалась частота приема: 1 - «ежедневно», 2 - «сколько раз в неделю», 3 - «сколько раз в месяц», 4 - «только при повышении АД»; в случае не ежедневного приема или отказа от приема лекарственного средства – причина невыполнения рекомендаций врача.

Приверженность пациента к медикаментозной терапии оценивалась по тесту Мориски–Грина [43]. Приверженными считали пациентов, ответившие на нижеследующие вопросы «нет» более 3 раз (набравшие более 3 баллов):

1. Забывали ли Вы когда–либо принимать препараты? (нет/да) 2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? (нет/да) 3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? (нет/да) 4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием? (нет/да).

Оценка уровня здоровья проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [44]. Визуально-аналоговая шкала представляет собой градуированную шкалу от 0 до 100 баллов, на которой 0 означает наихудшее, 100 — наилучшее состояние здоровья. Обследуемый делает отметку на шкале в том месте, которое отражает его уровень здоровья на момент заполнения.

Для оценки КЖ использовали опросник SF-36 [45], включающий 36 вопросов, объединенные в 8 шкал: физическое (ФФ), ролевое (РФ), социальное (СФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), интенсивность боли (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), психическое здоровье (ПЗ). Шкалы группируются в два интегральных показателя «физический компонент здоровья» (ФКЗ) и «психологический компонент здоровья» (ПКЗ). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100. Чем выше показатель по шкале, тем лучше КЖ.

Личностная тревожность (ЛТ) (как устойчивая характеристика человека) и реактивная тревожность (РТ) (как состояние в данный момент) определялись методом самооценки Спилбергера-Ханина (1978) [46]. Показатель до 30 баллов рассматривается как низкая тревожность, от 31 до 45 баллов - умеренная, свыше 45 баллов - высокая.

30 пациентов после выписки из стационара заполняли дневники по контролю артериального давления, частоты сердечных сокращений и приема АГС.

Через 12 месяцев после выписки из стационара проводилось интервью с пациентами по анкете, в которую вносилась информация о частоте и регулярности приема АГС, изменении АГТ по каким-либо причинам, уровне артериального давления.

Статистический анализ проводили при помощи пакета статистических программ STATISTICA 8.0. Данные представлены в виде M±SD. При сравнении независимых групп использовался U критерий Манна-Уитни, зависимых - критерий Вилкоксона. Для оценки взаимосвязи количественных признаков использован непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). В случаях, когда имелось много совпадающих значений, для корреляционного анализа применялась гамма корреляция.

Результаты

Длительность артериальной гипертензии составила от 1 года до 40 лет, в среднем 10,9±7,1 лет.

Индекс массы тела пациентов составил 30,2±4,2 кг/м^2, причем у 35,7% пациентов имело место избыточная масса тела. Ожирение наблюдалось у 45,5% пациентов, в том числе ожирение I степени – у 29,1% пациентов, II степени – у 11,5% пациентов и III степени – у 4,9% пациентов.

При поступлении в кардиологическое отделение систолическое АД (САД) составило 179,3±20,4 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – 102,5±9,1 мм рт.ст.; после стационарного лечения - САД - 124,1±5,6 мм рт.ст., ДАД - 80,3±1,5 мм рт.ст., что достоверно ниже, чем при поступлении ($p<0,05$). Целевой уровень артериального давления за время стационарного лечения был достигнут у 91,6% пациентов.

У 15,1% пациентов была ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения 1-2 функционального класса).

24 пациента (13,2%) указывали на табакокурение, 93 пациента (51,1%) - на наличие АГ у ближних родственников.

До поступления в стационар АГС принимали 156 (85,7%) пациентов. 106 (58,2%) пациентов принимали препараты ежедневно, из них только 25 (13,7%) пациентов были приверженными по тесту Мориски-Грина, 10 (5,5%) пациентов принимали АГС от 1 до 5 раз в неделю, 40 (22,0%) - только при повышении АД. 14,3% пациентов не лечились.

Амбулаторно 70,8% пациентов принимали ингибиторы АПФ (иАПФ) (эналаприл – 32,4%, каптоприл – 13,2%, лизиноприл – 17,0%, берлиприл – 2,2%, рамиприл – 3,8%, периндоприл – 2,2%); 19,7% - бета-адреноблокаторы (БАБ) (бисопролол – 5,5%, метопролол – 11,5%, атенолол – 1,6%, карведилол

– 1,1%), 7,1% - диуретики (5,5% - индап, 1,6% - гидрохлортиазид), 8,2% - антагонист кальция (АК) амлодипин, 4,9% - блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) лозартан, 0,5% - агонист имидазолиновых рецепторов – моксонидин. Препараты, не рекомендованные в настоящее время для лечения АГ (клофелин, адельфан, резерпин-содержащие препараты), принимали 3,8% пациентов. 53,8% пациентов получали один АГС, 32,9% - два, 9,8% - три, 3,5% - четыре препарата.

Лечение в стационаре включало: эналаприл в дозе 10-40 мг в сутки, лизиноприл - 10-20 мг в сутки, периндоприл - 2-8 мг в сутки, метопролол - 25-100 мг в сутки, бисопролол – 2,5-5 мг в сутки, амлодипин - 5-10 мг в сутки, гипотиазид - 12,5 мг в сутки, индап - 2,5 мг в сутки. Монотерапию получали 56,6% пациентов, комбинированную терапию двумя препаратами - 34,9%, комбинированную терапию тремя препаратами - 8,5%.

По мнению пациентов, основными причинами пропусков в приеме АГС является отсутствие симптомов заболевания (55,7%) и забывчивость (35,2%). В 4,9% случаев пациенты указывали на отсутствие уверенности в том, что лечение может помочь, в 1,6% - недоверие к врачу или отсутствие денег, в 0,8% - отсутствие эффекта от проводимой антигипертензивной терапии. 10,4% пациентов указывали на две и более причин, приводящие к изменению приема АГС.

Выделены факторы, статистически значимо коррелирующие с приемом АГС (использовали γ-корреляции (r)): женский пол ($r= 0,45$; $p<0,05$), должность пациентов (у пенсионеров приверженность выше, чем у работающих) ($r= 0,2$; $p<0,05$), наличие артериальной гипертензии у ближних родственников ($r= 0,42$; $p<0,05$), длительность заболевания меньше 5 лет ($r= 0,54$; $p<0,05$), риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ ($r= 0,32$; $p<0,05$). Также корреляционный анализ показал, что у курящих пациентов приверженность к терапии ниже, чем у некурящих ($r= -0,34$; $p<0,05$).

Отмечалась статически значимая отрицательная корреляция между приемом АГС и уровнем здоровья по визуально-аналоговой шкале от 60 до 100 ($r= -0,3$; $p<0,05$), свидетельствующая об отсутствии приема пациентами АГС при уровне здоровья более 60 баллов.

Выявлена положительная корреляция между приемом АГС и проведением комбинированной терапии ($r= 0,33$; $p<0,05$), количеством принимаемых АГС ($r= 0,64$; $p<0,05$), лечением ИАПФ ($r= 0,62$; $p<0,05$), БАБ ($r= 0,24$; $p<0,05$), АК ($r= 0,2$; $p<0,05$). Данные корреляционные связи свидетельствуют о лучшей приверженности при приеме нескольких АГС, а также приеме ИАПФ, БАБ, АК.

Корреляционный анализ показал, что у пациентов, самостоятельно контролирующих свое АД, приверженность также выше ($r= 0,8$; $p<0,05$).

Корреляционный анализ показал, что чем выше показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36, тем ниже приверженность к лечению (r= от -0,23 до -0,43; $p<0,05$), причем более сильная корреляция отмечена по шкалам физическое и социальное функционирование (соответственно $r= -0,43$; $r= -0,4$; $p<0,05$).

Достоверной корреляции с уровнем артериального давления, ИМТ обнаружено не было.

Достоверные различия по шкалам ФФ, РФ, СФ, ОЗ, ФКЗ опросника SF-36 определялись между пациентами, которые не принимали АГС и пациентами, которые принимали регулярно и нерегулярно ($p<0,05$) (табл. 2).

Оценена приверженность пациентов при различном уровне реактивной (рис. 1) и личностной тревожности (рис. 2) по методу Спилбергера-Ханина. Обнаружено, что при высоком и среднем уровне реактивной и личностной тревожности отмечается тенденция к повышению доли пациентов, которые не принимают АГС либо принимают нерегулярно (несколько раз в неделю, месяц, только при повышении АД), и снижению пациентов с регулярным приемом АГС ($p<0,05$).

Определено, что пациенты, посещающие участкового терапевта по поводу АГ, достоверно более часто и регулярно принимают АГС. Пациенты, перенесшие инсульт или инфаркт миокарда, также более привержены к терапии. Достоверные различия в приверженности к лечению определялись между пациентами, которые вызывали и не вызывали скорую медицинскую помощь по поводу АГ ($p<0,05$) (табл. 3).

Через год после включения в исследование были получены следующие результаты в группах пациентов, заполняющих и не за-

Таблица 2 – Качество жизни у пациентов при различной приверженности к лечению

Шкалы SF-36	Не принимали, n=36 M±SD	Принимали нерегулярно, n=56 M±SD	Принимали регулярно, n=115 M±SD
ФФ	78,2±17,8	73,4±16,1*	60,6±22,2*◊
РФ	50,7±34,1	42,1±33,2*	34,4±34,9
Б	69,1±25,2	62,1±21,1	58,8±21,8
ОЗ	56,5±13,1	56,7±13,1	49,6±*11,4
Ж	57,4±16,9	53,3±15,1	49,9±14,0
СФ	73,9±18,1	65,3±18,0*	63,3±*15,0
ЭФ	59,3±36,8	51,2±37,1	47,3±36,4
ПЗ	63,7±12,4	56,5±14,9	58,5±14,0
ФКЗ	63,6±18,2	58,6±14,7	50,9±15,8*
ПКЗ	63,5±18,3	56,6±16,4	54,8±15,5

Примечание: * - достоверное отличие показателя в сравнении с группой пациентов, которые не принимали АГС, p<0,05; ◊ - достоверное отличие показателя в сравнении с группой пациентов, которые принимали АГС нерегулярно, p<0,05.

Рисунок 1 – Регулярность приема антигипертензивных средств при различном уровне реактивной тревожности: * - достоверное отличие показателя с группой пациентов с низким уровнем реактивной тревожности.

Рисунок 2 - Регулярность приема антигипертензивных средств при различном уровне личностной тревожности: * - достоверное отличие показателя с группой пациентов с низким уровнем личностной тревожности.

Таблица 3 – Прием антигипертензивных средств пациентами

Показатели	За год наблюдения					
	Наблюдались у участкового терапевта		Вызывали СМП		Госпитализировались	
	Да (n=113)	Нет (n=69)	Да (n=103)	Нет (n=79)	Да (n=75)	Нет (n=107)
Принимали, в том числе нерегулярно	95,4%	61,5%* p=0,0001	94,7%	65,1%# p=0,0003	84,3%	65,8%
Регулярно	79,4%	24,3%* p=0,03	67,4%	43,8%# p=0,002	59,6%	46,3%

Примечание: * - достоверное отличие показателя в сравнении с пациентами, наблюдающимися у участкового терапевта; # - достоверное отличие показателя в сравнении с пациентами, вызывающими СМП; ^ - достоверное отличие показателя в сравнении с пациентами, перенесшими инсульт или инфаркт миокарда.

Таблица 4 – Уровень приверженности к проводимому лечению через год наблюдения

Показатели	Группа пациентов без заполнения дневника (n=152)		Группа пациентов, заполняющих дневник (n=30)	
	В течение 1 года до включения	В течение 1 года после включения	В течение 1 года до включения	В течение 1 года после включения
1. Прием АГС:				
-ежедневно	82	85	18	30*
-1-5 раз в неделю	8	35	-	0*
-только при повышении АД	27	11	-	-
-не принимали	35	11	12	0

Примечание: *- достоверное отличие показателя в сравнении с группой без заполнения дневника через год после включения в исследование, p<0,05.

полняющих дневник по контролю АД, ЧСС и приема АГС (табл. 4).

Через год после включения в исследование все пациенты, использовавшие заполнение дневника, продолжали регулярно принимать предписанные антигипертензивные средства.

В группе без заполнения дневника через год после включения в исследование 62,9% пациентов принимали АГС ежедневно, 22,7% - от 1 до 5 раз в неделю, 7,2% - только при повышении АД. Имеется тенденция к увеличению доли пациентов, которые принимали АГС от 1 до 5 раз в неделю (с 5,5% до 19,8%). 7,2% пациентов не проводили АГТ, прекратили лечение пациенты с впервые выявленной АГ и длительностью АГ менее 5 лет.

Через год после выписки из стационара САД составило 137,2±13,7 мм рт.ст., ДАД – 84,0±7,9 мм рт.ст. (максимальное – 170/100 мм рт.ст., минимальное 90/65 мм рт.ст.). Целевой уровень артериального давления был достигнут у 51,6% пациентов. У пациентов, достигших целевого уровня АД, имеется тенденция к повышению доли пациентов, принимающих АГС регулярно (75,4%; у пациентов, не достигших целевого уровня АД – 69,7%) и снижению доли пациентов, не проводивших антигипертензивную терапию (3,1%; у пациентов, не достигших целевого уровня АД – 13,3%).

56,7% пациентов указали на изменение антигипертензивной терапии после выписки из стационара. Пациенты отметили следующие причины изменения АГТ: 9,5% - появление побочных эффектов, 52,4% - самостоятельная отмена препаратов в связи с отсутствием клинических проявлений заболевания, 33,3% - изменение АГТ кардиологом, участковым терапевтом, 4,8% - отсутствие денег.

Обсуждение

Таким образом, проблема низкой приверженности к терапии у пациентов с артериальной гипертензией II степени остается актуальной. Выявление факторов, ассоциированных с приверженностью, позволит обосновать выполнение ряда мероприятий для повышения эффективности лечения пациентов с артериальной гипертензией.

Полученные нами данные подтверждают исследования, проведенные в других странах, об ассоциации приверженности с такими факторами, как пол [14], длительность заболевания [21, 22], уровень тревожных расстройств [10, 25], наличие осложнений, связанных с повышенным артериальным давлением (инсульт, инфаркт миокарда) [38], отсутствие симптомов заболевания [29].

В настоящем исследовании роль возраста, уровня образования, цифр артериального давления в регулярности приема АГС не подтверждена.

Авторы Chapman R.H., Оганов Р.Г. [23, 27] показали обратную зависимость между количеством принимаемых препаратов и приверженностью, однако в нашем исследовании была выявлена более высокая приверженность у пациентов, которые принимали несколько АГС. При приеме ингибиторов АПФ, β-блокаторов, антагонистов кальция приверженность также была выше, что отмечают и другие авторы [32-36].

Отдельное внимание в настоящем исследовании уделено оценке приверженности при различном уровне качества жизни. Выявлены достоверные отличия по шкалам ФФ, РФ, СФ, ОЗ, ФКЗ опросника SF-36 между пациентами, которые не принимали АГС и пациентами, которые принимали регулярно и нерегулярно ($p<0,05$).

Через год наблюдения 7,2% пациентов прекратили прием АГС, что значительно меньше, чем по результатам других исследований (16-60%) [5], 56,7% указали на изменение антигипертензивной терапии.

Полученные данные указывают на необходимость постоянного, длительного самостоятельного контроля артериального давления и приема антигипертензивных средств путем ведением дневника с целью повышения приверженности и эффективности лечения.

Заключение

1. Низкая приверженность к терапии у пациентов с артериальной гипертензией II степени ассоциирована с: мужским полом, длительностью заболевания менее 5 лет, курением, высоким качеством жизни по опроснику SF-36, особенно по шкалам физическое и социальное функционирование, уровнем здоровья по визуально-аналоговой шкале более 60, высоким и средним уровнем реактивной и личностной тревожности, лечением одним антигипертензивным средством, наличием побочных эффектов антигипертензивной терапии, отсутствием самостоятельного контроля артериального давления и приема антигипертензивных средств с ведением дневника, отсутствием диспансерного наблюдения в поликлинике по поводу артериальной гипертензии, отсутствием симптомов заболевания.

2. Факторы, ассоциированные с высокой приверженностью: женский пол, длительность заболевания более 5 лет, ведение дневника контроля артериального давления и приема АГС, диспансерное наблюдение у участкового терапевта по поводу артериальной гипертензии, наличие сопутствующей ИБС, перенесенного инфаркта миокарда и/или инсульта, прием нескольких антигипертензивных средств, а также прием ингибиторов АПФ, β-блокаторов, антагонистов кальция.

3. Повышение приверженности к терапии у пациентов с артериальной гипертензией II степени можно достигнуть путем длительного ведения дневника контроля артериального давления.

Литература

1. Benetos, A. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a heart cardiovascular mortality in men / A. Benetos [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000 Mar. - Vol. 35, N 3. - P. 673-680.
2. Шальнова, С. А. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - Т. 4, № 1. - С. 4-9.
3. Waeber, B. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? / B. Waeber, M. Burnier, H. R. Brunner // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2000. - Vol. 36, N 3. - P. 23-26.

4. Конради, А. О. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции / А. О. Конради, Е. В. Полуничева // Артериальная гипертензия. - 2004. - Том 10, № 3. - С. 137-143.
5. Ощепкова, Е. В. Низкая приверженность больных артериальной гипертонией к лечению: подходы к ее улучшению / Е. В. Ощепкова, Л. Г. Исаева // Атмосфера. Кардиология : журнал для практикующих врачей. - 2003. - № 3. - С. 33-36.
6. Bourgault, C. Antihypertensive drug therapy in Saskatchewan: patterns of use and determinants in hypertension / C. Bourgault, B. Rainville, S. Suissa // Arch. Intern. Med. - 2001 Aug. - Vol. 161, N 15. - P. 1873-1879.
7. A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy / Degli Esposti L. [et al.] // Clin. Ther. - 2002 Aug. - Vol. 24, N 8. - P. 1347-1357.
8. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review / G. E. Wetzels [et al.] // J. Hypertens. - 2004 Oct. - Vol. 22, N 10. - P. 1849-1855.
9. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality / S. H. Simpson [et al.] // - BMJ. - 2006 Jul. - Vol. 333, N 7557. - P. 15.
10. Хохлов, А. Л. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии / А. Л. Хохлов, Л. А. Лисенкова, А. А. Раков // Качественная клиническая практика. - 2003. - № 4. - С. 59-66.
11. Neutel, J. M. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension / J. M. Neutel, D. H. Smithy // J. Clin. Hypertens. - 2003 Mar-Apr. - Vol. 5, N 2. - P. 127-132.
12. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs / A. Dragomir [et al.] // Med. Care. - 2010 May. - Vol. 48, N 5. - P. 418-425.
13. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive drug therapy / E. Jokisalo [et. al.] // Blood Press. - 2003. - Vol. 12, N 1. - P. 49-55.
14. A prospective evaluation of persistence on antihypertensive treatment with different antihypertensive drugs in clinical practice / M. Veronesi [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. - 2007 Dec. - Vol. 3, N 6. - P. 999-1005.
15. Erectile dysfunction in essential arterial hypertension and effects of sildenafil: results of a Spanish national study / P. Aranda [et al.] // Am. J. Hypertens. - 2004 Feb. - Vol. 17, N 2. - P. 139-145.
16. Клиническая фармакология: тенденция глобального развития и выбор российской модели / В. И. Петров [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2011. - Т. 20, № 5. - С. 25-31.
17. The Compliance Praxis Survey (COMPASS): a multidimensional instrument to monitor compliance for patients on antihypertensive medication // R. Schoberberger [et al.] // J. Hum. Hypertens. - 2002 Nov. - Vol. 16, N 11. - P. 779-787.
18. Обучение больных гипертонической болезнью - бессмысленная трата времени или реальный инструмент в повышении качества контроля заболевания? / А. О. Конради [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2002. - Т. 8, № 6. - С. 217-220.
19. Серов, В. А. Влияние социально-экономических факторов на приверженность к лечению больных гипертонической болезнью / В. А. Серов, В. И. Горбунов // Клиническая медицина. - 2007. - Т. 85, № 3. - С. 65-68.
20. Appraisal of the knowledge of hypertensive patient and assessment of the role of the pharmacists in the management of hypertension: results of a regional survey / S. Ragot [et al.] // J. Hum. Hypertens. - 2005 Jul. - Vol. 19, N 7. - P. 577-584.
21. Anthropological Approach to Adherence Factors for Antihypertensive Drugs / A. Sarradon-Eck [et al.] // Healthcare Policy. - 2010 May. - Vol. 5, N 4. - P. 157-175.
22. Krzesinski, J. M. Importance of a bad adherence to the antihypertensive treatment in the hypertensive population. How to improve it? / J. M. Krzesinski, F. Krzesinski // Rev Med Liege. - 2010 May-Jun. - Vol. 65, N 5-6. - P. 278-284.
23. Национальные клинические рекомендации : сборник / под ред. Р. Г. Оганова. - 3-е изд. - Москва : Силицея-Полиграф, 2010. - 592 с.
24. Werlemann, B. C. Compliance problems in therapy resistant hypertension / B. C. Werlemann, E. Offers, R. Kolloch // Hypertension. - 2004 May. - Vol. 29, N 3. - P. 271-275.
25. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА / Е. И. Чазов [и др.] // Кардиология. - 2007. - Т. 47, № 10. - С. 24-30.
26. Determinants of persistence in hypertensive patients treated with Irbesartan: results of a postmarketing survey / M. Burnier [et al.] // BMC Cardiovasc. Disords. - 2005. - N 5. - P. 13.
27. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy / R. H. Chapman [et al.] // Arch Intern Med. - 2005 May. - Vol. 165, N 10. - P. 1147–1152.
28. Alam, M. G. Systolic blood pressure is the main etiology for poorly controlled hypertension / M. G. Alam, Y. M. Barri // Am. J. Hypertens. - 2003 Feb. - Vol. 16, N 2. - P. 140–143.

29. Конради, А. О. Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний / А. О. Конради // Справочник поликлинического врача. - 2007. - № 6. - С. 8-12.
30. Epidemiological aspects of adherence to the treatment of hypertension / P. Jadelson [et al.] // Arg. Bras. Cardiol. - 2002. - Vol. 79, N 4. - P. 380-384.
31. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy / E. Ambrosioni [et al.] // J. Hypertens. - 2000 Nov. - Vol. 18, N 11. - P. 1691-1699.
32. Bloom, B. S. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy / B. S. Bloom // Clin. Ther. - 1998 Jul-Aug. - Vol. 20, N 4. - P. 671-681.
33. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actualpractice data / J. J. Caro [et al.] // CMAJ. - 1999 Jan. - Vol. 160, N 1. - P. 41-46.
34. Morgan, S. G. Persistence with hypertension treatment among community-dwelling BC seniors / S. G. Morgan, L. Yan // Can. J. Clin. Pharmacol. - 2004 Dec. - Vol. 11, N 2. - P. 267-273.
35. Initial treatment of hypertension and adherence to therapy in general practice in Italy / E. Poluzzi [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. - 2005 Sep. - Vol. 61, N 8. - P. 603-609.
36. Simons, L. A. Persistence with antihypertensive medication: Australiawide experience, 2004-2006 / L. A. Simons, M. Ortiz, G. Calcino // Med. J. Aust. - 2008 Feb. - Vol. 188, N 4. - P. 224-227.
37. Недогода, С. В. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энванса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью / С. В. Недогода, И. В. Марченко, Т. А. Чаляби // Артериальная гипертензия. - 2000. - Т. 6, № 1. - С. 52-54.
38. Wannemacher, A. J. Antihypertensive medication compliance in a Veterans Affairs Healthcare System / A. J. Wannemacher, G. P. Schepers, K. A. Townsend // Ann. Pharmacother. - 2002 Jun. - Vol. 36, N 6. - P. 986-991.
39. Подзолков, В. И. Новое в диагностике и лечении артериальной гипертензии: по материалам последних рекомендаций ESH/ESC / В. И. Подзолков // Фарматека. - 2007. - № 19. - С. 28-38.
40. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy / J. Ceral [et al.] // Hypertension research. - 2011 Jan. - Vol. 34, N 1. - P. 87-90.
41. Adherence to an intensive antihypertensive follow-up programme / E. J. Diamantopoulos [et al.] // Journal of Human Hypertension. - 2003 Jun. - Vol. 17, N 6. - P. 437-439.
42. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии : национальные рекомендации / А. Г. Мрочек [и др.]. - Минск : Профессиональные издания, 2010. - 52 с.
43. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // Med. Care. - 1986 Jan. - Vol. 24, N 1. - P. 67-73.
44. Reips, U.-D. Interval level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator / U.-D. Reips, F. Funke // Behavior Research Methods. - 2008 Aug. - Vol. 40, N 3. - P. 699-704.
45. Месникова, И. Л. Адаптированная к условиям Республики Беларусь методика оценки качества жизни больных и инвалидов : метод. рекомендации / И. Л. Месникова. - Минск : БГМУ, 2005. - 19 с.

Поступила 01.04.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Козловский В.И. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Симанович А.В. - аспирант кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра факультетской терапии. Тел. моб.: +375 (29) 749-25-51 – Симанович Анна Валерьевна.

© ТЕЛЕПНЕВА Е.Ю., ЯНКОВСКАЯ Н.Н., 2014

ФОРМИРОВАНИЕ ГИПОХОЛЕСТЕРОЛЕМИИ ПРИ ХОЛЕСТЕРОЛОПАТИЯХ

ТЕЛЕПНЕВА Е.Ю., ЯНКОВСКАЯ Н.Н.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Целью нашего исследования стало изучение с помощью общедоступных методов состояния транспорта холестерола у пациентов с гипохолестеролемией, так как раскрытие патогенетических механизмов формирования дисбаланса в функционировании систем прямого и обратного транспорта холестерола является фундаментальной основой для разработки новых путей коррекции метаболических нарушений, а, следовательно, и эффективных способов лечения больных с гипохолестеролемией.
Нами изучен холестероловый профиль крови в следующих группах обследованных лиц с гипохолестеролемией: здоровые лица (124 человека), 274 больных, перенесших инфаркт миокарда, 20 больных токсическим повреждением печени (лекарственный гепатит, обусловленный длительным введением аминазина), 56 больных раком желудка 2-3 стадии.
В сыворотке крови определяли содержание общего холестерола, триацилглицеринов, холестерола липопротеинов низкой плотности, очень низкой плотности и высокой плотности, белково-липидный состав основных классов липопротеинов, активность лецитинхолестеролацилтрансферазы, содержание свободного холестерола, уровень эфиров холестерола, рассчитывали индекс атерогенности.
Статистическую обработку данных производили с помощью программы STATISTICA 6.0, для сравнения изученных показателей применен тест Манна-Уитни.
Результаты исследования показали, что развитие инфаркта миокарда у больных с гипохолестеролемией происходит на фоне выраженного атерогенного сдвига. Гипохолестеролемия при токсическом повреждении печени сопровождается повышением уровня холестерола липопротеинов высокой плотности вследствие замедления их катаболизма. Снижение уровня холестерола липопротеинов высокой плотности при гипохолестеролемии у больных раком желудка свидетельствует о нарушении обратного транспорта холестеролемии при данной патологии.
Ключевые слова: холестероловый профиль сыворотки крови, транспорт холестерола, гипохолестеролемия.

Abstract.
The aim of this study was to investigate by means of conventional methods transport cholesterol status in patients with hypocholesterolemia since ascertainment of the pathogenetic mechanisms of the disbalance development in the functioning of the systems of direct and reverse cholesterol transport is the fundamental basis for the elaboration of new ways of metabolic disturbances correction, and therefore the effective ways to treat patients with hypocholesterolemia.
We studied the cholesterol blood profile in the following groups of the examined persons with hypocholesterolemia: healthy subjects (124 persons), 274 patients having survived myocardial infarction, 20 patients with toxic liver damage (medicinal hepatitis due to prolonged administration of aminazine), 56 patients with stomach cancer of the 2nd - 3rd stages.
The blood serum levels of total cholesterol, triacylglycerols, cholesterol of low density, very low density and high density lipoproteins, protein-lipid composition of the major lipoproteins classes, lecithin cholesterol acyltransferase activity, the content of free cholesterol, cholesterol esters levels, atherogenic index were determined.
Statistical data processing was made with the help of program STATISTICA 6.0, for comparison of the studied indices the Mann-Witny test was used.
The research results have shown that the development of myocardial infarction in patients with hypocholesterolemia is accompanied by a marked atherogenic alteration. Hypocholesterolemia in case of toxic liver damage is accompanied by the increase in the cholesterol level of high density lipoproteins owing to the retardation of their

catabolism. The reduction of high density lipoprotein cholesterol level in hypocholesterolemia in patients with stomach cancer testifies to a disturbance of cholesterolemia reverse transport in this pathology.
Key words: blood serum cholesterol profile, cholesterol transport, hypocholesterolemia.

Холестерол является участником многих гомеостатических механизмов, обуславливающих липидный обмен в живых организмах. Исследованиям по изучению уровня холестерола в крови посвящено огромное количество работ. Известно, что, как правило, холестеролопатии протекают на фоне гиперхолестеролемии [1, 2]. Потребность в проведении гиполипидемической терапии способствовали формированию представлений об однозначно положительных эффектах снижения уровня сывороточного холестерола [3]. Тем не менее, в настоящее время развёрнута дискуссия, стоит ли снижать холестерол статинами и до какого уровня проводить это снижение. Так, например, появляются исследования, показывающие, что низкий уровень холестерола – это путь к суициду [4, 5, 6]; это риск повышенной онкологической заболеваемости и повышенный риск смерти от «неатеросклеротических» заболеваний [7, 8, 9, 10]. Существует европейская классификация уровня холестерола [11], которая указывает на существование гиперхолестеролемии с указанием её степеней, а про гипохолестеролемию, только упоминание. В связи с этим, мы выбрали три группы пациентов с различной нозологией, которых объединил общий признак – гипохолестеролемия.

Целью нашего исследования стало изучение с помощью общедоступных методов состояния транспорта холестерола у пациентов с гипохолестеролемией, так как раскрытие патогенетических механизмов формирования дисбаланса в функционировании систем прямого и обратного транспорта холестерола является фундаментальной основой для разработки новых путей коррекции метаболических нарушений, а, следовательно, и эффективных способов лечения больных с гипохолестеролемией.

Методы

Нами изучен холестероловый профиль крови в следующих группах обследованных лиц с гипохолестеролемией: здоровые лица (124 человека); больные с верифицированным диагнозом: 274 больных, перенесших инфаркт миокарда, 20 больных токсическим повреждением печени (лекарственный гепатит, обусловленный длительным введением аминазина), 56 больных раком желудка 2-3 стадии.

В сыворотке крови определяли содержание общего холестерола (ОХС), триацилглицеринов (ТГ), холестерола липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и высокой плотности (ХС-ЛПВП) с помощью полуавтоматического фотометра фирмы Кормей-ДиАна (СП Беларусь-Польша) с использованием диагностических наборов этой же фирмы.

Белково-липидный состав основных классов липопротеинов определяли наборами Roshe diagnostics (Германия) на автоматическом анализаторе Hitachi 912 (Япония).

Активность лецитинхолестеролацилтрансферазы (ЛХАТ) определяли по методу M. Dobiasova [12].

Содержание свободного холестерола (СХС) в сыворотке определяли ферментативным методом с помощью наборов фирмы Boehringer Mannheim (Австрия). Уровень эфиров холестерола (ЭХС) в сыворотке рассчитывали как разность ОХС и СХС.

Рассчитывали индекс атерогенности (ИА) по формуле, рекомендованной акад. А.Н.Климовым: ИА=(ОХС–ХС-ЛПВП)/ХС-ЛПВП. ИА здоровых людей 3-3,5.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы STATISTICA 6.0, для сравнения биохимических показателей был применен тест Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей холестеролового профиля сыворотки крови у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) с гипохолестеролемией (табл. 1), выявил достоверное ($p<0,001$) снижение уровеня ХС-ЛПВП: медиана равна 0,56 ммоль/л, интерквартельный размах (ИР) 0,54-0,60 ммоль/л; у здоровых

Таблица 1 – Описательные статистики для изучаемых показателей сыворотки крови больных ИМ с гипохолестеролемией (n=6)

Показатель	Среднее значение	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Стандартное отклонение	Достоверность отличий*
ОХС, ммоль/л	3,43	3,44	3,24	3,60	3,35	3,50	0,12	
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,57	0,56	0,53	0,65	0,54	0,60	0,04	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,21	1,22	0,68	1,72	0,76	1,67	0,44	
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,56	0,56	0,31	0,79	0,35	0,77	0,20	
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,30	2,29	2,05	2,65	2,11	2,39	0,22	<0,01
Индекс атерогенности, у.е.	4,85	4,93	4,38	5,27	4,50	5,11	0,35	<0,001
Белки ЛПВП, г/л	2,50	2,53	1,47	4,15	1,52	2,83	0,98	
Липиды ЛПВП, г/л	0,97	0,98	0,80	1,09	0,97	1,00	0,09	
Липиды / белки ЛПВП	0,45	0,42	0,19	0,66	0,35	0,64	0,18	
Белки ЛПОНП + ЛПНП, г/л	2,78	2,80	2,61	2,90	2,73	2,86	0,10	<0,01
Липиды ЛПОНП + ЛПНП, г/л	2,86	2,87	2,70	3,00	2,79	2,94	0,11	
Липиды/белки ЛПОНП+ЛПНП	1,00	1,01	0,93	1,03	0,99	1,03	0,04	
СХС, ммоль/л	1,28	1,28	1,22	1,35	1,24	1,33	0,05	
ЭХС, ммоль/л	2,14	2,16	2,03	2,25	2,10	2,17	0,08	<0,01
ЛХАТ, % /ч	4,83	4,88	4,46	5,00	4,79	4,95	0,20	<0,05
ЛХАТ, мкмоль/л/ч	63,6	63,4	60,1	66,8	61,3	66,5	2,7	<0,05

Примечание: * – u-тест Манна-Уитни по сравнению с группой здоровых лиц с гипохолестеролемией.

Таблица 2 – Описательные статистики для изучаемых показателей сыворотки крови здоровых лиц с гипохолестеролемией (n=12)

Показатель	Среднее значение	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Стандартное отклонение
ОХС, ммоль/л	3,28	3,41	2,67	3,53	3,05	3,49	0,28
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,20	1,19	0,83	1,64	1,03	1,35	0,23
ТГ, ммоль/л	1,01	0,85	0,47	1,82	0,69	1,27	0,45
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,47	0,39	0,22	0,84	0,32	0,59	0,21
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,62	1,51	1,18	2,12	1,27	1,95	0,36
Индекс атерогенности, у.е.	1,83	1,73	1,12	3,24	1,43	2,11	0,61
Белки ЛПВП, г/л	2,14	1,35	1,19	3,44	1,19	3,44	1,11
Липиды ЛПВП, г/л	1,04	0,97	0,81	1,26	0,96	1,26	0,17
Липиды / белки ЛПВП	0,63	0,60	0,28	1,06	0,28	1,06	0,35
Белки ЛПОНП + ЛПНП, г/л	1,41	1,63	0,81	2,22	0,89	1,81	0,55
Липиды ЛПОНП + ЛПНП, г/л	1,99	1,66	0,79	3,75	0,89	3,75	1,25
Липиды/белки ЛПОНП+ЛПНП	0,81	0,83	0,44	1,10	0,62	1,02	0,27
СХС, ммоль/л	1,24	1,23	1,15	1,35	1,15	1,35	0,09
ЭХС, ммоль/л	1,76	1,72	1,52	2,06	1,52	2,02	0,24
ЛХАТ, % /ч	6,09	5,95	4,94	7,94	4,94	6,81	1,16
ЛХАТ, мкмоль/л/ч	72,7	73,2	66,7	78,3	66,7	78,3	5,3

лиц с гипохолестеролемией (табл. 2) – 1,19 ммоль/л, ИР 1,03-1,35 ммоль/л. Уровень ХС-ЛПНП в данной группе достоверно (p<0,01) выше, чем у здоровых лиц: медиана равна 2,29 ммоль/л, ИР 2,11-2,39 ммоль/л; у здоровых с гипохолестеролемией – 1,51 ммоль/л, ИР 1,27-1,95 ммоль/л. В результате перераспределения холестерола у больных, перенесших ИМ с гипохолестеролемией, обнаружено достоверное (p<0,001) увеличение индекса атерогенности: медиана равна 4,93 у.е., ИР 4,50-5,11 у.е.; у здоровых – 1,73 у.е., ИР 1,43-2,11 у.е.

Содержание белка в ЛПНП + ЛПОНП у пациентов, перенесших ИМ с гипохолестеролемией, достоверно (p<0,01) выше, чем у здоровых лиц с гипохолестеролемией: медиана равна 2,8 г/л, ИР 2,73-2,86 г/л; у здоровых – 1,63 г/л, ИР 0,89-1,81 г/л.

Кроме того, содержание ЭХС у пациентов, перенесших ИМ с гипохолестеролемией, достоверно (p<0,01) выше, чем у здоровых: медиана равна 2,16 ммоль/л, ИР 2,10-2,17 ммоль/л; у здоровых лиц с гипохолестеролемией – 1,72 ммоль/л, ИР 1,52-2,02 ммоль/л.

Обнаружено достоверное (p<0,05) снижение молярной и фракционной активности ЛХАТ у больных, перенесших ИМ с гипохолестеролемией. Медиана молярной активности равна 63,4 мкмоль/л/ч, ИР 61,3-66,5 мкмоль/л/ч; у здоровых лиц с гипохолестеролемией – 73,2 мкмоль/л/ч, ИР 66,7-78,3 мкмоль/л/ч. Фракционная активность ЛХАТ у больных, перенесших ИМ с гипохолестеролемией: медиана 4,88%/ч, ИР 4,79-4,95%/ч; у здоровых лиц – 5,95%/ч, ИР 4,94-6,81%/ч.

У больных токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией (табл. 3) обнаружено достоверное (p<0,05) увеличение белка в ЛПВП (медиана 3,65 г/л, ИР 3,60-5,04 г/л) по сравнению со здоровыми лицами с гипохолестеролемией (медиана 1,35 г/л, ИР 1,19-3,44 г/л). Содержание липидов в ЛПВП у пациентов этой группы было также достоверно (p<0,01) выше, чем у здоровых лиц с гипохоле-

Таблица 3 – Описательные статистики для изучаемых показателей сыворотки крови больных токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией (n=6)

Показатель	Среднее значение	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Стандартное отклонение	Достоверность отличий*	Достоверность отличий**
ОХС, ммоль/л	3,38	3,37	3,22	3,52	3,30	3,49	0,11		
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,23	1,21	0,75	1,54	1,14	1,54	0,29		<0,01
ТГ, ммоль/л	1,54	1,43	0,67	2,78	1,23	1,72	0,70		
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,71	0,66	0,31	1,28	0,57	0,79	0,32		
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,44	1,42	1,27	1,67	1,33	1,51	0,14		<0,01
Индекс атерогенности, у.е.	2,14	1,96	1,55	3,40	1,78	2,22	0,66		<0,01
Белки ЛПВП, г/л	3,65	3,65	0,59	5,36	3,60	5,04	1,69	<0,05	
Липиды ЛПВП, г/л	2,94	2,96	1,16	4,48	2,72	3,38	1,08	<0,01	<0,01
Липиды / белки ЛПВП	1,08	0,98	0,63	1,98	0,76	1,14	0,48		<0,05
Белки ЛПОНП + ЛПНП, г/л	1,60	1,59	1,30	1,93	1,50	1,70	0,21		<0,01
Липиды ЛПОНП + ЛПНП, г/л	2,01	2,03	1,68	2,36	1,78	2,15	0,25		<0,01
Липиды/белки ЛПОНП+ЛПНП	1,29	1,25	0,97	1,71	1,19	1,35	0,24	<0,05	<0,05
СХС, ммоль/л	0,82	0,82	0,65	0,91	0,80	0,91	0,09	<0,01	<0,01
ЭХС, ммоль/л	2,56	2,57	2,32	2,72	2,53	2,65	0,14	<0,01	<0,01
ЛХАТ, % /ч	4,79	4,79	3,71	5,34	4,79	5,33	0,59	<0,05	
ЛХАТ, мкмоль/л/ч	39,9	40,0	24,1	48,4	38,4	48,3	8,9	<0,01	<0,01

Примечание: * – u-тест Манна-Уитни по сравнению с группой здоровых лиц с гипохолестеролемией; ** – u-тест Манна-Уитни по сравнению с группой больных ИМ с гипохолестеролемией.

стеролемией: медиана равна 2,96 г/л, ИР 2,72-3,38 г/л; у здоровых с гипохолестеролемией – 0,97 г/л, ИР 0,96-1,26 г/л.

Величина соотношения липиды/белок в ЛПНП+ЛПОНП у больных токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией достоверно (p<0,05) выше, чем у здоровых: медиана равна 1,25, ИР 1,19-1,35; у здоровых – 0,83, ИР 0,62-1,02.

У больных токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией также обнаружено достоверное (p<0,01) снижение содержания СХС: медиана 0,82 ммоль/л, ИР 0,8-0,91 ммоль/л по сравнению со здоровыми лицами с гипохолестеролемией (медиана 1,23 ммоль/л, ИР 1,15-1,35 ммоль/л).

Обнаружено достоверное (p<0,01) увеличение содержания ЭХС у больных токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией (медиана 2,57 ммоль/л, ИР 2,53-2,65 ммоль/л) по сравнению со здоровыми лицами с гипохолестеролемией (медиана 1,72 ммоль/л, ИР 1,52-2,02 ммоль/л).

У больных токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией обнаружено достоверное снижение молярной (p<0,01) и фракционной (p<0,05) активности ЛХАТ. Медиана молярной активности равна 40,0 мкмоль/л/ч, ИР 38,4-48,3 мкмоль/л/ч; у здоровых лиц с гипохолестеролемией – 73,2 мкмоль/л/ч, ИР 66,7-78,3 мкмоль/л/ч. Фракционная активность ЛХАТ: медиана 4,79%/ч, ИР 4,79-5,33%/ч; у здоровых лиц – 5,95%/ч, ИР 4,94-6,81%/ч.

Кроме того, у больных токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией отмечалось достоверное (p<0,01) увеличение ХС-ЛПВП (медиана 1,21 ммоль/л, ИР 1,14-1,54 ммоль/л) по сравнению с больными, перенесшими ИМ с гипохолестеролемией (медиана 0,56 ммоль/л, ИР 0,54-0,60 ммоль/л), а также достоверное (p<0,01) снижение ХС-ЛПНП (медиана 1,42 ммоль/л, ИР 1,33-1,51 ммоль/л) по сравнению с больными, перенесшими ИМ (медиана 2,29 ммоль/л, ИР 2,11-2,39 ммоль/л) и достоверное (p<0,01) снижение индекса атерогенности: медиана равна 1,96 у.е., ИР 1,78-2,22 у.е.; у больных, перенесших ИМ с гипохолестеролемией – 4,93 у.е., ИР 4,50-5,11 у.е. Содержание липидов в ЛПВП у больных токсическим повреждением печени достоверно (p<0,01) выше, чем у больных, перенесших ИМ: медиана равна 2,96 г/л, ИР 2,72-3,38 г/л; у больных, перенесших ИМ с гипохолестеролемией – 0,98 г/л, ИР 0,97-1,00 г/л. Величина соотношения липиды/белок в данном классе липопротеинов у больных токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией достоверно (p<0,05) выше, чем у больных, перенесших ИМ: медиана равна 0,98, ИР 0,76-1,14; у больных, перенесших ИМ с гипохолестеролемией – 0,42, ИР 0,35-0,64.

У пациентов с токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией обнаружено достоверное (p<0,01) снижение белка и липидов в ЛПНП+ЛПОНП (медиана содержания белка 1,59 г/л, ИР 1,50-1,70 г/л; липидов медиана 2,03 г/л, ИР 1,78-2,15 г/л) по сравнению с больными, перенесшими ИМ с гипохолестеролемией (медиана содержания белка 2,80 г/л, ИР 2,73-2,86 г/л; липидов медиана 2,87 г/л, ИР 2,79-2,94 г/л). В результате величина соотношения липиды/белок в ЛПНП+ЛПОНП у больных с токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией достоверно (p<0,05) выше, чем у больных, перенесших ИМ: медиана равна 1,25, ИР 1,19-1,35; у больных, перенесших ИМ с гипохолестеролемией –1,01, ИР 1,19-1,35. При сравнении данных групп обнаружено достоверное (p<0,01) снижение СХС у больных токсическим повреждением печени (медиана 0,82 ммоль/л, ИР 0,8-0,91 ммоль/л) по сравнению с больными, перенесшими ИМ с гипохолестеролемией (медиана 1,28 ммоль/л, ИР 1,24-1,33 ммоль/л), и достоверное (p<0,01) увеличение ЭХС (медиана 2,57 ммоль/л, ИР 2,53-2,65 ммоль/л; у больных ИМ медиана 2,16 ммоль/л, ИР 2,10-2,17 ммоль/л). У больных токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией обнаружено достоверное (p<0,01) снижение молярной активности ЛХАТ. Медиана молярной активности 40,0 мкмоль/л/ч, ИР 38,4-48,3 мкмоль/л/ч; у больных, перенесших ИМ с гипохолестеролемией – 63,4 мкмоль/л/ч, ИР 61,3-66,5 мкмоль/л/ч.

У больных раком желудка с гипохолестеролемией (табл. 4) было обнаружено достоверное (p<0,05) снижение ХС-ЛПВП (медиана 0,97 ммоль/л, ИР 0,7-1,15 ммоль/л) по сравнению со здоровыми лицами с гипохолестеролемией (медиана 1,19 ммоль/л, ИР 1,03-1,35 ммоль/л), что привело к достоверному (p<0,01) увеличению индекса атерогенности: медиана равна 2,42 у.е., ИР 2,14-3,93 у.е.; у здоровых лиц с гипохолестеролемией – 1,73, ИР 1,43-2,11 у.е.

Таблица 4 – Описательные статистики для изучаемых показателей сыворотки крови больных раком желудка с гипохолестеролемией (n=12)

Показатель	Среднее значение	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Стандартное отклонение	Достоверность отличий*	Достоверность отличий**	Достоверность отличий***
ОХС, ммоль/л	3,29	3,42	2,78	3,50	3,11	3,50	0,24			
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,93	0,97	0,62	1,20	0,70	1,15	0,22	<0,05	<0,01	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,20	1,21	0,56	1,62	0,90	1,49	0,34			
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,55	0,56	0,26	0,75	0,41	0,69	0,16			
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,89	1,82	1,21	2,65	1,63	2,19	0,41		<0,05	<0,05
Индекс атерогенности, у.е.	3,16	2,42	1,83	7,02	2,14	3,93	1,52	<0,01	<0,01	<0,05
Белки ЛПВП, г/л	2,41	2,27	0,74	3,95	1,90	3,05	0,91			
Липиды ЛПВП, г/л	0,93	0,87	0,37	1,62	0,65	1,24	0,37			<0,01
Липиды / белки ЛПВП	0,44	0,34	0,24	1,17	0,28	0,47	0,27			<0,01
Белки ЛПОНП + ЛПНП, г/л	1,50	1,44	0,47	2,94	0,61	2,15	0,94		<0,01	
Липиды ЛПОНП + ЛПНП, г/л	1,46	1,49	0,52	2,54	0,91	1,90	0,66		<0,01	<0,1
Липиды/белки ЛПОНП+ЛПНП	1,00	0,85	0,61	2,21	0,65	1,10	0,54			<0,1
СХС, ммоль/л	1,20	1,19	0,78	1,56	1,02	1,42	0,27			<0,05
ЭХС, ммоль/л	2,09	2,12	1,51	2,46	1,98	2,29	0,30			<0,01
ЛХАТ, % /ч	5,80	6,00	3,80	7,12	5,13	6,50	1,07		<0,05	<0,05
ЛХАТ, мкмоль/л/ч	73,1	71,9	39,5	94,1	61,8	89,4	19,1			<0,05

Примечание: * – u-тест Манна-Уитни по сравнению с группой здоровых лиц с гипохолестеролемией; ** – u-тест Манна-Уитни по сравнению с группой больных ИМ с гипохолестеролемией; *** – u-тест Манна-Уитни по сравнению с группой больных токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией.

По сравнению с группой больных, перенесших ИМ с гипохолестеролемией, у больных раком желудка с гипохолестеролемией обнаружено достоверное (p<0,01) увеличение ХС-ЛПВП (медиана 0,97 ммоль/л, ИР 0,7-1,15 ммоль/л; у больных ИМ медиана 0,56 ммоль/л, ИР 0,54-0,60 ммоль/л) и достоверное (p<0,05) снижение ХС-ЛПНП (медиана 1,82 ммоль/л, ИР 1,63-2,19 ммоль/л; у больных ИМ медиана 2,29 ммоль/л, ИР 2,11-2,39 ммоль/л). В результате произошло достоверное (p<0,01) снижение индекса атерогенности: медиана равна 2,42 у.е., ИР 2,14-3,93 у.е.; у больных, перенесших ИМ с гипохолестеролемией – 4,93 у.е., ИР 4,50-5,11 у.е. Содержание белка и липидов в ЛПНП+ЛПОНП у больных раком желудка с гипохолестеролемией достоверно (p<0,01) ниже, чем у больных, перенесших ИМ: медиана содержания белка равна 1,44 г/л, ИР 0,61-2,15 г/л, липидов 1,49 г/л, ИР 0,91-1,90 г/л; у больных, перенесших ИМ с гипохолестеролемией содержание белка равно 2,80 г/л, ИР 2,73-2,86 г/л, липидов 2,87 г/л, ИР 2,79-2,94 г/л.

У больных раком желудка обнаружено достоверное (p<0,05) увеличение фракционной активности ЛХАТ по сравнению с больными, перенесшими ИМ (медиана фракционной активности 63,4 ммоль/л/ч, ИР 61,3-66,5 ммоль/л/ч).

У больных раком желудка с гипохолестеролемией обнаружено достоверное (p<0,05) снижение ХС-ЛПВП (медиана 0,97 ммоль/л, ИР 0,7-1,15 ммоль/л) по сравнению с больными токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией (медиана 1,21 ммоль/л, ИР 1,14-1,54 ммоль/л) и достоверное (p<0,05) увеличение ХС-ЛПНП (медиана 1,82 ммоль/л, ИР 1,63-2,19 ммоль/л) по сравнению с больными токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией (медиана 1,42 ммоль/л, ИР 1,33-1,51 ммоль/л). Это привело к достоверному (p<0,05) увеличению индекса атерогенности у больных с раком желудка с гипохолестеролемией: медиана равна 2,42 у.е., ИР 2,14-3,93

у.е.; у больных с токсическим повреждением печени с гипохолестеролемией –1,96 у.е., ИР 1,78-2,22 у.е.

Содержание липидов в ЛПВП у больных раком желудка с гипохолестеролемией достоверно (p<0,01) ниже, чем у больных токсическим повреждением печени: медиана равна 0,87 г/л, ИР 0,65-1,24 г/л; у больных токсическим повреждением печени – 2,96 г/л, ИР 2,72-3,38 г/л. Величина соотношения липиды/белок в ЛПВП у больных раком желудка с гипохолестеролемией достоверно (p<0,01) ниже, чем у больных токсическим повреждением печени: медиана равна 0,34, ИР 0,28-0,47; у больных токсическим повреждением печени – 0,98, ИР 0,76-1,14.

Содержание липидов в ЛПНП+ЛПОНП у больных раком желудка с гипохолестеролемией достоверно (p<0,1) ниже, чем у больных токсическим повреждением печени: медиана равна 1,49 г/л, ИР 0,91-1,90 г/л; у больных токсическим повреждением печени – 2,03 г/л, ИР 1,78-2,15 г/л. Величина соотношения липиды/белок в ЛПНП+ЛПОНП у больных раком желудка с гипохолестеролемией достоверно (p<0,1) ниже, чем у больных токсическим повреждением печени: медиана равна 0,85, ИР 0,65-1,1; у больных токсическим повреждением печени – 1,25, ИР 1,19-1,35.

Обнаружено достоверное (p<0,05) увеличение СХС у больных раком желудка (медиана равна 1,19 ммоль/л, ИР 1,02-1,42 ммоль/л) по сравнению с больными токсическим повреждением печени: медиана равна 0,82 ммоль/л, ИР 0,80-0,91 ммоль/л. Был достоверно снижен уровень ЭХС у больных раком желудка, его медиана равна 2,12 ммоль/л, ИР 1,98-2,29 ммоль/л; у больных токсическим повреждением печени – 2,57 ммоль/л, ИР 2,53-2,65 ммоль/л (p<0,01).

У больных раком желудка обнаружено достоверное (p<0,05) увеличение молярной и фракционной активности ЛХАТ по сравнению с больными токсическим повреждением печени (медиана молярной активности 71,9 ммоль/л/ч, ИР 61,8-89,4 ммоль/л/ч, у больных токсическим повреждением печени – медиана 40,0 ммоль/л/ч, ИР 38,4-48,3 ммоль/л/ч; медиана фракционной активности 6,0%/ч, ИР 5,13-6,5%/ч; у больных токсическим повреждением печени медиана фракционной активности 4,79%/ч, ИР 4,79-5,33%/ч).

Полученные результаты свидетельствуют, что гипохолестеролемия встречается как при холестеролодефицитах, так и при холестеринозах, но механизмы ее формирования разные. Формирование гипохолестеролемии у больных инфарктом миокарда происходит на фоне выраженного атерогенного сдвига: увеличен уровень ХС-ЛПНП, индекс атерогенности и снижен уровень ХС-ЛПВП, активность фермента ЛХАТ, стимулирующего обратный транспорт холестерола, также снижена.

При токсическом повреждении печени (в печени, как известно, синтезируется до 80% холестерола [13]) гипохолестеролемия встречается у 9% больных. Уменьшение синтеза холестерола приводит к уменьшению уровня свободного холестерола, ХС-ЛПНП, однако имеющееся увеличение уровня ХС-ЛПВП и эфиров холестерола на фоне сниженной активности ЛХАТ позволяет предположить, что повышение уровня ЛПВП связано с задержкой их катаболизма и является признаком токсического повреждения печени, что согласуется с работами других авторов [14,15].

В настоящее время нет единой точки зрения относительно изменения уровня ХС при онкологических заболеваниях: низкий уровень ХС – это причина или следствие злокачественного роста. Развитие гипохолестеролемии у больных раком желудка отличалось от гипохолестеролемии здоровых лиц только снижением уровня ХС-ЛПВП, что в условиях повышенной потребности в холестероле для построения клеточных мембран необходимо для ограничения обратного транспорта холестерола.

Полученные результаты позволяют заключить, что существуют общие и специфические механизмы, приводящие к развитию гипохолестеролемии.

Заключение

По результатам проведённой работы можно сделать следующие выводы:

1. Развитие инфаркта миокарда у больных с гипохолестеролемией происходит на фоне выраженного атерогенного сдвига.

2. Гипохолестеролемия при токсическом повреждении печени сопровождается повышением уровня ХС-ЛПВП вследствие замедления их катаболизма.

3. Снижение уровня ХС-ЛПВП при гипохолестеролемии у больных раком желудка свидетельствует о нарушении обратного транспорта холестеролемии при данной патологии.

Литература

1. Характеристика липидтранспортной системы при холестеринозе и холестеринодефиците: (лабораторная диагностика) : справка / подгот. Н. Ю. Коневалова. – Мн., 1993. – 6 с.
2. Реактивность липидтранспортной системы крови при гиперлипопротеинемиях различного генеза / Н. Ю. Коневалова [и др.] // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ЦНИЛ и 55-летию СНО ВГМУ, Витебск, 17-18 дек. 2003 г. – Витебск : ВГМУ, 2003. – С. 14-16.
3. Аронов, Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д. М. Аронов. – М. : Триада-Х, 2000. – 412 с.
4. Розанов, В. А. Системный липидный обмен и суицидальное поведение / В. А. Розанов, А. А. Мидько // Нейронауки. – 2006. – № 4. – С. 3-13.
5. Steegmans, P. H. Higher prevalence of depressive symptoms in middle-aged men with low serum cholesterol levels / P. H. Steegmans [et al.] // Psychsom Med. – 2000 Mar-Apr. – Vol. 62, N 2. – P. 205-211.
6. Total serum cholesterol in relation to psychological correlates in parasuicide / M. Garland [et al.] // British Journal of Psychiatry. – 2000 Jul. – Vol. 177. – P. 77-83.
7. Морозкина, Н. В. Антиоксидантная коррекция липопротеинового спектра плазмы крови у больных раком желудка / Н. В. Морозкина, А. Р. Аветисов, А. Н. Стожаров // Клинико-лабораторные аспекты метаболической терапии : сб. ст. 2 Респ. конф. – Витебск, 1999. – С. 91-96.
8. Коневалова, Н. Ю. Реактивность липидтранспортной системы крови у онкологических больных / Н. Ю. Коневалова, Н. Г. Луд, А. А. Чиркин // Вопросы клинической медицины : сб. науч. тр. – Витебск, 1997. – С. 123-125.
9. Reduced low-density-lipoprotein cholesterol causing low serum cholesterol levels in gastrointestinal cancer: a case control stady / Y. Tomiki [et al.] // J. Exp. Clin. Cancer Res. – 2004 Jun. – Vol. 23, N 2. – P. 233-240.
10. Serum lipid profile in colorectal cancer patients with and without synchronous distant metastases / M. Notarnicola [et al.] // Oncology. – 2005. – Vol. 68, N 4-6. – P. 371-374.
11. Prevention of coronary heart disease in clinical practise. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension / K. Pyörälä [et al.] // Eur. Heart J. – 1994 Oct. – Vol. 15, N 10. – P. 1300-1331.
12. Dobiásová, M. Lecithin: cholesterol acyltransferase and the regulation of endogenous cholesterol transport / M. Dobiásová // Adv. Lipid Res. – 1983. – Vol. 20. – P. 107-194.
13. Климов, А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб : Питер, 1999. – 512 с.
14. Фомченко, Г. Н. Реактивность липидтранспортной системы при медикаментозном токсическом повреждении печени / Г. Н. Фомченко, И. А. Ядройцева, Д. М. Осипчук // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы конф. студентов и молодых ученых. – Витебск, 2002. – С. 29-31.
15. Метаболические эффекты детоксикационной терапии алкогольной интоксикации / Н. Ю. Коневалова [и др.] // 40 лет фармацевтическому факультету : сб. науч. тр. – Витебск, 1999. – С. 292-298.

Поступила 03.06.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Телепнева Е.Ю. – к.б.н., доцент кафедры общей и клинической биохимии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Янковская Н.Н. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической биохимии. Тел.моб.: +375 (29) 517-68-96 – Телепнева Елена Юрьевна.

© ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ГУСАКОВА Е.А., 2014

ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА СИСТЕМУ ПРОТЕИНАЗЫ / ИНГИБИТОРЫ В ДИНАМИКЕ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ГУСАКОВА Е.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
В опытах на 182 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 220 – 250 г установлена зависимость изменений в системе протеиназы/ингибиторы при стрессе от уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови. Стадия тревоги стресс-реакции (через 1 час после стресса, моделируемого плаванием крыс в клетке в течение 1 часа), характеризующаяся активацией тиреоидной функции, сопровождается стимуляцией трипсиноподобной активности в печени и, особенно, в крови. В стадию резистентности (через 48 часов после стресса) происходит восстановление тиреоидного гомеостаза, нормализация трипсиноподобной активности в крови и ограничение ее возрастания в печени. В стадию истощения стресс-реакции (стрессирование по 1 часу в течение 10 суток) на фоне угнетения тиреоидной функции развивается наиболее значительное увеличение трипсиноподобной активности и в печени, и в крови. Введение мерказолила (внутрижелудочно в дозе 25 мг/кг в течение 20 суток), вызывающее снижение концентрации йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови, сопровождается уменьшением трипсинопободной активности. В стадию тревоги стресс-реакции гипотиреоз определяет более выраженную стимуляцию протеолиза в печени и крови, в стадию резистентности – препятствует нормализации этого процесса, а в стадию истощения – способствует его избыточной активации. Введение L–тироксина в «малых» дозах (внутрижелудочно в дозе 1,5 – 3,0 мкг/кг в течение 28 суток) само по себе не изменяющее содержание йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови, не влияет на изученные показатели системы протеолиза. В стадии тревоги и истощения стресс-реакции L-тироксин лимитирует увеличение трипсиноподобной активности в печени и крови, в стадию устойчивости – предупреждает ее стимуляцию в печени. Зависимость изменений в системе протеиназы/ингибиторы при стрессе от уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови связана с их влиянием на активность эндогенных ингибиторов протеиназ (α_1-антитрипсина и α_2-макроглобулина) и проницаемость лизосомальных мембран.
Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, протеолиз, стресс.

Abstract.
In the experiments on 182 adult mongrel white male rats weighing 220–250 g the dependence of the changes in the system of proteinases / inhibitors under stress on the levels of iodine-containing thyroid hormones in the blood has been established. The alarm stage of stress reaction (an hour after the stress modelled by the swimming of rats in a cage during one hour) is characterized by the activation of the thyroid function and is accompanied by the stimulation of the trypsin-like activity in the liver, and especially in the blood. At the resistance stage (48 hours after the stress) the restoration of thyroid homeostasis, the normalization of trypsin-like activity in the blood and limitation of its growth in the liver occur. At the stage of exhaustion of stress reaction (an hour of stress within 10 days) on the background of thyroid function depression the most significant increase of trypsin-like activity in the liver and in the blood develops. The introduction of mercazolil (intragastrically in the doses of 25 mg/kg during 20 days) causes decreased concentration of iodine-containing thyroid hormones in the blood and is accompanied by the decrease of trypsin-like activity. At the alarm stage of stress reaction hypothyroidism governs a more marked stimulation of the proteolysis in the liver and in the blood, at the resistance stage it prevents the normalization of this process, at the stage of exhaustion it promotes its excessive activation. The introduction of small doses of L-thyroxin (intragastrically in the doses of 1,5–3,0 μg/kg during 28 days) does not affect the concentration of iodine-containing thyroid hormones in the blood and the studied indices of proteolysis system. At the alarm and exhaustion stages of stress reaction L-thyroxin limitis the increase of the trypsin-like activity in the liver and in the blood, at the resistance stage it prevents its stimulation in the liver. The dependence of the changes in the proteinases / inhibitors system under stress on the level of thyroid hormones in the blood is connected with

their influence on the activity of endogenous proteinase inhibitors (α_1-antitrypsin and α_2-macroglobulin) and the permeability of lysosomes membranes.
Key words: iodine-containing thyroid hormones, proteolysis, stress.

Установлено, что при действии различных раздражителей наблюдается значительное повышение активности протеолитических ферментов [1], и они из фактора регуляции превращаются в фактор повреждения [2]. Одной из причин, обуславливающих эту трансформацию, является снижение активности эндогенных ингибиторов протеиназ и повышение проницаемости лизосомальных мембран [3]. С другой стороны, доказано защитное действие йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) при стрессе, реализующееся в результате их взаимодействия с клеточным геномом, что приводит к стимуляции локальных стресс-лимитирующих систем – белков теплового шока и антиоксидантных ферментов [4]. Однако значение ЙТГ в изменениях системы протеолиза, вызванных стрессом, до сих пор не исследовалось.

Цель – установить влияние ЙТГ на систему протеиназы/ингибиторы и проницаемость лизосомальных мембран клеток печени при стрессе.

Методы

Опыты поставлены на 182 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 220–250 г в осенне-зимний период. При содержании животных и при проведении экспериментов с ними соблюдались принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Для достижения поставленной цели сравнивали выраженность изменений в системе протеиназы/ингибиторы при стрессе у крыс с экспериментально вызванным подавлением тиреопродуцирующей функции щитовидной железы и у животных, которым вводили L-тироксин в малых, близких к физиологическим дозах. Крысы были разделены на 13 групп (по 10 особей в каждой): 1 – интактные; 2 – контроль (внутрижелудочное введение 1% крахмального клейстера); 3, 4, 5 – животные, получавшие 1% крахмальный клейстер, подвергнутые стрессу «свободного плавания в клетке» (по 5 особей в стандартной пластиковой клетке (50x30x20 см), заполненной водой (22°C) на высоту 15 см и закрытой сверху сеткой [5]) в течение 1 часа и взятые в эксперимент через 1 час (стадия тревоги), 48 часов после стресса (стадия устойчивости) и после стресса по 1 часу в течение 10 суток (стадия истощения); 6 – крысы, получавшие мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (25 мг/кг внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере в течение 20 суток); 7, 8, 9 – получавшие мерказолил животные, подвергнутые стрессу и взятые в эксперимент в такие же сроки; 10 – крысы, получавшие «малые» дозы L-тироксина (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) (1,5–3,0 мкг/кг внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере в течение 28 суток); 11, 12, 13 – получавшие L-тироксин животные, подвергнутые стрессу и взятые в эксперимент в указанные сроки. Крыс забивали декапитацией под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела). Концентрацию ЙТГ в крови – общих трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), их свободных фракций (Т3св и Т4 св) – определяли радиоиммунологически с помощью наборов реактивов РИА-Т3-СТ, РИА-Т4-СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси), RIA FT3, RIA FT4 (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия). Состояние системы протеолиза оценивали по трипсиноподобной активности (ТпА) и активности основных ингибиторов протеиназ (α_1-антитрипсина (α_1-АТ) и α_2-макроглобулина (α_2-МГ)) в печени и крови, которые исследовали по И.Ю. Карягиной и др. [6]. Рассчитывали индекс протеолиза (ИП), отражающий напряженность или «управляемость» протеолитических процессов, как отношение ТпА к суммарной ингибиторной емкости (сумма активности α_1-АТ и α_2-МГ) [7]. Проницаемость мембран лизосом клеток печени оценивали по относительной свободной активности маркерного фермента лизосомального матрикса – катепсина Д [8]. Указанный показатель представляет собой долю свободной активности в общей, выраженную в процентах. Свободную активность определяли в гомогенате ткани печени, содержащем неразрушенные лизосомы, после инку-

бации с гемоглобином при 37°С в течение 30 минут. Общую активность исследовали после добавления детергента тритон Х-100, разрушающего мембраны лизосом, и полного освобождения катепсина Д. Содержание белка в печени определяли по Лоури [9].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Статистика 6.0». Поскольку после первоначального определения характера распределения признака (Shapiro-Wilk,s test) было установлено, что оно отличалось от нормального, далее при попарном сравнении использовали непараметрический метод (Mann-Whitney U test). Статистически достоверными считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В стадию тревоги стресс-реакции концентрация ЙТГ в крови, особенно, их свободных фракций увеличивалась (рис. 1). В ответ на это сывороточный уровень ТТГ снижался. В этот период происходило повышение ТпА в печени на 23% и, в несколько большей степени, в крови – на 33% (табл. 1). В ответ на активацию протеолиза в печени увеличивалась активность α_1-АТ на 24%. Однако активность α_2-МГ в ней, напротив, снижалась на 13%. Сывороточная же активность α_2-МГ повышалась на 28%. Активность α_1-АТ в крови не отличалась от контроля. В результате ИП в печени был таким же, как в контроле, а в крови возрастал в 1,33 раза. Общая активность катепсина Д не изменялась, однако его свободная активность увеличивалась на 21% (табл. 2). В результате относительная свободная активность указанного фермента повышалась на 26%.

В стадию резистентности сывороточные уровни ЙТГ и ТТГ возвращались к исходным величинам (рис. 1). ТпА в печени также начинала возвращаться к исходному значению, но все же незначительно превышала его (табл. 1). В крови ТпА полностью возвращалась к исходной величине. Изменение активности обоих изученных протеиназных ингибиторов в печени сохраняло свое направление, однако становилось менее выраженным. Активность α_1-АТ превышала ее значение в контроле на 12%, α_2-МГ была меньше его на 8%.

Активность α_2-МГ в крови начинала возвращаться к ее величине в контрольной группе животных, однако по-прежнему была выше ее на 16%. Активность α_1-АТ в крови, как и в стадию тревоги, не отличалась от контроля. Вследствие указанных изменений значение ИП и в крови, и в печени было таким же, как в контроле. Общая активность катепсина Д, как и в стадию тревоги, не отличалась от контроля (табл. 2). Свободная активность исследованного фермента начинала возвращаться к исходному уровню, но по прежнему превышала его на 10%. Относительная свободная активность фермента в указанный период была выше контроля на 14%.

В стадию истощения стресс-реакции в отличие от предшествующих периодов происходило снижение сывороточного уровня ЙТГ, в наибольшей степени их свободных фракций (рис. 1). В ответ на это уровень ТТГ в крови возрастал. В эту стадию были обнаружены наиболее глубокие изменения активности протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов (табл. 1). ТпА в печени повышалась на 38%. В крови ТпА увеличивалась еще более существенно – на 52%. Однако, несмотря на это, активность α_1-АТ и α_2-МГ падала: в печени на 39 и 23%, в крови – на 29 и 35%. ИП в крови увеличивался, как и в стадию тревоги, но более значительно – в 2,19 раза, а в печени, в отличие от указанной стадии, возрастал в 2,25 раза. В отличие от предыдущих стадий происходило повышение общей активности катепсина Д на 9% (табл. 2). Свободная активность этого фермента увеличивалась в гораздо большей степени – на 56%.По сравнению с ее значением в стадии тревоги и устойчивости относительная свободная активность также возрастала более значительно – на 42%.

