

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 3

№ 3

2004



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского
университета

Том 3

№3

2004

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году

Учредитель – Витебский государственный медицинский университет

Редакционная коллегия:

А.Н. Косинец (*главный редактор*), А.П. Солодков (*зам. главного редактора*),
О-Я.Л. Бекиш (*зам. главного редактора*), В.С. Глушанко, Н.С. Гурина, Г.Г. Воронов,
Ю.Н. Деркач, А.И. Жебентяев, В.И. Заяц, С.А. Кабанова, Н.Ю. Коневалова, Л.Е. Криштопов,
С.П. Кулик, З.С. Кунцевич, А.М. Литвяков, Н.Г. Луд, О.Д. Мяделец, И.А. Наркевич (Санкт-Петербург),
А.А. Пашков, В.П. Подпалов, В.М. Семенов, В.И. Шебеко

Редакционный совет:

Г.П. Адаменко (Витебск), В.П. Адаскевич (Витебск), Ю.В. Алексеенко (Витебск),
Е.Д. Белоенко (Минск), С.Н. Занько (Витебск), Р.В. Кадушко (Витебск),
А.А. Кирпиченко (Витебск), Ю.В. Крылов (Витебск), С.А. Лихачев (Минск),
И.Ю. Малышев (Москва), А.Г. Мрочек (Минск), В.И. Новикова (Витебск),
В.И. Петухов (Витебск), П.Т. Петров (Минск), М.И. Римжа (Минск),
Г.И. Сидоренко (Минск), Л.П. Титов (Минск), В.П. Филонов (Минск),
И.А. Флоряну (Витебск), В.М. Цыркунов (Гродно)

Секретариат:

И.А. Бебешко, И.В. Самсонова

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

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (0212) 241-738,

Журнал зарегистрирован в Госкомитете по печати Республики Беларусь,
свидетельство № 1494 от 5.07.2000 г.
ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2004

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзор

Киселева Н.И.

Современные представления о патогенезе гестоза

5

Биохимия

Коневалова Н.Ю., Козловская С.П., Осочук С.С.,
Щупакова А.Н., Фомченко Г.Н., Ядройцева И.А.,
Яцкевич В.В., Лагутчев В.В., Решетская А.М.

14

Реактивность липидтранспортной системы крови
при дислипотеинемиях

Косинец А.Н., Осочук С.С., Коневалова Н.Ю.

19

Сравнительная характеристика изменений
липидтранспортной системы у умерших и
оставшихся в живых больных разлитым гнойным
перитонитом

Хвостова О.В.

Биохимические показатели крови при различных
функциональных состояниях печени у крупного
рогатого скота

23

Внутренние болезни

Коваленко Т.В., Конорев М.Р.

Использование быстрого уреазного теста для
диагностики *H. pylori* в разных отделах желудочно-
кишечного тракта

29

Макаренко Е.В.

Динамика уровня сывороточного гастрин-17 у
больных дуоденальными язвами после проведения
эрадикации *Helicobacter pylori*

36

Смирнова О.В.

Фармакоэкономические аспекты бронхиальной
астмы

40

Эндокринология

Юхновец А.А.

Диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита

47

Травматология и ортопедия

Сацкевич Д.Г.

Исторические аспекты металлоостеосинтеза
грудного отдела позвоночника

54

Окология

Суколинский В.Н., Камышников А.В.,
Шмак А.И.

62

Влияние хронического пероксидного стресса на
отдаленные результаты хирургического лечения
больных раком желудка

Review

Kiseleva N.I.

Modern approaches to gestosis pathogenesis

Biochemistry

Konevalova N.Yu., Kozlovskaya S.P., Osochuk S.S.,
Schupakova A.N., Fomchenko G.N., Yadroytseva I.A.,
Yatskevich V.V., Lagutchev V.V., Reshetskaya A.M.

Reactivity of lipidtransport system in dyslipoproteinemias.

Kosinets A.N., Osochuk S.S., Konevalova N.Yu.

Comparative characteristic of lipid transport systems in dead
and alive patients with generalized purulent peritonitis

Khvostova O.V.

Biochemical indices of blood in cattle with different func-
tional conditions of the liver

Internal medicine

Kovalenko T.V., Konorev M.R.

The use of rapid urease test for *H. pylori* diagnosis in
different parts of gastrointestinal tract.

Makarenko E.V.

The dynamics of serum gastrin-17 level in patients with du-
odenal ulcer after *Helicobacter pylori* eradication.

Smirnova O.V.

Pharmacoeconomic aspects of bronchial asthma

Endocrinology

Yukhnovets A.A.

Diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis

Traumanology and orthopedics

Satskevich D.G.

The history of the dorsal metallosteosynthesis of the thorac-
ic spine.

Oncology

Sukolinsky V.N., Kamyshnikov A.V., Shmak A.I.

The Effect of Chronic Peroxide Stress on Long-Termed
Results of Surgical Treatment of Gastric Cancer Patients

Гигиена

**Жебентяев А.И., Глушанко В.С., Бурак И.И.,
Плиш А.В.**

Антимикробные средства: возможности их
производства в Республике Беларусь с позиций
программ импортозамещения

64

Инфекционные и паразитарные болезни

Бекиш О.-Я.Л., Семенов В.М., Бекиш Вл.Я.
Способ комбинированного лечения трихинеллеза

69

Бекиш Вл.Я.

Повреждения ДНК клеток костного мозга и
семенников при экспериментальном
гиполипидозе

74

Колмогоров В.И., Бекиш Вл.Я.

Повреждения генома хозяина при эксперимен-
тальном токсокарозе и при сенсibilизации
белковым продуктом из тканей *Toxocara canis*

81

Нервные болезни

Сидорович Р.Р., Юдина О.А.

Анатомо-топографические особенности трехглавой
мышцы плеча в аспекте использования ее в качестве
трансплантата при травматическом повреждении
плечевого сплетения

90

Общественное здоровье и здравоохранение

Плиш А.В., Глушанко В.С.

Новая информационная модель исследования и
анализа эффективности стационарозамещающих
технологий на примере дневных стационаров

96

Люцко В.В.

Удовлетворенность пациента как показатель
деятельности кожно-венерологической организации

103

Судебная медицина

Буйнов А.А.

Анализ судебно-медицинских экспертиз лиц,
умерших от отравления этиловым спиртом и другими
одноатомными алифатическими спиртами в
Республике Беларусь за период с 1996 по 2003 гг.

107

Юбилей

112

Правила для авторов

114

Hygiene

Zhebentyaev A.I., Glushanko V.S., Burak I.I., Plish A.V.

Antimicrobial agents: the possibilities of their production in
the Republic of Belarus from the position of import substitu-
tion programs.

Infectious and parasitic diseases

Bekish O.-Y.L., Semenov V.M., Bekish V.I.Y.

Method of combined treatment for trichinellosis

Bekish V.I.Y.

Damages to DNA cells of bone marrow and testicles in
experimental hyponolepiasis

Kolmogorov V.I., Bekish V.I.Y.

Host genome damages at experimental toxocara invasion
and sensibilization by protein product *Toxocara canis* tissues

Nervous diseases

Sidorovich R.R., Yudina O.A.

Triceps anatomic and topographic features in the context of
using the muscle as a transplant in brachial plexus traumatic
injuries

Public health

Plish A.V., Glushanko V.S.

New information model of research and analysis of hospital
substituting technologies efficacy, day hospital serving as an
example

Lyutsko V.V.

Patient's satisfaction as dermatovenerologic organization
activities index

Forensic medicine

Buynov A.A.

Analysis of forensic medical examinations of persons who
died from lethal poisoning by ethyl alcohol and other low
molecular weight alcohols in the Republic of Belarus during
the period from 1996 till 2003

Jubilee**Instructions for authors**

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА

КИСЕЛЕВА Н.И.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
кафедра акушерства и гинекологии*

Резюме. В обзоре литературы рассматривается патогенез гестоза с современной точки зрения. Подчеркнута ведущая роль эндотелиальной дисфункции, синдромов эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа в формировании гестоза, полиорганной и полисистемной недостаточности. Показана роль иммунологических нарушений и нарушений антиокислительного равновесия, генетических факторов в развитии указанного осложнения беременности. Остаются открытыми вопросы причинно-следственных связей основных звеньев патогенеза заболевания. Требуется проведение дальнейших углубленных исследований акушерами-гинекологами совместно со специалистами смежных теоретических дисциплин для эффективного прогнозирования, профилактики и лечения данного вида акушерской патологии с учетом патогенетических механизмов развития.

Ключевые слова: гестоз, патогенез.

Abstract. In literature review gestosis pathogenesis is considered from the modern standpoint. The leading role of endothelial dysfunction, endogenic intoxication syndromes and systemic inflammatory response in the development of gestosis, polyorganic and polysystemic failure is emphasized. The role of immunological changes and changes of antioxidizing equilibrium, genetic factors in the development of mentioned pregnancy complication has been shown. The questions of the relationships between causes and effects of pathogenesis main chains are left open. It is necessary to conduct further deep investigations by obstetricians-gynecologists together with specialists of adjacent theoretical disciplines in order to prognosticate, prevent and treat effectively this type of obstetric pathology with regard to pathogenetic mechanisms of its development.

В настоящее время гестоз является одной из самых актуальных проблем современного акушерства ввиду широкой распространенности, сложности этиопатогенеза, отсутствия ранних и достоверных диагностических критериев, действенных мер профилактики и лечения, высокого показателя материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, больших экономических затрат на проведение интенсивной терапии и реанимации пациенток. Частота гестоза не имеет тенденции к снижению и составляет от 7,0 до 20,0%, при этом отмечается рост тяжелых, а также малосимптомных и атипично протекающих форм, являющихся причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [12, 30, 34, 35, 38, 46]. В Республике Беларусь среди причин ма-

теринской смертности гестоз стоит на втором месте после акушерских кровотечений, на его долю приходится от 11 до 23% случаев летальности беременных; перинатальная смертность при этой патологии составляет 18-30‰; заболеваемость новорожденных – 640-780‰ [12].

Сегодня существует более 40 теорий этиологии и патогенеза гестоза. Авторы, занимающиеся изучением данной проблемы, уделяют большое внимание следующим моментам:

- нарушению адаптационных реакций организма беременной в ответ на воздействие эндогенных и экзогенных дестабилизирующих факторов [27, 33];
- развитию синдрома системного воспалительного ответа [16, 22, 26, 43, 46, 47];
- изменениям функционального состояния эндотелия [4, 13, 14, 19, 23, 37, 42, 49, 50];
- хронической и структурной гиперкоагуляции на фоне угнетения фибринолитической и

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии - Киселева Н.И.

антикоагулянтной систем [23, 32];

- нарушению плацентарной перфузии [42];
- развитию системной эндотоксемии [7, 8, 21, 28, 32, 43];
- гестационной иммуносупрессии в системе «мать-плацента-плод» [5, 27, 33, 34, 62];
- повреждению структурно-функциональных свойств клеточных мембран в результате активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), дефицита полиненасыщенных жирных кислот на фоне депрессии систем антиоксидантной защиты клетки [1, 2, 3, 18, 29, 31, 33, 39, 41, 57, 58, 64];
- генетическим факторам [42, 48, 54, 59, 60].

Общепринятым сегодня является представление о гестозе как болезни адаптации [27, 33]. Под воздействием эндогенных и экзогенных дестабилизирующих факторов на организм беременной, ведущими из которых являются экстрагенитальная патология, урогенитальная инфекция либо хронический психоэмоциональный стресс, в зависимости от силы и длительности действия стрессорного патогенного фактора развиваются острый или хронический стресс. Гестоз легкой степени может быть квалифицирован как состояние острого стресса; гестоз средней степени тяжести – как состояние хронического стресса в фазе напряжения; развитие тяжелых форм гестоза с выраженной манифестной клиникой свидетельствует о срыве компенсаторных реакций организма и развитии фазы истощения хронического стресса.

В последние годы появились научные работы, позволяющие сделать вывод о том, что пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности (ПОН) любого генеза, в том числе и при гестозе, является синдром системного воспалительного ответа (SIRS) [16, 22, 26, 43, 46, 47]. Медвединский И.Д. и соавт. [26], проведя комплексное обследование беременных с тяжелым гестозом, выделили три основные группы изменений, присущих SIRS. Первую группу составили изменения, характеризующие дезорганизацию в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе с повреждением эндотелия сосудов, увеличением количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов и молекул клеточной адгезии. При этом цитокиновая атака на эндотелиоциты вызывает «окислительный взрыв» клетки, который ассоциируется с нарастанием пула молекул средней массы (МСМ) на фоне дисфункции систем ПОЛ и анти-

оксидантной системы (АОС) с постепенным истощением потенциала АОС. Продукты активации ПОЛ и другие медиаторы вызывают дальнейшее повреждение сосудистого эндотелия, что сопровождается нарушением его регуляторных свойств, повышением проницаемости сосудистой стенки. Ко второй группе изменений, характерных для SIRS, отнесены нарушения тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с нарастанием тромбогенного потенциала и повреждением микроциркуляторного русла. К третьей группе характерных для SIRS изменений авторы относят эндотоксикоз, который у беременных с гестозом проявляется повышением концентрации МСМ в плазме крови. Генерализация вышеотмеченных изменений приводит к ишемии органов и систем, развитию синдрома ПОН.

Многие исследователи в настоящее время считают, что ключевым звеном патогенеза гестоза являются изменения функционального состояния эндотелия [4, 13, 14, 19, 23, 37, 42, 49, 50], который, являясь важным эндокринным органом, синтезирует вещества, необходимые для контроля свертывания крови и фибринолиза, регуляции сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости, ангиогенеза и т.д. [40].

Повреждающее действие на эндотелий при гестозе могут оказывать различные субстанции плазмы: растворимые протеины (эндотелиальные антитела, антифосфолипидные антитела, цитокины и др.), перекиси липидов и липопротеины низкой плотности, форменные элементы крови (тромбоциты и нейтрофилы), микрочастицы плацентарной мембраны и некоторые тяжелые металлы [23, 42, 45, 52, 65, 66]. Однако одним из главных механизмов повреждения эндотелия при гестозе считается усиление процессов ПОЛ, приводящее к образованию перекисей липидов и свободных радикалов, дефициту клеточных антиоксидантных ферментов, нарушению баланса между оксидантами и антиоксидантами в пользу первых и к развитию «оксидативного стресса». «Оксидативный стресс» снижает «защитные» функции сосудистого эндотелия: вазодилаторную, антиагрегантную и барьерную, что сопровождается циркуляцией в крови множества маркеров активации эндотелия: тромбосана А2, эндотелина – 1, простациклина, фактор Виллебранда, фибронектина, тканевого активатора плазминогена и его ингибитора, эндотелиального релаксирующего факто-

ра, циркулирующих клеток эндотелия [13, 23, 42, 49].

Нарушение баланса между сосудорасширяющими (простациклин, эндотелиальный релаксирующий фактор - ЭРФ) и сосудосуживающими (тромбоксан А₂, эндотелин – 1) веществами при повреждении эндотелия является ведущим фактором развития гипертензии при гестозе: происходит снижение секреции простациклина, ЭРФ и увеличение продукции тромбоксана А₂ и эндотелина – 1 [4, 42, 50]. Эндотелиальная дисфункция способствует нарушению маточно-плацентарного кровообращения: изменение продукции простациклина и тромбоксана А₂ приводит к увеличению периферического сопротивления в маточно-плацентарном бассейне [50]; эндотелины оказывают констрикторное действие на плацентарные сосуды и сосуды пуповины, а также способствуют нарушению кровотока в сосудах маточно-плацентарного бассейна за счет гипертензуса матки, поскольку миометрий обладает повышенной чувствительностью к ним [51, 61]. Доказана роль дисфункции эндотелия в развитии повреждений почек при гестозе, что проявляется снижением почечного кровотока, клубочковой фильтрации и экскреции натрия [63].

Изучение состояния механизмов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, и выяснение характера повреждения этих механизмов в условиях гестоза имеет важное значение для клинической практики. Мацуганова Т.Н. и соавт. [24, 25] установили, что в патогенезе гестоза беременных ведущую роль играет нарушение адекватного взаимоотношения прессорной ренин-ангиотензиновой системы с депрессорной системой простагландиногенеза, обусловленное более глубоким угнетением последней: в плазме крови снижается содержание простагландинов депрессорного действия (группы Е), снижается активность ренина и ангиотенгиназы и падает содержание ангиотензиногена.

Маркеры активации эндотелия принимают участие в формировании тромбогенного потенциала и тромборезистентности сосудов: тканевый тромбопластин, коллаген, фибронектин, фактора Виллебранда, тромбоксан А₂ определяют тромбогенный потенциал сосудистой стенки; простациклин, монооксид азота активируют фибринолиз, тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов; сульфатированные протеоглики, антитромбин

III, система протеина С обеспечивают антикоагулянтную активность сосудистой стенки [23]. Следовательно, при повреждении эндотелия во всех звеньях системы гемостаза (сосудисто-тромбоцитарном, прокоагулянтном и звене ингибиторов свертывания крови) происходят выраженные изменения.

Первым реагирует сосудисто-тромбоцитарное звено. Происходит агрегация и адгезия тромбоцитов, что ведет к их дегрануляции с выбросом АДФ, серотонина, антигепаринового фактора 4, β – тромбоглобулина, тромбоксана А₂. При этом АДФ вовлекает в процесс адгезии к субэндотелиальным структурам новые порции тромбоцитов; серотонин вызывает спазм микрососудов и увеличивает проницаемость эндотелия; антигепариновый фактор 4 нейтрализует антикоагулянтную активность гепарина; β – тромбоглобулин ингибирует синтез простациклина в эндотелии; тромбоксан А₂ способствует необратимой агрегации тромбоцитов. Образование агрегатов из эритроцитов приводит к снижению скорости периферического кровотока и к развитию тканевой гипоксии. По мере нарастания тяжести заболевания присоединяются нарушения коагуляционного звена гемостаза и антикоагулянтной системы. Укорачивается время свертывания крови, время рекальцификации; отмечается тенденция к росту протромбинового индекса и уровня фибриногена; увеличивается активность фактора XIII, что свидетельствует о наличии гиперкоагуляционных сдвигов. Наблюдается декомпенсация антикоагулянтной системы, заметно снижается активность антитромбина III, который, являясь основным ингибитором тромбина и кофактором гепарина, участвует в поддержании оптимального агрегатного состояния крови, нейтрализует коагулянты, предотвращает процессы внутрисосудистого свертывания крови. По мере утяжеления гестоза гиперкоагуляция сменяется гипокоагуляцией с уменьшением количества клеточных и плазменных факторов свертывания. Показатели гемостаза характеризуются падением уровня фибриногена, тромбоцитов, удлинением АЧТВ, АВР, резким снижением активности антитромбина III и повышением концентрации дериватов фибриногена и фибрина. Развивается хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Все вышеперечисленные изменения при эн-

дотелиальной дисфункции приводят к генерализованному нарушению микроциркуляции, многоочаговой тканевой гипоксии, усугубляющей степень повреждения микрососудов, к морфологическим изменениям в тканях и органах и к развитию полиорганной и полисистемной недостаточности.

До настоящего времени не существует единого мнения о том, как и почему при гестозе происходит повреждение функции эндотелиальных клеток. Предполагается наличие двух основных причин: плацентарной, как результата сниженной плацентарной перфузии, и материнской, как следствия предшествующих нарушений функции эндотелия, обусловленных наличием у матери экстрагенитальных заболеваний, которые сопровождаются дисфункцией эндотелия (артериальная гипертензия, заболевания почек, избыточный вес, диабет и др.) [42].

Роль плаценты в развитии эндотелиальной дисфункции сегодня можно объяснить следующими гипотезами: плацентарной ишемии (1), иммунной дезадаптации (2), повреждающего воздействия на эндотелий сосудов липопротеинов очень низкой плотности (3) и наследственной предрасположенностью (4) [42].

1) Патология спиральных артерий матки вследствие нарушений плацентации приводит к локальной ишемии ворсинчатого хориона и к последующей эндотелиальной дисфункции, которая усугубляется под воздействием оксидативного стресса и приобретает генерализованный характер;

2) Прикрепление плодного яйца и образование плаценты находятся под иммунным контролем, в частности, в процессах имплантации и инвазии трофобласта принимают участие цитокины. Иммунная дезадаптация может стать причиной патологической имплантации плодного яйца, а та, в свою очередь, - плацентарной ишемии, ведущей к увеличению продукции цитокинов и способствующей оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции;

3) Увеличенный уровень свободных жирных кислот, накопление триглицеридов эндотелиальными клетками при гестозе могут быть следствием опосредованного цитокинами оксидативного стресса, вызванного ишемией плаценты, активированными лейкоцитами, или результатом сочетанного действия этих факторов;

4) Определенные варианты генотипов матери и эмбриона в сочетании с особенностями взаимодействия трофобласта с клетками эндометрия обуславливают нарушения его инвазии и, совместно с токсическим эффектом липопротеинов низкой плотности и оксидативным стрессом, способствуют прогрессированию ранее существовавшей или возникновению первичной эндотелиальной дисфункции и последующему развитию клиники гестоза.

В последние годы важная роль в патогенезе гестоза отводится синдрому эндогенной интоксикации организма (СЭИ), обусловленному накоплением в организме токсических веществ: продуктов обмена веществ в высоких концентрациях, активированных ферментов, медиаторов воспаления, перекисных продуктов, неоднородных по составу ингредиентов нежизнеспособных тканей, агрессивных компонентов комплемента, бактериальных токсинов [7, 8, 21, 28, 32, 43]. Для развития эндотоксикоза важно не только увеличение содержания каких-то конкретных веществ, но и нарушение равновесия между веществами-антагонистами [44].

Эндогенные патологические токсины проникают в кровь из очагов их образования (очаги воспаления, иммунная система, печень как источник синтеза патологических белков) и распределяются в организме: 1) в органах и системах их фиксации и биотрансформации (печень, иммунная система, легкие); 2) в органах выведения (печень, почки, желудочно-кишечный тракт, легкие, кожа); 3) в органах и тканях депонирования (жировая, нервная, костная, лимфоидная ткань, межтканевый отдел соединительной ткани, органы эндокринной системы, лимфатическая система) [11]. Когда образование токсичных веществ в организме превышает его возможности по их биологической трансформации и элиминации, происходит их избыточное накопление и возникают различные эффекты и реакции как на уровне клеточных структур (цитолитический эффект, активация лизосомальных ферментов, блокирование митохондриальной энергетики, инициация свободнорадикальных процессов и пр.), так и на межсистемном и межорганном уровнях (активация калликреин-кининовой системы, коагуляции и фибринолиза и др.). При этом нарушаются сосудистый тонус, реологические свойства крови, водно-электролитный баланс, проницаемость мемб-

ран, происходит выход из сосудистого русла в интерстиций жидкости, белка (альбумина). Развивающиеся гиповолемия, интерстициальный токсический отек почек, печени, легких, сердца, головного мозга, плаценты способствуют нарушению функции этих органов, дальнейшему накоплению токсинов в организме, нарушениям микроциркуляции крови, обмена веществ и формированию порочного патогенетического круга.

Гестоз, как правило, развивается у исходно больных женщин, особенно в экологически неблагоприятных районах, когда на фоне сниженной детоксикационной функции печени, почек в организме накапливаются ксенобиотики, тяжелые металлы и другие вредные компоненты, которые обладают свойствами эндотоксинов, способствуют повреждению клеточных мембран и усугубляют патологическое состояние организма [17, 53, 55].

Ветров В.В. и соавт. [8] в развитии гестоза с позиции современного учения об эндогенной интоксикации организма выделяют пять стадий. Первая стадия – компенсации латентного «физиологического эндотоксикоза», наступающего при накоплении у беременных «первичных» эндогенных токсических субстанций (ЭТС). Характерны: увеличение продукции эритроцитов, лейкоцитов, ускорение СОЭ; гипervолемия, гипергидратация тканей; гипоонкия. Вторая стадия – компенсированная недостаточность функции органов и систем защиты беременной и плода – стадия «претоксикоза». Сопровождается активацией фагоцитов, лейкоцитов, системы комплемента, свертывания крови и фибринолиза и др.; увеличением синтеза и секреции биологически активных веществ; вазодилатацией, усилением порозности сосудов и экстравазации, сгущением крови, нарастанием ее вязкости, склонности к сладжированию и микротромбозу. Третья стадия – обратимой декомпенсированной недостаточности, когда система мать-плод сама не в состоянии противостоять эндотоксикозу. Прогрессирующие нарушения микроциркуляции сопровождаются появлением клиники гестоза (гиповолемии, гипопроteinемии, нарушения реологии крови, генерализованного спазма артериол для поддержания кровотока в жизненно важных органах, смешанной гипоксии тканей и пр.). Четвертая стадия – несостоятельность, полная утрата функции того или иного органа, или системы организма (необрати-

мая декомпенсация). Это – стадия осложнений гестоза: острый респираторный дистресс-синдром, острая почечная недостаточность, HELLP-синдром, эклампсия, кома, ДВС-синдром, гибель плода. Пятая стадия – терминальная. Наступает блок микроциркуляции с еще большим повышением проницаемости клеточных мембран, поступлением ЭТС уже внутрь клеток с их разрушением.

В настоящее время имеется много данных о роли иммунных нарушений в патогенезе гестоза, что позволило сформулировать представление о его развитии как проявлении иммунной дезадаптации [5, 27, 33, 34, 62]. Предпринята попытка объяснить иммунологическую природу данного осложнения беременности с позиций трансплантологии, так как патологические изменения в тканях плаценты и в кровеносных сосудах при гестозе напоминают изменения, наблюдаемые при отторжении аллотрансплантатов. Плацента обладает механизмом, позволяющим успешно преодолевать барьер тканевой несовместимости между материнским и плодным организмом. Происходит избирательное угнетение Т-клеточного иммунитета матери веществами, вырабатываемыми плацентой, и при этом блокируется процесс распознавания Т-клетками антигенных различий между тканями матери и плодово-плацентарного комплекса [15, 56].

Известно, что цитотрофобласт содержит антигены отцовского и материнского фенотипа, экспрессия которых определяет степень его инвазии в слизистую матки. Чем больше несовместимость аллоантигенов матери и отца, тем лучше васкуляризация плаценты. Отсутствие иммунной реакции приводит к ограничению инвазии только децидуальным участком спиральных артерий, в миометриальном участке она не наступает, в стенке сосудов остаются гладкомышечные волокна, которые воспринимают стимулы вазоактивных веществ, реагируя на них спазмом и дилатацией [10]. Следствием этого являются нарушения микроциркуляции, создающие условия для повышенной проницаемости в микроканалы плаценты плодовых антигенов. Происходит активация полиморфноядерных лейкоцитов с повышением их фагоцитарной активности, отложение иммунных комплексов с комплементом в сосудах плаценты, почек, печени и других органов. Активные иммунные комплексы поражают эндотелий сосудов, способствуя повышенной выработке вазоконст-

рикторных веществ, активации тромбоцитов. Помимо увеличения продукции фагоцитами цитокинов, они, возможно, обладают супрессорной активностью в отношении Т-лимфоцитов [9].

Следует отметить, что данные литературы, характеризующие состояние клеточного и гуморального иммунитета при гестозе, остаются во многом невыясненными и противоречивыми. Так, по мнению Быстрицкой Т.С. [5], при гестозе отмечаются уменьшение популяции Т-лимфоцитов и субпопуляций, нарастание соотношения Т-хелперов/ Т-супрессоров, снижение количества В-лимфоцитов и иммуноглобулинов классов А и G. Серов В.Н. и соавт. [33] считают, что развитие гестоза сопровождается лимфопенией, выраженность которой коррелирует со степенью тяжести гестоза, Т-клеточным иммунодефицитом: с уменьшением содержания субпопуляции Т-хелперов и увеличением Т-супрессоров. Напротив, Сидорова И.С. [34] полагает, что при данном осложнении беременности подавляется продукция Т-лимфоцитов супрессорного действия, усиливается образование Т-хелперов и В-лимфоцитов. По данным Васильевой З.Ф. и Шабалина В.Н. [6], при гестозе имеют место Т-лимфопения и В-лимфоцитоз, что обусловлено подавлением контроля над гуморальным звеном иммунитета со стороны Т-хелперов и Т-супрессоров. Старостина Т.А. и соавт. [36] считают, что при гестозе концентрация Ig G достоверно ниже, Ig M- выше, а Ig A не отличается от таковой при неосложненной беременности. Кроме того, авторами обнаружен повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов ЦИК при гестозах [36], что указывает на активное связывание поступающих в кровь антигенов, элиминация которых через почки может привести к развитию антителозависимого нефрита, клинически проявляющегося артериальной гипертензией.

В настоящее время в патогенезе гестозов большое значение уделяется патологии клеточных мембран [30, 39]. Основными факторами, способствующими нарушениям клеточных мембран, являются следующие: активация ПОЛ, фосфолипаз, снижение антиоксидантной активности крови (АОА), концентрации полиненасыщенных жирных кислот и сывороточных протеаз.

На сегодняшний день хорошо изученными факторами, влияющими на функцию клеточных мембран, являются механизмы образования ПОЛ

[1, 2, 3, 41, 57, 58, 64]. Если при физиологической беременности процесс свободнорадикального ПОЛ имеет только тенденцию к возрастанию, что исключает накопление его конечных токсических продуктов: свободных радикалов жирных кислот, липопероксидов, альдегидов, кетонов, оксикислот, то при прогрессировании тяжести гестоза отмечена резкая и длительная активация ПОЛ [18, 31, 33, 39]. Из механизма физиологического обновления биомембран ПОЛ превращается в механизм их дезорганизации в результате синдрома липидной перекисидации и повреждения мембранных липидов, нарушения ресинтеза АТФ, накопления продуктов перекисной денатурации липидов и белков [1, 2]. В свою очередь, дезорганизация мембран неизбежно сопровождается непосредственным нарушением деятельности ферментов биоокисления и другими расстройствами на молекулярном уровне, способствующими возникновению тканевой гипоксии и повышению сосудистой проницаемости. В результате этого изменяется равновесие между системами, регулирующими уровень артериального давления, водно-солевой баланс, состояние гемостаза, что имеет важное значение в патогенезе гестоза.

Абрамченко В.В., Баскаковым В.П., Соколовским В.В., Костюшовым Е.В. [2] разработана концепция антиоксидантной недостаточности организма беременной как пускового механизма гестоза. В ответ на действие экзогенных и эндогенных факторов риска в материнском организме возрастает интенсивность адаптивных биохимических реакций, результатом побочного действия которых является патологическая активация процессов ПОЛ с увеличением количества первичных свободных радикалов. Проявлению патогенного действия перекисных соединений препятствует многокомпонентная АОС, имеющая непосредственное отношение к молекулярным механизмам неспецифического гомеостаза. АОС обеспечивает связывание свободных радикалов, предупреждает образование перекисей или вызывает их разрушение. При длительном воздействии экстремальных факторов риска на организм матери может возникать напряжение, а затем и истощение АОС с последующим срывом ее функционирования. В условиях несостоятельности АОС организма беременной «мишенью» для биологического действия свободных радикалов являются белки, нуклеиновые кислоты, субстраты

липидной природы, окисление которых приводит к их модификационным изменениям и, как следствие этого, - к нарушениям биологической активности, синтеза, транспорта ферментов, гормонов, витаминов, медиаторов; изменениям мембранной проницаемости, а также к энергетическому дефициту и нарушениям транспорта и утилизации кислорода. В конечном итоге это приводит к радикальным изменениям режимов жизнедеятельности организма вследствие дезинтеграции гуморальных и клеточных механизмов защиты и является основой угнетения тканевого дыхания, увеличения сосудистой проницаемости и внутрисосудистых расстройств. Результатом указанных нарушений являются изменения циркуляторного гомеостаза и системы гемостаза, сосудистой реактивности и микроциркуляции, сердечной деятельности и легочного газообмена. В дальнейшем гемоциркуляторные нарушения в сочетании с тканевой и клеточной гипоксией приводят к функциональным и морфологическим изменениям в органах и системах жизнеобеспечения (в мозгу, печени, почках, плаценте и др.) вследствие неспособности последних к устранению промежуточных и конечных продуктов обмена. Избыточное накопление в организме свободных радикалов, перекисных соединений способствует истощению компонентов АОС и создает порочный круг, усугубляя изменения гомеостаза при гестозе. Правомочность концепции антиоксидантной недостаточности в патогенезе гестоза доказывают данные, полученные и другими исследователями [18, 20, 31, 33].

Согласно эпидемиологическим и клинико-генетическим исследованиям, в патогенезе гестозов важная роль принадлежит наследственной предрасположенности [42, 48, 54, 59, 60]. Установлено, что риск развития гестозов зависит не только от генов беременной женщины, но и от генов отца [57]. При этом выявляется сложный тип наследования патологии, обусловленный аллельным полиморфизмом, что дает основание относить данную патологию беременности к многофакторным заболеваниям с генетически детерминированной предрасположенностью, проявляющейся в виде неадекватной реакции на плод [59, 60].

Таким образом, несмотря на повышенный интерес к изучению вопросов этиологии и патогенеза гестоза, остается еще много нерешенных

проблем, что требует проведения дальнейших исследований совместно акушерами и специалистами смежных теоретических дисциплин с использованием системного подхода, так как познание этиопатогенеза гестоза на сегодняшний день невозможно без фундаментальной науки и экспериментальных исследований. Прогнозирование гестоза, своевременная и проведенная в полном объеме профилактика и ранняя терапия гестоза с учетом патогенетических механизмов его развития позволят предупредить возникновение тяжелых форм, снизить частоту досрочных прерываний беременности, производимых в связи с нарастанием тяжести патологии, и существенно улучшить исход беременности как для матери, так и для плода.