Введение мерказолила вызывало уменьшение сывороточных уровней ЙТГ и, напротив, возрастание концентрации ТТГ (рис. 1), а также падение активности всех исследованных показателей системы протеиназы-ингибиторы: ТпА в печени – на 12%, в крови – на 24%; α_1-АТ и α_2-МГ в печени – на 13 и 11%, в крови – на 12 и 17% (табл. 1). Однако ИП как в крови, так и в печени был таким же, как у контрольных животных.

Активность катепсина Д уменьшалась (табл. 2): общая – на 17%, свободная – на 11%, вследствие чего относительная свободная активность этого фермента увеличивалась на 8%.

Т3, нмоль/л

Т3 св, пмоль/л

Т4, нмоль/л

Т4 св, пмоль/л

Рисунок 1 – Влияние изменения тиреоидного статуса на концентрацию йодсодержащих тиреоидных и тиреотропного гормонов в крови при стрессе. Примечание: данные представлены в виде графиков «Box and whisker», где □ - медиана; ▭ - (LQ; UQ) - верхняя граница нижнего квартиля и нижняя граница верхнего квартиля; ⊥ - минимальное и максимальное значения; 2) p<0,05 по отношению: * - к контролю; # - к соответствующей стадии стресса без препаратов; + - к контролю и соответствующей стадии стресса без препаратов; o - к группе животных, получавших мерказолил; ^ - к группе животных, получавших тироксин; 3) группы животных: К – контроль; СТ – стадия тревоги; СУ – стадия устойчивости; СИ – стадия истощения; М – мерказолил; МСТ – мерказолил, стадия тревоги; МСУ – мерказолил, стадия устойчивости; МСИ – мерказолил, стадия истощения; Т – L-тироксин; ТСТ – L-тироксин, стадия тревоги; ТСУ – L-тироксин, стадия устойчивости; ТСИ – L-тироксин, стадия истощения.

Таблица 1 – Влияние изменения тиреоидного статуса на трипсиноподобную активность, активность α_1-антитрипсина и α_2-макроглобулина в печени и крови при стрессе

Группа животных	Печень			Кровь		
	ТпА, нмоль/ч·мг белка	Активность α_1-АТ, мкмоль/с·мг белка	Активность α_2-МГ, пмоль/с·мг белка	ТпА, нмоль/с·л	Активность α_1-АТ, мкмоль/с·л	Активность α_2-МГ, мкмоль/с·л
1. Контроль (n=7)	50,071 (48,048; 52,645)	5,216 (5,094; 5,425)	32,730 (32,163; 33,518)	31,353 (23,398; 35,565)	5,507 (5,294; 5,573)	0,486 (0,424; 0,528)
2. Стадия тревоги (n=7)	61,577 (56,127-64,046)	6,463 (5,971-6,587)	28,552 (27,861-29,310)	41,648 (38,373-43,988)	5,381 (5,135-5,588)	0,624 (0,618-0,701)
достоверность различий между группами 1-2	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p>0,05	p<0,01
3. Стадия устойчивости (n=7)	54,061 (52,064; 57,364)	5,843 (5,635; 5,943)	30,140 (29,532; 30,526)	30,885 (27,610; 32,289)	5,360 (5,192; 5,540)	0,564 (0,549; 0,614)
достоверность различий между группами 1-3	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p>0,05	p>0,05	p<0,01
достоверность различий между группами 2-3	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01
4. Стадия истощения (n=7)	68,966 (65,076; 74,066)	3,160 (2,963; 3,852)	25,302 (23,667; 26,426)	47,732 (44,924; 54,751)	3,894 (3,699; 4,071)	0,318 (0,261; 0,324)
достоверность различий между группами 1-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 2-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 3-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01

5. Мерказолил(n=7)	44,309 (39,032; 48,200)	4,546 (4,412; 4,915)	29,174 (28,616; 30,443)	23,866 (19,186; 26,206)	4,851 (4,347; 4,982)	0,401 (0,335; 0,454)
достоверность различий между группами 1-5	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,05
6. Мерказолил + стадия тревоги (n=7)	64,337 (62,95; 69,183)	3,166 (3,049; 3,762)	23,716 (22,361; 27,110)	44,456 (43,052; 51,008)	3,870 (3,639; 3,996)	0,313 (0,192; 0,332)
достоверность различий между группами 5-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
достоверность различий между группами 1-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 2-6	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,01
7. Мерказолил + стадия устойчивости (n=7)	60,186 (58,387; 63,023)	3,435 (3,264; 3,908)	24,399 (21,938; 26,692)	41,180 (39,309; 43,988)	3,651 (3,450; 3,978)	0,298 (0,239; 0,334)
достоверность различий между группами 5-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
достоверность различий между группами 1-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 3-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
8. Мерказолил + стадия истощения (n=7)	78,321 (73,910; 79,128)	1,919 (1,832; 2,037)	19,118 (17,401; 21,418)	58,027 (54,283; 61,303)	2,233 (1,706; 2,650)	0,158 (0,126; 0,206)
достоверность различий между группами 5-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 1-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 4-8	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,01
9. Тироксин (n=7)	51,442 (49,073; 55,018)	5,432 (5,314; 5,521)	33,117 (32,645; 34,017)	27,142 (24,802; 33,225)	5,420 (5,369; 5,522)	0,464 (0,395; 0,465)
достоверность различий между группами 1-9	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
10. Тироксин + стадия тревоги (n=7)	55,293 (52,174-57,069)	5,834 (5,732-6,112)	34,919 (34,634-35,137)	36,501 (35,565-36,969)	6,095 (5,966-6,281)	0,552 (0,504-0,586)
достоверность различий между группами 9-10	p<0,05	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 1-10	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,05
достоверность различий между группами 2-10	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
11. Тироксин + стадия устойчивости (n=7)	50,306 (49,130; 52,938)	5,584 (5,217; 5,669)	33,617 (32,654; 34,014)	29,949 (25,738; 31,821)	5,783 (5,750; 5,849)	0,529 (0,520; 0,532)
достоверность различий между группами 9-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 1-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p<0,05
достоверность различий между группами 3-11	p<0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p<0,05

12. Тироксин + стадия истощения (n=7)	60,825 (56,982; 63,688)	4,121 (4,054; 4,354)	28,527 (27,930; 29,435)	40,245 (37,437; 42,584)	4,395 (3,957; 4,548)	0,381 (0,365; 0,404)
достоверность различий между группами 9-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
достоверность различий между группами 1-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 4-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01

Примечание: 1) Результаты представляли в виде Me (LQ; UQ) (Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ)); 2) p – обозначение достоверности различий между группами.

Через 1 час после СПК у крыс, получавших мерказолил, концентрация ЙТГ в крови падала (рис. 1). Несмотря на это, сывороточное содержание ТТГ не увеличивалось, как это имело место при снижении уровня ЙТГ у эутиреоидных животных, а, напротив, снижалось. В стадию тревоги происходило более значительное (по отношению к группе «Мерказолил»), чем у стрессированных эутиреоидных животных, повышение ТпА в печени – на 40% и, особенно, в крови – на 66% (табл. 1). Активность α_1-АТ в печени в отличие от стресса у крыс, не получавших мерказолил, в такой же период исследования не увеличивалась, а падала на 26%. Активность α_2-МГ в печени хотя и снижалась, как у животных, перенесших СПК без мерказолила, но несколько более выраженно – на 17%. Кроме того, в отличие от аналогичной стадии стресса у эутиреоидных крыс наблюдалось уменьшение активности обоих протеиназных ингибиторов в крови: α_1-АТ – на 18%, α_2-МГ – на 19%. Вследствие этого ИП в печени увеличивался, чего не наблюдалось в этот период стресс-реакции у животных, не получавших мерказолил, – в 2,02 раза, а в крови возрастал более существенно по сравнению с ними – в 2,44 раза. По сравнению с ее величиной в стадию тревоги у эутиреоидных крыс ТпА была выше: в печени – на 5%, в крови – на 9%. Активность α_1-АТ и α_2-МГ, напротив, была существенно меньше: в печени – на 63 и 15%, в крови – на 28 и 64%. ИП был больше – в печени в 2,10 раза, в крови – в 1,63 раза. Общая активность катепсина Д возрастала на 21% (по отношению к группе «Мерказолил») (табл. 2). Свободная активность указанного фермента, как и у крыс, стрессированных без мерказолила, повышалась, однако более выраженно – на 61%. В результате относительная свободная активность катепсина Д увеличивалась также более существенно – на 32%. По отношению к величинам указанных показателей у животных, не получавших мерказолил, в аналогичный период стресс-реакции общая активность катепсина Д была больше на 9%, свободная и относительная свободная активность – на 29 и 14%.

Через 48 часов после СПК у гипотиреоидных животных в отличие от аналогичной стадии стресса у эутиреоидных крыс содержание ЙТГ и ТТГ в крови не возвращалось к исходным значениям, а падало (рис. 1). Вместе с тем, в этот промежуток эксперимента ТпА в печени оставалась значительно увеличенной – на 32% (по отношению к группе «Мерказолил»). ТпА в крови, в отличие от животных, стрессированных без мерказолила, не возвращалась к исходному значению, а сохранялась повышенной – на 55% (табл. 1). Активность α_1-АТ в печени в отличие от стадии устойчивости у эутиреоидных крыс, перенесших СПК, не повышалась, а снижалась на 21%, а активность α_2-МГ падала на 14%. Активность α_1-АТ в крови в отличие от эутиреоидных животных в данную стадию стресс-реакции снижалась на 22%, а α_2-МГ – не возрастала, как у них, а также падала тоже на 22%. В результате ИП увеличивался в 1,80 раза в печени и в 2,19 раза в крови, чего не наблюдалось у стрессированных эутиреоидных крыс. По отношению к ее величине в стадию устойчивости у эутиреоидных животных ТпА была больше на 12% в печени и на 32% в крови. Активность ингибиторов была, напротив, ниже и в печени, и в крови: α_1-АТ – на 46 и 31%, α_2-МГ – на 17 и 55%. ИП в печени был выше в 1,85 раза, в крови – в 2,01 раза. Общая активность катепсина Д возрастала, чего не наблюдалось при стрес-

Таблица 2 – Влияние изменения тиреоидного статуса на общую, свободную и относительную свободную активность катепсина Д

Группа животных	Активность катепсина Д		
	Общая, нмоль тирозина / мин мг белка	Свободная, нмоль тирозина / мин мг белка	Относительная свободная, %
1. Контроль (n=7)	3,852 (3,657; 3,901)	0,581 (0,563; 0,594)	15,11 (14,43; 16,24)
2. Стадия тревоги (n=7)	3,678 (3,648; 3,717)	0,704 (0,693; 0,730)	19,08 (18,76; 19,68)
достоверность различий между группами 1-2	p>0,05	p<0,01	p<0,01
3. Стадия устойчивости (n=7)	3,733 (3,686; 3,759)	0,639 (0,618; 0,684)	17,30 (16,42; 18,56)
достоверность различий между группами 1-3	p>0,05	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 2-3	p>0,05	p<0,05	p<0,01
4. Стадия истощения (n=7)	4,198 (4,150; 4,231)	0,904 (0,846; 0,917)	21,53 (20,12; 21,67)
достоверность различий между группами 1-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 2-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 3-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01
5. Мерказолил (n=7)	3,183 (3,153; 3,275)	0,519 (0,512; 0,571)	16,31 (16,03; 17,77)
достоверность различий между группами 1-5	p<0,01	p<0,05	p<0,05
6. Мерказолил + стадия тревоги (n=7)	4,019 (3,998; 4,113)	0,870 (0,827; 0,883)	21,15 (20,09; 22,38)
достоверность различий между группами 5-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 1-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 2-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01
7. Мерказолил + стадия устойчивости (n=7)	4,030 (4,000; 4,067)	0,826 (0,765; 0,834)	20,22 (19,13; 21,11)
достоверность различий между группами 5-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 1-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 3-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01
8. Мерказолил + стадия истощения (n=7)	4,382 (4,345; 4,480)	1,137 (1,094; 1,211)	25,77 (24,60; 27,64)
достоверность различий между группами 5-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 1-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 4-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01
9. Тироксин (n=7)	3,895 (3,874; 3,930)	0,563 (0,514; 0,569)	14,25 (13,19; 14,58)
достоверность различий между группами 1-9	p>0,05	p>0,05	p<0,05
10. Тироксин + стадия тревоги (n=7)	3,737 (3,681; 3,890)	0,623 (0,605; 0,671)	16,68 (15,55; 17,91)
достоверность различий между группами 9-10	p>0,05	p<0,05	p<0,01
достоверность различий между группами 1-10	p>0,05	p<0,05	p>0,05
достоверность различий между группами 2-10	p>0,05	p<0,05	p<0,05
11. Тироксин + стадия устойчивости (n=7)	3,866 (3,694; 3,886)	0,551 (0,513; 0,583)	14,25 (13,51; 15,19)
достоверность различий между группами 9-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05
достоверность различий между группами 1-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05
достоверность различий между группами 3-11	p>0,05	p<0,01	p<0,01
12. Тироксин + стадия истощения (n=7)	3,950 (3,925; 3,957)	0,694 (0,661; 0,711)	17,58 (16,41; 18,00)
достоверность различий между группами 9-12	p>0,05	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 1-12	p<0,05	p<0,01	p<0,01
достоверность различий между группами 4-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01

Примечание: 1) Результаты представляли в виде Me (LQ; UQ) (Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ)); 2) p – обозначение достоверности различий между группами.

се у эутиреоидных крыс (табл. 2). По отношению к группе «Мерказолил это повышение составило 22%. Свободная активность фермента по сравнению с ее значением в данную стадию стресса у животных, перенесших СПК без мерказолила, увеличивалась более существенно – на 53%. Относительная свободная активность катепсина Д также возрастала больше – на 26%. По сравнению с их значениями у эутиреоидных крыс в соответствующую стадию стресс-реакции общая активность катепсина Д была выше на 8%, свободная – на 32%, относительная свободная – на 20%.

Через 10 суток СПК по 1 часу уровни ЙТГ в крови снижались в еще большей степени. Несмотря на это, сывороточное содержание ТТГ не возрастало, как это происходило в такую же стадию эксперимента у эутиреоидных животных, а снижалось (рис. 1). В этот период происходило наиболее существенное изменение всех изученных показателей системы протеолиза, как это наблюдалось и у стрессированных эутиреоидных крыс, но значительно более выраженное (табл. 1). По отношению к группе «Мерказолил» ТпА в печени возрастала на 68%, в крови – на 109%. Активность ингибиторов протеолитических ферментов в печени и крови также падала более существенно по сравнению со стрессом у животных, не получавших мерказолил: α_1-АТ – на 50 и 47%, α_2-МГ – на 30 и 50%. В результате ИП возрастал в печени в 4,16 раза и, особенно значительно, в крови – в 5,31раза. По отношению к ее величине у эутиреоидных животных, перенесших СПК и находящихся в такой же стадии стресс-реакции, все изменения в системе протеолиза были существенно большими: ТпА в печени и в крови была выше на 18 и 33%; активность α_1-АТ и α_2-МГ была ниже на 24 и 18% в печени и на 30 и 32% в крови. ИП был больше и в печени в 1,86 раза, и в крови в 2,15 раза. Общая активность катепсина Д (по отношению к группе «Мерказолил») повышалась на 31%, его свободная активность – на 107%, а относительная свободная активность – на 63% (табл. 2). По отношению к их значениям в такую же стадию стресса у крыс, не получавших мерказолил, общая активность катепсина Д была выше на 5%, свободная – на 40%, относительная свободная активность – на 29%.

Введение L-тироксина не оказало влияния на значения изученных нами показателей тиреоидной функции (рис. 1) и системы протеиназы/антипротеиназы (табл. 1), за исключением незначительного снижения относительной свободной активности катепсина Д – на 6% (табл. 2).

Через 1 час после СПК у крыс, получавших L-тироксин, содержание ЙТГ в крови повышалось, как и у животных, стрессированных без L-тироксина, но в меньшей степени. Сывороточная концентрация ТТГ падала, как и у них но также в менее существенно (рис. 1). В указанный период хотя и наблюдалось увеличение ТпА в печени и в крови, как и у стрессированных без L-тироксина крыс, но значительно менее выраженное (табл. 1). По сравнению с группой «Тироксин» ТпА в печени повышалась на 7%, а в крови несколько больше – на 29%. В ответ на стимуляцию процесса протеолиза происходило увеличение активности обоих ингибиторов протеиназ и в крови, и в печени. Повышение активности α_1-АТ в печени и α_2-МГ в крови имело место и у животных, перенесших стресс без получения L–тироксина, однако у получавших его оно было выражено в несколько меньшей степени – на 8 и 19%. Активность α_2-МГ в печени не снижалась, как у крыс, стрессированных без L–тироксина, а, напротив, возрастала на 6%. Сывороточная активность α_1-АТ, в отличие от таковой при стрессе у крыс, не получавших L–тироксин, у которых она не изменялась, увеличивалась на 13%. В результате ИП как в печени, так и в крови не отличался от его значения в группе «Тироксин». По сравнению с ее значением у стрессированных крыс, которые не получали L–тироксин, ТпА в печени и крови была меньше на 13 и 17%. Активность α_1-АТ в печени и α_2-МГ в крови также была ниже на 12 и 14%, а α_2-МГ в печени и α_1-АТ крови, напротив, выше на 20 и 13%. ИП в печени был такой же, а в крови меньше в 1,23 раза. Общая активность катепсина Д, как и при стрессе у животных, не получавших L-тироксин, не изменялась (по сравнению с группой «Тироксин») (табл. 2). Свободная активность изученного фермента хотя и возрастала, как в указанной группе, однако менее существенно – на 14%. Соответственно относительная свободная активность катепсина Д также увеличивалась менее значительно – на 14%. По сравнению с их значениями в аналогичный период после СПК у крыс, не получавших L-тироксин, об-

щая активность катепсина Д была такой же, его свободная и относительная свободная активность были ниже на 14 и 12%.

Через 48 часов после СПК у животных, получавших L-тироксин, уровни ЙТГ и ТТГ в крови возвращались к их величинам в контроле, как это имело место и у животных, не получавших L-тироксин, в такой же период эксперимента (рис. 1). ТпА в печени в отличие от животных, подвергнутых стрессу без L–тироксина, не повышалась (по отношению к группе «Тироксин»), а в крови, как и у них, не изменялась (табл. 1). В отличие от стрессированных крыс, не получавших L–тироксин, активность α_1-АТ и α_2-МГ в печени не изменялась. Сывороточная активность α_1-АТ в отличие от таковой при стрессе без L–тироксина незначительно увеличивалась на 7%,а активность α_2-МГ повышалась, как и в указанной группе животных, но в несколько меньшей степени – на 14%. ИП как в крови, так и в печени не отличался от его значения в группе «Тироксин». По отношению к ее величине у стрессированных без L–тироксина крыс ТпА в печени была ниже на 8%, в крови – такой же. Активность α_1-АТ в печени и α_2-МГ в крови была меньше на 5 и 7%, α_2-МГ в печени и α_1-АТ в крови, напротив, незначительно выше на 11 и 8%. В результате ИП как в крови, так и в печени был таким же. Общая, свободная и относительная свободная активность катепсина Д не отличались от их значений в группах «Тироксин» и «Контроль» (табл. 2). Вследствие этого по отношению к соответствующему периоду стресса у животных, не получавших L-тироксин, общая активность указанного фермента была такой же, а свободная и относительная свободная активность были меньше на 15 и 20%.

В стадию истощения стресс-реакции у крыс, получавших L-тироксин, сывороточная концентрация ЙТГ падала менее существенно, чем у животных, перенесших такой же стресс без него (рис. 1). Сывороточная концентрация ТТГ увеличивалась, как и после стресса у животных, не получавших L-тироксин, но также менее значительно. Изменение всех изученных показателей системы протеолиза было менее выраженным по сравнению со стрессированными без L-тироксина животными. ТпА в печени и в крови (по отношению к группе «Тироксин») хотя и увеличивалась, но в гораздо меньшей степени – на 18 и 41% (табл. 1). Активность α_1-АТ и α_2-МГ снижалась, как и в указанной группе крыс, однако менее значительно: в печени – на 25и 14%, в крови – на 18 и 17%. ИП в печени возрастал только в 1,58 раза, в крови – в 1,74 раза, т.е. менее существенно. По отношению к их значениям у стрессированных крыс, не получавших L–тироксин, ТпА в печени и в крови была меньше на 17 и 24%, а активность α_1-АТ и α_2-МГ больше: в печени – на 18 и 10%, в крови – на 11 и 13%. В результате ИП был меньше и в печени, и в крови в 1,47 и 1,37 раза. Общая активность катепсина Д, в отличие от стрессированных животных, не получавших L-тироксин, не изменялась (по отношению к группе «Тироксин») (табл. 2). Свободная активность фермента хотя и возрастала, но в меньшей степени по сравнению с аналогичной группой крыс, стрессированных без L-тироксина, – на 22%. Вследствие этого относительная свободная активность катепсина Д также повышалась менее существенно – на 22%. По отношению к величине данных показателей в соответствующую стадию стресса у животных, не получавших L-тироксин, общая активность катепсина Д была меньше на 6%, свободная – на 37%, относительная свободная активность – на 26%.

Заключение

Стадия тревоги стресс-реакции характеризуется сложной реакцией организма на уровне регуляции системы протеиназы/ингибиторы – стимуляцией протеолиза в печени и, особенно, в крови, в ответ на которую в последней повышается активность α_2-МГ, а в печени изменяется активность обоих протеиназных ингибиторов, однако разнонаправленно. Увеличение активности α_1-АТ и уменьшение таковой α_2-МГ в печени в указанный период времени может свидетельствовать о том, что выброс α_2-МГ из печени в кровь является более быстрым (в течение 1 часа) процессом, тогда как выброс α_1-АТ – более отложенным во времени. Это объясняет обнаруженное нами повышение активности только α_2-МГ в крови в указанный период. Повышение относительной свободной активности катепсина Д, которое является маркером лабильности мембран лизосом, позволяет заключить, что проницаемость лизосомальных мембран в стадию тревоги стресс-реакции увеличивается.

Стадия резистентности приводит к нормализации протеолитической активности в крови и к ограничению ее возрастания в печени, как и изменения активности α_2-МГ в крови и обоих ингибиторов протеиназ в печени. Развивающаяся в этот период тенденция к нормализации относительной свободной активности катепсина Д указывает на стабилизацию лизосомальных мембран в этот период. В стадию истощения стресс-реакции, как и в стадию тревоги, ТпА увеличивается и в печени, и в крови, однако намного более значительно. При этом не только не происходит компенсаторно-обусловленного роста активности протеиназных ингибиторов, а, напротив, наблюдается ее снижение: в печени уменьшается преимущественно активность α_1-АТ, а в крови – активность α_2-МГ. Возможно это отражает различный вклад указанных ингибиторов в регуляцию системы протеолиза в этих условиях. Рост относительной свободной активности катепсина Д указывает на то, что проницаемость лизосомальных мембран в стадию истощения вновь возрастает.

Экспериментальный гипотиреоз per se вызывает уменьшение протео- и антипротеиназной активности, как и стабильности мембран лизосом. В стадию тревоги он определяет более выраженную стимуляцию протеолиза в печени и крови, обусловленную падением активности ингибиторов протеиназ, т.е. смещает динамическое равновесие в системе протеолиза в сторону протеолитических ферментов, что приводит в существенному увеличению ИП и способствует большему повышению относительной свободной активности катепсина Д, свидетельствующему о более значительном, чем у эутиреоидных крыс, возрастании проницаемости мембран лизосом. В стадию резистентности экспериментальный гипотиреоз препятствует ограничению изменений активности протеолитических ферментов и их ингибиторов и стабилизации лизосомальных мембран, имевших место у эутиреоидных животных. В стадию истощения он способствует наиболее существенным нарушениям регуляторных взаимоотношений в системе протеолитические ферменты/их ингибиторы, что проявляется в избыточной активации протеолиза вследствие глубокого угнетения активности ингибиторов протеиназ, и обусловливает наиболее значительное увеличение относительной свободной активности катепсина Д, что доказывает существенное уменьшение устойчивости мембран лизосом.

Введение L–тироксина в малых дозах само по себе не вызывает изменения изученных нами показателей системы протеолиза и приводит к снижению относительной свободной активности катепсина Д, что указывает на стабилизацию под его влиянием лизосомальных мембран. В стадию тревоги стресс-реакции L–тироксин лимитирует увеличение ТпА в крови и в печени в результате стимуляции активности ингибиторов протеолитических ферментов и ограничения увеличения проницаемости мембран лизосом. Меньшее возрастание активности α_1-АТ в печени и α_2-МГ в крови по сравнению со стрессированными животными, не получавшими L–тироксин, возможно связано с меньшей активацией протеолиза в этих условиях. В стадию устойчивости стресс-реакции L–тироксин предупреждает стимуляцию ТпА, падение активности α_2-МГ в печени и, наряду с этим, обеспечивает возрастание активности α_1-АТ в крови и устраняет повышение относительной свободной активности катепсина Д, т.е. стабилизирует лизосомальные мембраны. В стадию истощения стресс-реакции L–тироксин минимизирует активацию протеолиза в печени и крови, поскольку устраняет депрессию антипротеиназной активности и ограничивает рост относительной свободной активности катепсина Д, что указывает на снижение проницаемости мембран лизосом под воздействием L-тироксина в этих условиях.

Таким образом, нами выявлена зависимость изменений в системе протеиназы/ингибиторы при стрессе от уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови, связанная с их влиянием на активность эндогенных ингибиторов протеиназ (α_1-антитрипсина и α_2-макроглобулина) и проницаемость лизосомальных мембран.

Литература

1. Сувернев, А. В. Основы безопасности пиковой гипертермии / А. В. Сувернев. – Новосибирск : Гео, 2007. – 125 с.
2. Веремеенко, К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. – Киев : Здоров'я, 1988. – 199 с.
3. Пупышев, А. Б. Пермеабилизация лизосомных

мембран как апоптогенный фактор / А. Б. Пупышев // Цитология. – 2011. – Т. 53, № 4. – С. 313–324.
4. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс / И. Ю. Малышев [и др.] // Росссийский физиологический журнал. – 2000. – Т. 86, № 1. – С. 62–67.
5. Бондаренко, С. Н. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / С. Н. Бондаренко, Н. А. Бондаренко, Е. Б. Манухина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 157–160.
6. Карягина, И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, а1-антитрипсина и а2-макроглобулина в гастроэнтерологической клинике / И. Ю. Карягина, Р. А. Зарембский, М. Д. Балябина // Лабораторное дело. – 1990. – № 2. – С. 10–13.
7. Дедуль, М. И. Система протеолиза в сыворотке крови и перитонеальной жидкости при хирургическом лечении больных эндометриозом / М. И. Дедуль, Л. Е. Радецкая, Л. Н. Кирпиченок // Новости хирургии. – 2006. – Т. 14, № 3. – С. 74–80.
8. Биоэнергетика клетки. Химия патологических процессов / под ред В. Ю. Сереброва, Г. А. Сухановой. – Томск : СГМУ, 2008. – 180 с.
9. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193, № 1. – С. 265-275.

Поступила 05.12.2013 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Гусакова Е.А. – старший преподаватель кафедры общей и физколлоидной химии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра нормальной физиологии. Тел. раб.: 8 (0212) 37-07-54 – Городецкая Ирина Владимировна.

© СТЕПАНЕНКО А.Ю., 2014

ВЛИЯНИЕ ЛИНЕЙНЫХ РАЗМЕРОВ МОЗГОВОГО ЧЕРЕПА НА ВЕЛИЧИНУ МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА

СТЕПАНЕНКО А.Ю.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме.
Цель работы – установить влияние длины и ширины мозгового черепа на массу мозжечка. Материал для исследования – 185 мозжечков (114 - мужчин и 74 – женщин). Методы – краниометрия, органометрия, статистический анализ. Измеряли длину и ширину черепа и массу мозжечка, оценивали их вклад в общую ёмкость мозгового черепа по величине среднего размера по формуле $r=\sqrt{(d\times l)}$, где r – средний размер, d – длина, l – ширина. Зависимость массы мозжечка от линейных размеров оценивали по изменению массы в расчёте на 1 см изменения линейного размера. Длина и ширина черепа связаны между собой корреляционной зависимостью (R=0,34) и влияют на ёмкость черепа (R=0,84 и 0,80 соответственно), т.о. рост длины сопровождается зависимым увеличением ширины и отражается на увеличении его ёмкости. Длина и ширина черепа влияют на массу мозжечка: увеличение на 1 см длины черепа сопровождается ростом массы мозжечка у мужчин на 12,2 г, у женщин – на 2,9 г, ширины соответственно на 7,2 и 7,3 г и среднего размера – на 11,3 и 5,5 г. Форма черепа не влияет на массу мозжечка, если не меняется его ёмкость. Но увеличение ширины черепа при увеличении черепного указателя и одинаковой его длине сопровождается ростом массы мозжечка на 6,7 г/см у мужчин и не сопровождается – у женщин, а уменьшение длины черепа при одинаковой его ширине – уменьшением массы мозжечка на 6,3 г/см у мужчин и не сопровождается – у женщин. Оценка величины мозжечка по величине среднего размера черепа позволяет избежать погрешностей, вносимых изменчивостью длины, ширины и формы черепа по отдельности.
Ключевые слова: человек, череп, краниотип, мозжечок, индивидуальная изменчивость.

Abstract.
The objective of the study was to determine the influence of the length and the width of the skull on the size of the cerebellum. 185 human cerebella (114 – male and 74 – female) served as a material for the investigation. Methods used were morphometry, statistical analysis. The length and the width of the skull were measured, and their contribution to the overall capacity of the cranial average size was estimated by the formula $r=\sqrt{(d\times l)}$, where r is an average size, d – length, l – width. The cerebellum mass was also measured. The dependence of the cerebellum mass on the linear dimensions was evaluated by the change in the mass per 1 cm change in linear dimension.
The length and the width of the skull are interconnected with correlation dependence (R=0,34) and influence the capacity of the skull (R=0,84 and 0,80, respectively), thus the growth of the length is accompanied by the dependent increase of the width, and is reflected in the increase of the skull capacity.
The length and the width of the skull influence the weight of the cerebellum. An increase by 1 cm of the length of the skull is accompanied by the increase of the cerebellum mass in men – by 12,2 g, in women – by 2,9 g, of the width by 7,2 and 7,3 g and of the average size – by 11,3 and 5,5 g, accordingly. The form of the skull does not influence the weight of the cerebellum, if its capacity is not changed. But the increase in the width of the skull with the increase in the cranial index and its equal length is accompanied by the increase of the cerebellum mass by 6,7 g/cm in men and is not accompanied – in women, and the decrease in the length of the skull when its width is the same is accompanied by the decrease in the cerebellar mass by 6,3 g / cm in men and is not accompanied – in women. Thus, the estimate of the dependence of the cerebellum mass on the average size of the skull allows to avoid errors introduced by the variability of the length, the width and the shape of the skull taken separately.
Key words: human being, skull, craniotype, cerebellum, individual variability.

Мозжечок является важнейшим центром контроля скелетной мускулатуры [1]. В основе многих врождённых и приобретенных заболеваний мозжечка, манифестирующих в зрелом возрасте и сопровождающихся синдромами нарушения мозжечковых функций (наследствен-

ной мозжечковой атаксии Пьера Мари, цереброоливарной атрофии Холмса, мозжечковой атрофии Мари–Фуа–Алажуанина и других оливопонтоцеребеллярных дегенераций, синдромов Денди–Уокера, Арнольда–Киари IV, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, алкогольной мозжечковой дегенерации и др.), лежат гибель клеток и дегенерация волокон коры мозжечка, которые на органном уровне проявляются уменьшением его массы, объёма и линейных размеров – изменениями, доступными для прижизненного выявления с помощью компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2]. Применение КТ и МРТ позволяет не только устанавливать наличие объёмных процессов (опухоли, атрофии), но и определять линейные размеры и объем мозжечка [3, 4].

В связи с этим актуальным направлением морфологических исследований мозжечка является изучение вопроса нормы его строения, отражающей закономерности индивидуальной изменчивости, вытекающие из популяционных, возрастных, половых, соматотипических и краниотипических особенностей [5-12]. Цель данной работы – установить зависимость между величиной линейных размеров мозгового черепа и массой мозжечка.

Методы

Исследование проведено на базе Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы. Всего были исследованы 185 объектов: 114 трупов мужчин и 74 женщин зрелого возраста, умерших от причин, не связанных с патологией ЦНС. В ходе судебно-медицинского вскрытия проводились краниометрия и исследование массы мозжечка. Циркулем измеряли продольный и поперечный размеры черепа и определяли краниотип по величине поперечно-продольного, или черепного указателя (ЧУ). По классификации Мартина [15] долихокранам (Д) соответствует величина ЧУ, меньше, чем 75,0, мезокранам (М) – от 75,0 до 79,9; собственно брахикранам (сБ) – от 80,0 до 84,9, гипербрахикранам (гБ) – от 85 до 89,9 и ультрабрахикранам – от 90 и выше.

Продольный размер черепа определяли от середины надпереносья (глабелла) до самой выступающей кзади точки наружной поверхности затылочной кости (опистокранион); поперечный размер замеряли между двумя наиболее удалёнными от срединной плоскости точками на латеральной поверхности черепа (эурион) [15].

Вклад длины и ширины в общую ёмкость мозгового черепа оценивали по величине среднего размера, который определяли по формуле $r=\sqrt{(d\times l)}$, где r – средний размер, d – длина, l – ширина мозгового черепа.

Массу мозжечка определяли после его выделения из полости черепа, рассечения ножек мозжечка и отделения от ствола мозга взвешиванием на электронных весах СВ-Н (предел измерения 500 г, точность 0,01 г). Рассчитывали показатель изменения массы мозжечка на 1 см изменения линейного размера черепа.

Полученные выборки оценивали статистически с помощью пакета анализа программы MS Excel. Определяли выборочное среднее значение исследуемого показателя (M), его ошибку (m), давали статистическую оценку генеральной средней (M±m), оценивали распределение вариант относительно средней величины (среднее квадратическое отклонение (S), коэффициент вариации (CV), максимальное и минимальное значения, интервал, интервальный индекс – отношение интервала к значению средней величины. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. Проводили корреляционный анализ взаимосвязи изменения изучаемых величин.

Результаты

Данные морфометрического исследования основных линейных размеров мозгового черепа и их статистического анализа приведены в таблице. Как видно из данных таблицы, изменчивость значений длины и ширины черепа небольшая, распределение значений соответствует закону нормального распределения; большая часть вариант располагается в области средних значений.

Изменчивость значений длины и ширины мозгового черепа влияет на его ёмкость, оцениваемую по величине среднего размера, причём ширина черепа влияет в несколько большей степени, чем длина (R=0,84 и 0,80 соответственно) (рис. 1). Взаимосвязь длины, ширины черепа и его среднего размера может быть наглядно выражена формулами, графики которых приведены на рисунке: $y = 0,6x + 5,2$, где x – длина

Таблица – Статистическая оценка распределения выборочных значений морфометрических показателей мозгового черепа человека

Показатель	Статистические критерии							
	M	m	C, %	S	CV, %	мин.	макс.	Интервал. индекс, %
Длина, см	17,72	0,04	0,23	0,7	4,01	15,1	19,8	13,0
Ширина, см	14,68	0,04	0,25	0,7	4,45	12,7	16,5	12,9
Средний размер, см	16,13	0,03	0,20	0,6	3,47	13,8	17,8	12,3

Рисунок 1 – Влияние основных линейных размеров мозгового черепа человека на его ёмкость. Примечание: линии на рисунке показывают характер линейной зависимости между морфометрическими показателями.

черепа, а y – средний размер, и y = 0,7x + 5,8, где x – ширина черепа, а y – его средний размер.

Зависимость массы мозжечка от длины и ширины мозгового отдела черепа, как у мужчин, так и у женщин, имеет практически линейный характер (рис. 2). Увеличение на 1 см длины черепа связано с ростом массы мозжечка у мужчин на 12,2 г, у женщин – на 2,9 г, ширины соответственно на 7,2 и 7,3 г и среднего размера – на 11,3 и 5,5 г.

Соотношение ширины и длины черепа представляет собой, как известно, черепной указатель (ЧУ), определяющий форму черепа, краниотип. На рисунке 3 показана величина линейных размеров черепа, а на рисунке 4 – массы мозжечка мужчин и женщин зрелого возраста в группах, различающихся формой черепа – величиной черепного указателя. Как видно из рисунков, при возрастании ЧУ уменьшается длина и возрастает ширина черепа, но ёмкостный показатель черепа – средний размер – практически не изменяется. Так же мало отличаются средние значения массы мозжечка, как у мужчин, так и у женщин. Следовательно, форма черепа, в отличие от его величины, не влияет на величину мозжечка.

Между длиной и шириной черепа прослеживается определённая зависимость (R=0,34), т.е. при возрастании длины черепа в целом увеличивается и его ширина. Поэтому чтобы определить, как влияет на изменение величины мозжечка изолированное изменение только одного

Рисунок 2 – Зависимость массы мозжечка (M±S) от длины, ширины и среднего размера черепа у мужчин и женщин зрелого возраста: P<0,05 в группах сравнения у мужчин.

Рисунок 3 – Линейные размеры черепа (M±S) у мужчин и женщин в группах, различающихся величиной черепного указателя.

линейного размера при неизменном втором размере, исследовали массу мозжечка последовательно, в парах соседних краниотипов. Чем более удалены друг от друга краниотипы, тем меньше общий интервал значений длины и ширины черепа. Поэтому сравнение проводилось в одинаковом для двух соседних краниотипов интервале значений длины или ширины чере-

Рисунок 4 – Масса мозжечка (M±S) у мужчин и женщин в группах, различающихся величиной черепного указателя.

Рисунок 5 – Средние выборочные значения (M ± m) длины, ширины и среднего размера черепа у мужчин и женщин при последовательном сравнении групп, различающихся величиной черепного указателя, в одинаковых диапазонах длины черепа.

па. В паре мезокран – собственно брахикран у мужчин общий диапазон длины черепа 17,8 – 19,5 см, ширины – 13,7 – 15,1 см; у женщин соответственно 16,8 – 18,4 см и 13,6 – 14,8 см. В паре собственно брахикран – гипербрахикран у мужчин общий диапазон длины черепа 16,8 – 18,6 см, ширины – 14,2 – 15,8 см; у женщин соответственно 16,5 – 18,0 см, 13,7 – 15,2 см.

При увеличении ЧУ, в ряду мезокран – собственно брахикран – гипербрахикран, при одинаковой длине черепа прослеживается закономерный рост его ширины (95%–100%, 100%–105%, P<0,05) и среднего размера (98%–100%, 100% – 102%, P<0,05) (рис. 5).

У мужчин рост ёмкости черепа отражается на массе мозжечка (рис. 6): она последовательно и достоверно возрастает (97,2%–100%, 100%–103,6%, P<0,05). Расчёт показывает, что при увеличении ЧУ на 1 единицу масса мозжечка возрастает в среднем на 1,05 г, что в пересчёте на 1 см изменения ширины черепа составляет 6,7 г. У женщин же масса мозжечка в сравниваемых группах практически одинакова (101%–100%, 100% – 100,4%).

При увеличении ЧУ при одинаковой ширине черепа прослеживается закономерное уменьшение длины (104,7%–100%, 100% –94,7%, P<0,05) и, в меньшей степени, среднего размера черепа (102,4%–100%, 100% –97,5%, P<0,05) (рис. 7).

Уменьшение длины и, тем самым, ёмкости черепа у мужчин отражается на массе мозжечка: она последовательно и достоверно уменьшается (103,7%–100%, 100% – 96,5%, P<0,05) (рис. 8). В среднем при увеличении ЧУ на 1 единицу масса мозжечка уменьшается на 1,24 г, или в пересчёте на 1 см длины черепа – на 6,3 г. У женщин же не наблюдается заметного колебания массы.

Обсуждение

Масса мозжечка – интегративный показатель, отражающий закономерности его индивидуальной изменчивости. Индивидуальная анатомическая изменчивость мозжечка определяется такими факторами, как пол, возраст, уровень функциональной нагрузки и степень совершенства двигательных функций [6 - 12].

Мозговой отдел черепа является вместилищем всех отделов головного мозга. Его изменчивость определяется величиной и формой. Размеры мозгового отдела черепа находятся в определённых соотношениях с величиной головного мозга и его отделов. Учёт данных соотношений может помочь при диагностике функционального состояния отделов мозга.

Результаты проведенных исследований указывают на то, что увеличение ёмкости черепа отражается на величине мозжечка – она возрастает, как у мужчин, так и у женщин, хотя и в меньшей степени. Если рост длины черепа сопровождается ростом его ширины, то это отражается на его ёмкости в большей степени,

Рисунок 6 – Средние выборочные значения (M ± m) массы мозжечка у мужчин и женщин при последовательном сравнении групп, различающихся величиной черепного указателя, в одинаковых диапазонах длины черепа.

Рисунок 7 – Средние выборочные значения (M ± m) длины, ширины и среднего размера черепа у мужчин и женщин при последовательном сравнении групп, различающихся величиной черепного указателя, в одинаковых диапазонах ширины черепа.

Рисунок 8 – Средние выборочные значения (M ± m) массы мозжечка у мужчин и женщин при последовательном сравнении групп, различающихся величиной черепного указателя, в одинаковых диапазонах ширины черепа.

чем изолированное увеличение только одного линейного размера. Изолированное изменение одного основного размера черепа при неизменности другого у мужчин сопровождается изменением величины мозжечка в меньшей степени, чем при взаимозависимом увеличении двух размеров; у женщин же рост ёмкости черепа, вызванный изменением только одного линейно-

го размера, не отражается на массе мозжечка. Относительная независимость изменчивости длины и ширины мозгового черепа приводит к многообразию его формы. Но краниотип сам по себе не влияет на массу мозжечка при равенстве ёмкостных показателей черепа. Выявленные закономерности могут быть использованы для оценки величины мозжечка при диагностике его заболеваний и врождённых аномалий: оценка величины мозжечка по величине среднего размера черепа позволит избежать погрешностей, вносимых изменчивостью длины, ширины и формы черепа по отдельности. Анализ влияния краниометрических факторов на величину мозжечка необходим для установления закономерностей его индивидуальной изменчивости.

Заключение

1. Увеличение на 1 см длины черепа связано с ростом массы мозжечка у мужчин на 12,2 г, у женщин – на 2,9 г, ширины соответственно на 7,2 и 7,3 г и среднего размера – на 11,3 и 5,5 г.

2. Увеличение ширины черепа при одинаковой его длине сопровождается ростом массы мозжечка на 6,7 г/см у мужчин и не сопровождается – у женщин, а уменьшение длины при одинаковой его ширине – уменьшением массы мозжечка на 6,3 г/см у мужчин и не сопровождается – у женщин.

3. Форма черепа, в отличие от его величины, не влияет на величину мозжечка.

Литература

1. Калиниченко, С. Г. Кора мозжечка / С. Г. Калиниченко, П. А. Мотавкин. – Москва : Наука, 2005. – 320 с.
2. Гусев, Е.И. Нервные болезни / Е.И. Гусев, В.Е. Гречко, Г.С. Бурд. – Москва : Медицина, 1988. – 638 с.
3. Бушенева, С.Н. Современные возможности исследования функционирования и реорганизации мозговых структур : обзор / С.Н. Бушенева, А. С. Кадыков, М. В. Кротенкова // Неврологический журнал. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 37–41.
4. Гайворонский, И.В. Использование магнитно-резонансной томографии в нейроанатомических исследованиях : (краткий обзор литературы) / И.В. Гайворонский, С.Е. Байбаков // Морфологические аспекты фундаментальных и прикладных исследований : сб. науч. тр. – Воронеж : Научная книга, 2008. – С. 11-30.
5. Гайворонский, И.В. Индивидуальная анатомическая изменчивость: историко-методологические аспекты изучения / И. В. Гайворонский, С.Е. Байбаков // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 62-68.
6. Гунас, І.В. Компьютерно-томографічні розміри мозочка та основних ядер кінцевого мозку в юнацькому віці / І.В. Гунас, О.В. Гавриленко, Ю.Й. Рудий // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 78-83.
7. Соловьев, С.В. Размеры мозжечка человека по данным МР-томографии / С. В. Соловьев // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2006. – № 1. – С. 19-22.
8. Effects of age, gender, and weight on the cerebellar volume of Korean people / S. C. Chung [et al.] // Brain Res. – 2005. – Vol. 1042, N 2. – P. 233-235.
9. Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning / J. Doyon [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2002. – Vol. 99, N 2. – P. 1017-1022.
10. Sexual dimorphism and asymmetry in human cerebellum: an MRI-based morphometric study / L. Fan [et al.] // Brain Res. – 2010. – Vol. 1353. – P. 60-73.
11. Cerebellar volume of musicians / S. Hutchinson [et al.] // Cerebral Cortex. – 2003. – Vol. 13, N 9. – P. 943-949.
12. Age and sex differences in the cerebellum and the ventral pons: a prospective MR study of healthy adults / N. Raz [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2001. – Vol. 22, N 6. – P. 1161-1167.
13. Сперанский, В.С. Форма и конструкция черепа / В. С. Сперанский, А. И. Зайченко. – Москва : Медицина, 1980. – 280 с.

Поступила 17.03.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Степаненко А.Ю. – к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Харьковского национального медицинского университета, Украина.
Адрес для корреспонденции: 61022, Украина, г. Харьков, пр-т Ленина, 4, Харьковский национальный медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. Тел.: +380 (67) 377-18-44, e-mail: stepanenko@3g.ua – Степаненко Александр Юрьевич.

© ТРУШЕЛЬ Н.А., 2014

ВАРИАНТЫ СТРОЕНИЯ ВИЛЛИЗИЕВА КРУГА У ЛЮДЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И УМЕРШИХ ОТ ДРУГИХ ПРИЧИН

ТРУШЕЛЬ Н.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Цель исследования – установить варианты строения артериального круга большого мозга у лиц с расстройствами мозгового кровообращения и умерших от других причин, для выявления вариантов, предрасполагающих к возникновению цереброваскулярной патологии.
Материал и методы. Изучены варианты артериального круга большого мозга (виллизиева круга) на головном мозге у 500 умерших людей, причина смерти которых не связана с нарушением мозгового кровообращения, и методом компьютерной томографии у 100 людей, имеющих данную патологию.
Результаты и обсуждение. У лиц, причина смерти которых не связана с расстройствами мозгового кровообращения, виллизиев круг в 38% случаев представлен классическим вариантом, в 19% случаев задней трифуркацией внутренней сонной артерии, в 17,5% случаев – аплазией задней соединительной артерии, в 14% наблюдений сочетанным вариантом, при котором в артериальном круге обнаруживаются несколько неклассических вариаций сосудов, и в 11,5% случаев «редкими вариантами». У лиц с расстройствами мозгового кровообращения не было выявлено ни одного случая классического варианта виллизиева круга. Среди нетипичных (неклассических) вариаций наиболее часто обнаруживаются: аплазия одной (25%) и обеих (21% случаев) задних соединительных артерий, задняя трифуркация внутренней сонной артерии (26%) и сочетанный вариант виллизиева круга (28% случаев).
Таким образом, классический вариант строения виллизиева круга является наиболее оптимальным для регуляции кровотока в головном мозге, а неклассические варианты артериального круга, особенно аплазия обеих задних соединительных артерий, предрасполагают к развитию расстройств кровообращения в головном мозге.
Ключевые слова: головной мозг, виллизиев круг, артерии.

Abstract.
Objectives. To establish the variations in the structure of circle of Willis in people with cerebral circulation disorders who died from other reasons for the identification of variants predisposing to cerebrovascular disease development.
Material and methods. Variations in the structure of circle of Willis were studied on the brains of 500 deceased humans whose cause of death was not associated with cerebral ischemia and by means of computerized tomography in 100 people with this pathology.
Results. In 38% of cases the circle Willis in persons whose cause of death was not associated with cerebral circulation disorders was in its classical variant, in 19% of cases posterior trifurcation of internal carotid artery was observed, in 17,5% of cases - aplasia of the posterior connecting artery, in 11,5% «rare variants» were observed and 14% of cases belonged to a combined type. No cases of classical variant of circle of Willis were revealed in individuals with cerebral circulation disorders. Among the atypical (non-classical) variations most commonly were found: aplasia of one (25%) or two (21%) posterior connecting arteries, posterior trifurcation of internal carotid artery (26%) and the combined type of the circle of Willis (28% of cases).
Thus, for regulation of blood flow in the brain the classic version of the structure of the circle of Willis is the best. Nonclassical variants of arterial circle, especially aplasia of both posterior connecting arteries, can predispose to the development of circulatory disturbances in the brain.
Key words: brain, circle of Willis, arteries.

Исследования особенностей морфологии и гемодинамики артерий мозга, позволяющие глубже понять истоки и причины их патологии, а, следовательно, наметить пути борьбы с ними, имеют не только теоретическое, но и практическое значение, а также большую социальную значимость. В настоящее время цереброваскулярная патология сохраняет лидирующее положение среди причин смертности и инвалидизации населения не только в Беларуси, но и во всем мире [1]. Артериальный круг большого мозга является наиболее важным, постоянно действующим анастомозом между системами внутренних сонных артерий и вертебробазилярной системой, а также между обеими внутренними сонными артериями, обеспечивающим распределение крови в мозговых полушариях [2]. Благодаря виллизиеву кругу при необходимости (сдавление сосудов на шее при резком повороте головы, спазм сосуда или его обтурация), происходит перераспределение крови, обеспечивающее адекватное кровообращение функционирующего мозга человека. Однако эта важная функция виллизиева круга осуществляется не всегда в полной мере. Имеются работы [3, 5, 6], где показано, что в основе сосудистых расстройств в головном мозге важное место занимают вариации его артериальной сети. При этом большинство исследований свидетельствует о влиянии вариаций и аномалий виллизиева круга на регуляцию гемодинамики [5, 6]. Неравномерное распределение тока крови при некоторых вариациях строения виллизиева круга может привести к возникновению аневризм сосудов, разрыв которых заканчивается таким грозным осложнением как инсульт [7-10].

Однако, несмотря на относительно большое число работ, посвященных особенностям морфологии артериального русла головного мозга у человека, основная масса их направлена на освещение вопросов строения отдельных вариаций круга, причем, как правило, у людей с нарушением мозгового кровообращения. В настоящее время мало сведений об имеющихся вариантах виллизиева круга у лиц, причина смерти которых не связана с цереброваскулярной патологией. Сравнение вариантов артериального круга большого мозга у данных людей и у лиц, страдающих расстройствами мозгового кровообращения, могло выявить варианты круга, предрасполагающие к развитию нарушений мозгового кровообращения, что и послужило целью настоящего исследования.

Методы

Методом компьютерной томографии с ангиоконтрастированием изучены варианты строения артериального круга большого мозга у 100 пациентов (случайная выборка) в возрасте от 18 до 70 лет, обратившихся в Минский городской диагностический центр с расстройствами мозгового кровообращения. Исследование выполнялось на спиральном мультисрезовом компьютерном томографе Light Speed PRO-16 (Дженерал Электрик, США). Кроме того, методом препарирования изучена анатомия виллизиева круга на головном мозге у 500 умерших взрослых людей 18 – 80 лет, не страдавших цереброваскулярной патологией, инфекционными заболеваниями, болезнями соединительной ткани и артериальной гипертензией. Материал получен в соответствии с Законом Республики Беларусь № 55-3 от 12.11.2001 г. «О погребении и похоронном деле» из служб патологоанатомических и судебных экспертиз г. Минска и Минской области. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного обеспечения «Microsoft Excel 2007» и «Statistika 6.0».

Результаты и обсуждение

Строение артериального круга большого мозга у людей, причина смерти которых не связана с нарушением мозгового кровообращения, может довольно широко варьировать в виде следующих вариантов. В 38% случаев наблюдается типичный (классический) вариант, в 19% случаев обнаруживается задняя трифуркация внутренней сонной артерии, в 17,5% случаев – аплазия задней соединительной артерии, в 14% случаев наблюдается сочетанный вариант строения виллизиева круга, при котором в одном круге обнаруживаются несколько неклассических вариаций сосудов в переднем или в заднем отделе, либо в переднем и заднем отделах круга одновременно. Кроме того, в 11,5% случаев выявляются «редкие варианты», которые, как правило, имеют место в переднем отделе виллизиева круга.

Среди неклассических вариантов артериального круга большого мозга на первом месте по частоте обнаружения лидирует задняя трифуркация внутренней сонной артерии. При данном варианте виллизиева круга от одной внутренней сонной артерии отходят три крупных сосуда: передняя, средняя и задняя мозговые артерии, причем последняя является как бы продолжением крупной задней соединительной артерии. Такую частоту данного варианта можно объяснить тем, что в норме в первую половину внутриутробного периода (до 4-х месяцев) все сосуды виллизиева круга по диаметру приблизительно равны, а предкоммуникационная часть задней мозговой артерии может быть даже меньше задней соединительной [4]. Это так называемый «эмбриональный тип строения» виллизиева круга. Чаще всего во вторую половину внутриутробного периода диаметр задних соединительных артерий «отстает», в то время как диаметр остальных сосудов виллизиева круга заметно нарастает. Воздействие эпигенетических либо генетических факторов ведет к задержке редукции задних соединительных артерий в эмбриональном периоде, чем объясняется наличие задней трифуркации внутренней сонной артерии в постнатальном онтогенезе человека.

На втором месте по частоте обнаружения – вариант строения виллизиева круга, который характеризуется отсутствием одной задней соединительной артерии. При данном варианте артериальный круг большого мозга как анастомоз не функционирует на половине мозга, где имеется отсутствие задней соединительной артерии. Частое отсутствие задней соединительной артерии можно объяснить остановкой ее развития под действием различных факторов внешней или внутренней среды, что согласуется с данными литературы [5]. Отсутствие задней соединительной артерии, по нашим данным, наблюдается почти в 8 раз чаще, нежели передней соединительной артерии (2% случая). При аплазии передней соединительной артерии происходит разобщение систем сонных артерий между собой, а при отсутствии задней соединительной артерии – разобщение передних и задних отделов виллизиева круга, что наиболее неблагоприятно для коллатерального кровотока и компенсации гемодинамических нарушений.

К редким вариациям виллизиева круга относятся следующие: наличие срединной артерии мозолистого тела, одноствольный тип (слияние) передних мозговых артерий, пристеночный контакт передних мозговых артерий, передняя трифуркация внутренней сонной артерии, расщепление передней соединительной артерии, удвоение передней соединительной артерии, отсутствие передней соединительной артерии, наличие возвратной артерии (Гейбнера), задняя трифуркация обеих внутренних сонных артерий, аплазия обеих задних соединительных артерий, сплетениевидный тип передней мозговой артерии, удвоение задней соединительной артерии и сплетениевидный тип базилярной артерии. Последние три варианта наблюдаются крайне редко.

При сравнении вариаций переднего и заднего отделов виллизиева круга установлено, что нетипичные (неклассические) вариации обнаруживаются чаще в переднем его отделе (9), чем в заднем (4 варианта). Однако в переднем отделе артериального круга они выявляются в меньшем проценте случаев (от 1% до 6,5%), чем в заднем отделе (от 1% до 19%).

При исследовании сосудов артериального круга большого мозга у лиц с расстройствами мозгового кровообращения не обнаружено ни одного случая их классического варианта. Структура виллизиева круга была представлена только неклассическими вариациями круга: аплазией задней соединительной артерии (25% случаев) (рис. 1), задней трифуркацией внутренней сонной артерии (26% случаев), аплазией обеих задних соединительных артерий (21% случаев) и сочетанным вариантом (28% наблюдений) (рис. 2). Задняя трифуркация внутренней сонной артерии и аплазия задней соединительной артерии у лиц с расстройствами мозгового кровообращения наблюдается в 1,4 раза чаще, чем у лиц, умерших от других причин. Аплазии обеих задних соединительных артерий, у лиц с нарушением мозгового кровообращения обнаруживается в 10 раз чаще. Все неклассические вариации сосудов переднего отдела круга (пристеночный контакт передних мозговых артерий, аплазия передней соединительной артерии, одноствольный вариант строения передних мозговых артерий, передняя трифуркация внутренней сонной артерии) были выявлены в сочетанных вариантах виллизиева круга.

Рисунок 1 – Аплазия правой задней соединительной артерии. Фото с макропрепарата (мужчина, 62 года): 1- задние мозговые артерии; 2- левая задняя соединительная артерия.

Рисунок 2 – Сочетанный вариант виллизиева круга (двусторонняя аплазия обеих задних соединительных артерий (показано кругом) и одноствольный тип передних мозговых артерий). Изображение получено с помощью компьютерной томографии головного мозга с ангиоконтрастированием (мужчина, 54 года): 1 – слияние передних мозговых артерий.

Неклассические варианты виллизиева круга, выявленные у пациентов при компьютерной томографии и у лиц, причина смерти которых не связана с нарушением мозгового кровообращения, схожи между собой. Однако, у лиц с расстройствами мозгового кровообращения неклассические вариации виллизиева круга обнаруживаются чаще, поэтому у них риск развития осложнений цереброваскулярной патологии выше. Особенно неблагоприятное влияние неклассических вариантов на регуляцию кровотока, вероятно, проявляется в критических ситуациях, например, при внезапной обтурации сосудов тромбом, либо при стенозировании просвета сосуда атеросклеротической бляшкой при гипертоническом кризе, что в конечном итоге может привести к геморрагическому или ишемическому инсульту (инфаркту головного мозга). В таких экстремальных ситуациях виллизиев круг, строение которого отличается от классического варианта, не приспособлен или вообще не может обеспечить коллатеральный кровоток, что сопровождается острым нарушением мозгового кровообращения. Так, при передней трифуркации внутренней сонной артерии от нее отходят все крупные мозговые артерии (передняя, средняя и задняя), поэтому под угрозой ишемии в случае окклюзии данной артерии оказываются значительные области головного мозга. Такие же ситуации имеют место, если артериальный круг большого мозга разомкнут в переднем или заднем его отделах. Следует также помнить о том, что возрастные изменения стенки сосудов также могут привести к несостоятельности виллизиева круга как анастомоза [4].

Заключение

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о том, что классический вариант строения виллизиева круга является наиболее оптимальным для регуляции кровотока в головном мозге, а неклассические варианты артериального круга, особенно аплазия обеих задних соединительных артерий, предрасполагают к развитию расстройств мозгового кровообращения.

Литература

1. Митьковская, Н. П. Острый коронарный синдром, осложненный ишемическим повреждением головного мозга / Н. П. Митьковская, Д. М. Дукор, Д. С. Герасименок // Медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 13–16.

2. Горбунов, А. В. Клиническое значение разобщенности артериальных коллатералей головного мозга человека / А. В. Горбунов // Человек и лекарство : материалы XIII Рос. нац. конгр., Москва, 3-7 апр. 2006 г. – М., 2006. – С. 106–107.
3. Фёдоров, О. О. Строение артериального круга большого мозга человека при цереброваскулярных расстройствах / О. О. Фёдоров, А. В. Горбунов // Человек и лекарство : материалы XIV Рос. нац. конгр., Москва, 15-20 апр. 2007 г. – М., 2007. – С. 146.
4. Трушель, Н. А. Роль морфологического и гемодинамического факторов в атерогенезе сосудов виллизиева круга / Н. А. Трушель, П. Г. Пивченко. – Минск : БГМУ, 2013. – 180 с.
5. The fetal variant of the circle of Willis and its influence on the cerebral collateral circulation / A. F. van Raamt [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2006. – Vol. 22, N 4. – P. 217-224.
6. Absent collateral function of the circle of Willis as risk factor for ischemic stroke / A. W. Hoksbergen [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2003. – Vol. 16, N 3. – P. 191-198.
7. Aneurysms of the anterior communicating artery and anomalies of the anterior communicating artery part of the circle of Willis / P. Bazowski [et al.] // Neurol. Neurochir. Pol. – 1991 Jul-Aug. – Vol. 25, N 4. – P. 485-490.
8. Anterior cerebral artery A1 segment hypoplasia may contribute to A1 hypoplasia syndrome / Y. M. Chuang [et al.] // Eur. Neurol. – 2007. – Vol. 57, N 4. – P. 208-211.
9. Prevalence of typical circle of Willis and the variation in the anterior communicating artery: a study of a Sri Lankan population / K. R. De Silva [et al.] // Ann. Indian. Acad. Neurol. – 2009 Jul. – Vol. 12, N 3. – P. 157-161.
10. The anatomy of the posterior communicating artery as a risk factor for ischemic cerebral infarction / D. F. Shomer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1994 Jun. – Vol. 330, N 22. – P. 1565-1570.

Поступила 14.05.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Трушель Н.А. – к.м.н., доцент кафедры нормальной анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83, УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра нормальной анатомии. Тел.моб.: +375 (44) 540-05-81, e-mail: trusheln@rambler.ru – Трушель Наталия Алексеевна.

© КРЫЛОВ Е.Ю., 2014

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОДИАГНОСТИКИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ ОБЛАСТНЫХ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ БЮРО РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

КРЫЛОВ Е.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Проведен анализ фармакодиагностики (назначение таргетной терапии по результатам иммуногистохиимческого исследования) при раке молочной железы в Витебской, Гродненской, Гомельской и Могилевской областях с расчетом ее экономической эффективности. На основании иммуногистохимического определения степени экспрессии HER-2 (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа) выявляется контингент пациенток подлежащих таргетной терапии Трастузумабом (герцептином), который представляет собой гуманизированные моноклональные антитела к HER-2. Эффективность и безопасность Трастузумаба (герцептина) в качестве адъювантной терапии при лечении рака молочной железы доказана множеством исследований. Стоимость адъювантной терапии герцептином, которую назначают при гиперэкспрессии HER-2 (score 3+) составляет порядка 41 тыс. $ в год, а иммуногистохимическое определение экспрессии HER-2 составляет 124 $ в год. Лечение герцептином пациенток с раком молочной железы при экспрессии score 0 и score 1+ не показано. Потенциальный экономический эффект за год определяется как число пациенток, которым не показана таргетная терапия, умноженное на цену годового курса лечения, минус цена одного исследования, умноженная на количество пациенток, которым проведено данное исследование. Потенциальный экономический эффект за 3 года по четырём областям Республики Беларусь составил 127 млн. 522 тыс. 980$. Кроме того, экономический эффект фармакодиагностики при раке молочной железы определяется и положительными результатами лечения (увеличение продолжительности жизни без признаков заболевания, общая выживаемость пациентов и существенное уменьшение риска отдалённых рецидивов).
Ключевые слова: рак молочной железы, фармакодиагностика, иммуногистохимия HER-2, таргетная терапия герцептином, экономический эффект.

Abstract.
The pharmacodiagnosis analysis (administration of target therapy according to the results of immunohistochemical examination) in breast cancer was made in Vitebsk, Grodno, Gomel and Mogilev regions with the calculation of its economic efficiency.
On the basis of immunohistochemical determination of the HER-2 expression degree (receptor of human epidermal growth factor of type-2) the cohort of patients to whom the target therapy with trastuzumab (or herceptin – a humanized monoclonal antibody to HER-2) is administered can be identified. The efficacy and safety of trastuzumab (herceptin) as a medicine for the adjuvant therapy of breast cancer has been proved by numerous studies. The cost of adjuvant therapy with herceptin, which is administered on HER-2 overexpression (score 3+) is about $ 41 thousand a year, and the cost of immunohistochemical study of HER-2 expression makes up $ 124 per year. Herceptin treatment of female patients with HER-2 expression score 0 and score 1+ in breast cancer is not indicated. The potential economic effect for one year is defined as the number of female patients to whom target therapy is not indicated, multiplied by the price of the annual course of treatment, minus the cost of a single immunohistochemical examination, multiplied by the number of female patients who underwent this study. The potential economic effect for 3 years in four regions of the Republic of Belarus made up $127 522 980. Furthermore, the economic effect of pharmacodiagnosing in breast cancer is defined by positive treatment outcomes as well (increased life span without the signs of the disease, increased overall survival rate of female patients, and a significant decrease of the long-term recurrence risk).
Key words: breast cancer, pharmacodiagnosis, HER-2 immunohistochemistry, herceptin target therapy, economic effect.

Повсеместный рост цен на лекарственные средства (ЛС) повлек за собой ситуацию, когда, по мнению экспертов ВОЗ, «...ни в одной стране нет достаточных средств на здравоохранение, в том числе и на лекарства» [1, 2]. При этом на обеспечение потребностей здравоохранения в Австралии идет около 7% валового внутреннего продукта, в США – 11-13%, в России – 3,4% [3]. Все это заставляет искать новые пути оптимизации использования ЛС. Одним из эффективных инструментов, позволяющих определить стоимость различных технологий, идентифицировать преимущественный выбор среди существующих альтернатив, является фармакоэкономический анализ.

В России затраты на лечение онкологических заболеваний составляют около 6-7% всех затрат на здравоохранение [2]. В связи с чем в последние годы появились публикации, посвященные фармакоэкономическому анализу в онкологии [2, 4, 5, 6]. Большинство из них посвящено оценке рентабельности медикаментозной терапии и связанному с ней качеству жизни. Вместе с тем, фармакоэкономические исследования применения методов диагностики в онкологии относительно не многочисленны. Так, в Германии у 526 пациентов с меланомой кожи 1–3-й клинической стадии адекватное наблюдение, включавшее уменьшение количества рентгенологических исследований грудной клетки, ультразвуковых исследований брюшной полости и анализы крови, привело к сбережениям более чем 100 тысяч евро ежегодно без ухудшения отдаленных результатов [7]. В другом фармакоэкономическом исследовании, проведённом в США, доказана нецелесообразность выполнения биопсии сторожевого лимфоузла у пациентов с тонкими меланомами [8].

Рак молочной железы (РМЖ) сегодня занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин и является одной из главных причин женской смертности во всем мире. По данным ВОЗ, в мире каждый год регистрируется 1 млн. 200 тыс. новых случаев заболевания, и погибает более 500 тыс. женщин [9]. В последние годы наметился определенный успех в лечении этого заболевания. Это связано с широким внедрением в практику лечения РМЖ Трастузумаба (Герцептина). Он представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, избирательно взаимодействующие с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER-2). В настоящее время Трастузумаб считается одним из перспективных препаратов для лечения HER-2-положительного рака молочной железы (HER-2+ РМЖ), который является одной из наиболее агрессивных форм данного заболевания. Эта форма РМЖ характеризуется быстрым ростом и метастазированием опухоли, а также связана с неблагоприятным прогнозом рака молочной железы, в том числе ухудшением безрецидивной и общей выживаемости. В России ежегодно выявляется свыше 48 тыс. новых случаев РМЖ. При этом HER-2 гиперэкспрессия встречается примерно в 20-30%, то есть 15 тыс. в год [4].

Клиническая эффективность и безопасность трастузумаба при лечении HER-2+ РМЖ ранней и метастатической стадии были доказаны в большом количестве исследований. Кроме того, был опубликован ряд фармакоэкономических исследований, в которых было показано, что Трастузумаб является «затратно-эффективным» при одногодичном применении в сочетании с химиотерапией. В частности было показано, что комбинация одногодичной адъювантной терапии трастузумабом со стандартной химиотерапией является фармакоэкономически эффективной по сравнению с только стандартной химиотерапией для лечения пациенток с HER-2+ РМЖ ранней стадии. При этом установлено инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» составил 860704 руб (28690$). на каждый дополнительный год сохраненной жизни (LYG), инкрементальный коэффициент «затраты-полезность»-986015 руб. (32867$) на каждый дополнительный год сохраненной качественной жизни (QALY) при моделировании на 20 лет. При анализе порога «готовность платить» было установлено, что полученные фармакоэкономические показатели не превышали порога «готовность платить» для России в 2010г., который составил 1062510 руб. (35417$) [10].

Герцептин назначается только при наличии гиперэкспрессии HER-2 (score 3+), которая выявляется преимущественно иммуногистохимическим (ИГХ) методом, а в случае сомнительной реакции (score 2+) – FISH методом. Такая диагностика, на основании которой назначается таргетная (целевая) терапия,

в последние годы получила название фармакодиагностики [11]. Исследования по анализу эффективности фармакодиагностики в онкологии практически отсутствуют.

Цель исследования – анализ экономической эффективности фармакодиагностики при раке молочной железы.

Методы

Проанализированы архивные журналы ИГХ исследований отделов онкоморфологии Могилёвского областного патологического бюро (МОПАБ), Гродненского областного клинического патологоанатомического бюро (ГОКПАБ) и Витебского областного клинического патологоанатомического бюро (ВОКПАБ), УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» (ГОКОД). Отобраны все случаи ИГХ определения HER-2 статуса при РМЖ за 2010 – 2012 гг. Также проведен анализ накладных на закупку реактивов для ИГХ определения HER-2 в областных патологоанатомических бюро за 2011 и 2012гг. Во всех бюро согласно общепринятым методам экспрессию HER-2 оценивали при увеличении объектива микроскопа х10 как «3+» при полном окрашивании мембран более 10% опухолевых клеток. «2+» соответствовало слабой или умеренной интенсивности окраски клеточных мембран более 10% клеток. Степенью «1+» считалось неполное окрашивание мембран более 10% клеток карциномы, степеню «0» - полное отсутствие окрашивания. Степень «3+» классифицировалась как гиперэкспрессия HER-2 [12]. Кроме того, проанализированы данные Гомельского, Гродненского, Могилёвского и Витебского онкологических диспансеров о количестве пациенток с РМЖ пролеченных герцептином.