Литература

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве (оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). – СПб.: Изд-во ДЕАН, 2001. – 400 с.
2. Абрамченко В.В., Костюшов Е.В., Щербина Л.Л. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. – СПб: Logos, 1995. – 120 с.
3. Александров Л.С., Побединский Н.М., Размахнина Н.И., Острахович Е.А., Соодаева С.К. Изменение некоторых биохимических и биофизических показателей при беременности, осложненной гестозом // Акушерство и гинекология. - 1994. - N 3. - С. 45-46.
4. Блощинская И.А. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза// Российский вестник акушеров-гинекологов -2003.- Том 3, №4. – С.7-10.
5. Быстрицкая Т.С., Вербицкий М.Ш. и др. Показатели гипофизарно-надпочечниковой системы и реакции клеточного иммунитета при нормальной и осложненной поздним токсикозом беременности // Акуш. и гинек. – 1996. - № 2. – С. 32-34.
6. Васильева З.Ф., Шабалин В.Н. Иммунологические основы акушерской патологии. – М.: Медицина, 1984. – 191 с.
7. Ветров В.В. Гестоз и эфферентная терапия. – СПб., 2000. – 102 с.
8. Ветров В.В., Башмакова Н.В., Ерофеев Е.Н. и соавт. Гестоз с позиции современного учения об эндогенной интоксикации организма // Матер. 36-го ежегодного конгресса междунар. об-ва по изучению патофизиологии берем. орган. гестоза. – Москва, 24-28 мая 2004. – С. 37-38.
9. Витковский Ю.К., Белокриницкая Т.Э., Кузник Б.И. О возможной роли цитокинов и нейтрофилов в патогенезе хронического ДВС-синдрома у беременных с поздним гестозом // Акуш. и гинек. – 1998. - № 1. – С. 13-14.

10. Говалло В.И. Иммунология репродукции. – М.: Медицина, 1989. – 304 с.
11. Гуревич К.Я., Костюченко А.А. Современная концепция применения методов эфферентной терапии при эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации. Тезисы международного симпозиума. – СПб., 1994. – С. 89 – 94.
12. Диагностика, профилактика и лечение гестозов: Методические рекомендации / Харкевич О.Н., Канус И.И., Буянова А.Н., Малевич Ю.К. – Минск, 2001. – 32 с.
13. Занулина М.С., Петрищев Н.Н. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе // Журнал акуш. и женских болезней. – 1997, выпуск 1. – С. 59 – 62.
14. Зозуля О.В., Рогов В.А. и соавт. Оксид азота: роль в развитии осложнений беременности и в их профилактике у женщин с гипертонической болезнью и хроническим гломерулонефритом // Терап. архив. – 1997. – №6. – С.17-20.
15. Иवानян А. Н., Крюковский С.Б., Гордиловская А.П., Абузаров Р.Р., Косарева Е.А., Бельская Г.Д. Современные аспекты патогенеза, клинических проявлений и диагностики гестоза // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1998. – N 3 – С. 104-109.
16. Киншт Д.Н., Верещагин Е.И., Пасман Н.М., Верещагин И.П. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция // Вестник интенсивной терапии – 1999. – №2. – С.23-28.
17. Кошелева Н.Г., Степанов М.Г., Савченко О.Н. и др. Патогенез осложнений беременности, влияние их на фетоплацентарный комплекс и новорожденных у работниц химической промышленности // Вестник Российской ассоциации акушеров- гинекологов – 1997. – № 3. – С. 23-26.
18. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Бурлев В.А. Клинико- биохимические аспекты патогенеза гестозов // Акуш. и гинеко. – 1995. – № 6. – С. 3-4.
19. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Федорова Г.А.. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии. Медицинское информационное агенство. – Москва, 1998. – 205 с.
20. Линева О.И., Гильмиярова Ф.Н., Спиридонова Н.А. Патогенетические основы профилактики гестозов в условиях экологического неблагополучия // Акуш. и гинеко. – 1998. – № 5. – С. 60-63.
21. Левченко В.Г. Оценка эндотоксемии при ОПГ-гестозе // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – N 11. – С.36.
22. Лейдерман И.Н., Руднов В.А., Клейн А.В., Николаев Э.К. Синдром гиперметаболизма – универсальное звено патогенеза критических состояний // Вестник интенсивной терапии. – 1997. – №3. – С. 17-23.
23. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Мааров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. – Триада –Х, 2002. – 496 с.
24. Мацуганова Т.Н., Лызилов Н.Ф., Родионов Ю.Я. Активность ренина и ангиотензины в плазме крови при поздних токсикозах беременных. – Актуальные вопросы патологической физиологии. Тезисы 3-ей научной конференции патофизиологов прибалтийских социалистических республик и БССР. – Каунас, 1976. – С. 104-105.
25. Мацуганова Т.Н. Об участии гуморальной прессорно-депрессорной системы в процессах адаптации к нормальной и патологической беременности. – Адаптационные и компенсаторные механизмы в биологии и медицине. Тезисы докладов II Белорусской республиканской научной конференции молодых ученых и специалистов. – Гродно, 1977. – С. 141-142.
26. Медвединский И.Д., Юрченко Л.Н., Пестряева Л.А. и др. Современный взгляд на концепцию развития полиорганной недостаточности при гестозе // Сборник научных трудов. Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного. – Екатеринбург, 1999. – С.25-32.
27. Пасман Н.М., Черных Е.Р., Бурухина А.Н. и др. Гестоз: клиника, диагностика, профилактика: Методические рекомендации для врачей. – Новосибирск, 1998. – 21 с.
28. Рябых О.В., Малахова М.Я., Шеремет Г.С. Сопоставление показателей эндогенной интоксикации новорожденных и их матерей при гестозе различной степени тяжести // Эфферентная терапия. – 1999. – Т. 5. – №1. – С. 41 – 45.
29. Савельева Г.М. Патогенетическое обоснование терапии и профилактики гестозов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов – 1998. – №2. – С. 21-26.
30. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Панина О.Б., Курцер М.А. Гестозы // Международный симпозиум «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза». – М., 1998. – С. 8-9.
31. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Глухова Т.Н. Клинико-лабораторная оценка течения гестоза // Проблемы беременности. – 2002. – № 5. – С. 48-49.
32. Серов В.Н., Добронеецкая Д.В., Уразаева Р.А. и др. Системная эндотоксемия в патогенезе ОПГ-гестоза // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов – 1995. – Т.1, №2. – С.12-16.
33. Серов В.Н., Пасман Н.М. Гестоз – болезнь адаптации – Новосибирск, 2002. – 117 с.
34. Сидорова И.С. Поздний гестоз. – М., 1996. – 234 с.
35. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Методические рекомендации / Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.И. и др. – Москва, 1997. – 27 с.
36. Старостина Т.А., Белокриницкий Д.В., Кудряшов Н.М., Размахнина Н.И., Голощапова О.В., Середина Т.А. Циркулирующие иммунные комплексы и иммуноглобулины А, М, G в системе мать-плод при физиологической беременности и гестозе // Акушерство и гинекология. – 1992. – N 1 – С. 19-21.
37. Супруга О.М. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных // Акуш. и гинеко. – 1995. – №6. – С. 5-9.
38. Токова З.З., Фролова О.Г. Материнская смертность при гестозах // Акуш. и гинеко. – 1998. – №5. – С.9-11.
39. Шалина Р.И. Мембранные нарушения в патогенезе ОПГ-гестозов // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинеко. – 1997. – № 1. – С. 36-42.

40. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента.—Витебск: ВГМУ, 1999.—149 с.
41. Шилина Н.М., Коновалова Л.С., Котеров А.Н. и др. Динамика уровня малонового альдегида, трансферрина и антиоксидантной активности сыворотки крови у женщин с нормальной беременностью и беременностью, осложненной токсикозом: влияние эйкозола. // Вопросы мед. химии. — Том 45, выпуск 5. — Москва, 1999. — С. 398-406.
42. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика (методические рекомендации). Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. и др. — СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2003. — С.32.
43. Ackerman M., Evans N., Ecklund M. Systemic inflammatory Response Syndrome, Sepsis and Nutritional support// Crit. Care Nurs Clin. Of North Am. — 1994. — Vol. 6. — P. 321-340.
44. Adam B., Malatyalioglu E., Alvur M. et al. Plasma atrial natriuretic peptide levels in preeclampsia and eclampsia // J. Matern. — Fetal. Invest. — 1998. — Vol.8, №2. — P. 85 — 88.
45. Arbogast B.W., Leeper S. C., Merrick R. D. et al. Which plasma factors bring about disturbance of endothelial function in preeclampsia? // Lancet. - 1994.- Vol.343. — P. 340-341.
46. Broughton Pipkin F. Defining preeclampsia- the problems and the pitfalls// New apporoaches in terminology, prevention and therapy of hestosis: Book of abstracts, first international symposiym. — Moskow, 1997. — P. 13-16.
47. Cerra F. Hypermetabolism — organ failure syndrome: metabolic response to injury // Surgery. — 1991. — Vol.185. — P.47-55.
48. Cooper D.W., Brennecke S.P., Wilton A.N. Genetics of preeclampsia // Clin. Obstet Gynecol. — 1993. — Vol.12. — P. 1-23.
49. Davidge S.T. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia // Semin. Reprod. Endocrinol. - 1998. - Vol. 16, N 1. - P. 65-73.
50. Friedman S.A., Lubarsky S.L., Ahokas R.A., Nova A. Preeclampsia and related of disorders. Clinical aspects and relevance of endothelin and nitric oxide//Clin.Perinatol. — 1995. — Vol. 22, №2. — P. 343 — 355.
51. Furuhashi N., Kimurra H., Nagae H., Yajima A. Maternal plasma endothelin levels and fetal status in normal and preeclamptic pregnancies // Gynecol. Obstet. Invest. — 1995. — Vol.39, № 2. — P. 88-92.
52. Greer I.A., Leask R., Hodson B.A, Daves J. et al. Endothelin, elastase and endothelial disfunction in preeclampsia// Lanet. - 1991. — Vol.337. — P.558.
53. Hadden D.R. Diabetes in pregnancy // Diabetologia. — 1996. — Vol. 29, № 1. — P. 1-9.
54. Jaana T.M., Heiskanen M.M., Pirskanen M.J. et al. Insertion-deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is associated with obstetric cholestasis but not with preeclampsia // Am J Obstet Gynecol. — 2001. — Vol. 185. — P.600-603.
55. Jungers P., Houillier P., Charvean D. et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy // Kidn. Int. — 1996. — Vol. 50, № 5. — P. 593-599.
56. Lie R.T., Rasmussen S., Brunborg H. et al. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: populations based study // BNI 1998; 2 - May 316. — P. 1343-1347.
57. Matsuo M., Gomi F., Dooley M. M. Age - related alterations in antioxidant capacity and lipid peroxidation in brain, liver and lung homogenates of normal and vitamin E-deficient rats // Mesh. Ageing and Dev. - 1992. - Vol. 64, N 3. - P. 273-292.
58. Merrill D.C., Granwehr B.P., Davis D.K. et al. Use of transgenic and genetargeted mice to model the genetic basis of hypertensive disorders. // Proc. Assoc. Am. Physicians. — 1997. - Vol.109, № 6. — P. 533-546.
59. Meskini N., Nemor G., Chapny P. et al. Glutathione peroxidase activity and methabolism of arachidonic acid in peripheral blood mononuclear cells from olderly subjects // Clin. Sci. - 1993. - Vol. 85, N 2. - P. 203-211.
60. Rilling S. Historical view of the developments of medical ozone therapy // Proceeding of the VII World Congress. — Tokio, 1995. - P. 11-24.
61. Sabry S., Mondon P., Levy M., Ferre F. et al. Endothelial modulation of vasoconstrictor responses to endothelin-1 in human placental stem villi small arteries // Br. J. Pharmacol. — 1995. — Vol. 115, № 6- P. 1038-1042.
62. Stark J. M. Pre-eclampsia and cytokine induced oxidative stress // Brit. J. Obstet. Gynecol. - 1993. - Vol.100, N 2. - P.105-109.
63. Tomobe Y., Miyauchi T., Saito a., Yanagisawa M. et al. Effects of endothelin on the renal artery from spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats // Europ. J. Pharmacol. — 1988. — Vol. 152, №3. — P. 373-374.
64. Trupin L. S., Simon L.P., Eskenazi B. Change in paternity a risk factor for Preeclampsia in multiparas. // Epidemiology. - 1996. — Vol. 7. — P. 240-244.
65. Vinatier D., Prolongeau J.F., Dufor P., Tordjeman N. Physiopathologie de la preeclampsie: place de L'immunology // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Paris. - 1995. — Vol. 24, № 4. — P. 387-399.
66. Vince G.S., Starkey P.M., Ausgulen R., Kwiatkowski D. Interleukin-6, tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor receptors in women with preeclampsia// Br. Y. Obstet. Gynaesol.-1995.- Vol.102, № 1.- P. 20-25.

РЕАКТИВНОСТЬ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЯХ

КОНЕВАЛОВА Н.Ю.*, КОЗЛОВСКАЯ С.П.*, ОСОЧУК С.С.*, ЩУПАКОВА А.Н.***, ФОМЧЕНКО Г.Н.*,
ЯДРОЙЦЕВА И.А.*, ЯЦКЕВИЧ В.В.*, ЛАГУТЧЕВ В.В.**, РЕШЕЦКАЯ А.М.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
кафедра общей и клинической биохимии*,
кафедра госпитальной терапии**

Резюме. Работа посвящена исследованию реактивности липидтранспортной системы в норме и при патологических процессах. Выдвинута гипотеза участия липопротеинов высокой плотности в воспалительном процессе. Определение общих и специфических механизмов, лежащих в основе нарушения транспорта холестерина при дислипопротеинемиях различного генеза, позволит выявить тенденции развития дислипопротеинемии у каждого конкретного больного.

Ключевые слова: дислипопротеинемия, липидтранспортная система, транспорт холестерина.

Abstract. This article is dedicated to the study of lipidtransport system reactivity in normalcy in under pathological processes. It hypothesiez is advanced that high density lipoproteins participate in inflammation. The determination of general and specific mechanisms, being the basis cholesterol transport under dyslipoprotein of different genesis will the revealing the in of dyslipoproteinemias development in each concrete patient.

Липидтранспортную систему крови характеризуют 21 биохимический показатель. До 1993 года не существовало термина «липидтранспортная система» (ЛТС), и все показатели транспорта холестерина рассматривались разрозненно. Но поскольку мы ввели понятие «система», потребовался и новый подход для ее изучения – математика. Следует отметить, что существует много заболеваний, при которых развиваются нарушения транспорта холестерина, но все изменения по холестеринному профилю можно свести к 5 кластерам, причем у здоровых лиц встречается только два типа хо-

лестеринового профиля. Оказалось, что при заболеваниях, традиционно относящихся к холестеринопатиям, холестеринный профиль такой же, как у здоровых лиц – у 71% больных ИБС, 76% больных псориазом, 94% больных раком желудка, 66% больных артериальной гипертензией и только обособленно стоит инсулиннезависимый сахарный диабет и токсическое повреждение печени (рис. 1) [1-4].

Для здоровых лиц всех возрастных групп характерны два типа холестеринного профиля со следующими классификационными признаками: 1) общий холестерин $4,62 \pm 0,35$ ммоль/л; холестерин ЛПВП $1,38 \pm 0,41$ ммоль/л; холестерин ЛПОНП $0,68 \pm 0,38$ ммоль/л; холестерин ЛПНП $2,56 \pm 0,29$ ммоль/л; 2) общий холестерин $3,69 \pm 0,37$ ммоль/л; холестерин ЛПВП $1,10 \pm 0,40$

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей и клинической биохимии - Коневалова Н.Ю.

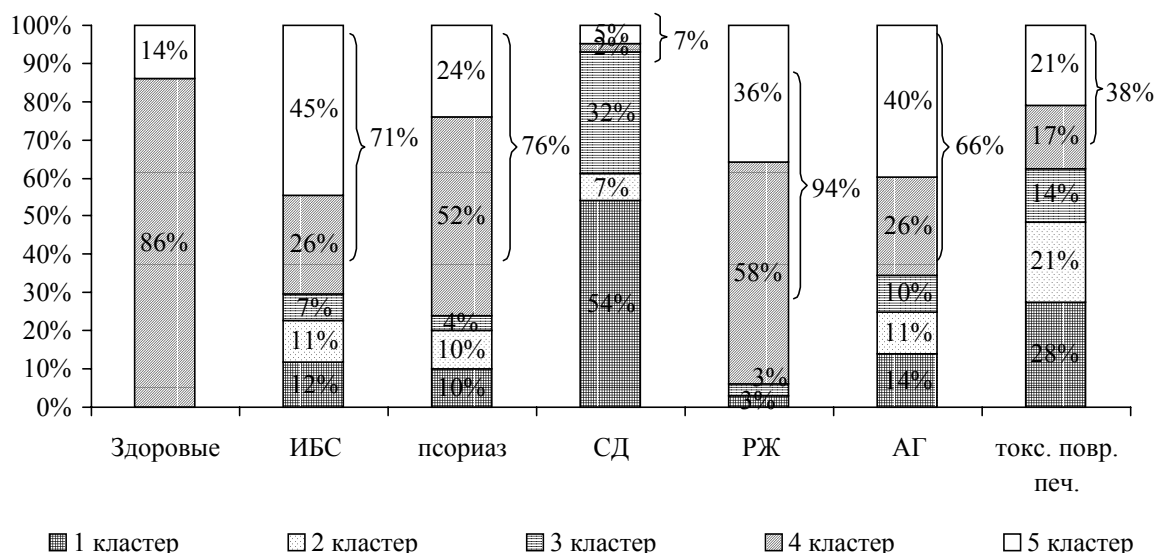


Рис. 1. Процентное представительство групп обследованных в кластерах, выделенных по холестеринному профилю.

ммоль/л; холестерин ЛПОНП $0,60 \pm 0,32$ ммоль/л; холестерин ЛПНП $1,97 \pm 0,40$ ммоль/л [5].

Практически здоровым людям, вне зависимости от возраста, у которых будут обнаружены такие ХС профили, повторное определение ОХС можно проводить не менее чем через 5 лет.

У больных ИБС в возрасте старше 30 лет одинаково часто встречаются следующие типы ХС профиля, которые встречаются и у здоровых лиц, но в меньшей степени: 1) общий холестерин $5,94 \pm 0,31$ ммоль/л; холестерин ЛПВП $1,19 \pm 0,35$; холестерин ЛПОНП $0,78 \pm 0,41$ ммоль/л; холестерин ЛПНП $3,97 \pm 0,37$ ммоль/л; 2) общий холестерин $5,13 \pm 0,32$ ммоль/л; холестерин ЛПВП $1,09 \pm 0,30$ ммоль/л; холестерин ЛПОНП $0,72 \pm 0,33$ ммоль/л; холестерин ЛПНП $3,31 \pm 0,29$ ммоль/л [6].

Если при обследовании практически здоровых лиц у них будут обнаружены ХС профили таких типов, повторное обследование следует проводить не реже 1 раза в год.

Для больных ИБС характерны 4 типа холестеринного профиля, причем два из них, со следующими классификационными признаками, не встречаются у здоровых лиц: 1) общий холестерин $6,87 \pm 0,40$ ммоль/л; холестерин ЛПВП $1,20 \pm 0,38$ ммоль/л; холестерин ЛПОНП $0,89 \pm 0,46$ ммоль/л; холестерин ЛПНП $4,78 \pm 0,40$ ммоль/л; 2) общий холестерин $8,38 \pm 0,67$ ммоль/л; холестерин ЛПВП $1,19 \pm 0,33$ ммоль/л; холес-

терин ЛПОНП $0,93 \pm 0,45$ ммоль/л; холестерин ЛПНП $6,25 \pm 0,64$ ммоль/л.

В основном первый тип холестеринного профиля встречается у больных ИБС в возрасте до 29 лет и 50-59 лет, второй тип – у больных ИБС в возрасте 60-69 лет и 50-59 лет. Если при исследовании холестеринного профиля у практически здоровых лиц будут обнаружены первый и второй типы ХС профиля, следует проводить всестороннее обследование на предмет наличия бессимптомной ИБС.

Используя метод главных компонент, мы показали, что, несмотря на одинаковый холестеринный профиль больных и здоровых, при холестеринопатиях наблюдаются изменения транспорта холестерина. Например, у здоровых лиц прямой и обратный транспорт холестерина объясняет только 47% дисперсии показателей ЛТС, а при псориазе – уже 97% (рис. 2) [7].

Энтропия системы характеризует ее хаотичность, неорганизованность. Если система предпочитает одни состояния другим, то энтропия системы уменьшается. Уменьшение неопределенности системы можно связать с увеличением ее организации.

У здоровых лиц наиболее низкая величина энтропии была отмечена для показателей уровня ТГ и наиболее высокая – для уровня ХС-ЛПНП. Следовательно, у здоровых лиц наиболее стабильны показатели ТГ и наиболее подвижна, вариабельна величина ХС-ЛПНП – от

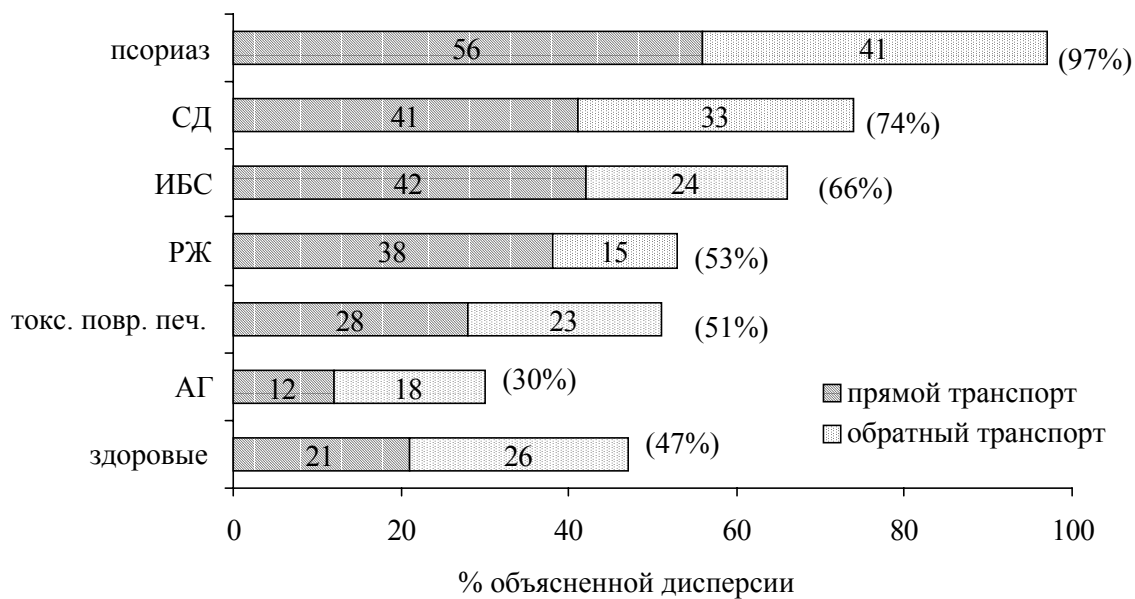


Рис. 2. Оценка реактивности ЛТС при гиперлиппротеинемиях методом главных компонент.

нормы до гипербетахолестеринемии.

При гиперлиппротеинемии ЛТС стабилизируется по показателям ХС-ЛПВП (предпочтительным становится гипоальфахолестеринемия), за исключением больных СД II типа, где ЛТС предпочитает состояние гипертриглицеридемии (рис. 3). Наиболее вариабельными становятся показатели ОХС для больных ИБС, с токсическим повреждением печени, СД II типа

– изменения уровня ОХС от нормы до гиперхолестеринемии и уровни ХС-ЛПНП – для больных АГ, псориазом, раком желудка [8].

Отдельно остановимся на понятии «гиперальфалиппротеинемия» – повышение уровня ХС-ЛПВП, т.е. «хорошего» холестерина. Существует и широко распространено общепринятое заблуждение, что «чем выше уровень ХС-ЛПВП, тем лучше». Используя метод дискри-

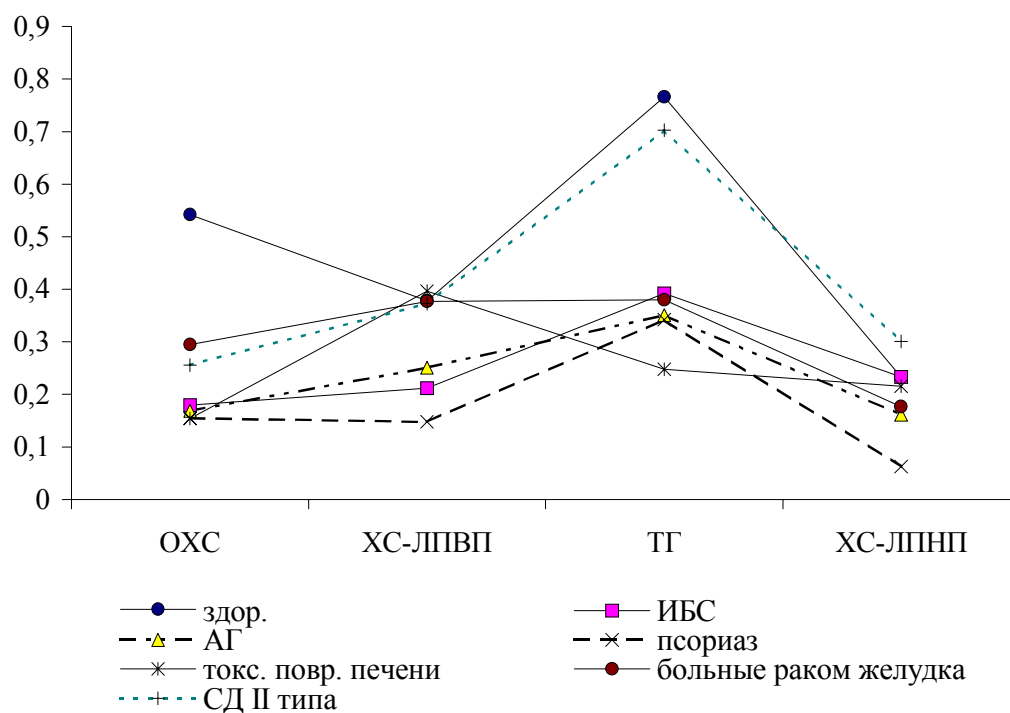


Рис. 3. Относительная организация показателей в группах обследованных.

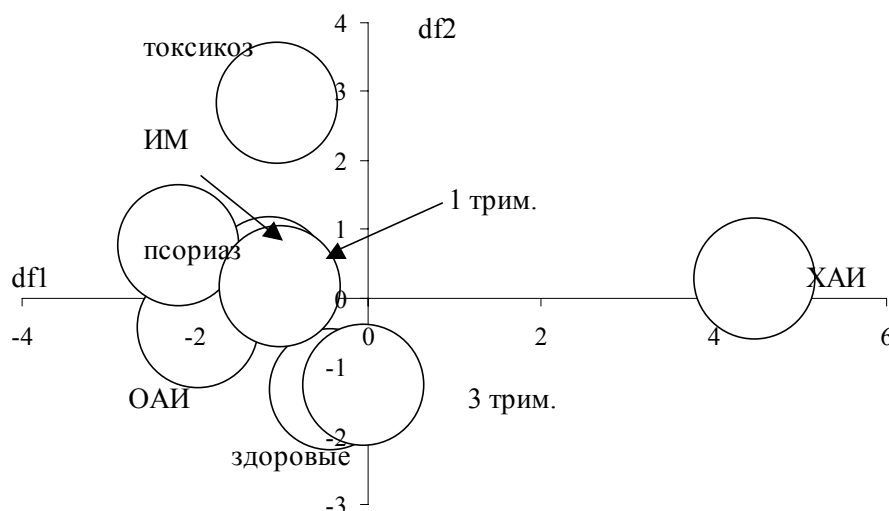


Рис. 4. Средние значения дискриминантной функции по всем изучаемым переменным при гиперальфалипотеинемии: $df1 = -2,75 + 2,02 \text{ Л-ЛПВП} - 0,18 \% \text{ ЛХАТ}$; $df2 = -5,53 - 1,44 \text{ ХС-ЛПНП} + 1,26 \text{ ОХС} + 1,67 \text{ ХС-ЛПОНП}$.

минантного анализа, мы показали, что все состояния, при которых развивается гиперальфалипотеинемия, – это обособленные группы со своими характеристиками, и только при физиологически протекающей беременности в 3 триместре состояние гиперальфалипотеинемии соответствует таковому здоровых лиц (рис. 4) [9, 10].

Это доказывается также и методом «рас-

познавания образов» – путем построения «эллипсов рассеивания». Построение эллипсов рассеивания – это аналог понятия «индекс атерогенности» (ИА), но если ИА – это скалярная величина, то предложенный нами метод – это уже векторная величина, и при так называемой «нормальной величине ИА» вектор может быть направлен в совершенно другую сторону и свидетельствовать о патологии (рис. 5) [11].

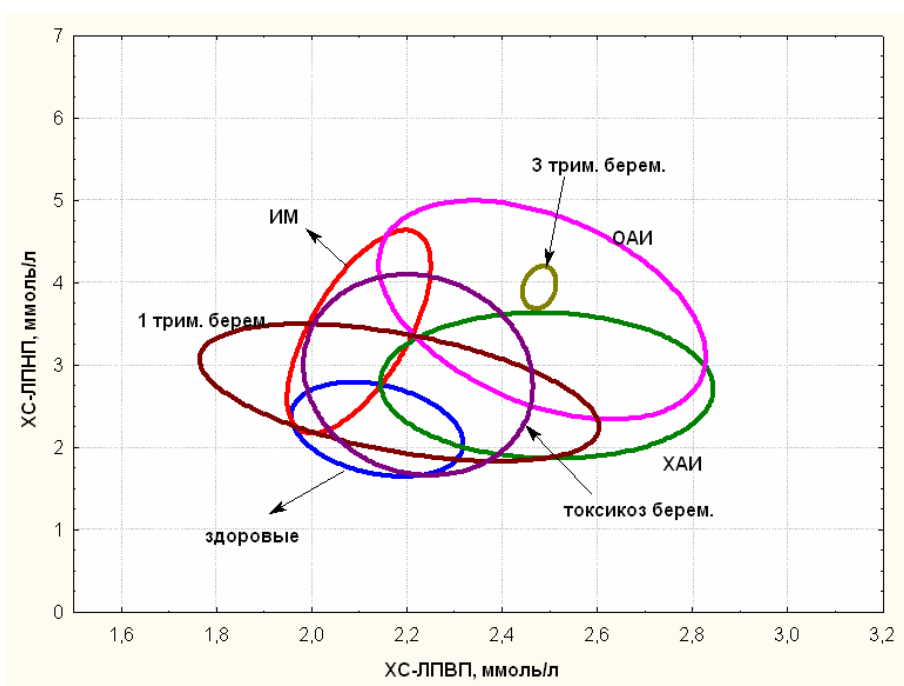


Рис. 5. Соотношение между прямым и обратным транспортом холестерина в обследованных группах людей.

Какие проблемы нас сейчас волнуют?

Еще Вирхов показал, что атеросклероз – это воспаление. Но до сих пор не изучена роль основных классов липопротеинов в этом процессе. Нами выдвинута гипотеза участия ЛПВП в воспалительном процессе:

I. Фагоцитоз макрофагами м-ЛПНП приводит их к гибели и формированию локального воспаления в рыхлой соединительной ткани.

1. Поступление полиненасыщенных ЖК в макрофаги.

2. Синтез эйкозаноидов.

3. Активация ПОЛ.

4. Снижение уровня ЛПОНП, повышение уровня ЛПВП, активация ЛХАТ.

5. Доставка холестерина в эндокринные клетки, синтез глюкокортикоидов.

II. Гибель макрофагов путем некроза и формирование местного очага воспаления гуморальным путем запускает воспалительный процесс на уровне организма:

1. Активация гепатоцитами синтеза белков острой фазы воспаления – СРБ, САА, α -1-ингибитор протеиназ, гаптоглобин, фибриноген, апо(а).

2. Секреция гепатоцитами в кровь комплексов ЛПОНП + СРБ, ЛПВП + САА, ЛПНП+апо(а) – ЛП(а).

3. Развитие гиперлипопротеинемии атерогенного типа: увеличение ЛПОНП + ЛПНП, снижение ЛПВП истинных, активация АОС.

4. Ингибирование активности ЛХАТ.

5. Прекращение обратного транспорта холестерина.

6. Репарация мембран клеток.

В ходе проверки данной гипотезы возникли новые вопросы – об обеспеченности полиненасыщенными жирными кислотами – источниками для синтеза эйкозаноидов и жирорастворимых витаминов – антиоксидантами – при вторичных гиперлипопротеинемиях.

Ведется работа по изучению облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей; хронической абдоминальной ишемии, обусловленной атеросклерозом брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей; нарушения мозгового кровообращения, обусловлен-

ного атеросклерозом магистральных артерий головы. Мы считаем, что эти заболевания следует рассматривать не как проявление распространенного атеросклероза, а как самостоятельные клиничко-патогенетические формы атеросклеротического процесса.

Литература

1. Коневалова Н.Ю. Характеристика липидтранспортной системы при холестеринозе и холестеринодифиците (лабораторная диагностика) / Справка РОН-МИ, МЗ Беларуси, 1993 г. - С.1-6.
2. Коневалова Н.Ю. Реактивность липидтранспортной системы и методы ее изучения // Матер. работы республик. пленума и семинара специалистов клинической лабораторной диагностики, Минск, 9-11 ноября 1994 г. / МЗ Беларуси, Минск, 1996 г. - С. 14-25.
3. Коневалова Н.Ю. Реактивность липидтранспортной системы крови при холестеринопатиях // Дисс. ... докт. биол. наук: 03.00.04 - Витебск, 1993. - С.21-22.
4. Коневалова Н.Ю., Ядройцева И.А., Фомченко Г.Н. Типичные профили липидтранспортной системы сыворотки крови при гиперлипопротеинемиях // Вестник ВГМУ. - 2003. - Т.2, №3. - С. 22-24.
5. Аль-Доайс Мохамед, Ядройцева И.А. Возрастные особенности липидного профиля практически здоровых лиц // В сб. науч. тр. ВГМУ «Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека», Витебск, 2002. - С. 6-9.
6. Аль Доайс Мохамед, Ядройцева И.А. Состояние липидтранспортной системы крови больных ИБС // Здравоохранение. - 2002. - №8. - С. 9-11.
7. Ядройцева И.А. Оценка реактивности липидтранспортной системы методом главных компонент // В сб. «Теоретические и практические вопросы медицины и фармации». Матер. конф. студентов и молодых ученых 6-7 апреля 2000 года. – Витебск, ВГМУ. - С. 79-81.
8. Ядройцева И.А. Организация липидтранспортной системы в норме и при гиперлипопротеинемиях // Вестник ВГМУ. - 2003. - Т.2, №3. - С. 24-25.
9. Фомченко Г.Н. Состояние липидтранспортной системы крови у женщин с нормально и патологически протекающей беременностью // Охрана материнства и детства. - 2003. - №4. - С. 3137.
10. Фомченко Г.Н. Функциональная активность ЛПВП при воспалительном процессе // Патогенез, клиника, диагностика и фармакотерапия заболеваний человека: Сб. тр. сотrud. ВГМУ. - Витебск 2001. - С.61-64.
11. Ядройцева И.А. Оценка эффективности лечения методом распознавания образов // Сб. научн. трудов молодых ученых и студентов “Актуальные проблемы медицины и фармации”, Витебск, 1997. - С.33-35.