Результаты и обсуждение

Результаты определения HER-2 при РМЖ в областных бюро за 2010 – 2012 гг., представлены в таблицах 1, 2, 3, 4.

В Брестском областном патологоанатомическом бюро исследование как экспрессии HER-2, так и гормоно-рецепторного статуса в карциноме молочной железы не выполнялось (исследования проводились в РНПЦ ОМР им. Александрова Н.Н.), однако закупка реактивов и выполнение данного исследования планируются. В Минском областном патологоанатомическом бюро ИГХ исследования

Таблица 1 – Степень экспрессии HER-2 при инфильтрирующем раке молочной железы по данным Витебского областного клинического патологоанатомического бюро за 2010-2012 гг.

Степень Экспрессии	2010	2011	2012	Всего
Score 0	39(25%)	30(17%)	54(28%)	123(24%)
Score1+	30(19%)	43(24%)	61(32%)	134(26%)
Всего Score 0 и Score 1+	69	73	115	257
Score2+	50(32%)	52(29%)	41(22%)	143(27%)
Score3+	35(23%)	52(29%)	33(17%)	120(23%)
Всего	154	177	189	520

Таблица 2 – Степень экспрессии HER-2 при инфильтрирующем раке молочной железы по данным Гродненского областного клинического патологоанатомического бюро за 2010-2012 гг.

Степень экспрессии	2010	2011	2012	всего
Score 0	50(13%)	81(22%)	48(13%)	179(16%)
Score1+	159(42%)	161(44%)	196(51%)	516(46%)
Всего Score 0 и Score 1+	209	242	244	695
Score2+	46(12%)	17(5%)	20(5%)	83(7,4%)
Score3+	122(33%)	105(29%)	116(31%)	343(30,6%)
Всего	377	364	380	1121

Таблица 3 – Степень экспрессии HER-2 при инфильтрирующем раке молочной железы по данным патологоанатомического отделения Гомельского онкологического диспансера за 2010-2012 гг.

Степень экспрессии	2010	2011	2012	всего
Score 0	248(40%)	281(42%)	300(46%)	829(43%)
Score1+	173(28%)	174(26%)	154(24%)	501(26%)
Всего Score 0 и Score 1+	421	455	454	1330
Score2+	74(12%)	93(14%)	85(13%)	252(13%)
Score3+	124(20%)	120(18%)	111(17%)	355(18 %)
Всего	619	668	650	1937

Таблица 4 – Степень экспрессии HER-2 при инфильтрирующем раке молочной железы по данным Могилевского областного патологоанатомического бюро за 2010-2012 гг.

Степень экспрессии	2010	2011	2012	всего
Score 0	214(56%)	275(64%)	294(63%)	783(61%)
Score1+	17(4%)	22(5%)	21(5%)	60(5%)
Всего Score 0 и Score 1+	231 (60%)	297 (69%)	315 (68%)	843 (66%)
Score2+	14(4%)	19(4%)	24(5%)	57(5%)
Score3+	136(36%)	114(27%)	127(27%)	377(29%)
Всего	381	430	466	1277

не проводились, пациенты направлялись в РНПЦ ОМР им. Александрова Н.Н.

Анализ данных таблиц показывает, что процент гиперэкспрессии HER-2 (score3+), при которой показано, что лечение герцептином в Витебской, Гродненской, Гомельской и Могилёвской областях составляет соответственно – 23% (120 пациенток), 31% (343 пациентки), 18% (355 пациенток) и 29% (377 пациенток), в среднем – 25,3%. Это соответствует литературным данным, о том, что гиперэкспрессия HER-2 (score3+) наблюдается в 20-30 % случаев [4] и свидетельствует о адекватности методик по его определению во всех патологоанатомических бюро.

Количество пациенток, получивших адъювантную и паллиативную терапию герцептином, в Гродненской области составило в 2010 году – 64, в 2011 году – 69 и в 2012 году – 75. Соответственно в Могилёвской области – в 2010 году – 5, в 2011 году – 13 и в 2012 году – 24. В Витебской области – в 2011 году 16, в 2012 году – 26, в 2013 году пролечено 47 пациенток. Эти данные указывают на ежегодный рост числа пациенток, пролеченных герцептином. В то же время, число пациенток, у которых была выявлена гиперэкспрессия HER-2 (score3+), составило в Гродненской области в 2010 году – 122, в 2011 году – 105, в 2012 году – 116. Соответственно в Могилёвской области – в 2010 году – 136, 2011 году – 114, в 2012 году – 377. В Витебской области – в 2010 году – 35, в 2011 году 52, в 2012 году – 33.

По данным Ягудиной Р.И., при лечении РМЖ на III и IV стадиях самым дорогим лекарственным средством является герцептин, затраты на который составляют 24,25% на стадии III 16,8% на стадии IV в структуре общих затрат на лекарственную терапию. Однако, несмотря на большой удельный вес этого лекарственного средства в структуре затрат на лекарственную терапию по Российскому стандарту, во врачебной практике РФ назначение этого лекарственного средства недостаточно. Например, употребление герцептина в 2008 г. было в 16 раз меньше, чем во Франции. Объем потребления герцептина в граммах на 1 млн. жителей в 2008 году составил: в Греции – 1119,34; во Франции – 928,88; в Беларуси – 98,22; в Российской Федерации – 58,05. По объёму потребления герцептина РБ занимает 64 место, РФ – 71 в мире. [4].

По Российскому стандарту адъювантная терапия герцептином в течение только 1 года

предусматривает 17 введений ЛС по 6 мг/кг веса (разовая доза при весе 75 кг – ~440 мг). Стоимость 1 флакона ЛС около 2370 $. Следовательно, только на один год потребуется 17 флаконов, т.е. около 40290 $, а себестоимость ИГХ определения 1500 рос. рублей, что равно 50 $ (при курсе доллара США в 30 рос. рублей). В РБ для определения HER-2 используют герцептест HER-2 фирмы DAKO. Цена 1 упаковки на 35 исследований составляет 3119,13 евро по цене 2012 года (4340$), т.о. цена 1 определения составляет 89,12 евро (124$). По данным Ягудиной Р.И. 2010 г. стоимость определения HER-2 с учётом использования FISH метода у части пациенток составила 5200 рос. рублей 173$ (при курсе доллара США в 30 рос. рублей).

Представленные данные позволяют провести расчёт экономической эффективности фармакодиагностики (ИГХ определение HER-2 при РМЖ).

При степени экспрессии HER-2, установленной иммуногистохимически как Score0 и Score1+ назначение Герцептина абсолютно не показано. Отсюда можно оценить потенциальный экономический эффект по следующей формуле:

Потенциальная экономическая эффективность = Экономия – Дополнительные затраты,

где Экономия = Цена годового курса лечения транстузумабом одного случая РМЖ умноженная на количество женщин, которым не показана таргетная терапия, что установлено с помощью ИГХ исследования, в год (экспрессия HER-2 0 и +1).

Дополнительные затраты = Цена одного исследования умноженная на количество женщин с РМЖ, которым проводится ИГХ исследование Her2 в год.

Так, по Витебской области потенциальная экономическая эффективность в 2010 году составила 69, умноженное на 41000$ (2829000$) минус 154 умноженное на 124$ (19096$) равно 2809904$. В 2011 году составила 73 умноженное на 41000$ (2993000$) минус 177 умноженное на 124$ (21948$) равно 2971052$. В 2012 году – составила 115 умноженное на 41000$ (4715000$) минус 189 умноженное на 124$ (23436$) равно 4691564$. Потенциальная экономическая эффективность по Витебской области за 2010-2012 гг. составила 10 млн. 472 тыс. 520$. По Гродненской области за тот же период – 28 млн. 355 тыс. 996 $. По Гомельской области за тот же период – 54 млн. 289 тыс. 812$. По Могилёвской области за тот же период – 34 млн. 404 тыс. 652$. Всего за 3 года по всем областям - 127 млн. 522 тыс. 980$.

Кроме того, экономическая эффективность фармакодиагностики HER-2 при выявлении его гиперэкспрессии (score3+) определяется положительными результатами лечения герцептином, о чём сказано выше, и подтверждается более чем 600 публикациями до 2009 года [13].

Заключение

Фармакодиагностика HER-2 при РМЖ является высокотехнологичным, дорогостоящим, но экономически эффективным методом. Потенциальная экономическая эффективность по всем областям за 3 года составила – 127 млн. 522 тыс. 980$.

Литература

1. Прикладная фармакоэкономика : учеб. пособие / под ред. В. И. Петрова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 336 с.
2. Поддубная, И. В. Фармакоэкономика в онкологии: методология и особенности применения / И. В. Поддубная, Т. В. Аркадьева. - Краснодар, 2000. - 76 с.
3. Галин, А. Фармакоэкономические исследования – инструмент рационализации лекарственного обеспечения в России / А. Галин // Ремедиум. – 1999. – № 10. – С. 24-26.
4. Ягудина, Р. И. Фармакоэкономика в онкологии / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Е. Е. Аринина. – М. : ШИКО, 2011. – 420 с.
5. Константинова, М. М. Адъювантная терапия рака молочной железы: оценка экономической эффективности применения летрозола (Фемара) в ранней адъювантной терапии в Российской Федерации / М. М. Константинова, Ю. Б. Белоусов, Д. Ю. Белоусов // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 25. – С. 1933-1939.
6. Сравнительный фармакоэкономический анализ адъювантной терапии пероральным капецитабином и внутривенным 5-ФУ/ЛВ при раке толстой кишки стадии С по Dukes: исследование X-ACT / Дж. Кессиди [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 25. – С. 1900-1907.

7. Cost-effectiveness of reduced follow-up in malignant melanoma / U. R. Hengge [et al.] // J. Dtsch Dermatol. Ges. – 2007 Oct. – Vol. 5, N 10. – P. 898-907.
8. Cost-ef-fectiveness of sentinel lymph node biopsy in thin melanomas / D. M. Agnese [et al.] // Surgery. – 2003 Oct. – Vol. 134, N 4. – P. 542-547.
9. Малыгин, С. Рак молочной железы. Эпидемиология и вторичная профилактика / С. Малыгин // Медицинская газета. – 2006. – 8 сент. (№ 68). – С. 10.
10. Куликов, А. Ю. Фармакоэкономический анализ одногодичной адъювантной терапии трастузумабом при HER2-положительном раке молочной железы ранней стадии / А. Ю. Куликов, Т. Нгуен // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2010. – № 4. – С. 28-34.
11. Иммуногистохимическая диагностика доброкачественных поражений и рака молочной железы / В. Д. Ермилова [и др.] // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина. – 4-е изд., доп. и перераб. – Казань, 2012. – с. 121-133.
12. Методические рекомендации по проведению HER-2 тестирования рака молочной железы / Л. Э. Завалишина [и др.]. – Москва : Медицина, 2011. – 24 с.
13. Ягудина, Р. И. Обзор зарубежных фармакоэкономических исследований применения Герцептина при лечении рака молочной железы / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Т. Нгуен // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – № 2. – С. 28-35.

Поступила 28.03.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Крылов Е.Ю. - аспирант кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 714-51-50 – Крылов Егор Юрьевич.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

ДИНАМИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ CD3CD95 ЛИМФОЦИТОВ, РАСТВОРИМЫХ FAS РЕЦЕПТОРА И FAS ЛИГАНДА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

СЕРГЕЕВА С.П.*, БРЕСЛАВИЧ И.Д., ЕРОФЕЕВА Л.М.***, ГУЛЬТЯЕВ М.М.*****

*ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Российская Федерация
**Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Российская Федерация
***ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Российская Федерация

Резюме.
Цель: изучение динамики содержания в крови CD3CD95 лимфоцитов, растворимого Fas рецептора (sFas) и растворимого Fas лиганда (sFasL) в периферической крови пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), корреляции их уровней, а также соотношения их уровней с тяжестью неврологических проявлений.
Материал и методы: в исследовании приняли участие 60 человек, группа контроля 25; концентрацию sFas, sFasL определяли иммуноферментным методом, экспрессию CD95 на CD3 лимфоцитах – методом проточной цитометрии. Для объективизации оценки тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита использовалась балльная шкала инсульта Национального института здоровья (NIH).
Результаты: уровень sFasL, соотношение уровней sFasL и sFas отражает тяжесть состояния пациентов после ишемического инсульта.
Заключение: исследованные показатели имеют прогностическую значимость и могут быть использованы в клинической практике при определении стратегии ведения пациентов с ишемическим инсультом. Перспективным представляется поиск путей воздействия на механизмы Fas-индуцированного апоптоза в диагностике, оценке прогноза и эффективности лечения пациентов с ИИ.
Ключевые слова: апоптоз, инсульт, лимфоциты.

Abstract.
Objectives. To investigate the dynamics CD3CD95 lymphocytes, soluble Fas receptor (sFas) and soluble Fas ligand (sFasL) levels in peripheric blood of patients after ischemic insult, the correlation between them, as well as the relationship between these levels and the neurologic manifestations severity.
Material and methods. In all 60 patients were studied, 25 of them were healthy controls. By means of ELISA sFas and sFasL plasma levels were detected. Fas protein (CD95) expression on CD3 lymphocytes surfaces was detected using flow cytometry. To objectivize the estimation of the patients' severity condition, focal neurologic deficiency expressiveness the point scale of stroke assessment of National Institute of Health (NIH) was used.
Results. The level of sFasL and sFasL/sFas ratio correlated with the severity of patients' condition after ischemic insult and neurologic disorders ($p<0,05$).
Conclusions. The changes of plasma level of sFasL and sFasL/sFas ratio are prognostic markers and may be used in clinical practice for determining the management of patients with ischemic insult. Fas induced apoptosis mechanisms seem to be a worthwhile target for the search of new ways in diagnosing, assessment of prognosis and treatment efficacy of patients suffering from ischemic insult.
Key words: apoptosis, ischemic insult, lymphocytes.

Ишемический инсульт (ИИ) - актуальная медико-социальная проблема. Ежегодно в мире регистрируется более 30 миллионов случаев инсульта, из них умирают 4,7 миллиона человек, и лишь 20% выживших могут вернуться к прежней работе [1]. Поиск надеж-

ных методов диагностики, прогноза, лечения, профилактики последствий и реабилитации пациентов после перенесенного инсульта имеет большое значение в практической неврологии для построения стратегии оказания медицинской помощи. Успех этой работы в большой мере определяется знанием фундаментальных клеточных и молекулярных звеньев патогенеза инсульта.

Апоптоз - один из основных механизмов гибели клеток в периинфарктной зоне [2, 3, 4], причем иммунные механизмы играют значимую роль в их активации. Так, посредством системы FasL/Fas с последующим образованием FADD (Fas, ассоциированный с доменом смерти) происходит инициация процессов апоптоза. Ингибирование указанной системы приводит к уменьшению степени поражения нервной ткани у животных после церебральной ишемии в эксперименте [5, 6]. В результате альтернативного сплайсинга, а также отщепления надмембранной части Fas-рецептора (Fas, CD95) или лиганда (FasL, CD178) металлопротеиназами (MMP) образуются растворимые молекулы Fas (соответственно sFas и sFasL), способные регулировать (индуцировать или ингибировать) развитие апоптоза [7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики содержания в крови CD3CD95 лимфоцитов, растворимого Fas рецептора (sFas) и растворимого Fas лиганда (sFasL) в периферической крови пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), корреляции их уровней, а также соотношения их уровней с тяжестью неврологических проявлений.

Методы

Проведено проспективное одноцентровое контрольно-групповое исследование. Оно не предполагало вмешательства в план диагностических и лечебных мероприятий: все пациенты получали объем медицинской помощи в соответствии со стандартом медицинской помощи, оказываемой пациентам с инсультом (при оказании специализированной помощи). Исследование соответствовало требованиям Хельсинской Декларации.

Критерии включения: впервые развившийся ИИ, установленный клинически и при помощи методов нейровизуализации (КТ, МРТ). Критерии включения в группу контроля: возраст, сопоставимый с группой исследования, отсутствие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения. Критерии исключения из обеих групп: наличие черепно-мозговых травм, транзиторных ишемических атак, онкологических и аутоиммунных заболеваний в анамнезе, вирусных и бактериальных инфекций, аллергических реакций на момент исследования.

Для объективизации оценки тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и динамики клинических показателей использовалась балльная шкала инсульта Национального института здоровья (NIH). Концентрацию sFas, sFasL определяли на 1, 7 и 21 сутки после ИИ методом иммуно-ферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем (Bender Medsystems, Vienna, Austria). Содержание CD95 лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии с использованием

Таблица 1 – Характеристика обследованных пациентов

		Группа контроля	Группа ИИ	Группа ИИ с благоприятным исходом	Группа ИИ с неблагоприятным исходом
Мужчины	Кол-во	12	23	12	11
	Возраст, лет	69±7	68±9	66±9	70±7
Женщины	Кол-во	13	37	23	14
	Возраст, лет	75±6	75±8	73±7	78±5
Всего	Кол-во	25	60	35	25
	Возраст, лет	72±10	72±11	71±11	74±12

моноклональных антител (Beckman Coulter, France).

В условиях стационара обследованы 60 человек (мужчин и женщин) (табл. 1). Из них выделено 3 группы: 1 группа контроля (n=25), в зависимости от исхода острого периода ИИ – 2 группа с благоприятным (балл по шкале NIH (National Institutes of Health Stroke Scale) на 21 сутки менее 5) и 3 группа с неблагоприятным исходом (балл по шкале NIHSS на 21 сутки более 5).

Для анализа полученных данных использовали статистические методы: дисперсионный, корреляционный, регрессионный, кластерный анализ данных. Данные были проверены на нормальность распределения по тесту Шапиро–Уилка. Использовались параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (U-тест Манна–Уитни) критерии оценки статистической значимости различий. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Статистически значимой динамики изменения концентрации sFas на 1 и 7 сутки после ИИ не выявлено, на 21 сутки она была достоверно ниже значения указанного параметра на 7 сутки исследования (рис. 1). До-

Рисунок 1 – Концентрация sFas в крови на 1, 7, 21 сутки после ИИ у пациентов в группе с благоприятным исходом (белый), в группе с неблагоприятным исходом (черный) и в группе контроля (К) (пг/мл).

Рисунок 2 – Концентрация sFasL в крови на 1, 7, 21 сутки после ИИ у пациентов в группе с благоприятным исходом (белый), в группе с неблагоприятным исходом (черный) и в группе контроля (К) (пг/мл).

стоверных отличий от показателей группы контроля (83,61±24,61 пг/мл) не выявлено во все сроки исследования. Вместе с тем, в группе пациентов с благоприятным исходом (балл по NIH на 21 сутки ниже 5) на 7 сутки исследования концентрация sFas была достоверно выше (P<0,05), чем в группе контроля. Учитывая низкий коэффициент корреляции (r<0,01, p>0,05) между sFas и баллом по шкале NIH, данный параметр, предположительно, не отражает тяжесть и исход ИИ. Отсутствие достоверной корреляции между значением концентрации sFas на первые сутки и баллом по шкале NIH на 21 сутки свидетельствует об отсутствии прогностической значимости данного параметра.

Концентрация sFasL достоверно отличалась от группы контроля (149,72±12,06 нг/мл) во все сроки исследования и составляла 197,65±10,15, 181,28±9,2 и 210,52±15,63 нг/мл на 1, 7 и 21 сутки соответственно (рис. 2). Высокий положительный коэффициент корреляции (r=0,23, p<0,05) между sFasL и баллом по шкале NIH указывает на то, что данный параметр отражает тяжесть состояния пациентов с ИИ. Высокое значение коэффициента корреляции (r=0,23) и достоверности этого результата (p<0,05) указывает на прогностическую значимость указанного параметра. В группе пациентов с благоприятным исходом заболевания к 7 и 21 суткам исследования процентное содержание CD3CD95 лимфоцитов достоверно не отличалось от контрольных значений. Корреляционный анализ показал положительные связи между баллом по шкале NIH и указанным параметром. При оценке прогностической значимости достоверного результата не получено, однако этот параметр является прогностически значимым на 7 сутки исследования (высокая достоверная зависимость между содержанием CD3CD95 лимфоцитов на 7 сутки и баллом по NIH на 21).

В группе контроля соотношение sFasL/sFas было равно 2.41±0.26. В группе с благоприятным исходом соотношение не отличалось достоверно от группы контроля и было равно 2,02±0,29, в группе с неблагоприятным исходом оно было равно 3,51±0,41 и достоверно отличалось от группы контроля (p<0,01) и группы пациентов с благоприятным исходом (p<0,01). При проведении корреляционного анализа величина соотношения FasL/Fas на 1 сутки после ИИ прямо достоверно коррелировала с баллом по шкале NIH на 21 сутки (r=0,47, p=0,006), что говорит о прогностической значимости параметра; при этом содержание CD95 лимфоцитов на 1 сутки после ИИ прямо, но недостоверно коррелировало с баллом по шкале NIH на 21 сутки (r=0,32, p=0,17), что говорит о возможности использования

Рисунок 3 – Содержание CD3CD95 лимфоцитов в крови на 1, 7, 21 сутки после ИИ у пациентов в группе с благоприятным исходом (белый), в группе с неблагоприятным исходом (черный) и в группе контроля (К) (%).

определения данного параметра (количества CD95 лимфоцитов) для прогнозирования исхода острого периода ИИ возможно, однако зависимость недостоверная, а, следовательно, низкая точность. При выполнении кластерного анализа (метод одиночной связи) показано преимущество оценки соотношения sFasL/sFas для прогнозирования исхода острого периода ИИ (рис. 3).

Обсуждение

Увеличение концентрации sFasL на начальном этапе можно расценивать как активацию механизмов компенсации в ответ на увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для лейкоцитов. При проникновении через ГЭБ лейкоциты экспрессируют металлопротеиназы (ММП), которые также приводят к демиелинизации и апопозу олигодендроцитов, регулируют активность нейротрофических факторов, подавляют аксональный рост, отсекают надмембранную часть Fas и FasL, образуя их растворимые формы [8]. Увеличение уровня sFasL приводит к нарастанию масштаба апоптоза лимфоцитов и моноцитов, регулируя их количество в ткани головного мозга. Однако, данные изменения происходят не только в поврежденной ткани головного мозга, но и в периферической крови, являясь одной из причин развития лимфопении и снижения резистентности организма после ИИ. Также увеличение уровня sFasL приводит к нарастанию масштаба апоптоза нейронов и глиальных клеток, на поверхности которых экспрессируется CD95 [6]. В результате активации апоптоза в глиальных клетках, составляющих ГЭБ, проницаемость ГЭБ остается повышенной. Таким образом, через систему данных взаимодействий возможно регулирование проницаемости ГЭБ в зависимости от направления и выраженности указанных процессов.

При оценке изменения количества субпопуляции лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD3CD95 выявлено их достоверное увеличение на 1 сутки исследования, наиболее выраженное в группе пациентов с неблагоприятным исходом. Такой результат, наряду с увеличением концентрации sFasL в периферической крови, может быть одной из причин активации апоптоза лимфоцитов и развития лимфопении в течение 1 суток ИИ.

Заключение

Fas-индуцированный апоптоз играет значимую роль в патогенезе ИИ.

Концентрацию sFasL в плазме крови на 1 сутки после ИИ и содержание CD3CD95-положительных лимфоцитов на 7 сутки можно считать значимыми параметрами для оценки прогноза состояния пациентов при ИИ.

Концентрация sFasL в периферической крови во все сроки исследования отражает тяжесть состояния пациентов после ИИ. Определение соотношения sFasL/sFas на 1 сутки развития ИИ имеет прогностическую значимость и может быть использовано в клинической практике при выборе стратегии ведения пациентов с ИИ.

С учетом указанных фактов представляется перспективным поиск путей воздействия на механизмы Fas-индуцированного апоптоза в диагностике, оценке прогноза и эффективности лечения пациентов с ИИ.

Литература

1. Mathers, C. D. Global and regional causes of death / C. D. Mathers, T. Boerma, D. Ma Fat // British medical bulletin. – 2009. – Vol. 92. – P. 7–32.
2. Inflammation and Apoptosis in Hypertension. Relevance of the Extent of Target Organ Damage / P. Morillasa [et al.] // Revista Española de Cardiología (English Edition). – 2012. – Vol. 65, N 9. – P. 819–825
3. Immunodeficiency reduces neural stem/progenitor cell apoptosis and enhances neurogenesis in the cerebral cortex after stroke / O. Saino [et al.] // Journal of Neuroscience Research. – 2010. – Vol. 88, N 11. – P. 2385–2397.
4. Apoptosis dominant in the periinfarct area of human ischaemic stroke-a possible target of antiapoptotic treatments / T. Sairanen [et al.] // Brain. – 2006. – Vol. 129, N 1. – P. 189 –199.
5. Targeted mutation of Fas ligand gene attenuates brain inflammation in experimental stroke / F. Niua [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. – 2012. – Vol. 26, N 1. – P. 61–71.
6. Strasser, A. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system / A. Strasser, P.

J. Jost, S. Nagata // Immunity. – 2009. – Vol. 30, N 2. – P. 180-192.
7. The prognostic impact of soluble apoptosis-stimulating fragment on mortality in patients with carotid atherosclerosis / M. Hoke [et al.] // Stroke. – 2011. – Vol. 42. – P. 2465-2470.
8. Ramos-Fernandez, M. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review / M. Ramos-Fernandez, M. F. Bellolio, L. G. Stead // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2011. – Vol. 20, N 1. – P. 47–54.

Поступила 12.03.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Сергеева С.П. – к.м.н, доцент кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Российская Федерация;
Бреславич И.Д. – соискатель кафедры аэромеханики и газовой динамики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Российская Федерация;
Ерофеева Л.М. – д.б.н., заведующая кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Российская Федерация;
Гультяев М.М. – к.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Российская Федерация.

Адрес для корреспонденции: 119992, Российская Федерация, г.Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: svetlanapalna@mail.ru – Сергеева Светлана Павловна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

РАНЕВАЯ ИНФЕКЦИЯ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ФРОЛОВА А.В., КОСИНЕЦ А.Н., ОКУЛИЧ В.К.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Изучена этиологическая структура гнойно-воспалительного раневого процесса различной локализации. Установлено, что при всем видовом многообразии раневой микрофлоры доминирующую роль в возникновении и развитии гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений в хирургии и оториноларингологии играет грамположительная микрофлора, представленная в основном стафилококками. Несмотря на превалирование Str. pyogenes в посевах из глотки при паратонзиллите, относительно высокая частота встречаемости S. aureus может расцениваться как этиологический фактор риска хронизации процесса. При гнойно-воспалительных процессах в среднем ухе продемонстрирована целесообразность проведения микробиологического исследования раневого отделяемого из барабанной полости. Всем выделенным штаммам возбудителей присуща полирезистентность к антибиотикам. Установлено, что видовой состав возбудителей и их биологические свойства (патогенный и персистентный потенциал), антибиотикорезистентность обусловливают разнообразие клинических форм хирургической инфекции. Затяжной характер гнойно-воспалительного процесса любой локализации обусловлен высоким уровнем антилизоцимной активности возбудителя, способствующим его длительной персистенции в организме. Выявлена корреляционная связь уровня экспрессии антилизоцимной активности стафилококков с их антибиотикорезистентностью ($r=0,85$, $p<0,01$). При этом, при всех видах патологии просматривается более высокая антилизоцимная активность у грамотрицательных микроорганизмов, чем у грамположительных, что коррелирует с симтоматикой вызываемого ими заболевания. Предложено проводить микробиологический мониторинг воздуха в хирургических отделениях для исключения вероятности экзогенного инфицирования раневой поверхности.
Ключевые слова: раневая инфекция, этиология, биологические свойства, резистентность.

Abstract.
The etiological structure of purulent-inflammatory wound healing process of different localization has been studied. It has been found that for all the species diversity of the wound microflora the dominant role in the occurrence and development of purulent-inflammatory diseases and complications in surgery and otorhinolaryngology is played by gram-positive microorganisms, represented mainly by staphylococci. Despite the prevalence of Str. pyogenes in inoculations from the pharynx in peritonsillitis, the relatively high incidence of S. aureus can be regarded as an etiological risk factor of the process chronicity. In purulent-inflammatory processes in the middle ear the expediency of microbiological examination of a wound discharge from the tympanic cavity has been demonstrated. All selected strains of the causative agents possess multidrug resistance to antibiotics. It has been found that the species composition of the causative agents and their biological properties (pathogenic and persistence potential), antimicrobial resistance determine the variety of clinical forms of the surgical infection. The protracted nature of purulent-inflammatory process of any localization is due to the high level of antilysozyme activity of the pathogen contributing to its long-term persistence in the body. Correlation between the expression level of antilysozyme activity of staphylococci and their antibiotic resistance ($r=0,85$, $p<0,01$) has been found out. At the same time in all types of this pathology higher antilysozyme activity in gram-negative bacteria compared to that in gram-positive ones has been observed that correlates with the symptoms of the diseases caused by them. It has been suggested to perform the microbiological monitoring of the air in the surgical departments to exclude the possibility of the exogenous infecting of the wound surface.
Key words: wound infection, etiology, biological properties, resistance.

Современная раневая инфекция, проявляющая различные формы у 35-45% пациентов стационаров хирургического профиля, – проблема не только клиническая, но и общебиологическая [1-6]. Несмотря на очевидные успехи в хирургии, достигнутые

благодаря совершенствованию технологий и применению широкого арсенала антибактериальных средств, лечение гнойных ран по-прежнему имеет социально-экономическую значимость. Нерациональное назначение антибиотиков без достаточного контроля за видовым составом возбудителей, в том числе госпитальными штаммами, их чувствительностью к антибактериальным препаратам способствует селекции полирезистентных микроорганизмов [7-14].

Целью данного исследования явилось изучить видовой состав возбудителей раневой инфекции и установить уровень их чувствительности к антимикробным средствам.

Методы

Идентификацию аэробных, факультативно-анаэробных микроорганизмов проводили с помощью тест-систем на автоматизированном биохимическом анализаторе ATB Expression фирмы «bioMerieux». Для идентификации использовали стрипы: ID 32 STAPH – для стафилококков, ID 32 E – для энтеробактерий, ID 32 GN – для грамотрицательных палочек. Кроме того, применяли системы для экспресс-идентификации микроорганизмов: rapid ID 32 STREP – для стрептококков, rapid ID 32 E – для энтеробактерий.

Материалом для идентификации служили хорошо изолированные колонии на чашке или чистая культура в пробирке, из которых готовили суспензию в концентрации стандарта оптической плотности, затем ее вноили в лунки со средами (субстратами) данной тест-системы. Планшеты со стрипами инкубировали при температуре 37°С в течение 4 часов (или более). Учет осуществляли автоматически, используя ATB Expression фирмы «bioMerieux» с последующей компьютерной обработкой данных.

Для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам использованы дискодиффузионный метод с помощью стандартных (фирменных) дисков Becton Dickinson (США) и стрипов фирмы «bioMerieux»; к антисептикам и растительным извлечениям, металлизированным тканям – метод диффузии в агар.

Гемолитическую, плазмокоагулазную, лецитиназную, фибринолитическую активности выявляли у возбудителей по общепринятым методикам.

Адгезивные свойства возбудителей и антиадгезивная способность антимикробных средств изучали по методу В.И. Брилиса с соавт. (1986).

Определение антилизоцимной активности возбудителей проводили по методу О.В. Бухарина (1994).

Результаты и обсуждение

При бактериологическом исследовании раневого отделяемого пациентов с хирургической инфекцией обнаружено, что наиболее часто высевалась грамположительная микрофлора. При этом S. aureus встречался в 50,39% наблюдений, коагулазоотрицательные стафилококки – в 6,98%. Штаммы Str. pyogenes и B. subtilis составили по 5,43% от выделенной микрофлоры. Значительная роль в развитии гнойно-воспалительных процессов отводится энтеробактериям. E. coli выделена в 13,95%, Proteus spp. – в 3,88%, Klebsiella spp. – в 1,55% наблюдений. На P. aeruginosa пришлось 10,08%, на A. baumannii – 2,33% высевов.

В раневом содержимом пациентов с флегмонами и абсцессами 75% возбудителей представлены стафилококками. Из них на долю S. aureus приходится 70% штаммов, 5% коагулазоотрицательных стафилококков идентифицированы как S. epidermidis. При этом 45% от всей микрофлоры и 64,29% от всех штаммов S. aureus выступают в монокультуре. Энтеробактерии представлены в 5% случаев P. mirabilis, в 10% – E. coli. Псевдомонады, составившие 10%, идентифицированы как P. aeruginosa.

Встретившиеся ассоциации микроорганизмов представлены: S. aureus + P. mirabilis, S. epidermidis + P. aeruginosa, S. aureus + P. aeruginosa, 3 раза – S. aureus + E. coli.

У пациентов из фурункулов в 62,5% случаев высеян S. aureus, КОС составили 25%, A. baumannii – 12,5%. Необходимо отметить, что S. aureus изолирован во всех случаях при локализации фурункула на верхней конечности, на голове и шее. При этом, если фурункул на верхней конечности характеризовался монофлорой, и только в 1 наблюдении S. aureus выступал в ассоциации с A. baumannii, то при локализации на голове – в 2 случаях получена ассоциация S. aureus и S. epidermidis.

При изучении микрофлоры гнойных ран травматического характера установлено, что в большинстве случаев раневое отделяемое представлено ассоциациями микроорганизмов: S. aureus + P. aeruginosa, S. aureus + E. coli, S. capitis + P. aeruginosa (2 случая), S. aureus + S. simulans, S. aureus + Str. pyogenes, S. lentus + S. simulans + B. subtilis, S. aureus + B. subtilis.

Из всех штаммов на долю S. aureus приходится 50%, КОС выделены в 13,89% случаев. Коагулазоотрицательные стафилококки представили: S. lentus в 2,78%, S. capitis и S. simulans по 5,56%. В 8,33% посттравматические гнойные раны были вызваны B. subtilis. Из стрептококков в 5,56% наблюдений высеян Str. pyogenes. В 2,78% получен P. mirabilis, в 11,11% – E. coli, в 8,33% – неферментирующая грамотрицательная палочка P. aeruginosa.

Из раневого содержимого у пациентов с послеоперационными нагноениями S. aureus изолирован в 69,23% случаев, Str. pyogenes – в 7,69%. Энтеробактерии представлены в 15,38% E. coli, в 7,69% – K. pneumoniae. У одного пациента выявлена ассоциация S. aureus + Cl. perfringens.

Особую актуальность представляет изучение возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у пациентов, страдающих сахарным. В раневом содержимом пациентов с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей на долю S. aureus и P. aeruginosa приходится по 27,78% изолятов. В 22,22% наблюдений изолированы штаммы E. coli, в 5,56% – K. oxytoca.

Ассоциации микроорганизмов были представлены следующими сочетаниями по 2 раза: S. aureus + P. aeruginosa, S. aureus + P. aeruginosa + E. coli, по 1 разу – S. aureus + E. coli, B. subtilis + E. coli, P. aeruginosa + K. oxytoca.

Микрофлора пациентов с трофическими язвами в 37,04% наблюдений была представлена S. aureus. Str. pyogenes получен в 14,82% от всех изолятов, по 3,70% выделены S. cohni и B. subtilis. Из энтеробактерий в 7,41% случаев получен P. vulgaris, в 14,82% – E. coli. Неферментирующие грамотрицательные палочки P. aeruginosa обнаружены в раневом содержимом у 11,11% пациентов, A. baumannii – у 7,41%. Из ассоциаций в трофических язвах идентифицированы: S. aureus + P. aeruginosa, A. baumannii + S. cohni, S. aureus + P. vulgaris, B. subtilis + P. vulgaris.

Прочие гнойно-воспалительные процессы у пациентов были вызваны штаммами, из которых 57,14% представлял S. aureus, 28,57% – E. coli, 14,29% – P. vulgaris. В 2 случаях S. aureus выступал в ассоциации: S. aureus + E. coli, S. aureus + P. vulgaris.

Бактериологическое исследование позволяет определить вид возбудителя и его чувствительность к антибактериальным препаратам. Однако имеются многочисленные литературные данные, свидетельствующие о том, что выделенный из раны микроорганизм может оказаться не возбудителем инфекции, а представителем микрофлоры, колонизирующей рану. Этот факт оправдывает проведение определения степени микробной обсемененности раневой поверхности микрофлорой по Радоману В.Е. (1979). Количественный анализ раневого содержимого показал, что микробная обсемененность составляла 10^8 в 34,52%, 10^7 – 33,33%, 10^6 – 25%, 10^5 – 7,14%.

Выделенные штаммы стафилококков проявляли 100% резистентность к ампициллину, гентамицину, цефтазидиму, цефалексину, и были высоко устойчивы к пенициллину (96,9%), тетрациклину (63,08%), оксациллину и канамицину (по 49,23%).

100% изолятов коагулозоотрицательных стафилококков оказались устойчивыми к азитромицину и пенициллину, 87,5% – к эритромицину, 80% – к оксациллину и тетрациклину, 75% – к линкомицину, 66,67% – к амоксициллину + клавунату и ко-тримаксозолу, 50% – к хлорамфениколу.

Неэффективными в отношении штаммов энтеробактерий оказались канамицин (92%), тетрациклин (88%), амоксициллин (87,8%), амоксициллин + клавунат (82,9%), цефалотин (79,3%), левомицетин (78,9%).

85,7% изолятов псевдомонад проявили устойчивость к пефлоксацину, 83,87% – к котримоксазолу, 83,33% – к цефтазидиму, 80% – к тикарциллину, 72,73% – к нетромицину, 69,77% – к гентамицину, 68% – к тобрамицину, 59,09% – к офлоксацину, 56,25% – к пиперациллину.

Проведенные бактериологические исследования отразили разницу в видовом составе микрофлоры в зависимости от характера и течения гнойно-воспалительного

процесса в глотке. Так, при паратонзиллите превалируют изоляты Str. pyogenes, составившие 54,17%. Стафилококки выделены в 33,33% наблюдений, при этом на долю S. aureus приходится 81,25%, на S. epidermidis – 18,75%. В виде монофлоры выступали 88,46% выделенных Str. pyogenes и 53,85% S. aureus. В 10,42% наблюдений изолирована E. coli и в 2,08% – C. albicans.

Превалирующими возбудителями хронического декомпенсированного тонзиллита (рецидивы ангин) выступили представители рода Staphylococcus, выделенные в 57,97% случаев, из них S. aureus занимает 72,5%, коагулазоотрицательные стафилококки – 27,5%. Str. pyogenes выделен в 13,04%, а Str. viridans – в 2,9% от всех изолятов. В виде монофлоры выступали 33,33% выделенных Str. pyogenes и 27,59% S. aureus. Энтеробактерии представлены в 8,7% E. coli, по 1,45% – K. pneumoniae и P. mirabilis. Псевдомонады (4,35%) идентифицированы как P. aeruginosa. В 10,15% получена Candida albicans.

Как показали исследования, при хроническом декомпенсированном тонзиллите штаммы S. aureus, обладающие гемолитической активностью, выделены в 82,76%, что в 1,2 раза чаще, чем при паратонзиллите (69,23%) ($p<0,001$). Фибринолитическая активность также чаще была присуща возбудителям из очага воспаления при хроническом тонзиллите, чем при паратонзиллите и составила 89,66% и 38,46%, соответственно ($p<0,001$). Плазмокоагулазная и лецитиназная активности выявлены у всех исследованных штаммов S. aureus.

При этом необходимо отметить, что при паратонзиллите 7,69% выделенных штаммов S. aureus обладали четырьмя факторами патогенности (наличие плазмокоагулазной, лецитовителлазной, гемолитической и фибринолитической активности). 61,54% изолятов проявляли плазмокоагулазную, лецитовителлазную, гемолитическую способности, у 30,77% выявлены плазмокоагулазная, лецитовителлазная, фибринолитическая активности. При хроническом декомпенсированном тонзиллите все 4 фактора присутствовали у 79,31% изолятов; плазмокоагулазная, лецитовителлазная, фибринолитическая активности выявлены у 10,35%, плазмокоагулазная, лецитовителлазная, гемолитическая – у 3,45%, плазмокоагулазная и лецитовителлазная – у 6,9%.

Сравнительная оценка адгезивной способности стафилококка при паратонзиллите и хроническом декомпенсированном тонзиллите выявила достоверную разницу в среднем показателе адгезии: 1,64±0,46 и 2,75±0,37 соответственно, в контроле он составил 0,34±0,07 ($p<0,001$). При этом 61,54% штаммов S. aureus, выделенных при паратонзиллите, обладали низкой адгезивной способностью, а 38,46% – средней; с нулевой и высокой способностью в данной группе возбудителей не отмечено. При хроническом декомпенсированном тонзиллите изоляты S. aureus, наоборот, оказались более способными к адгезии и были отнесены в 96,55% к возбудителям со средней активностью, и только в 3,45% случаев – с низкой.

Исследования показали, что средние значения антилизоцимной активности у выделенных штаммов S. aureus при паратонзиллите составили 3,12±0,06 мкг/мл, при хроническом декомпенсированном тонзиллите – 3,35±0,07 мкг/мл, что имело статистически высокозначимые различия ($p<0,001$). При этом представителям грамотрицательной микрофлоры присуща более выраженная экспрессия антилизоцимной активности в сравнении с грамположительными микроорганизмами.

Высокозначимые различия четко прослеживаются в антилизоцимной активности между S. aureus и E. coli как при паратонзиллите – 3,12±0,06 мкг/мл и 4,29±0,04 мкг/мл, $p<0,001$, так и при хроническом тонзиллите – 3,35±0,07 мкг/мл и 4,91±0,05 мкг/мл, $p<0,001$. Еще более высоки различия при хроническом тонзиллите в активности S. aureus и P. aeruginosa: 3,35±0,07 мкг/мл и 5,08±0,06 мкг/мл, $p<0,001$. При этом не наблюдается статистически значимых различий ($p = 0,610$) в исследуемом признаке у E. coli (4,91±0,05 мкг/мл) и P. aeruginosa (5,08±0,06 мкг/мл) при хроническом тонзиллите.

Выявлена корреляционная связь уровня экспрессии антилизоцимной активности стафилококков с их антибиотикорезистентностью ($r = 0,85$, $p<0,01$). Все штаммы стафилококков проявили резистентность к ампициллину, гентамицину, цефтазидиму, цефалексину и были высоко устойчивы к пе-

нициллину (97,61%), тетрациклину (66,66%), оксациллину (52,38%), канамицину (50%), ампициллин+сульбактаму (45,23%). Все изоляты коагулазоотрицательных стафилококков оказались устойчивыми к азитромицину и пенициллину, 85,7% – к эритромицину, 78,57% – к оксациллину, тетрациклину, линкомицину, 64,29% – к амоксициллину + клавуланату и ко-тримаксозолу, 50% – к хлорамфениколу.

Выявленная корреляционная связь между уровнем антилизоцимной активности и формой гнойно-воспалительного процесса в глотке ($r=0,69$, $p<0,01$) подтверждает, что микроорганизмы с выраженностью этого признака способны длительно персистировать в организме и обусловливать хронизацию процесса. При этом относительно высокая частота встречаемости S. aureus при паратонзиллите также может расцениваться как этиологический фактор риска хронизации процесса.

Исследование микрофлоры у пациентов с «болезнью оперированного уха» показало, что чаще всего в монокультуре и в ассоциациях с другими видами микроорганизмов выделялись стафилококки (35,18%), среди которых 14,81% штаммов приходится на долю S. aureus, 20,37% – на коагулазоотрицательные виды (S. epidermidis, S. simulans, S. warneri, S. hominis, S. capitis). Штаммы E. coli высеяны в 18,52% случаев, P. mirabilis – в 7,41%, P. vulgaris – в 1,85%. По 3,7% приходится на Citrobacter diversus, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, B. subtilis, 9,26% – на P. aeruginosa, 12,96% – на C. albicans. Полученные высевы грибковой флоры в таком количестве можно связать с длительным приемом per os или местно антимикробных средств пациентами, перенесшими в прошлом радикальную операцию на среднем ухе.

При хроническом гнойном мезотимпаните в ушном отделяемом, хотя и доминировали штаммы P. aeruginosa (32,14%), S. aureus выделен в 25% наблюдений, S. epidermidis – в 17,86%. При хроническом гнойном эпитимпаните P. aeruginosa присутствовала в 20,93% случаев, S. aureus составил 11,63%, S. epidermidis – 18,6%. Высеянная смешанная микрофлора была представлена ассоциациями грамположительной и грамотрицательной флоры с дрожжеподобными грибками C. albicans. Было отмечено, что при длительном хроническом воспалении частота выявления P. mirabilis возрастала, а S. aureus – снижалась, что обусловливало наличие послеоперационной отореи слизисто-гнойного характера и нарушение репаративных процессов в трепанационной полости среднего уха. Обращает на себя внимание частота выделения S. epidermidis, однако достаточно высокая чувствительность к антибиотикам позволила его исключить из истинных возбудителей хронического гнойного среднего отита и нацелила на сравнительное исследование микрофлоры в барабанной полости.

Установлено, что превалирующим возбудителем, заселяющим барабанную полость при хроническом мезотимпаните, выступал S. aureus (37,04% наблюдений); P. aeruginosa изолирована в 22,22%, E. coli – в 14,81%, Citrobacter diversus и C. albicans составили по 11,11%, Providencia stuartii высеяна в 3,7% случаев. При хроническом гнойном эпитимпаните из барабанной полости S. aureus высеян в 26,19% случаев, C. albicans – в 14,29%, в равных количествах (по 11,9%) выделены P. aeruginosa, P. mirabilis, Citrobacter diversus, по 7,14% – S. epidermidis и Providencia stuartii, в 9,52% – E. coli. Микробиологические анализы подтвердили наличие монофлоры лишь в 30,43% исследований.

Всем выделенным штаммам S. aureus были присущи плазмокоагулазная и лецитиназная активности, в 73,17% они обладали гемолитической активностью. При этом, изолированные из наружного слухового прохода при хроническом эпитимпаните и из барабанной полости при хроническом мезо- и эпитимпаните, они обладали всеми перечисленными признаками и имели высокую адгезивную и антилизоцимную активности.

При всех видах патологии отмечается средний потенциал адгезивной активности стафилококков. В то же время минимальные значения присущи возбудителям при «болезни оперированного уха» (2,39±0,14), что статистически высоко значимо ($p<0,001$) отличается от показателей, выявленных при хроническом гнойном среднем отите как из наружного слухового прохода (3,23±0,21), так и из барабанной полости (3,92±0,23).

Исследования показали, что средние значения антилизоцимной активности у вы-

деленных штаммов при «болезни оперированного уха» составили 0,9±0,05 мкг/мл, при хроническом гнойном мезо- и эпитимпаните (из наружного слухового прохода) – 1,66±0,14 мкг/мл и 1,88±0,11 мкг/мл соответственно, при хроническом гнойном мезо- и эпитимпаните (из барабанной полости) – 1,73±0,09 мкг/мл и 2,22±0,14 мкг/мл соответственно, что имело статистически высокозначимые различия между всеми группами. При этом четко прослеживаются высокозначимые различия в антилизоцимной активности между P. mirabilis и остальными возбудителями при всех видах патологии, а также между представителями грамотрицательной микрофлоры и S. aureus. Так, например, выделенным из барабанной полости при хроническом гнойном эпитимпаните штаммам S. aureus был свойствен уровень антилизоцимной активности 2,22±0,14 мкг/мл, в то время как штаммам E. coli – 2,95±0,10 мкг/мл, P. aeruginosa – 2,88±0,11 мкг/мл, P. mirabilis – 3,04±0,09 мкг/мл, что носило высокозначимые отличия и отражало более выраженную патогенность возбудителей.

В то же время необходимо указать на отсутствие статистически значимых различий в значениях признака у штаммов E. coli, полученных из наружного слухового прохода при хроническом гнойном эпитимпаните и из барабанной полости при хроническом гнойном мезотимпаните – 2,6±0,14 мкг/мл и 2,65±0,10 мкг/мл соответственно, $p>0,05$; у изолятов P. aeruginosa при хроническом гнойном мезо- и эпитимпаните – 2,71±0,11 мкг/мл и 2,78±0,16 мкг/мл соответственно ($p>0,05$). Сравнительная оценка уровня активности у микроорганизмов свидетельствовала о его нарастании у всех возбудителей, выделенных как из наружного слухового прохода, так и из барабанной полости пациентов с хроническим гнойным эпитимпанитом, что сопоставимо с тяжестью процесса.

Проведенные исследования показали, что 78,05% штаммов S. aureus и 100% КОС были чувствительны к цефуроксиму, к цефотаксиму (63,42% и 75% соответственно), меропенему (82,93% и 87,5%), рифампицину (78,05% и 75%). Вместе с тем, выявлена резистентность к гентамицину у 60,98% штаммов, к амикацину (51,22%), канамицину (56,9%), цефтазидиму (63,41%), цефтриаксону (68,29%), цефепиму (85,37%), ципрофлоксацину (51,22%), офлоксацину и пефлоксацину (по 21,95%), амоксициллину и левомицетину (по 75,6%). Все штаммы грамотрицательной флоры проявили чувствительность к меропенему, также в отношении E. coli и K. pneumoniae оказались эффективными цефотаксим и ципрофлоксацин, против P. aeruginosa – нетилмицин.

Как показали микробиологические исследования, видовой состав микрофлоры, высеянной из раневого содержимого пациентов хирургического отделения, коррелировал с микробным пейзажем воздуха. Во всех пробах превалировала грамположительная микрофлора, занимая 71,8% от высеянных возбудителей в перевязочной, и 70,2% – в палатах. Следует отметить, что при проведении перевязок в присутствии дополнительного медицинского персонала в посевах увеличивалось количество стафилококков, а при демонстрации пациентов студентам, помимо превышения предельно допустимых норм по микробному числу, выявлялись дрожжеподобные грибы.

Все выделенные из воздуха и раневого содержимого штаммы S. aureus оказались полирезистентными к применяемым в отделении цефалексину, цефтазидиму, цефтриаксону. К пенициллину проявили устойчивость 90% штаммов, к офлоксацину – 97,5%, к амикацину и цефотаксиму – по 95%, к ампициллину – 92,5%. Изоляты сохраняли 50% чувствительность к гентамицину, ципрофлоксацину, стрептомицину, 100% – к ванкомицину.

На момент проведения исследований для местного лечения раневой инфекции в отделении применялись традиционные антисептики (борная кислота, гипохлорит натрия, йодинол, септомирин, фурацилин, хлоргексидина биглюконат), а для обработки рук медперсонала – септоцид Р плюс. Полученные данные продемонстрировали нарастающую резистентность грамположительного возбудителя хирургической инфекции S. aureus к синтетическим антисептикам, но эти средства оказались достоверно более эффективными, чем антибиотики ($p<0,001$). Так, 100% штаммов были чувствительны к диоксидину 1%, йода спиртовому раствору 5%, йодонату 1%, бриллиантового зеленого спиртовому раствору 1%, перекиси водорода 3%. В 92,5% наблюдений эффективным оказался инол, в 90% – «Септо-

цид Синерджи», бетадин, в 87,5% – «Септоцид Р плюс». Хлоргексидина биглюконат подавлял рост стафилококка в 50% случаев, йодопирон – в 45%, гипохлорит натрия и септомирин – в 42,5%. Однако высокую резистентность штаммы проявили к фурацилину (100%), борной кислоте (97,5%), йодинолу (87,5%).

На основании изучения этиологической структуры гнойно-воспалительного процесса, резистентности возбудителей к антимикробным препаратам нами с помощью метода количественной оценки время- и дозозависимого киллинга возбудителей на каждом этапе были рекомендованы схемы рационального эмпирического назначения антисептиков, наиболее эффективно действующих в отношении их.

Заключение

Таким образом, установлены этиологическая причина затяжного характера раневого процесса, выраженный персистентный потенциал и полирезистентность возбудителей к традиционным антимикробным средствам. Разнообразие клинических форм хирургической инфекции связано с особенностями видового состава возбудителей и их биологических свойств (патогенного и персистентного потенциала, включая антибиотикорезистентность). Необходимо обратить внимание на взаимосвязь между тяжестью патологического процесса и биологическими свойствами возбудителей. Анализ полученных данных показал, что затяжной характер хронического гнойно-воспалительного процесса обусловлен высокой адгезивной и антилизоцимной активностью микрофлоры. При этом, при всех видах патологии просматривается более высокая антилизоцимная активность у грамотрицательных микроорганизмов, чем у грамположительных, что коррелирует с симтоматикой вызываемого ими заболевания. Выявленная корреляционная связь между уровнем антилизоцимной активности и формой гнойно-воспалительного процесса в глотке ($r=0,69$, $p<0,01$) подтверждает, что микроорганизмы с выраженным этим признаком способны длительно персистировать в организме и обусловливать хронизацию процесса.

Выявленное превалирование стафилококков вне зависимости от локализации раневого процесса не исключает вероятности экзогенного инфицирования раневой поверхности, что определяет необходимость проведения микробиологического мониторинга воздуха в хирургическом стационаре и определение чувствительности выделенных возбудителей к антимикробным средствам.

Литература

1. Абаев, Ю. К. Современные особенности хирургической инфекции / Ю. К. Абаев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 3. – С. 107-111.
2. Bacteria isolated from surgical infections and its susceptibilities to antimicrobial agents-special references to bacteria isolated between April 2002 and March 2003 / N. Shinagawa [et al.] // Jpn. J. Antibiot. – 2004 Feb. – Vol. 57, N 1. – P. 33-69.
3. Webster, J. Meta-analysis of preoperative antiseptic bathing in the prevention of surgical site infection / J. Webster, S. Osborne // British Journal of Surgery. – 2006 Nov. – Vol. 93, N 11. – P. 1335-1341.
4. Increase in community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus at a Naval Medical Center / K. Kallen [et al.] // Infect. Contr. Hosp. Epidem. – 2000 Mar. – Vol. 21, N 3. – P. 223-226.
5. An in vitro model of bacterial infections in wounds and other tissues / M. Werthen [et al.] // APMIS. – 2010 Feb. – Vol. 118, N 2. – P. 156-164.
6. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий / И. В. Чеботарь [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 51-58.
7. Власова, Н. В. К вопросу о политике применения антибиотиков в хирургии / Н. В. Власова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 389-392.
8. Влияние рациональной тактики применения антибиотиков на чувствительность возбудителей хирургической инфекции к антибактериальным препаратам / Б. Р. Гельфанд [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1990. – Т. 145, № 12 – С. 84-87.
9. Ермакова, Т. С. Видовая структура и антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций / Т. С. Ермакова, В. А. Горбунов, Л. П. Титов // Здравоохранение. – 2011. – № 10. – С. 16-25.
10. Barbosa, T. M. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence / T. M. Barbosa, S. B. Levy // Drug Resistance Updates.

– 2000 Oct. – Vol. 3, N 5. – P. 303-311.
11. Desrosiers, M. Effectiveness of topical antibiotics on Staphylococcus aureus biofilm in vitro / M. Desrosiers, Z. Bendauah, J. Barbeau // Am. J. Rhinol. – 2007 Mar-Apr. – Vol. 21, N 2. – P. 149-153.
12. Kapil, A. The challenge of antibiotic resistance: need to contemplate / A. Kapil // Indian J. Med. Res. – 2005 Feb. – Vol. 121, N 2. – P. 83-91.
13. Levy, S. B. Antibiotic and antiseptic resistance: impact on public health / S. B. Levy // Pediat. Infect. Dis. J. – 2000 Oct. – Vol. 19, N 10. – P. 120-122.
14. Levy, S. B. Antibiotic resistance: an ecological imbalance / S. B. Levy // Antibiotic resistance: Origins, Evolution, Selection and Spread. – West Sussex, England : Wiley Chichester, 1997. – P. 1-14.

Поступила 04.06.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Фролова А.В. – к.б.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Косинец А.Н. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь;
Окулич В.К. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической микробиологии. E-mail: aelita_frolova@tut.by – Фролова Аэлита Валерьевна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

КОСИНЕЦ А.Н., ФРОЛОВА А.В., БУЛАВКИН В.П., ОКУЛИЧ В.К.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Согласно «Toronto declaration to combat antimicrobial resistance» (Toronto, 2000) и «Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию резистентности к антимикробным препаратам» (Женева, 2001) одним из путей преодоления лекарственной устойчивости выступает разработка и внедрение в практику новых противомикробных средств. Поэтому актуальным представляется поиск перспективных биологически активных соединений, эффективных в отношении полирезистентных возбудителей и не имеющих токсического действия. Нами апробировано оригинальное лекарственное средство растительного происхождения «ФитоМП» из маклейи мелкоплодной и подорожника большого при лечении пациентов с раневой инфекцией. Установлено, что его удобная лекарственная форма и пролонгированный эффект, многофункциональность при вариации компонентов позволяют обеспечить адекватную антимикробную терапию в соответствии с фазой раневого процесса. Использование присыпки при соотношении компонентов «маклейя / подорожник» ÷ 2:1 снижает обсемененность ран стафилококком и очищает раневую поверхность на 3-и сутки, способствует сокращению I фазы раневого процесса и сроков госпитализации пациентов на 2,21 койко-дня в отличие от получающих традиционные антибактериальные средства. Показано, что новые антимикробные материалы с напыленными или импрегнированными микро- и наночастицами меди и серебра позволяют в отличие от традиционных ватно-марлевых повязок очищать экспериментальную раневую поверхность от микроорганизмов, исключая ее травматизацию.
Ключевые слова: раневая микрофлора, антибиотикорезистентность, «ФитоМП», перевязочное средство.

Abstract.
According to «Toronto declaration to combat antimicrobial resistance» (Toronto, 2000) and «WHO Global Strategy to restrain antimicrobial resistance» (Geneva, 2001) one of the ways to cope with drug resistance is the elaboration and introduction into the practice of new antimicrobial agents. Therefore the search for promising bioactive compounds effective against multidrug-resistant pathogens and possessing no toxic action seems to be urgent. The original herbal medicine «PhytoMP» made of Macleaya microcarpa and Plantago major has been tested by us in the treatment of patients with wound infection. It has been established that its convenient dosage form and prolonged effect, multifunctionality on variation of its components enable the provision of adequate antimicrobial therapy in accordance with the phase of the wound healing. Using this powder at components ratio «Macleaya microcarpa / Plantago major» ÷ 2:1 reduces the contamination of wounds with staphylococcus and cleanses the wound surface on the third day, contributes to reduction of the first phase of wound healing process and patients' hospital stay by 2,21 bed-days in contradiction to those who receive traditional antibacterial remedies. It has also been shown that new antimicrobial materials with impregnated or sprayed micro- and nanoparticles of copper and silver allow as distinct from the traditional cotton-gauze bandages to clean the experimental wound surface out of microorganisms, excluding its trauma.
Key words: wound microflora, antibiotic resistance, «PhytoMP», dressing material.

Хирургами всех стран с конца XX века отмечается резкое ухудшение результатов лечения пациентов с гнойно-воспалительными процессами. Это обусловлено рядом причин, главенствующей из которых выступает растущая антибиотикорезистентность возбудителей хирургической инфекции, способствующая увеличению числа гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений различной локализации, тяжело протекающих

и не поддающихся традиционному лечению, учащению случаев реинфицирования раневых поверхностей госпитальными штаммами [1-6]. 7 апреля 2011 г. антибиотикорезистентность определена ВОЗ как глобальная проблема, требующая незамедлительного решения [7]. Европейская сеть по эпиднадзору за устойчивостью к антимикробным препаратам («EARS-Net») ежегодно регистрирует до 400000 случаев развития полирезистентных инфекций, селекция которых вызвана, прежде всего, нерациональным использованием антибиотиков и антисептиков. Многие исследователи отмечают, что если существующие негативные тенденции не изменятся, то медицина столкнется с проблемой полувековой давности, когда еще отсутствовали антибиотики [8-14].

Согласно «Toronto declaration to combat antimicrobial resistance» (Toronto, 2000) и «Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию резистентности к антимикробным препаратам» (Женева, 2001) одним из путей преодоления лекарственной устойчивости выступает разработка и внедрение в практику новых противомикробных средств.

Целью данной работы явилось исследование перспективности использования альтернативных существующим способов борьбы с полирезистентной раневой микрофлорой.

Методы

Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью тест-систем на автоматизированном биохимическом анализаторе ATB Expression фирмы «bioMerieux» с использованием стрипов.

Для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам использованы дискодиффузионный метод с помощью стандартных (фирменных) дисков Becton Dickinson (США) и стрипов фирмы «bioMerieux»; к антисептикам и растительным извлечениям, металлизированным тканям – метод диффузии в агар.

Получение мономикробной биопленки проводили на нитроцеллюлозной мембране. Индикацию биопленки, определение способности объекта разрушать экзополимерный матрикс проводили с помощью световой и конфокальной микроскопии.

Антимикробный эффект разработанных с использованием нанотехнологий комбинированных перевязочных средств in vivo изучали на модели гнойной раны у крыс. Биологическую активность образцов оценивали, исходя из степени микробной обсемененности раневой поверхности (по В.Е. Радоману, 1979) и сроков ее заживления.

При клинической оценке эффективности «ФитоМПа» учитывали, как общее состояние пациентов, так и состояние раневой поверхности (сроки очищения от гноя, появления грануляций, начала эпителизации).

Результаты и обсуждение

Проведенный в период с 1997 по 2012 гг. сравнительный анализ раневого содержимого пациентов, находившихся на лечении в РНПЦ «Инфекция в хирургии», показал, что многолетнее превалирование в гнойных ранах S.aureus и статистически значимое увеличение в последние годы доли E. coli и C. albicans, чаще встречающихся в ассоциациях и проявляющих нарастающую полирезистентность к антибиотикам, обусловливают наблюдаемое удлинение I фазы раневого процесса.

Анализ полученных данных показал, что наиболее часто S. aureus выделялся из гнойных ран в 1998 г. (67,58% от всех изолятов). В 2001 г. его высеваемость составляла 60,2%, что достоверно ($p<0,05$) превышало показатели в 2004 г. (47,83%) и статистически высоко значимо ($p<0,001$) отличалось от всех последующих лет. В период 2005–2008 гг. S. aureus встречался не чаще 45,51±3,43%, за исключением 2006 г. (49,48%), и в дальнейшем наблюдалось ежегодное снижение частоты его выделения по сравнению с предыдущими годами, составляя в 2009 г. и в 2012 г. по 39,25% и 36,36% соответственно от всей выделенной микрофлоры гнойных ран. Несмотря на литературные данные о резком увеличении роли коагулазоотрицательных стафилококков в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний, необходимо отметить, что за период 1997–2012 гг. в отношении как S. aureus, так и КОС значительных годовых колебаний в количестве и соотношении штаммов не наблюдалось.

Однако в развитии раневого процесса наблюдается увеличение роли E. coli: в 1999 г. штаммы изолированы в 12,66% наблюдений, что статистически значимо ($p<0,01$) отличается от 2010 г. (26,16%), 2011 г. (26,79%), 2012 г.

(27,43%). В период 2008–2012 гг. наметилась тенденция к увеличению встречаемости A. baumannii. Так, в 2012 г. возбудитель выделен из ран в 3,26% случаев, в то время как в 2007 г. – в 1,7% и в 1997 г. – в 0,62% наблюдений. Необходимо указать на наметившуюся тенденцию к увеличению роли в развитии раневой инфекции дрожжеподобных грибов рода Candida. Так, если в 1997 г. они отсутствовали в посевах из гнойных ран, в период 1998–2001 гг. максимальное их количество составляло 1,02%, то в период 2009–2012 гг. встречаемость составила от 4,26% в 2009 г. до 5,98% в 2012 г.

Характерным признаком хирургической инфекции последних лет наблюдения выступают ассоциации полирезистентных микроорганизмов, наиболее осложняющие течение раневого процесса: S. aureus + P. aeruginosa, S. aureus + Str. pyogenes, S. aureus + P. mirabilis, S. aureus + S. capitis, S. epidermidis + P. aeruginosa, S. epidermidis + Str. pyogenes, K. pneumoniae + E. coli + S. lentus, E. coli + P. aeruginosa + Str. pyogenes, S. capitis + P. aeruginosa, S. aureus + E. coli, S. aureus + E. cloacae, S. aureus + Aeromomas hydrophila, S. aureus + Gemella haemolysans, S. simulans + Micrococcus lylae, S. chromogenes + Str. pyogenes, S. capitis + S. xylosus + B. subtilis, S. sciuri + Aeromonas hydrophila + S. lentus, S. aureus + C. albicans, S. sciuri + C. albicans, S. lentus + C. albicans, S. epidermidis + C. albicans.

У всех выделенных возбудителей выявлена нарастающая резистентность к антимикробным средствам, при этом особую актуальность представляет низкий уровень чувствительности штаммов Candida albicans к имеющимся полиеновым антибиотикам и препаратам класса азолов. На рисунке 1 приведена сравнительная характеристика уровней резистентности к антибиотикам, используемым в РНПЦ «Инфекция в хирургии», у превалирующего возбудителя раневой инфекции S. aureus в периоды 1997-2000 г. и 2009-2012 гг.

Нарастание резистентности S. aureus к большинству антисептиков, используемых в РНПЦ «Инфекция в хирургии» в период с 1997 по 2012 гг., отражено на рисунке 2 (достоверность роста подтверждается величинами аппроксимации линий тренда).

Из рисунка 2 видно, что пик нарастания резистентности приходится на 2000–2005 гг.. Так, если в 2000 г. к борной кислоте были устойчивы 35,82% штаммов, то в 2005 г. их количество возросло до 76,32% ($p<0,001$), к гипохлориту натрия – с 22,39% до 56,58% ($p<0,001$), к йодинолу – с 27,62% до 59,21% ($p<0,001$), к йодопирону – с 15,68% до 47,37% ($p<0,001$), к фурагину – с 31,34% до 73,68% ($p<0,001$), к фурацилину – с 44,03% до 94,74%

Рисунок 1 – Доля (%) резистентных к антибиотикам штаммов S. aureus.

Рисунок 2 – Динамика резистентности штаммов S. aureus к антисептикам (в период 1997–2012 гг.): 1– Фурацилин; 2 – Борная кислота; 3 – Йодинол; 4 –Фурагин; 5 – Гипохлорит натрия; 6 – Хлоргексидина биглюконат; 7 – Йодопирон; 8 – Септоцид Синерджи; 9 – Мирамистин; 10 – Диоксидин.

($p<0,001$), к хлоргексидина биглюконату – с 21,64% до 48,68% ($p<0,001$).

В то же время, в период 2005–2012 гг. наблюдаются относительно стабильные уровни резистентности штаммов S. aureus к большинству антисептиков. В частности, незначимые различия ($p>0,05$) прослеживаются в устойчивости возбудителя к гипохлориту натрия – 56,58% изолятов в 2005 г. и 64,61% – в 2012 г., к йодопирону – 47,37% и 52,31%, к хлоргексидина биглюконату – 48,68% и 56,92%, соответственно. Это обусловлено внедрением в работу бактериологической лаборатории метода количественной оценки время- и дозозависимого киллинга возбудителей антимикробными средствами с возможностью автоматизированного учета результатов на иммуноферментном анализаторе АИФ·М/340 или фотометре универсальном Ф 300 (РУП «Витязь»). Исследования показали, что количественная оценка время- и дозозависимого киллинга возбудителей обеспечивает выбор рациональных схем антисептикотерапии с прогнозированием частоты перевязок, позволяет в 1,75 раз экономнее расходовать антимикробные средства и сокращать трудозатраты медперсонала.

На фоне интенсивно нарастающей резистентности возбудителей раневой инфекции к традиционным антимикробным средствам целесообразным представляется внедрение иных направлений воздействия на микроорганизмы, к которым они еще не адаптированы. Исследования показали, что перспективным является использование растительных средств, обладающих многонаправленным действием на основные патогенетические факторы раневого процесса, – патогенную микрофлору, избыточную гидратацию тканей, болевой синдром.

Лабораторные и экспериментальные исследования показали, что из рассмотренных растительных композиций состав «маклейя мелкоплодная / подорожник большой» («ФитоМП») сочетает в себе выраженный антимикробный, противовоспалительный и ранозаживляющий эффекты. Различия в скорости очищения ран наблюдались в зависимости от соотношения компонентов в средстве (1:2 ÷ 2:1), выбранной лекарственной формы (присыпка или настой) и вида инфицирующего агента (S. aureus или E. coli).

Согласно программе клинической апробации лекарственное средство «ФитоМП» использовано в виде присыпки для инсуффляции на раневую поверхность или в виде 3% настоя для пропитывания салфеток и промывания

раневой полости. С помощью количественной оценки время- и дозозависимого киллинга возбудителей была рассчитана продолжительность антимикробного эффекта «ФитоМПа» при соотношении «маклейя / подорожник» 2:1 на протяжении 36 час., что позволило спрогнозировать частоту перевязок 1 раз в 1–2 дня. Контрольную группу составили пациенты, леченные традиционно применяемыми в хирургии антисептиками и протеолитическими ферментами.

Исследования показали, что у пациентов из обеих групп количество эритроцитов и уровень гемоглобина до и после примененной терапии существенно не изменялось, что свидетельствует об отсутствии эритрогемотоксического действия применяемых средств. При этом отмечено более значительное снижение СОЭ и уменьшение лейкоцитоза в основной группе, что говорит о более быстром ослаблении системных проявлений воспалительного процесса под влиянием лекарственного средства «ФитоМП».