Поступила 03.01.2004 г.

Принята в печать 27.09.2004 г.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У УМЕРШИХ И ОСТАВИХСЯ В ЖИВЫХ БОЛЬНЫХ РАЗЛИТЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

КОСИНЕЦ А.Н.*, ОСОЧУК С.С.***, КОНЕВАЛОВА Н.Ю.***

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
Республиканский научно-практический центр «Инфекция в хирургии»*,
Центральная научно-исследовательская лаборатория**,
кафедра общей и клинической биохимии***,*

Резюме. У выживших больных распространенным гнойным перитонитом изменения белкового спектра липопротеинов низкой плотности в сочетании со снижением экспрессии рецепторов к ним приводит к снижению поставки холестерина надпочечникам. Поставка холестерина надпочечникам у выживших больных осуществляется в составе липопротеинов высокой плотности, а восстановление концентрации липопротеинов высокой плотности осуществляется в ходе липолитического разрушения триацилглицерин богатых липопротеинов. У больных, умерших от распространенного гнойного перитонита, снижена активность липолитической трансформации триацилглицерин богатых липопротеинов и восстановление содержания липопротеинов высокой плотности.

Ключевые слова: липидтранспортная система, ЛПВП, перитонит.

Abstract. The delivery of cholesterol to adrenal glands via LDL is reduced in alive patients with generalized purulent peritonitis and the delivery of cholesterol with the help of HDL is increased. The concentration of HDL is restored during intravascular VLDL lipolysis. Intravascular VLDL lipolysis and restoration of HDL contents are broken in patients, who died from generalized purulent peritonitis.

Перитонит является грозным осложнением как острых заболеваний органов брюшной полости, так и операционных вмешательств на них [1]. Летальность при распространенном гнойном перитоните колеблется от 11,7% до 80% (А.Н.Косинец, Ю.В.Стручков, 2004). Гнойно-воспалительные осложнения ухудшают результаты хирургического лечения больных и удлиняют сроки их пребывания в стационаре. Экономические потери при этом в 2-3 раза превышают сумму, расходуемую при благоприятном течении послеоперационного вмешательства [1]. Учитывая вышеизложенное, изучение

этиологии и патогенеза перитонита остается актуальным и необходимым. При развитии воспалительных процессов большое значение имеет функционирование липидтранспортной системы (ЛТС) [7]. Целью настоящей работы было сравнение изменений показателей ЛТС у больных распространенным гнойным перитонитом с благоприятным и летальным исходами.

Методы

С целью выявления отличий в изменениях профиля ЛТС были проанализированы результаты обследования у 17 больных с благоприятным исходом и 5 умерших с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными распространенным гнойным перитонитом, оперированных в 1-м и

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр.Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей и клинической биохимии - Осочук С.С.

2-м хирургических отделениях Витебской областной клинической больницы (Республиканский научно-практический центр «Инфекция в хирургии»). Контролем служили практически здоровые люди - 40 человек.

Традиционное лечение включало в себя экстренную операцию по устранению гнойного очага, промывание брюшной полости фурацилином и физиологическим раствором, декомпрессию желудочно-кишечного тракта через концевую или петлевую илеостому, или назогастральный зонд, дренирование брюшной полости, послеоперационную антибиотикотерапию без строгого учета действия на анаэробную микрофлору, инфузионно-трансфузионную терапию.

Кровь больных на 3 сутки после оперативного вмешательства забирали в пробирки и для образования сгустка выдерживали в холодильнике 10 минут при 4°C. Форменные элементы удаляли центрифугированием в течение 15 минут при 1500 оборотах. Полученную сыворотку до обработки хранили в морозильнике при -20°C. Триацилглицериды (ТГ) определяли при помощи наборов фирмы «Лаксма». Содержание общего холестерина (ХС) сыворотки и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определяли ручным методом Абеля [2]. Методом нефелометрии оценивали уровень апо-В-содержащих липопротеинов, а после их выделения в них определяли уровень холестерина. Для выделения ЛПВП применяли метод химической преципитации апо-В-содержащих липопротеинов под действием гепарина в присутствии ионов марганца [2]. Содержание

белков в апо-В-содержащих липопротеинах определяли спектрофотометрически при длине волны 295 нм. Индекс атерогенности рассчитывали по формуле, предложенной А.Н. Климовым. Материал обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У выживших больных распространенным гнойным перитонитом на 3 сутки после операционного вмешательства, по сравнению с донорами, развивались следующие изменения ЛТС (табл. 1). Концентрация ОХС снижалась за счет снижения содержания ХС ЛПВП и ХС ЛПНП ($p < 0,0001$). Индекс атерогенности при этом увеличивался ($p < 0,0001$). Также увеличивалось содержание общих липидов ЛПВП, а содержание белков в составе ЛПНП и ЛПОНП, общих липидов ЛПОНП и ЛПНП и отношение липиды/белки ЛПОНП и ЛПНП имели лишь тенденцию к увеличению (табл. 2).

В работе [6] упоминается о критической разнице в гормональном спектре у выживших и умерших пациентов при септическом воспалении. У умерших пациентов отмечался высокий уровень АКТГ и низкий уровень кортизола, в то время как у выживших был высокий уровень кортизола и менее выраженный подъем концентрации АКТГ. Одной из причин сниженного содержания кортизола у умерших называется билатеральное кровоизлияние в надпочечники и невозможность откликаться на повышенную концентрацию АКТГ адекватным синтезом гормонов по причине деструкции ткани надпочечников.

Таблица 1

Изменение профиля ЛТС у умерших и выживших больных распространенным гнойным перитонитом

Группы	ОХС ммол/л	ХС-ЛПВП ммол/л	ХС-ЛПОНП ммол/л	ХС-ЛПНП ммол/л	ТГ ммол/л	ИА
Доноры	5,42±0,76	1,56±0,43	0,63±0,2	3,23±0,73	1,38±0,49	2,77±1,08
Благоприятный исход 3 сутки Р доноры	4,07±1,26 <0,0001	0,75±0,39 <0,0001	0,74±0,32	2,58±1,18 <0,001	1,64±0,7	5,36±4,52 <0,001
Летальный исход 3 сутки Р доноры Р выжившие	2,98±1,02 <0,0001 <0,1	0,66±0,23 <0,0001	0,93±0,42 <0,01	1,39±0,79 <0,0001 <0,05	2,03±0,93 <0,01	4,07±2,6 <0,05

Таблица 2

**Белково-липидный состав основных классов липопротеинов у умерших
и выживших больных распространенным гнойным перитонитом**

Группы		Липиды ЛПВП, г/л	Белки ЛПОНП+ ЛПНП, г/л	Липиды ЛПОНП+ ЛПНП, г/л	Липиды/ белки ЛПОНП+ ЛПНП
1.	Доноры	3,65±0,84	5,05±1,47	7,28±1,99	1,46±0,18
2.	Благоприятный исход, 3 день P ₁₋₂	5,05±1,74 <0,001	6,08±2,97 <0,1	8,75±4,99 <0,1	1,69±0,91 <0,1
3.	Летальный исход, 3 день P ₁₋₃ P ₂₋₃	4,05±1,09 > 0,05 > 0,05	4,99±2,64 > 0,05 > 0,05	7,33±3,93 > 0,05 > 0,05	2,42±2,78 > 0,05 > 0,05

Возможен и еще один вариант негативно-го развития событий. Известно, что ген, кодирующий рецептор к ЛПНП, имеет гормон чувствительный элемент к ТЗ [4]. Следовательно, снижение концентрации ТЗ приведет к уменьшению продукции рецептора к ЛПНП и к ухудшению захвата ХС ЛПНП, в том числе и надпочечниками. В условиях повышенного спроса на ХС надпочечники не в состоянии обеспечить себя вновь синтезированным ХС, что приведет к снижению продукции кортизола по причине недостатка ХС. Более того, концентрация ХС ЛПНП была достоверно снижена ($p < 0,0001$).

Поскольку содержание белка в составе ЛПОНП и ЛПНП имело тенденцию к увеличению, это так же могло привести к нарушению рецепторного захвата ЛПНП. Таким образом, модификация структуры ЛПНП совместно с уменьшением продукции рецептора к ЛПНП приводит к снижению их захвата надпочечниками. Однако существует еще один путь доставки ХС надпочечникам. Он заключается в захвате ЛПВП аналогом сквенджер рецептора мышей и крыс (SR-B1), у человека, так называемым CLA-1 рецептором [5]. Этот путь выглядит более предпочтительным при большей, чем обычно, потребности в ХС, поскольку потребленный с ЛПВП ХС не ингибирует синтез эндогенного ХС [5]. Известно, что в ходе воспалительного процесса существенно модифицируется белковый спектр ЛПВП, в частности ароА-I замещается на острофазный протеин SAA [8]. Возможно, такая замена обеспечивает увеличение поставки ХС надпочечникам с целью обеспечения стероидогенеза. Однако в литературе нет прямого указания на увеличенное

сродство SAA к сквенджер рецепторам надпочечников. Известно, что у животных АКГГ стимулирует продукцию и выведение сквенджер рецепторов на поверхность мембран клеток надпочечников [3]. Этот факт является косвенным подтверждением нашего предположения.

К сожалению, в литературе не найдено информации о взаимодействии острофазных белков человека и, в частности, SAA с CLA-1 рецептором. Однако имеются указания на то, что острофазные ЛПВП связываются более активно с SR-B1 рецепторами макрофагов, чем нативные ЛПВП [3]. Такая информация подтверждает возможность переключения транспорта ХС надпочечникам с ЛПНП на ЛПВП. Отсутствие изменений в концентрациях ТГ и ХС ЛПОНП позволяет предположить, что у выживших больных активность липолитических процессов не изменялась, что позволило возобновлять содержание ЛПВП посредством внутрисосудистого липолиза ТГ, богатых ЛП.

Исследование ЛТС больных, умерших от распространенного гнойного перитонита, показало следующее (табл. 1, 2). Концентрация ОХС, как и у выживших больных, была снижена за счет снижения содержания ХС ЛПНП и ХС ЛПВП ($p < 0,0001$). Индекс атерогенности также был выше, чем у здоровых людей ($p < 0,05$). Однако, в отличие от выживших пациентов, содержание ХС ЛПОНП и ТГ было выше, чем у здоровых людей ($p < 0,01$), а белково-липидный спектр ЛПВП, ЛПОНП и ЛПНП не отличался от такового у доноров. Исходя из рассуждений и фактов, описанных выше, можно предположить, что у умерших и выживших

больных механизмы действия ЛТС были похожи. Однако у умерших активность липолитических преобразований ЛПОНП была ниже, что и привело к повышению содержания ТГ и ХС ЛПОНП. Вероятно, снижение активности липолитического преобразования ЛПОНП явилось той важной причиной, по которой прекратилось внутрисосудистое липолитическое возобновление содержания ЛПВП и, как следствие, причиной более критического снижения уровня кортикостероидов и наступления летального исхода.

Выводы

Все вышеизложенное позволяет сделать следующие выводы:

1. У больных распространенным гнойным перитонитом с благоприятным исходом изменения белкового спектра ЛПНП в сочетании со снижением экспрессии рецепторов к ЛПНП приводит к снижению поставки ХС надпочечникам.

2. Поставка ХС надпочечникам у больных с благоприятным исходом осуществляется в составе ЛПВП, а возобновление концентрации ЛПВП осуществляется в ходе липолитического разрушения ТГ-богатых ЛП.

3. У больных умерших от распространенного гнойного перитонита, снижена активность липолитической трансформации ТГ-богатых ЛП и возобновление содержания ЛПВП.

Литература

1. Косинец А.Н. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений при экстренных операциях на органах брюшной полости (клинико-экспериментальное исследование): Дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук. – Витебск, 1994.
2. Современные методы исследования липопротеинов высокой плотности (методические рекомендации). // Под ред. Н.В. Перовой. – М., 1983. – С.3-7, 21-23.
3. Attilio Rigotti, Helena E. Miettinen and Monty Krieger The Role of the High-Density Lipoprotein Receptor SR-BI in the Lipid Metabolism of Endocrine and Other Tissues // *Endocrine Reviews* 24 (3): 357-387.
4. Bakker O., Hudig F., Meijssen S., Wiersinga WM. 1998 Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene. // *Biochem Biophys Res Commun.* 249:517–521.
5. Jianqi Liu, Pdivi Heikkilä, Qing-He Meng et al. Expression of low and high density lipoprotein receptor genes in human adrenals // *European Journal of Endocrinology* (2000) 142 p.677-682.
6. Joosten K.F.M., de Kleijn E.D., Westerterp M., et al. Endocrine and Metabolic Responses in Children with Meningococcal Sepsis: Striking Differences between Survivors and Nonsurvivors // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 85, No. 10 3746-3753
7. Jos J. van Leeuwen, Andre P. van Beek, Geesje M. Dallinga-Thie et al. The role of high density lipoprotein in sepsis // *The Netherlands Journal of Medicine* 2001, - 59. - P.102-110.
8. Marghaug G., Dowton S.B. Serum amyloid A: an acute phase apolipoprotein and precursor of SAA amyloid. // *Baillieres. Clin. Rheumatol.* – 1994. – Vol.8. №3. P.556-557.

Поступила 03.01.2004 г.

Принята в печать 27.09.2004 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Церковский А.Л. **Фармацевтическая этика: курс лекций.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 143с.

Луд Н.Г. **Онкология (ч.2): курс лекций.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 388 с.

Бурак Г.Г. **Функциональная анатомия нервной системы: курс лекций.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 225 с.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ ПЕЧЕНИ У КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

ХВОСТОВА О.В.

*УО «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
кафедра нормальной и патологической физиологии*

Резюме. Настоящая статья посвящена биохимическому исследованию сыворотки крови нетелей и коров 3-9 лет с патологией печени. Исследовались показатели белкового и углеводного обмена, а также активность различных ферментов.

Ключевые слова: печень, фасциолез, крупный рогатый скот.

Abstract. The present article deals with biochemical studies of 3-9-year-old blood serum of calves and cows with liver pathology. Protein and carbohydrate metabolism indices as well as enzyme activity were studied.

Разнообразие функций гепатоцитов обуславливает то, что при их патологии происходит нарушение многих биохимических констант [1, 2, 4]. Известно, что на современном этапе развития науки диагностику заболеваний печени на ранних стадиях и оценку характера поражения гепатоцитов можно провести только на основании лабораторных исследований, главным образом данных клинической биохимии [3].

Современная литература по физиологии и биохимии содержит много данных об исследованиях патологии печени, вызванной в лабораторных условиях. Однако разнообразие поражений печени, встречающихся у животных в промышленных условиях, обуславливает необходимость абстрагирования от искусственно инициированных к спонтанно возникшим забо-

леваниям печени. Такой подход к данной проблеме позволяет не только расширить представление о патогенезе заболеваний, но и усовершенствовать его диагностику, а исследования, проводимые в данном ракурсе, сделать экономически выгодными.

Одним из самых распространенных заболеваний которое сопровождается поражением печени, у крупного рогатого скота, является фасциолез. По литературным данным, степень распространения его на отдельных территориях колеблется от 11,1 до 52,7% [5, 6]. Искоренению этого заболевания препятствует отсутствие методов диагностики его острого течения. Поэтому мы провели изучение биохимических показателей крови при фасциолезе у нетелей и коров различных возрастов, надеясь выявить некоторые закономерности его течения, которые могли бы расширить представление о патогенезе поражения печени и облегчить диагностику острого течения.

Методы

Для проведения исследований были сформированы четыре группы по 15 клинически здоровых нетелей, коров 3-4 лет, 5-7 и 8-9 лет и четыре такие же половозрастные группы по 15 животных с фасциолезной инвазией. Все животные содержались в условиях одной фермы. Забор крови осуществлялся из яремной вены утром натощак, через 10 часов после предыдущего кормления. Для получения сыворотки кровь выдерживали в холодильнике в течение 10 минут и центрифугировали при 2500 оборотов в минуту в течение 10 минут. Общий белок определяли колориметрическим методом, основанным на биуретовой реакции. Фракционный состав белка изучали электрофоретически с использованием оборудования, методик и расходных материалов фирмы «CORMAY» (Польша-Беларусь). В сыворотке крови определяли: мочевины - энзиматическим, глюкозу – глюкозпероксидазным, билирубин – диазометодом, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ХЭ, ГГТ – кинетическим, а ЩФ – методом конечной точки. Полученные данные подвергли статистической обработке с помощью критерия Стьюдента с использованием пакета программ «Microsoft Excel».

Биохимический анализ был начат с определения содержания общего белка. Потребность установления его концентрации во многом обусловлена той многообразной и важной физиологической ролью, которую играют белки плазмы в организме животных. Результаты исследований отражены на рисунке 1.

У клинически здоровых животных с возрастом отмечается снижение содержания общего белка в сыворотке крови, что является естественным физиологическим процессом. Аналогичная тенденция отмечается и у животных с патологией печени. Однако, если у клинически здоровых коров в возрасте 8-9 лет по сравнению с нетелями этот показатель сместился на 5,9%, то у животных с патологией печени – на 12,13%, а разница между содержанием общего белка в норме и при патологии печени является достоверной уже в возрасте 3-4 лет и остается таковой вплоть до 8-9 лет.

Для диагностики патологии печени большее значение имеет комплексная оценка изменений всех выявляемых белковых фракций. Поэтому проведен анализ протеинограммы (табл. 1).

В протеинограмме животных с фасциолезной инвазией в сравнении с клинически здоровыми животными отмечается снижение содер-

Результаты и обсуждение

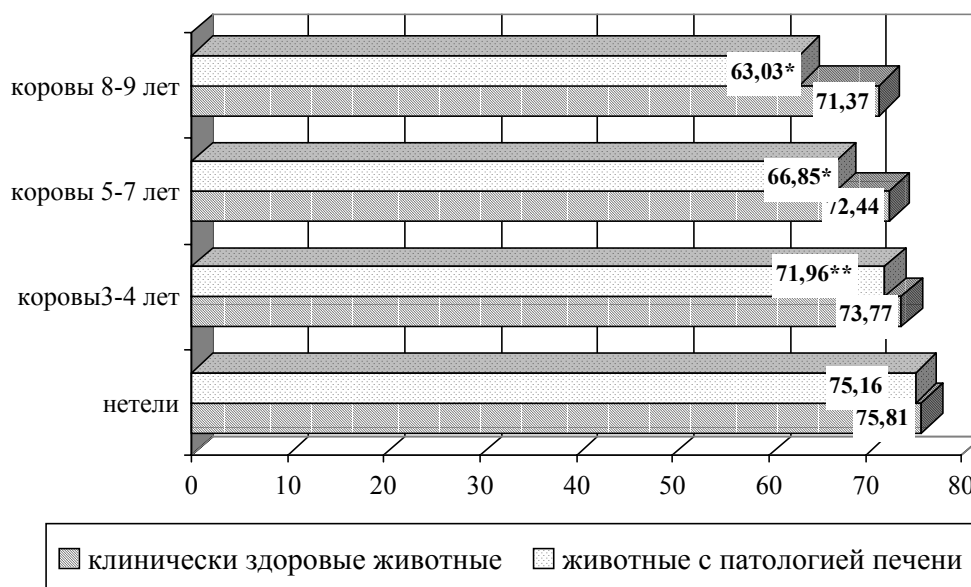


Рис. 1. Содержание общего белка (г/л) в сыворотке крови нетелей и коров в норме и при патологии печени. Примечание: $p < 0,001^*$, $p < 0,01^{**}$.

Таблица 1

**Фракционный состав белка в процентах у нетелей и коров в норме
и при патологии печени ($\bar{X} \pm \delta$)**

Группы животных	Альбумины	Глобулины			
		Альфа 1	Альфа 2	Бета	Гамма
Клинически здоровые животные					
нетели	48,38±0,29	5,56±0,19	7,34±0,21	10,56±0,46	28,16±0,57
Коровы 3-4 лет	48,26±1,56	5,58±0,38	7,36±0,11	10,78±0,79	28,02±1,08
Коровы 5-7 лет	47,88±1,40	5,82±0,52	7,52±0,15	10,60±0,97	28,18±0,69
Коровы 8-9 лет	47,42±0,30	5,16±0,29	7,10±0,20	10,40±0,49	30,00±0,95
Животные с патологией печени					
нетели	45,48±2,01**	4,94±0,54	6,44±0,63***	10,74±1,97	32,40±0,36*
Коровы 3-4 лет	43,04±1,43*	5,24±0,27***	7,72±0,37***	10,38±0,62	33,62±1,66*
Коровы 5-7 лет	44,16±1,30**	5,50±0,58	7,68±0,42	11,56±2,02*	33,10±2,29*
Коровы 8-9 лет	42,94±0,68*	5,12±0,80	7,20±0,25	9,18±1,40	35,54±1,58*

Примечание: $p < 0,001^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,05^{***}$.

жания альбумина, незначительно альфа-1-, альфа-2-глобулинов и увеличение уровня гамма глобулинов. Это свидетельствует о поражении печени и наличии воспалительного процесса.

В норме более 50% остаточного азота приходится на долю мочевины, поэтому интерес к диагностическим аспектам определения этого вещества велик. Мочевина образуется в печени при обезвреживании аммиака и легко проводится через все мембраны клеток. Концентрация мочевины в крови зависит от скорости её образования в печени и удаления почками. Поэтому при тяжелых поражениях печени уровень мочевины в крови обычно изменяется. Результаты исследований этого показателя представлены в таблице 2.

Во всех группах животных с патологией

печени отмечается снижение уровня содержания мочевины в сыворотке крови, однако достоверный характер этот процесс носит только у животных старше пяти лет.

Об активности процессов гликогенеза, гликогенолиза, гликонеогенеза и гликолиза, которые по большей части протекают в печени, можно судить по концентрации глюкозы, являющейся основным энергетическим субстратом организма. У животных всех возрастов с патологией печени отмечается уменьшение содержания глюкозы в сыворотке крови по сравнению со здоровыми животными (табл. 2). По видимому, гипогликемия носит характер экстраинсулярной патологии, обусловленной воздействием печеночного фактора.

Для диагностики патологии печени нами

Таблица 2

**Содержание мочевины и глюкозы в сыворотке крови нетелей и коров в норме
и при патологии печени ($\bar{X} \pm \delta$)**

Группы животных	Мочевина, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л
Клинически здоровые животные		
нетели	3,41±0,13	3,76±0,56
коровы 3-4 лет	3,18±0,13	3,56±0,49
коровы 5-7 лет	3,02±0,25	3,20±0,40
коровы 8-9 лет	3,00±0,15	2,90±0,54
Животные с патологией печени		
нетели	3,31±0,22	3,67±0,30
коровы 3-4 лет	3,03±0,41	3,46±0,29
коровы 5-7 лет	2,78±0,35***	2,99±0,26***
коровы 8-9 лет	2,72±0,31**	2,62±0,21***

Примечание: $p < 0,001^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,05^{***}$.

также был определен уровень билирубина (табл. 3). Известно, что при острых заболеваниях печени содержание билирубина в крови может превышать норму в 20 и более раз, а при хронических – в 2-10 раз. В нашем случае содержание общего билирубина у животных с патологией печени было выше в 2-5 раз. По-видимому, нарушению обмена этого вещества способствует резкое ослабление метаболических процессов в пораженных гепатоцитах, которые теряют способность нормально выполнять различные биохимические и физиологические процессы, в частности переводить связанный билирубин из клеток в желчь против градиента

концентрации.

Увеличивается, главным образом, концентрация свободного билирубина. Увеличение уровня связанного билирубина в крови происходит в основном при структурно-морфологических изменениях печеночных клеток (вплоть до их полного разрушения), вследствие чего конъюгированный билирубин переходит из печени в кровь.

Увеличение концентрации свободного билирубина в крови наступает вследствие изменения функции печени (уменьшения активности глюкуронилтрансферазы и других метаболических, в том числе энзимных систем, участву-

Таблица 3

Содержание билирубина (мкмоль/л) в сыворотке крови нетелей и коров в норме и при патологии печени ($\bar{X} \pm \delta$)

Группы животных	Билирубин		
	Общий	Прямой	Непрямой
Клинически здоровые			
нетели	3,28±0,22	1,32±0,09	4,61±0,25
коровы 3-4 лет	3,31±0,21	1,30±0,10	4,61±0,26
коровы 5-7 лет	3,25±0,24	1,23±0,11	4,45±0,28
коровы 8-9 лет	3,21±0,14	1,20±0,12	4,41±0,16
Животные с патологией печени			
нетели	16,00±1,08*	8,79±1,04*	7,21±0,37*
коровы 3-4 лет	11,68±2,00*	5,76±1,98*	5,91±0,29*
коровы 5-7 лет	9,51±0,74*	3,67±0,94*	5,85±0,56*
коровы 8-9 лет	7,28±0,72*	1,59±1,02	5,69±0,54*

Примечание: $p < 0,001^*$.

Таблица 4

Активность ферментов в сыворотке крови нетелей и коров в норме и при патологии печени ($\bar{X} \pm \delta$)

Фермент	АсАТ	АлАТ	ЛДГ	ГлДГ	ХЭ	ЩФ
Клинически здоровые животные						
нетели	103,67±10,60	189,67±13,43	14,51±1,45	15,07±1,39	7,55±0,30	48,22±5,68
коровы 3-4 лет	114,33±8,63	201,33±7,67	15,54±1,27	15,33±1,68	7,39±0,26	50,46±5,57
коровы 5-7 лет	112,67±5,94	197,00±9,96	15,95±0,73	15,20±1,26	7,29±0,18	49,92±2,96
коровы 8-9 лет	120,00±8,02	168,33±28,33	16,17±0,97	15,67±1,23	7,21±0,14	49,90±4,13
Животные с патологией печени						
нетели	246,33±19,50*	394,33±14,98*	27,51±1,30*	20,80±3,32*	7,29±0,24**	62,57±10,29*
коровы 3-4 лет	271,00±14,42*	341,67±17,69*	24,41±1,76*	33,13±4,64*	6,97±0,28*	85,19±11,93*
коровы 5-7 лет	290,00±12,82*	302,00±22,74*	23,87±1,84*	48,73±8,33*	6,31±0,25*	129,07±8,77*
коровы 8-9 лет	323,00±9,41*	228,00±20,60*	21,70±2,06*	56,53±6,49*	5,71±0,38*	170,14±8,33*

Приложение: $p < 0,001^*$, $p < 0,01^{**}$.

ющих в глюкуронидировании). Пораженная клетка не в состоянии превратить все количество дошедшего до нее свободного билирубина в связанный, отчего в крови обнаруживается застой свободного билирубина.

Доминирующее значение в лабораторной диагностике заболеваний печени имеет определение активности ферментов. В собственных исследованиях были использованы представители всех трех классов диагностически значимых ферментов: индикаторных (АлАТ, ЛДГ, ГлДГ, АсАТ), секреторных (ХЭ) и экскреторных (ЩФ). Результаты исследований представлены в таблице 4.

Анализируя активность трансаминаз в сыворотке крови животных с патологией печени, можно выявить увеличение активности аминотрансфераз. Это свидетельствует о нарушении целостности плазматической мембраны гепатоцитов и является патофизиологической основой синдрома цитолиза. Известно, что повышение аминотрансферазной активности при цитолизе обусловлено выходом ферментов из дегенеративно измененных клеток, поскольку некротизированные гепатоциты практически не обуславливают увеличения активности аминотрансфераз.

Во всех исследуемых группах животных с патологией печени содержание АсАТ и АлАТ было выше, чем у клинически здоровых животных в 1,5 – 3 раза. Таким образом, установлено малое увеличение активности аминотрансфераз, которое характерно для хронических поражений печени и является тестом, позволяющим исключить остропротекающие процессы.

У нетелей с патологией печени в сыворотке крови содержание АлАТ выше, чем АсАТ. С возрастом содержание АлАТ у больных животных постоянно увеличивается, а АлАТ – уменьшается. В 5-7 лет содержание этих ферментов практически одинаково, а в 8-9 лет – АсАТ превалирует над АлАТ. Такая ситуация, когда над АлАТ начинает преобладать АсАТ, является грозным сигналом осложнения хронического поражения печени (гепатита) и перехода его в цирроз.

ЛДГ, как и АлАТ, является цитоплазматическим индикаторным ферментом сыворотки крови. Это объясняет схожие тенденции в динамике этих ферментов. Уровень ЛДГ у живот-

ных с патологией печени выше, чем у клинически здоровых животных, однако с возрастом отмечается снижение уровня ЛДГ у больных животных (табл. 4).

Установлено, что активность ГлДГ у животных с патологией печени выше, чем у клинически здоровых животных (табл. 4). С возрастом отмечается повышение активности ГлДГ, причем наиболее резко это происходит у животных старше 5 лет. Поскольку ГлДГ локализуется в матриксе митохондрий гепатоцитов, то такая картина изменений содержания фермента свидетельствует об усугублении с возрастом процесса разрушения печеночных клеток.

Таким образом, анализируя содержание индикаторных ферментов в сыворотке крови животных с патологией печени в сравнении с клинически здоровыми и учитывая то, что активность цитозольных ферментов (АлАТ, ЛДГ) нарастает при сравнительно незначительных поражениях гепатоцита, а активность цитоплазматически-митохондриальных (АсАТ) и митохондриальных (ГлДГ) при тяжелых поражениях печени, а также учитывая характер гиперферментемии, можно говорить о хроническом поражении печени и об усугублении его течения с возрастом. Основываясь на полученных данных по динамике индикаторных ферментов, можно утверждать, что у нетелей и коров 3-7 лет отмечается хронический гепатит, переходящий из активного в пассивный, а у коров 8-9 лет – цирроз печени.

Уровень ХЭ в сыворотке крови используется как показатель синтетической активности печени, поскольку фермент синтезируется в основном в рибосомах шероховатой эндоплазматической сети гепатоцитов. Поэтому ХЭ – важный лабораторно-диагностический тест, отражающий функциональное состояние печени. Степень снижения активности фермента в плазме крови соответствует тяжести и распространенности поражения гепатоцитов.

В ходе проведенных нами исследований установлено, что уровень ХЭ у животных с патологией печени ниже, чем у клинически здоровых животных (табл. 4). С возрастом у больных животных активность ХЭ снижается, особенно резко это происходит у животных старше 5-7 лет. Такая динамика ХЭ свидетельствует об угнетении синтетической функции печени,

хроническом поражении ее и прогрессировании с возрастом.

Экскреторные ферменты (ЩФ и другие) локализуются на плазматической мембране гепатоцитов и в клетках желчных канальцев. При холестазах высвобождается печеночный изофермент ЩФ, желчный фермент попадает в плазму крови через синусоиды, а также происходит активация фермента в желчных канальцах. Этим комбинированным эффектом и объясняется высокая чувствительность ЩФ к закупорке желчных путей, что позволяет считать ее индикатором холестаза.

ЩФ принимает активное участие в становлении патологических процессов, сопровождающихся кальцификацией в органах, отличных от костной ткани. Как известно, фасциолез характеризуется отложением солей кальция на стенках желчных ходов, поэтому выявленное нами повышенное содержание ЩФ у животных с патологией печени всех возрастов закономерно. Постоянная тенденция к росту активности ЩФ свидетельствует о явлениях холестаза, наиболее активно протекающих у коров 5-9 лет.

Выводы

Таким образом, проведенные исследования были построены по принципу комплексного анализа биохимических показателей сыворотки крови, определение активности ферментов у животных с патологией печени в сравнении с клинически здоровыми животными. Это позволило установить характер патологического процесса, степень тяжести и направления измене-

ний.

На основании полученных данных о динамике содержания общего белка, содружественных изменений в его фракциях, концентрации билирубина, ферментативной активности сыворотки крови, а также отклонениях от нормы ряда вспомогательных показателей, можно сделать заключение, что у нетелей патология печени проявляется в виде хронического активного гепатита, который к 3-4 годам переходит в хронический персистирующий. В возрасте 5-7 лет, помимо ранее выявленных отклонений, отмечаются явления обтурации, что позволяет делать вывод о наличии холестатического гепатита. У коров 8-9 лет зарегистрировано более глубокое поражение печени – цирроз.

Литература

1. Байматов В.Н. Морфофункциональная диагностика заболеваний печени у животных // Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии: Сб. науч. трудов. - Уфа. - 2000. - С.23-25.
2. Дунаевский О.А. Дифференциальная диагностика заболеваний печени. - М.: Медицина. - 1985. - 264 с.
3. Титов В.Н. Патологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени // Клиническая лабораторная диагностика. - 1996. - №1. - С.3-9.
4. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. - М.: Медицина. - 1988. - 304с.
5. Якубовский М.В. Фасциолез животных: проблемы и пути их решения // Ветеринарная медицина Беларуси. - 2003. - №4-5. - С.37-38.
6. Ятусевич А.И. Фасциолез сельскохозяйственных животных // Ветеринарная газета. - 1997. - №24. - С.1-3.

Поступила 13.10.2004 г.

Принята в печать 09.12.2004 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Церковский А.Л. **Медицинская этика: курс лекций.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 260 с.