В ходе клинической апробации высокая эффективность «ФитоМПа» была отмечена в тех случаях, когда повязки с ним применялись тотчас после вскрытия гнойного очага. На следующий день при смене повязки отмечалось, что присыпка обильно пропитывалась раневым экссудатом, набухала и легко снималась с раны вместе с повязкой, не требуя предварительного размачивания. Остатки присыпки легко и полностью вымывались из раны физиологическим раствором.

При моноинфекции, вызванной стафилококками, эффект от применения сбора «ФитоМП» наблюдался уже на первые сутки от начала лечения. Местная и общая картина через 2-е суток лечения характеризовалась исчезновением воспалительного процесса и гиперемии в окружности ран, снижением микробной обсемененности (до 10^3 на 1 г ткани), значительным уменьшением или полным исчезновением гнойного отделяемого, очищением ран от фибрина и некротических масс, ликвидацией отека и болезненности. pH ран приближался к 6,9.

При лечении глубоких раневых полостей очищение ран, уменьшение количества раневого отделяемого, воспалительных реакций в окружающих тканях, появление активных грануляций происходило на 13,47±0,29 сутки лечения. Перевязки проходили безболезненно, в то время, как в контрольной группе удаление марлевых тампонов сопровождалось повышенной кровоточивостью, травматизацией ран, выраженными болевыми ощущениями. Бактериальная обсемененность ран снижалась, но раневой экссудат сохранял воспалительный характер. Полное очищение ран и появление грануляций происходило к 16±0,41 суткам.

В ходе клинической апробации у пациентов, пролеченных «ФитоМПом», не зарегистрировано серьезных побочных реакций. Переносимость средства оценена пациентами и врачами как удовлетворительная в 100% наблюдений.

Динамика течения раневого процесса под влиянием «ФитоМПа» и традиционного лечения отражена в таблице 1.

Средние сроки госпитализации пациентов по группам представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что средний срок госпитализации пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями в хирургическом отделении составил 25,55±11,85 койко-дня, а для пациентов из основной группы – 23,34±10,75 койко-дня ($p<0,01$). Разница в сроках составляет 2,21 койко-дня.

Поскольку лечение под повязкой остается наиболее доступным и экономически выгодным методом, в последнее десятилетие у зарубежных и отечественных ученых наблюдается повышенный интерес к разработке и внедрению современных перевязочных средств. Значительную роль при этом играют исследования наночастиц металлов, способных придавать специфические свойства модифицированным ими материалам. Интенсивно развиваются исследования, направленные на синтез металлических наночастиц с воспроизводимыми характеристиками, стабильных в водном растворе, содержащем минимальные концентрации других биологически активных компонентов, а также на иммобилизацию наносеребра в различные носители для достижения более выраженного эффекта в сравнении с известными «Протарголом», «Колларголом». Однако сложность создания эффективных средств обусловлена проблемой стабилизации полученных наноразмерных частиц металлов. Согласно научным литературным данным, применение природных полимеров является

Таблица 1 – Динамика раневого процесса в зависимости от проводимого лечения

Заболевания, предшествующие образованию гнойных ран	Сроки, сутки (M±σ)					
	параметр 1		параметр 2		параметр 3	
	очищение раневой поверхности		появление грануляций		начало эпителизации	
	Группа пациентов					
	Основная	контроль	основная	контроль	основная	контроль
Фурункулы	3,00 ± 0,0	3,50±0,71	4,0 ± 0,0	4,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0	5,5 ± 0,71
Абсцессы	3,25±0,50	4,00±1,00[1]	3,00±0,82	4,67±0,58[2]	4,25±0,50	5,67±0,58[3]
Флегмоны	6,33±0,58	7,33±0,58[1]	5,33±0,58	6,76±0,58[2]	8,33±0,58	10,00±1,00[3]
Гнойные раны	10,27±0,47	11,82±0,60[1]	8,09±0,30	10,64±0,50[2]	8,73±0,47	12,36±0,50[3]
Послеоперационные осложнения	5,67±0,58	7,80±0,84[1]	4,67±0,58	5,60±0,55[2]	7,33±1,15	7,40±0,55
Трофические язвы	7,38±0,65	8,30±0,48[1]	7,54±0,66	9,50±0,53[2]	12,00±1,63	15,50±0,53[3]
Гнойные раны, осложненные сахарным диабетом	13,25±0,50	11,00±0,82[1]	14,25±0,50	14,00±0,82	23,75±0,96	26,00±0,82[3]
Прочие гнойно-воспалительные заболевания	13,67±0,58	16,00±1,41[1]	14,67±0,58	16,50±0,71[2]	23,33±0,58	24,50±0,71[3]
Средние данные	8,20±3,30	9,23±3,08	7,77±3,42	9,00±2,68[2]	11,27±6,04	13,48±6,14[3]

Примечание: $p<0,005$, [1, 2, 3] достоверно в сравнении с основной группой по каждому параметру.

Таблица 2 – Сроки госпитализации пациентов

Заболевания, предшествующие образованию гнойных ран	Сроки госпитализации, сутки (M±σ) группы пациентов		Достоверность различий по группам
	основная	контрольная	
Фурункулы	11,33 ± 0,58	12,5 ± 0,71	p = 0,200000
Абсцессы	10,50 ± 0,58	11,67 ± 0,58	p = 0,114286
Флегмоны	20,33 ± 0,58	22,33 ± 0,58	p = 0,043115
Гнойные раны	14,73 ± 0,47*	16,64 ± 0,50	p = 0,000003
Послеоперационные осложнения	15 ± 1,73	17,40 ± 1,52	p = 0,142857
Трофические язвы	30,77 ± 2,01*	35,50 ± 1,72	p = 0,000021
Синдром диабетической стопы	40,50 ± 1,29**	45,55 ± 1,71	p = 0,028571
Прочие гнойно-воспалительные заболевания	40,33 ± 0,58	43,50 ± 0,71	p = 0,200000
Средние данные	23,34 ± 10,75	25,55 ± 11,85	p = 0,102359

Примечание: * – $p<0,0001$; ** – $p<0,05$ достоверно в сравнении с контрольной группой.

перспективным, но мало исследованным направлением.

Как показали исследования, богатый химический состав подорожника большого, в котором комплекс водорастворимых полисахаридов на 80-82% состоит из пектовой кислоты с примесью арабиногалактана (5-6%) и галактана (4-5%), наличие флавоноидов, позволяют рассматривать «ФитоМП» в качестве потенциальной стабилизирующей полимер-

ной матрицы для наночастиц серебра. Спектрофотометрический анализ констатировал, что синтезированные наночастицы серебра с преимущественным диаметром 40-70 нм способны сохранять достаточную стабильность в течение 5 месяцев.

Экспериментально установлено, что при использовании льносодержащего нетканого образца, обработанного наночастицами серебра, стабилизированными настоем «ФитоМП», очищение гнойных ран от микрофлоры происходит на 3,21±0,41 сутки, что достоверно отличается от контроля (7,90±0,57 сутки) и не уступает импортным аналогам «Bactigras» (Smith&nephew) и «Медитекс» (ООО «Владекс»). Полное заживление ран наступает на 8,91±0,55 сутки, что также имеет высокозначимые отличия от контроля – 18,60±0,52 сутки.

С помощью световой микроскопии в системе «Leica DM 2000» с программным обеспечением «Leica application suit 3.6, камера DFX 295» и при послойном сканировании на конфокальном микроскопе «Leica TCS SPE DMI 4000» с программным обеспечением LAS AF установлена способность этого льносодержащего нетканого образца расщеплять экзополимерный матрикс биопленок S. aureus ATCC 6538 и P. aeruginosa ATCC 9027.

На сегодняшний день белорусский рынок перевязочных материалов представлен в основном зарубежными изделиями. Для решения этой проблемы требуется создание таких средств из тканых и нетканых натуральных и синтетических текстильных материалов отечественных производителей.

Полученные in vitro и in vivo экспериментальные результаты показали, что впервые разработанные с использованием нанотехнологий комбинированные перевязочные средства на основе полиэфирного гардинного полотна и вариаций сорбентов благодаря выраженному антимикробному эффекту, высокой сорбционной способности и атравматичности – перспективная альтернатива импортным изделиям.

Эксперименты на модели гнойной раны у крыс продемонстрировали, что использование разработанного комбинированного перевязочного средства, состоящего из атравматичной полиэфирной сетки с напыленными частицами меди и нетканого гидроскрепленного полиэфирного сорбента «Акваспан», пропитанного серебросодержащей дисперсией «ISys» (CHT, Германия), позволяет очистить раневую поверхность от микробов на 3,08±0,28 сутки в отличие от контроля – на 7,90±0,57 сутки ($p<0,001$). Замена полиэфирного сорбента на льняное нетканое полотно позволяет вдвое сократить сроки заживления экспериментальной раны, инфицированной S. aureus

In vivo было отмечено, что атраматичное комбинированное перевязочное средство может быть использовано при лечении ран с уложенным расщепленным кожным лоскутом, для прочной фиксации трансплантата к ране и защиты раневой поверхности от инфицирования и травматизации. Благодаря выраженному антимикробному эффекту, физическим свойствам перевязочного средства, его высокой антиадгезивной активности, позволяющей атравматично проводить перевязки, не смещая кожный лоскут, наблюдались удачные результаты кожной пластики.

Заключение

Интенсивно растущая антибиотикорезистентность микроорганизмов, способствующая увеличению числа гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений различной локализации и требующая значительных финансовых затрат антибактериальная терапия диктуют необходимость поиска новых эффективных способов и средств воздействия.

На современном этапе необходима количественная оценка эффективности антимикробного средства, которая обеспечивает его рациональный выбор и прогнозирование частоты перевязок, что позволяет как сдерживать рост селекции устойчивых возбудителей инфекции, так и сокращать сроки I фазы раневого процесса.

Использование перспективных биологически активных соединений, эффективных в отношении полирезистентных возбудителей и не имеющих токсического действия, включение фитофармакологии в комплекс лечебных мероприятий становится не только патогенетически оправданным, особенно при хронических процессах, но и экономически выгодным.

Новые антимикробные материалы с напыленными или импрегнированными микро-

и наночастицами меди и серебра позволяют в отличие от традиционных ватно-марлевых повязок очищать экспериментальную раневую поверхность от микроорганизмов, исключая ее травматизацию. Разработанные льняные нетканые сорбенты, модифицированные нульвалентным серебром, стабилизированным растительными полимерами, эффективно подавляют планктонные и биопленочные формы возбудителей и очищают раневую поверхность в 2,5 раза быстрее, чем марлевые салфетки.

Предложенные средства представляют перспективную альтернативу существующим антимикробным средствам для эффективного преодоления дальнейшего развития резистентности раневой микрофлоры.

Литература

1. Абаев, Ю. К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю. К. Абаев. – Ростов н/Д. : Феникс, 2006. – 427 с.
2. Белобородов, В. Б. Проблемы антибактериальной терапии хирургических инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой / В. Б. Белобородов // Сучасні інфекції. – 2010. – № 4. – С. 108-115.
3. Биопленки патогенных бактерий и их роль в хронизации инфекционного процесса. Поиск средств борьбы с биопленками / Ю. М. Романова [и др.] // Вестник РАМН. – 2011. – № 10. – С. 31-39.
4. Брискин, Б.С. Внутрибольничная инфекция и послеоперационные осложнения с позиций хирурга / Б.С. Брискин // Инфекц. и антимикроб. тер. – 2001. – Т. 2, № 45. – С. 124-128.
5. Aslam, S. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections / S. Aslam, R. O. Darouiche // Int. J. Artif. Organs. – 2010 Sep. – Vol. 34, N 9. – P. 752-758.
6. Nichols, R. L. Surgical infections: prevention and treatment (1965-1995) / R. L. Nichols // Am. J. Surg. – 1996 Jul. – Vol. 172, N 1. – P. 68-74.
7. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance // Bulletin of the World Health Organization. – 2011. – N 89. – P. 390-392.
8. Козлов, Р. С. Клиническое значение резистентности грамположительных бактерий / Р. С. Козлов // Инфекции в хирургии. – 2009. – Т. 7, прил. 1. – С. 3-10.
9. Политика применения антибиотиков в хирургии / под ред. Л. С. Страчунского, Ж. К. Пешере, П. Э. Дедлинджер // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 302-317.
10. Increase in resistance of methicillinresistant S. aureus to β-lactams caused by mutations conferring resistance to benzalkonium chloride, a disinfectant widely used in hospitals / N. Akimitsu [et al.] // Antimicrob. Agents and Chemother. – 1999 Dec. – Vol. 43, N 12. – P. 3042-3043.
11. Kapil, A. The challenge of antibiotic resistance: need to contemplate / A. Kapil // Indian J. Med. Res. – 2005 Feb. – Vol. 121, N 2. – P. 83-91.
12. Антибиотики в хирургии и интенсивной терапии / Б. З. Белоцерковский [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 70-76.
13. Бархатова, Н. А. Динамика резистентности возбудителей локальных и генерализованных форм инфекций мягких тканей / Н. А. Бархатова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 3. – С. 385-390.
14. Блатун, Л.А. Современные основы общей антибактериальной терапии раневой инфекции / Л.А. Блатун // Избранный курс лекций по гнойной хирургии / Л.А. Блатун; под ред. В.Д. Федорова и А.М. Светухина. – М.: Изд-во «Миклош», 2005. – С. 328-352.

Поступила 06.06.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Косинец А.Н. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь;
Фролова А.В. – к.б.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Булавкин В.П. – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Окулич В.К. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической микробиологии. E-mail: aelita_frolova@tut.by – Фролова Аэлита Валерьевна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ И ЕСТЕСТВЕННОЙ МЕНОПАУЗОЙ

КОЛБАСОВА Е.А., КИСЕЛЕВА Н.И., АРЕСТОВА И.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Цель исследования - провести сравнительную клинико-лабораторную оценку состояния здоровья женщин с хирургической и естественной менопаузой и изучить качество их жизни.
Материалы и методы: Обследовано 213 женщин перименопаузального возраста: 98 женщин с хирургической менопаузой (I группа), 75 женщин с естественной менопаузой (II группа), 40 женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов (контрольная группа). Определяли степень тяжести климактерического синдрома (модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой), качество жизни (опросник SF-36), выраженность депрессии (шкала депрессии Бека), уровень гормонов (радиоиммунологический метод).
Результаты исследования: Климактерический синдром (КС) легкой степени тяжести выявлен у 34,7% пациенток с хирургической менопаузой и у 56,0% пациенток с естественной менопаузой; КС средней степени тяжести – у 56,1% и у 40% пациенток; КС тяжелой степени – у 9,2% и у 4% женщин соответственно. Симптомы депрессии отмечены у 83,7% пациенток I группы, у 70,7% пациенток II группы и у 15,0% женщин контрольной группы. Качество жизни у женщин I группы было на 9,2% ниже, чем у женщин II ($p<0,01$) группы и на 23,5% ниже, чем у женщин контрольной группы ($p<0,001$).
У женщин с хирургической менопаузой содержание ФСГ и ЛГ превышало в 8,7 раза и 6,2 раза показатели контрольной группы; у женщин с естественной менопаузой – в 7,8 раза и в 5,4 раза соответственно ($p<0,001$). Содержание эстрадиола и прогестерона у женщин I группы было на 18,2% и 27,8% соответственно ниже показателей II группы и также статистически значимо отличалось от показателей группы контроля ($p<0,01$).
Заключение: У пациенток после двусторонней овариэктомии по сравнению с пациентками с естественной менопаузой выявлен более выраженный дефицит половых гормонов, проявляющийся повышением уровней ФСГ и ЛГ при одновременном снижении уровней эстрадиола, прогестерона, более тяжелое течение климактерического синдрома, депрессивных нарушений, снижение физической и социальной активности, эмоционального статуса и общего состояния здоровья.
Ключевые слова: постменопауза, качество жизни, модифицированный менопаузальный индекс, депрессия, гормоны.

Abstract.
Objectives. To make a comparative clinical and laboratory evaluation of the health status of women with surgical and natural menopause and explore their life quality.
Material and methods. The study included 213 perimenopausal women: 98 women with surgical menopause (I group), 75 women with natural menopause (II group), 40 women at late reproductive and premenopausal age (control group). The severity of menopausal syndrome (modified menopausal Kupperman-Uvarova index), quality of life (SF-36 questionnaire), the severity of depression (Beck Depression Inventory), hormone levels (radioimmunoassay) were determined.
Results. The mild climacteric syndrome was detected in 34,7% of female patients with surgical menopause and 56,0% of women with natural menopause; the moderate climacteric syndrome - in 56,1% and 40% of female patients; severe climacteric syndrome - in 9,2% and 4% of women, respectively. The symptoms of depression were observed in 83,7% of patients of the first group, in 70,7% of patients of the second group and in 15,0% of women of the control group. Life quality of the women in Group I was by 9,2% lower than that of women in Group II ($p<0,01$) and by 23,5% lower than that of women in the control group ($p<0,001$). In surgically menopausal women

FSH and LH content 8,7 times and 6,2 times exceeded the indices of the control group; in women with natural menopause - 7,8 times and 5,4 times, respectively (p<0,001). Estradiol and progesterone content in women of the first group was by 18,2% and 27,8%, respectively, lower than that of the second group and was statistically significantly different from that of the control group (p<0,001).
Conclusions. In patients after bilateral ovariectomy compared to those with natural menopause we revealed a more pronounced deficiency of sex hormones, manifested in the rising levels of FSH and LH and simultaneously reducing levels of estradiol, progesterone, more severe menopausal symptoms, depressive disorders, decreased physical and social activity, emotional status and general health status.
Key words: postmenopause, quality of life, modified menopausal index, depression, hormones.

В настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни, ростом гинекологических заболеваний, требующих радикального оперативного вмешательства, растет интерес к проблемам здоровья женщин старшей возрастной группы [1, 2, 3]. Высокая частота климактерических расстройств у женщин, находящихся в расцвете профессиональной и творческой деятельности, обусловленная эстрогендефицитным состоянием вследствие естественного угасания или хирургического выключения функции яичников, многовариантность клинической симптоматики и тяжесть процесса значительно ухудшают состояние здоровья женщин, снижают качество их жизни, приобретая большую медицинскую, социальную и экономическую значимость [4, 5].

Изменения, происходящие в организме женщины в результате хирургического выключения функции яичников в репродуктивном и пременонпаузальном периодах, могут служить моделью для изучения влияния на здоровье дефицита половых стероидов, а не старения организма вообще [6].С этих позиций значительный интерес представляет сравнительная клинико-лабораторная характеристика состояния здоровья женщин с хирургической и естественной менопаузой и оценка качества их жизни.

Цель исследования – провести сравнительную клинико-лабораторную оценку состояния здоровья женщин с хирургической и естественной менопаузой и изучить качество их жизни.

Методы

Исследования проводились на базе кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный медицинский университет», УЗ «Витебский городской клинический родильный дом № 2», ЦНИЛ УО «Витебский государственный медицинский университет».

Нами обследовано 213 женщин перименопаузального возраста, разделенных на три группы: I группа – 98 женщин с хирургической менопаузой, II группа – 75 женщин с естественной менопаузой, контрольная группа – 40 женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов.

Критериями включения в I группу были: возраст 44-57 лет, двусторонняя овариэктомия в анамнезе. Средний возраст женщин на момент обследования составил 50,8±3,3 года, возраст проведения оперативного вмешательства – 49,1±3,1 года, длительность менопаузы – 1,0 (0,8; 1,7) год.

Показаниями к оперативному вмешательству у пациенток I группы явились миома матки (87,8%), доброкачественныеопухоле придатков матки (5,1%), аденомиоз (4,1%), воспалительныетубоовариальные образования (3,1%). Экстирпация матки с придатками выполнена 88 женщинам(89,8 %), надвлагалищная ампутация матки с придатками –2 (2,0%), двусторонняя овариэктомия –8 (8,2 %).

Критерии включения пациенток во II группу обследования: возраст 44-57 лет, аменорея 1 год и более, наличие клинических и лабораторных (уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови более 30 МЕ/л) признаков эстрогенного дефицита. Средний возраст пациенток на момент обследования составил 50,5±3,1 лет, возраст наступления менопаузы – 49,2±3,3 года, длительность менопаузы – 1,3 (1,0; 3,0) года.

Критериями включения пациенток в контрольную группу исследования явились: возраст 43-55 лет, наличие менструаций. На

момент обследования средний возраст женщин данной группы – 48,8±3,0 лет.

Для оценки степени тяжести климактерического синдрома (КС) использовали модифицированный менопаузальный индекс Куппермана – Уваровой [7]. Учитывали нейровегетативные (нестабильное артериальное давление, головные боли, вестибулопатии, сердцебиение, потливость, отечность, повышенная возбудимость, сонливость, нарушение сна, приливы, приступы удушья), метаболические и психоэмоциональные (утомляемость, снижение памяти, повышенная плаксивость, изменение аппетита, депрессия) симптомы.

Степень выраженности того или иного симптома определялась по 4-балльной шкале: 0 баллов – норма; 1 балл – неярко выраженная легкая степень; 2 балла – симптомы средней степени выраженности; 3 балла – выраженная степень проявления климакса. Подсчет баллов проводился отдельно по 3 группам симптомов, а также оценивалась общая сумма баллов.

Значения модифицированного менопаузального индекса (ММИ) по шкале нейровегетативных симптомов до 10 баллов рассматривали как отсутствие КС, от 10 до 20 баллов – как КС легкой степени; от 21 до 30 баллов – как КС средней степени тяжести; от 31 балла – как тяжелый КС. Метаболические и психоэмоциональные нарушения, оцененные в пределах 1–7 баллов, определяли как КС легкой степени; 8–14 баллов – средней и свыше 14 баллов – тяжелой степени.

Сумма всех полученных данных формировала суммарное значение ММИ: 12–34 балла соответствовало легкой степени КС; 35–58 баллов – средней степени и более 58 баллов – тяжелому течению КС [8].

Для оценки качества жизни использовали общепринятую русскую версию опросника SF-36 [9], который не специфичен для возрастных групп, заболеваний, программ лечения и характеризуется высокой воспроизводимостью и валидностью, в том числе в исследованиях с участием малых групп.

Анкета включает 36 вопросов, отражающих 8 доменов (шкал) здоровья (физическую работоспособность, социальную активность, степень ограничения физической работоспособности и социальной активности, психическое здоровье, энергичность или утомляемость, боль, общую оценку здоровья и его изменения в течение последнего года), и обеспечивает количественное определение качества жизни по указанным шкалам. При этом показатели могут колебаться от 0 до 100 баллов. Чем выше значение показателя, тем лучше оценка по избранной шкале.

Оценка анкет проводилась в соответствии с методическими рекоменда-циями [11].

Уровень депрессии определяли с помощью шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory), включающей в себя 21 категорию симптомов и жалоб [12]. Каждая категория состоит из 4 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии.

Результаты теста оценивали следующим образом: 0 – 9 баллов – отсут-ствие депрессивных симптомов, 10 – 15 баллов – легкая депрессия, 16 – 19 баллов – умеренная депрессия, 20 – 29 баллов – выраженная депрессия (депрессия средней тяжести), 30 – 63 балла – тяжелая депрессия.

Уровень гормонов в сыворотке крови исследовали радиоиммунологическим методом при помощи стандартных наборов реактивов «Хозрасчетного опытного производства Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»: (РИА-ФСГ-СТ, РИА-ЛГ-СТ, ИРМА-ТТГ-СТ, РИА-Т4-свободный, РИА-ЭСТРАДИОЛ-СТ, РИА-ПРОГЕСТЕРОН-СТ, РИА-КОРТИЗОЛ-СТ). В сыворотке крови определяли содержание ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, ТТГ, Т4 свободного, кортизола, прогестерона, используя автоматический гамма-счетчик «Гамма-12».

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета при-кладных программ «STATISTICA 6.0», MicrosoftExcel. Были использованы модули BasicStatistic/Tables, Nonparametrics.Результаты исследования представляли в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана, (25%; 75%) – верхняя и нижняя квартили. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением признаков использовался непараметрический U– критерий Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки степени выраженности КС по данным ММИ Куппермана - Уваровой представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели модифицированного менопаузального индекса у обследованных пациенток (Me (25%; 75%))

Показатели ММИ, степень выраженности в баллах	Группы пациенток		
	I группа (n=98)	II группа (n=75)	контрольная группа (n=40)
Нейровегетативные симптомы	23 (20; 27) $p_*<0,001$, $p_{**}=0,03$	22 (15; 25) $p_*<0,001$	6 (5; 8)
Метаболические симптомы	5 (4; 7) $p_*<0,001$, $p_{**}<0,001$	4 (2; 6) $p_*<0,001$	1 (1; 1)
Психоэмоциональные симптомы	7 (6; 10) $p_*<0,001$, $p_{**}=0,04$	7 (4; 10) $p_*<0,001$	2 (1; 3)
Менопаузальный индекс (МПИ)	37 (30; 43) $p_*<0,001$, $p_{**}<0,01$	31 (23; 38) $p_*<0,001$	9 (8; 11)

Примечание: Р – вероятность справедливости нулевой гипотезы; * – при сравнении с контрольной группой (U-критерий Манна-Уитни); ** - при сравнении с пациентками II группы (U-критерий Манна-Уитни).

Как видно из данных, представленных в таблице 1, медианное значение ММИ по шкале нейровегетативных симптомов у пациенток с хирургической менопаузой соответствовало КС средней степени тяжести – 23 (20; 27) балла и статистически значимо отличалось от аналогичных показателей контрольной (p<0,001) и II (p<0,001) групп.

Метаболические симптомы стандартной «Шкалы оценки ММИ» у пациенток с хирургической и естественной менопаузой соответствовали КС легкой степени и встречались статистически значимо чаще, чем у пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов.

Психоэмоциональные симптомы свидетельствовали о КС легкой степени выраженности в I и во II группах (7 (6; 10) баллов и 4 (2; 6) баллов соответственно) и статистически значимо отличались от показателя контрольной группы – 2 (1; 3) балла (p<0,001).

Полученные нами данные медианного значения суммарного ММИ свидетельствуют о том, что у пациенток I группы имел место КС средней степени тяжести (суммарный ММИ – 37 (30; 43) баллов), у пациенток II группы – КС легкой степени тяжести (суммарный ММИ – 31 (23; 38) балл). У женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов медианное значение суммарного ММИ 8 (6; 11) баллов свидетельствует об отсутствии КС.

В нашем исследовании КС легкой степени тяжести отмечался у 34 (34,7%) пациенток с хирургической менопаузой и у 42 (56,0%) пациенток с естественной менопаузой; КС средней степени тяжести – у 55 (56,1%) и у 30 (40%) пациенток; КС тяжелой степени – у 9 (9,2%) и у 3 (4%) женщин соответственно.

Учитывая высокий уровень нарушений в психоэмоциональной сфере у женщин после наступления менопаузы, мы исследовали психическое состояние обследованных пациенток путем их тестирования по шкале депрессии Бека (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, симптомы депрессии выявлены у 83,7% пациенток I группы, у 70,7% пациенток II группы и у 15,0% женщин контрольной группы. При этом легкая депрессия отмечалась у 28,6% пациенток с хирургической менопаузой, у 36% пациенток с естественной менопаузой и у 15,0% женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов. Умеренная депрессия имела место у 21,4% женщин I группы и у 14,7% женщин II группы, выраженная депрессия – у 22,5% женщин и у 14,7% женщин соответственно, тяжелая депрессия – у 11,2% и у 5,3% женщин соответственно.

Таким образом, у женщин с хирургической и естественной менопаузой статистически значимо чаще (p<0,001), чем у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов формируется депрессия. В структу-

Таблица 2 – Уровень депрессии у обследованных пациенток по шкале депрессии Бека (%)

Обследованные пациентки	Уровень депрессии									
	отсутствие депрессии		легкая депрессия		умеренная депрессия		выраженная депрессия		тяжелая депрессия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа (n=98)	16*	16,3	28*	28,6	21*	21,4	22*,**	22,5	11*,**	11,2
II группа (n=75)	22*	29,3	27*	36	11*	14,7	11*	14,7	4*	5,3
контрольная группа (n=40)	34	85,0	6	15,0	0	0	0	0	0	0

Примечание: * – статистически значимые (p<0,001) различия при сравнении с контрольной группой(классический критерий Хи-квадрат Пирсона - χ^2); **– статистически значимые (p<0,05) различия при сравнении показателя между I и II группами (классический критерий Хи-квадрат Пирсона - χ^2).

ре депрессии у пациенток I и II групп преобладает легкая депрессия, что свидетельствует о наличии относительно благоприятного эмоционального состояния. Вместе с тем, у женщин с хирургическим выключением функции яичников статистически значимо чаще, чем у женщин с естественной менопаузой формируется выраженная и тяжелая депрессия: 22,5% и 14,7% соответственно (p<0,05).

Депрессивная симптоматика у обследованных пациенток проявлялась в виде пониженного настроения, утраты интересов и ощущения удовольствия, снижения энергичности и часто скрывалась под маской повышенной утомляемости, снижения активности. Некоторых пациенток беспокоило чувство вины, пессимистическое видение будущего. Большинство пациенток жаловались на нарушение сна (затруднение засыпания, беспокойный сон, частые ночные пробуждения или утреннее пробуждение в 4-5 часов), чувство утомляемости после ночного сна. В структуре депрессивного синдрома у женщин в постменопаузе преобладал эффект тревоги, сопровождающийся разнообразными вегетативными проявлениями (головокружение, сердцебиение, тремор, сухость во рту, тошнота и др.).

Выраженность депрессивных симптомов у пациенток с естественной менопаузой составила 12,0 (9,0;17) баллов и была статистически значимо ниже (p<0,05) выраженности депрессивных симптомов у женщин после тотальной овариэктомии – 16,0 (11,0; 23,0) баллов (рис. 1).

В группе женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов медианное значение выраженности депрессивных

Рисунок 1 – Уровень депрессии у обследованных пациенток в баллах:
* – статистически значимые (p<0,001) различия при сравнении с контрольной группой;
**– при сравнении показателя между I и II группами (p<0,05)

симптомов по шкале Бека составило 5,5 (2,5; 8,5) баллов, что в 2,9 раза ниже, чем в группе женщин с хирургической менопаузой (p<0,001) и в 2,2 раза ниже, чем у женщин с естественной менопаузой (p<0,001).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности депрессии среди женщин с естественной менопаузой (70,7%) и с хирургической менопаузой (83,7%), что значительно снижает качество их жизни.

Для оценки гормонального статуса обследованных пациенток нами определены уровни женских половых гормонов, кортизола и гормонов щитовидной железы у 166 женщин, в том числе у 93 – с хирургической менопаузой (I группа), у 73 – с естественной менопаузой (II группа), у 26 – позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов (контрольная группа). Результаты проведенных исследований представлены в таблице 3.

Как видно из данных таблицы 3, у пациенток I и II групп имеет место эстрогеновый дефицит, проявляющийся повышением уровня ФСГ в крови более 30 МЕ/л при одновременном снижении уровня эстрадиола. Так, у женщин с хирургической менопаузой уровень эстрадиола составил 0,27 (0,20; 0,38) нмоль/л, уровень ФСГ – 57,5 (41,4; 83,5) МЕ/л, соотношение лютеинизирующий гормон (ЛГ)/ФСГ – 0,9 (0,6; 1,3); у женщин с естественной менопаузой – 0,33 (0,22; 0,48) нмоль/л, 51,2(39,1; 72,8) МЕ/л и 0,7 (0,6; 1,0) соответственно.

Нами установлено, что у женщин с хирургической и естественной менопаузой отмечалось статистически значимое увеличение медианного значения ФСГ и ЛГ по сравнению с женщинами позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов. Так, у женщин I группы содержание ФСГ было в 8,7 раз выше, чем у женщин контрольной группы (p<0,001), содержание ЛГ – в 6,2 раза (p<0,001) выше; у женщин с естественной менопаузой – в 7,8 раз и в 5,4 раза (p<0,001) соответственно выше, чем у женщин контрольной группы.

Содержание эстрадиола и прогестерона у женщин I группы было на 18,2% (p<0,001) и 27,8% (p<0,001) соответственно ниже аналогичных показателей II группы и также статистически значимо отличалось от показателей группы контроля (p<0,001). Между тем, уровни ФСГ, ЛГ у женщин I и II групп статистически

Таблица 3 – Гормональный профиль обследованных пациенток (Me (25%; 75%))

Гормоны	Группы обследованных пациенток		
	I группа (n=93)	II группа (n=73)	контрольная группа (n=26)
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), МЕ/л	57,5 (41,4; 83,5) p_*<0,001, p_{**}=0,15	51,2 (39,1; 72,8) p_*<0,001	6,6 (4,7; 8,1)
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), МЕ/л	39,9 (30,2; 50,8) p_*<0,001, p_{**}=0,11	34,3 (23,2; 50,2) p_*<0,001	6.4 (3,7; 11,4)
Эстрадиол, нмоль/л	0,27 (0,20; 0,38) p_*<0,001, p_{**}=0,049	0,33 (0,22; 0,48) p_*<0,01	0,48 (0,35; 0,61)
Прогестерон нмоль/л	2,6 (2,2; 4,9) p_*<0,001, p_{**}=0,014	3,6 (2,1; 7,7) p_*<0,001	15,9 (4,2; 83,3)
Кортизол, нмоль/л	538,4 (389,5; 723,1) p_*=0,01, p_{**}=0,07	458,0 (337,9; 644,1) p_*=0,23	408,4 (324,1; 521,6)
Свободный тироксин, нмоль/л	18,6 (14,5; 20,7) p_*=0,6, p_{**}=0,14	18,9 (15,9; 22,2) p_*=0,4	19,0 (17,6; 20,3)
Тиреотропный гормон (ТТГ), мМЕ/л	2,1 (1,2;4,2) p_*=0,06, p_{**}=0,6	2,4(0,6; 3,7) p_*=0,15	1,6 (0,8; 2,2)

Примечание: P – вероятность справедливости нулевой гипотезы; * – при сравнении с контрольной группой (U-критерий Манна-Уитни); ** – при сравнении со II группой (U-критерий Манна-Уитни).

значимо не отличались (p>0,05).Показатели гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин.) у женщин с естественной и хирургической менопаузой статистически значимо не отличались от показателей в группе контроля. Уровень кортизола у женщин I группы превышал аналогичный показатель контрольной группы в 1,3 раза (p=0,01), что можно считать физиологическим адаптационным процессом, направленным на поддержание механизмов, обеспечивающих резервные возможности организма в условиях резкого дефицита половых стероидов.

Результаты сравнительного анализа показателей качества жизни пациенток с хирургической и естественной менопаузой, контрольной групп представлены в таблице 4.

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 4, пациентки после хирургического вмешательства имели умеренную физическую активность, которая составила 75,0 (50,0;85,0) баллов и была на 6,3% ниже аналогичного показателя у женщин с естественной менопаузой (p=0,003) и на 16,7% ниже показателя в группе контроля (p<0,001).

Ниже среднего в I и во II группах был

Таблица 4 – Качество жизни женщин с хирургической, естественной менопаузой и контрольной группы в баллах (Me (25%;75%))

Шкала оценки качества жизни	Обследованные женщины		
	I группа (n=98)	II группа (n=75)	контрольная группа (n=40)
Физическая активность (PF)	75,0 (50,0; 85,0) p*<0,001 p**=0,003	80,0 (70,0;95,0) p*<0,001	90,0 (82,5; 95,0)
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP)	50 (0;75,0) p*<0,001 p**=0,22	75,0 (0,0; 100,0) p*<0,001	100,0 (87,5; 100,0)
Физическая боль (BP)	62,0 (41,0; 80,0) p*<0,001 p**=0,17	72,0 (51,0;100,0) p*<0,001	100,0 (73,0; 100,0)
Общее восприятие здоровья (GH)	50,0 (40,0; 65,0) p*<0,001 p**=0,03	57,0 (45,0;75,0) p*<0,001	70,0 (57,0; 84,5)
Жизнеспособность (VT)	57,5 (45,0; 65,0) p*<0,001 p**=0,24	60,0 (45,0; 70,0) p*<0,001	80,0 (67,5; 85,0)
Социальная активность (SF)	63,0 (50,0; 88,0) p*<0,001 p**=0,16	75,0 (63,0; 88,0) p*<0,001	88,0 (88,0; 100,0)
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE)	67,0 (0; 100,0) p*<0,01 p**=0,14	67,0 (33,0; 100,0) p*<0,001	100,0 (67,0; 100,0)
Психическое здоровье (MH)	62,0 (48,0; 72,0) p*<0,001 p**=0,94	60,0 (52,0; 76,0) p*<0,001	80,0 (68,0; 84,0)
Общий показатель здоровья по физической компоненте (PH-ф)	59,0 (45,0; 69,0) p*<0,001 p**=0,02	64,0 (48,0; 79,0) p*<0,001	82,0 (73,5; 87,5)
Общий показатель здоровья по психологической компоненте (MH-п)	57,0 (45,0; 69,0) p*<0,001 p**=0,07	64,0 (48,0; 77,0) p*<0,001	81,0 (70,0; 86,5)
Общее значение	59,0 (47,0; 71,0) p*<0,001 p**=0,04	65,0 (53,0; 79,0) p*<0,001	82,5 (76,0; 87,5)

Примечание: P – вероятность справедливости нулевой гипотезы; * – при сравнении с контрольной группой (U-критерий Манна-Уитни); ** - при сравнении с пациентками II группы (U-критерий Манна-Уитни, критерий Крускала-Уоллиса).

показатель RP (50 (0;75,0) баллов и 75,0 (0,0; 100,0) баллов соответственно, p=0,22), свидетельствующий о влиянии физического состояния на повседневную ролевую деятельность женщин (работу, выполнение повседневных обязанностей). Данный показатель у пациенток I и II групп был на 50,0% и на 25,0% соответственно ниже аналогичного показателя контрольной группы (p<0,001 и p<0,001).

У пациенток в постменопаузе невысока была выраженность болевых ощущений: 62,0 (41,0; 80,0) балла в I группе и 72,0 (51,0;100,0) балла во II группе (p=0,42). У женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов, в отличие от пациенток в постменопаузе, данный показатель имел максимальное значение 100,0 (73,0; 100,0) баллов (p<0,001) и свидетельствовал о незначительном влиянии боли на способность заниматься повседневной деятельностью.

У пациенток I и II групп отмечался средний уровень социальной активности (SF) – 63,0 (50,0; 88,0) балла и 75,0 (63,0; 88,0) баллов соответственно (p=0,03). У женщин контрольной группы уровень социальной активности был выше среднего (88,0 (88,0; 100,0) баллов) и статистически значимо превышал аналогичный показатель у женщин с хирургической и естественной менопаузой (p<0,001).

Показатель общего восприятия здоровья (GH) у пациенток с хирургической и естественной менопаузой был в средних пределах – 50,0 (40,0; 65,0) баллов и 57,0 (45,0;75,0) баллов соответственно (p=0,03), но на 28,6% и на 18,6% соответственно ниже аналогичного показателя контрольной группы (p<0,001). Это свидетельствует о невысокой оценке пациенткой своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

У женщин I и II групп имела место средняя эмоциональная способность заниматься профессиональной работой (RE) – 67,0 (0; 100,0) баллов и 67,0 (33,0; 100,0) баллов соответственно (p=0,14), что на 33,0% ниже по сравнению с показателем в контрольной группе (p<0,001).

У женщин с хирургической менопаузой оценка жизненной активности (VT) была на 28,0% ниже, показатель психического здоровья (MH) – на 22,5% ниже (p<0,001), чем у женщин контрольной группы (p<0,001). У пациенток с естественной менопаузой данные показатели были соответственно на 25,0% ниже, чем у пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов (p<0,001).

Общие показатели здоровья по физической (PH-ф) и психологической (MH-п) компоненте у пациенток с хирургической и естественной менопаузой были на 28% (p<0,001), 22% (p<0,001) и на 29,6% (p<0,001), 21% (p<0,001) соответственно ниже аналогичных показателей контрольной группы.

Самую низкую самооценку здоровья имели женщины I группы – 59,0 (47,0; 71,0) баллов, что на 9,2% ниже, чем у женщин II группы (p<0,01) и на 23,5% ниже, чем у женщин контрольной группы (p<0,001).

Заключение

1. У пациенток после двусторонней овариэктомии по сравнению с пациентками с естественной менопаузой тяжелее протекает период постменопаузальной адаптации, о чем свидетельствуют более тяжелое течение климактерического синдрома и более выраженные депрессивные нарушения.

2. У пациенток с хирургической и естественной менопаузой отмечается дефицит стероидных половых гормонов, проявляющийся повышением уровней ФСГ и ЛГ при одновременном снижении уровней эстрадиола, прогестерона, более выраженный у женщин после хирургического выключения функции яичников.

3. Клинические проявления климактерического синдрома значительно ухудшают качество жизни женщин, особенно после радикального хирургического вмешательства на органах малого таза, что подтверждается снижением физической и социальной активности, эмоционального статуса и, в целом, общего состояния здоровья у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов.

Литература

1. Вихляева, Е. М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни / Е. М. Вихляева. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 448 с.
2. Занько, Ю. В. Современный взгляд на пробле-

мы хирургической менопаузы / Ю. В. Занько // Охрана материнства и детства. – 2003–2004. – № 4–5. – С. 172–176.
3. Freeman, E. W. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause / E. W. Freeman, M. D. Sammel, H. Lin // Menopause. – 2009. – Vol. 16, № 4. – P. 728–734.
4. Апетов, С. С. Влияние дефицита половых гормонов и его коррекции на заболеваемость и качество жизни у пациенток с хирургической менопаузой / С. С. Апетов, С. Ю. Калинченко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 72–78.
5. Зайдиева, Я. З. Гормональная терапия в климактерии : рекомендации для клинической практики / Я. З. Зайдиева // Гинекология. – 2011. – Том 13, № 3. – С. 8–12.
6. Бабичев, В. Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы : (состояние физиологических исследований и перспективы их применения в клинической практике) / В. Н. Бабичев // Проблемы эндокринологии. – 1998. – Т. 44, № 1. – С. 3–12.
7. Можейко, Л. Ф. Диагностика и лечение системных нарушений при хирургической менопаузе / Л. Ф. Можейко, Ю. В. Савочкина // Рецепт. – 2005. – № 2. – С. 136–143.
8. Савочкина, Ю. В. Диагностика и лечение системных нарушений при хирургической менопаузе : инструкция по применению № 2–0105, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 12.01.2005 / Ю. В. Савочкина, Л. Ф. Можейко ; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск : БГМУ, 2005. – 15 с.
9. Бримкулов, Н. Н. Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни / Н. Н. Бримкулов, Н. Ю. Сенкевич, А. Д. Калиева // Центральноазиатский медицинский журнал. – 1998. – № 4–5. – С. 236–241.
10. Психосоматические расстройства и качество жизни у женщин с климактерическим синдромом в период ранней постменопаузы / Д. В. Ельчанинов [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 1. – С. 47–50.
11. Валидизация опросника для диагностики пограничного личностного расстройства: определение конструктной валидности [Электронный ресурс] / Т. Ю. Ласовская [и др.] // Современные научные исследования [электронный журнал]. – 2012. – № 6. – С. 9–12. – Режим доступа : http://wvvw.uecs.ru.
12. Beck, A. T. Assessment of depression: the depression inventory / A. T. Beck, A. Beamesderfer // Mod Probl. Pharmacopsychiat. – 1974. – № 7. – P. 151–169.

Поступила 18.03.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Колбасова Е.А. – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Киселева Н.И. - д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Арестова И.М. - д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии. E-mail: lankolb@rambler.ru – Колбасова Елена Анатольевна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

МАЛЬФОРМАЦИЯ АРНОЛЬДА-КИАРИ. ПРЕНАТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

АВРАМЕНКО Т.В., ШЕВЧЕНКО А.А., ГОРДИЕНКО И.Ю.

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Украина

Резюме.
Статья посвящена тяжёлой врождённой патологии центральной нервной системы-мальформации Арнольда-Киари с рассмотрением её основных исторических, клинических, патофизиологических аспектов и вопросов классификации, пренатальной диагностики и лечения данной аномалии. Дано описание двух клинических случаев - мальформации Арнольда-Киари 2 типа в сочетании с менингомиелоцеле нижнегрудного и поясничного отделов и мальформации Арнольда-Киари 1 типа в сочетании с агенезией мозолистого тела. В случае мальформации Арнольда-Киари 2 типа патологическая симптоматика носит более тяжёлый характер и начинает проявляться уже у новорожденных и в раннем детском возрасте в виде нистагма, апноэ, стридора, пареза голосовых связок, дисфагии с регургитацией, нарушением тонуса в конечностях. Учитывая наличие при данном типе мальформации spina bifida, возникает необходимость выполнения оперативного вмешательства в первые дни жизни. В работе обоснована необходимость применения современного метода нейровизуализации-магнитно-резонансной томографии - для улучшения пренатальной диагностики врождённых аномалий ЦНС с целью уменьшения перинатальной и детской смертности и первичной инвалидности. Магнитно-резонансная томография являтся неинвазивным методом визуализации аномалий ЦНС плода с высокой разрешающей способностью. При этом проводится сопоставление полученных показателей с показателями пренатальной эхографии. Комплексное применение методов ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии (по показаниям) в значительной степени улучшает качество пренатальной диагностики. Анатомическое уточнение патологии структур мозга плода с помощью метода МРТ может иметь решающее значение для заключительного диагноза в сложных и спорных случаях, а развитие современных медицинских технологий в детской хирургии и неонатологии требует точной нозологической и топической диагностики.
Ключевые слова: мальформация Арнольда-Киари, пренатальная диагностика, магнитно-резонансная томография, лечение, дети.

Abstract.
The paper is dedicated to a severe congenital anomaly of the central nervous system–Arnold-Chiari malformation, the basic historical, clinical, pathophysiological aspects and issues of its classification, prenatal diagnosing and treatment being presented. Clinical case of Arnold-Chiari malformation of the 2nd type in combination with lower thoracic and lumbar meningomyelocele and that of Arnold-Chiari malformation of the 1st type in combination with agenesis of the corpus callosum are described. In case of Arnold Chiari malformation of the 2nd type pathological symptoms are severer and begin to manifest in infants and early childhood in the form of nystagmus, apnea, stridor, vocal cords paresis, dysphagia with regurgitation, impaired tone in the limbs. Considering the presence of spina bifida in this type of malformation, surgical intervention during the first days of life becomes necessary. The necessity to use modern method of neurovisualization - magnetic resonance imaging for the improvement of prenatal diagnosing of congenital anomalies of the central nervous system is also grounded. It enables the reduction of perinatal and infant mortality and primary disability. Magnetic resonance imaging is a noninvasive method of visualization of the anomalies of the CNS of the fetus with high resolving power. This involves a comparison of the obtained indices with those of prenatal ultrasound. Complex application of ultrasound and magnetic resonance imaging (when indicated) greatly improves the quality of prenatal diagnosing. Anatomical verification of the pathology of the fetal brain structures using the MRI can be crucial for the final diagnosis in complicated and disputable cases, and the development of modern medical technologies in pediatric surgery and neonatology requires accurate nosological and topical diagnosing.
Key words: Arnold-Chiari malformation, prenatal diagnosing, magnetic resonance imaging, treatment, children.

Мальформация Арнольда-Киари является тяжёлым пороком развития центральной нервной системы (ЦНС) и представляет собой врождённую патологию развития ромбовидного мозга, что проявляется в виде несоответствия размеров задней черепной ямки и мозговых структур, находящихся в этой области. Это сопровождается опущением ствола головного мозга и миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и ущемлением их на этом уровне. При этом низко расположенные миндалины мозжечка затрудняют циркуляцию ликвора между головным и спинным мозгом с нарушением оттока ликвора и развитием гидроцефалии. Поэтому в значительном количестве случаев мальформация Арнольда-Киари сочетается с гидроцефалией, а у 80% пациентов – с сирингомиелией-с образованием в спинном мозге кист вследствие смещения структур задней черепной ямки и сдавлении шейного отдела спинного мозга [1, 2]. Мальформацию Арнольда-Киари также относят к группе кранио-вертебральных мальформаций и среди всех аномалий кранио-вертебрального перехода (ассимиляция атланта, аномалия Киммерле, Клиппеля-Фейля, платибазия, базилярная импрессия и т.д.), при мальформации Арнольда-Киари наиболее часто встречаются эпилептические припадки [3, 4].

Частота данной аномалии составляет от 3,3 до 8,2 наблюдений на 100000 населения, а у новорожденных-1 на 4-6 тысяч [5, 6].

Хотя впервые данная патология была описана в 1883 году Клеландом, его работа не получила надлежащего признания. Доктор Клеланд установил при проведении вскрытия у 9 умерших новорожденных удлинение ствола и опущение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. В 1891 году австрийский патолог Ганс фон Киари подробно описал данную аномалию с выделением её различных типов, а в 1894 году немецкий патолог Юлиус Арнольд опубликовал сообщение о данной аномалии второго типа и миелодисплазии. В 1907 году д-ми Швальбе и Гредигом (учениками Ю. Арнольда), было описано 4 случая менингомиелоцеле и изменений в стволе мозга и мозжечке с введением термина «мальформация Арнольда-Киари» по отношению к аномалии второго типа [7, 8, 9].

Выделяют 4 основных типа мальформации Арнольда-Киари: I тип – смещение миндалин мозжечка в позвоночный канал ниже уровня большого затылочного отверстия с отсутствием спинно-мозговой грыжи, у 15-20% пациентов этот тип сочетается с гидроцефалией, а у 50% больных- с сирингомиелией; II тип - каудальная дислокация нижних отделов червя мозжечка, продолговатого мозга и IV желудочка, характерным признаком данного типа является сочетание с менингомиелоцеле в поясничном отделе, отмечается прогрессирующая гидроцефалия, часто - стеноз водопровода мозга; III тип - грубое смещение заднего мозга в позвоночный канал с высоким цервикальным или субокципитальным энцефаломенингоцеле, выраженным гипертензивно-гидроцефальным синдромом; IV тип - гипоплазия мозжечка без смещения его вниз с эктопией продолговатого мозга. Среди представленных типов мальформации Арнольда-Киари наиболее распространёнными являются первый и второй типы, а мальформации 3 и 4-го типов обычно несовместимы с жизнью. Также следует подчеркнуть, что второй тип мальформации Арнольда-Киари связан со spina bifida, и по данным аутопсии, среди детей с менингомиелоцеле, мальформацию Арнольда-Киари 2-го типа выявляют до 90% случаев [2, 10, 11, 12]. Необходимо отметить, что в 1991 году было предложено классифицировать мальформацию Арнольда-Киари-1 на тип А (с сирингомиелией) и тип В (без сирингомиелии) [13]. Среди неврологических аспектов мальформации Арнольда-Киари следует отметить мозжечковый, пирамидный, бульбарный, гипертензионно-гидроцефальный, судорожный, сирингомиелический синдромы, симптомы спинального дизрафизма и синдром вегето-сосудистой дистонии, что проявляется в виде нистагма, дизартрии, атаксии, интенционного тремора, симптомов поражения каудальной группы черепных нервов, головной боли, головокружения, нарушения чувствительности (обычно, по диссоциированному типу), парезов, нарушения функции тазовых органов, нарушения частоты и ритма пульса, дыхания, лабильности артериального давления. Мальформация Арнольда-Киари 1 типа проявляется преимущественно мозжечковым, пирамидным, бульбарным, гипертензионно-гидроцефальным, судорожным и вегето-сосудистым синдромами, а мальформация Арнольда-Киари 2 типа-в основном, гипер-

тензионно-гидроцефальным, бульбарным, судорожным синдромами в сочетании с симптомами спинального дизрафизма. Если клинические проявления мальформации Арнольда-Киари 1 типа проявляются чаще всего в юношеском возрасте, то в случае мальформации Арнольда-Киари 2 типа патологическая симптоматика носит более тяжёлый характер и начинает проявляться уже у новорожденных и в раннем детском возрасте в виде нистагма, апноэ, стридора, пареза голосовых связок, дисфагии с регургитацией, нарушением тонуса в конечностях [14, 15, 16]. В различных литературных источниках также отмечается сочетание мальформации Арнольда-Киари с аномалией мозолистого тела и прозрачной перегородки, полимикрогирией, гетеротопией коры, гипоплазией подкорковых узлов; с краниовертебральной костной аномалией (краниостеноз, ассимиляция атланта, базилярная импрессия); с синдромом Пьера Робена; с хромосомными аномалиями, в частности, с аномалиями 9-ой и 15-ой хромосом [17-20].

Одним из основных методов лечения данной патологии является хирургический метод. Целью хирургического лечения при мальформации Арнольда-Киари является декомпрессия бульбо-медуллярного отдела мозга с восстановлением ликвородинамики. При наличии spina bifida возникает необходимость выполнения оперативного вмешательства в первые дни жизни, последующая субокципитальная декомпрессия может привести к значительному улучшению. При решении вопроса о необходимости операции всегда учитываются следующие факторы: наличие или отсутствие гидроцефалии, наличие или отсутствие аномалий костей черепа и уменьшение размеров задней черепной ямки, наличие сирингомиелии или сирингобульбии, состояние грыжевого мешка [21, 22, 23]. Вышеприведенные факты свидетельствуют о необходимости своевременной диагностики и лечении данной патологии.

Один из механизмов снижения и предупреждения врождённых аномалий ЦНС и мальформации Арнольда-Киари в частности, принадлежит адекватной и своевременной пренатальной диагностике.

Пренатальная диагностика мальформации Арнольда-Киари описана с 18-20 недели беременности с помощью ультразвукового исследования плода [24, 25, 26]. Необходимым является проведение оценки анатомии структур, расположенных в задней черепной ямке. В норме с конца I триместра беременности при проведении эхографии хорошо визуализируются полушария, червь мозжечка и большая цистерна. В случаях изменения формы, размеров мозжечка и его нечёткой визуализации, уменьшении или исчезновении большой цистерны должно возникнуть подозрение о наличии у плода мальформации Арнольда-Киари. Важную роль в пренатальной диагностике мальформации Арнольда-Киари играет выявление дополнительных эхографических признаков. В значительном количестве случаев (70-85%) этот порок сопровождается вентрикуломегалией или гидроцефалией, а ghb мальформации Арнольда-Киари 2 типа - сочетается со спинно-мозговой грыжей [3, 5]. Поэтому выявление признаков аномалии Арнольда-Киари у плода может явиться показанием к исключению дефектов развития позвоночника. Среди пренатально диагностированных случаев мальформации Арнольда-Киари основная часть приходится на II тип. Следует отметить такие эхографические признаки, как изменение формы головы плода («лимон») и мозжечка («банан»). В некоторых случаях эти признаки могут встречаться и при абсолютно нормальной беременности. Единственным абсолютным признаком патологии в этих ситуациях является наличие дефекта позвоночника. Также при эхографическом исследовании плода при подозрении на мальформацию Арнольда-Киари, следует обращать внимание и на форму боковых желудочков. В некоторых случаях происходит изменение форм желудочков и они становятся заостренными кзади («ланцетоподобными»). С целью повышения информативности ультразвукового метода исследования, необходимо использование не только горизонтальной, но и других плоскостей сканирования - фронтальной и сагиттальной. По мнению ряда авторов, использование сагиттальной плоскости сканирования головного мозга является одной из наиболее информативных плоскостей сканирования с целью диагностики или исключения данной аномалии во 2 и 3 триместрах беременности [24, 27, 28].

Однако данный метод не всегда дает чёткую визуализацию анатомических структур мозга (из-за ожирения, рубцовых изменений

передней брюшной стенки женщины, в случае многоплодной беременности, неудобного положения плода, редкой патологии у плода и др.). Также небольшие деструктивные изменения мозга чаще всего не визуализируются, что обусловлено недостаточной разрешающей способностью эхографических изображений. Поэтому с целью уточнения диагноза, при нечёткой визуализации и подозрении на аномалию ЦНС у плода с последующей клинико - прогностической оценкой используется метод магнитно-резонансной томографии после 20-й недели беременности, что позволяет существенно улучшить выявление пороков ЦНС плода, при отсутствии вредного воздействия на плод и в любой плоскости сканирования. При этом проводится сопоставление полученных показателей с показателями пренатальной эхографии. Также метод МРТ позволяет определить прямые признаки очагов деструкции в виде резко гиперинтенсивного сигнала на Т2-ВИ и вторичные изменения в виде атрофии пораженных отделов головного мозга и заместительного расширения ликворных пространств. Получение качественных МРТ-изображений плода в прошлом было затруднено из-за артефактов вследствие его движения, но в настоящее время этот недостаток минимизирован за счёт использования сверхбыстрых импульсных последовательностей (до 400 мс на срез)-HASTE, FACE, FIESTA, SSFSE и др. Напряженность магнитного поля в случае проведения фетальной МРТ обычно составляет 1,5 Тесла, а время обследования, в среднем - от 20 до 40 минут [30, 31, 32]. Учитывая повышенную чувствительность эмбриона к действию различных факторов на процессы деления клеток, в первом триместре беременности применение метода МРТ не рекомендуется. Комплексное применение методов ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии (по показаниям) в значительной степени улучшает качество пренатальной диагностики.

Далее в работе приводятся 2 клинических наблюдения мальформации Арнольда-Киари 1 и 2 типов.

Клиническое наблюдение №1.

Ниже в статье приводится клиническое наблюдение мальформации Арнольда-Киари 2 типа, диагностированной во время беременности у женщины Н., 25 лет. Из анамнестических данных-беременность 5-ая, (предыдущие 4 беременности-без особенностей, дети здоровы). Течение настоящей, 5-ой, беременности проходило с явлениями раннего токсикоза, обострения хронического пиелонефрита с повышением температуры и дизурическими явлениями в первом триместре беременности. При исследовании на наличие инфекции ТОРЧ-комплекса, были определены антитела IgG к вирусу краснухи). Наследственный анамнез как со стороны как женщины, так и со стороны мужа не отягощён. Социально-бытовые факторы, условия проживания, особенности профессинальной деятельности-без особенностей. Пренатальная эхография в 18 недель не выявила данной аномалии. Следующее ультразвуковое исследование проводилось только в 30 недель беременности. Тогда же и был установлен диагноз. Проведена цитогенетическая диагностика (кордоцентез). Кариотип плода-46, ХУ. Для получения информации в болем полном объёме была проведена уточняющая магнитно-резонансная томография. Далее представлены результаты МРТ.

Магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга плода, 37 недель.

Отмечается пролабирование миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, максимально до 2,0 см. Центральный канал спинного мозга расширен. Образования средней линии головного мозга без латерального смещения. Желудочки мозга не компремированы, расширены (передние рога-0,85 см, тела-2,7 см). Начиная от уровня диафрагмы до крестца, протяжённостью 9,0 см, определяется менингомиелоцеле, размерами 3,5×1,8 см, задние элементы позвонков и подкожно-жировая клетчатка на этом уровне отсутствуют.

Заключение: МРТ-признаки мальформации Арнольда-Киари 2 типа. Гидроцефалия. Менингомиелоцеле нижнегрудного и поясничного отделов.

Далее приводятся МР-томограммы, отображающие вышеприведенное описание (рис. 1).

Родоразрешение проведено путём операции кесарево сечение. После рождения ребёнок был переведен в клинику нейрохирургии и прооперирован, учитывая наличие менингомиелоцеле. Судорог после родов и в неонатальном периоде не отмечалось.

Рисунок 1 – Беременность 5-ая, 37 недель. Пролабирование миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, выраженная вентрикуломегалия, менингомиелоцеле 3,5×1,8 см с отсутствием задних элементов позвонков и подкожно-жировой клетчатки.

Клиническое наблюдение №2.

Пациент С. (2 года), находился на обследовании и лечении в клинике детской психоневрологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины» с диагнозом: «Врождённые пороки развития головного мозга (аномалия Арнольда-Киари 1 типа, агенезия мозолистого тела) с вторичной микроцефалией. Спастический тетрапарез, грубая задержка психо-речевого развития, эпилептический синдром, частые полиморфные приступы. Состояние после вентрикуло-перитонеостомии».

Согласно данным анамнеза, ребёнок был от третьей беременности (в анамнезе: первая беременность – медицинский аборт, вторая беременность закончилась выкидышем на ранних сроках). Течение третьей беременности проходило с угрозой прерывания (находилась на стационарном лечении с 12 недель беременности). Также на протяжении беременности у женщины был постоянный контакт с лаками и красками. При обследовании на инфекции ТОРЧ-комплекса - патологии не выявлено. При проведении ультразвукового исследования по месту жительства во время беременности характерная аномалия ЦНС плода не была диагностирована, но отмечалось многоводие. Необходимо отметить, что у женщины имело место ожирение 2-ой степени. Эти факторы могли повлиять на информативность визуализации при ультразвуковом пренатальном исследовании. Родоразрешение состоялось в 38 недель беременности естественным путем в головном предлежании плода, со слабостью родовой деятельности и обвитием пуповины. Околоплодные воды мекониального характера. Масса новорожденного 2630 г, длина тела 48 см, окружность головы 34 см. Закричал не сразу. Грудь не взял. В течение первых суток было ухудшение состояния (судорожный синдром, нарастание дыхательной недостаточности). Новорожденный был переведен в отделение реанимации, где проходил лечение в течение 3-х недель с диагнозом: «Тяжёлый дистресс плода во время беременности и родов. Синдром аспирации меконием. Церебральная ишемия 3 ст., мозговая кома 3 ст., судорожный синдром. Острый респираторный дистресс-синдром 2-3 ст. Двухсторонняя аспирационная пневмония. Вторичная кардиомиопатия. Ишемическая нефропатия. Реактивный гепатит. Синдром полиорганной недостаточности: ДН 3 ст., ССН 2а ст. ОПН, олигурия, синдром эндогенной интоксикации, парез кишечника 1 ст., тромбоцитопения. ДВС синдром. Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу. Флебит пупочной вены». Затем в течение одной недели ребёнок

находился на лечении в отделении патологии новорожденных, далее - в отделении нейрохирургии с диагнозом: «Приобретенная внутренняя гидроцефалия, субкомпенсированная форма. Синдром двигательных нарушений с формированием спастического тетрапареза. Задержка моторного развития». Был прооперирован по поводу внутренней гидроцефалии - наружное дренирование желудочковой системы (вентрикуло-субгалеальное дренирование, вентрикуло-перитонеальное шунтирование). При проведении МРТ головного мозга отмечалась выраженная асимметричная внутренняя гидроцефалия. В последующем ребёнок проходил курсы лечения по месту жительства. В возрасте 2-х лет поступил для прохождения лечения в отделение детской психоневрологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины» по поводу грубой задержки психо-речевого и стато-кинетического развития, эпилептических приступов тонического и миоклонического характера несколько раз в неделю, преимущественно при пробуждении и засыпании.

В неврологическом статусе - окружность головы 42 см. Функции черепных нервов-лицо симметрично, за предметом не следит, парез n. Oculomotorius слева, язык по средней линии, глотание не нарушено, глоточный рефлекс позитивный. Голову держит неуверенно, не сидит, не стоит, на живот не переворачивается, опоры нет. Имеет место спастический тетрапарез с преимущественным поражением правых конечностей, тонус повышен по спастическому типу. Сухожильные рефлексы, D = S, клонусы стоп, брюшные рефлексы, D = S, положительный с-ом Бабинского с обеих сторон. Речи нет. Звукоподражания нет. Инструкции не выполняет. Предмет в руку не берёт.

Консультация офтальмолога: за предметом не следит, оптические среды прозрачные, глазное дно-диски зрительных нервов бледные, границы чёткие, резко сужены артерии. Диагноз: атрофия зрительных нервов обоих глаз. Парез n. Oculomotorius слева.

При проведении электроэнцефалографии на фоновой ЭЭГ - доминирование тетаритма со сглаженными зональными различиями, встречаются острые волны диффузно. Очаги патологической активности в центральных отведениях резидуально-органического генеза, единичные вспышки комплексов острая-медленная волна в правых затылочных отведениях. На фотостимуляцию ответная реакция снижена и наблюдается в передних отделах мозга, усиление очаговости в виде комплексов пик-медленная волна в центральных и затылочных отделах мозга. На 2-ой минуте после фотостимуляции-генерализация пик-медленноволновой активности по всем отведениям.

Магнитно-резонансная томография головного мозга (описание).

На серии МР томограмм головного мозга левое полушарие большого мозга уменьшено в размерах, больше за счёт затылочной и теменной долей. Объём белого вещества левых затылочной и теменной долей значительно уменьшен, его проекцию занимает деформированный задний отдел левого бокового желудочка. Уменьшен объём белого вещества правого полушария большого мозга. Образования средней линии подтянуты влево. Значительно расширены подпаутинные пространства над задними отделами левого полушария большого мозга. Правый боковой желудочек деформирован, имеет щелевидную форму, в его заднем отделе имеется шунт. В проекции сосудистых сплетений боковых желудочков, больше в левом наблюдаются отложения гемосидерина. Отложения гемосидерина наблюдаются также по ходу подпаутинных пространств левой затылочно-теменной области, в проекции намета мозжечка. Перивентрикулярно по отношению к боковым желудочкам наблюдаются без чётких контуров зоны лейкоареоза шириной до 0,9 см. Мозолистое тело не визуализируется. Базальные ядра плохо дифференцированы. Миндалины мозжечка опущены в большое затылочное отверстие до 0,7 см. Образования средней линии не смещены. Зрительные ядра, хиазма, гипофиз без особенностей. Лобные пазухи не развиты.

Заключение: МР-признаки последствий перинатальной гипоксии, внутрижелудочкового и субарахноидального кровоизлияния, левосторонней гемиатрофии, состояния после ликворошунтирующей операции, агенезии мозолистого тела, аномалии Арнольда-Киари 1 типа.

Ниже приведены МР-томограммы пациента (2 года) с мальформацией Арнольда-Киари 1 типа в сочетании с агенезией мозолистого тела во фронтальной, сагиттальной и аксиальной проекциях) (рис. 2).

Рисунок 2 – МР-томограммы пациента с мальформацией Арнольда-Киари 1 типа и агенезией мозолистого тела.

В процессе лечения (антиконвульсивная, нейропротекторная и нейрометаболическая терапия) достигнута ремиссия эпилептического синдрома. Рекомендована комиссия ВКК по месту жительства с целью решения вопроса о государственной социальной помощи.

Таким образом, характерной особенностью представленного случая явилось поздняя диагностика сочетанной врождённой патологии центральной нервной системы в виде агенезии мозолистого тела и мальформации Арнольда-Киари 1 типа с гидроцефалией, по поводу чего проводилось оперативное вмешательство. Как предыдущий случай (клиническое наблюдение №1), так и данный случай (клиническое наблюдение №2), подчёркивают информативность выполнения магнитно-резонансной томографии после 20-ой недели беременности для уточнения пренатального диагноза пороков развития ЦНС у плода. В некоторых случаях сложные сочетанные пороки развития центральной нервной системы не диагностируются пренатально, на что, безусловно, оказывает влияние квалификация специалиста ультразвуковой диагностики, качество аппаратуры, а также уровень учреждения, где проводится исследование. В случае подозрения на наличие врождённой патологии ЦНС у плода с невозможностью чёткой визуализации анатомических структур, следует срочно направить беременную в специализированное учреждение более высокого уровня, где будет уточнён пренатальный диагноз, а также решён вопрос о пренатальном МРТ плода с сопоставлением полученных показателей анатомических структур ЦНС с последующей клинико-прогностической оценкой и решением вопроса о дальнейшем ведении беременности.

Таким образом, с учётом неблагоприятных перинатальных исходов и осложнений в случае мальформации Арнольда-Киари, осо-

бенно при сочетании с другими аномалиями центральной нервной системы, необходимым является повышение эффективности ранней пренатальной диагностики данной патологии на местах и своевременное направление пациентов в специализированные учреждения, что будет способствовать снижению перинатальной смертности и инвалидности при данной патологии.

Литература

1. Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide to clinical management / T. H. Milhorat [et al.] // Acta Neurochir. – 2010 May. – Vol. 152, N 7. – P. 1117-1127.
2. Congenital Chiari malformation / P. Vannemreddy [et al.] / Neurology India. – 2010. – Vol. 58, N 1. – P. 6-14.
3. Овсова, О. В. Аномалии краниовертебральной области : (литературный обзор) / О. В. Овсова, О. А. Львова // Клиническая медицина. – 2010. – № 4 (10). – С. 36-50.
4. Ярмухаметова, М. Р. Эпилептические приступы у больных с аномалией краниовертебрального перехода / М. Р. Ярмухаметова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 37-40.
5. Синдром Арнольда-Киари в клинической практике педиатра / Г. И. Баешко [и др.] // Современная педиатрия. – 2011. – № 3. – С. 33-37.
6. Syndrome of occipitoatlantoaxial hypermobility, cranial settling, and chiari malformation type I in patients with hereditary disorders of connective tissue / T. H. Milhorat [et al.] // J. Neurosurg Spine. – 2007 Dec. – Vol. 7, N 6. – P. 601-609.
7. Carmel, P. W. Early descriptions of Arnold–Chiari malformation. The contribution of John Cleland / P. W. Carmel, W. R. Markesbery // J. Neurosurg. – 1972 Nov. – Vol. 37, N 5. – P. 543–547.
8. Koehler, P. J. Chiari's description of cerebellar ectopy (1891). With a summary of Cleland's and Arnold's contributions and some early observations on neural-tube defects / P. J. Koehler // J. Neurosurg. – 1991. – Vol. 75, N 5. – P. 823-826.
9. Schijman, E. History, anatomic forms, and pathogenesis of Chiari malformations / E. Schijman // Child's nervous system. – 2004 May. – Vol. 20, N 5. – P. 323-328.
10. Богданов, Э. И. Аномалия Арнольда-Киари: патогенез, клинические варианты, классификация, диагностика и лечение / Э. И. Богданов, М. Р. Ярмухаметова // Вертеброневрология. – 1998. – № 2-3. – С. 68-73.
11. Moufarrij, N. Classification of the Chiari malformations and syringomyelia / N. Moufarrij, I. A. Awad // Syringomyelia and the Chiari malformations. – Washington : The American Association of Neurological Surgeons, 1997. – Chapter 2. – P. 27-34.
12. The pediatric Chiari I malformation: a review / R. S. Tubbs [et al.] // Childs Nerv. Syst. – 2007 Jul. – Vol. 23, N 11. – P. 1239-1250.
13. Symptomatic Chiari malformation in adults: a new classification based on magneticresonance imaging with clinical and prognostic significance / P. K. Pillay [et al.] // Neurosurgery. – 1991 May. – Vol. 28, N 5. – P. 639-645.
14. Мальформация Арнольда-Киари: классификация, этиопатогенез, клиника, диагностика : (обзор литературы) / Л. А. Дзяк [и др.] // Украинский нейрохирургический журнал. – 2001. – № 1. – С. 17-23.
15. Егоров, О. Е. Клиника и хирургическое лечение аномалии Киари 1 типа / О. Е. Егоров, Г. Ю. Евзиков // Неврололгический журнал. – 1999. – № 5. – С. 28–31.
16. Evaluation of the autonomic cardiovascular response in Arnold-Chiari deformities and cough syncope syndrome / P. D. Ireland [et al.] // Arch. Neurol. – 1996 Jun. – Vol. 53, N 6. – P. 526-531.
17. Phenotypic definition of Chiari type I malformation coupled with high-density SNP genome screen shows significant evidence for linkage to regions on chromosomes 9 and 15 / A. L. Boyles [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2006 Dec. – Vol. 140, N 24. – P. 2776-2785.
18. Chiari malformation in craniosynostosis / G. Cinalli [et al.] // Childs Nerv. Syst. – 2005 Oct. – Vol. 21, N 10. – P. 889-901.
19. Pierre-Robin syndrome associated with Chiari type I malformation / J. Lee [et al.] // Childs Nerv. Syst. – 2003 Jun. – Vol. 19, N 5-6. – P. 380-383.
20. Associated disorders of Chiari Type 1 malformations: a review / M. Loukas [et al.] // J. Neurosurg Focus. – 2011 Sep. – Vol. 31, N 3. – P. 9-12.
21. Воронов, В. Г. Клиника, диагностика и лечение мальформации Арнольд-Киари у детей / В. Г. Воронов, В. П. Берснев, С. Л. Яцук // Нейрохирургия. – 2001. – № 2. – С. 34-38.
22. Surgical management of Chiari malformation: analysis of 128 cases / F. Guo [et al.] // Pediatr. Neurosurg. – 2007. – Vol. 43, N 5. – P. 375-381.
23. Treatment of Chiari malformation: who, when and how / A. Imperato [et al.] // Neurological Sciences. – 2011 Dec. – Vol. 32, N 3. – P. 335-339.
24. Пренатальная эхография / под ред. М. В. Медведева. – Москва : Реальное время, 2005. – 560 с.

25. 25. Iruretagoyena, J. I. Prenatal diagnosis of Chiari malformation with syringomyelia in the second trimester / J. I. Iruretagoyena, B. Trampe, D. Shah // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2009 Feb. – Vol. 23, N 2. – P. 184-186.
26. Paladini, D. Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies. Differential Diagnosis and Prognostic Indicators / D. Paladini, P. Volpe. – London : Informa Healthcare, 2007. – 384 p.
27. Воеводин, С. М. Эхографическая диагностика пороков развития ЦНС у плода и новорожденного / С. М. Воеводин // Клиническая визуальная диагностика. – 2004. – № 5. – С. 5-24.
28. Врождённые пороки развития: пренатальная диагностика и тактика / под ред. Б. М. Петриковского, М. В. Медведева, Е. В. Юдиной. – 1-е изд. – М. : РАВУЗДПГ : Реальное время, 1999. – 256 с.
29. Мельникова, Н. А. Пренатальная диагностика порока Арнольда-Киари II типа в сочетании с триплоидией во II триместре у беременной, проживающей в зоне техногенного влияния Горно-химического комбината / Н. А. Мельникова // Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 137-138.
30. Contribution of fetal MR imaging in the evaluation of cerebral ischemic lesions / C. Garel [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2004 Oct. – Vol. 25, N 9. – P. 1563-1568.
31. The use of in utero MRI to supplement ultrasound in the foetus at high risk of developmental brain or spine abnormality / P. D. Griffiths [et al.] // The British Journal of Radiology. – 2012 Nov. – Vol. 85, N 1019. – P. 1038-1045.
32. Fetal central nervous system anomalies: comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis / G. B. Wang [et al.] // Chin. Med. J (Engl). – 2006 Aug. – Vol. 119, N 5. – P. 1272-1277.

Поступила 01.04.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Авраменко Т.В. – д.м.н., профессор, руководитель отделения акушерской эндокринологии и патологии плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Украина;
Шевченко А.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения детской психоневрологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Украина;
Гордиенко И.Ю. – д.м.н., профессор, руководитель отделения медицины плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Украина.

Адрес для корреспонденции: Украина, г.Киев-02192, ул. А. Малышко, 31-106. E-mail: aashevchenko@mail.ru – Шевченко Александр Анатольевич.

© АНИЧКИН В.В., МАРТЫНЮК В.В., 2014

МЕТОД ПЕРИЦИСТЭКТОМИИ С АНТИПАРАЗИТАРНОЙ ОБРАБОТКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ СМЕСЬЮ ГЛИЦЕРИНА И 1-2% РАСТВОРА АЛЬБЕНДАЗОЛА В ДИМЕКСИДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЭХИНОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ

АНИЧКИН В.В., МАРТЫНЮК В.В.

УО «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Цель работы: Разработать новый метод перицистэктомии с антипаразитарной обработкой печеночной ткани смесью глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде в соотношении 2,3:1 при хирургическом лечении эхинококкоза печени.
Методы: В обследование включены 3 пациента с эхинококкозом печени, оперированные за период с 2002 по 2013 гг. При хирургическом лечении эхинококкоза печени выполняли одномоментную эхинококкэктомию с тотальным иссечением фиброзной капсулы (перицистэктомия). Во всех случаях оперативное вмешательство дополнялось интраоперационной антипаразитарной обработкой печеночной ткани смесью глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде в соотношении 2,3:1. В послеоперационном периоде пациентам проводили курс общей химиотерапии альбендазолом из расчета 10-15 мг/кг (максимальная доза 800 мг/сут) в течение 1 месяца и количеством курсов не менее трех.
Результаты и обсуждение: Предложенный метод использован при хирургическом лечении 3 пациентов с эхинококкозом печени. Эффективность обезвреживания зародышевых элементов оценивали путем микроскопии смывов до и после антипаразитарной обработки. Длительность пребывания пациентов в стационаре варьировала от 17 до 18 суток. Пациенты, получавшие сочетанное (хирургическое и химиотерапевтическое) лечение по предложенному методу, имели хорошие и удовлетворительные ближайшие и отдаленные результаты. В наших наблюдениях не отмечены случаи послеоперационных осложнений и летальности. При комплексном обследовании, выполненном через 3 и 6 лет после операции, признаков рецидива не обнаружено.
Заключение: Дополнение перицистэктомии интраоперационным применением антипаразитарной смеси глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде в сочетании с курсом химиотерапии альбендазолом по общепринятой схеме является высокоэффективной комбинацией хирургического и химиотерапевтического методов лечения эхинококкоза печени, которая обеспечивает полное излечение больных и позволяет предупредить развитие послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания.
Ключевые слова: эхинококкоз, перицистэктомия, рецидив, альбендазол.

Abstract.
Objectives. To work out a new method of pericystectomy including antiparasitic treatment of liver tissue with the mixture of glycerol and 1-2% solution of albendazole in dimeksid (ratio 2,3:1) on surgical treatment for hepatic echinococcosis.
Material and methods. 3 patients suffering from hepatic echinococcosis operated on over the period from 2002 to 2013 were included into the study. On surgical treatment for hepatic echinococcosis pericystectomy was performed. In all cases surgery was complemented with the intraoperative antiparasitic treatment of liver tissue with the mixture of glycerol and 1-2% solution of albendazole in dimeksid (ratio 2,3:1). In the postoperative period all patients underwent the course of albendazole general chemotherapy (the dosage was 10-15 mg/kg, the maximum dosage made up 800 mg per day). Each course lasted for 1 month, the number of courses was not less than 3 for each patient.
Results. The suggested method was applied on surgical treatment of 3 patients with hepatic echinococcosis. The effectiveness of decontamination of germinal elements was estimated by means of microscopy of liquid samples from fibrous cavities before and after the antiparasitic treatment. The period of patients' staying in the hospital

varied from 17 to 18 days. The patients who were given the combined treatment (surgical and chemotherapeutic) had good and satisfactory short- and long-term results; there were no relapses of the disease during the period from 3 to 6 years. Cases of postoperative complications and lethality were not observed.
Conclusions. Complementing pericystectomy with the intraoperative application of the antiparasitic mixture of glycerol and 1-2% solution of albendazole in dimeksid coupled with the course of albendazole chemotherapy according to the conventional scheme is a highly effective combination of surgical and chemotherapeutic methods of treatment for hepatic echinococcosis, which assures the complete recovery of patients and allows to prevent the development of postoperative complications and relapses of the disease.
Key words: echinococcosis, pericystectomy, relapse, albendazole.

Эхинококкоз – хронически протекающий зооантропогельминтоз, характеризующийся деструктивным поражением печени, легких и других органов, аллергизацией организма и тяжелыми осложнениями, нередко приводящими к инвалидности и гибели пациентов [1, 2].

Возбудителем эхинококкоза является цепень Echinococcus granulosus, который паразитирует у плотоядных животных. Промежуточные хозяева паразита – человек и сельскохозяйственные животные. При этом человека можно рассматривать в качестве своеобразного биологического тупика в развитии паразита [1, 2].

У человека наиболее часто поражается печень – в 60% случаев, легкие – в 30% случаев, другие органы – в 10% случаев [1, 2].

Из зародыша эхинококка развивается материнская киста (ларвоциста), стенка которой состоит из наружной кутикулярной и внутренней герминативной оболочек. Пузырь заполнен жидкостью, в которой свободно взвешены оторвавшиеся сколексы и выводковые капсулы – так называемый гидатидный песок. Снаружи эхинококковая киста окружена плотной соединительнотканной фиброзной капсулой, несущей защитную функцию, предохраняя паразита от механических повреждений и воздействия факторов иммунной защиты хозяина [1, 2].

Несмотря на заметные успехи в диагностике и лечении эхинококкоза печени, при традиционно применяемых операциях относительно высокими остаются послеоперационная летальность, частота послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания. Учитывая не всегда удовлетворительные результаты лечения эхинококкоза печени, врачи-хирурги испытывают потребность в доступных средствах и методах, обеспечивающих возможность оказания своевременной адекватной помощи таким пациентам [2, 3].

Вероятность рецидива эхинококкоза связана, прежде всего, с тем, что уже до операции протосколексы и ацефалоцисты эхинококка могут находиться в фиброзной капсуле кисты, за ее пределами и даже в ткани печени. Оперативное вмешательство и грубые манипуляции на эхинококковой кисте могут инициировать распространение зародышевых элементов за пределы фиброзной капсулы через существовавшие ранее дефекты и интраоперационные повреждения оболочек кисты, через кровеносные и лимфатические сосуды [3, 4].

Техника выполнения перицистэктомии при эхинококкозе печени во многом остается несовершенной, в частности недостаточно эффективны применяемые способы интраоперационной антипаразитарной обработки печеночной ткани [1, 3, 4].

Высокая токсичность, необходимость длительной экспозиции или недостаточная активность применяемых противоэхинококковых гермицидов требует изыскания новых эффективных и безопасных средств для интраоперационного обеззараживания зародышевых элементов эхинококка, проникших за пределы фиброзной капсулы в ткань печени [1, 3, 4].

Цель работы – разработать новый метод перицистэктомии с антипаразитарной обработкой печеночной ткани смесью глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде в соотношении 2,3:1 при хирургическом лечении эхинококкоза печени.

Методы

В обследование включены 3 пациента с эхинококкозом печени в возрасте от 40 до 43 лет. Соотношение мужчин к женщинам составило 1:0,5.

Размеры эхинококковых кист были соответственно 8, 11 и 12 см в диаметре. В двух

случаях кисты располагались в правой доле печени, в одном случае – в левой доле.

Для выявления и дифференциальной диагностики эхинококкоза печени пациентам выполняли комплексное обследование, включающее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиограмму, УЗИ брюшной полости (рис. 1), компьютерную томографию (рис. 2), определение группы крови и резус-фактора, коагулограмму, осмотр врача-терапевта и других врачей-специалистов по показаниям.

Рисунок 1 – УЗИ. Многокамерная эхинококковая киста печени.

Рисунок 2 – Компьютерная томограмма в аксиальной проекции: эхинококковая киста печени с массивным обизвествлением капсулы (указано стрелкой).

Для постановки диагноза и выявления рецидивов заболевания проводили серологические исследования методом реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) и реакции иммуноферментного анализа (РИФА). Распространенную до последнего времени реакцию Casoni не применяли в связи с малой информативностью и побочными, порой достаточно тяжелыми анафилактическими реакциями.

У всех пациентов диагноз верифицирован морфологическим исследованием операционного материала.

При хирургическом лечении эхинококкоза печени выполняли одномоментную эхинококкэктомию с тотальным иссечением фиброзной капсулы (перицистэктомия).

При перицистэктомии паразитарную кисту выделяют из окружающих тканей и удаляют целиком вместе с фиброзной капсулой. Просвет кисты при этом, как правило, не вскрывается («идеальная» эхинококкэктомия). Поэтому при выполнении этого вида операций отсутствует угроза развития аллергических реакций и диссеминации паразита вследствие попадания содержимого кисты в брюшную полость [3, 4].

Во всех случаях оперативное вмешательство дополнялось интраоперационной антипаразитарной обработкой печеночной ткани смесью глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде в соотношении 2,3:1.

Альбендазол – препарат группы бензимидазола карбамата, антигельминтный препарат широкого спектра действия. Основной механизм действия препарата связан с избирательным подавлением полимеризации бета-тубулина, что ведет к деструкции цитоплазматических микроканальцев клеток кишечного тракта гельминтов. Альбендазол изменяет течение биохимических процессов: подавляет утилизацию глюкозы и тормозит синтез АТФ, блокирует передвижение секреторных гранул и других органелл в мышечных клетках паразитов, обусловливая их гибель. Многочисленные клинические испытания подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость альбендазола [5, 6].

Димексид обладает способностью растворять очень многие неорганические и органические соединения. При растворении в димексиде противопаразитарная активность альбендазола не снижается. Транспортные

свойства димексида позволяют альбендазолу проникать в ткань печени, где могут находиться зародышевые элементы эхинококка. Димексид обладает противовоспалительными свойствами, оказывает противомикробное и противопаразитарное действие, инактивирует гидроксильные радикалы, улучшает течение метаболических процессов в очаге воспаления [7, 8].

Глицерин в составе антипаразитарной смеси выступает в качестве разбавителя, при помощи которого достигается необходимая концентрация альбендазола и димексида. Кроме того глицерин обладает выраженной гермицидной активностью по отношению к зародышевым элементам эхинококка [1].

Таким образом, все компоненты антипаразитарной смеси обладают лечебным действием.

Широкое применение перицистэктомии ограничивается тем, что по мере роста кисты крупные сегментарные и даже долевые сосуды и желчные протоки оказываются все более тесно сращенными с фиброзной капсулой кисты и изолированное отделение их становится затруднительным. Вследствие этого к перицистэктомии прибегают обычно тогда, когда киста расположена близко к поверхности [3, 4].

По нашему мнению, перицистэктомию следует выполнять при краевом и поверхностном расположении паразитарных кист, а также при кальцинозе стенок кисты, в тех случаях, когда возможно тотальное иссечение фиброзной капсулы.

Данный метод противопоказан при локализации эхинококковых кист в области портальных и кавальных ворот, крупных сосудов и желчных протоков, а так же при гиперчувствительности к компонентам антипаразитарной смеси, беременности и лактации, детском возрасте до 6 лет, угнетении костномозгового кроветворения, печеночной недостаточности и циррозе печени.

Техника операции состояла из следующих этапов:

1. Формирование широкого операционного доступа, обеспечивающего возможность манипуляций на печени и ревизию органов брюшной полости.

2. Создание и ограничение оперативного пространства.

3. Отделение от окружающих тканей и удаление паразитарной кисты без вскрытия ее просвета.

4. Осуществление желче- и гемостаза.

5. Антипаразитарная обработка печеночной ткани смесью глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде в соотношении 2,3:1.

6. Дренирование брюшной полости.

При оперативном вмешательстве по поводу эхинококкоза печени выполняли срединную лапаротомию, которая позволяет провести предварительную ревизию органа и определить объем предстоящего вмешательства. Из этого доступа в большинстве случаев легко осуществить манипуляции на левой половине печени. В случае необходимости обзора всего органа доступ можно расширить, произведя дополнительный правый поперечный разрез.

Первой и наиболее важной задачей при хирургическом лечении эхинококкоза является предотвращение рассеивания зародышевых элементов во время операции, что создает предпосылки для развития рецидивов заболевания. Поэтому после лапаротомии и идентификации кисты ее тщательно отграничивали от других органов и свободной брюшной полости салфетками, смоченными смесью глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде в соотношении 2,3:1.

Далее рассекали треугольную и серповидную связки печени и выводили в операционную рану кисту вместе с несущей ее долей печени. Рассекали фиброзную оболочку печени вблизи наружной оболочки кисты и поэтапно отделяли кисту от окружающей паренхимы. Мелкие сосуды и (или) желчные протоки, проходящие в толще фиброзной капсулы, пересекали и перевязывали. Более крупные сосуды и желчные протоки отделяли от капсулы кисты, стараясь не повредить стенки.

В процессе перицистэктомии возможно повреждение сосудов. Для уменьшения кровопотери пережимали печеночно-дуоденальную связку на период, пока поврежденные сосуды не были захвачены зажимом и перевязаны.

После удаления эхинококковой кисты раневую поверхность печени обрабатывали с помощью электрокоагуляции или плазменного скальпеля с предварительным наложением гемостатических и механических швов.

Далее производили антипаразитарную обработку печеночной ткани марлевыми тампонами, обильно смоченными смесью глицери-

на и 1-2% раствора альбендазола в димексиде в соотношении 2,3:1 с экспозицией 7-10 минут.

Брюшную полость дренировали трубчатыми дренажами. Лапаротомную рану ушивали послойно.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводили курс общей химиотерапии альбендазолом из расчета 10-15 мг/кг (максимальная доза 800 мг/сут) в течение 1 месяца и количеством курсов не менее трех.

При назначении химиотерапии с учетом ее возможных осложнений всем пациентам с эхинококкозом до начала химиотерапии и в период ее проведения исследовали периферическую кровь (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, СОЭ), определяли биохимические показатели (общий белок, йодная и тимоловая пробы, билирубин, холестерин, В-липопротеиды, белковые фракции, глюкоза, мочевина), при необходимости проводили коррекцию лечения.

Результаты и обсуждение

Метод перицистэктомии с антипаразитарной обработкой печеночной ткани смесью глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде в соотношении 2,3:1 использован при хирургическом лечении 3 пациентов с эхинококковыми кистами печени (Рационализаторское предложение № 1167 от 25.06.2013 «Способ перицистэктомии с антипаразитарной обработкой печеночной ткани жидкой лекарственной формой альбендазола у пациентов с эхинококкозом печени»).

Эффективность обезвреживания зародышевых элементов оценивали путем микроскопии смывов до и после антипаразитарной обработки.

При микроскопии смыва из ложа удаленной кисты до обработки смесью глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде в соотношении 2,3:1 выявляли жизнеспособные протосколексы эхинококка (рис. 3).

После антипаразитарной обработки смесью глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде в соотношении 2,3:1 с экспозицией 7-10 минут в смыве из ложа удаленной кисты обнаруживали погибшие и разрушенные зародышевые элементы эхинококка (рис. 4).

Длительность пребывания пациентов в стационаре составила соответственно 17, 17 и 18 суток.

Пациенты, получавшие сочетанное (хирургическое и химиотерапевтическое) лечение по предложенному методу, имели хорошие и удовлетворительные ближайшие и отдаленные результаты. В наших наблюдениях не отмечены случаи послеоперационных осложнений и летальности. При комплексном обследовании, выполненном через 3 и 6 лет после операции, признаков рецидива не обнаружено.

В настоящем исследовании установлено, что обработка печеночной ткани смесью глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде

Рисунок 3 – Протосколексы эхинококка до начала воздействия антипаразитарного агента. Округлая форма, выраженные известковые тельца протосколексов. Нативный микропрепарат. Ув. х60.

Рисунок 4 – Протосколексы эхинококка через 7 минут от начала воздействия антипаразитарного агента. Фрагментация и гибель протосколексов. Нативный микропрепарат. Ув. х60.

в соотношении 2,3:1 с экспозицией 7-10 минут обеспечивает надежность антипаразитарной обработки и не оказывает какого-либо побочного действия на организм пациента.

Заключение

Опыт применения нового метода перицистэктомии с антипаразитарной обработкой печеночной ткани смесью глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде у пациентов с эхинококкозом печени позволяет полагать, что он может быть альтернативой традиционному лечению.

Предложенный метод является простой и высокоэффективной комбинацией хирургического и химиотерапевтического методов лечения эхинококкоза печени.

Сущность предложенного метода заключается в дополнении перицистэктомии интраоперационным применением антипаразитарной смеси глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде в сочетании с курсом химиотерапии альбендазолом по общепринятой схеме.

Возможность антигельминтного воздействия на зародышевые элементы эхинококка, проникшие за пределы фиброзной капсулы в ткань печени, значительно повышает эффективность лечения.

Применение разработанной методики обеспечивает полное излечение пациентов, сокращает сроки лечения на 4-5 суток, позволяет предупредить развитие послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания.

Доступность и безопасность компонентов антипаразитарной смеси обеспечивает широкие перспективы предложенного метода в хирургии эхинококкоза печени.

На наш взгляд, одним из путей совершенствования лечебно-диагностического алгоритма при эхинококкозе является расширение комплекса используемых лабораторных и инструментальных методов исследования. Хирургическое лечение пациентов с эхинококковыми кистами печени должно проводиться в специализированных центрах, где доступны современные методы обследования (КТ, МРТ, серологические исследования), имеется современное оснащение и подготовлены высококвалифицированные кадры.

Литература

1. Эхинококкоз: современный взгляд на состояние проблемы / П. С. Ветшев, Г. Х. Мусаев // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 111-117.
2. Eckert, J. Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern / J. Eckert, P. Deplazes // Clinical Microbiology Reviews. 2004. – Vol. 17, № 1. – P. 107-135.
3. Dziri, C. Treatment of hydatid cyst of the liver: where is the evidence? / C. Dziri, K. Haouet, A. Fingerhut // World J. Surg. – 2004. – № 8. – P. 731–736.
4. Surgical therapy of cystic echinococcosis of the liver / H. Bektas [et al.] // Zentralbl. Chir. – 2001. – Vol. 126. – № 5. – P. 369-373.
5. Химиотерапия эхинококкоза / Ю. Л. Шевченко [и др.] // Анналы хирургии. – 2005. – № 2. – С. 15-20.
6. Horton, J. Albendazole for the treatment of echinococcosis / J. Horton // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 205-207.
7. Макшанов, И. Я. Димексид в системе комплексной терапии острого перитонита / И. Я. Макшанов, А. А. Полынский, Ю. Г. Лукашевич // XII съезд хирургов Республики Беларусь : материалы съезда. – Минск, 2002. – Ч. 1. – С. 82-85.
8. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : в 2 т. / М. Д. Машковский. – 14-е изд. – М. : Новая волна, 2004. – Т. 1. – 540 с.

Поступила 11.02.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Аничкин В.В. – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней №3 с курсом сердечно-сосудистой хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет»;
Мартынюк В.В. – ассистент кафедры хирургических болезней №3 с курсом сердечно-сосудистой хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5, УО «Гомельский государственный медицинский университет», кафедра хирургических болезней №3 с курсом сердечно-сосудистой хирургии. Тел. моб.: 8 (044) 710-21-82, e-mail: vas.martinuck@yandex.ru - Мартынюк Василий Владимирович.

© МАЛЯРЧУК А.П., СОКОЛОВА Т.В., 2014

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЧЕСОТКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МАЛЯРЧУК А.П., СОКОЛОВА Т.В.

Медицинский институт усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», Российская Федерация

Резюме.
Исследование базируется на результатах мониторирования раздела «Лабораторная диагностика чесотки» Приказа № 162 от 24.04.2003 «Об утверждении Отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Чесотка». Исследование проводилось методом анонимного анкетирования дерматовенерологов с использованием авторского варианта анкеты. Участвовали 319 дерматовенерологов из 50 городов и 6 Федеральных округов РФ. При оценке результатов дерматоскопии использован многолетний опыт работы авторов с больными чесоткой. Качество лабораторной диагностики чесотки в РФ не отвечает требованиям МЗ РФ. Ее применяют в целом 83,1% врачей, при этом постоянно 57,8% и только 29,5% всегда подтверждают клинический диагноз лабораторно. Приоритетными методами лабораторной диагностики чесотки являются соскоб с использованием щелочи (56,6%) и извлечение клеща иглой (31,7%). Лабораторная диагностика в 3/4 случаев выполняется с участием врача и лаборанта, при этом диагноз подтверждается в 63,2%. Дерматоскопию применяют только 38,2% дерматологов. Причины ее редкого использования: отсутствие дерматоскопов (69%), неумение работать с ними (10,2%) и игнорирование врачами данного метода (20,8%). Методом дерматоскопии выявляется ходов на 27% больше, чем при осмотре без оптических приборов. Частота обнаружения клещей в интактных чесоточных ходах (97%), фолликулярных папулах (21%) и везикулах (32%) неоднозначна. Методом дерматоскопии ходов, приуроченных к пустулам, выявлено их больше на 66,1%, к везикулам – на 36,4%, при типичных ходах – на 12,7%. Показана эффективность дерматоскопии при различных вариантах чесотки – типичная, осложненная, норвежская, без ходов.
Ключевые слова: многоцентровое исследование, чесотка, лабораторная диагностика, эффективность, дерматоскопия.

Abstract.
The research is based on the results of the study of the section «Laboratory diagnosis of scabies» of the order №162 dated 24.04.2003 «On approval of industry standard «Treatment Protocol. Scabies». The study was conducted by anonymous survey of dermatovenerologists using copyright version of the questionnaire. 319 dermatovenerologists from 50 cities and six federal districts of the Russian Federation participated in it. On assessing the results of dermatoscopy long experience of the authors' work with patients suffering from scabies was used. The quality of laboratory diagnosis of scabies in Russia does not meet the requirements of the Russian Ministry of Health. On the whole it is used by 83,1% of doctors, constantly by 57,8% of them and only 29,5% always confirm the clinical diagnosis laboratorially. Priority methods of laboratory diagnosis of scabies are scraping with the use of an alkali (56,6%) and mite extraction with a needle (31,7%). Laboratory diagnosis in 3/4 of cases is performed with the participation of a doctor and a laboratory assistant, the diagnosis being confirmed in 63,2% of cases. Only 38,2% of dermatologists use dermatoscopy. The reasons for its rare use are: absence of dermatoscopes (69%), inability to work with them (10,2%) and ignoration of this method by physicians (20,8%). Dermatoscopy method helps to detect by 27% more scabious passages than during the inspection without the use of optical devices. The frequency of scabies mites detection in intact scabious passages (97%), follicular papules (21%) and vesicles (32%) is multivalued. Dermatoscopy detects more scabious passages, related to vesicles (by 36,4%) and pustules (by 66,1%). The effectiveness of dermatoscopy in different variants of scabies: typical, complicated, Norwegian and without passages has been shown.
Key words: multicenter research, scabies, laboratory diagnosing, efficacy, dermatoscopy.

Чесотка относится к группе заболеваний, при которых лабораторное подтверждение диагноза является обязательным.

Целью настоящего исследования явилась оценка качества лабораторной диагностики чесотки в РФ: частота использования, приоритеты методов, участие врачей и лаборантов, эффективность, оценка диагностической значимости дерматоскопии.

Методы

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИУВ ФГБОУ ВПО "МГУПП". Статистические данные об использовании лабораторной диагностики чесотки в РФ получены из отчетов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья» Российской академии медицинских наук за 2011 год (официальный сайт http://www.nriph.ru).

Мониторирование раздела «Лабораторная диагностика чесотки» Приказа № 162 от 24.04.2003 «Об утверждении Отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Чесотка» проводилось методом анонимного анкетирования дерматовенерологов с использованием авторского варианта анкеты «Оценка практической реализации Приказа №162 от 24.04.2003». В исследовании приняло участие 319 дерматовенерологов из 50 городов и 6 Федеральных округов РФ.

Объективные данные об эффективности лабораторной диагностики чесотки, выполненной различными специалистами, получены во время посещения КВД Московской области и ЛПУ Министерства обороны РФ при плановых выездах с целью оказания практической помощи на местах. В состав комиссии входили специалисты Московского областного ККВД. В исследовании приняло участие 13 врачей и 8 лаборантов. Обследовано 38 больных чесоткой.

Клинический раздел работы выполнен на базе госпиталя РВСН (г. Одинцово Московской области), Медицинского центра Минобороны России (г. Химки Московской области) и многопрофильных клиник «Астери-МЕД» (Москва). Под наблюдением находилось 234 больных чесоткой в возрасте от 11 до 82 лет, мужчин 195 (83,3%), женщин 39 (16,7%). Выявлено 2088 чесоточных ходов.

Для дерматоскопии использовали бинокулярный микроскоп МБС-10, цифровой микроскоп «Webbers digital microscope f-2cn» с увеличением 50-200 крат, цифровую фотокамеру «Canon digital ixus 960 is» с разрешением 12,1 мп. Для улучшения визуализации чесоточных ходов применен метод масляной витропрессии с минеральным маслом, адаптированный авторами применительно к диагностике чесотки. Цифровая фотодерматоскопия использовалась для изучения на экране монитора компьютера изображения чесоточных ходов.

Результаты и обсуждение

Работа включала несколько этапов:

1. Оценка качества лабораторной диагностики чесотки в РФ путем изучение отчетов Федерального Государственного бюджетного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья» РАМН (официальный сайт http://www.nriph.ru) о деятельности дерматовенерологической службы за 2011 год.

2. Анализ результатов анкетирования дерматовенерологов РФ с использованием данных анонимных анкет «Оценка практической реализации Приказа № 162 от 24.04.2003 "Об утверждении Отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Чесотка». В исследовании приняло участие 319 дерматовенерологов из 6 Федеральных округов и 50 городов РФ (2011-2013 гг.).

3. Оценка эффективности различных подходов к лабораторной диагностике чесотки:

– исследование материала врачом;

– исследование материала лаборантом после маркировки места соскоба врачом;

– исследование материала лаборантом, самостоятельно выбирающим место соскоба.

4. Оценка диагностической значимости дерматоскопии при различных вариантах течения чесотки и клинических разновидностях чесоточных ходов.

1 этап. По данным отчета Федерального Государственного бюджетного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья» РАМН о деятельности дерматовенерологической службы за 2011 г. для лабораторной диагностики чесотки в РФ используют микроскопический метод и дерматоскопию. Частота их приме-

Рисунок 1 – Частота применения микроскопического метода и дерматоскопии для диагностики чесотки в Российской Федерации в 2011 г.

нения у 71001 зарегистрированного больного чесоткой представлена на рисунке 1.

Микроскопический метод для диагностики чесотки использован у 3/4 (77,6%) больных, а метод дерматоскопии – только в 11% случаев. Однако эти данные не позволяют оценить число подтвержденных лабораторно случаев заболевания. С другой стороны, это указывает, что метод дерматоскопии используется крайне редко.

2 этап. Анализ результатов анонимного анкетирования 319 дерматовенерологов из различных регионов РФ в 2011-2013 гг. позволил получить более информативные данные о качестве лабораторной диагностики чесотки. Лабораторную диагностику для подтверждения диагноза применяют 265 (83,1%) врачей. Среди них более половины (153 или 57,7%) специалистов делают это практически всегда, более четверти (71 или 26,8%) – периодически и (41 или 15,4%) – редко.

На рисунке 2 представлена частота использования специалистами различных методов диагностики чесотки. В КВД врачи и лаборанты отдают предпочтение методу соскоба высыпаний с использованием щелочи (150 или 56,6%). Извлечение клеща иглой используют треть (84 или 31,7%) специалистов, а соскоб в молочной кислоте около четверти (63 или 23,8%). Следует отметить, что 23,4% врачей использовали разные методы диагностики в зависимости от клинической ситуации.

Эффективность всех методов диагностики чесотки представлена на рисунке 3. Практически всегда клеща обнаруживали только треть (94 или 35,5%) специалистов, выполнявших исследование, периодически – около половины (115 или 43,4%) и более 1/5 (56 или 21,1%) – редко. Иными

Рисунок 2 – Частота использования дерматологами различных методов диагностики чесотки (%).

Рисунок 3. Эффективность лабораторного метода диагностики чесотки (n=265, %).

словами, клинический диагноз одним из лабораторных методов всегда подтверждали только 94 (29,5%) из 319 респондентов.

Оценен вклад врачей и лаборантов дерматовенерологической службы РФ в проведении лабораторной диагностики чесотки (рис. 4). В 3/4 случаев (200 или 75,5%) лаборант производил забор материала из очагов, отмеченных врачом; в 1/5 (55 или 20,8%) – лаборант проводит все исследование самостоятельно, реже (44 или 16,6%) врач сам осуществлял забор материала, который направлял в лабораторию. Участие врачей без лаборанта было минимальным (7 или 2,6%).

3 этап. Объективные данные об эффективности лабораторной диагностики чесотки, выполненной различными специалистами, представлены на рисунке 5. Существенно, что клинический диагноз чесотки практически всегда (92,1%) лабораторно подтверждался при выполнении исследования врачом без участия лаборанта. Однако при большой нагрузке на амбулаторном приеме в государственных учреждениях врач не имеет возможности самостоятельно проводить лабораторное исследование. Это более приемлемо для стационаров и частных клиник, где врач может неоднократно повторять исследования до получения положительного результата. В 2/3 (63,2%) случаев диагноз лабораторно подтверждался при соскобе лаборантом высыпаний, отмеченных врачом. Существенно, что при предварительной маркировке врачом нескольких мест для забора материала, лаборант может проводить исследования неоднократно в присутствии больного до получения положительного результата. При заборе материала лаборантом без участия врача положительный результат регистрировался менее, чем в трети (28,9%) случаев.

4 этап. Одним из современных методов диагностики чесотки является дерматоскопия. Ранее нами установлено, что положительный результат при типичной чесотке методом дерматоскопии регистрировался в 100% случаев, при чесотке без ходов – в 32%.

По данным анонимного анкетирования изучена частота использования метода дерматоскопии дерматологами РФ (рис. 6). Установлено, что только 122 (38,2%) дерматовенерологов выполняют дерматоскопию при чесотке. Остальные 2/3 (61,8% или 197) ее не применяют. Существенно, что из 122 дерматологов, считающих метод дерматоскопии необходимым, только 34 (28%) имели стандартные

Рисунок 4 – Вклад врачей и лаборантов в проведение лабораторной диагностики чесотки (%).

Рисунок 5 – Эффективность лабораторной диагностики чесотки, выполненной врачами/лаборантами (%).

дерматоскопы, а остальные 88 (72%) использовали различные оптические приспособления.

Дерматоскопию для диагностики чесотки не использовали по различным причинам (рис. 7). Большая часть специалистов (136 или 69%) отметила отсутствие дерматоскопов в их лечебных учреждениях, 10,2% (20) не владели методикой исследования. В тоже время 20,8% (41) врачей указали, что не считают необходимым применять этот метод, несмотря на его регламентацию существующим Приказом.

Нами также дана количественная оценка диагностической значимости дерматоскопии при различных клинических вариантах течения заболевания и при клинических разновидностях чесоточных ходов.

Обследовано 234 больных. Методом дерматоскопии исследовано 2088 чесоточных хода. Число ходов на больных колебалось от 0 (чесотка без ходов) до нескольких сотен (скабиозная эритродермия, норвежская чесотка). При использовании дерматоскопии выявлено чесоточных ходов на 27% больше, чем при объективном осмотре без оптических приборов. Это связано с тем, что короткие ходы на начальной стадии формирования и старые полуразрушенные ходы плохо видны невооруженным глазом.

Оценена частота обнаружения клещей на различных стадиях развития в интактных чесоточных ходах, фолликулярных папулах на туловище и конечностях, везикулах на кистях. Частота выявления возбудителя составила 97% (рис. 8), 21% (рис. 9), 32% (рис. 10) соответственно.

Многолетний опыт работы с больными чесоткой свидетельствует, что методом дерматоскопии чесоточные ходы без труда практически всегда можно выявить при типичной чесотке, чесотке со скабиозной лимфоплази-

Рисунок 6 – Частота использования метода дерматоскопии дерматологами РФ (%).

Рисунок 7 – Причины неиспользования дерматоскопии дерматовенерологами РФ (%).

ей кожи, чесотке «инкогнито», осложненной чесотке. При типичной чесотке ходы обнаруживаются на местах их излюбленной локализации (кисти, запястья, стопы) (рис. 11). При чесотке со скабиозной лимфоплазией следует помнить, что лентикулярные папулы в преобладающем большинстве случаев возникают при распространенном процессе и локализуются на ягодицах, животе, в аксилярных областях, на половых органах мужчин, а типичные чесоточные ходы, как и в первом случае, – на кистях, запястьях и стопах. При чесотке «инкогнито» чесоточные ходы надо искать в типичных местах и помнить, что они немногочисленны. При чесотке, осложненной вторичной пиодермией, чесоточные ходы приурочены к стафилококковому импетиго и пролегают в их покрышке. В этом случае самка клеща обнаруживается значительно реже, т.к. клещи быстро погибают. Для получения положительного результата необходимо искать типичные ходы или внимательно обследовать кожу вокруг импетиго, т.к. там может сохраняться погибшая самка (рис. 12). При скабиозной эритродермии и норвежской чесотке чесоточные ходы располагаются по всему кожному покрову, и их число достигает нескольких сотен (рис. 13).

Рисунок 8 – Контактная иммерсионная дерматоскопия (ув. х 200) интактного чесоточного хода на запястье: самка чесоточного клеща (а), яйца (б).

Рисунок 9 – Контактная иммерсионная дерматоскопия (ув. х 200) фолликулярной папулы на коже туловища: самка чесоточного клеща (а).

Рисунок 10 – Контактная иммерсионная дерматоскопия (ув. х 50) везикулы на коже кисти: самка чесоточного клеща (а).

Проведен сравнительный анализ частоты выявления типичных чесоточных ходов и их реактивных вариантов при осмотре пациента без использования оптических приборов и с использованием дерматоскопии. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Методом дерматоскопии типичных чесоточных ходов выявлено на 12,7% больше, ходов, приуроченных к везикулам, – на 36,4% больше, а к пустулам – на 66,1% больше. Иными словами, диагностическая значимость дерматоскопии возрастает при наличии чесоточных ходов, приуроченных к экссудативным морфологическим элементам, особенно к пустулам.

Заключение

Данные официальной статистики МЗ РФ свидетельствуют, что микроскопический метод для диагностики чесотки используется у 3/4 (77,6%) больных, а метод дерматоскопии – только в 11% случаев. В лечебных учреждениях отдают предпочтение методу соскоба высыпаний с использованием щелочи (56,6%), реже используют соскоб с молочной кислотой (23,8%), хотя последний регламентирован Приказом МЗ РФ № 162 от 2003 г. Лабораторную диагностику чесотки применяют 83,1% врачей, из них 3/4 (78,9%) – всегда или пери-

Рисунок 11 – Дерматоскопия (ув. х 50) кожи кисти: самка чесоточного клеща (а).

Рисунок 12 – Дерматоскопия (ув. х 200) кожи кисти: погибшая самка чесоточного клеща (а), образование пустулы.

Рисунок 13 – Чесоточные ходы на лице при скабиозной эритродермии: а - чесоточные клещи в ходах.

Таблица 1 – Выявление чесоточных ходов у больных чесоткой без и с использованием дерматоскопии (N=217)

Характеристика ходов	Метод диагностики чесоточных ходов				Отличие
	Визуально		Дерматоскопия		
	Абс.	%	Абс.	%	
Типичные	1094	87,3	1253	100,0	> на 12,7%
Ходы, приуроченные к везикулам	413	63,6	649	100,0	> на 36,4%
Ходы, приуроченные к пустулам	63	33,9	186	100,0	> на 66,1%

одически. Только 29,5% дерматологов клинический диагноз во всех случаях подтверждают с использованием лабораторных методов. В 3/4 случаев (75,5%) практика лабораторной диагностики представлена участием врача и лаборанта – первый отмечает место забора материала, второй – производит его забор и микроскопию. Сравнительный анализ эффективности лабораторной диагностики врачом и лаборантом показал, что при заборе материала врачом положительный результат получен в 92,1% случаев, врачом и лаборантом – в 63,2%, только лаборантом – в 28,9%. Оценка диагностической значимости дерматоскопии в РФ показала, что ее применяют только 38,2% дерматологов, среди которых только 28% используют стандартные дерматоскопы. Причинами редкого использования дерматоскопии является отсутствие дерматоскопов (69%), не умение работать с ними (10,2%) и игнорирование врачами данного метода (20,8%).

Количественная оценка диагностической значимости дерматоскопии при различных вариантах течения чесотки и клинических разновидностях чесоточных ходов показала, что при использовании дерматоскопии выявляется чесоточных ходов на 27% больше, чем при объективном осмотре без оптических приборов. Частота обнаружения клещей на различных стадиях развития в интактных чесоточных ходах (97%), фолликулярных папулах (21%) и везикулах (32%) неоднозначна. Для чесоточных ходов этот показатель зависит от клинического варианта чесотки и разновидности чесоточных ходов. Методом дерматоскопии ходов, приуроченных к пустулам, выявлено их больше на 66,1%, к везикулам – на 36,4%, при типичных ходах – на 12,7%. Иными словами, диагностическая значимость дерматоскопии возрастала при наличии чесоточных ходов, приуроченных к экссудативным морфологическим элементам, особенно к пустулам.

Поступила 12.12.2013 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Малярчук А.П – к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», Российская Федерация;
Соколова Т.В. – д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», Российская Федерация.

Адрес для корреспонденции: 125080, Москва, Волоколамское ш., 11. Тел.раб.: 8-499-750-07-00, e-mail: stv_morf2005@mail.ru – Соколова Татьяна Вениаминовна.

© ВЕЛИЧИНСКАЯ О.Г., 2014

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА К АЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ

ВЕЛИЧИНСКАЯ О.Г.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Цель исследования – оценить влияние различных форм хронической крапивницы на качество жизни пациентов, страдающих данным заболеванием.
Материалы и методы. Нами проведено исследование качества жизни 100 пациентов с различными формами хронической крапивницы в возрасте от 18 до 60 лет, получавших лечение в аллергологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница», с помощью русскоязычной версии опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» (CU - Q2oL). В исследовании участвовали 7 пациентов с дермографической крапивницей (6 женщин и 1 мужчина), возраст составил 35 (25-53) лет, 32 человека с холодовой крапивницей (26 женщин и 6 мужчин) в возрасте 49 (38,5 - 52) лет, 61пациент с хронической неуточненной крапивницей (52 женщины и 9 мужчин) в возрасте 42 (28 - 51) года.
Результаты исследования. Было выявлено, что у всех пациентов, страдающих хронической крапивницей, снижена субъективная оценка состояния своего здоровья, по всем шкалам специфического опросника. Качество жизни, в наибольшей степени, было снижено у пациентов с хронической неуточненной крапивницей.
Заключение. Улучшение качества жизни пациентов должно рассматриваться как одна из главных задач проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии. Русскоязычная версии опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» может использоваться не только для оценки качества жизни пациентов с хронической крапивницей, а также для оценки в динамике эффективности проводимого лечения, подбора дифференцированных, учитывающих индивидуальные особенности методик лечения.
Ключевые слова: хроническая крапивница, холодовая крапивница, физическая крапивница, дермографическая крапивница, качество жизни.

Abstract.
Objectives. To estimate the influence of various forms of chronic urticaria on life quality of patients, suffering from this disease.
Material and methods. By means of the Russian version of «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» (CU - Q2oL) we conducted the research of life quality of 100 patients with various forms of chronic urticaria aged 18-60 years receiving treatment in the Vitebsk regional clinical hospital. 7 patients with dermographic urticaria (6 women and 1 man), whose mean age made up 35 (25-53) years, 32 persons with cold urticaria (26 women and 6 men) at the mean age of 49 (38,5 - 52) years, 61 patients with chronic not specified urticaria (52 women and 9 men) at the mean age of 42 (28 - 51) years participated in the research.
Results. It has been revealed that in all patients suffering from chronic urticaria subjective evaluation of their health condition according to all scales of a specific questionnaire is lowered. Life quality, to the greatest extent, was lowered in patients with chronic not specified urticaria.
Conclusions. Improvement of patients' life quality should be considered as one of the main tasks of the provided medicinal and nonmedicinal therapy. Russian version of «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» can be used not only for estimation of life quality of patients with chronic urticaria, but also for estimation in dynamics of the efficacy of the given treatment, selection of the differentiated techniques of treatment with their special features taken into account.
Key words: chronic urticaria, cold urticaria, physical urticaria, dermographic urticaria, quality of life.

Крапивница гетерогенная – группа заболеваний или синдром, основным проявлением которого является волдырь. У 50% пациентов крапивница сопровождается ангиоотеком (отеком Квинке). Хроническая крапивница/ангиотек – это состояние, когда признаки заболевания появляются ежедневно или почти ежедневно и сохраняются более 6 недель [1, 2].

Распространенность хронической крапивницы в общей популяции - 0,1-5%. Хроническую крапивницу более чем в 2 раза чаще диагностируют у женщин среднего возраста, что обусловлено увеличением частоты у них дисгормональных и нейроэндокринных нарушений. Почти у 40% пациентов с крапивницей симптомы заболевания сохраняются в последующие 10 лет [3].

Крапивница и ангиоотек являются довольно распространенными заболеваниями и занимают второе место после бронхиальной астмы и поллиноза [4].

Проводимые ранее исследования пациентов с хронической крапивницей выявили серьезные нарушения сна, социальную изоляцию, измененную эмоциональную сферу, проблемы на работе, в семье, связанные как с самим заболеванием, так и с проводимым лечением. Качество жизни – степень комфортности пациента как внутри себя, так и в рамках общества. Это комплексное понятие, включающее экономические, психосоциальные и медицинские аспекты. В современной медицине оценка качества жизни является необходимой частью ведения пациентов. Снижение качества жизни пациентов с хронической крапивницей сравнимо с таковым при ишемической болезни сердца [5].

Так как по определению ВОЗ, здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических недостатков, успешное лечение пациента не должно ограничиваться восстановлением только физического здоровья, без учета психосоциального фактора [6, 7]. Качество жизни во многом определяется состоянием здоровья человека. Причем хронические заболевания приводят к хронической форме стресса. Необходимость постоянного приема лекарственных средств, клинические проявления заболевания, социальная дезадаптация приводят к ограничениям повседневной жизнедеятельности пациента, снижается уровень удовлетворенности жизнью. В связи с этим изучение качества жизни, связанного со здоровьем, является, в настоящее время одним из наиболее актуальных направлений в медицине. Клиницисты всегда признавали негативное влияние крапивницы на жизнь человека, но лишь недавно осознали, что оценка качества жизни является частью ведения пациента. Хроническая крапивница приводит к существенному снижению качества жизни: необходимости диетического питания, выбору определенной одежды, температурного режима, отказа от косметических средств, выбора места для отдыха, ограничения межличностных контактов из-за смущения, подавленности, вызванных состоянием кожных покровов [8].

Для оценки качества жизни существует множество анкет, опросников, индексов. Они подразделяются на неспецифические (не зависящие от нозологической формы заболевания), и специфические (для определенной группы заболеваний). Наиболее информативными и удобными для применения считаются специфические опросники [7, 9].

Как в зарубежной, так и в отечественной литературе последние годы все реже встречается термин «идиопатическая крапивница», чаще встречается термин «хроническая крапивница», который и мы будем использовать в дальнейшем [10].

Цель нашего исследования – оценить влияние различных форм хронической крапивницы на качество жизни пациентов, страдающих данным заболеванием.

Методы

В исследовании участвовали 100 пациентов аллергологического отделения УЗ Витебской областной клинической больницы с различными формами хронической крапивницы (84 женщины, 16 мужчин) в возрасте от 18 до 60 лет.

Обследовали 7 пациентов с дермографической крапивницей (6 женщин и 1 мужчина), возраст составил 35 (25-53) лет, 32 человека с холодовой крапивницей (26 женщин и 6 мужчин) в возрасте 49 (38,5 - 52) лет, 61пациента с хронической неуточненной крапивницей (52 женщины и 9 мужчин), в возрасте 42 (28 - 51) года.

Диагноз дермографической, холодовой и хронической неуточненной крапивницы был выставлен в соответствии с международ-

ными рекомендациями на основании жалоб, анамнеза заболевания, клинической картины, лабораторных данных и специфических диагностических тестов (установления феномена дермографизма путем штрихового раздражения кожи шпателем, холодового теста с кубиком льда), пациентам с хронической неуточненной крапивницей была выполнена проба с аутосывороткой. Сопутствующая патология щитовидной железы (узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит) наблюдалась у 2 человек с дермографической крапивницей, у 6 пациентов с холодовой крапивницей и у 16 с хронической неуточненной крапивницей. Фиброгастродуоденоскопия была выполнена 71 пациенту, и у 68 обследованных была выявлена различная патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, острая язва, гастропатия), Helicobacter pylori был выявлен у 13 человек.

До начала лечения (во время первого визита), после получения письменного информированного согласия на участие в исследовании, пациенты заполняли русскоязычную версию итальянского опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» (CU - Q2oL). Процедура заполнения опросника занимала около десяти минут и проводилась без вмешательства медицинского персонала и третьих лиц для исключения искажения результатов исследования.

Опросник «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» содержит 23 вопроса, которые объединены авторами в 6 шкал: зуд (2 вопроса), припухлость (2 вопроса), влияние на качество повседневной жизни (6 вопросов), проблемы со сном (5 вопросов), ограничения (3 вопроса), влияние на внешний вид обследуемого (5 вопросов) [7, 9, 11].

Шкала «зуд и высыпания» отражает субъективные ощущения зуда и интенсивность уртикарий на коже, является наиболее специфичной для оценки активности хронической крапивницы. Снижение показателя шкалы «отечность губ и глаз» является признаком наличия отека Квинке у данного обследуемого. Шкала «качество повседневной жизни» отражает уровень удовлетворения своей повседневной жизнью (прогулками на свежем воздухе, профессией, работой по дому, общественной жизнью, спортом и др.). Шкала «проблемы со сном» показывает, как сильно крапивница нарушает сон пациента, и нуждается ли он в назначении препаратов, улучшающих сон. Шкала «ограничения» отражает влияние крапивницы на питание, настроение и физическую активность обследуемых. Шкала «внешний вид» указывает, насколько субъективно заболевание влияет на внешний вид обследуемого пациента, ограничивает ли его в выборе косметики и средств по уходу за кожей, влияет ли на выбор материала одежды [12].

Для оценки результатов анкетирования была использована 5-балльная шкала Ликерта.

Число баллов варьировало от 1 до 5:

1 балл – очень сильно / всегда;

2 балла – сильно / очень часто;

3 балла – иногда / умеренно;

4 балла – очень редко / незначительно,

5 баллов – отсутствие симптомов или ограничений;

Ответ «неактуально» оценивался в 0 баллов.

Если пропущено более половины вопросов шкалы, то суммарный балл по данной шкале не учитывался.

Полученный результат по каждой отдельной шкале (от 0 до 100) отражает процентное отношение к максимально возможному результату (т.е. более высокий показатель – более высокий уровень качества жизни) [7, 9].

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась на ПЭВМ с использованием пакета статистических программ MS Exel, Statsoft Statistica 7. При обработке полученных данных использовались методы непараметрической статистики, количественные переменные были представлены в виде медианы (Me), нижним и верхними квартилями [LQ-UQ], для сравнения независимых переменных использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных было выявлено, что у всех пациентов с хронической крапивницей значительно снижено качество жизни по всем шкалам специфической русскоязычной версии итальянского опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» (табл. 1).

При сравнении качества жизни пациентов с различными формами хронической кра-

Таблица 1– Показатели качества жизни пациентов с различными формами хронической крапивницы

Форма крапивницы / Показатель качества жизни	Дермографическая крапивница Me [LQ-UQ] (n = 7)	Холодовая крапивница Me [LQ-UQ] (n = 32)	Хроническая неуточненная крапивница Me [LQ-UQ] (n = 61)
Интенсивность зуда и высыпаний	38 (25 - 63)	44 (31,5 - 64)	38 (25 - 50)
Припухлость	100 (75 - 100)	75 (50 - 100)	63 (38 - 100)
Качество повседневной жизни	58 (54 - 75)	58 (42 - 83)	38 (25 - 63)
Качество сна	50 (35 - 75)	55 (35 - 62,5)	50 (40 - 60)
Ограничения	58 (50 - 67)	67 (46 - 79)	50 (42 - 67)
Внешний вид	65 (45 - 70)	67,5 (52,5 - 85)	65 (50 - 75)
Общий балл	54 (50 - 67)	61 (51,5 - 72)	53 (40 - 63)

Таблица 2 – Сравнение качества жизни пациентов с различными формами хронической крапивницы

Показатель	Группы сравнения		
	Хроническая неуточненная крапивница / холодовая крапивница	Дермографическая крапивница / холодовая крапивница	Дермографическая крапивница / хроническая неуточненная крапивница
Интенсивность зуда и высыпаний	P = 0,06	P = 0,58	P = 0,54
Припухлость	P = 0,33	P = 0,09	P = 0,03*
Качество повседневной жизни	P = 0,005*	P = 0,91	P = 0,12
Качество сна	P = 0,73	P = 0,88	P = 0,73
Ограничения	P = 0,03*	P = 0,51	P = 0,49
Внешний вид	P = 0,53	P = 0,26	P = 0,33
Общий балл	P = 0,02*	P = 0,55	P = 0,33

Примечание: сравнение между группами проведены по критерию Манна - Уитни;* P<0,05.

пивницы было выявлено, что достоверно ниже показатели шкал «качество повседневной жизни», «ограничения» и общий показатель у пациентов с хронической неуточненной крапивницей (табл. 2).

Хроническая крапивница мешает трудовой деятельности, физической активности, общественной деятельности заболевших. Часто нарушает сон из-за зуда. Многие пациенты вынуждены ограничивать себя в выборе пищевых продуктов и напитков, беспокоятся о частой необходимости приема лекарственных средств и возможных аллергических реакциях на них. Внешние признаки заболевания вызывают чувство стеснения, что отрицательно сказывается на межличностных отношениях, часто вынуждая проводить время в одиночестве, и требуя порой вмешательства психотерапевта в процесс лечения.

Заключение

1. Исследование показало, что у всех пациентов, страдающих хронической крапивницей, субъективная оценка состояния своего здоровья по всем шкалам русскоязычной версии итальянского опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» в наибольшей степени у пациентов с хронической неуточненной крапивницей.

2. Специфический опросник (русскоязычная версия итальянского опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire») может использоваться не только для оценки качества жизни пациентов с различными типами хронической крапивницей, а также для оценки в динамике эффективности проводимого лечения, подбора дифференцированных, учитывающих индивидуальные особенности методик лечения.

3. Улучшение качества жизни пациентов должно рассматриваться как одна из главных задач проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Литература

1. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек» : рекомендации для практических врачей / под ред. И. С. Гущина, Н. И. Ильиной. – М.: Фармфрус Принт Медиа, 2007. – 128 с.
2. EAACI/GA2 LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria / T. Zuberbier [et al.] // Allergy. – 2009 Oct. – Vol. 64, N 10. – P. 1417–1426.
3. Аллергические болезни : пособие / Д. К. Новиков [и др.] ; М-во здравоохранения Республики Беларусь, Витебский гос. мед. ун-т. – Витебск : ВГМУ, 2012. – 203 с.
4. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema / R. J. Powell [et al.] // Clinical and Experimental Allergy. – 2007 May. – Vol. 37, N 5. – P. 631–650.
5. Данилычева, И. В. Качество жизни у больных крапивницей и атопическим дерматитом / И. В. Данилычева, Н. И. Ильина // Consilium medicum : журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 184-186.
6. Quality of life and patients satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy / I. Baiardini [et al.] // Allergy. – 2003 Jul. – Vol. 58, N 7. – P. 621–623.
7. Некрасова, Е. Е. Разработка русской версии опросника cu-q2ol для изучения качества жизни у пациентов с хронической крапивницей / Е. Е. Некрасова, А. В. Разваляева, Н. В. Малюжинская // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 566–569.
8. Каликян, З. Г. Изучение качества жизни при аллергопатологии / З. Г. Каликян, М. Н. Авакян, Р. А. Еганян // Профилактическая медицина. – 2010. – Т. 13, № 5. – С. 33-39.
9. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire / I. Baiardini [et al.] // Allergy. – 2005 Aug. – Vol. 60, N 8. – P. 1073–1078.
10. Клиническая эффективность циклоспорина при хронической идиопатической крапивнице у взрослых / В. И. Петров [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 248–252.
11. Chronic spontaneous urticaria: how to assess quality of life in patients receiving treatment / Karsten Weller [et al.] // Dermatol. – 2011 Oct. – Vol. 147, N 10. – P. 1221–1223.
12. Оценка качества жизни пациентов, страдающих хронической идиопатической крапивницей / В. И. Петров [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – № 4. – С. 38–41.

Поступила 23.01.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Величинская О.Г. - д.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 715-38-17, velichinskaja@rambler.ru – Величинская Ольга Геннадьевна.

© МАЛАНЧУК В.А., БРОДЕЦКИЙ И.С., 2014

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ЧЕЛЮСТЕЙ НА ФОНЕ НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ

МАЛАНЧУК В.А., БРОДЕЦКИЙ И.С.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Украина

Резюме.
Цель работы – улучшить эффективность лечения больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости. Объектом исследования были 100 пациентов с остеомиелитами челюстей на фоне наркотической зависимости. Всем пациентам проводили комплексное обследование, которое включало клиническое, лабораторное, микробиологическое, рентгенологическое, иммунологическое, патогистологическое исследование. Анализ данных анамнеза позволил выяснить, что более чем 64% больных имели сопутствующую патологию - гепатиты В и С. Наибольшую долю из них составляли больные с гепатитами С - 53,12%. Примерно 26,56% больных имели в анамнезе ранее перенесенный гепатит В. Сочетание обоих гепатитов (В и С) наблюдали у 20,31% больных. В результате исследований у 16 больных (7,69%) были выявлены тяжелые осложнения - сепсис, остеомиелит костей основания черепа, абсцесс мозга, что привело к летальному исходу у 15 из 16 больных. Наиболее эффективным среди всех видов оперативных вмешательств оказались внутриротовые резекции (некрэктомии) челюстных и прилегающих костей лицевого черепа, что, с одной стороны, позволяло уменьшить объем кровопотери и возможность возникновения слюнных свищей, а с другой - сохраняло кровоснабжение тканей надкостницы, что является важным для возможной регенерации тканей. Проведенные исследования позволили разработать способ комплексного лечения больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости, который позволяет улучшить позитивную динамику клинических симптомов – уменьшить длительность гноетечения со свищей и болевой симптом, нормализовать температурную реактивность организма, ускорить демаркационные процессы, улучшить общее состояние пациентов.
Ключевые слова: остеомиелит, наркомания, медикаментозное и хирургическое лечение, Ронколейкин.

Abstract.
The aim of this work is to improve the effectiveness of treatment for jaws osteomyelitis in patients with drug addiction. The object of the research was 100 patients suffering from jaws osteomyelitis accompanied by drug addiction. Clinical, roentgenologic, microbiological, laboratory, immunological and pathohislogical examination was carried out in all patients. Anamnesis data analysis allowed us to find out that more than 64% of patients had comorbidities - hepatites B and C. The majority of them were patients with hepatitis C – 53,12%. About 26,56% of patients had a history of previous hepatitis B. A combination of both hepatites (B and C) was observed in 20,31% of patients. As a result of the studies in 16 patients (7,69%) serious complications - sepsis, osteomyelitis of the skull base bones, brain abscess were identified, that led to death in 15 out of 16 patients. The most effective among all types of surgical interventions were intraoral resections (necrectomies) of the jaws and surrounding facial bones of the skull, that on the one hand enabled the reduction in the amount of the blood loss and the possibility of salivary fistula development, and on the other hand helped to keep the blood supply of the periosteum tissues, which is important for possible tissues regeneration. The conducted researches led to the elaboration of complex treatment of jaws osteomyelitis in patients with drug addiction, it enabled the improvement of positive dynamics of clinical symptoms – duration of fistulas suppuration and painful symptom reduced, organism's temperature reactivity normalized, demarcation processes accelerated, general state of the patients became better.
Key words: osteomyelitis, narcomania, medicamentous and surgical treatment, roncoleukin.

За последние 6 лет происходит стремительный рост уровня наркомании в Украине. По данным Минздрава, за эти годы количество зарегистрированных наркоманов увеличилось почти в 1,5 раза (с 74,5 тыс. до 118 тыс.), а по неофициальным данным их коли-

чество возросло почти в два раза - с 260 тыс. до 500 тыс. [1]. При этом неоспоримым фактом остается рост уровня заболеваний, которые ассоциируются с наркоманией, а именно: ВИЧ - инфекция, гепатиты В и С, туберкулез и др. [2]. Наличие сопутствующей патологии затрудняет лечение и прогноз большинства заболеваний у этой категории пациентов.

Особое место в ряду гнойно-воспалительных заболеваний у наркозависимых занимает остеомиелит челюстей [3]. Так, согласно известным данным литературы, количество остеомиелитов челюстей у этой категории больных составляет 60% от общего количества больных остеомиелитом, которые были госпитализированы. У этой категории населения клиническая картина остеомиелита характеризуется тяжелым, атипичным течением, диффузным характером с быстрым распространением на ранее неповрежденные участки челюсти, сложностью определения истинной распространенности процесса по клиническим и рентгенологическим данным, длительной хронической интоксикацией, затяжным, рецидивирующим течением заболевания, высокой частотой септических осложнений - до 8,33% [4] (рис. 1, 2, 3, 4).

Рисунок 1 - Больной П., 30 л. Д-з: Хронический диффузный остеомиелит нижней челюсти с многочисленными свищами (показано стрелками) на коже левой половины лица.

Рисунок 2 - Макропрепарат половины нижней челюсти (размеры 13×3,5см) больного О., 27 лет с диффузным остеомиелитом нижней челюсти.

Рисунок 3 - Больной Б., 28 лет. Д-з: Диффузный остеомиелит верхней челюсти.

Рисунок 4 - КТ больного А., 32 лет. Д-з: Диффузный остеомиелит нижней челюсти, патологический (резорбтивный) перелом нижней челюсти в области 31 и 32 зубов. Отмечаются явления линейного периостита и массивные периостальные наслоения по типу бахромчатого периостита.

Существующие методы лечения не являются достаточно эффективными в связи с наличием антибиотикорезистентности возбудителей, повышением сенсибилизации организма к медикаментам, снижением иммунитета, последующим употреблением наркотических препаратов, отсутствием четких диагностических критериев остеомиелита у больных на фоне наркотической зависимости. Нерешенным остается вопрос предоперационного медикаментозного лечения и выбора эффективного метода оперативного вмешательства.

Цель - повысить эффективность лечения больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости.

Методы

Для разработки комплексного метода лечения было обследовано 100 больных с остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости. Все больные были разделены на две группы: основная (60) и контрольная (40). Средний возраст больных составил 29,03 ± 4,67 лет. Большинство больных составляли мужчины в возрасте от 20-30 лет (62,06%), доля которых составляет 87%. У большинства больных процесс локализовался на нижней челюсти - 60% (60), а сочетанное поражение обеих челюстей наблюдали у 29% (29) больных. Всем больным проводили комплексное обследование, включавшее клиническое (оценка динамики клинических симптомов), лабораторное (общий анализ крови, коагулограмма, биохимия), микробиологическое (бактериограмма выделений из свищевых ходов, определения чувствительности микрофлоры к антибиотикам), рентгенологическое (ортопантомограмма, КТ-3D), иммунологическое (иммунограмма), патогистологическое исследования (гистологические микропрепараты). Анализ данных анамнеза позволил выяснить, что более чем 64% больных имели сопутствующую патологию - гепатиты В и С. Наибольшую долю из них составляли больные с гепатитами С - 53,12%. Примерно 26,56% больных имели в анамнезе ранее перенесенный гепатит В. Сочетание обоих гепатитов (В и С) наблюдали в 20,31% больных. Среди основных хронических соматических заболеваний у обследованных были обнаружены язва 12 - перстной кишки и желудка - 7%, пневмония - 3%, хронический бронхит - 3%, бактериальный эндокардит - 1%. Среди перенесенных оперативных вмешательств большинство больных указывала на аппендэктомию - 12%, остеосинтез при травматических переломах конечностей - 6%, урологические операции - 4%, спленэктомию - 1%, трепанацию черепа - 1%. Употребление алкоголя, курение и прием наркотических препаратов («Винт») отмечали у 100% больных. Продолжительность приема наркотических препаратов у большинства больных составляла до 5 лет - 73% (73). Продолжительность болезни у 50% (50) больных составляла более 12 месяцев.

Результаты и обсуждение

В обеих группах больных применяли традиционную схему медикаментозного лечения, которая предусматривала применение антибактериальной терапии с учетом данных микробиологических исследований, а именно чувствительность микрофлоры к антибиотикам, а также способность антибиотика к накоплению в костной ткани. Среди таких средств применяли антибиотики группы линкозамидов - далацин (клиндамицин) в дозе 600 мг 2 раза в сутки внутримышечно в течение 10-14 дней, антибиотики группы спиромицинов, а именно ровамицин по 3 млн 3 раза в сутки перорально в течение 10-14 дней.

Среди средств противовоспалительной терапии использовали препараты группы НПВП, а именно найз (нимесулид) по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 5-7 дней. Симптоматическая терапия включала препараты НПВП группы, в большей степени имели обезболивающий эффект - кетанов (кеторолак) по 1 мл внутримышечно каждые 8 часов в зависимости от продолжительности болевого симптома, препараты из группы паракоксибов - династат по 40 мг за 30 минут до операции внутримышечно. С целью дезинтоксикации применяли энтеросгель по 15 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней. Кроме выше указанных групп препаратов, применяли терапию, направленную на улучшение кровообращения в костной и окружающих тканях, а именно фраксипарин по 0,6 г подкожно каждые 2 дня в течение 20 дней, кардиомагнил по 150 мг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев и ферменты, улучшающие проникновение антибиотиков в очаг

воспаления - вобензим по 5 таблеток 3 раза в сутки в течение 14 дней, серта по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 14 дней.

В основной группе с целью устранения иммунного дисбаланса в предоперационном периоде использовали препарат «Ронколейкин» в дозе 500000 М.О. каждый третий день в течение 15 дней, подкожно, в 3 разные точки. Он является производным интерлейкина-2, а спектр его биологической активности имеет прямые и косвенные (опосредованные) эффекты. К прямым эффектам его биологического действия относятся: активация клональной пролиферации Т-лимфоцитов, стимуляция клеточной дифференциации цитотоксических Т-лимфоцитов, стимуляция клональной пролиферации В-лимфоцитов, увеличение синтеза плазматическими клетками иммуноглобулинов M,G,A, увеличение функциональной активности мононуклеарных фагоцитов, снижение уровня спонтанного и активационного апоптоза Т-хелперов, Т-лимфоцитов. К опосредованным эффектам относят: коррекцию субпопуляционного баланса ТН-1, ТН-2 лимфоцитов клеток, коррекцию профиля цитокиновой регуляции, увеличение продукции эндогенных интерферонов, повышение экспрессии молекул адгезии рецепторов для цитокинов на цитоплазматических мембранах различных клеток, интенсификацию процессов пролиферации и дифференциации эозинофилов и тромбоцитов, угнетение гемопоэза в эритроидных и миелоидном ростках кроветворения, активное воздействие на функцию желез внутренней секреции, после применения данного цитокина в крови человека повышается концентрация АКТГ и кортизола, происходит снижение уровня мелатонина и тестостерона, снижение в организме человека холестерина, фактора XII и прекаллийкреина, повышение уровня неоптерина и инсулиноподобного фактора роста I [5] (рис. 5).