Пиманов С.И. **Избранные лекции по внутренним болезням в таблицах и схемах: курс лекций.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 527 с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЫСТРОГО УРЕАЗНОГО ТЕСТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *H. PYLORI* В РАЗНЫХ ОТДЕЛАХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

КОВАЛЕНКО Т.В.*, КОНОРЕВ М.Р.**

Витебский областной клинический онкологический диспансер,
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра госпитальной терапии***

Резюме. Оценена эффективность использования уреазного теста для диагностики *Helicobacter pylori* (Hр) в ротовой полости, желудке, желудочном содержимом и двенадцатиперстной кишке (ДПК). Диагностика Hр проведена у 172 человек. Отбор больных осуществлялся рандомизированным методом. Использовался стандартный набор быстрого уреазного теста Jatrox-H.p.-Test (Rohm Pharma, Германия). Оценку эффективности уреазного теста проводили у одних и тех же больных (65 человек) с применением принципов доказательной медицины (Таблица). В качестве метода сравнения использовали обнаружение видоспецифичной ДНК Hр (фрагмент *ureC* гена) методом ПЦР (стандартный набор Хеликопол II, НПФ Литех, Россия). Сравнительная оценка эффективности быстрого уреазного теста (n=65) показала следующий результат (соответственно - рот, желудочное содержимое, желудок, ДПК): чувствительность (Se) - 0,83; 0,93; 0,96; 0,96; специфичность (Sp) - 0,14; 0,82; 0,91; 0,97; распространенность (P) - 0,09; 0,83; 0,83; 0,40; точность теста (ТА) - 0,20; 0,91; 0,95; 0,97; прогностическая ценность при отрицательном результате (-PV) - 0,11; 0,31; 0,17; 0,03; прогностическая ценность при положительном результате (+PV) - 0,09; 0,96; 0,98; 0,96; отношение правдоподобия положительного результата (LR+) - 0,96; 5,20; 10,70; 32,00; отношение правдоподобия отрицательного результата (LR-) - 1,20; 0,08; 0,04; 0,04.

В слизистой оболочке рта и зубном налете применение уреазного теста нецелесообразно. При положительном результате теста в осадке желудочного содержимого и желудке вероятность наличия Hр в желудке равна 93%-96%. При отрицательном результате теста в желудке (вероятность отсутствия Hр - 82%-91%) проводится биопсия слизистой ДПК. При положительном результате теста вероятность наличия Hр в ДПК - 96%. При отрицательном результате теста вероятность отсутствия Hр в ДПК - 97%.

Ключевые слова: уреазный тест, рот, желудок, двенадцатиперстная кишка.

Abstract. The efficacy of rapid urease test for diagnosis of *H. pylori* (Hp) in oral cavity, stomach gastric juice, gastric and duodenal mucosa was estimated. Randomly selected 172 patients were examined. Standard set for rapid urease test Jatrox-H.p.-Test (Rohm Pharma, Germany) was used to evaluate urease activity. Polymerase chain reaction (PCR) for detection of specific fragment of *ureC* gene Hp (standard set Helicopol II, Lytech, Russia) was used as comparison method. Comparative estimation of efficacy of urease test was carried out in the same patients (n=65). The results of rapid urease test estimation (mouth, deposit of gastric juice, stomach, duodenum, respectively): are as follows sensitivity (Se) - 0,83; 0,93; 0,96; 0,96; specificity (Sp) - 0,14; 0,82; 0,91; 0,97; prevalence (P) - 0,09; 0,83; 0,83; 0,40; test accuracy (TA) - 0,20; 0,91; 0,95; 0,97; negative predictive value (-PV) - 0,11; 0,31; 0,17; 0,03; positive predictive value (+PV) - 0,09; 0,96; 0,98; 0,96; positive likelihood ratio (LR+) - 0,96; 5,20; 10,70; 32,00; negative likelihood ratio (LR-) - 1,20; 0,08; 0,04; 0,04.

At positive result of the test in deposit of gastric juice and gastric biopsy the probability of presence Hp in the stomach is 93%-96%. When the carried out is result of the test in a stomach (the probability of absence Hp - 82%-91%) is negative duodenal biopsy. At positive result of the test in duodenal biopsy the probability of presence Hp in the duodenum is 96%. At negative result of the test in duodenal biopsy the probability of absence Hp in the duodenum is 97%.

Продукция *H. pylori* большого количества фермента уреазы привело к созданию методов его косвенного обнаружения в организме человека. Одним из таких методов является быстрый уреазный тест. Первый уреазный тест CLOtest (Delta West Ltd., Бентлей, Австралия) разработали Marshall B.J., Warren J.R., et al. [25] для обнаружения *H. pylori* в слизистой оболочке желудка. После этого данный метод стали широко использовать в клинической практике. В настоящее время быстрый уреазный тест вместе с морфологическим методом является «золотым стандартом» для диагностики инфекции *H. pylori* в желудке [1]. Вместе с тем, за 20 лет изучения данного микроорганизма установлено его наличие не только в слизистой оболочке желудка, но и в участках желудочной метаплазии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК), желудочном содержимом, слюне, зубном налете и слизистой оболочке ротовой полости [2, 12, 20, 23, 24]. Следует отметить, что оценка эффективности уреазного теста для диагностики *H. pylori* в этих отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) практически не проводилась. По данным мировой литературы, имеются существенные различия по частоте встречаемости Нр в зубном налете при использовании ПЦР, морфологического и бактериологического методов (3,0%-84,4%) [7, 9, 15, 17, 21, 24, 37] и быстрого уреазного теста (79,0%-100,0%) [8, 10, 31, 35]. Данные о взаимосвязи персистенции Нр в зубном налете и слизистой желудка противоречивы [14]. Ряд авторов [10, 28, 37] отмечают наличие статистически значимой корреляционной зависимости между степенью обсеменения *H. pylori* зубного налета (цитологический метод) и слизистой оболочки желудка (гистологический метод), а также между результатами быстрого уреазного теста соскоба зубного налета и слизистой желудка [3, 5, 19]. По данным других авторов [11, 13, 17, 26, 33, 36], при использовании для диагностики Нр в ротовой полости и желудке различных методов (быстрый уреазный тест, гистологический и бактериологический методы, ПЦР) не выявлено корреляционной зависимости между наличием Нр в зубном налете и Нр-

ассоциированным гастритом. До настоящего времени, по данным мировой литературы, не проведена оценка эффективности использования уреазного теста для диагностики Нр в ротовой полости, желудочном содержимом и двенадцатиперстной кишке.

Цель исследования. Оценить эффективность использования и разработать алгоритм применения быстрого уреазного теста для диагностики Нр в ротовой полости, желудке, желудочном содержимом и двенадцатиперстной кишке.

Методы

Диагностика инфекции Нр в разных отделах ЖКТ проведена у 172 лиц. Средний возраст пациентов составил $47,3 \pm 13,1$ года (минимальный возраст 18, максимальный - 65 лет), соотношение мужчин и женщин 120/52. Было сформировано 4 группы обследованных. Здоровые лица составили 1 группу (n=24), пациенты с хроническим гастродуоденитом – 2 группу (n=43), больные с неосложненным течением гастродуоденальной язвы – 3 группу (n=40), больные с осложненным течением гастродуоденальной язвы – 4 группу (65 человек). Отбор больных проводился рандомизированным методом последовательных номеров. Группа здоровых лиц была сформирована методом сплошной выборки. Для 2 и 3 групп пациентов отбор из 777 больных с синдромом диспепсии, поступивших в ВОКБ в 1999-2003 гг., проводился рандомизированным методом последовательных номеров (каждый девятый). Для 4 группы пациентов отбор из 398 больных, оперированных в ВОКБ по поводу осложненной язвы желудка и/или ДПК (пенетрация, перфорация или стеноз) за период с 1999 по 2003 год, проводился рандомизированным методом последовательных номеров (каждый шестой). Номер отбора устанавливался на основании соотношения общего количества госпитализированных больных за предыдущие пять лет (1994-1998 гг.) и установленного размера выборки ($P < 0,05$).

У всех пациентов в стерильных условиях взят соскоб зубного налета и слизистой десневых карманов из 8 зубодесневых борозд и зубов верхней и нижней челюсти, по 2 соскоба с каждой стороны. Весь собранный соскоб от

одного больного использовался для проведения быстрого уреазного теста. У 65 больных (4 группа) с язвой желудка и/или луковицы двенадцатиперстной кишки, которым была сделана резекция желудка по поводу основного заболевания, весь собранный соскоб от одного больного делился на две части. Одна часть использовалась для проведения быстрого уреазного теста, а другая – для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Всем пациентам при эндоскопическом исследовании проведена биопсия слизистой из 8 участков антрального отдела, тела желудка и луковицы ДПК. Полученные биоптаты использовались для проведения быстрого уреазного теста и гистологического исследования. У 65 больных (4 группа) с язвой желудка и/или луковицы двенадцатиперстной кишки, которым была сделана резекция желудка по поводу основного заболевания, биопсия из 8 участков антрального отдела, тела желудка, луковицы ДПК и забор желудочного содержимого натошак проводилась в стерильных условиях из макропрепарата удаленного органа через 60-120 секунд после резекции желудка. Два биоптата от каждого больного делились на две части. Одна часть каждого биоптата использовалась для проведения быстрого уреазного теста, а другая – для постановки ПЦР. Остальные 6 биоптатов использовались для проведения гистологического исследования. Весь осадок желудочного содержимого натошак использовался для проведения быстрого уреазного теста.

Диагностика *H. pylori* осуществлялась морфологическим методом (окраска методом Гимзы с использованием стандартной визуально-аналоговой шкалы), с помощью стандартного набора быстрого уреазного теста Jatrox-H.p.-Test (Rohm Pharma, Германия) и методом полимеразной цепной реакции с определением фрагмента *ureC* гена ДНК *H. pylori* (стандартный набор Хеликопол II, НПФ Литех, Россия). Для определения уреазной активности в осадке желудочного содержимого натошак использовался метод Конорева М.Р. и соавт. [4].

Оценку эффективности уреазного теста в диагностике *H. pylori* в ротовой полости, желудочном содержимом, желудке и ДПК проводили у одних и тех же больных 4 группы (65 человек) по методу Griner P.F. et al. [18] с заполнени-

ем всех четырех полей (a,b,c,d) таблицы [6]. В качестве метода сравнения использовали обнаружение видоспецифичной ДНК *H. pylori* (фрагмент *ureC* гена) в зубном налете и слизистой десневых карманов, в желудке, ДПК методом полимеразной цепной реакции. При оценке эффективности уреазного теста в диагностике *H. pylori* в ротовой полости, желудочном содержимом, желудке и ДПК учитывались следующие показатели: чувствительность (sensitivity; $Se=a/a+c$), специфичность (specificity; $Sp=d/b+d$), распространенность (prevalence; $P=a+c/a+b+c+d$), точность теста (test accuracy; $TA=a+d/a+b+c+d$), прогностическая ценность отрицательного результата теста (negative predictive value; $-PV=c/c+d$), прогностическая ценность положительного результата теста (positive predictive value; $+PV=a/a+b$), отношение правдоподобия положительного результата теста (positive likelihood ratio; $LR+=a/a+c / b/b+d$), отношение правдоподобия отрицательного результата теста (negative likelihood ratio; $LR-=c/a+c / d/b+d$), где, a - истинно положительные, b - ложноположительные, c - ложноотрицательные, d - истинно отрицательные результаты теста. Возраст пациентов (в годах) были представлены как среднее±стандартное отклонение (SD). Р уровни <0,05 считались достоверными. Были изучены корреляционные взаимосвязи, а также проведен логлинейный анализ между результатами уреазного теста и наличием Нр в ротовой полости, желудке и ДПК.

Результаты и обсуждение

При оценке эффективности уреазного теста для диагностики *H. pylori* в ротовой полости, желудочном содержимом, желудке и ДПК был определен размер выборки, необходимый для получения достоверных результатов согласно принципам доказательной медицины. Для этой цели был проведен анализ литературных источников, котируемых по системе MedLine и PubMed с 1994 по 2004 год. Критерии отбора: уровень доказательности не ниже класса В (хорошо организованные исследования с правильным контролем, исследования случай-контроль) и диагностика Нр генетическим методом (ПЦР). Из 49 источников для последующего мета-анализа отобрано 15 научных исследований из 13

стран мира, в которых проводилась ПЦР диагностика Нр в ротовой полости, желудке и ДПК у пациентов с синдромом диспепсии [7, 9, 11, 15, 16, 17, 22, 24, 26, 27, 29, 30, 32, 33, 34, 38]. По данным мета-анализа 1174 пациентов, при использовании генетического метода частота встречаемости Нр в ротовой полости составила 8,1%, в желудке – 65,0% и ДПК – 44,3%. В этом случае минимальный размер выборки, необходимый для получения достоверных результатов диагностики Нр методом ПЦР, при сравнении по частоте встречаемости Нр в ротовой полости и желудке, ротовой и ДПК, желудке и ДПК оказался равным 45 человек ($P = 0,0001$, $P = 0,0002$ и $P = 0,0485$ соответственно; при статистическом расчете Difference tests: %; случайная ошибка минимизирована). В нашем исследовании для оценки эффективности уреазного теста размер выборки был увеличен до 65 человек.

Был определен контингент больных с наибольшей частотой встречаемости Нр в слизистой оболочке ротовой полости, желудка и ДПК при сравнительном анализе групп здоровых лиц ($n=24$), пациентов с хроническим гастродуоденитом ($n=43$) и больных с неосложненным течением гастродуоденальной язвы ($n=40$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания (табл. 1). В общей груп-

пе пациентов ($n=107$) Нр в желудке и ДПК обнаружен соответственно у 49 и 12 человек, уреазный тест оказался положительным в ротовой полости, желудке и ДПК соответственно у 91, 50 и 12 человек. Результаты диагностики Нр морфологическим и биохимическим методами у различных контингентов обследованных приведены в таблице 2. Наибольший процент обсемененности Нр слизистой оболочки желудка и ДПК оказался у больных с гастродуоденальной язвой.

Были определены условия забора материала. Для исключения ложноположительных результатов ПЦР анализа материал должен был взят в стерильных условиях. Поэтому он проводился у больных с осложненным течением гастродуоденальной язвы (пенетрация, перфорация или стеноз), из макропрепарата удаленного органа, в стерильных условиях, сразу после резекции желудка.

Таким образом, оценка эффективности уреазного теста для диагностики Нр в ротовой полости, желудке, желудочном содержимом, двенадцатиперстной кишке была проведена у одних и тех же больных, в количестве 65 человек, с осложненным течением гастродуоденальной язвы, в стерильных условиях.

Helicobacter pylori в ротовой полости, желудке и ДПК (65 человек) обнаружен методом

Таблица 1

Характеристика групп обследованных по полу, возрасту и длительности заболевания ($n=107$)

Группы обследованных	Всего	Пол		Возраст (годы)	Длительность заболевания (годы)
		муж.	жен.		
Здоровые лица	24	15	9	$34,8 \pm 12,2$	-
Хр. гастродуоденит	43	29	14	$50,9 \pm 13,9$	$8,2 \pm 4,2$
Язва желудка и ДПК	40	25	15	$47,8 \pm 11,6$	$8,4 \pm 5,0$
Всего	107	69	38	$46,1 \pm 14,1$	-

Таблица 2

Процент выявления *H.pylori* биохимическим и морфологическим методами у различных контингентов обследованных ($n=107$)

Группы обследованных	Всего	Уреазный тест $n(\%)$			<i>H.pylori</i> $n(\%)$	
		рот	желудок	ДПК	желудок	ДПК
Здоровые лица	24	21(87,5)	-	-	-	-
Хр. гастродуоденит	43	35(81,4)	25(58,1)	3(7,0)	25(58,1)	3(7,0)
Язва желудка и ДПК	40	35(87,5)	25(62,5)	9(22,5)	24(60,0)	9(22,5)
Всего	107	91(85,0)	50(46,7)	12(11,2)	49(45,8)	12(11,2)

ПЦР соответственно у 6 (9,2%), 54 (83,1%) и 26 (40,0%) человек, уреазный тест оказался положительным в ротовой полости, желудке и ДПК соответственно у 56 (86,1%), 53 (81,5%) и 26 (40,0%) человек. В соскобе слизистой десневых

ответственно в 9 и 4 случаях. Результаты оценки эффективности быстрого уреазного теста для диагностики *Нр* в различных отделах ЖКТ приведены в таблице 3.