Подход к хирургическому лечению был следующим. У больных с обострением остеомиелита нижней и верхней челюсти проводили вскрытия гнойно-воспалительного очага, хирургическую санацию полости рта и дальнейшее оперативное вмешательство. При отсутствии острых воспалительных явлений проводили санацию очага инфекции, удаление зубов в зоне поражения (максимально до 12 зубов одномоментно), секвестрэктомии, некрэктомию нижней и верхней челюсти, блоковидную резекцию с сохранением целостности края нижней челюсти и резекцию тела и альвеолярного отростка нижней челюсти в пределах очага поражения без сохранения целостности края [6, 7].

При наличии поражений головки мыщелкового отростка, ветви и тела нижней челюсти нами был разработан способ резекции нижней челюсти с экзартикуляцией, который заключался в следующем: резекцию нижней челюсти выполняли внутриротовым доступом, для чего проводили разрез слизистой оболочки полости рта вокруг шеек зубов вдоль тела нижней челюсти до угла челюсти и далее до высоты венечного отростка по крылочелюстной складке, отсепаровывая слизисто-надкостничный лоскут. Далее, отсепаровывая мышечно-надкостничный лоскут с внешней и внутренней сторон тела и ветви нижней челюсти, при необходимости до суставной головки, выполняли остеотомию нижней челюсти в пределах здоровой кости, выделяли из футляра мышечно-надкостничной ткани фрагмент кости, который удаляли, экзартикуляцию проводили с помощью реберного распатора, после чего образованную полость тампонировали.

Этим способом в период с 2007 по 2009 годы было прооперировано 40 больных. Во всех случаях осложнений при оперативных вмешательствах не наблюдали. Основными преимуществами этого способа является уменьшение объема кровопотери во время оперативного вмешательства, скорость выполнения, лучшее заживление послеоперационных ран, уменьшение риска возникновения слюнных свищей, сохранение кровоснабжения в тканях надкостницы, что обеспечивает хорошие предпосылки для будущей трансплантации.

Проведенные исследования результатов лечения больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости определили частоту основных видов применения оперативных вмешательств на челюстях и прилегающих костях лицевого черепа, а также возможность применения различных типов оперативного доступа, в зависимости от глубины поражения костной ткани (табл. 1, 2, 3, 4) .

В связи с диффузным распространением процесса и поражением смежных костей челюстно-лицевой области большинство опера-

Рисунок 5 – Схема влияния препарата «Ронколейкин» на звенья иммунной системы:
Th0 – Т-хелпер «нулевой»; Tk – тучные клетки; Th1- Т-хелпер 1 типа; Nk – натуральный киллер;
Th2- Т-хелпер 2 типа; ИФН - интерферон; ФНО – фактор некроза опухоли; Ил – интерлейкины;
ГМ – КСФ- гранулоцитарно-моноцитарный – колониестимулирующий фактор роста.

Таблица 1 - Виды операций на нижней челюсти у больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости

Виды операций	Количество	%
Секвестрэктомия	22	23,91
Секвестрнекрэктомия	30	32,6
Резекция нижней челюсти с сохранением целостности края тела	8	8,69
Резекция нижней челюсти без сохранения целостности края тела	32	34,78
Всего	92	100,0

Таблица 2 - Виды операций на верхней челюсти у больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости

Виды операций	Количество	%
Секвестрэктомия	5	11,9
Секвестрнекрэктомия	37	88,09
Всего	42	100,0

Таблица 3 - Виды операций на верхней челюсти в зависимости от глубины поражения прилегающих костей челюстно-лицевой области

	Секвестрэктомии и некрэктомии в пределах	Количество	%
1	Альвеолярного отростка	5	11,62
2	Альвеолярного отростка и стенок гайморовой пазухи	14	32,55
3	Альвеолярного отростка и стенок гайморовой пазухи, бугра верхней челюсти	6	13,95
4	Альвеолярного отростка и стенок гайморовой пазухи, бугра верхней челюсти, небных отростков	11	25,58
5	Альвеолярного отростка и стенок гайморовой пазухи, бугра верхней челюсти, небных отростков, носовых ходов и решетчатого лабиринта	3	6,97
6	Альвеолярного отростка и стенок гайморовой пазухи, бугра верхней челюсти, небных отростков, носовых ходов и решетчатого лабиринта, скуловых костей	4	9,3
7	Всего	43	100

Таблица 4 - Виды операций на нижней челюсти в зависимости от оперативного доступа

	Виды операций	Количество	%
1	Внутриротовая резекция с экзартикуляцией	9	28,12
2	Внеротовая резекция с экзартикуляцией	11	34,37
3	Внутриротовая секторальная резекция	10	31,25
4	Внеротовая секторальная резекция	2	6,25
	Всего	32	100

тивных вмешательств проводили по типу расширенной секвестрнекрэктомии и резекций челюстей, что приводило к возникновению значительных послеоперационных дефектов лица (рис. 6, 7). Наиболее эффективным среди всех видов оперативных вмешательств оказались внутриротовые резекции (некрэктомии) челюстных и прилегающих костей лицевого черепа, что, с одной стороны, позволяло уменьшить объем кровопотери и возможность возникновения слюнных свищей, а с другой - сохраняло кровоснабжение тканей надкостницы, что является важным для возможной регенерации тканей.

Рисунок 6 - Больной С., 22 г. Д-з: Пострезекционный дефект правой половины нижней челюсти. Состояние после резекции правой половины нижней челюсти.

Рисунок 7 - Больной Ш., 31г. Д-з: Постоперационный дефект верхней челюсти. Состояние после расширенной секвестрнекрэктомии верхней челюсти.

Эффективность применения традиционных методов хирургического вмешательства (секвестрэктомий) была сравнительно низкой (82,5%), что было обусловлено несколькими факторами: последующим применением больными наркотических веществ, длительным сроком вывода этих препаратов из организма больных, нерадикальным удалением некротизированных тканей, применением традиционных методов рентгенологической диагностики, а также соблюдением тактики ожидания при формировании секвестра (завершение демаркации).

Среди факторов, которые снижали эффективность медикаментозного лечения, были наличие гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции, хронические соматические заболевания (язвы желудка и 12-перстной кишки, бактериальный эндокардит, пневмонии). Все они непременно негативно влияли на систему гомеостаза организма (иммунную, кроветворную, систему свертывания крови), обуславливая железодефицитную анемию, вторичный иммунодефицит и нарушения гемостаза.

У большинства больных с диагнозом хронический остеомиелит на фоне наркотической зависимости, получавших традиционное лечение, существенного улучшения в большинстве случаев не происходило. Заболевания или продолжало прогрессировать, что у 60% больных было обусловлено дальнейшим употреблением наркотических средств, или принимало вялый характер течения, с частыми рецидивами (свищи не закрывались, гноетечение продолжалось, происходил дальнейший некроз костной ткани). У 16 больных (7,69%) возникли тяжелые осложнения - сепсис, остеомиелит костей основания черепа, абсцесс мозга, что привело к летальному исходу у 15 из 16 больных (рис. 8). Применение препарата «Ронколейкин» одновременно позволило значительно улучшить течение процесса, уменьшить частоту рецидивов и ускорить сроки секвестрации.

Заключение

Разработанный способ комплексного лечения больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости с применением традиционной схемы противовоспалительной терапии вместе с использованием препарата «Ронколейкин» и дальнейшее оперативное вмешательство по типу расширенной секвестрнекрэктомии позволяют улучшить положительную динамику клинических симптомов: уменьшить продолжительность гноетечения из свищей и болевой симптом,

Рисунок 8 - МРТ больного Л., 26 л. Д-з: абсцесс левой лобной доли мозга.

нормализовать температурную реактивность организма, ускорить демаркационные процессы, улучшить общее состояние больных: летальность составила 5% (в 5 раз меньше, чем без применения препарата Ронколейкин). Наиболее эффективными среди всех видов оперативных вмешательств оказались внутриротовые резекции (некрэктомии) челюстных и прилегающих костей лицевого черепа, что с одной стороны, позволяли уменьшить объем кровопотери и возможность возникновения слюнных свищей, а с другой - сохраняли кровоснабжение тканей надкостницы, что является важным для будущей трансплантации. Предложенный способ комплексного лечения больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости, по сравнению с традиционным методом, повысил эффектив-

Таблица 5 - Влияние препарата «Ронколейкин» на течение остеомиелита челюстей у больных на фоне наркотической зависимости

Клинические признаки	Основная группа с назначением препарата «Ронколейкин»	Контрольная группа
Длительность гноетечения из свища	Усиление гноетечения на протяжении курса лечения с последующим закрытием свища	Стойкое гноетечение с периодами усиления и уменьшения гноетечения
Длительность и интенсивность боли	Уменьшение болевых ощущений с 3-4 дня, исчезновение боли у 15% больных	На момент выписки боль сохранялась у всех больных
Динамика температуры	Повышение температуры в начале курса в среднем на 1°С с последующей ее нормализацией	Как правило, наблюдался стабильный субфибрилитет
Формирование и отторжение секвестра	Формирование и отторжение секвестра ускорялось у 70% больных в среднем на 29,3± 6,6 день	Низкая активность процессов демаркации
Прогрессирование процесса	У 13,04% больных отмечали прогрессирование процесса в пределах прооперированной области	У 60% больных распространение гнойно-воспалительного процесса после операции на непораженные участки челюстей
Общее состояние, сон, аппетит	Нормализация на 2,68± 0,102(p<0,01) день лечения	Нормализация на 7± 0,174 день лечения

Таблица 6 - Результаты лечения больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости традиционным и разработанным способом

Рецидив / Количество больных в группе	Пациенты, которые употребляли наркотические препараты		Пациенты, которые не употребляли наркотические препараты		Всего	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Основная группа (n=60)	14	23,3	6	10	20	33,3
Контрольная группа (n=40)	24	60	9	22,5	33	82,5

ность лечения за счет уменьшения частоты рецидивов в послеоперационном периоде с 82,5% до 33,33% и гнойно - септических осложнений с 25% до 6,66%.

Литература

1. Кузьминов, В.Н. Наркомании, токсикомании: фармакотерапия наркологических заболеваний / В. Н. Кузьминов, А. С. Абросимов // Лекарственные средства в наркопсихофармакологии / под ред. В. А. Шаповаловой, В. В. Шаповалова. – Харьков : Прапор, 2002. – С. 68–107.
2. Трещинский, И.С. Некоторые вопросы наркомании и токсикомании на Украине / И. С. Трещинский, Л. А. Харченко, В. А. Усенко // Провизор. – 1998. – № 4. – С. 15-17.
3. Захарчук, О. В. Стан перекисного окислення ліпідів у пацієнтів з наркотичною залежністю з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин / О. В. Захарчук // Клінічна хірургія. – 2002. – № 11-12. – С. 28.
4. Маланчук, В. О. Клінічні особливості остеомієліту щелеп у хворих з наркотичною залежністю / В. О. Маланчук, А. В. Копчак, І. С. Бродецький // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 4. – С. 111-117.
5. Гусєва, С. А. Клініко-імунологічні аспекти застосування Ронколейкіну (інтерлейкіну-2) у клінічній практиці / С. А. Гусєва, К. В. Курищук. – К. : Логос, 2002. – 64 с.
6. Пат. 31255 Україна, МПК А61К 39/39. Спосіб комплексного лікування хворих на остеомієліт щелеп / В. О. Маланчук, І. С. Бродецький ; заявник та патентовласник Національній медичний університет ім. О. О. Богомольця. – № 200801097 ; заявл. 30.01.08 ; опубл. 25.03.08, Бюл. № 6. – 3 с.
7. Пат. 39525 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування хворих на остеомієліт нижньої щелепи / І. С. Бродецький, В. О. Маланчук, В. І. Остаповський ; заявник та патентовласник Національній медичний університет ім. О. О. Богомольця. – № 200812891 ; заявл. 05.11.08 ; опубл. 25.02.09, Бюл. № 4. – 3 с.

Поступила 20.01.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Маланчук В.А. - д.м.н., профессор, член-кореспондент НАМН Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Украина;
Бродецкий И.С. - к.м.н., асистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Украина.

Адрес для корреспонденции: г.Киев, ул.Саксаганского, д.68, кв.12. E-mail: i2g3o4@bigmir.net – Бродецкий Игорь Сергеевич.

© АРТЕМЕНКО Т.В., САХАРУК Н.А., 2014

АНАЛИЗ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (ГИПОТИРЕОЗ)

АРТЕМЕНКО Т.В., САХАРУК Н.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Высокая распространенность заболеваний щитовидной железы является актуальной проблемой для Республики Беларусь, что связано с радиационным воздействием на щитовидную железу в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС на фоне дефицита стабильного йода. Одно из ведущих мест в структуре эндокринных заболеваний занимает гипотиреоз. Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме. При дефиците тиреоидных гормонов наблюдаются выраженные изменения в метаболизме белков, липидов, углеводов, снижение окислительных и энергетических клеточных реакций, торможение всех видов обмена веществ. Имеются данные о влиянии щитовидной железы на состояние иммунного ответа и функции других желез организма. Стоматологический статус во многом зависит от состояния кальций-фосфорного обмена, на который в свою очередь оказывают влияние гормоны щитовидной железы, в частности тиреокальцитонин. В ряде научных исследований указывается на тесную взаимосвязь заболеваний органов полости рта с патологией эндокринной системы. Имеются сведения о влиянии патологии щитовидной железы на возникновение, распространенность и течение стоматологических заболеваний. В статье представлены результаты стоматологического обследования пациентов (42 человека) с эндокринной патологией (гипотиреоз). Установлено, что пациенты с гипотиреозом имеют достоверно более высокие показатели, характеризующие состояние тканей периодонта (индексы GI и КПИ) и интенсивности кариеса (индекс КПУ), более низкие показатели уровня гигиены полости рта (индекс OHI-S) в сравнении с контрольной группой. Выявлена взаимосвязь между стоматологическим статусом и тяжестью эндокринного заболевания. При сравнении тяжести эндокринной патологии с индексом КПУ установлена высокая степень корреляции, с индексом OHIS, GI и КПИ – умеренная степень корреляции. Таким образом, чем тяжелее протекает эндокринная патология, тем более неудовлетворительными оказываются показатели стоматологического здоровья.
Ключевые слова: стоматологический статус, гипотиреоз, тиреокальцитонин.

Abstract.
High prevalence of the thyroid diseases is an urgent problem for the Republic of Belarus and it is associated with the thyroid gland radiation exposure as a result of Chernobyl disaster on the stable iodine deficiency background. Hypothyroidism keeps one of the leading places in the structure of endocrine diseases. Hypothyroidism is a clinical syndrome caused by a persistent shortage of thyroid hormones in the body. Thyroid hormone deficiency causes marked changes in the metabolism of proteins, lipids, carbohydrates, and decline of oxidative and energy cellular reactions as well as inhibition of all types of metabolism. There is evidence concerning the thyroid gland influence on the immune response state and the function of other glands in the body. Dental status greatly depends on the calcium-phosphorus metabolism, which in its turn is affected by the thyroid hormones, thyrocalcitonin in particular. A number of scientific studies demonstrate a close relationship of the oral cavity diseases with the endocrine system pathology. There is information about the influence of the thyroid gland pathology on the occurrence, prevalence and progress of dental diseases. This article deals with the results of dental examination of patients with endocrine pathology (42 patients with hypothyroidism). It has been established that patients with hypothyroidism have reliably higher values, characterizing the periodontal tissue state (GI and CPI indices) and the intensity of decay (DEF index), lower levels of oral hygiene (OHIS index) as compared with the control group. The relationship between the dental status and the severity of the endocrine disease has been established. While comparing the endocrine pathology severity with DEF index, a high degree of correlation has been found out with OHIS index and a moderate degree of correlation has been established with GI and CPI indices. Thus, the severer the course of endocrine disease is, the worse dental health indices are.
Key words: stomatological status, hypothyroidism, thyrocalcitonin.

Патология щитовидной железы занимает доминирующее место среди эндокринных нарушений [1].

Высокая распространенность заболеваний щитовидной железы характерна и для Республики Беларусь, что в значительной степени связано с экологическим неблагополучием на фоне дефицита стабильного йода. Особую роль здесь сыграла крупнейшая авария на Чернобыльской АЭС, в результате которой значительная территория Республики Беларусь была загрязнена радионуклидами. Для радиоизотопов йода критическим органом-мишенью является щитовидная железа. После техногенной катастрофы распространённость патологии щитовидной железы среди жителей Республики Беларусь значительно увеличилась (за период с 1992 по 2008 гг. первичная заболеваемость гипотиреозом выросла в 9,7 раза - с 3,5 в 1992 г. до 34,1 на 100 тыс. населения в 2008 г.) [1, 2].

Щитовидная железа вырабатывает следующие гормоны: тироксин, трийодтиронин, тиреокальцитонин. Наибольшее влияние на зубочелюстную систему оказывает тиреокальцитонин [1].

Гипотиреоз - клинический синдром, обусловленный недостаточностью функции щитовидной железы или снижением действия ее гормонов на ткани-мишени [3].

Снижение функции щитовидной железы приводит к выраженным изменениям в метаболизме белков, липидов, углеводов, а также торможению всех видов обмена в организме. При дефиците тиреоидных гормонов происходит замедление синтеза и распада белка, накопление в тканях гликопротеина муцина, который обладает способностью задерживать воду и вызывать отек тканей и органов. При гипотиреозе наблюдается замедление распада и снижение утилизации липидов, что приводит к гиперхолестеринемии и способствует быстрому развитию и прогрессированию атеросклероза. Нарушение метаболизма углеводов проявляется уменьшением всасывания глюкозы в кишечнике и замедлением ее утилизации клетками, что нарушает процессы энергообразования [4, 5, 6].

Указанные метаболические нарушения, обусловленные дефицитом тиреоидных гормонов, приводят к выраженным дистрофическим изменениям во всех органах и тканях, нарушению эритропоэза, значительным изменениям функционального состояния центральной и периферической нервной системы. Имеются данные о нарушении функций других эндокринных желез при патологии щитовидной железы (снижение синтеза соматотропина, уменьшение метаболизма кортизола) [6, 7].

Установлено, что тиреоидные гормоны обладают иммунокорректирующими свойствами и в тоже время отмечается ряд системных иммунных нарушений при гипотиреозе, т.к. длительная заместительная терапия тиреоидными гормонами приводит к блокаде щитовидной железы [6, 8].

При различных заболеваниях щитовидной железы происходит изменение уровня и соотношения гормонов, которые регулируют минеральный обмен в организме. Это приводит к нарушению процессов всасывания кальция в кишечнике, утилизации его костной тканью, выведения и реабсорбции кальция и фосфора почками, в результате чего, происходит изменение минерального гомеостаза в организме вообще и в полости рта в частности [8, 9, 10].

Стоматологический статус организма формируют разнообразные факторы внутренней и внешней среды, важное место среди которых занимает состояние кальций - фосфорного обмена. Участие тиреоидных гормонов во многих метаболических процессах, а также поддержание гомеостаза кальция и фосфора (тиреокальцитонин) обуславливает влияние щитовидной железы на состояние стоматологического здоровья [6, 10].

Эндокринологические аспекты стоматологических заболеваний отражены в ряде фундаментальных научных исследований, где указывается на тесную взаимосвязь заболеваний органов полости рта с патологией эндокринной системы [11, 12, 13].

Ряд исследователей отмечает наличие следующих морфологических изменений слизистой оболочки полости рта при гипотиреозе: полнокровие сосудов, периваскулярные геморрагии, дистрофически измененные эпителиоциты, набухание коллагеновых волокон и основного вещества соединительной ткани [14, 15].

Состояние органов полости рта во многом определяется функциональными свойствами ротовой жидкости. Характер слюноотделения, состав и свойства слюны в определенной степени отражают общее состояние организма. В литературных источниках имеются данные о снижении секреции и увеличении вязкости слю-

ны при заболеваниях щитовидной железы [16, 17, 18].

Таким образом, актуальность проблемы гипотиреоза в клинической практике врачей различных специальностей обусловлена тем, что при дефиците тиреоидных гормонов, необходимых для нормального функционирования организма, развиваются тяжелые нарушения во всех без исключения органах и системах. Приведенные данные указывают на роль эндокринной системы и влияние ее нарушений на возникновение, распространенность и течение стоматологических заболеваний.

Целью нашей работы являлось установление взаимосвязи между стоматологическим статусом и тяжестью эндокринной патологии у пациентов с гипотиреозом.

Методы

На базе Витебского областного эндокринологического диспансера и кафедры терапевтической стоматологии УО «Витебский государственный медицинский университет» нами было обследовано 42 человека с эндокринной патологией (гипотиреоз). Контрольную группу составили лица без эндокринной патологии в анамнезе (30 человек). Достоверных различий по полу и возрасту выявлено не было. Сведения о группах представлены в таблице 1.

Тяжесть эндокринной патологии оценивалась совместно со специалистом соответствующего профиля. Принимались во внимание клинические (симптомы, длительность заболевания) и лабораторные аспекты. Среди клинических симптомов отмечались: увеличение массы тела, повышенная утомляемость, сонливость, снижение памяти, отечность лица. При оценке лабораторных показателей учитывались: содержание в крови свободного тироксина (T_4 св.), свободного трийодтиронина (T_3 св.), тиреотропного гормона (ТТГ). На основании оценки показателей определялась степень тяжести эндокринного заболевания: легкая, средняя или тяжелая. Для легкой степени тяжести характерно: отсутствие клинических проявлений, длительность заболевания не более 5 лет, увеличение ТТГ (4-10 мМЕ/л) при нормальном уровне T_3 св. и T_4 св. К средней степени тяжести относили: незначительные клинические проявления (повышенная утомляемость, сонливость), длительность заболевания не более 10 лет, увеличение ТТГ (10-20 мМЕ/л) при снижении уровня T_3 св. (до 1,0 пмоль/л) и T_4 св. (до 7 пмоль/л). Для тяжелой степени тяжести характерны: выраженные клинические проявления (увеличение массы тела, снижение памяти, отечность лица), длительность заболевания более 10 лет, повышение уровня ТТГ (свыше 20 мМЕ/л) при снижении уровня T_3 св. (менее 1,0 пмоль/л) и T_4 св. (менее 7 пмоль/л).

Всем пациентам было проведено стоматологическое обследование с определением следующих показателей: КПУ – индекс интенсивности кариозного процесса, OHIS - индекс гигиены полости рта, GI – индекс тяжести воспаления десны, КПИ – индекс интенсивности заболевания периодонта.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с помощью MS Excel и Statistica 6.0. Проверка нормальности распреде-

Таблица 1 - Распределение пациентов по группам

Наименование признака	Группа пациентов с гипотиреозом	Контрольная группа
Количество обследованных	42	30
Средний возраст обследованных	41 (25;52)	39 (25;50)
Мужчины Женщины	2 (4,8%) 40 (95,2%)	2 (6,7%) 28 (93,3%)
Средняя продолжительность заболевания (годы)	7 (4;12,5)	–
Наличие сопутствующей патологии (%)	22 (52%)	9 (30%)
Нуждаемость в санации полости рта	35 (88%)	26 (87%)

Примечание: средний возраст обследованных и средняя продолжительность заболевания представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей.

ления количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, при межгрупповом сравнении использовали однофакторный дисперсионный анализ – медианный тест и метод ANOVA Краскелла-Уоллиса, при попарном – непараметрический критерий U Манна-Уитни. Результаты представляли в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ). Для оценки степени корреляции между стоматологическим статусом и тяжестью эндокринного заболевания применяли метод непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Выраженность связи оценивали по величине коэффициента корреляции (r): $r \leq 0,25$ – слабая корреляция, $0,25 < r < 0,75$ – умеренная, $r \geq 0,75$ – сильная. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

После стоматологического обследования пациентов с эндокринной патологией им было предложено пройти специализированное лечение.

Результаты и обсуждение

У пациентов с гипотиреозом зарегистрированы достоверно более высокие показатели, характеризующие состояние тканей периодонта (индексы GI и КПИ) и интенсивности кариеса (индекс КПУ), более низкие показатели уровня гигиены полости рта (индекс OHI-S) по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Выявлена корреляция между значениями стоматологических индексов (OHI-S, GI, КПИ, КПУ) и степенью тяжести эндокринного заболевания.

При сравнении степени тяжести эндокринного заболевания с индексом КПУ у пациентов с гипотиреозом выявлена высокая степень корреляции (r=0,71), с индексом OHI-S – умеренная степень корреляции (r=0,61), с индексом GI – умеренная степень корреляции (r=0,44), с индексом КПИ - умеренная степень корреляции (r=0,6).

Заключение

У пациентов с эндокринной патологией (гипотиреоз) зарегистрированы достоверно более высокие показатели, характеризующие состояние тканей периодонта (индексы GI и КПИ) и интенсивности кариеса (индекс КПУ), более низкие показатели уровня гигиены полости рта (индекс OHI-S) по сравнению с контрольной группой.

Выявлена взаимосвязь между степенью тяжести эндокринного заболевания и стоматологическим статусом. При сравнении тяжести эндокринной патологии с индексом КПУ установлена высокая степень корреляции, с индексом OHIS, GI и КПИ – умеренная степень корреляции. Таким образом, показатели, характеризующие стоматологическое здоровье, оказались хуже у пациентов с эндокринной патологией (в сравнении с лицами контрольной группы).

Литература

1. Вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации и морфогенеза заболеваний щитовидной железы / под ред. Т.В. Павловой. - Белгород: Изд-во БелГУ, 2004. - 113 с.
2. Динамика первичной и общей заболеваемости щитовидной железы у населения Гомельской

Таблица 2 - Показатели стоматологического статуса у лиц с эндокринной патологией в сравнении с контрольной группой

Критерий оценки стоматологического статуса	Группа пациентов с гипотиреозом	Контрольная группа
КПУ	15 (12;17)*	10 (8;11,5)
OHIS	1,6 (1,125;1,9)*	1,1 (0,8;1,3)
GI	1,7 (1,1;1,875)*	0,6 (0,3;0,7)
КПИ	1,8 (1,3;2,1)*	0,8 (0,65;1,1)

Примечание: * – различие достоверно, $p < 0,05$.

области и Республики Беларусь в 1992–2008 гг. / А.В. Рожко // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. - №2 (20). – С. 7–12.
3. Дедов, И.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы / Е.А. Трошина, С.С. Антонова, Г.Ф. Александрова, А.В. Зилов // Проблемы эндокринологии. - 2002. - № 2. - С. 16-23.
4. Кандрор, В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. - 2001. - №5. - С. 3-10.
5. Карлович, Н.В. Гипотиреоз: современные представления о коррекции и мониторинге / Н.В. Карлович, Т.В. Мохорт // Мед. новости. - 2004. - № 9. - С. 50 - 58.
6. Mohan, V., Burch, H. // 74th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Oct. 10 — 13, 2002. — Poster 104.
7. Pinchera, A., Marino, M., Fiore, E. // Thyroid Intern. — 2003. — N 3.
8. Оганян, А.В. Клинико-морфологические изменения зубочелюстной системы при гипотиреозе: автореф. дис.. … канд. мед. наук: 14.01.14; 14.03.02 / А.В. Оганян; Ставропольская гос. мед. акад. – Ставрополь, 2010. -22 с.
9. Белая, Ж.Е. Современное представление о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань / Ж.Е Белая, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2006. - №2. С. 48 – 53.
10. Клинические наблюдения и анализ стоматологического статуса пациентов с заболеваниями щитовидной железы. / Т.В. Павлова, Э.К. Пешкова, Д.А. Колесников // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (часть 1). – С. 97-100.
11. Махмудов, Т.Г. Частота заболеваний пародонта и биохимические показатели смешанной слюны у больных диффузным токсическим зобом /Т.Г. Махмудов, Г.Э. Керимова, Л.Г. Ибрагимова // Пародонтология. - 2009. -№2. - С. 11-13.
12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. – М.: Медицина, 2000. – 632 с.
13. Шнейдер, О.Л. Цитоморфометрические показатели при хроническом генерализлваном пародонтите у пациентов с первичнм гипотиреозом / О.Л. Шнейдер, С.Ю. Медведева, Т.П. Киселёва // Институт стоматологии. 2008. - №3. -С.78-79.
14. Оганян, А.В. Морфологические изменения слизистой оболочки полости рта при гипотиреозе / А.В. Оганян, В.С. Боташева, К.Г. Караков // Врач. - 2007. - №2. - С. 67.
15. Сарафанова, А.Б. Тиреоидный статус молодых лиц с хроническим катаральным гингивитом в условиях природного йодного дефицита / А.Б. Сарафанова, Ю.Л. Писаревский, Ю.Г. Ковальский // Стоматология. - 2007. - №3. С. 94 – 96.
16. Кленовская, М.И. Стоматологическое здоровье детей и подростков, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака щитовидной железы / Диагностика, лечение, профилактика патологии щитовидной железы и сопутствующих заболеваний в современных экологических условиях Беларуси: материалы науч.- практ. Бел.-Нем. конф. / Бел. мед. акад. последиплом. образования; под ред. д.м.н., проф. В.М.Дрозд, проф. Кр. Райнерса, Минск, 3-4 мая 2007. – Минск: БелМАПО, 2007. С. 135-150.
17. Конопля, Е.Е. Стоматологический статус, тиреоидный и кальций-фосфорный обмены у людей с аутоиммунным тиреоидитом, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях / Е.Е. Конопля, Л.И. Данилова, Л.М. Кремко // Стомат. журнал. – 2000. - №2. – С. 21 – 26.
18. Терехова, Т.Н. Стоматологическое здоровье детей с патологией щитовидной железы: учеб.-метод. пособие / Т.Н. Терехова, М.И. Кленовская. – Мн.: БГМУ, 2004. – 24 с.

Поступила 18.02.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Артеменко Т.В. – студентка 5 курса стоматологического факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Сахарук Н.А. – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра терапевтической стоматологии. Тел. раб.: +375 (212) 52-13-08 – Сахарук Наталья Александровна.

© ВИНОГРАДОВА Т.Г., 2014

НЕПРИЯТНЫЙ ЗАПАХ ИЗО РТА - ГАЛИТОЗ, ПРИЧИНЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

ВИНОГРАДОВА Т.Г.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
С целью разработки алгоритма лечения пациентов с галитозом изучена его распространенность, связь с состоянием полости рта и наличием хронических заболеваний внутренних органов. Проведено стоматологическое обследование 30 пациентов в возрасте 26 - 75 лет. Диагноз галитоза устанавливался на основании объективного наличия неприятного запаха изо рта, а также специальных тестов. Проведено анкетирование пациентов о наличии хронических заболеваний ЛОР - органов, состоянии системы пищеварения, наличии вредных привычек, постоянного применения лекарственных средств. Установлено, что частота галитоза составляет 93,3% от общего количества обследованных пациентов и характеризуется увеличением его интенсивности в старшей возрастной группе в возрасте 56-75 лет. Среди причин галитоза можно выделить следующие факторы: неудовлетворительная гигиена полости рта, наличие патологии твердых тканей зубов, заболевания маргинального периодонта и слизистой полости рта, а также патологические состояния внутренних органов. Санация полости рта при галитозе в сочетании со строгим выполнением гигиенических мероприятий дает положительный эффект в большинстве (80,7%) случаев. При неэффективности лечения необходимо дополнительное обследование и лечение у специалистов общего профиля.
Ключевые слова: галитоз, санация полости рта, гигиена полости рта, заболевания внутренних органов.

Abstract.
The prevalence of halitosis, its relationship with oral cavity condition and the presence of chronic diseases of the internal organs have been studied with the purpose to develop the algorithm of treating patients with bad breath. Dental checkup has been given to 30 patients aged 26-75 years. The diagnosis of halitosis has been made on the basis of objective presence of bad breath as well as by means of special tests. Patients survey concerning the presence of ENT organs chronic diseases, the digestive system status, the existence of bad habits, constant intake of medicines has been conducted. Halitosis incidence has been determined to make up 93,3% of the total number of the examined patients and to be characterized by the increase of its intensity in the group of patients aged 56-75 years. Among the causes of halitosis the following factors may be noted: bad oral hygiene, the presence of dental hard tissues pathology, the diseases of marginal periodontium and oral mucosa as well as pathological condition of the internal organs. In halitosis oral cavity sanation combined with proper hygienic measures is effective in the majority (80,7%) of cases. If the provided treatment is inefficient complementary examination and treatment by a general practitioner are required.
Key words: halitosis, oral cavity sanation, oral hygiene, diseases of the internal organs.

Галитоз (halitosis) – неприятный стойкий запах изо рта, который является признаком как нарушений гигиенических требований, предъявляемых к полости рта, так и патологических процессов в организме.

На сегодняшний день, наряду с кариесом зубов и болезнями маргинального периодонта, данное состояние является одной из актуальных проблем стоматологии. Неприятный запах выдыхаемому воздуху, как правило, придают летучие соединения серы, которые появляются в процессе анаэробного расщепления белков. Чаще всего источником галитоза являются бактерии полости рта. Около 90% населения развитых стран периодически отмечают признаки галитоза, а у 25% определяется стойкий неприятный запах изо рта. Ранее данному состоянию не уделялось должного внимания, но в век современных технологий и развития социума, когда повышаются требования не только к внешнему

виду собеседника, но и к запаху, который исходит от него, необходимость изучения и устранения причин галитоза значительно возрастает. Наиболее актуальна эта проблема для пациентов, чья профессиональная деятельность связана с постоянным общением (преподаватели, врачи, руководящие работники, менеджеры, продавцы и т.д.). Адаптация к собственному запаху является причиной того, что человек, имеющий проблему галитоза, зачастую даже не догадывается об этом. Часто пациенты, узнавая от собеседника о наличии неприятного запаха, испытывают стеснение и дискомфорт при общении и стараются держаться на расстоянии. Лечение проводят самостоятельно, применяя парфюмерные средства, дезодоранты, жевательные резинки, не устраняя, при этом, истинных причин заболевания. Реальное решение проблемы может быть достигнуто только после выявления причины галитоза и назначения адекватного лечения [1].

Согласно литературным данным, причинами этого состояния также являются заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и кишечника, колиты); заболевания ЛОР органов (тонзиллиты, риниты, гаймориты); наличие стоматологической патологии (генерализованный кариес, заболевания маргинального периодонта, неудовлетворительная гигиена полости рта, ксеростомия); постоянное употребление лекарственных средств; вредные привычки (курение, чрезмерное употребление алкоголя). Опыт показывает, что врач - стоматолог чаще всего является первым специалистом, к которому обращаются пациенты с данной патологией, и именно на него возлагается задача выявления, устранения возможных причин и выбора адекватного лечения галитоза [2].

Цель исследования – разработать алгоритм лечения пациентов с галитозом на основе изучения его распространенности, связи с состоянием полости рта и наличием хронических заболеваний внутренних органов.

Методы

Исследование проведено в Витебской городской клинической стоматологической поликлинике на базе кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Обследовано 30 пациентов. Пациенты были разделены на следующие возрастные группы: в возрасте 26-35 лет обследовано 7 человек, в возрасте 36-55 лет – 18 человек, в возрастной группе 56-75 лет – 5 пациентов. У всех пациентов проведено обследование состояния полости рта.

Диагноз «галитоз» устанавливался на основании объективной оценки его наличия и результатов моментальной диагностики (тест №1 и тест №2). При проведении теста №1 заднюю часть спинки языка дважды протирали чистой стерильной салфеткой и через 40-45 секунд оценивали ее запах. Для проведения теста №2 пациенту в межзубные промежутки в области верхних и нижних моляров вводилась зубная нить (флосс), с помощью флосса очищался межзубной промежуток, через 30-40 секунд оценивался запах нити.

Проведено анкетирование пациентов о наличии хронических заболеваний ЛОР - органов, состоянии системы пищеварения, наличии вредных привычек, постоянного применения лекарственных средств.

Результаты и обсуждение

На основании оценки запаха и анализа тестов №1 и №2 у 28 пациентов (93,3% от общего количества обследованных) определялся неприятный запах изо рта, 2 пациента (6,7%) остались свободны от диагноза «галитоз». При этом у 17 человек (56,7%) запах изо рта определялся уже при общении, его наличие также было подтверждено с помощью тестов. У 11 обследованных (36,6% общего количества) неприятный запах был выявлен только после проведения тестов. У 4 человек в возрасте 56-75 лет (80% от количества обследованных в данной возрастной группе) определялся легко ощутимый на расстоянии зловонный запах изо рта, а в ходе проведения тестов №1 и №2 было собрано большое количество зубного налета с поверхности языка и межзубных промежутков.

При обследовании полости рта у всех пациентов с галитозом выявлена неудовлетворительная гигиена, наличие кариеса – у 23 человек из 28 пациентов (82,1%), имеющих неприятный запах изо рта, обнаружены незапломбированные кариозные зубы, Над - и поддесневые зубные отложения, воспалительные процессы слизистой десны в сочетании с кариозным поражением отмечаются у 14 человек (50% от общего количества пациентов с галитозом). У 2 человек

в возрастной группе 26-35 лет (6,7% от общего количества обследованных) не обнаружено стоматологической патологии, у этих же пациентов не было выявлено признаков галитоза.

В ходе опроса пациентов и их обследования были установлены причины столь высокого уровня развития патологических состояний полости рта: неудовлетворительная гигиена (у всех пациентов); боязнь посещения врача - стоматолога и несвоевременное лечение кариеса – у 8 человек (28,6%); неэффективное лечение у врача - периодонтолога - у 3 (10,7%). На различного рода причины, которые препятствовали обращению к стоматологу, ссылались 4 человека (14,3% обследованных).

При анкетировании пациентов были выявлены следующие данные: 11человек (36,6% от общего количества обследованных пациентов) имели вредные привычки (курение и употребление алкоголя), 8 человек (26,6% опрошенных пациентов) - заболевания органов пищеварения (гастриты, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, колит), 4 человека (13,3%) отрицательно ответили на все вопросы анкеты.

У 5 человек (20% опрошенных пациентов возрастных групп 26-35 лет и 36-55 лет) были выявлены хронические заболевания ЛОР-органов (гайморит, ринит, тонзиллит); у 2 человек (40%) в возрастной группе 56-75 лет было выявлено постоянное применение лекарственных средств.

Таким образом, полученные данные позволили установить, что в развитии неприятного запаха изо рта большую роль играет несоблюдение гигиены полости рта и несвоевременное посещение врача - стоматолога, так как зубной налет и зубной камень способствуют росту числа анаэробной флоры в полости рта и выделению продуктов их жизнедеятельности, разложению, гниению остатков пищи и, следовательно, приводят к образованию неприятного запаха - галитоза. Подтверждена также значимость общесоматической патологии.

Всем пациентам с галитозом была проведена санация полости рта, включающая лечение кариеса и его осложнений, а также лечение заболеваний маргинального периодонта, осуществлена профессиональная гигиена полости рта. Пациенты обучены методам индивидуальной гигиены полости рта. Повторный осмотр через 4 месяца показал, что 76,3% санированных ранее и выполняющих гигиенические мероприятия полости рта правильно и в полном объеме отметили исчезновение неприятного запаха изо рта, 4,4% отметили уменьшение запаха. У 19,3% пациентов не наблюдалось улучшения состояния даже после проведенной санации полости рта. Данной группе пациентов было предложено пройти обследование у специалистов общего профиля с целью выявления и лечения патологии внутренних органов с последующим контролем наличия галитоза.

Заключение

1. Частота галитоза составляет 93,3% от общего количества обследованных пациентов и характеризуется увеличением его интенсивности в старшей возрастной группе в возрасте 56-75 лет.

2. Среди причин галитоза можно выделить следующие факторы: неудовлетворительная гигиена полости рта, наличие патологии твердых тканей зубов, заболевания маргинального периодонта и слизистой полости рта, а также патологические состояния внутренних органов.

3. Санация полости рта при галитозе в сочетании со строгим выполнением гигиенических мероприятий дает положительный эффект в большинстве (80,7%) случаев. При неэффективности лечения необходимо обследование и лечение у специалистов общего профиля.

Литература

1. Полевая, Н. Галитоз: диагностика, лечение, профилактика / Н. Полевая, Н. Елисеева // Стоматолог. - 2005. - № 3. - С. 33-37.
2. Хитров, В. Ю. Галитоз - медицинская и социальная проблема / В. Ю. Хитров, А. И. Заболотный // Практическая медицина. - 2009. - № 1. - С. 12-17.

Поступила 06.06.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Виноградова Т.Г. – преподаватель-стажер кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».
Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии. Тел. моб.: +375 (29) 515-22-11 – Виноградова Татьяна Григорьевна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

ВЛИЯНИЕ 4-АМИНО-5-(ФУРАН-2-ИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ У КРЫС

БЕЛАЙ И.М., МИХАЙЛЮК Е.О., ПАРЧЕНКО В.В., ПАНАСЕНКО А.И., КНЫШ Е.Г.

УЭФ ФПО «Запорожский государственный медицинский университет», Украина

Резюме.
В странах СНГ наблюдается большое количество гепатитов алкогольной этиологии по случаю распространенности алкоголизма в масштабах национальной эпидемии. Кроме того, известно, что именно печень является органом, который в первую очередь страдает от воздействия алкоголя. В связи с этим большой интерес представляет подбор эффективных гепатопротекторов при алкогольном гепатите. На основании проведенного первичного фармакологического скрининга было отобрано соединение 2.8, которое представляет собой 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол.
Целью данной работы явилось исследование гепатопротекторного действия 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола при алкогольном гепатите. Нами было изучено его антицитолитическое и антиоксидантное действие при алкогольной модели гепатита.
Для доклинического изучения субстанция данного вещества наработана в лаборатории органического синтеза кафедры токсикологической и неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета.
Гепатит моделировался внутрижелудочным введением 40% раствора этилового спирта в дозе 7 мл/кг 1 раз в сутки в течение 7 недели. Исследуемое вещество и лекарственное средство сравнения тиотриазолин вводили за 1 час до и через 2 часа после введения этанола. Забор крови и тканей печени проводили через 72 часа после последнего введения алкоголя. Лекарственным средством сравнения являлся тиотриазолин, который вводился внутрижелудочно с помощью зонда в дозе 50 мг/кг.
Полученные данные показали большую эффективность исследуемого вещества по сравнению с референтным лекарственным средством тиотриазолином.
Ключевые слова: фармакологическое действие, алкогольный гепатит, производные триазола.

Abstract.
In the CIS countries the consequences of alcohol-induced hepatitis are getting more and more serious and acute, alcoholism becoming a national epidemic. It is the liver that primarily suffers from the impact of alcoholism both acute and chronic. In this connection the investigation of effective hepatoprotectors in alcoholic hepatitis is of great interest. On the basis of primary pharmacological screening the compound 2.8, which is 4-amino-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol was selected.
The aim of this work was to research hepatoprotective activity of 4-amino-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol in alcoholic hepatitis. Its anticytolytic and antioxidant effects in the alcoholic model of hepatitis were studied by us. As an object of the present research 4-amino-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol was used, it was created at the department of toxicological and inorganic chemistry of Zaporozhe State Medical University.
Experiments were performed on white rats. The tested substance was administered to rats in a health care mode (parallel with the formation of experimental alcoholic hepatitis). Experimental alcoholic hepatitis was modelled by the introduction of 40% solution of ethanol intragastrically in the dose of 7 ml/kg once a day during a week. The tested compound and comparison medicinal agent thiotriazolin were introduced 1 hour before and 2 hours after the administration of ethanol. After 72 hours blood and liver tissues were taken.
The obtained data showed greater effectiveness of the tested substance compared to the reference drug, i.e. thiotriazolin.
Key words: pharmacologic action, alcoholic hepatitis, triazole derivatives.

Ни для кого не секрет, что алкоголизм на сегодняшний день имеет статус мировой социально-медицинской проблемы [1]. Ежегодно в нашей стране на учёт становится 100 тыс. алкоголиков. Однако по оценкам в реальности их больше в десять раз, что приближается к признакам национальной эпидемии. Кроме того, известно, что именно печень является органом, который в первую очередь страдает от воздействия алкоголя, как острого так и хронического. При прохождении алкоголя по желудочно-кишечному тракту он очень быстро всасывается в кровь, но еще до этого, хронически воздействуя на слизистую оболочку, повреждает ее эпителий, а крепкий алкоголь – вызывает химический ожог с последующим рубцеванием. С током крови алкоголь поступает в печень, где нейтрализуется алкогольдегидрогеназой. Под влиянием ряда негативных факторов происходит истощение этих ферментативных систем, некоторые из них просто не успевают восстанавливаться при частом (или постоянном) употреблении алкоголя. При приеме внутрь около 90% алкоголя метаболизируются в печени с образованием ацетальдегида, вещества, поражающего клетки печени – гепатоциты. Поэтому ацетальдегид и алкоголь токсически воздействуют на клетки печени – развивается гепатит, а затем часть клеток гибнет, замещается соединительной тканью – формируется цирроз. Алкоголь и его метаболиты запускают каскад химических реакций в организме, приводящих к гипоксии гепатоцитов и, в конечном итоге, к некрозу клеток печени [2]. В дальнейшем развивается печеночная недостаточность, кроме того, появляется токсическое воздействие алкоголя на другие органы и ткани организма и в первую очередь – центральную нервную систему, эндокринную систему, иммунитет. Учитывая вышесказанное, можно сделать заключение, что подбор адекватного гепатопротектора является в настоящее время первостепенным вопросом.

На основании проведенного первичного фармакологического скрининга было отобрано соединение 2.8, которое представляет собой 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол.

Статья является фрагментом НИР «Гиполипидемическая активность новых производных пяти- и шестичленных азагетероциклов и фитопрепаратов при гиперлипидемии и маркетинговые исследования рынка антиатеросклеротических средств» (№ государственной регистрации 0111U005855). Сроки исполнения 2011-2015 гг.

Целью работы было изучение фармакологического действия 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола (соединение 2.8) при алкогольном гепатите.

Методы

Для доклинического изучения субстанция данного вещества наработана в лаборатории органического синтеза кафедры токсикологической и неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета. Синтез замещенных 1,2,4-триазола проводился под руководством д.фарм.н., проф. А.И. Панасенко и д.фарм.н., проф. Е.Г. Кныша.

Используемая экспериментальная модель гепатита описана в методических разработках под редакцией академика АМН Украины А.В. Стефанова. Гепатит моделировался внутрижелудочным введением 40% раствора этилового спирта в дозе 7 мл/кг 1 раз в сутки в течение 7 суток. Исследуемое вещество и лекарственное средство сравнения тиотриазолин вводили за 1 час до и через 2 часа после введения этанола. Забор крови и тканей печени проводили через 72 часа после последнего введения алкоголя [3].

Опыты проводились на половозрелых 28 белых нелинейных крысах обоих полов массой 120-170 г. Животные, использовавшиеся в эксперименте, были разделены на 4 группы (по 7 крыс): 1-я группа – интактные животные; 2-я группа – контрольные животные; 3-я группа – животные, получавшие этанол + тиотриазолин (в дозе 50 мг/кг); 4-я группа – животные, получавшие этанол + 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (соединение 2.8) (в

дозе 1/10 от ЛД 50 – 146,0 мг/кг). Крысы получены из питомника Института фармакологии и токсикологии АМН Украины (г. Киев). Животные содержались на стандартном пищевом рационе при природном световом режиме «день-ночь». Исследования проводились на основе «Правил доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)». Забой животных выполняли в соответствии с «Методическими рекомендациями по выведению животных из эксперимента» под эфирным наркозом.

Перед забором материала подопытных животных усыпляли с помощью ингаляционного наркоза с использованием этилового эфира. При аутопсии производили визуальную оценку состояния органов грудной и брюшной полости. Крыс и органы взвешивали в мг и вычисляли относительную массу (%). Забирали небольшую часть правой доли ткани печени крыс, которую помещали сразу жидкость Буэна. Забор органов проводили в течении 5-7 минут с момента смерти. При работе с лабораторными животными пользовались положениями «Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18.03.1986 г.) [3].

В качестве биоматериала использовали сыворотку крови и гомогенат печени. Для приготовления гомогената печени навеску печени растирали на водяной бане в буферном растворе трис-HCl и центрифугировали [4].

Эффективность фармакологического действия оценивали по показателям антицитолитического (аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), гама-глутамилтранспептидаза (ГГТ) и щелочная фосфотаза (ЩФ)) действия в сыворотке крови (при помощи набора Cormay) [5, 6]. Состояние прооксидантно-антиоксидантного равновесия оценивали по содержанию продуктов ПОЛ и уровня эндогенного α-токоферола (α-ТФ) – компонента антиоксидантной системы (АОС) в ткани печени. Среди промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) исследовали концентрацию первичных – диеновых, триеновых коньюгатов (ДК, ТК) и конечных продуктов ПОЛ, которые реагируют с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты) [7].

Полученные данные после биохимического исследования, обрабатывали с помощью программы STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), где достоверность межгрупповых различий по данным экспериментов устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента. Рассчитывали средние арифметические (M) и стандартные погрешности средней (±m). Использовался уровень статистической значимости различий результатов исследований – $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

У крыс второй группы, получавших алкоголь, при вскрытии наблюдался целый ряд изменений со стороны внутренних органов: визуально определялось увеличение и отечность сердца. В брюшной полости у всех исследуемых животных данной группы выявлены атония кишечника и резкое вздутие слепой кишки. Слепая кишка увеличена по сравнению с животными интактной группы в 2-2,5 раза. На слизистой большой кривизны желудка отмечаются единичные эрозии. Селезенка визуально увеличена в размерах. Печень увеличена, отечная. Цвет печени - темный, на ее поверхности у некоторых животных определяются единичные кровоизлияния.

У животных под дейтсвием 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола после введения алкоголя с последующим применением исследуемого вещества масса тела в среднем по группе – 153,50±11,520 г. При вскрытии грудной и брюшной полости внутренние органы без особенностей. Сердце не увеличено, явлений отека не обнаружено. Печень визуально не отличается от таковой у интактных животных и крыс группы №3 (тиотриазолин).

У животных после введения исследуемого вещества структура печеночных долек, так же как, и размеры печеночных сосудов, не отличается от таковых у интактных животных. В дольках центролобулярно сохраняется расширение печеночных синусоидов. Выявляются единичные клетки с элементами гидровакуольной дистрофии. Количество лимфоцитов и нейтрофилов незначительно увеличено – 2-5 малых лимфоцита в поле зрения. Явлений отека, очагов некроза не обнаружено. Количество двухядерных гепатоцитов меньше, чем у животных третьей группы.

В контрольной патологии по сравнению с интактными животными отмечалось резкое повышение активности ГГТ (с 2,41±0,20 ммоль/ч·л до 7,26±0,33 ммоль/ч·л), что свидетельствует об острой интоксикации этанолом и является следствием индукции фермента на мембранах микросом печени (табл. 1). Также резко возрастает активность АсАТ и АлАТ. Надо отметить наличие холестаза и атрофических изменений в печени, о чем свидетельствует рост активности ЩФ (с 12,75±0,42 ммоль/ч·л до 29,58±0,42 ммоль/ч·л).

Исследуемое вещество показало выраженное действие по отношению к снижению активности АсАТ и АлАТ (на 51,50% и 62,73% соответственно). Также 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол снижал активность ГГТ до нормы (на 62,73%). При этом активность ЩФ снижалась при введении соединения 2.8 на (39,39%). Таким образом, 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол не уступал по активности АсАт, АлАт и ГГТ референтному лекарственному средству тиотриазолину.

Для определения степени влияния на процессы ПОЛ при алкогольном гепатите проводились исследования уровня промежуточных продуктов ПОЛ – ДК и ТК , и конечного продукта – ТБК-АП (табл. 2). Так, в контрольной патологии отмечалось существенное повышение ТБК-АП по сравнению с интактными животными (с 51,96±1,88 мкмоль/г до 82,22±4,79 мкмоль/г). Также наблюдалось повышение промежуточных продуктов ПОЛ ДК (с 0,41±0,09 ммоль/г до 4,14±0,31 ммоль/г) и ТК (с 0,042±0,002 ммоль/г до 0,920±0,083 ммоль/г).

Исследуемое соединение 2.8 значительно снижало уровень ТБК-АП (на 44,51%) по сравнению с контрольной патологией. При этом уровень этого показателя был ниже, чем у референтного лекарственного средства – тиотриазолина. В то же время 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол не уступал тиотриазолину по эффективности снижать уровень промежуточных продуктов ПОЛ ДК и ТК. Так, исследуемое соединение значительно снижало уровень ДК и ТК (на 62,84% и 48,98% соответственно) по сравнению с контрольной патологией. При этом референтный лекарственное средство тиотриазолин снижал эти показатели ПОЛ (на 62,84% и 48,98% соответственно).

Для исследования антиоксидантной активности определяли неферментативный показатель антиоксидантной системы – α-ТФ. Отметим, что в контрольной патологии отмечалось резкое снижение уровня α-ТФ по сравнению с интактными животными (с 1,81±0,12 ммоль/г до 0,81±0,06 ммоль/г) в ткани печени. При введении 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола на фоне алкогольного гепатита выявлен факт сохранения эндогенных запасов α-ТФ, что составляло 131,44% по отношению к контролю и соответствовало уровню у интактных животных. При этом референтное лекарственное средство тиотриазолин лучше сохранял уровень эндогенного α-ТФ (на 190,98% по отношению к контрольной патологии).

Таблица 1 – Показатели антицитолитического действия 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола при алкогольном гепатите в сыворотке крови крыс (n=7)

Группа	АсАт, ммоль/ч·л, X±m	АлАт, ммоль/ч·л, X±m	ГГТ, мкмоль/ч·л, X±m	ЩФ, ммоль/ч·л,, X±m
Интактные животные	1,69±0,08*	1,66±0,06*	2,41±0,20*	12,75±0,42*
Контрольная патология	5,64±0,16	7,40±0,47	7,26±0,33	29,58±0,42
Тиотриазолин	3,78±0,26*	4,22±0,36*	3,20±0,21*	17,52±0,96*
Δ %	-32,95%	-42,98%	-55,92%	-40,78%
Соединение 2.8	2,73±0,13*	2,67±0,19*	2,71±0,16*	17,93±0,57*
Δ %	-51,50%	-63,98%	-62,73%	-39,39%

Примечание: * - достоверность p≤0,05 по отношению к контрольной патологии; Δ - изменение по отношению к контролю.

Таблица 2 – Показатели влияния 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола на процессы ПОЛ и АОС при алкогольном гепатите в ткани печени крыс

Группа	ТБК-АП, мкмоль/г, X±m	ДК, ммоль/г, X±m	ТК, ммоль/г, X±m	α-ТФ, ммоль/г, X±m
Интактные животные	51,96±1,88*	0,41±0,09*	0,042±0,002*	1,81±0,12*
Контрольная патология	82,22±4,79	4,14±0,31	0,920±0,083	0,81±0,06
Тиотриазолин	53,12±2,48*	1,54±0,19*	0,470±0,141	2,28±0,28*
Δ %	-35,39%	-62,84%	-48,98%	190,98%
Соединение 2.8	45,62±1,64*	1,45±0,13*	0,370±0,114*	1,87±0,08*
Δ %	-44,51%	-64,92%	-59,18%	131,44%

Примечание: * - достоверность p≤0,05 по отношению к контрольной патологии; Δ - изменение по отношению к контролю.

Обобщая полученные данные, можно утверждать, что 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол проявляет антицитолитическое действие, которое проявляется снижением маркерных ферментов печени. Также исследуемое вещество уменьшает проявление холестаза, что прослеживается в снижении активности ЩФ. Доказано антиоксидантное действие 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола. Так, наблюдалось снижение конечного продукта перекисного окисления липидов ТБК-АП, промежуточных продуктов – ДК и ТК, а также факт сохранения запасов эндогенного α-токоферола.

Учитывая структурную схожесть с тиотриазолином можно предположить, что механизм антиоксидантного действия основан на наличии в структуре молекулы 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола третичного атома азота, связывающего избыток ионов водорода и тиола серы, который обладает окислительно-восстановительными свойствами. Представленное соединение может реагировать с активными формами кислорода и липидными радикалами за счет выраженных восстановительных свойств тиольной группы и предупреждает инициирование активных форм кислорода путем реактивации антирадикальных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы.

Заключение

Применение 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола показало улучшение морфологического состояния внутренних органов животных после введения тертрахлорметана. Так, после введения исследуемого вещества по внешнему виду внутренние органы не отличались от внутренних органов интактных животных.

4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол показал лучшие показатели гепатопротекторной активности и антиоксидантного действия по сравнению с референтным лекарственным средством тиотриазолином. Так, отмечалось существенное снижение активности АсАТ, АлАТ и ГГТ в сыворотке крови. Также исследованное соединение выражено снижало уровень конечного продукта – ТБК-АП и промежуточных продуктов ПОЛ – ДК и ТК.

Проведенные исследования показали перспективность 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола как потенциального гепатопротекторного средства. Дальнейшая работа направлена на исследование свойств данного вещества при других патологиях со стороны гепатобиллиарной системы.

Литература

1. WHO. European status report on alcohol and health. – Copenhagen, 2010. – 178 p.
2. Байкова, И. Е. Алкогольная болезнь печени / И. Е. Байкова, И. Г. Никитин, Л. М. Гогова // Российский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 17. – С. 1067-1071.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Биоэнергетика клетки. Химия патологических

процессов : учеб. пособие / под ред. В. Ю. Сереброва, Г. А. Сухановой. – Томск : Сибирский государственный медицинский университет, 2008. – 180 с.
5. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study / T. Deleuran [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2012 Jun. – Vol. 35, N 11. – P. 1336-1342.
6. Патогенетическое обоснование применения эффективных гепатопротективных средств при экспериментальной токсической гепатопатии/ А. В. Рыжкина [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке : материалы VII Междунар. науч.-практ. конф., 23-26 нояб. 2006 г. – Москва : Изд-во РУДН, 2006. – С. 426.
7. Ткач, С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С. М. Ткач // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 7–10.

Поступила 26.05.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Белай И.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО «Запорожский государственный медицинский университет», Украина;
Михайлюк Е.О. – асистент кафедры клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО «Запорожский государственный медицинский университет», Украина;
Парченко В.В. – д.ф.н., доцент кафедры токсикологической и неорганической химии УЭФ ФПО «Запорожский государственный медицинский университет», Украина;
Панасенко А.И. – д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой токсикологической и неорганической химии УЭФ ФПО «Запорожский государственный медицинский университет», Украина;
Кныш Е.Г. – д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения УЭФ ФПО «Запорожский государственный медицинский университет», Украина.

Адрес для корреспонденции: 69121, Украина, г. Запорожье, ул. Товарищеская, д. 41, кв. 37. Тел.: 096-795-98-28, e-mail: eomihayluk@mail.ru – Михайлюк Евгений Олегович.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

ЭКСТРАКТ ИЗ ТРАВЫ ЛЮЦЕРНЫ ПОСЕВНОЙ (MEDICAGO SATIVA L.) – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КОРРЕКТОР БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

ЕРЕМЕНКО Р.Ф., КОВАЛЕВ С.В., МАЛОШТАН Л.Н., КОВАЛЕВ В.Н.

Национальный фармацевтический университет, Украина

Резюме.
В данной статье представлены результаты фитохимических и фармакологических исследований потенциального корректора белкового обмена Экстракта из травы люцерны посевной (Medicago sativa L.) (ЭТЛП). Фитохимические исследования позволили установить, что ЭТЛП содержит вещества фенольной природы, а именно – гидроксикоричные кислоты: n-кумаровая, феруловая, хлорогеновая, неохлорогеновая; флавоноиды: кемпферол, кверцетин, апигенин, лютеолин, хризоэриол; изофлавоноиды: даидзеин, формононетин, генистеин и биоханин А. Суммарное содержание фенольных соединений в сухом ЭТЛП составляет 10,41±0,43%. Наличие этих веществ и определенных ранее 16 аминокислот, в том числе 9 незаменимых, в составе ЭТЛП обосновывают цель фармакологического исследования – изучение влияния ЭТЛП в сравнении с калия оротатом на содержание РНК и ДНК в тканях печени и икроножной мышцы крыс, органах, наиболее нуждающихся в постоянном обновлении белкового баланса. Установлено, что ЭТЛП в дозе 25 мг/кг лучше в 1,1-2,3 раза препарата сравнения калия оротата в дозе 180 мг/кг способствует увеличению содержания ДНК и РНК в тканях печени и икроножной мышцы. Последнее свидетельствует о способности ЭТЛП за счет донорства белковых компонентов (аминокислот и белка) и фенольных соединений, обладающих, как известно антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, лучше референс-препарата калия оротата индуцировать белоксинтетические процессы и корректировать белковый обмен.
Ключевые слова: люцерна посевная (Medicago sativa L.), семейство бобовые (Fabaceae), белки, аминокислоты, фенольные вещества, белковый обмен, ЭТЛП, корректор белкового обмена, ДНК и РНК.

Abstract.
This article presents the results of the phytochemical and pharmacological studies of protein metabolism potential corrector – extract of alfalfa (Medicago sativa L.) grass (EGMS). The phytochemical studies revealed that EGMS contains phenolic substances, namely hydroxycinnamic acids: n-coumaric, ferulic, chlorogenic, neochlorogenic; flavonoids: kaempferol, quercetin, apigenin, luteolin, chrysoeriol; isoflavonoids: daidzein, formononetin, genistein and biochanin A. The total content of phenolic compounds in dry EGMS is 10,41±0,43%. The presence of these substances and the previously defined 16 amino acids, including 9 essential ones, in the composition of EGMS justifies the purpose of the pharmacological study - the study of the influence of EGMS compared with potassium orotate on the RNA and DNA content in the liver and gastrocnemius muscle tissues of rats, the organs which most of all need the constant protein balance renovation. It has been found out that EGMS in a dose of 25 mg / kg promotes the increase of the content of DNA and RNA in the liver and gastrocnemius muscle tissues 1,1-2,3 times better than the comparison drug potassium orotate in a dose of 180 mg / kg. The last statement testifies to the ability of EGMS at the expense of the protein components donation (amino acids and protein) and phenolic compounds, known for having antioxidant and membrane stabilizing properties, to induce proteinsynthetic processes and correct protein metabolism better than the reference drug potassium orotate.
Key words: alfalfa (Medicago sativa L.), the legume family (Fabaceae), proteins, amino acids, phenolic substances, protein metabolism, EGMS, corrector of protein metabolism, DNA and RNA.

Известно, что люцерна посевная (Medicago sativa L.) семейства бобовых (Fabaceae) содержит большое количество белка, аминокислоты (лизин, фенилаланин, изолейцин, метионин, валин, лейцин, треонин, триптофан, серин, глицин, гистидин, аспарагиновую и глутаминовую кислоты, тирозин, аргинин, аланин [1, 2]), β-каротин, хлорофилл, витамины группы Д, группы В (B_1, B_2, B_{12}), группы Е, ряд протеолитических ферментов, которые

расщепляют белки и изофлавоноиды [3], за счет чего проявляет широкий спектр фармакологического действия: способствует заживлению эрозий, язв, открытых ран, понижает уровень холестерина и липидов в крови, поддерживает баланс кишечной микрофлоры. Рекомендуется при физическом переутомлении, а также при атеросклерозе, авитаминозе, кроме этого, проявляет противовоспалительное действие, которое обуславливает ее применение при циститах, простатитах, артритах, ревматизме. Действует как анаболик и детоксикант. Используется для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний сосудов головного мозга, сахарного диабета, гипертонической болезни, гастрита [4]. Благодаря этому люцерна посевная является перспективным источником получения новых лекарственных средств и биологически активных добавок.

Следовательно, в комплексном лечении многих патологических стрессовых состояний необходимо использовать лекарственные средства-корректоры белкового обмена, которые были бы донорами белка и возобновляли, таким образом, белковый баланс в организме. При таких состояниях необходимо адекватное поступление в организм извне структурных компонентов – аминокислот и других биологически активных веществ-корректоров белкового обмена. Источником таких веществ, на наш взгляд, может быть люцерна посевная (Medicago sativa) семейства бобовых (Fabaceae).

Целью данной работы является обобщение данных о результатах фитохимических и фармакологических исследований экстракта из травы люцерны посевной как потенциального донора белков и аминокислот и перспективного корректора белкового обмена.

Методы

Траву люцерны посевной исчерпывающе экстрагировали 70% этиловым спиртом, сочетая при этом способ мацерации с последующей термической экстракцией при 85-90°С. Водно-спиртовый экстракт упаривали под вакуумом до густого остатка и оставляли на 10-12 часов при температуре 5-10°С. Темно-зеленый смолистый осадок отделяли фильтрованием. Осадок заливали 300 мл горячей воды и после охлаждения фильтровали. Фильтрат объединяли с водным раствором, выпаривали до 700 мл, добавляли 1,5 л 96% этилового спирта при энергичном взбалтывании и после отстаивания отфильтровывали. Очищенный водный раствор последовательно обрабатывали хлороформом, этилацетатом и н-бутанолом.

Этилацетатный экстракт упаривали под вакуумом до густого остатка, сгущенный экстракт высушивали на полиамиде и полученный порошок наносили на слой полиамида, сформированный в хлороформе. Хроматографическую колонку элюировали хлороформом и смесью хлороформ – этанол в различных соотношениях. Контроль за разделением осуществляли хроматографией на бумаге в системах н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:2), 15% уксусная кислота и н-бензол – этилацетат - уксусная кислота – вода (50:50:1:1, формамид – этанол 1:3).

Однородные фракции объединяли, упаривали досуха и кристаллизовали из этанола или метанола. Фракции, содержащие смесь веществ, рехроматографировали на колонках полиамида и полученные вещества дополнительно очищали перекристаллизацией из водного спирта или метанола.

Водное извлечение (ЭТЛП) хроматографировали с помощью бумажной хроматографии с достоверными образцами гидроксикоричных кислот в системах растворителей: I – н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:2) и II – 2% - уксусная кислота с последующей обработкой хроматограмм парами аммиака и диазореактивом. В результате были обнаружены такие гидроксикоричные кислоты, как: хлорогеновая, неохлорогеновая, п-кумаровая, феруловая кислоты. Данные вещества выделены в индивидуальном состоянии методом препаративной бумажной хроматографии и идентифицированы на основании физико-химических особенностей, УФ-спектроскопии и сравнении с достоверными образцами.

Фенольный комплекс из травы люцерны посевной получали следующим образом. Измельченное воздушно-сухое сырье траву люцерны посевной загружают в реактор с паровой рубашкой и мешалкой, заливают горячей водой, температура которой должна быть не менее 70°С, и экстрагируют на протяжении 1,5 часов при периодическом перемешивании, затем фильтруют. Повторную экстракцию проводят, как и предыдущую, но на протяжении 30 минут. Полученные экстракты объединяют и упаривают в вакууме при температуре 90-100°С до получе-

ния сухого порошка. Получают 222,75 г готового продукта. Получен сухой экстракт травы люцерны посевной (ЭТЛП) и определены его физико-химические свойства. С целью объективной стандартизации экстракта из травы люцерны посевной для количественного определения содержания фенольных соединений был использован метод спектрофотометрии в УФ-области. В УФ-спектре лекарственных форм отмечается максимум поглощения фенольных соединений в области 270-272 нм. Этот максимум был использован при разработке методик определения количественного содержания фенольных соединений в перерасчете на галловую кислоту, спектры, поглощения которых совпадают [5, 6]. Проводили хроматографические и химические исследования ЭТЛП. Количественное содержание флавоноидов, гидроксикоричных кислот проводили спектрофотометрическим методом, полифенольных соединений с помощью перманганатометрии – по ГФ XI издания. Оптическую частоту измеряли в кюветах с толщиной слоя 10 мм с помощью спектрофотометра СФ-46 при соответствующей длине волны. С помощью автоматического аминокислотного анализатора в траве люцерны посевной установили наличие 16 аминокислот, в том числе 9 незаменимых [5, 6].

Учитывая состав биологически активных веществ ЭТЛП целесообразно было исследовать его влияние на содержание нуклеиновых кислот РНК и ДНК в органах, которые больше всего зависят от содержания белка, – печени и поперечнополосатых мышцах, в частности в икроножной мышце [7, 8].

Изучение влияния ЭТЛП на уровень ДНК и РНК проведено на 24 белых нелинейных крысах массой 180-200 г. с соблюдением требований комиссии по биоэтике НФаУ и «Общих этических принципов экспериментов на животных» (Киев, 2001), которые согласовываются с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986) [9]. Животных рандомизировали по группам по 8 голов следующим образом: 1 – интактный контроль (ИК); 2 – опытная, которым вводили ЭТЛП в дозе 25 мг/кг; 3 – опытная, которым вводили калия оротат (КО) производства ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» (г. Киев), в дозе 180 мг/кг. Исследуемый ЭТЛП и препарат сравнения вводили внутрижелудочно в дозах, которые отмечены выше, в течение 28 суток [9]. По окончании опыта всех животных взвешивали, наркотизировали тиопенталом натрия (в дозе 50 мг/кг) и выводили из эксперимента путем декапитации. Определяли массу и массовый коэффициент (МК) печени, икроножной мышцы и содержание в них ДНК и РНК спектрофотометрическим методом [10, 11]. Результаты обрабатывали статистически с использованием параметрических и непараметрических методов с помощью программы «Statistica 6.0» [12].

Результаты и обсуждение

Полученный сухой экстракт (ЭТЛП) представляет собой порошок от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с приятным специфическим запахом, горьким вкусом, хорошо растворим в воде, водных растворах спирта, плохо растворим в этаноле, не растворим в органических растворителях эфире, хлороформе, бензоле.

В результате хроматографического и химического исследований ЭТЛП установлено наличие в нем таких групп фенольных соединений как гидроксикоричные кислоты, кумарины, эуфлавоноиды, изофлавоноиды и дубильные вещества конденсированной природы. При разделении продуктов кислотного гидролиза фенольного комплекса на колонке полиамидного сорбента с использованием в качестве растворителя хлороформа и его смеси со спиртом были выделены вещества фенольной природы – гидроксикоричные кислоты: n-кумаровая, феруловая, хлорогеновая, неохлорогеновая; эуфлавоноиды: кемпферол, кверцетин, апигенин, лютеолин, хризоэриол; изофлавоноиды: даидзеин, формононетин, генистеин и биоханин А [6].

Суммарное содержание фенольных соединений в траве люцерны посевной составляет 3,49%, из них гидроксикоричных кислот – 1,37±0,03%, флавоноидов – 0,71±0,03% и полифенолов - 1,41±0,05%. Содержание фенольных соединений в сухом экстракте (ЭТЛП) составляет 10,41±0,43%.

Нуклеиновые кислоты рибонуклеиновая (РНК) и дезоксирибонуклеиновая (ДНК) являются высокомолекулярными соединениями, которые выполняют уникальную функцию по сохранению и передаче наследственной информации, принимая участие в механизмах ее реализации путем программирования матричного

синтеза всех белков индивидуального организма. Сначала под контролем ДНК синтезируется РНК в ядре клетки, а затем РНК поступает в цитоплазму, где выполняет роль матрицы в синтезе белка [7, 8].

Анализ полученных результатов, представленных в таблицах 1 и 2, свидетельствует о том, что ЭТЛП в дозе 25 мг/кг лучше препарата сравнения КО в дозе 180 мг/кг индуцирует белковый обмен в группе опытных крыс, способствуя увеличению содержания ДНК и РНК в тканях печени и икроножной мышцы.

Под влиянием препарата сравнения калия оротата в дозе 180 мг/кг масса и массовый коэффициент икроножной мышцы увеличивается по сравнению с группой ИК в 1,2 раза, а под действием ЭТЛП в дозе 25 мг/кг – в 1,3 раза (табл. 1). Однако достоверные относительно группы ИК изменения массы и массового коэффициента икроножной мышцы наблюдаются только под влиянием ЭТЛП в дозе 25 мг/кг и их значения превышают значения препарата сравнения КО на 11% (табл. 1). Достоверно относительно группы ИК и на одном уровне повышается масса и массовый коэффициент печени под влиянием референс-препарта КО в дозе 180 мг/кг на 15%, а под влиянием ЭТЛП в дозе 25 мг/кг – на 14% (табл. 1).

По данным таблицы 2 видно, что ЭТЛП в дозе 25 мг/кг способствует достоверному относительно группы ИК увеличению уровня ДНК и РНК в печени на 124% и на 24,5 % соответственно, а в икроножной мышце – на 82% и на 72% соответственно. Под влиянием препарата сравнения КО в дозе 180 мг/кг достоверно относительно группы ИК повышается только содержание РНК на 22% в печени и на 31% - в икроножной мышце, а содержание ДНК увеличивается недостоверно в печени – на 63% и в икроножной мышце – на 45% (табл. 2).

Таким образом, ЭТЛП в дозе 25 мг/кг лучше в 1,1-2,3 раза препарата сравнения калия оротата в дозе 180 мг/кг способствует увеличению содержания ДНК и РНК в таких органах, как печень и икроножная мышца, что свидетельствует о способности ЭТЛП лучше по сравнению с референс-препаратом калия оротата индуцировать белоксинтетические процессы и корректировать белковый обмен.

Заключение

Фитохимические исследования позволили установить, что экстракт из травы люцерны посевной (ЭТЛП) (Medicago sativa L.) содержит ве-

Таблица 1 – Влияние экстракта травы люцерны посевной и референс-препарата калия оротат на массу и массовый коэффициент печени и икроножной мышцы

Условия опыта	Масса печени, г	Массовый коэффициент печени, %	Масса икроножной мышцы, г	Массовый коэффициент икроножной мышцы, %
Интактный контроль (ИК)	5,95±0,22	3,18±0,07	1,11±0,02	0,56±0,04
ЭТЛП, 25 мг/кг	6,78±0,08*	3,43±0,09*	1,44±0,03*	0,73±0,02*
Калия оротат (КО), 180 мг/кг	6,86±0,17*	3,60±0,13*	1,30±0,02	0,68±0,03

Примечания: * – отклонение показателя достоверно относительно группы ИК, $p \leq 0,05$.

Таблица 2 – Влияние экстракта травы люцерны посевной и референс-препарата калия оротат на содержание ДНК и РНК в тканях печени и икроножной мышцы

Условия опыта	Печень		Икроножная мышца	
	ДНК, мкг/100 мг	РНК, мкг/100 мг	ДНК, мкг/100 мг	РНК, мкг/100 мг
Интактный контроль (ИК)	21,59±0,63	61,12±2,61	4,39±0,65	13,01±1,09
ЭТЛП, 25 мг/кг	48,37±6,99*	76,09±1,58*	7,98±0,79*	22,42±0,82*
Калия оротат (КО), 180 мг/кг	35,16±7,09	74,48±2,08*	6,36±0,72	17,05±0,71*

Примечания: * – отклонение показателя достоверно относительно группы ИК, $p \leq 0,05$.

щества фенольной природы, а именно – гидроксикоричные кислоты: n-кумаровая, феруловая, хлорогеновая, неохлорогеновая; флавоноиды: кемпферол, кверцетин, апигенин, лютеолин, хризоэриол; изофлавоноиды: даидзеин, формононетин, генистеин и биоханин А. Суммарное содержание фенольных соединений в сухом ЭТЛП составляет 10,41±0,43%.

По результатам фармакологического исследования установлено, что достоверные относительно группы ИК изменения массы и массового коэффициента икроножной мышцы наблюдаются только под влиянием ЭТЛП в дозе 25 мг/кг и их значения превышают значения препарата сравнения КО в дозе 180 мг/кг на 11%. ЭТЛП в дозе 25 мг/кг и референсный калия оротат в дозе 180 мг/кг равномерно и достоверно относительно группы ИК способствуют росту массы и массового коэффициента печени на 14% и 15% соответственно. В работе показано, что ЭТЛП в дозе 25 мг/кг лучше в 1,1-2,3 раза препарата сравнения калия оротата в дозе 180 мг/кг способствует увеличению содержания ДНК и РНК в таких органах, наиболее нуждающихся в постоянном обновлении белкового баланса, как печень и икроножная мышца. Последнее свидетельствует о способности ЭТЛП за счет донорства белковых компонентов (аминокислот и белка) и фенольных соединений, обладающих, как известно антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, лучше референс-препарата калия оротата индуцировать белоксинтетические процессы и корректировать белковый обмен.

Литература

1. Alfalfa (Medicago sativa L.) flavonoids. 1. Apigenin and luteolin glycosides from aerial parts / A. Stochmal [et al.] // J. Agric Food Chem. – 2001 Feb. – Vol. 49, N 2. – P. 753-758.
2. Alfalfa (Medicago sativa L.) flavonoids. 2. Tricin and chrysoeriol glycosides from aerial parts / A. Stochmal [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2001 Nov. – Vol. 49, N 11. – P. 5310-5314.
3. Пат. 27307 Україна, мпк А 61 К 36/48, А 61 К 135/00. Спосіб одержання засобу з анаболічною активністю / С. В. Ковальов [та ін.]. – № а 200706670 ; заявл. 14.06.07 ; опубл. 25.10.07. – 2 с.
4. Timbekova, A. E. Chemistry and biological activity of triterpenoid glycosides from Medicago sativa / A. E. Timbekova, M. I. Isaev, N. K. Abubakirov // Adv. Exp. Med. Biol. – 1996. – V. 405. – P. 171-182.
5. Ковальов, С. В. Дослідження фенольного комплексу із трави люцерни посівної / С. В. Ковальов [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 2 (6). – С. 27-30.
6. Ковальов, С. В. Хімічне дослідження ліпофільної фракції трави люцерни посівної / С. В. Ковальов // Вісник фармації. – 2008. – № 4 (56). – С. 21-24.
7. Загайко, А. Л. Функціональна біохімія : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / А. Л. Загайко, Л. М. Вороніна, М. В. Волощенко. – Х. : НФАУ, 2010. – 220 с.
8. Патология белкового обмена / М. М. Миннебаев [и др.]. – Казань, 2006. – 20 с.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
10. Спирин, А. С. Спектрофотометрическое определение суммарного количества нуклеиновых кислот / А. С. Спирин // Биохимия. – 1958. – Т. 23, вып. 5. – С. 656-662.
11. Експериментальне вивчення нових анаболічних засобів : метод. рек. / Л. В. Яковлєва [та ін.]. – Київ, 2007. – 32 с.
12. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

Поступила 07.04.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Еременко Р.Ф. – к.б.н., доцент кафедры физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета, Украина;
Ковалев С.В. – д.ф.н., доцент кафедры нутрициологии и фармацевтической броматологии Национального фармацевтического университета, Украина;
Малоштан Л.Н. – д.б.н., профессор, зав. кафедрой физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета, Украина;
Ковалев В.Н. – д.ф.н., заслуженный деятель науки и техники Украины, профессор кафедры фармакогнозии Национального фармацевтического университета, Украина.
Адрес для корреспонденции: 61002, Украина, г. Харьков, ул. Мельникова, 12, Национальный фармацевтический университет, кафедра физиологии и анатомии человека. E-mail: fuatovna@rambler.ru – Еременко Римма Фуатовна.

© АДАМЕНКО Г.В., БУРАК И.И., 2014

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ВИТАСЕПТ-СКИ»

АДАМЕНКО Г.В., БУРАК И.И.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Целью данного исследования была разработка технологии получения антисептического средства «Витасепт-СКИ» в аптечных и промышленных условиях.
Работа выполнена с использованием физико-химических, микробиологических, токсикологических и статистических методов.
Изготовленное средство для наружного применения, представляющее 0,5% раствор йода кристаллического на 72% спирте этиловом, по показателям качества (подлинность, запах, прозрачность, цветность, pH, плотность, содержание действующих веществ) соответствует требованиям, предъявляемым к антисептическим средствам, со сроком годности 2 года. Он относится к практически нетоксичным (V класс токсичности) и малоопасным соединениям (IV класс опасности) со слабо выраженными ирритативными (1 класс), кумулятивными (Kcum>5,1) и резорбтивными свойствами, не обладает раздражающим кожу и сенсибилизирующим действием, является гигиенически безопасным и эффективным антисептиком с фактором редукции больше 6 lg при 100% концентрации и больше 4 lg при 75% концентрации в отношении типовых культур стафилококка, кишечной палочки, синегнойной палочки и кандид. При определении микробиологической чистоты не установлено значительных изменений и превышений нормативных показателей общего числа аэробных бактерий и грибов (суммарно) в 1 см^3, бактерий семейства Enterbacteriaceae в 1 см^3, бактерий P. aeruginosa в 1 см^3, бактерий S. aureus в 1 см^3.
Разработана рабочая инструкция на новое антисептическое средство, позволяющая оптимизировать процесс изготовления в аптечных условиях.
Разработан пусковой технологический регламент производства, что позволило оптимизировать технологический процесс и производить спиртовой раствор для наружного применения «Витасепт–СКИ» в промышленных условиях.
Разработанное антисептическое средство «Витасепт-СКИ» может быть рекомендовано для обработки инъекционного и операционного поля пациентов и гигиенической обработки рук персонала при выполнении медицинских манипуляций в организациях здравоохранения.
Ключевые слова: антисептик, технология, рабочая инструкция, пусковой технологический регламент, спирт этиловый, йод кристаллический, «Витасепт-СКИ».

Abstract.
The aim of this study was to develop a technology for the antiseptic «Vitasept-SKI» production under the conditions of pharmacies and industry.
The work has been done with the use of physical-chemical, microbiological, toxicological and statistical methods.
The manufactured product for topical use, being a 0,5% solution of crystalline iodine in 72% ethyl alcohol, in terms of quality (authenticity, smell, transparence, color, pH, density, content of active substances) meets the requirements made on antiseptics, with a shelf life of 2 years. It belongs to a substantially non-toxic (V toxicity class) and low hazardous compounds (IV class of danger) with mild irritative (class 1), cumulative (Kcum>5,1) and resorptive properties, has no skin irritating and sensitizing effect, is a hygienically safe and effective antiseptic with a reduction factor of more than 6 lg at 100% concentration, and more than 4 lg at 75% concentration for model - cultures staphylococci, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa and Candida. While determining the microbiological purity significant changes and elevations of standard indicators of the total number of aerobic bacteria and fungi (in total) in 1 cm^3, bacteria of Enterbacteriaceae family in 1 cm^3, P. aeruginosa bacteria in 1 cm^3, S. aureus bacteria in 1 cm^3 were not found.

Working instruction concerning the new antiseptic production, which helps to optimize the manufacturing process under the conditions of pharmacios has been developed.
Starting production process procedures that will optimize the technological process and produce alcohol solution for external use «Vitasept-SKI» industrially have also been elaborated.
The designed antiseptic «Vitasept-SKI» for external use can be recommended for the treatment of patients' injection and surgery field. It may also be used to sanitize the hands of the staff on the performance of medical manipulations in health care organizations.
Key words: antiseptic, technology, operating instructions, process flow diagram, ethyl alcohol, crystalline iodine, «Vitasept- SKI».

В организациях здравоохранения используется огромный ассортимент антисептических лекарственных средств, обладающих противомикробным, противовирусным, противопаразитарным, противогрибковым действием и используемых преимущественно для наружного применения в целях профилактики и лечения инфекционных заболеваний. К антисептикам предъявляются достаточно жесткие требования, в частности, они, наряду с высокой антимикробной активностью, широким спектром антимикробного действия и хорошими органолептическими свойствами, не должны оказывать на организм пациента токсического, органотропного, аллергического, мутагенного, онкогенного, тератогенного и раздражающего действия.

Среди различных групп химических соединений, обладающих антисептическими свойствами, наибольший интерес представляют алифатические спирты, что связано с их низкой стоимостью, а также широким бактерицидным и бактериостатическим действием на грамположительные и грамотрицательные бактерии, многие виды грибов и вирусов, включая вирус гепатита и ВИЧ [1].

Спирт этиловый 90%, 70% и 40% широко используется самостоятельно и в составе многих антисептических средств. В высоких концентрациях он обладает бактерицидным и бактериостатическим действием. Спирт этиловый 70% для обработки рук хирурга, операционного и инъекционного поля является эффективным антисептиком и крайне редко вызывает аллергические реакции. Механизм его действия состоит в необратимой коагуляции белков и мембранотропном действии [1, 2]. Спирт этиловый вызывает быстрое и значительное снижение уровня микробной обсемененности кожи при его аппликации на 15 с, выраженность эффекта зависит от концентрации этилового спирта [1-4].

Недостатком при использовании спирта этилового 70% является низкая визуализация обрабатываемых кожных покровов, воспламеняемость, быстрая испаряемость, возможность использования не по назначению [4, 5]. Кроме того, к его действию устойчивы споры бактерий, вследствие чего возможна контаминация ими спиртовых растворов, в том числе спорами патогенных клостридий [1, 3, 5].

Перспективными на сегодняшний день являются антисептики, содержащие два и более действующих веществ. Для антисептической обработки кожи и рук в Республике Беларусь рекомендуется применение спирта этилового в композиции с красителями и денатурирующими добавками, в частности «Хоспизепт-раствор», «Инол» и «Септоцид-синерджи» [1-3]. Однако использование таких антисептиков в педиатрической, неонатологической и акушерско-гинекологической практике, у лиц с высоким риском возникновения аллергических реакций, а также пациентов, страдающих бронхиальной астмой и другими аллергозами, нежелательно вследствие возможных побочных явлений аллергического характера [6, 7].

Безусловно, йод оказал неоценимую помощь медицинской практике в борьбе с инфекциями. Однако в настоящее время необходимы более эффективные и безопасные кожные антисептики, поскольку применение йода и его препаратов (йодонат, йодовидон, йодопирон и др.) связано с целым рядом негативных моментов.

За длительную практику использования этого вещества появились йодоустойчивые штаммы бактерий, что снижает антибактериальные возможности данного соединения.

Йод практически не подавляет грибы и дрожжи. Он недостаточно активен в отношении некоторых вирусов. Антимикробные свойства йода снижаются в присутствии белка (гноя), а длительное его применение мешает заживлению швов и ран.

Йод сильный окислитель, с чем и связана его антимикробная активность. Окислительные процессы в тканях организма (ранах, полостях) индуцируют образование свободных радикалов, нарушающих обмен веществ в клетках и обусловливающих токсические свойства йодосодержащих веществ. Резорбция йода происходит как с поврежденных так и цельных кожных покровов. Прежде всего страдают фибробласты и лейкоциты. Не исключается и тератогенное и эмбриотоксическое действие соединений йода.

Йод обладает достаточно выраженными сенсибилизирующими свойствами, с чем связывается нередко встречающаяся местная непереносимость и йодочувствительность отдельных людей к данному веществу [1-3].

Аппликация данного препарата на поврежденные ткани связана с сильными болевыми ощущениями. Но и неповрежденные кожные покровы травмируются и окрашиваются йодом вследствие глубокой диффузии вещества в ткани. Препараты йода нельзя использовать у беременных и кормящих женщин, так как последний всасывается плацентой и переходит в детское молоко.

Нами для гигиенической обработки рук и антисептической обработки кожи предложено комбинированное антисептическое лекарственное средство «Витасепт–СКИ» на основе красителя йода кристаллического и спирта этилового, в котором антимикробную активность проявляют действующее вещество и растворитель [8]. Антисептик «Витасепт–СКИ» обладает более выраженными бактериологическими и бактериостатическими свойствами, чем известные ранее средства на основе спирта этилового и йода кристаллического, при этом йод кристаллический в концентрации 0,5% оказывает достаточное бактерицидное действие при незначительном раздражающем эффекте.

Целью данного исследования была разработка технологии получения антисептического средства «Витасепт-СКИ» в аптечных и промышленных условиях.

Методы

Для получения «Витасепт-СКИ» использовали спирт этиловый и краситель йод кристаллический. Спирт этиловый (Spiritus aethylicus) 96,6% - прозрачная, бесцветная, с характерным спиртовым запахом, жгучим вкусом жидкость. Образует желтый осадок в реакции с растворами гидроксида натрия и йода. Его плотность 0,8044±0,0008 г/см3, прозрачность - более 30 см, мутность - 0,3 мг/дм3, pH - 7,37±0,007. Спирт этиловый является хорошим растворителем для неполярных веществ (органические кислоты, масла эфирные и жирные, камфора, ментол, йод, танин, левомицетин), причем растворяющая способность его зависит от концентрации. Он смешивается с водой во всех соотношениях на фоне явлений контракции, растворение происходит с выделением тепла.

Йод кристаллический (Iodum crystallisatum) представляет собой твердое чёрно-серое вещество с металлическим блеском и специфическим запахом. Мало растворим в воде (1:400), умеренно растворим в спирте этиловом (1:50). Ингредиенты прописи совместимы, о чем свидетельствовали отсутствие осадка при растворении йода кристаллического в растворе спирта этилового, а также не выделялся газ, не появлялся неспецифический запах, не изменялся цвет и консистенция лекарственной формы.

Разработку РИ по технологии изготовления антисептического средства «Витасепт-СКИ» в аптеках проводили в соответствии с Надлежащей аптечной практикой [9], фармакопейной статьей «Экстемпоральные лекарственные средства» [10] и технологией изготовления жидких лекарственных средств, включающей вспомогательные работы (подготовка персонала, аппаратуры и оборудования, помещений, ингредиентов, сырья), стадии технологического процесса (получение раствора, оценка качества) и заключительные операции (упаковка, маркировка, отпуск) [11, 12]. Технологическая схема аптечного изготовления «Витасепт-СКИ» представлена на рисунке 1.

При разработке технологии лекарственной формы исходили из того, что средство представляет собой спиртовой раствор твердого вещества, которое необходимо изготав-

Рисунок 1- Технологическая схема аптечного изготовления «Витасепт-СКИ».

ливать массо-объемным методом, используя откалиброванную мерную посуду, градуированную на «налив».

Разработку пускового технологического регламента промышленного производства антисептического средства «Витасепт-СКИ» проводили в соответствии с Надлежащей производственной практикой ТКП 030-2013 [13].

Для оценки качества, безопасности и эффективности антисептика определяли запах, прозрачность, цветность, pH, плотность, подлинность, содержание действующих веществ [10], микробиологическую чистоту [16], антимикробную активность в отношении стандартных тест-культур микроорганизмов [14, 15] с нейтрализатором 3% ТВИН-80 [16], токсиколого-гигиенические показатели [17], а также стабильность при проведении ускоренных испытаний при температуре 40±2оС и относительной влажности 75±5% [18].

Полученные результаты обрабатывали статистически, достоверность сдвигов учитывали при $p<0,05$ при помощи пакета Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Разработанное антисептическое средство «Витасепт-СКИ» является жидкой лекарственной формой для наружного применения, представляет собой спиртовой раствор. По дисперсологической классификации – это свободная дисперсная система, в которой йод кристаллический, представляющий твердую

Таблица 1 - Показатели качества, безопасности и эффективности оригинального лекарственного антисептического средства «Витасепт-СКИ»

№	Наименование показателей	Норма	Полученные результаты
1	Прозрачность	Не отличается от воды *Р*	Прозрачный
2	Цвет	Коричневый	Коричневый
3	Запах	Спиртовой, йодный не более 3 баллов	Спиртовой, йодный 2 балла.
4	Подлинность	При прибавлении к 0,5 мл средства 5 мл воды *Р*, 2 мл раствора натрия гидроксида разведенного *Р* и затем медленно 2 мл 0,05 М раствора йода должен выпадать желтый осадок, что подтверждает наличие спирта этилового. При прибавлении к раствору крахмала *Р*; появляется синий цвет, что подтверждает наличие йода.	Выпадает желтый осадок. Раствор синеет.
5	pH	2,3-2,4	2,36
6.	Плотность	0,875 - 0,885 г/см^3	0,880 г/см^3
7.	Микробиологическая чистота: - общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) в 1 мл - бактерии семейства *Enterobacteriaceae* в 1 мл -присутствие *Pseudomonasaerugenosa* в 1 мл - присутствие *Staphylococusaureus*в 1 мл	не более 10^2 КОЕ не более 10^1 КОЕ отсутствие отсутствие	отсутствуют менее 10^1 КОЕ отсутствуют отсутствуют
8.	Токсичность	III – IV класс опасности (DL50 – 151-5000 и более мг/кг)	DL50 8750 мг/кг, IV класс опасности
9.	Кожно-раздражающее	0 - 2,0 балла.	0 баллов
10.	Ирритативное действие	0 - 3 балла	2 балла
11.	Кумулятивные свойства	K_{cum}>5,1	K_{cum}>5,1
12.	Эффективность обеззараживания, RF (lg)	≥ 4 lg в отношении типовых культур стафилококка, кишечной палочки, синегнойной палочки и кандид.	6 lg при 100%, 4 lg – при 75% концентрации.
13.	Количественное определение: - спирт этиловый	70% - 74,0%	72,0%
14.	Срок годности	2 года	2 года

дисперсную фазу, распределен в жидкой дисперсионной среде, которой является спирт этиловый.

С учетом того, что «Витасепт-СКИ» представляет собой раствор неводный (спиртовой), то в РИ по технологии его изготовления в аптеках целесообразно внесение дополнительных действий. В частности, в работах ВР-1.6 «Получение спирта этилового 72%» с учетом того, что ингредиентом является спирт этиловый 72%, его приготавливали путем разведения спирта этилового 96,6% водой очищенной. Согласно полученным результатам спирт этиловый (Spiritus aethylicus) 72% имел плотность 0,8788±0,002 г/см^3, прозрачность - более 30 см, мутность 0,3 мг/дм^3, pH - 7,31±0,01.

На стадии ТП-1 «Получение раствора» в контейнер с 5,0 г йода кристаллического вливали 1000,0 см^3 72% спирта этилового, взбалтывали контейнер до полного растворения йода кристаллического.

На стадии ТП-2 «Оценка качества» изучали показатели качества, безопасности и эффективности антисептика. Результаты исследования качества приведены в таблице 1.

Результаты показателей качества (подлинность, запах, прозрачность, цветность, pH, плотность, содержание действующих веществ) соответствуют требованиям, предъявляемым к антисептическим средствам.

Результаты изучения безопасности «Витасепт-СКИ» показали, что по параметрам острой внутрижелудочной токсичности антисептик относится к малоопасным химическим композициям (IV класс опасности, по ГОСТ 12.1.007-76). Он является практически нетоксичным (V класс токсичности) со слабо выраженными ирритативными (1 класс), кумулятивными (K_{cum}>5,1) и резорбтивными свойствами. Раздражающее действие на слизистую глаз проявляется в рефлекторном блефароспазме, слезотечении и слабовыраженной гиперемии слизистой. Длительное эпикутанное воздействие средства не вызывало признаков раздражения кожных покровов, клинических симптомов интоксикации и гибели подопытных крыс на всем протяжении эксперимента, коэффициент кумуляции больше 5,1. Результаты совместных исследований с «Республиканским научно-практическим центром гигиены» показали, чтоиндекс сенсибилизирующей способности у волонтеров равен нулю.

Результаты исследования эффективности «Витасепт-СКИ» свидетельствовали, что в количественном суспензионном тесте средство проявляло достаточно высокий уровень антимикробной активности с фактором редукции больше 6 lg при 100% концентрации и больше 4 lg при 75% концентрации в отношении типовых культур стафилококка, кишечной палочки, синегнойной палочки и кандид.

По окончании ускоренных и долгосрочных испытаний стабильности «Витасепт-СКИ» в течение 6 месяцев не установлено значительных изменений физико-химических показателей (плотность раствора 0,881±0,002 г/см^3, содержание спирта этилового - 72,72±0,0075%, номинальный объем - 1,0 дм^3), что определяет срок годности средства 2 года.

Результаты проведенных исследований совместно с БРУП «Гидролизный завод» свидетельствовали, что технологический процесс промышленного производства спиртового раствора для наружного применения «Витасепт–СКИ» следует проводить по стандартной технологической схеме с подготовительными, операциями собственно процесса производства, заключительными и дополнительными операциями. На стадии ТП-1 «Получение раствора» в смесителе насосом производят перемешивание компонентов в течение 45 мин до полного растворения (визуальный контроль). По окончании перемешивания в точке отбора проб отбирают пробу готового «Витасепт–СКИ» для изучения качества, безопасности и эффективности.

На стадии ТП-2 «Оценка качества» изучали показатели качества, безопасности и эффективности антисептика. По результатам изучения запах, прозрачность, цветность, pH, плотность, подлинность произведенного средства, содержание действующих веществ, микробиологическая чистота, антимикробная активность в отношении стандартных тест-культур микроорганизмов, токсиколого-гигиенические показатели, а также стабильность произведенного антисептика «Витасепт-СКИ» достоверно не отличались от таковых при его аптечном изготовлении.

Результаты исследования позволяют заключить, что на основе спирта этилового и красителя йода кристаллического изготовлено комбинированное антисептическое средство для наружного применения «Витасепт-СКИ», представляющее 0,5% раствор йода кристаллического на 72% спирте этиловом, в котором антимикробную активность проявляют действующее вещество и растворитель. По сравнению с известным антисептиком «Йод раствор наружный 5%» «Витасепт-СКИ» обладает выраженной антимикробной активностью. Снижение концентрации йода кристаллического до 0,5% позволяет избежать возникновения ожогов, аллергических реакций и снизить красящие свойства.

Изучение органолептических и физико-химических свойств, а также микробиологической чистоты и антимикробной активности

разработанного раствора позволяет заключить о его соответствии требованиям, предъявляемым к антисептикам.

Полученные результаты показывают, что для изготовления «Витасепт-СКИ» в аптечных и промышленных условиях целесообразна оптимизация технологического процесса с учетом разработанных нами РИ и пускового технологического регламента.

Заключение

1. Разработанный раствор «Витасепт-СКИ» для наружного применения по показателям качества (подлинность, запах, прозрачность, цветность, pH, плотность, содержание действующих веществ, микробиологическая чистота) соответствует требованиям, предъявляемым к антисептическим средствам, со сроком годности 2 года. Он относится к практически нетоксичным (V класс токсичности) и малоопасным соединениям (IV класс опасности) со слабо выраженными ирритативными (1 класс), кумулятивными (K_{cum}>5,1) и резорбтивными свойствами, не обладает раздражающим кожу и сенсибилизирующим действием, является гигиенически безопасным и эффективным антисептиком с фактором редукции больше 6 lg при 100% концентрации и больше 4 lg при 75% концентрации в отношении типовых культур стафилококка, кишечной палочки, синегнойной палочки и кандид.

2. Разработана рабочая инструкция на новое антисептическое средство, позволяющая оптимизировать процесс изготовления в аптечных условиях.

3. Разработан пусковой технологический регламент производства, что позволило оптимизировать технологический процесс и производить спиртовой раствор для наружного применения «Витасепт–СКИ» в промышленных условиях.

4. Разработанное антисептическое средство «Витасепт-СКИ» для наружного применения может быть рекомендовано для обработки операционного и инъекционного поля пациентов и гигиенической обработки рук персонала при выполнении медицинских манипуляций в организациях здравоохранения.

Литература

1. Красильников, А. П. Справочник по антисептике / А. П. Красильников. – Минск : Вышэйш. шк., 1995. – 367 с.
2. Черкашин, М. А. Местные антисептики в хирургической практике [Электронный ресурс] / М. А. Черкашин // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 22. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_5528.htm. – Дата доступа: 10.11.2009.
3. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая Волна : Издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.
4. Практическое руководство по применению средств дезинфекции и стерилизации в лечебно-профилактических учреждениях / авт.-сост. А. В. Авчинников [и др.]. – Смоленск : СГМА, 2000. – 160 с.
5. Чистенко, Г. Н. Основы дезинфекции. Химический метод дезинфекции / Г. Н. Чистенко // Мир медицины. – 2005. – № 11. – С. 3-5.
6. Инструкция по применению в медицинской практике антисептика «Инол» производства ИП «Инкраслав» : согл. Гл. сан. врачом Респ. Беларусь 10.06.2002. – Минск, 2002. – 8 с.
7. Инструкция по применению лекарственного средства «Септоцид-синерджи» : утв. зам. министра здравоохранения Респ. Беларусь 26.08.04. – Минск, 2004. – 4 с.
8. Инструкции по медицинскому применению лекарственного средства «Витасепт-СКИ» раствора спиртового для наружного применения : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 19.02.2009. – 2 с.
9. О внесении изменения в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 декабря 2006 г. № 120 : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 28.02.2012 № 10 [Электронный ресурс] // Право. Законодательство Республики Беларусь [сайт]. – Режим доступа : http://www.levonevski.net/pravo/norm2013/num05/d05731.html.
10. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / под общ. ред. Г. В. Годовальникова. – Молодечно : Победа, 2010. – 656 с.
11. Гаврилов, А. С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов / А. С. Гаврилов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.
12. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм / под ред. : И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. – М. : ГЭОТАР-Медиа,

2011. – 560 с.
13. Надлежащая производственная практика : ТКП 030-2013 (02040) : утв. и введен в действие Постановление № 6 МЗРБ от 17.01.2013. – Минск, 2013. – 150 с.
14. Методы проверки и оценки антимикробной активности дезинфицирующих и антисептических средств : инструкция по применению № 11-20-204-2003 : утв. Гл. гос. санитарным врачом Респ. Беларусь 16.01.1997. – Минск, 2003. – 41 с.
15. Методы испытания противомикробной активности антисептиков профилактического назначения : метод. указ. № 11-13-1-97, утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 16.01.1997. – Минск, 1997. – 12 с.
16. Определение микробиологической чистоты дезинфицирующих и антисептических средств : инструкция 10-22-102-2005 : утв. Постановление № 283 от 30.12.2005 / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Минск, 2005. – 7 с.
17. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ : инструкция 1.1.11-12-35-2004 : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 14.12.04. – Минск : Минздрав РБ, 2004. – 43 с.
18. Изучение стабильности и установление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств : метод. указ. 09140.07-2004. – Минск, 2004. – 57 с.

Поступила 01.04.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Адаменко Г.В. – аспирант кафедры общей гигиены и экологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Бурак И.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей гигиены и экологии. E-mail: geniusadam@mail.ru – Адаменко Геннадий Владимирович.

© МЕНЬШЕНИНА И.А., 2014

СПЕЦИФИКА ОРГАНИЗАЦИИ И КОММУНИКАТИВНО-РЕЧЕВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ МЕДИЦИНСКОГО АНГЛОЯЗЫЧНОГО ТЕКСТА

МЕНЬШЕНИНА И.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Цель: Для оптимизации процесса обучения иностранному языку студентов учреждения высшего медицинского образования нужен дифференцированный подход, позволяющий сегментировать учебный материал, подлежащий активному усвоению, с тем, чтобы он удовлетворял коммуникативные потребности обучаемых, был доступен и мог стимулировать познавательную деятельность студентов. Для реализации данной цели необходимо изучить лексическую, синтаксическую и грамматическую организацию медицинских текстов. Мы поставили своей целью проанализировать медицинский текст в рамках коммуникативного подхода, предложить коммуникативно-речевую классификацию медицинских текстов, а также систематизировать данный вид текстов с позиции перцепции жанра.
Материалы и методы: Основными методами исследования были количественные и статистические. Материалом для исследования послужили тексты, описывающие анатомию и физиологию скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем. Данные тексты были взяты из учебников, предназначенных для обучения английскому языку студентов специальности «Лечебное дело» в учреждениях высшего медицинского образования Республики Беларусь и ближнего зарубежья. Медицинские статьи были отобраны из журналов «The English Journal of Medicine», «The Lancet».
Результаты: В статье описывается медицинский текст в рамках коммуникативного подхода, предложена коммуникативно-речевая классификация медицинских текстов, а также выделены жанры медицинского текста. Показаны лексические, синтаксические и грамматические особенности организации медицинского текста.
Заключение: Данное исследование позволяет изучить специфику организации медицинского текста, выделить особенности медицинского текста с точки зрения коммуникативного подхода и, учитывая данную информацию, оптимизировать в дальнейшем процесс обучения иностранному языку студентов учреждения высшего медицинского образования.
Ключевые слова: организация медицинского текста, коммуникативно-речевая классификация, жанры медицинского текста, оптимизация процесса обучения иностранному языку.

Abstract.
Objectives. To optimize the process of teaching English to students of higher medical educational establishments we need differential approach that enables the segmentation of the material to be studied to make it satisfy communicative needs of students, stimulate their cognitive activity. The aim of the given research is to study lexical, syntactical and grammar organization of medical texts, to analyze this type of texts within the framework of communicative approach, to offer the communicative classification of medical texts and systemize them on the base of genres.
Material and methods. The main methods used in the research were statistical and quantitative analyses. The texts describing anatomy and physiology of the skeletal, muscular, cardiovascular, respiratory and digestive systems served as the material of this study. The texts were taken from the English textbooks for medical students, used at the higher medical educational establishments in the Republic of Belarus, Russia and the Ukraine. Medical articles were chosen from the journals «The English Journal of Medicine» and «The Lancet».
Results. The medical text was described within the framework of communicative approach. Communicative classification of medical texts was offered and they were also systemized on the base of genres. Specific features of lexical, syntactical and grammar organization of medical texts were shown.
Conclusions. Our research enables us to study the specific organization of the medical text, highlight the peculiarities of the medical text within the framework of communicative approach that is necessary for optimization of the process of teaching English to students of higher medical educational establishments.
Key words: medical text organization, communicative classification of medical texts, medical text genres, optimization of foreign language teaching.

Становление современного специалиста-медика, владеющего современными передовыми отечественными и зарубежными технологиями, в значительной степени зависит от того, насколько точно и оперативно он умеет извлекать профессионально ориентированную информацию не только на родном, но и иностранном языках. Знание английского языка, как самого распространенного на сегодняшний день языка в мире, необходимо. На нем издается большое число научной литературы, идет активный обмен в Интернет.

Для оптимизации процесса обучения иностранному языку в учреждении высшего медицинского образования нужен дифференцированный подход, позволяющий сегментировать учебный материал, подлежащий активному усвоению, с тем, чтобы он удовлетворял коммуникативные потребности обучаемых, был доступен и мог стимулировать познавательную деятельность студентов. Для реализации данной цели необходимо изучить организацию медицинских текстов. При построении учебных текстов необходимо также учитывать специфику самой медицинской коммуникации, которая объединяет целый ряд ситуаций профессионального общения, нашедших отображение как в жанрово-стилевом многообразии медицинских текстов, так и в их структурных особенностях.

Методы

Основными методами, применяемыми нами при анализе медицинского текста, были количественные и статистические. Материалом для исследования послужили тексты, описывающие анатомию и физиологию скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем. Данные тексты были взяты из учебников, предназначенных для обучения английскому языку студентов специальности «Лечебное дело» в учреждениях высшего медицинского образования Республики Беларусь и ближнего зарубежья [1, 2, 3, 4]. Медицинские статьи были отобраны из журналов «The English Journal of Medicine», «The Lancet».

Результаты и обсуждения

Особенности организации медицинского текста связаны с использованием моделей-шаблонов и со стандартной композицией. В этих текстах обязательно наличие заголовка, введения и заключения.

Лексические особенности медицинских текстов связаны с использованием большого числа терминов, таких как: gastrointestinal stromal tumor, minor epigastric discomfort, pancreaticoduodenectomy, tumor excision, abdominal pain, abdominal examination, hemoglobin level, hypochromic microcytic, red blood cell indices, the head of the pancreas, upper gastrointestinal endoscopy и др.

Кроме терминов в медицинском тексте широко распространены штампы, речевые клише книжного характера, такие как: there was no evidence of, it consists of, careful selection of patients, the evidence remains inadequate, the results from studies, can be extrapolated, our current understanding, this knowledge is derived from studies и т.д.

Интерес вызывает метафорическая терминология: management – тактика лечения. Clopidogrel is an integral part of the management of several important vascular diseases. Protect against diseases – защищать. Vaccines protect children by preparing their bodies to fight many diseases if they do not have «maternal immunity» against some diseases.

Следует выделить слова и выражения, которые, не являясь собственно медицинской терминологией, формируют массив профессиональных медицинских коллокаций, не находящих отражение в словарях терминов: to make rounds - «совершать обход»; recurrence – «рецидив»; arrest - «остановка работы органа»; tenderness - «болезненность, чувствительность»; theater - «операционная»; failure - «недостаточная функция органа»; drug management - «назначение препарата»; communicative disease - «заразное заболевание» и другие.

Распространены также глагольно-именные словосочетания (описательные обороты) книжного характера, такие как: present the case, to resect the mass, examined the demographic and clinical characteristics, increased the dose, makes a statement, raise an important issue, need further studies, to examine other groups, to achieve the target dose level.

Для медицинских текстов характерно наличие слов и словосочетаний, указывающих на позицию автора (согласие/несогласие с оппонентами, апелляция к чужой точке зрения, уверенность/неуверенность в излагаемом): undoubtedly,

on the contrary, evidently, we presume, we speculate, it is evident и другие.

В медицинских текстах широко используются аббревиатуры: исследование LIFE (losartan intervention for endpoint reduction in hypertension) – «изучение влияния лозартана на конечные точки при гипертонии»; VALIANT (valsartan in acute myocardial infarction trial) – «применение вальсартана при лечении острого инфаркта миокарда».

На грамматическом уровне специфика медицинского текста проявляется в преобладании имени над глаголом. Предпочтение отдаётся отглагольным существительным типа: understanding of the pathophysiology, stimulation is harmful, interventions, toxicological tests, the results of the studies, oral administration, drug-food interactions, the full benefits.

Собственно глаголов немало, по значению они относятся к нескольким группам: endoscopy was performed, biopsy was taken, tumor embolization was planned. She was taken, the tumor was considered, the dissolved nutritious part is absorbed, the process of digestion is completed, the whole mass is coloured и т.д.

Нередко встречается модальный глагол в сочетании с разными инфинитивами, например: the catheter could not be advanced, the patient could not afford it. Can be swallowed, the research findings can be generalized, ought to be initiated, treatment may reflect, the full benefits are to be realized.

Среди других особенностей функционирования той или иной части речи можно отметить преимущественно формы степеней сравнения имен прилагательных и наречий: older, better, less likely, younger, less vigorously less effective, higher, more important, more efficient, much lower; the strongest, the most common, the most significant, the latest, the shortest. Краткие прилагательные выражают не временный, а постоянный признак предметов и явлений.

Активно используются сложные союзы, указывающие на связь между явлениями, а также предлоги, частицы и местоимения, указывающие на логические отношения между частями научного текста, например: According to the patient, a surgeon had attempted to resect the mass 12 years earlier, but could not do so due to excessive bleeding from the tumor.

Синтаксические особенности медицинских текстов можно обозначить следующим образом: управление-нанизывание форм. Среди падежных форм первое место по частотности занимают сочетания существительных без предлога (stone-wall constructions): the target dose level, risk stratification, tabulation and regression methods, Q wave infarction, all-cause mortality , the net benefit, phase I trials, this patient population. Часто встречаются сочетания существительных с предлогом «of» (of-phrases): the importance of age, the management of patients, the development of left-ventricular failure.

Анализ особенностей медицинского текста позволяет выделить корпус языкового материала, овладение которым необходимо в первую очередь. Имея целью обучить студентов употреблять изученные конструкции в речи, правильно и точно излагать свои мысли на иностранном языке, в построении учебных текстов необходимо учитывать их коммуникативную функцию. С текстом в этом аспекте связана проблема языкового сознания, задан интерес к языковой личности, к образу мира в сознании человека. Для понимания текста в качестве основы используются модели ситуаций, они объясняют в том числе и то, почему слушающие прекрасно понимают имплицитные и неясные фрагменты текстов [5].

Важнейшим структурным компонентом любой коммуникативной ситуации, который позволяет оценить ее результат, является обратная связь. Обратной связью в коммуникации является понимание. Более того, реакция со стороны слушателя в виде явно выраженного интереса к говорящему составляет общий фон, на котором только и может развертываться общение [6].

Для того чтобы овладеть нормами поведения в той или иной коммуникативной ситуации, субъекты речи должны обладать определёнными знаниями о предстоящей коммуникации.

К психологическим структурным компонентам речевой коммуникации следует в первую очередь отнести намерение и цель, т.е. мотивационную составляющую, которая определяет, что, зачем и почему хочет сказать автор медицинского текста. Цель определяет функционально-смысловой характер текста. В отличие от известных видов социальной коммуникации, медицинское общение рассматривает физическое и психическое состояние человека как основной предмет своего взаимодействия, сам же человек становится объектом такого взаимодействия, что с точки зрения коммуникативного кодекса недопустимо. Такая коммуникативная

перверсия определяет прежде всего функциональную специфику «медицинского» общения. Если цель такого общения в самом общем виде можно определить как обеспечение информацией о состоянии здоровья человека (= пациента) субъектов, несущих ответственность за это состояние (врачей, докторов, медицинский персонал), то наряду с основными функциями (когнитивной, коммуникативной) важнейшей становится функция сакральная, которые на протяжении тысячелетней истории медицины были ведущими. В самом научном медицинском общении то и дело наблюдается известная табуированность текста, с разной степенью закрытости в зависимости от жанра (рецепты, история болезни - в наибольшей степени). Для читателя, не включённого в профессиональное медицинское сообщество, медицинский текст в ряде случаев не может быть декодирован, то есть по сути является табуированным.

Как ещё одну особенность медицинского общения следует отметить и определённую установку на безэмоциональность, невыражение (или по крайней мере сокрытие) эмоций участников общения. Такая заданная безэмоциональность будет по-разному демонстрироваться в медицинском тексте: на лексическом уровне – прежде всего в использовании латинской терминологии (по своему онтологическому статусу не имеющей экспрессивности); в наблюдаемом нами явлении деметафоризации (когда изначально оценочное сочетание или слово утрачивают коннотации в медицинском тексте, например англ. Unscheduled death «жертвовать» в документах на лекарственные препараты реализует периферийное значение «умерщвлять»). Наряду с подобными демонстрациями в некоторых жанрах медицинского текста имеет место «скрытая» (по большей части фактологическая, или ингерентная) экспрессивность в текстах историй болезни, или аннотаций к лекарственным препаратам, или своеобразном юморе медиков.

Ещё одной особенностью медицинских текстов, которая обусловлена спецификой медицинского общения, а именно объектным статусом человека в таком общении, является требование политкорректности, которое само по себе проявляет табу на обсуждение физических или психических особенностей человека: invalid crippled, intellectua, retarded, differently-abled, physically challenged people, differently brained, intellectually impaired – в значении «человек с иными возможностями» или «человек, имеющий трудности из-за своего физического состояния». Требование политкорректности во многом определяет лексическую сторону медицинского текста, в котором, помимо терминологии, используется большой процент профессиональных коллокаций, научных тропов, например, при описании симптомов заболевания или при характеристике пациента-носителя заболевания (полных людей определяют посредством сочетаний overweight horizontally, challenged people, people of mass, person of substance; людей с потерей слуха – visually oriented наряду с deaf; людей с потерей зрения – optically darker наряду с blind; пожилых людей определяют как senior people). Такая лексическая особенность вызывает трудности прежде всего при переводе [7].

Поскольку медицина – область научного знания, то медицинское общение – это область научного общения, обслуживающаяся научным стилем речи. Основные признаки научного стиля – это безобразность и унификация. Эти признаки связаны с такими качествами медицинских текстов, как: информативная насыщенность; объективность изложения; однозначность и точность передачи информации; абстрагированность (отвлечение от частных признаков); строгость и простота изложения, композиционная четкость; официальный характер изложения; преимущественно письменная форма бытования; стандартизованность (определенные модели построения текстов определенных жанров); регламентированность (использование ограниченного набора языковых средств – стандартные языковые средства: привлекала внимание, впервые была представлена, на том этапе развития науки); выражение субъективной модальности, т.е. проявление авторской позиции (на наш взгляд, по нашему мнению, безусловно, вряд ли).

Коммуникативные подходы к тексту, ориентированные на речевую сторону языкового общения, изменили представление о нём. С коммуникативных позиций для понятия «текст» признаются все элементы, задействованные в его структуре и воздействующие на адресата. Такой прагматический подход к медицинскому тексту представляется наиболее интересным, поскольку медицинское общение связано (как было отмечено ранее) с принципиально различными по своим целям и адресатам ситуациями. И хотя сами по себе комбинации коммуникативно–речевых признаков не объясняют, какова

коммуникация в действительности, в современной лингвистике текста выработаны базы признаков типологизации текстов, порождённых в той или иной ситуации.

Изучив различные подходы к классификации текстов и взяв за основу по ряду причин типологию Р.Эккарда, нами была предложена классификация медицинских текстов, дифференцирующая тексты по возможным жизненным проявлениям человека [8]. Эта классификация иллюстрирует богатство общественных форм социальной речевой коммуникации и позволяет более точно определить функциональную специфику медицинского текста в «присутствии» других социальных текстов. С учётом ведущего типа речевого иллокутивного акта можно выделить следующие типы медицинских текстов: ассертивный, директивный, комиссивный, экспрессивный и декларативный. Данная классификация может быть представлена в виде таблицы.

Функциональные различия данных типов текстов сказываются на их лингвистическом, прежде всего синтаксическом оформлении. Тексты каждого типа имеют свою логико-семантическую структуру и оформляются в тот или иной вид жанра.

На наш взгляд, представляется ценным описать жанровое многообразие медицинских текстов на основе данной типологизации, поскольку общепринятая фукционально-стилевая типология жанров не даёт представления о жанровой специфике медицинского текста, имеющего довольно узкую сферу функционирования в однотипных, согласно этой классификации, коммуникативных ситуациях научного стиля речи.

Речевые жанры медицинского текста информирующего типа.

Информирующий тип текста служит для передачи определённого знания, определённой информации от производителя текста. Он имеет следующие подтипы информирующих речевых жанров: ассертивный (к этой группе медицинских текстов относятся: решение медицинской итоговый отчёт, протоколы заседаний медко-

Тип текста	Цель	Виды
Ассертивный тип	Служит целям информирования адресата, то есть изменения его представлений об окружающем мире и протекающих в нём процессах	Решение медицинской комиссии – извещающий тип; итоговый отчёт, протоколы заседаний медкомиссий, лекционные записи, научный доклад, анамнез, история болезни – представляющие, регистрирующие, конспектные; диагноз, рецензия – выносящие суждение; научная статья, лекция, доклад – полемические, квалификационные.
Директивный тип	Побуждает адресата к выполнению определённого действия в заданных условиях	Контроль со стороны адресанта (внутренний распорядок в медицинском учреждении, правила поведения, содержание передачи для больного), исполнение законодательной власти относительно осуществления действия или намерения (Закон о здравоохранении, инструкция по применению препарата), обязательство уплаты (счёт за медицинские услуги), взаимный интерес (задание на выполнение упражнения).
Комиссивный тип	Предполагает стремление помочь адресату осознать мотивы, адресанта в связи с возложением на себя определённых обязательств и соотнести их со своими личными мотивами	Справки, разрешающие ту или иную деятельность, служебные договоры
Экспрессивный тип	Имеет целью выразить психологическое состояние адресанта речи, задаваемое социальными или личностными обстоятельствами	Благодарственная речь, хвалебная речь, жалоба
Декларативный тип	Устанавливает гарантированное соответствие между пропозициональным содержанием и реальностью	Подтверждения о сдаче-приёмке, свидетельство о рождении или смерти, справка о прививках, допущение врача к медицинской деятельности, справка о нетрудоспособности, заключение медэкспертизы.

миссий, лекционные записи, научный доклад, анамнез, история болезни, диагноз, рецензия); дескриптивный, нарративный и реферативный.

Речевые жанры медицинского текста активизирующего типа.

Цель текстов этого типа – побудить адресат к определённым действиям и образу поведения, или сформировать отношение к чему-либо. Выделяют следующие подтипы таких текстов: декларативный, директивный, манипулятивный, экспрессивный, оффеpативный и публицистический. (внутренний распорядок в медицинском учреждении, правила поведения, содержание передачи для больного,Закон о здравоохранении, инструкция по применению препарата), счёт за медицинские услуги, задание на выполнение упражнения).

Речевые жанры медицинского текста анализирующего типа.

Тексты данного типа предназначены для обсуждения проблем или изучения дел. Речевые жанры текстов этого типа содержат результаты и выводы исследований, или аргументацию, или мнения оппонентов и т.п. (научная статья, лекция, доклад).

Заключение

Медицинский текст отличается рядом особенностей в лексическом, грамматическом, синтаксическом и других планах. Он является порождением медицинской коммуникации, которая объединяет целый ряд ситуаций профессионального общения. Таким образом, проведенное исследование раскрывает специфику организации медицинского текста, а также особенности самой медицинской коммуникации, что позволяет оптимизировать процесс обучения иностранному языку в учреждениях высшего медицинского образования. Для более точного определения функциональной специфики медицинского текста нами предложена коммуникативно-речевая классификация медицинских текстов.

Литература

1. Ванштейн, М. Б. Курс английского языка для медиков / М. Б. Вайнштейн [и др.]. – М. : Высш. шк., 1992. – 287 с.
2. Маслова, А. М. Учебник английского языка для медицинских вузов / А. М. Маслова, З. И. Ванштейн, Л. С. Плебейская. – М. : Высш. шк., 1983. – 352 с.
3. Аврахова, Л. Я. English for Medical Students / Л. Я. Аврахова, Т. В. Яхно, И. М. Литовченко. – Киев : ВПП Контраст, 2005. – 232 с.
4. Аврахова, Л. Я. Английский язык для студентов-медиков /Л. Я. Аврахова. – Киев : ЗАО Атлант ЮЕМСИ, 2005. – 329 с.
5. Дейк, ван Т. А. Язык. Познание. Коммуникация : пер. с англ. / Т. А. ван Дейк. – М. : Прогресс, 1989. – 312 с.
6. Клюев, Е. В. Речевая коммуникация: успешность речевого взаимодействия / Е. В. Клюев. – М. : РИПОЛ классик, 2002. – 317 с.
7. Афанасова, В. В. Культурологический аспект в языке медицины / В. В. Афанасова // Вестник Московского университета. Сер. 19, Лингвистика и межкультурная коммуникация. – 2011. – № 1. – С. 130-138.
8. Eckard, R. Die Funktionen der Gebrauchstextsorten / R. Eckard. – Berlin ; New-York : Walter de Gruyter, 1993. – p. 166-167.

Поступила 22.05.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Меньшенина И.А. – старший преподаватель кафедры иностранных языков УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра иностранных языков. Тел.моб.: +375 (29) 513-98-90, e-mail: irinaslav23@rambler.ru – Меньшенина Ирина Александровна.

© ЛОГВИНЕНКО С.М., ПИВОВАР Н.В., 2014

МЕДИЦИНСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МУЗЕИ ВИТЕБСКА: ИСТОРИЯ, СОВРЕМЕННОСТЬ, ПЕРСПЕКТИВЫ

ЛОГВИНЕНКО С.М., ПИВОВАР Н.В.

УО «Витебское кадетское училище», Республика Беларусь

Резюме.
Медицинские и биологические музеи являются научными и образовательными центрами для учащихся и преподавателей витебских ВУЗов. Работа с коллекциями ведомственных и учебных музеев, экскурсии, изучение на практике теоретического материала, преподаваемого на лекциях помогают лучшему усвоению знаний студентами. Музеи способствуют популяризации успехов медицины и биологии в обществе, помогают в воспитании новых поколений докторов и медицинских работников на лучших традициях, сформированных в предыдущие исторические эпохи. Целью данной статьи является выявление медицинских, биологических музеев г. Витебска, характеристика их основных фондов, анализ их возможного использования в учебно-образовательном процессе в ВУЗах, средних общеобразовательных, средне-специальных и средне-профессиональных учебных заведениях города. Во время работы над статьей были изучены наиболее значимые музейные собрания медицинского характера. Использовались визуальные методы знакомства с экспозициями, интервьюирование руководителей музеев и смотрителей коллекций, анализ литературных источников, работа с документами Государственного архива Витебской области, а также с текущими архивами учреждений образования. Были исследованы источники формирования и особенности функционирования музеев. Определена роль представителей профессорско-преподавательского состава в создании и работе музеев. В статье дается описание экспозиций; содержится информация о составе фондов, приводится краткая история создания, перспективы, контактная информация о 14 медицинских и биологических музеях Витебска, раскрывается роль в образовательном процессе, возможные перспективы развития. В статье делается вывод о целесообразности создания сети ведомственных музеев медицинской и биологической направленности, которая может сыграть важную роль в повышении качества подготовки специалистов для народного хозяйства Беларуси.
Ключевые слова: музеи, ведомственные музеи, история медицины, ВГМУ, анатомия.

Abstract.
Medical and biological museums are scientific and educational centers for students and teachers of Vitebsk universities. Work with collections of departmental and academic museums, excursions, in practice study of the theoretical material taught at lectures help students to better acquire knowledge. Museums contribute to the popularization of the achievements of medicine and biology in the society, help in the education of new generations of doctors and medical workers in the best traditions established in the previous historical epochs. The purpose of this article is to investigate medical and biological museums of Vitebsk, to characterize their main collections, to analyze the possibility of their use in the teaching and educational process at higher schools, general secondary-education, specialized secondary-education and professional secondary-education establishments of the city. While working on the article the most important museums collections of medical type have been studied.
Visual methods of getting acquainted with the expositions, interviewing museums directors and collections keepers, analysis of literature sources, work with documents of Vitebsk Regional Record Office as well as with current archives of the educational establishments have been used. The sources of creation and the peculiarities of museums functioning have been studied. The role of the teaching staff in the museums creation and work has been determined.
This article describes the museums expositions, the most interesting exhibits, and gives information about their funds. The history of museums creation is given in brief, too. The article contains also information about 14 medical and biological museums of Vitebsk, shows their role in the educational process, prospects of their future development.
The conclusion is drawn that it is efficient to create a chain of departmental medical and biological museums that may play an important role in the increased quality of training specialists for Belarusian national economy.
Key words: museums, departmental museums, history of medicine, VSMU, anatomy.

Музеи занимают особое место в истории и культуре Витебска и в стране в целом. Они являются сокровищницами, в которых хранятся предметы материального и духовного наследия отечественной и всемирной культуры. Музеи играют важную роль в воспитании и обучении людей. При высших учебных заведениях, как правило, создаются ведомственные и учебные музеи, целью которых является изучение предметов на практике. В вузах Витебска имеется более десятка музеев медицинской и биологической направленности, которые используются в образовательном процессе. Однако музеи одного вуза, как правило, не используются учащимися и преподавателями других вузов. Целью статьи является обобщение сведений о медицинских и биологических музеях города с целью улучшения междисциплинарных связей и качества образования. К сожалению, в отечественной библиографии практически отсутствуют издания, посвященные музеям и ведомственным музеям в частности. Исключение составляет книга Пивовара Н.В. «Музеі Віцебска на пачатку XXI ст» [1]. В энциклопедическом справочнике «Витебск» можно найти некоторые сведения о музеях города [2], однако предоставленная информация устарела, многие учреждения уже не существуют. В монографии А.А. Гужаловского раскрываются некоторые аспекты деятельности музеев в Витебске, в том числе и ведомостных, но они носят отрывочный характер [3]. Музеям ветакадемии посвящен небольшой раздел в юбилейном издании, напечатанном в честь ВГОВМ [4]. Юридические аспекты статуса музеев освещаются в «Законе о музеях» [5]. В периодической печати встречаются некоторые материалы о музеях города [6, 7]. Некоторые аспекты деятельности музея ВГМУ раскрываются в статьях А.К. Усовичем, Т.В. Чеботаревой [8, 9].

Методы

Музеи являются научно-просветительскими и научно-исследовательскими учреждениями, осуществляющими комплектацию, сохранение, изучение и экспонирование материалов материальной и духовной жизни страны. Основная задача музеев – помощь в научном процессе, в то же время в современных условиях медицинские музеи играют значительную социальную роль. Так, они помогают разобраться в сложных процессах социальной адаптации и культурной идентификации, способствуют популяризации успехов медицины в обществе, воспитывают новые поколения докторов и медицинских работников на лучших традициях, сформированных в предыдущие исторические эпохи. Методологической базой статьи является комплексное использование нескольких подходов: исторического, персонального, аксиологического. Анализ литературных источников показал, что комплексного исследования, посвященного музеям Витебска, не проводилось.

Результаты и обсуждение

В соответствии с Законом «Аб музеях і Музейным фондзе Рэспублікі Беларусь» (12 декабря 2005 г. № 70-З), музей – это юридическое лицо либо структурное подразделение юридического лица, реализующее большинство видов музейной деятельности.

Обязательными условиями для создания и существования музея являются: наличие культурных ценностей, научного проекта музея; здание (помещение), соответствующее профилю музея и требованиям по хранению музейных предметов и музейных коллекций, необходимые финансовые средства для организации и осуществления музейной деятельности [4].

Всем нормам и требованиям закона «Аб музеях і Музейным фондзе Рэспублікі Беларусь» в Витебске соответствует только несколько музеев. В Витебском государственном медицинском университете – 5, в том числе: музей истории ВГМУ, анатомический музей кафедры анатомии, музей патанатомии при кафедре патанатомии; музей кафедры медицинской биологии и общей генетики, музей кафедры судебной экспертизы. В Витебской государственной академии ветеринарной медицины – 8. В Витебском государственном университете им. П.М. Машерова еще с 1975 г. действует биологический музей кафедры зоологии биологического факультета. На их базе проводятся занятия разного типа, самостоятельная работа студентов. По предварительной договоренности проводятся экскурсии и мероприятия для горожан и гостей города.

В данной статье рассматриваются музеи, экспозиции, использующиеся в воспитательно-учебном процессе, несмотря на их статус.

Музеи УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Музей истории

Создан в 1974 г. по решению ректората ВУЗа. Располагается в главном корпусе университета, в помещении около конференц-зала. В фондах находится более 3000 единиц хранения.

Экспозиция посвящена истории развития медицины и высшего медицинского образования на территории Беларуси. Представлена история создания ВУЗа, достижения его преподавателей и студентов в научной, педагогической, врачебной, общественной деятельности. На стендах представлены фотографии, монографии, учебники, диссертации, авторефераты диссертаций, подготовленные сотрудниками; патенты, личные вещи, военные, трудовые, спортивные награды, альбомы выпускников. Атмосферу советских времен передают картины, витраж, вымпелы и награды минувшей эпохи.

С целью проведения тематических выставок используется вестибюль главного учебного корпуса. Посещение музея полезно тем, кто интересуется историей медицины, школьникам, мечтающим стать врачами.

Анатомический музей кафедры анатомии ВГМУ. Основан в 1937 г. профессором В.И. Ошкадеровым. В годы Великой Отечественной войны он был уничтожен. Восстановление началось в 1949 г. Современная экспозиция создана в 2010–2012 г. Дизайн экспозиции разработан заведующим кафедрой А.К. Усовичем. Находится на первом этаже морфологического корпуса университета. Размещается в 7-ми комнатах. Общая площадь – более 450 м^2. Основной фонд – более 1000 экспонатов. Создан с целью подготовки студентов, но открыт доступ и для широкой публики.

Первая часть (зал №104) посвящена эволюции и развитию человека. Информация представлена в форме моделей, муляжей, стендов. На стене представлены стадии эмбриогенеза (этапы развития зародыша).

Особый интерес посетителей вызывает зал тератологии (уродств). Среди экспонатов – ребенок с двумя головами, циклоп, ребенок, у которого отсутствует большой мозг, кости свода черепа и др.

В зале №103 собрана коллекция препаратов опорно-двигательного аппарата. Здесь представлены мацерированные кости, отпрепарированные суставы, мышцы, 2 мумии. В зале создан мемориальный уголок профессора В.И. Ошкадерова, включающий в себя стенд, на котором размещена информация о жизненном, педагогическом и научном пути выдающегося исследователя, а также бюст известного ученого. Зал №102 ориентирован на студентов стоматологического факультета. В нем демонстрируются препараты головы с акцентом на челюстно-лицевую область, в том числе экспозиция моделей зубных рядов, выполненных студентами разных лет. Представлены разные типы развития зубов, патологии, пути их коррекции. В зале создан мемориальный уголок профессора З.И. Ибрагимовой, которая 31 год являлась заведующей кафедрой. На стенде демонстрируются ее награды, личные вещи, некоторые препараты, созданные ею.

Зал №101 представляет экспозицию препаратов головного мозга. В зале представлены препараты, демонстрирующие разные участки мозга, в норме, при патологии и на этапах развития. Анатомия внутренних органов представлена в зале №111. Препараты по сердечно-сосудистой системе собраны в зале №110, препараты спинного мозга и периферической нервной системы размещаются в зале №109. В общем, в залах выставлены отпрепарированные органы, демонстрирующие все системы жизнедеятельности человека: опорно-двигательный аппарат человека, мочеполовой аппарат, пищеварительную, лимфатическую, нервную, сердечно-сосудистую, дыхательную, эндокринную системы и органы чувств.

Вдоль стен во всех залах музея размещены рентген-витрины, позволяющие осуществлять визуализацию разных отделов человеческого организма в ультразвуковом, рентгеновском, магнитно-резонансном сканировании.

В музее находятся практически все препараты, имеющиеся в анатомических атласах. Уникальность музея в том, что студенты самостоятельно могут работать с препаратами. Экскурсии проводятся преподавателями кафедры.

Музей патанатомии при кафедре патанатомии. Создан в 1935 г. по инициативе заведующего кафедрой С.В. Вайнберга. В годы войны коллекция была уничтожена. Восстановление началось после войны. Музей находится в отдельном помещении на 3-ем этаже морфологического корпуса. Представлены препараты, отражающие патологии развития сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, эндокринной систем организма. В коллекции представлено более 500 макро- и более 2 тыс. микропрепаратов.

Музей кафедры медицинской биологии и общей генетики. Создан в 1960-е гг. по инициативе доцента А.М. Зубиной. Значительную роль в собрании коллекции сыграл член-корреспондент НАН Беларуси, профессор О-Я.Л. Бекиш. Находится в отдельном помещении на первом этаже морфологического корпуса университета.

В стеклянных шкафах экспонируются препараты, отражающие разные этапы антропогенеза, эмбрионального и постэмбрионального развития. Представлена сравнительная система органов позвоночных. Например, на 10 микропрепаратах можно увидеть стадии развития зародыша от 6 недель до 6,5 месяцев с интервалом 2-3 недели. Среди интересных экспонатов, хранящихся в музее, отметим бивень и часть большеберцовой кости мамонта, найденные в карьере «Гралево», недалеко от Витебска. В отдельном шкафу демонстрируются гельминты – плоские, круглые черви и представлена информация о заболеваниях, которые они вызывают: альвеоккокоз, эхиноккокоз, фасциолёз и др. В витринах можно увидеть разные виды членистоногих, позвоночных, беспозвоночных. Как важный практический материал, изучаемый в теме «Ядовитые организмы», демонстрируются ядовитые животные: тарантул, каракурт, скорпион, сколопендра, саламандра, гюрза, эфа, гадюка и другие.

В коридорах кафедры размещено более 50 учебно-методических экспозиций, отражающих разные темы из истории медицины, развития жизни на Земле, наследственные, паразитарные заболевания и т.д.

Музеи УО «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова»

Биологический музей кафедры зоологии биологического факультета.

Учебный биологический музей был открыт при кафедре зоологии биологического факультета 1.09.1975 г. на основе материалов, собранных кафедрой с 1945 года, а также некоторых материалов натуралистов-любителей начала XX в. (В.А. Плющевским-Плющиком, П.А. Доновым) и преподавателями кафедры Витебского педагогического института в 1930-е гг. Реэкспозиция проводилась в 1993 и 2006 гг.

Музейная экспозиция размещается на четвертом этаже главного корпуса ВГУ и состоит из нескольких частей. Главная часть размещается в отдельном помещении площадью 138 м^2. В фондах музея хранится более 1,2 тыс. экспонатов (не считая более 3600 единиц насекомых). В рекреации перед входом в музей размещен портрет его основателя, известного белорусского энтомолога, педагога, бывшего заведующего кафедрой зоологии А.И. Радкевича (1898–1977).

В экспозиционном зале – 34 витрины. В них размещается более 1100 экспонатов (коллекции беспозвоночных, чучела и муляжи позвоночных, в том числе млекопитающих, птиц, рептилий, рыб, влажные препараты амфибий мировой фауны). Среди прочих, тематические – биогруппы «Рыбы озера Дривяты», «Зайцы-беляки», «Лисица обыкновенная», «Выдра». Интерес представляет диорама «Смешанный лес», в которой размещены чучела кабана, косули, волка, рыси, птиц белорусских лесов (сизоворонка, филина, соек, неясыти). В основном зале также размещены 4 стенда «Известные зоологи», стенд-карта по охране природы Беларуси.

В экспозиции музея можно увидеть ряд видов млекопитающих, насекомых, моллюсков тропической фауны. Среди наиболее интересных экспонатов музея – чучела белого медведя, кенгуру, россомахи, гигантского омара, камчатского краба, паука-птицееда из Южной Америки, огромного тропического

скорпиона из Южно-Восточной Азии (Таиланд), полярной совы, чучела катрана (зубатой акулы), стерляди, севрюги, кубинского голубого рака.

Привлекают внимание посетителей чешуйки осетра размерами более 10 см., нос рыбы-пилы, чучела, перья и яйца африканского страуса и страуса нанду, огромный панцирь суповой черепахи, коконы и бабочки тутового и дубового шелкопрядов.

В экспозиции имеется позвонок самого большого млекопитающего на земле – синего кита, кстати, единственный в стране. Такой редкий экспонат был найден школьниками в болоте в Лепельском районе. По мнению сотрудников кафедры, он хранился в коллекции местного любителя природы, которая, очевидно, была разграблена в 1812 г. французскими войсками.

Впечатляют чучела гюрзы, кобры, гадюки, хамелеонов, агамы водяной, гекконов, веретеницы, различных видов ящериц. Интерес вызывает диорама «Зимовка ужей».

Из почти 3 тысяч птиц, которые гнездятся на территории Беларуси, представлено более 70 видов, в том числе змееяда, беркута, пустельги, белого и черного аистов, цапли серой, гуся-гуменника, глухарей, рябчиков, фазана, зимородка.

Особый интерес представляет коллекция бабочек (более 2600 экземпляров), среди которых особенно красивы тропические и местные мотыльки.

Очень интересна для посетителей любого возраста коллекция раковин моллюсков южных морей, которые выделяются своей пестрой окраской и оригинальными формами.

В музее можно увидеть коллекцию птичьих яиц (более 50 единиц хранения), черепов (медведя, оленя, лося, сайги), муляжи нильского крокодила, археоптерикса, степной ящерицы (панголины). В музее постоянно экспонируется более 25 видов редких животных, а также животных, включенных во второе издание «Красной книги Республики Беларусь».

Часть экспозиции биологического музея размещается в рекреации четвертого этажа учебного корпуса, где находится 5 диорам, отражающих природу Витебской области в разные сезоны: «Токующие тетерева», «Зимующие птицы», «Хвойный бор», «Бобры», «Озеро». Здесь же размещена выставка «Красная книга Республики Беларусь», состоящая из 29 стендов, в которых имеется информация об охраняемых животных и растениях на Витебщине. Отдельная выставка, состоящая из 8 стендов, посвящена кафедре зоологии ВГУ им. П.М. Машерова, ее истории, преподавателям, достижениям. Также есть выставка «Белорусское Поозерье» (7 стендов). Отдельно отметим настенную роспись «Миграция вещества и энергии в биосфере».

При кафедре зоологии имеется уголок живой природы с аквариумами и террариумами.

Музеи УО «Витебская государственная ордена «Знак Почета» академия ветеринарной медицины»

Анатомический музей. Официально создан в 1925 г. как скелетная мастерская. Значительную роль в развитии музея сыграл первый ректор – Я.Ф. Алонов, являющийся создателем ветеринарно-зоологического музея, который появился в ветеринарном отделе Витебского губернского земства в 1915 г. Большая часть экспонатов уничтожена в годы Великой Отечественной войны. Сбор новых коллекций начался в послевоенный период. Фонд включает более 1,5 тыс. экспонатов.

В музее экспонируется единственный в Беларуси скелет слона, точнее, слонихи Нелли, прожившей 46 лет в Минском цирке. К интересным экспонатам, которые стоит увидеть, отнесем чучело коня генерала П.Х. Витгенштейна, героя войны 1812 г., корпус которого освобождал Витебщину от французов. Чучело любимого коня породы гюнтер создавали специально вызванные из Франции таксидермисты. Интерес представляет и скелет орловского рысака «Гром», который в 1930-е гг. с успехом выступал на витебском ипподроме. Мало где можно увидеть в нашей стране чучела тигра, верблюда, дельфина, крокодила, и других экзотических и, наоборот, обычных для нашей местности зверей.

Зоологический музей. Создан в 1924 г. как энтомологический и зоологический музей Белорусского ветеринарного техникума. В основу легла коллекция замечательного натуралиста, энтомолога В.А. Плющик-Плющевского, которая насчитывала 60 тыс. экспонатов – образцов флоры и фауны, в основном,

Витебщины, а также разных уголков Европы, Азии, Америки. К сожалению, в годы войны она была утеряна, а создание новой экспозиции началось в послевоенное время.

В экспозиции музея более 70 чучел, более 350 влажных препаратов, более 700 микропрепаратов, 45 коллекций. Представлено около 50 видов экзотических животных, среди которых зеленые игуаны, краснохвостые удавы, леопардовые зублефары, пауки-птицееды, декоративные хори. Самый старый экспонат – влажный препарат «Кошачья акула – катран».

Вместе с посещением зоологического музея стоит побывать в экзотеррариуме. Он представляет собой живой уголок, в котором живут экзотические животные, а также есть коллекция аквариумных рыбок. Представлены существа со всех континентов, за исключением Антарктиды, все отделы зоологии, начиная с моллюсков и заканчивая млекопитающими. Среди наиболее интересных – летающая собака – представитель семейства рукокрылых из Африки.

Патологоанатомический музей. Создание началось в 1926 г., когда преподаватель А.Д. Бальзаменов подготовил коллекцию гистологических и музейных экспонатов для практического курса по патологической анатомии. В музее препараты, отражающие общие патоморфологические процессы, а также патологические изменения, происходящие при разных заболеваниях у сельскохозяйственных и домашних животных. Сохраняются препараты по болезням лошадей, крупного рогатого скота, свиней, собак, птиц, коз, овец, кроликов, птиц. Здесь хранится, изучается и экспонируется около 2 тысяч макропрепаратов, а также рисунки, схемы, слайды.

Музей кафедры паразитологии и инвазивных болезней. Основатель – И.А. Щербович. Основой является коллекция паразитирующих червей (гельминтов, глистов), животных, птиц, амфибий, рыб. На сегодняшний момент известно более 200 болезней, возбудители которых могут передаваться от животного к человеку. В экспозиции представлено более 700 макропрепаратов и более 5 тыс. микропрепаратов, представляющих возбудителей гельминтозов человека и животных. Экспонируются также различные насекомые, клещи, моллюски, ракоподобные, являющиеся переносчиками ряда болезней. Паразитологический музей является одним из крупнейших в стране.

Музей кафедры ветеринарно-санитарной экспертизы имени Х.С. Горегляда. Находится в здании на ул. Советской, построенном в 1903 г. Создан в 1930-е гг., когда кафедру мясоведения возглавлял известный ученый академик Х.С. Горегляд, начавший создание музея патологии мяса и мясопродуктов, рыбы, молочных продуктов, жиров, продуктов растительного происхождения. В годы войны экспонаты не пострадали.

Вместе с препаратами, отражающими болезни животных, размещается 84 муляжа точной копии продукции, которая изготавливается на предприятиях перерабатывающей промышленности. На стендах – 34 сорта сыра, 9 сортов колбасы, 9 видов грибов, овощей, фруктов, 15 видов круп, 13 видов жиров растительного и животного происхождения.

Интересными являются образцы пищевой продукции, изготовленной из некачественного сырья. Главным образом, это продукты, изъятые ветсанэкспертами из магазинов и производств.

Музей топонимической анатомии при кафедре общей и оперативной хирургии. Основан в 1983 г. Основные экспонаты – скелеты, на которых обозначены точки обезболивания, основные кровеносные и нервные магистрали. С помощью экспонатов студенты наглядно изучают основные принципы проведения хирургических операций.

Музей кафедры эпизоотологии. Создан в 2007 г. Экспонируются образцы биопрепаратов, издания разных времен (учебники, учебные пособия, методические разработки, рекомендации, инструкции, монографии, образцы научно-технической документации).

Музеи в учреждениях, обеспечивающих среднее образование

Музей организации «Красный крест» в СШ № 45

Находится в отдельном помещении на втором этаже школы. Создан в 2008 г. Оформ-

лен в виде стендовых планшетов, размещенных по обе стены комнаты.

Экспозиция имеет 5 тематических разделов. Отражает историю создания общественной организации Красный Крест, ее Витебского отделения. Отдельно повествуется об истории и причинах создания в сер. XIX в. организации «Красный крест». Отражаются особенности появления филиалов на белорусских землях в годы русско-турецкой войны 1876–1877 гг., когда в губернских городах создавались школы для подготовки сестер милосердности, проводились акции по сбору средств для раненых. Представлены материалы о деятельности Красного Креста в годы мировых войн. В разделах «Изучаем гуманитарное право», «Работа с беженцами», «Наши волонтеры» рассказывается о гуманитарном праве, деятельности Витебской областной организации, ее сотрудниках и волонтерах. В помещении музейной комнаты проводятся временные выставки, на которых экспонируются работы учеников – участников конкурсов, проводимых организацией. Отдельно экспонируются работы победителей тематических конкурсов, посвященных борьбе со СПИДом, проблемам беженцев, насилия в семье и др.

В УО «Витебский медицинский колледж» ведется работа по созданию музея, посвященного истории учреждения, подготовке специалистов-медиков среднего звена. Открытие запланировано к 90-летнему юбилею колледжа.

С целью улучшения работы ведомственных медицинских и биологических музеев в Витебске руководителям музеев и ответственным за их состояние стоит составить творческую группу и посетить лучшие музеи если не мира, то Европы. Среди них: Кунсткамеру (Музей антропологии и этнографии им. Петра Великого (РФ); Музей патологической анатомии (Музей Дьюпюитрена, Франция); Музей анатомии «La Specola» (Флоренция, Италия); Corpus (Нидерланды); Музей истории медицины им. Павла Страдыньша (Латвия) и др. Не стоит забывать также и о белорусских музеях: Музей истории медицины Беларуси в Минске, музей-аптеку в Гродно. И наконец, начинать необходимо с посещения ведомственных музеев в ВУЗах города.

Заключение

Медицинские и биологические музеи Витебска являются уникальными научными и образовательными центрами для учащихся и преподавателей медицинских, биологических специальностей ВУЗов, специалистов организаций и учреждений охраны здоровья, исследователей истории медицины. Ведомственные музеи являются ценными сокровищницами материального и духовного наследия нашей страны. Всего в городе действует 14 музеев медицинского и биологического профиля.

На наш взгляд, потенциал ведомственных медицинских и биологических музеев используется не полностью. Необходимо расширять междисциплинарные связи. ВГУ имеет хороший зоологический музей, который мог бы дополнить музей медицинской биологии для студентов ВГМУ. В академии ветеринарной медицины имеется отличный комплекс музеев, использующийся в образовательном процессе в этом учреждении. Учитывая смежность изучаемых дисциплин, как для преподавателей, так и для студентов университета будет полезным посещение экспозиций анатомического, зоологического, патологоанатомического музеев, а также Музея кафедры паразитологии и инвазивных болезней кафедры ветеринарно-санитарной экспертизы Х.С. Горегляда, кафедры эпизоотологии, музея топонимической анатомии при кафедре общей и оперативной хирургии. Посещение любого музея биологической направленности содействует профессиональной ориентации учеников общеобразовательных школ, пропаганде здорового образа жизни и популяризации медицинских знаний среди населения страны.

На наш взгляд, наступило время для создания сети ведомственных музеев медицинской и биологической направленности, которая может сыграть важную роль в повышении качества подготовки специалистов для народного хозяйства Беларуси.

Литература

1. Півавар, М. В. Музеі Віцебска на пачатку XXI ст. : манаграфія / М. В. Півавар. – Віцебск : ВДУ імя П. М. Машэрава, 2012. – 180 с.
2. Витебск : энцикл. справ. – Минск : БелСЭ, 1988. – 408 с.

3. Гужалоўскі, А. А. Музеі Беларусі (1941–1991 гг.) / А. А. Гужалоўскі. – Мінск : НАРБ, 2004. – 218 с.
4. Музеи академии // Витебская государственная академия ветеринарной медицины: история и современность : (к 85-летию со дня основания) / ред. А. И. Ятусевич. – Витебск : ВГАВМ, 2009. – С. 466–484.
5. Рэспубліка Беларусь. Законы. Аб музеях і Музейным фондзе Рэспублікі Беларусь : закон 12 снеж. 2005 г. № 70-З : [прыняты Палатай Прадстаўнікоў 16 ліст. 2005 г. : адобр. Саветам Рэсп. 24 ліст. 2005 г.] [Электронны рэсурс] // Национальный правовой интернет-портал Республики Беларусь [сайт]. – Рэжым доступу : http://pravo.by/main.aspx?guid=3871&p0=H10500070&p2={NRPA}.
6. Матвеева, Т. Открылся музей Красного креста / Т. Матвеева // Витебский проспект. – 2008. – 5 июня. – С. 4.
7. Подлипский, А. М. Я поведу тебя в музей… / А. М. Подлипский // Нар. слова. – 2001. – 17 мая. – С. 8.
8. Усович, А. К. 80-летняя история обучения анатомии человека будущих врачей в г. Витебске // Морфология. – 2012. – Т. 142, № 6. – С. 91-94.
9. Чеботарева, Т. В. «Экспонат» всегда мертв [Электронный ресурс] / Т. В. Чеботарева // Советская Белоруссия [сайт]. – 2004. – 12 янв. – Режим доступа: http://sb.by/post/33700.

Поступила 15.11.2013 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Логвиненко С.М. – к.м.н., доцент, директор УО «Витебское кадетское училище»;
Пивовар Н.В. – к.и.н., доцент, учитель истории УО «Витебское кадетское училище».

Адрес для корреспонденции: 211311, Республика Беларусь, г.Витебск, Лужесно, ул. Спортивная, д.5, кв. 9. Тел.моб.: +375 (29) 590-65-93, e-mail: pivavar@gmail.com – Пивовар Николай Васильевич.

Уважаемые читатели!

Редколлегия журнала «Вестник ВГМУ» продолжает проблемную рубрику лаборатории инновационной педагогики, созданной с целью выполнения темы НИР «Установить влияние инновационных педагогических технологий на качество образовательного процесса в медицинском вузе».

Предлагаем принять участие в дискуссии по проблемам компетентностного подхода в высшем медицинском образовании. Открывают дискуссию статьи декана стоматологического факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доцента С.А.Кабановой и заведующей кафедрой аптечной технологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доцента А.Б.Юркевич.

Редколлегия

© КАБАНОВА С.А., 2014

МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В СФЕРЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАБАНОВА С.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Компетентностный подход в процессе подготовки врачей-стоматологов является фактором, позволяющим получить конкурентноспособного специалиста, обладающего необходимыми теоретическими знаниями и практическими навыками, способного самостоятельно решать поставленные задачи по оказанию стоматологической помощи населению. В связи с расширением экспорта образовательных услуг, необходимостью интеграции в мировое образовательное сообщество высшей медицинской школы вопросы международного сотрудничества в процессе определения компетенций, необходимых для выпускника стоматологического факультета, являются чрезвычайно актуальными. В статье представлен опыт сотрудничества в сфере стоматологического образования УО «ВГМУ» и Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца.
Ключевые слова: компетентностный подход, стоматологическое образование, международное сотрудничество, додипломная подготовка.

Abstract.
Competence approach in the training of stomatologists is that factor which enables preparation of a specialist able to meet competition, possessing all necessary theoretical knowledge and practical skills, able to independently cope with the assigned tasks concerning the rendering of stomatological aid to the population. In connection with the expansion of educational services export the necessity of a higher medical school integration into the world educational community the questions of international cooperation in the process of determining competences necessary for the stomatological faculty graduates are very urgent. In this article the experience of cooperation in the field of stomatological education of the Educational Establishment «VSMU» and the National Medical University named after A.A. Bogomolets is presented.
Key words: competence approach, stomatological education, international cooperation, prediploma training.

Подготовка квалифицированных конкурентоспособных специалистов является стратегическим направлением деятельности высшего образования.

Развитие системы высшего медицинского образования в Республике Беларусь, повышение его конкурентоспособности, расширение экспорта образовательных услуг являются факторами, требующими интеграции системы додипломной подготовки врачей в мировое образовательное пространство.

Среди других медицинских специальностей стоматология является одной из наиболее динамично развивающихся сфер здравоохранения, где качество оказания медицинской помощи во многом зависит от состояния профессионального уровня специалистов как главного ресурса здравоохранения. Появление большого количества новых стоматологических технологий и материалов обуславливает потребность в коррекции учебных программ подготовки врачей-стоматологов.

В связи с этим необходимость модернизации стоматологического образования является очевидной и направлена на повышение конкурентоспособности выпускников на рынке труда.

В этих условиях актуальной является интегрированная додипломная подготовка специалистов, владеющих полным объемом профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных мероприятий и способных после окончания вуза оказывать комплексную стоматологическую помощь пациентам. Поэтому не случайно вопросы модернизации стоматологического образования активно обсуждаются в последнее время в международном педагогическом сообществе высшей медицинской школы.

Его главной отличительной особенностью является идеология компетентностного подхода в стоматологическом образовании – формирование на додипломном этапе обучения компетентностей и профессиональных качеств в различных областях знаний, необходимых специалисту для самостоятельной деятельности. При таком подходе под профессиональной компетентностью врача понимают интегральное качество личности, проявляющееся в общей способности и готовности осуществлять профессиональную деятельность, которая складывается на основе приобретенных в процессе обучения компетентностей [1].

В соответствии с европейскими стандартами (Согласованный профиль современного европейского выпускника-стоматолога, 2004), современный выпускник-стоматолог должен:

– получить развернутое академическое и стоматологическое образование и быть способным практиковать во всех областях клинической стоматологии;

– обладать достаточным знанием основ стоматологической науки;

– быть способным работать в системе здравоохранения совместно с другими специалистами стоматологического и нестоматологического профиля;

– иметь хорошие коммуникативные навыки;

– быть готовым совершенствоваться и продолжать профессиональный рост в течение всей жизни;

– знать и использовать принципы доказательной медицины.

Итогом освоения дисциплины является формирование определенного набора компетентностей [2]. Необходимо отметить, что уровень освоения отдельных компетентностей различен. Некоторые аспекты специальности выпускнику следует только знать, то есть изучить теоретически или, к примеру, наблюдать в процессе демонстрации, так как их практическое освоение предусматривает последипломная специализация - ординатура. Другие компетентности необходимо освоить на уровне знания и умения, то есть готовности к практическим действиям, выполняемым сознательно на основе приобретенных знаний.

В то же время, компетентности стоматологических дисциплин, составляющих основу профессиональной деятельности врача-стоматолога, к окончанию срока обучения должны быть освоены на уровне владения в объеме, указанном в государственном образовательном стандарте и квалификационной характеристике выпускника. Владение в данном случае предусматривает выработку навыков путем многократных упражнений в одних и тех же условиях деятельности. При этом совершаемое движение носит автоматизированный характер, а контроль его выполнения осуществляется главным образом подсознательно [1].

Рост международного авторитета Витебского государственного медицинского университета, укрепление международных связей и их расширение, а также важность совершенствования стоматологического образования

в нашем университете позволили определить еще один важный вектор развития – международное сотрудничество в сфере развития стоматологического образования.

Особенно значимым в плане выработки интегрированных подходов в совершенствовании подготовки врачей - стоматологов, в развитии компетентностного подхода явилось сотрудничество с Национальным медицинским университетом им. А.А.Богомольца (Киев, Украина), который с 2011 года принимает активное участие в международном проекте TEMPUS по модернизации додипломного медицинского образования. Результатом развития взаимосвязей между университетами явился приезд в г. Витебск доцента кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НМУ им.А.А.Богомольца Кульбашной Я.А., которая в прочитанной лекции представила преподавателям и студентам нашего университета современные международные тенденции развития стоматологического образования, его практическую направленность, а также сопоставила итоги проведенного анкетирования студентов Витебского государственного медицинского университета и Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца. Результаты анкетирования показали, что у студентов стоматологических факультетов обоих вузов одинаковые представления о наборе компетентностей, которые необходимо сформировать у будущего стоматолога, для того, чтобы стать конкурентноспособным специалистом на рынке труда [3, 4]. Удалось подтвердить, что в формировании будущего врача-стоматолога как компетентного специалиста огромную роль играет организация обучения, использование инновационных технологий в педагогическом процессе высшего учебного заведения. Осуществлено исследование самооценки сформированных компетенций в результате изучения различных дисциплин. Полученные данные и их интерпритация определили идентичность подходов в образовательном процессе на стоматологических факультетах и, следовательно, единый вектор его развития.

Таким образом, несомненно, что дальнейшее сотрудничество Витебского государственного медицинского университета и Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца будет плодотворно развиваться и в сфере медицинского образования.

Литература

1. Янушевич, О. О. Особенности формирования компетентностного подхода в подготовке врача-стоматолога в рамках ФГОС III поколения и нового закона об охране здоровья / О. О. Янушевич, Э. М. Кузьмина // Медицинское образование и вузовская наука. - 2012. - № 1. - С. 56-61.
2. Вербицкий, А. А. Основная образовательная программа в компетентностном подходе / А. А. Вербицкий, А. С. Курылев, М. Д. Ильязова // Высшее образование в России. - 2011. - № 6. - С. 66-71.
3. Кабанова, С. А. Самооценка образовательной компетентности студентов стоматологического факультета ВГМУ / С. А. Кабанова [и др.] // Вестник ВГМУ. - 2014. - Т. 13, № 1. - С. 110 - 114.
4. Кульбашна, Я. А. Формирование профессиональной компетентности будущих стоматологов / Я. А. Кульбашна // Вестник ВГМУ. - 2014. -Т. 13, № 1. - С. 115-120.

Поступила 03.06.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Кабанова С.А. – к.м.н., декан стоматологического факультета, доцент кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии. Тел.моб.: +375 (33) 675-49-18 – Кабанова Светлана Алексеевна.

© ЮРКЕВИЧ А.Б., 2014

ОЦЕНКА КВАЛИФИКАЦИИ ВЫПУСКНИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА С ПОЗИЦИЙ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА

ЮРКЕВИЧ А.Б.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Целью данного исследования была выработка критериев оценки уровня сформированности профессиональных компетенций с выделением специальных компетенций провизора на основе анализа системы фармацевтического образования при переходе к государственному образовательному стандарту высшего профессионального образования третьего поколения.
Результаты исследования показали, что педагог остается ключевой фигурой в образовании. Именно в нем концентрируются все проблемы и все достижения современной педагогической практики, именно он является основным проводником компетентностного подхода в учебный процесс. У педагога-провизора должны быть сформированы специальные компетенции, позволяющие ему решать профессиональные задачи фармацевтического образования. Только благодаря своей «профессиональной энергетике», знаниям и умению отдавать их зависит подготовка будущего специалиста. Поэтому подготовка педагога относится к числу проблем, которые всегда актуальны и это естественным образом отражается во взглядах на систему профессиональной подготовки преподавателей.
Кроме того, образовательные технологии (способы выработки компетенций) и методы оценки сформированности этих компетенций (оценочные средства) – неразрывно связанные аспекты обучения, которые должны направлять деятельность обучающегося в необходимое русло. Разработана модель расчета количества зачетных единиц как критерия оценки квалификации выпускника фармацевтического факультета. По нашему мнению, наличие цифрового выражения уровня квалификации выпускника будет в дальнейшем основным критерием при устройстве на работу, а следовательно и будет служить огромным образовательным стимулом как аудиторной работы студента на протяжении периода обучения в ВУЗе, так и его самоподготовки при получении профессионального образования.
Ключевые слова: компетентностный подход, профессиональные компетенции, конкурентоспособность.

Abstract.
The aim of this study was to develop criteria for assessing the level of the acquired professional competence with the specification of special competences of a pharmacist on the basis of the analysis of pharmaceutical education system during the transition to the state educational standard of higher education of the third generation.
The obtained results have shown that the teacher remains the key figure in the educational process. All the problems and all the achievements of modern pedagogical practice are concentrated in him/her. It is he/she who is the principal conductor of the competence approach into the educational process. A teacher-pharmacist should possess formed special competence enabling him/her to solve professional problems of the pharmaceutical education. The training of a future specialist depends on his/her «professional energy», knowledge and skill to impart it. Therefore, pedagogical training is one of the problems that are always urgent. It is naturally reflected in the views on the system of teachers professional training.
Educational technologies (methods to generate competencies) and methods to evaluate the level of the formation of these competencies (evaluation tools) are inseparably connected aspects of instruction, which should guide the student in the required direction.
As a result of the conducted research a model to calculate the number of the credit units as a criterion for evaluation of the professional qualification of the pharmaceutical faculty graduates was developed. In our opinion, the presence of digital expression of the level of graduates' professional qualification will become the main criterion at a job placement, and therefore will serve as a great educational incentive to both students' class-room work during the whole period of study at the university and professional self-education.
Key words: competence approach, professional competence, competitiveness.

Обращение к компетентностному подходу связано со стремлением определить необходимые изменения в фармацевтическом образовании, обусловленные изменениями, происходящими в обществе.

Подготовка к присоединению Республики Беларусь к Болонскому процессу обозначило важную проблему реформирования системы фармацевтического образования – повышение его качества. Решение поставленных задач связывается с разработкой идей компетентностного подхода. При этом требования к профессии превращаются в пакеты компетенций, так как на рынке труда оцениваются не сами по себе знания, а способность выполнять определенные функции.

Актуальность исследования - определяется в переходе к государственному образовательному стандарту высшего профессионального образования третьего поколения, разработанному на основе компетентностного подхода и требующего модернизации содержания фармацевтического образования.

Цель исследования - выработать критерии оценки уровня сформированности профессиональных компетенций выпускников фармацевтического факультета.

Задачи исследования заключаются в изучении общей характеристики компетентностного подхода в образовании, определении специальных компетенций будущего провизора, формировании критериев оценки уровня сформированности профессиональных компетенций при подготовке провизоров.

Предмет исследования – компетентностная модель будущего провизора.

Степень разработанности темы: данная тема разработана и теоретически, и практически недостаточно хорошо. В научной литературе основное внимание уделяют ключевым компетенциям, мало изучен вопрос о профессиональных компетенциях. Утвержден государственный стандарт высшего профессионального образования третьего поколения, однако отсутствуют критерии оценки сформированности профессиональных компетенций провизора.

Методы

Методы исследования: анализ, синтез, индукция, дедукция, аналогия, обобщение, систематизация, сравнение, изучение документов, сопоставление.

Результаты и обсуждение

В 1999 г. в Болонье органы, ответственные за высшее образование, подписали Болонскую декларацию, где были определены три основные цели реформы высшего образования: международная конкурентоспособность, подвижность, востребованность на рынке труда [1, 2].

В течение последних 10 лет процесс создания единого европейского пространства высшего образования и повышения престижа европейской системы высшего образования в мире будет преследовать следующие важнейшие цели:

– введение двухцикловой системы высшего образования, сравнимых квалификаций (степеней);

– организация высшего образования по системе, включающей два основных цикла – собственно высшее образование и аспирантуру;

– учета трудоемкости учебной работы студентов - условных зачетных единиц (то есть ECTS – European Credit Transfer System);

– обеспечение необходимого качества высшего образования;

– упрощение взаимного признания квалификаций и соответствующих документов о высшем образовании (результаты освоения образовательной программы находят свое отражение в общеевропейском Приложении к диплому – Diploma Supplement);

– развитие академической мобильности студентов, преподавателей и административно-управленческого персонала;

– повышение привлекательности и конкурентоспособности европейских систем образования;

– обеспечение подготовленности выпускников к успешному трудоустройству;

– расширение участия студентов в управлении образованием;

– ориентация образования на общеевропейские ценности;

– развитие системы «обучение в течение жизни».

Было также принято решение о сохранении культурного и языкового разнообразия, своеобразия национальных систем выс-

шего образования и автономии вузов. Весной 2001 г. в Праге [3] дополнили их следующими положениями:

– признание важности обучения в течение всей жизни как аспекта европейского пространства высшего образования. Этот аспект требует применения новых технологий, развития сплоченности общества и равенства возможностей и повышения уровня жизни;

– важность участия вузов и студенческих организаций в образовательном процессе, в котором они должны выступать как компетентные, активные и равноправные партнеры [4];

– всемерное повышение привлекательности европейского пространства высшего образования за счет предложения программ различного профиля, разработанных разными странами совместно, и новых перспектив развития транснационального образования.

Непосредственным шагом к включению в Болонский процесс стало направление в Болонский секретариат письма Министра образования от 06.07.2011 г. № 04-01-12/3717/дс с заявлением о включении Республики Беларусь в Болонский процесс.

Проблема обеспечения качества - это центральный аспект любой модернизации образования. В Беларуси массовый переход на дифференцированные сроки подготовки специалистов с высшим образованием состоялся еще в 2008 г. Реализован он был одновременно с оптимизацией учебно-программной документации, регламентирующей образовательный процесс, и введением образовательных стандартов нового поколения, реализующих компетентностный подход в подготовке специалистов.

Аргументация в пользу разработки и внедрения в образовательную практику идей компетентностного подхода началась с анализа нового для Республики Беларусь социально-экономического контекста. Социально-экономические изменения привели к необходимости модернизации системы образования, которая напрямую связана с экономическими процессами через обеспечение подготовки производительных сил. Это положение объясняется комплексом социально-экономических причин, связанных с современным взглядом на задачи образования:

– обострение опасности потери уникальности каждого человека, его способности выбрать свою судьбу;

– наличие диалектической связи независимости со свободой и развитием других;

– невозможность человека усвоить большие потоки информации в информационном обществе;

– соперничество в достижении успехов наряду со стремлением к равенству возможностей;

– проведение рыночных реформ без учета социальной ориентации [5].

Реализация компетентностного подхода ставит целый ряд общеметодологических и теоретических вопросов. Какие изменения в организацию образовательного процесс (его формы, методы) необходимо внести, чтобы содействовать выявлению и формированию компетентностей обучающихся? Исследователи отмечают, что основными характеристиками современных общественных процессов являются:

– усиление фактора динамизма и неопределенности.

– изменение стилей жизни на всех уровнях: глобальном, социальном, организационном, индивидуальном.

– внедрение рыночных механизмов в профессиональное образование.

– возрастание роли горизонтальной мобильности в течение трудовой жизни.

– принципиальная трансформация многих профессий, их глобализация и ускоренная демаркация.

– усиление роли и усложнение задач «личностного развития» («умения на всю жизнь»).

– децентрализация ответственности за качество работы.

– сокращение социальной защиты граждан….

Как отмечается в аналитическом обзоре 2003 года «Реформы образования», «… в условиях глобализации мировой экономики смещают акценты с принципа адаптивности на принцип компетентности…» [6].

В Глоссарии терминов ЕФО (1997)… компетенция определяется как способность делать что-либо хорошо или эффективно, как соответствие требованиям, предъявляемым при устройстве на работу, и как способность

выполнять особые трудовые функции [7].

«Компетенция является, таким образом, сферой отношений, существующих между знанием и действием в человеческой практике… а компетентностный подход предполагает значительное усиление практической направленности образования…» [8-12].

В отличие от термина «квалификация», компетентность включает такие качества, как инициатива, сотрудничество, способность к работе в группе, коммуникативные способности, умение учиться, оценивать, логически мыслить, отбирать и использовать информацию; область полномочий управляющего органа, должностного лица; круг вопросов, по которым они обладают правом принятия решений.

Именно такими должны быть и наши сегодняшние выпускники, в том числе выпускники фармацевтического факультета.

В разработанном на основе компетентностного подхода макете образовательного стандарта высшего образования первой ступени Республики Беларусь компетенции представлены в соответствии с тремя группами: компетенции академические; компетенции профессиональные; компетенции социально-личностные.

Академические – включающие знания и умения по изучаемым дисциплинам, способность и умения учиться.

Профессиональные – состоят из обобщенных знаний и умений формулировать проблемы, решать задачи, разрабатывать проекты и обеспечивать их выполнение в избранной сфере профессиональной деятельности.

Социально-личностные – обеспечивающие культурно-ценностные ориентации личности, знание идеологических, нравственных ценностей общества и государства и умение следовать им.

В период 2013-2014 гг. в УО «Витебский государственный медицинский университет» проводилась разработка государственных стандартов высшего профессионального образования третьего поколения. При этом изучались пакеты компетенций, необходимые для формирования компетенции выпускников. В настоящее время утвержден государственный стандарт высшего профессионального образования третьего поколения по специальности 1-79 01 08 «Фармация», в котором приведены термины, определенные в Кодексе Республики Беларусь об образовании, а также следующие термины с соответствующими определениями:

– Зачетная единица – числовой способ выражения трудоемкости учебной работы студента, основанный на достижении результатов обучения.

– Квалификация – знания, умения и навыки, необходимые для той или иной профессии на рынках труда, подтвержденные документом (СТБ 22.0.1-96).

– Компетентность – выраженная способность применять свои знания и умения (СТБ ИСО 9000-2006).

– Компетенция – знания, умения, опыт и личностные качества, необходимые для решения теоретических и практических задач.

– Специальность – вид профессиональной деятельности, требующий определенных знаний, умений и компетенций, приобретаемых путем обучения и практического опыта (ОКРБ 011-2009).

Кроме того, Стандартом определены виды профессиональной деятельности специалиста-провизора, в которых он должен быть компетентен: производственной, контрольно-разрешительной, организационно-управленческой, торгово-финансовой, информационно-консультационной, научно-исследовательской, инновационной, преподавательской.

Нами изучены принятые на сегодняшний день дискрипторы уровня освоения компетенций (табл. 1). Однако в данных рекомендациях отсутствуют критерии оценки сформированности профессиональных компетенций будущего специалиста, нет методики подсчета зачетных единиц.

Именно поэтому нами была предложена модель оценки квалификации выпускника фармацевтического факультета. Так как зачетная единица – это числовой способ выражения трудоемкости учебной работы студента, основанный на достижении результатов обучения, мы исходили из математических подсчетов по конкретным дисциплинам.

Для этого все дисциплины, приведенные в новом государственном стандарте высшего профессионального образования третьего поколения по специальности 1-79 01 08 «Фармация», нами были разделены на три (3) уровня освоения компетенций: социально-гуманитарный, базовый и специальный (профессиональ-

Таблица 1 - Традиционные уровни освоения компетенций

Уровни освоения компетенций	Отличительные признаки
Пороговый	Воспроизводит термины, основные понятия, знает методы, процедуры, свойства, приводит факты, идентифицирует, дает обзорное описание …
Продвинутый	Выявляет взаимосвязи, классифицирует, упорядочивает, интерпретирует, планирует, применяет законы, реализовывает, использует …
Высокий	Анализирует, диагностирует, оценивает, прогнозирует, конструирует …

Таблица 2 – Разработанные уровни освоения компетенций

Уровни освоения компетенций	Изучаемые дисциплины
Социально-гуманитарный Квалификационный коэффициент=0,2 з.ед.	Белорусский язык (профессиональная лексика), Высшая математика, Физика и биологическая физика, Общая и неорганическая химия, Безопасность жизнедеятельности человека, Основы энергосбережения, Охрана труда, История фармации, Первая доврачебная помощь, Медицина экстремальных ситуаций, Медицинская информатика, Философия, Основы психологии и педагогики, Экономическая теория, Социология, Политология, Основы идеологии белорусского государства, История Беларуси (в контексте мировых цивилизаций), Биомедицинская и фармацевтическая этика/Валеология, Социология здоровья/Экономика государственного сектора, Права человека/ Основы права, Великая отечественная война советского народа (в контексте Второй мировой войны)/История культуры Беларуси
Базовый Квалификационный коэффициент=0,5 з.ед.	Латинский язык, Иностранный язык, Биология, Органическая химия, Биологическая химия, Аналитическая химия, Физическая и коллоидная химия, Фармацевтическая ботаника, Физиология с основами анатомии человека, Патология, Микробиология, Фармацевтическая гигиена, Фармацевтическая экология
Специальный Квалификационный коэффициент=0,8 з.ед.	**Специальные дисциплины** Фармакология, Клиническая фармакология с основами фармакотерапии, Фармакогнозия, Аптечная технология лекарственных средств, Промышленная технология лекарственных средств, Фармацевтическая химия, Токсикологическая химия, Организация и экономика фармации, Медицинское и фармацевтическое товароведение, Биотехнология, Фармакоэпидемиология, Основы фармакоэкономики, Стандартизация лекарственных средств, Биофармация, Менеджмент в фармации, Фармацевтическая помощь
Квалификационный коэффициент=0,8 з.ед.	**Направления практики** Учебная аптечная ознакомительная (пропедевтическая) практика, Полевая практика по фармацевтической ботанике, Практика по фармакогнозии, Медицинская ознакомительная практика, Практика по фармацевтической технологии, Практика по организации и экономике фармации, Практика по контролю качества лекарственных средств, Практика по клинической фармакологии

ный). Каждому уровню был придан свой квалификационный коэффициент, служащий для подсчета количества зачетных единиц (табл. 2).

Таким образом, будущую квалификацию провизора можно рассматривать как сумму трех ступеней освоения компетенций (рис. 1).

Далее для расчета количества зачетных единиц нами была предложена расчетная формула:

$$Кз.ед. = О \times Кв \times Кд,$$

где: Кз.ед – количество зачетных единиц;
О – оценка на экзамене/зачете;

Рисунок 1 – Квалификация выпускника.

Кв – квалификационный коэффициент;

Кд – количество дисциплин-дескрипторов.

На протяжении всего периода обучения будущий провизор сдает экзамены и зачеты по различным дисциплинам с многообразием вариантов результата. Поэтому нами произведены рассчеты, по результатам которых можно судить о степени освоения студентом той или иной компетенции.

В дальнейшем мы подсчитали количество квалификафионных баллов, соответствующих каждому из уровней освоения компетенциями будущим специалистом (табл. 3).

Из расчетов также видно, что количество зачетных единиц напрямую зависит от значения квалификационного коэффициента на определенном уровне, а также от количества сдаваемых студентом зачетов и экзаменов по различным дисциплинам.

Таким образом, после сдачи государственных квалификационных экзаменов выпускнику, наряду с другой традиционной документацией, подтверждающей его подго-

Расчет зачетных единиц

Социально-гуманитарный уровень

Кз.ед = «4»×0,2×25=20 з.ед. Кз.ед = «5»×0,2×25=25 з.ед.	Для дисциплин социально-гуманитарной ступени
Кз.ед = «4»×0,5×13=26 з.ед. Кз.ед = «5»×0,5×13=32,5 з.ед.	Для дисциплин базовой ступени
Кз.ед = «4»×0,8×24=76,8 з.ед. Кз.ед = «5»×0,8×24=96 з.ед. Итого зачетных единиц: **122,8–153,5 з.ед.**	Для дисциплин специальной ступени

Базовый уровень

Кз.ед = «6»×0,2×25=30 з.ед. Кз.ед = «7»×0,2×25=35 з.ед.	Для дисциплин социально-гуманитарной ступени
Кз.ед = «6»×0,5×13=39 з.ед. Кз.ед = «7»×0,5×13=45,5 з.ед.	Для дисциплин базовой ступени
Кз.ед = «6»×0,8×24=115,2 з.ед. Кз.ед = «7»×0,8×24=134,4 з.ед. Итого зачетных единиц: **184,2 – 214,9 з.ед.**	Для дисциплин специальной ступени

Профессиональный уровень

Для дисциплин социально-гуманитарной ступени

Кз.ед = «8»×0,2×25=40 з.ед.
Кз.ед = «9»×0,2×25=45 з.ед.
Кз.ед = «10»×0,2×25=50 з.ед.

Для дисциплин базовой ступени

Кз.ед = «8»×0,5×13=52 з.ед.
Кз.ед = «9»×0,5×13=58,5 з.ед.
Кз.ед = «10»×0,5×13=65 з.ед.

Для дисциплин специальной ступени

Кз.ед = «8»×0,8×24=153,6 з.ед.
Кз.ед = «9»×0,8×24=172,8 з.ед.
Кз.ед = «10»×0,8×24=192 з.ед.

Итого зачетных единиц: **245,6 – 307 з.ед.**

Таблица 3 – Расчет количества квалификационных баллов на различных уровнях освоения компетенций

Расчет квалификационных баллов		
Начальный квалификационный уровень 122 – 184,1 з.ед.	Базовый квалификационный уровень 184,2 – 245,5 з.ед.	Профессиональный квалификационный уровень 245,6 – 307 з.ед.

Примечание: разбежка (min-max) в значениях квалификационных баллов свидетельствует о возможности получения студентом не только самой низкой или самой высокой оценки на зачете или экзамене, но и других оценок («смешанная» оценка).

товку в ВУЗе, будет выписан «КВАЛИФИКАЦИОННЫЙ ЛИСТ», где будут отражен уровень сформированности его компетенций и подтверждающий востребованность на рынке труда.

В дальнейшем, при поступлении на работу, работодатель изучает наряду с другими документами претендента на вакантное место и квалификационный лист для определения уровня его подготовленности в профессиональной сфере деятельности.

Заключение

1. Специальные компетенции являются показателем внутреннего, субъективного содержания личности специалиста, его сугубо индивидуальной профессиональной характеристикой. Она не может рассматриваться как результат механического внедрения в сознание специалиста многообразных внешних воздействий, прежде всего профессиональных знаний.

2. Разработанная модель расчета количества зачетных единиц как критерия оценки квалификации выпускника фармацевтического факультета, наличие цифрового выражения уровня квалификации выпускника, по нашему мнению, будет в дальнейшем основным критерием при устройстве на работу, а следовательно и будет служить огромным образовательным стимулом как аудиторной работы студента на протяжении периода обучения в ВУЗе, так и его самоподготовки при получении профессионального образования.

Литература

1. The Bologna Declaration. Joint Declaration of the Europian Ministers of Education Convened in Bologna on the 19th of June 1999. – Bologna, 1999. – 10 p.
2. Franco, M. Bologna process and EU-Russian Relation / M. Franco. – Moscow : Russian Political Science Association, 2004.
3. Towards the European Higher Education Area : communique of the Meeting of European ministers in Charge of Higher Education in Prague, Prague, May 19, 2001 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.ehea.info/Uploads/Declarations/PRAGUE_COMMUNIQUE.pdf.
4. Nyborg, P. The Bologna Process on the Way to Bergen / P. Nyborg // Kazan State University 200-th Anniversary Events, 15-19 November 2004.
5. Шишов, С. Е. Компетентностный подход в об-

разовании: прихоть или необходимость? / С. Е. Шишов, И. Г. Агапов // Стандарты и мониторинг в образовании. – 2002. – № 2. – С. 58-62.
6. Гришанова, Н. А. Компетентностный подход в обучении взрослых : материалы к третьему заседанию методологического семинара 28 сентября 2004 г. / Н. А. Гришанова. – М. : Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов, 2004. – 16 с.
7. Зимняя, И. А. Ключевые компетентности как результативно-целевая основа компетентностного подхода в образовании / И. А. Зимняя. – М. : Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов, 2004. – 40 с.
8. Байденко, В. И. Формирование социального диалога и партнерских связей образования, органов управления и саморазвития, профессиональных объединений и предприятий : доклад 4, апрель 2001 г. / В. И. Байденко, Джерри ванн Зантворт, Бианка Енеке. – М. : Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов, 2001. – 120 с.
9. Байденко, В. И. Болонский процесс : курс лекций / В. И. Байденко. – М. : Логос, 2004. – 208 с.
10. Байденко, В. И. Модернизация профессионального образования: современный этап / В. И. Байденко, Джерри ванн Зантворт. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов, 2003. – 674 с.
11. Болонский процесс: середина пути / под науч. ред. В. И. Байденко. – М. : Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов, 2005. – 379 с.
12. Болотов, В. А. Компетентностная модель: от идеи к образовательной программе / В. А. Болотов, В. В. Сериков // Педагогика. – 2003. – № 10. – С. 8-14.

Поступила 14.03.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Юркевич А.Б. – к.ф.н., доцент, заведующая кафедрой аптечной технологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра аптечной технологии. Тел.моб.: +375 (33) 675-49-18, e-mail: urkev@mail.ru – Юркевич Анна Борисовна.

© ЧЕРНЯВСКИЙ Ю.П., 2014

ВНЕДРЕНИЕ КОНЦЕПЦИИ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «СТОМАТОЛОГИЯ»

ЧЕРНЯВСКИЙ Ю.П.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
В представленной статье приведена информация по одному из сложнейших разделов стоматологии - «Эндопериодонтология». Данная информация используется по принципу трансляционной медицины в преподавании студентам 3-5 курсов стоматологического факультета, а также практикующим врачам-стоматологам.
Трансляционная медицина – новый этап в развитии классической, а также молекулярной медицины. Это процесс, предусматривающий максимально быстрый перенос открытий с фундаментальных исследований, проведенных в лабораториях, в сферу практического применения в медицине, в том числе и стоматологии. Основой трансляционной медицины является диагностика, а научные разработки направлены на ее усовершенствование. Хорошо проведенные исследования с применением всех современных методов диагностики обеспечивают, в частности, экономическую составляющую здравоохранения.
Ключевые слова: трансляционная медицина, образовательный процесс, стоматология, эндопериодонтит.

Abstract.
In the present paper information on one of the most difficult sections of dentistry – «Endoperiodontology» is provided. This information is used by the principle of translational medicine in teaching it to the third- and fifth-year dental students and practicing dentists.
Translational medicine is a new stage in the development of classical as well as molecular medicine. This process enables the fastest transfer of the discoveries from the fundamental researches conducted in laboratories to the field of practical application in medicine, including dentistry. The basis of translational medicine is diagnosis, scientific researches and development being aimed at its improvement. Well-conducted investigations with the use of all modern methods of diagnosis provide for the economic component of public health in particular.
Key words: translational medicine, educational process, dentistry, endoperiodontitis.

Трансляционная медицина – новый этап в развитии классической, а также молекулярной медицины. Это процесс, предусматривающий максимально быстрый перенос открытий с фундаментальных исследований, проведенных в лабораториях, в сферу практического применения в медицине, в том числе и стоматологию. Основой трансляционной медицины является диагностика, научные разработки направлены на ее усовершенствование. Хорошо проведенные исследования с применением всех современных методов диагностики обеспечивают, в частности, экономическую составляющую здравоохранения.

Трансляционная медицина подразумевает три фазы исследований и внедрений:

1. Фундаментальные исследования – включает в себя исследование механизмов заболеваний.

2. Клинические – направлена на исследование эффективности и безопасности.

3. В третьей фазе общественность при-

знает или не признает результаты и оценивает, насколько они безопасны и необходимы для дальнейшего использования в практической работе.

Цель работы – на примере конкретных клинических случаев показать возможность применения трансляционной медицины в образовательном процессе по специальности «Терапевтическая стоматология».

Для взрослого населения Республики Беларусь характерна высокая распространенность и интенсивность кариеса, болезней периодонта, что зачастую приводит к образованию одиночных или множественных дефектов зубных рядов, требующих изготовления сложных ортопедических конструкций.

Среди наиболее сложных и трудоемких вопросов практической стоматологии – лечение пациентов с периапикальной эндодонтической патологией и заболеваний периодонта – эндопериодонтит («Эндопародонтальный синдром», «Эндопародонтальная патология», «Пародонтально-эндодонтические поражения», «Сочетанная эндодонтическо-пародонтальная патология»).

Эндопериодонтит – это:

- Агрессивный хронический очаг одонтогенной инфекции.
- Фактор формирования соматической патологии (заболевания внутренних органов и систем) – ревматизм, миокардит, ревматоидный артрит, узелковый периартерит, системная красная волчанка, аутоиммуные заболевания.
- Иммунологический дисбаланс – отвлечение на себя иммунных ресурсов организма → истощение общего потенциала противоинфекционной защиты.
- Причина потери зубов более чем в 50% случаев.
- Сложная медико-социальная проблема.

Наиболее распространенным методом лечения эндопериодонтитов до недавнего времени являлась операция удаления зуба под предлогом неблагоприятного прогноза. Наибольшую сложность при проведении лечебных манипуляций на зубных рядах представляет сочетанная патология, включающая болезни твердых тканей зуба, апикального и маргинального периодонта, а также зубные деформации.

Изготовление классических ортопедических конструкций зачастую связано с:

- объемным радикальным препарированием, что в отдаленные сроки приводит к уменьшению полноценного функционирования сохранившейся зубной ткани;
- неоправданным депульпированием зубов, зачастую приводящим к различному характеру осложнений: термический ожог пульпы, гингивит, окклюзионная травма; дисфункции жевательной мускулатуры и височнонижнечелюстного сустава.

В реальности пациенты зачастую отказываются от применения классических методов восстановления целостности, эстетики зубных рядов, склоняясь к использованию современных, малоинвазивных, органосохраняющих технологий.

Актуальной проблемой современной стоматологии является разработка индивидуального плана лечения и выбор оптимального метода восстановления целостности зубного ряда при его дефектах при наличии эндопериодонтита.

Современная стоматология постоянно ведет поиск способов устранения дефектов зубных рядов и достижения функциональной полноценности и эстетичности результатов лечения.

При снижении высоты альвеол и сокращении площади периодонта величины напряжения при неизменной нагрузке увеличивается прямо пропорционально и соответственно уменьшается и адаптационно-компенсаторный потенциал опорного аппарата зуба.

Периодонт – не только средство передачи механической нагрузки с зуба на альвеолярный гребень, но он также является активным участником моделирования костной ткани в ответ на силовое воздействие.

Механическая нагрузка в пределах физических границ способствует нормализации обмена веществ, стимулируют процессы роста, развития и структуры периодонта.

Ingimarsson S., Filippi A., Buser D., vonArx T. считают нецелесообразным жёсткое фиксирование подвижных зубов при удовлетворительной активности репаративных процессов в периодонте.

Авторы рекомендуют при шинировании травмированных зубов сохранять физиологическую подвижность для ускорения заживления и стабильного функционирования периодонтальных связок. Одной из таких ин-

новационных конструкций является изготовление адгезивного мостовидного протеза.

Адгезивные мостовидные протезы (АМП), адгезивные волоконные шинирующие мостовидные протезы (АВШМП) – сравнительно новое, перспективное направление терапевтической и ортопедической стоматологии, позволяющее решать проблему восстановления непрерывности зубных рядов с минимальным инвазивным вмешательством на твердых тканях зубов.

Одной из таких технологий является использование армирующих волоконных лент, современных композиционных материалов светового отверждения и адгезивной техники.

Армирующие элементы АШВМП:

- металл,
- полиэтилен (Ribbond, Conne Construct),
- керамика (GlasSpan, прессованная керамика, Cerec),
- стекловолокно (Fabrel-Splint, Splint-it, Fibre-Kor, VectrisjEverStick, TENDER FIBER),
-высокопрочные нити («Kevlar», «Армос»).

Волоконные системы:

- Наполненные (Fibre-Kor, Splint-it, EverStick, Construct, TENDER FIBER).
- Незаполненные (Ribbond, Connect, GlasSpan, Fabre-Splint).
- Готовые арматурные элементы для изготовления АМП (стекловолоконные балки различного сечения, понтики, стекловолоконные штифты, микрозамки (CBW, bloLINK)).

Современный уровень развития технологий и материалов расширил возможности терапевтической стоматологии. Волоконные армирующие системы в сочетании с современными композиционными материалами в ряде клинических случаев могут стать альтернативой конкретным ортопедическим конструкциям.

Методы

Для наглядного примера были выбраны 2 пациента с сочетанной патологией апикального и маргинального периодонта. В первом случае отсутствовал зуб 2.4 на верхней челюсти слева, во втором случае отсутствовал зуб 4.6 и присутствовало воспалительно-деструктивное поражение дистального корня зуба 4.7 на нижней челюсти справа. Пациентам назначен индивидуальный план лечения с последующим изготовлением шинирующего волоконного адгезивного мостовидного протеза.

Клинический пример 1 (диагноз: хронический простой периодонтит)

План лечения:

- мотивация по факторам риска стоматологических заболеваний и обучение гигиене полости рта;
- профессиональная гигиена полости рта;
- избирательное пришлифовывание зубов;
- изготовление шинирующего волоконного адгезивного мостовидного протеза с опорами на зубах 21, 22, 23, 25, 26, 27;
- динамическое наблюдение у врача-стоматолога.

Результаты и обсуждение

Рисунок 1 – Создание ложа после проведения инфильтрационной анестезии для ленты Ribbond с предварительной изоляцией операционного поля системой коффердам.

Рисунок 2 - Адаптация ленты Ribbond.

Рисунок 3 - Конечный результат.

Клинический пример 2 (диагноз: хронический сложный периодонтит)

Рисунок 4 - Ортопантомограмма пациента с хроническим сложным периодонтитом.

Указан зуб 4.7, где показано проведение гемисекции в связи с наличием обширного очага деструкции в области верхушки дистального корня и в области бифуркации (рис. 5).

Гемисекция на нижней челюсти с сохранением одного корня.

Рисунок 5 - Дентальная рентгенограмма 4.7.

Рисунок 6 – Гемисекция с удалением корня. Нижняя челюсть.

Удаление одного из корней (гемисекция) показано, если фуркация нижнего моляра сильно поражена (Ф3, иногда Ф2), а также при значительных, не поддающихся лечению изменениях за верхушкой корня. Удаление корня проводится после гемисекции зуба. Далее требуется ортопедическое лечение.

На ортопантомограмме (рис. 7) после проведенной гемисекции 4.7, дистальный корень удален, а медиальный - сохранен и становится опорой (абатменом) с последующим изготовлением адгезивного шинирующего волоконного мостовидного протеза.

Рисунок 7 - Ортопантомограмма пациента через 2 месяца после проведения гемисекции 4.7 с удалением дистального корня и с сохранением медиального.

Заключение

1. Наибольшую сложность при проведении лечебных манипуляций на зубных рядах представляет сочетанная патология, включающая болезни твердых тканей зуба, апикального, маргинального периодонта, а также зубные деформации.

2. Шинирующие адгезивные мостовидные протезы имеют хорошее функциональное и эстетическое качество.

3. Стабилизация подвижных групп зубов позволяет замедлить деструктивные процессы костной ткани, что в целом повышает благоприятный прогноз стоматологического статуса пациента.

4. Внедрение принципов трансляционной медициныпри преподавания дисциплины «Терапевтическая стоматология» позволяет ускорить освоение инновационных методов диагностики и лечения и улучшить качество подготовки студентов.

Поступила 06.06.2014 г.
Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра терапевтической стоматологии. E-mail:Yurii.stom.vsmu@mail.ru – Чернявский Юрий Павлович.

ОСТЕОАРТРИТ ЗНАЧИТЕЛЬНО УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН

Женщины с остеоартритом (ОА, синоним - деформирующий артроз) имеют в 1,8 раза более высокий риск ишемической болезни сердца – доложили исследователи (Elizabeth M. Badley и соавторы, Университет Торонто, Канада) на Всемирном конгрессе Международного общества по исследованию остеартрита (OARSI) (Париж, 28 апреля 2014). Результаты также показывают, что риск является более выраженным (в 2,5 раза выше) у женщин с ограничениями физической активности. У мужчин с ОА, однако, не было обнаружено увеличения риска развития сердечных заболеваний. «Учитывая, что ОА на сегодняшний день является наиболее распространенными заболеванием суставов, настоящее исследование подтверждает вероятную связь между ОА и развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин», сделала вывод д-р Badley.

Источник: Elizabeth M. Badley, et al. Incidence of Coronary Heart Disease Associated With Arthritis: A Canadian Population-Based Cohort Study. Osteoarthritis Research Society International (OARSI) World Congress: 2014; Abstract 358.

ПРИСУТСТВИЕ HELICOBACTER PYLORI В ЖЕЛУДКЕ ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЕ НА ЗАБОЛЕВАНИЯ ДРУГИХ ОРГАНОВ

На XI Всероссийской научно-практической конференции «Желудок-2014. Хронический гастрит – это не «просто гастрит» (20 февраля 2014 года, Москва) профессор А.А. Шептулин (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) сообщил, что присутствие Helicobacter pylori (HP) в желудке может оказывать как неблагоприятное, так и защитное влияние на заболевания других органов. Наличие HP повышает риск развития колоректального рака и аденом толстой кишки, повышает риск желчнокаменной болезни и рака желчного пузыря, ускоряет развитие гепатита С и цирроза печени. Есть корреляция HP с идиопатической железодефицитной анемией и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Однако существует отрицательная корреляция между инфекцией HP и частотой пищевода Баррета, аденокарциномы пищевода, бронхиальной астмы, неспецифического язвенного колита и болезни Крона.

Источник: http://www.gastroscan.ru/literature/authors/7163.

КАРВЕДИЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА

Неселективные β-блокаторы используются в лечении портальной гипертензии для первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода в течение последних 30 лет. Их эффективность связана со способностью снижать печеночный венозный градиент давления и приводить к снижению частоты кровотечений примерно на 50%. Дополнительное α-адренергическое блокирование, которое обеспечивает карведилол, может увеличивать число пациентов с гемодинамическими реакциями, приводящими к снижению печеночного венозного градиента давления. Reiberger и соавторы в проведенном в 2013 г. исследовании показали, что карведилол намного эффективнее пропранолола в профилактике кровотечений из вен пищевода. При этом низкая доза карведилола (<25 мг в день) является такой же эффективной, как и более высокая (25-50 мг в день), и приводит к снижению печеночного венозного градиента давления более 20% от исходного у 56% больных.

Источник: Reiberger T et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. Gut. 2013;62:1634.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ВЫСОКИХ ДОЗ АЦЕТОМИНОФЕНА

FDA предупреждает о потенциальном риске повреждения печени на фоне высоких доз ацетоминофена. Ацетоминофен относится к наиболее широко применяемым ненаркотическим анальгетикам и жаропонижающим средствам. Новые рекомендации FDA (январь 2014) для специалистов по безопасности препаратов, содержащих ацетоминофен (парацетамол), гласят, что необходимо прекратить выпуск и назначение комбинированных препаратов, содержащих более 325 мг ацетоминофена в одной таблетке, капсуле или другой стандартной дозе. Используя базу данных FAERS (с 01.11.1997 по 31.12.2012) было зафиксировано развитие 91874 нежелательных лекарственных реакций при назначении различных комбинаций препаратов, содержащих ацетоминофен, в 432 случаях речь шла о повреждении печени, что привело к 223 госпитализациям и 184 смертельным исходам.

Источник: The Adverse Events Research Team. FDA Warns Against Prescribing High Dose Combination Acetaminophen Products: Potential Liver Injury. January 15, 2014.

Подготовил профессор Л.М. Немцов

УЧАСТИЕ КОМАНДЫ УО «ВГМУ» В I РЕСПУБЛИКАНСКОЙ ОЛИМПИАДЕ ПО ОПЕРАТИВНОЙ ХИРУРГИИ И ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

Для всего медицинского студенчества Республики Беларусь 10 и 11 апреля 2014 года были отмечены знаменательным событием: состоялась I Республиканская олимпиада по топографической анатомии и оперативной хирургии. Белорусский государственный медицинский университет, выступавший инициатором события, принимал гостей. В Минск для участия в настоящих хирургических баталиях съехались команды из всех медицинских ВУЗов нашей страны. Таким образом, в конкурсе участвовали 4 команды: Белорусского государственного медицинского университета, Витебского государственного медицинского университета, Гродненского государственного медицинского университета и Гомельского государственного медицинского университета.

По регламенту от каждого университета участвовали 6 студентов, победивших при проведении внутривузовского этапа олимпиады. Внутривузовский этап олимпиады прошел в УО «ВГМУ» 25 февраля 2014 года на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии, и уже на этом этапе разгорелись нешуточные соревнования. В результате проведенных 4 конкурсов, включающих теоретический этап, знание хирургического инструментария, умение вязать узлы, наложить на влажных препаратах сосудистый, кишечный, кожный швы, были выявлены победители, которым выпала честь защищать ВГМУ на Республиканской олимпиаде.

И вот настало время проверки нашей команды на прочность. Мы прибыли в г.Минск 10 апреля 2014 года. Весь день прошел в непринужденной обстановке на кафедре топографической анатомии и оперативной хирургии БГМУ. Нас встретили организаторы олимпиады, с приветственным словом выступил первый проректор УО «БГМУ» Жаворонок С.В.. Мы общались с участниками из других ВУЗов, делились знаниями и навыками.

Организаторами олимпиады были сформированы 6 тематических секций. Наряду с «классическими» разделами оперативной хирургии («Кишечный шов», «Кожный шов» и «Хирургические инструменты») были представлены и оригинальные разделы, а именно: «Эндоскопия», «Сосудистый шов» и «Десмургия». Участникам необходимо было не только справиться с практическими заданиями, но и ответить на теоретические вопросы по представленным темам. В таких конкурсах, как «Кожный шов» учитывалось время выполнения практического задания, эстетичность, а в других (таких, как «Сосудистый шов», «Кишечный шов») еще и состоятельность и герметичность анастомоза. Конкурс «Десмургия» подразумевал наложение гипсовой повязки при указанном повреждении с теоретическим обоснованием выбранного метода лечения, а в конкурсе «Эндоскопия» необходимо было с помощью лапароскопических инструментов и лапароскопической стойки собрать «желчные камни» в специальный резервуар.

В состав компетентного жюри олимпиады вошли как преподаватели кафедр топографической анатомии и оперативной хирургии всех медицинских университетов РБ, так и ведущие хирурги клиник города Минска. Возглавлял судейскую комиссию первый проректор УО «БГМУ» Жаворонок С.В., заместитель председателя комиссии – заведующий кафедрой хирургии ГУО «БелМАПО», д.м.н., профессор Воробей А.В.

Кроме сотрудников хирургических кафедр медицинских университетов, в судейские комиссии также входили и практикующие врачи-хирурги:заведующий кардиохирургическим отделением №2 РНПЦ «Кардиология» Дедович В.В.; заведующий кардиохирургическим отделением №3 РНПЦ «Кардиология» Севрукевич В.И.; заведующий хирургическим отделением УЗ «6-я ГКБ», д.м.н.Сивец Н.Ф.; врач-хирург 1-го травматологического отделения сочетанных повреждений УЗ ГК БСМП г. Минска Рустамов Х.Н.; врач-хирург УЗ «Пружанская ЦРБ» Санюкович Н.В.

С самого начала олимпиады вперед вырвались два извечных «соперника» УО «БГМУ» и УО «ВГМУ». Интрига не покидала стены кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии БГМУ до самого конца. Ребята из Витебска показали высочайший уровень владения профессиональными навыками, будь то филигранное наложение сосудистого анастомоза, молниеносное ушивание операционной раны, или безукоризненное выполнение гипсовой иммобилизации. Кроме того, членами жюри олимпиады было отмечено высокое качество теоретической подготовки у студентов ВГМУ.

Результатом жаркой битвы по учебной дисциплине «Топографическая анатомия и оперативная хирургия» между ведущими медицинскими ВУЗами Республики Беларусь в итоге стала красивая и уверенная победа Витебского государственного медицинского университета, а вместе с ней и право проведения республиканской олимпиады по топографической анатомии и оперативной хирургии в 2015 году в Витебском медицинском университете. Дипломом второй степени была награждена команда Белорусского государственного медицинского университета. Диплом третьей степени получила команда Гродненского государственного медицинского университета.

Кроме общекомандного зачета, в каждом конкурсе были определены студенты, показавшие лучший результат в личном первенстве. Так, лучший результат показали Лашков Александр и Иванов Андрей в конкурсе «Кожный шов», а также Абдуллаев Юсуп и Корнилов Артем в конкурсе «Десмургия». 2 место заняли наши студенты в конкурсах «Эндоскопия» (Лашков Александр и Иванов Андрей), «Кишечный шов» (Абдуллаев Юсуп и Корнилов Артем) и «Сосудистый шов» (Прищепенко Вячеслав и Коваленко Дмитрий).

Важно отметить, что, несмотря на дух соревнования и сильное желание победить, все ребята поддерживали друг друга, делились опытом, а по окончании олимпиады дружно поздравляли победителей, тем самым продемонстрировав коллегиальность и уважение друг к другу.

24 апреля 2014 года на базе Смоленской государственной медицинской академии состоялась практическая олимпиада по оперативной хирургии в рамках II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, где выступили и 3 команды от Витебского государственного медицинского университета. В итоге наши команды заняли I место в конкурсе «Кожный шов» (Иванов Андрей и Прищепенко Вячеслав), II место в конкурсе «Кишечный шов на фиксированном материале», где необходимо было выполнить резекцию тонкой кишки с наложением анастомоза «бок в бок» двухрядным швом (Корнилов Артем и Лашков Александр), и II место в конкурсе «Кишечный шов на нефиксированном материале», где необходимо было выполнить резекцию тонкой кишки с наложением анастомоза «конец в конец» однорядным швом (Абдуллаев Юсуп и Коваленко Дмитрий). В общекомандном зачете команда УО «ВГМУ» разделила I место с командой лечебного факультета СГМА.

Поздравляем команды Витебского государственного медицинского университета с победой!

ИТОГИ КОНФЕРЕНЦИИ «ВИТЕБСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ - 2014»

В Витебском государственном медицинском университете 4 апреля 2014 года состоялась III международная научно – практическая конференция «Витебские дерматологические чтения: детская дерматовенерология», в которой приняли участие 180 дерматовенерологов, педиатров, врачей общей практики из всех регионов Беларуси, в том числе 26 гостей из России, Украины, Германии. Тематика конференции была посвящена распространенным и социально значимым кожным заболеваниям у новорожденных и детей грудного возраста, а также дерматозам подросткового периода. Основные научные направления конференции: кожные и венерические болезни новорожденных и детей раннего детского возраста, папулосквамозные дерматозы, заболевания придатков кожи, буллезные дерматозы, инфекционные заболевания кожи. На секции «Клинические случаи из практики» были представлены интересные сообщения о редких, наследственных, в том числе угрожающих жизни детей дерматозах. Секционные заседания собрали не только врачей, но и студентов университета, для которых конференция стала прекрасным обучающим семинаром по дерматовенерологии и предоставила возможность услышать доклады известных ученых и преподавателей из разных стран. Участники конференции выразили желание встретиться в следующем году на очередных «Витебских дерматологических чтениях», которые планируются провести 3 апреля 2015 года.

В БГУ ПРОШЛО НАГРАЖДЕНИЕ ЛАУРЕАТОВ XX РЕСПУБЛИКАНСКОГО КОНКУРСА НАУЧНЫХ РАБОТ СТУДЕНТОВ

В стенах Белорусского государственного университета 5-го июня состоялась церемония торжественного награждения лауреатов XX, юбилейного, Республиканского конкурса научных работ студентов вузов Республики Беларусь. В торжественной церемонии приняли участие студенты Витебского государственного медицинского университета Фарино Сергей Викторович и Зайцев Роман Юрьевич, которые обучаются на пятом курсе фармацевтического факультета.

Работа Фарино С.В. и Зайцева Р.Ю. посвящена изучению новых аспектов механизма действия лекарственных средств на основе эхинацеи пурпурной, углублению понимания их влияния на ключевые звенья системы иммунитета при моделировании инфекционных заболеваний и воз-

можности создания импортозамещающих лекарственных форм на основе отечественного сырья эхинацеи пурпурной, культивируемой на территории страны.

Также среди лауреатов отмечена Жерулик Софья Валерьевна, выпускница нашего университета, работа которой посвящена изучению фундаментальных и прикладных аспектов ДНКазной активности сыворотки крови в норме и патологии.

Поздравить молодых талантливых исследователей прибыли министр образования Республики Беларусь Сергей Александрович Маскевич, ректор БГУ, академик Сергей Владимирович Абламейко, представители НАН Беларуси, Государственного комитета по науке и технологиям и Высшей аттестационной комиссии.

В торжественной обстановке лауреатам были вручены дипломы и денежные премии. Следует отметить, что многие лауреаты рекомендованы для поощрения Специальным фондом Президента Республики Беларусь по социальной поддержке одаренных учащихся и студентов и в последующем будут включены в банк данных одаренной молодежи.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания, а также статьи подписчиков журнала.

Журнал печатает:

• ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ. Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

• ОБЗОРЫ. Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

• КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ. Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

• ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

• НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

• ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ. Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

Требования к рукописи

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке). Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), что соответствует 8-и страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения — 3 страницы, обзор литературы — 15 страниц.

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; аннотацию (резюме); фамилию и инициалы автора (авторов), название; введение; основную часть, выводы (заключение); список использованной литературы.

В основной части полноразмерной оригинальной статьи должны быть выделены разделы: «Материал и методы», «Результаты» «Обсуждение». Структура основной части других видов статей определяется авторами. Рекомендуется в объемных работах использовать подзаголовки для того, чтобы выделить содержание отдельных частей.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; сокращенный вариант названия статьи (не более 40-45 знаков); ключевые слова (не более 6), официальное название уч-

реждений, в которых выполнялась работа; сведения об авторах; информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; декларацию об отсутствии конфликтов интересов; сведения о количестве страниц, рисунков и таблиц; адрес для корреспонденции.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Структурированная аннотация (резюме) оригинальной научной статьи, включающая разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (200-250 слов) должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования отдельно от статьи, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью. Аннотации других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов. В аннотации на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Аннотации статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В разделе «Введение» оригинальной статьи должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа. В конце раздела подробно описываются методы статистического анализа.

Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Выводы должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к реферату). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003). Названия журналов сокращаются в соответствии с Index Medicus. Обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при количестве авторов более шести допускается указывать [и др.] после перечисления первых трех авторов. Образцы библиографического описания литературных источников представлены на сайте журнала. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15-и источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху — 2,5 см; снизу — 2,5 см; слева — 2 см; справа — 2 см. Рукопись печатается через два интервала с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго экземпляра статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls и в виде рисунка, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Направление рукописи

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Текст статьи и графические файлы иллюстраций необходимо представить в электронном виде по электронной почте или на CD-диске.

Статьи принимаются редакцией при наличии направления учреждения, визы руководителя. Авторы при представлении рукописи в редакцию обязаны на титульном листе указать сведения о наличии или отсутствии конфликта интересов; информировать редакцию об источнике поддержки исследования в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; гарантировать в сопроводительном письме, что они не получали никаких вознаграждений ни в какой форме от фирм-производителей лекарственных препаратов, медицинского оборудования и материалов, в том числе конкурентов, способных оказать влияние на результаты работы. Авторы должны информировать о наличии спонсора и его роли в определении структуры исследования; в сборе, анализе и интерпретации данных; в описании исследования; и в принятии решения о представлении текста для публикации. В случае необходимости авторы, по запросу редакции, обязаны представить дополнительную информацию, позволяющую редакции оценить влияние спонсоров на проведение исследования. При направлении статей, в которых содержатся результаты диссертационных исследований, редакция обязательно должна быть информирована об этом.

К рукописи прикладывают сопроводительное письмо (с подписью всех авторов), подтверждающее, что рукопись ранее нигде не публиковалась, в данный момент не находится в редакции какого-либо другого журнала и что авторы предоставят авторское право издателю в случае публикации принятых рукописей. В нем также отражается участие каждого автора в создании статьи. Образцы сопроводительных документов представлены на сайте журнала. К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложение. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Министерств здравоохранения стран СНГ). Сопроводительные документы могут быть отправлены по почте или отсканированы и пересланы по электронной почте. Рукописи, не соответствующие правилам, редакцией не принимаются, о чем информируются авторы. Переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

Порядок рецензирования и публикации

Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редакционной коллегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам рукописей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи, с внесенными редакцией правками, направляется авторам для одобрения в формате PDF по электронной почте. Авторские правки и подтверждение должно поступить в редакцию в течение 5 дней. По истечении указанного срока редакция будет считать, что авторы одобрили текст.

Статьи публикуются в порядке поступления, с учетом сроков доработки рукописей авторами после рецензирования. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания, а также статьи подписчиков журнала.

Рекламные статьи, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистребьютерами, к рассмотрению не принимаются.

Авторам отсылается электронная копия опубликованной статьи в формате PDF.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редколлегии.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Правила для авторов в 2014 г. изменены и приведены в соответствие с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированными Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Подписано в печать 09.06.2014 г. Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 22,32
Тираж 120 экз. Заказ №
Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».
Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Отпечатано на ризографе в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».
210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.
При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.