В общей группе пациентов (n=172) не об-

Таблица 3

Сравнительная оценка эффективности уреазного теста для диагностики *H. pylori* в разных отделах желудочно-кишечного тракта (n=65)

Оценка эффективности	Рот	Желудочное содержимое	Желудок	ДПК
Чувствительность (Se)	0,83	0,93	0,96	0,96
Специфичность (Sp)	0,14	0,82	0,91	0,97
Распространенность (P)	0,09	0,83	0,83	0,40
Точность теста (TA)	0,20	0,91	0,95	0,97
Прогностическая ценность при отрицательном результате (-PV)	0,11	0,31	0,17	0,03
Прогностическая ценность при положительном результате (+PV)	0,09	0,96	0,98	0,96
Отношение правдоподобия положительного результата (LR+)	0,96	5,16	10,67	32,00
Отношение правдоподобия отрицательного результата (LR-)	1,2	0,08	0,04	0,04

карманов истинно положительные (а) и ложноположительные (b) результаты уреазного теста оказались соответственно в 5 и 51 случае, истинно отрицательные (d) и ложноотрицательные (c) результаты теста – соответственно в 8 и 1 случае. В биоптате слизистой желудка истинно положительные (а) и ложноположительные (b) результаты уреазного теста оказались соответственно в 52 и 1 случае, истинно отрицательные (d) и ложноотрицательные (c) результаты теста – соответственно в 10 и 2 случаях. В биоптате слизистой ДПК истинно положительные (а) и ложноположительные (b) результаты уреазного теста оказались соответственно в 25 и 1 случае, истинно отрицательные (d) и ложноотрицательные (c) результаты теста – соответственно в 38 и 1 случае. Уреазный тест осадка желудочного содержимого оказался положительным у 52 (80,0%) человек. В осадке желудочного содержимого натошак (в качестве метода сравнения использовано обнаружение *ureC* гена *H. pylori* в желудке) истинно положительные (а) и ложноположительные (b) результаты уреазного теста оказались соответственно в 50 и 2 случаях, истинно отрицательные (d) и ложноотрицательные (c) результаты теста – соот-

наружено корреляционных взаимосвязей между результатами уреазного теста в ротовой полости и уреазного теста в желудочном содержимом, слизистой желудка и ДПК, а также между уреазным тестом полости рта и степенью обсемененности *Нр* слизистой оболочки желудка и метаплазированной слизистой ДПК ($P>0,05$). Установлена корреляционная зависимость средней силы между результатами уреазного теста в желудке, желудочном содержимом и степенью обсемененности *Нр* слизистой оболочки тела ($r=0,59$; $P<0,05$), антрального отдела желудка ($r=0,66$; $P<0,05$). Выявлена сильная корреляционная зависимость между результатами уреазного теста в ДПК и степенью обсемененности *Нр* метаплазированной слизистой ДПК ($r=0,92$; $P<0,05$), а также между результатами уреазного теста в желудке и желудочном содержимом ($r=0,88$; $P<0,05$). Определена сильная корреляционная зависимость между наличием *UreC* гена *Нр* в желудке и результатами уреазного теста в желудочном содержимом ($r=0,78$; $P<0,05$), слизистой оболочке желудка ($r=0,89$; $P<0,05$), а также между наличием *UreC* гена *Нр* в ДПК и результатами уреазного теста в слизистой оболочке ДПК ($r=0,92$; $P<0,05$).

По данным логлинейного анализа, у одних и тех же больных ($n=65$) отсутствовали взаимосвязи между результатами уреазного теста и диагностикой Нр методом ПЦР в ротовой полости, а также между результатами уреазного теста в ротовой полости и результатами диагностики Нр биохимическим (уреазный тест) и генетическим (ПЦР) методами в желудке и ДПК ($P>0,05$). У одних и тех же больных установлены взаимосвязи между результатами диагностики Нр уреазным тестом и методом ПЦР в желудке и ДПК (Log-Linear Analysis; $P<0,001$).

На основании полученных данных разработан алгоритм применения быстрого уреазного теста для диагностики инфекции Нр в разных отделах ЖКТ. Уреазный тест соскоба слизистой десневых карманов и зубного налета нецелесообразно использовать в качестве скринингового метода для диагностики Нр в ротовой полости, желудке и ДПК. Уреазный тест осадка желудочного содержимого натошак рекомендуется использовать при серийном эндоскопическом контроле без взятия биопсии слизистой. Уреазный тест биоптата слизистой желудка рекомендуется использовать при эндоскопическом исследовании с биопсией слизистой и морфологическим подтверждением диагноза, в том числе и для контроля за эрадикационной терапией. Уреазный тест биоптата слизистой ДПК рекомендуется использовать в качестве скринингового метода для диагностики Нр в дуоденальной слизистой при отрицательном результате уреазного теста в желудке. Осложнений при применении данного алгоритма не зарегистрировано. При получении малого количества осадка желудочного содержимого натошак возможен ложноотрицательный результат. При отсутствии визуализации участков желудочной метаплазии дуоденальной слизистой с помощью метода хромодуоденоскопии высокая вероятность взятия биопсии из других областей, что снижает прогностическую ценность метода при отрицательном результате.

Выводы

1. В слизистой оболочке ротовой полости и зубном налете применение быстрого уреазного теста для диагностики Нр нецелесообразно (чувствительность теста – 83%, специ-

фичность – 14%, точность – 20%).

2. Целесообразно применение быстрого уреазного теста для диагностики Нр в желудке и ДПК (чувствительность теста – 96%, специфичность – 91-97%, точность – 95-97%).

3. При положительном результате уреазного теста в желудочном содержимом или биоптате слизистой оболочки желудка вероятность наличия Нр в желудке равна 93%-96%. При отрицательном результате теста в желудке (вероятность отсутствия Нр – 82%-91%) проводится биопсия слизистой оболочки ДПК. При положительном результате теста вероятность наличия Нр в ДПК – 96%. При отрицательном результате теста вероятность отсутствия Нр в ДПК – 97%.

Литература

- Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: ИД Медпрактика-М, 2003. – 412 с.
- Конорев М.Р. Геликобактерный дуоденит. Витебск: Изд-во ВГМУ, 2002. – 108 с.
- Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Мансурова Ф.Х., Джураева Ш.Ф. Корреляция встречаемости инфекции *H. pylori* в слизистой полости рта и желудка // Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 2001. – Т. XI, №5, Прилож. 15. – С. 28.
- Пат. 5259 ВУ, G 01N 33/48, C 12Q 1/58. Способ определения уреазной активности в тощачковой порции желудочного содержимого / Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В., Матвеев М.Е., Рящиков А.А., Ковалев А.В. – Заявл. 21.09.98; опубл. 03.03.03.
- Рыба О.Б. Значение выявления *Helicobacter pylori* (Нр) в полости рта в диагностике заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки // Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 2001. – Т. XI, №5, Прилож. 15. – С. 35.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
- Al-Hawajri A.A., Keret D., Simhon A., et al. *Helicobacter pylori* DNA in dental plaques, gastroscopy, and dental devices // Dig. Dis. Sci. – 2004. – Vol. 49, №7-8. – P. 1091-1094.
- Avcu N., Avcu F., Beyan C. et al. The relationship between gastric-oral *Helicobacter pylori* and oral hygiene in patients with vitamin B12-deficiency anemia // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2001. – Vol. 92, №2. – P. 166-169.
- Berrotean A., Perrone M., Correnti M. et al. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in the oral cavity and gastroduodenal system of a Venezuelan population // J. Med. Microbiol. – 2002. – Vol. 51, №9. – P. 764-770.
- Butt A.K., Khan A.A., Khan A.A. et al. Correlation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa of dyspeptic patients // J. Pak. Med. Assoc. – 2002. – Vol. 52, №5. – P. 196-200.

11. Cammarota G., Tursi A., Montalto M., et al. Role of dental plaque in the transmission of *Helicobacter pylori* infection // J. Clin. Gastroenterol. – 1996. – Vol.22, №3. – P. 174-177.
12. Dominguez-Bello M., Cienfuentes C., Romero R. et al. PCR detection of *Helicobacter pylori* in string-absorbed gastric juice // FEMS Microbiology Letters. – 2001. – Vol.198. – P. 15-16.
13. Dore-Davin C., Heitz M., Yang H., et al. *Helicobacter pylori* in the oral cavity reflects handling of contaminants but not gastric infection // Digestion. – 1999. – Vol.60, №3. – P. 196-202.
14. Dowsett S.A., Kowolik M.J. Oral *Helicobacter pylori*: can we stomach it? // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2003. – Vol.14, №3. – P. 226-233.
15. Fritscher A.M., Cherubini K., Chies J., Dias A.C. Association between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents // J. Oral. Pathol. Med. – 2004. – Vol. 33, №3. – P. 129-132.
16. Gallo N., Zambon C.F., Navaglia F., et al. *Helicobacter pylori* infection in children and adults: a single pathogen but a different pathology // Helicobacter. – 2003. – Vol.8, №1. – P. 21-28.
17. Goosen C., Theron J., Ntsala M. et al. Evaluation of a novel heminested PCR assay based on the phosphoglucosamine mutase gene for detection of *Helicobacter pylori* in saliva and dental plaque // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol.40, №1. – P. 205-209.
18. Griner P.F., Mayewski R.J., Mushlin A.J., Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures // Ann. Intern. Med. – 1981. – Vol.94, №4Pt2. – P. 553-600.
19. Gurbuz A.K., Ozel A.M., Yazgan Y., Celik M., Yildirim S. Oral colonization of *Helicobacter pylori*: risk factors and response to eradication therapy // South Med. J. – 2003. – Vol. 96, №3. – P. 244-247.
20. Herrera A.G. *Helicobacter pylori* and Food Products: A Public Health Problem // Methods Mol. Biol. – 2004. – Vol. 268. – P. 297-302.
21. Hu W., Cao C., Meng H. et al. Detection and analysis of *Helicobacter pylori* in oral cavity and stomach from chronic gastritis patients // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2002. – Vol. 82, №15. – P. 1037-1041.
22. Kamat A.H., Mehta P.R., Natu A.A., et al. Dental plaque: an unlikely reservoir of *Helicobacter pylori* // Indian. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol.17, №4. – P. 138-140.
23. Kilmartin C.M. Dental Implications of *Helicobacter pylori* // J. Can. Dent. Assoc. – 2002. – Vol.68, №8. – P. 489-493.
24. Kim N., Lim S.H., Lee K.H. et al. *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva // Korean J. Intern. Med. – 2000. – Vol.15, №3. – P. 187-194.
25. Marshall B.J., Warren J.R., Francis G.J., et al. Rapid urease test in the management of *Campylobacter pyloridis*-associated gastritis // Am. J. Gastroenterol. – 1987. – Vol.82. – P. 200-210.
26. Nasrolahei M., Maleki I., Emadian O. *Helicobacter pylori* colonization in dental plaque and gastric infection // Rom. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol.12, №4. – P. 293-296.
27. Nguyen A.M., Engstrand L., Genta R.M., et al. Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction // J Clin Microbiol. – 1993. – Vol.31, №4. – P. 783-787.
28. Ogunbodede E.O., Lawal O.O., Lamikanra A., Okeke I.N., Rotimi O., Rasheed A.A. *Helicobacter pylori* in the dental plaque and gastric mucosa of dyspeptic Nigerian patients // Trop. Gastroenterol. – 2002. – Vol.23, №3. – P. 127-133.
29. Oshowo A., Gillam D., Botha A., et al. *Helicobacter pylori*: the mouth, stomach, and gut axis // Ann. Periodontol. – 1998. – Vol.3, №1. – P. 276-280.
30. Oshowo A., Tunio M., Gillam D., et al. Oral colonization is unlikely to play an important role in *Helicobacter pylori* infection // Br. J. Surg. – 1998. – Vol.85, №6. – P. 850-852.
31. Ozdemir A., Mas M.R., Sahin S. et al. Detection of *Helicobacter pylori* colonization in dental plaques and tongue scrapings of patients with chronic gastritis // Quintessence Int. – 2001. – Vol. 32, №2. – P. 131-134.
32. Patthy A., Rakoczi G., Vegh A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection from dental plaque // Fogorv. Sz. – 2002. – Vol.95, №1. – P. 33-34.
33. Sahin F.I., Tinaz A.C., Simsek I.S. et al. Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsy samples of Turkish patients by PCR-RFLP // Acta Gastroenterol. Belg. – 2001. – Vol.64, №2. – P. 150-152.
34. Sano S., Nishimori I., Kosaki T., et al. The fine form of *Helicobacter pylori* on the metaplastic duodenal mucosa is associated with recurrent duodenal ulcers // Digestion. – 2001. – Vol.64, №3. – P. 161-168.
35. Siddiq M., Haseeb-ur-Rehman, Mahmood A. Evidence of *Helicobacter pylori* infection in dental plaque and gastric mucosa // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2004. – Vol.14, №4. – P. 205-207.
36. Song Q., Lange T., Spahr A., Adler G., Bode G. Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR // J. Med. Microbiol. – 2000. – Vol.49, №4. – P. 349-353.
37. Suk F.M., Chen S.H., Ho Y.S. et al. It is difficult to eradicate *Helicobacter pylori* from dental plaque by triple therapy // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). – 2002. – Vol. 65, №10. – P. 468-473.
38. Umeda M., Kobayashi H., Takeuchi Y., et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* detected by PCR in the oral cavities of periodontitis patients // J. Periodontol. – 2003. – Vol.74, №1. – P. 129-134.

Поступила 10.11.2004 г.

Принята в печать 09.12.2004 г.

ДИНАМИКА УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ГАСТРИНА-17 У БОЛЬНЫХ ДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

МАКАРЕНКО Е.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра терапии №2 Факультета повышения квалификации специалистов
и переподготовки кадров*

Резюме. Проведено определение уровня сыровоточного гастрин-17 у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки до и после проведения эрадикации *Helicobacter pylori*.

Количество гастрин-17 в сыворотке крови обследованных пациентов через 2 месяца после проведения эрадикации *Helicobacter pylori* достоверно не изменилось по сравнению с исходным уровнем. Через год после лечения уровень гастрин-17 в сыворотке крови снизился на 39,3% после успешно проведенного лечения.

Тенденция к снижению уровня гастрин-17 в сыворотке крови при положительных результатах эрадикации наблюдалась уже через 2 месяца после проведения лечения, но достоверные отличия от исходных значений появились через год после лечения. Снижение уровня сыровоточного гастрин-17 через год после успешно проведенной эрадикации *Helicobacter pylori* может отражать положительную динамику, происходящую в слизистой оболочке желудка, и, в первую очередь, в антральном его отделе. Это приводит к нормализации кислотопродукции и снижению риска обострений язвенной болезни после эрадикации микроорганизма *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастрин-17, дуоденальные язвы, эрадикационная терапия.

Abstract. Serum gastrin-17 level was determined in patients with duodenal ulcers before and after *Helicobacter pylori* eradication.

The quantity of gastrin-17 in the serum of examined patients in 2 months after *Helicobacter pylori* eradication didn't change reliably. In after treatment the level of gastrin-17 in the serum of patients decreased by 39,3% after successful eradication.

Tendency towards the decrease of serum gastrin-17 level in case of positive results of eradication was reliable. Differences from the initial values appeared only serum gastrin-17 in one year after successful positive dynamics occurring in the stomach mucosa and, leads to the normalization of acid production and, in the first place, in its central part. This leads to the normalization of acid production and reduction of ulcer exacerbation risk after *Helicobacter pylori* eradication.

Одной из ведущих причин возникновения и рецидивирования дуоденальных язв считается контаминация слизистой оболочки желудка больного человека микроорганизмом *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Хеликобактерная инфекция, приводящая к развитию воспаления в антральном отделе желудка, является причи-

ной повышенного образования гастрин-17 и избыточной кислотопродукции. Образование гастрин-17 происходит преимущественно в G-клетках желез антрального отдела желудка. Гастрин воздействует на энтерохромаффино-подобные клетки (ECL) и способствует высвобождению гистамина. Гистамин, в свою очередь, активизирует гистамин-2 рецепторы париетальных клеток, что приводит к продукции соляной кислоты [3, 7].

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра терапии №2 ФПК и ПК - Макаренко Е.В.

Физиологическим стимулятором высвобождения гастрина является пища. Прием белковой пищи увеличивает концентрацию гастрина примерно в 2 раза, максимальный уровень концентрации гастрина в крови достигается через 20 минут. Выделение гастрина наблюдается также при действии рефлекторных факторов (растяжение желудка), химических (кальций и адреналин) и нервных стимулов. Базальный уровень гастрина увеличивается с возрастом [1-3].

По количеству содержащихся в молекуле гастрина аминокислотных остатков выделяют 3 основные формы гастрина: гастрин-13, гастрин-17, гастрин-34. Гастрин-17 – биологически активный пептид гастрина, наиболее важный компонент системы гастрин-холецистокинин, регулирующий физиологические функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Уровень гастрина-17 в сыворотке крови зависит от наличия или отсутствия воспаления в желудке, внутрижелудочной кислотности и действия различных физиологических стимуляторов. Соляная кислота ингибирует секрецию гастрина по механизму обратной связи. При высоком уровне pH в желудке секреция гастрина уменьшается [3, 7].

Уровень сывороточного гастрина у больных дуоденальными язвами является важным показателем, отражающим не только состояние слизистой оболочки антрального отдела желудка, но и регуляцию кислотопродукции. Избыточная продукция соляной кислоты в сочетании с *H. pylori*-инфекцией является фактором риска язвообразования [1-3].

Целью настоящего исследования явилось определение динамики сывороточного уровня гастрина-17 у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки до и после проведения эрадикации *H. pylori*.

Методы

Обследовано 111 больных дуоденальными язвами в фазе обострения и ремиссии с длительностью язвенного анамнеза от 3 до 15 лет. Из них 30 женщин и 81 мужчина. Возраст обследованных лиц составлял от 20 до 60 лет (средний возраст 40,1 лет). Цель исследования была объяснена всем пациентам перед забором крови. Все больные подписали информирован-

ное согласие на участие в исследовании. Содержание сывороточного гастрина оценивали через 2 месяца после лечения у 73 человек (средний возраст – 41,3 лет) и через год после лечения у 70 человек (средний возраст – 40,9 лет).

При проведении забора крови соблюдались следующие условия: больные не принимали антисекреторные препараты (блокаторы протонной помпы и H_2 -блокаторы) в течение недели до забора крови, а антацидные препараты и прокинетики – за день до исследования. Кровь для определения уровня гастрина-17 забирали из локтевой вены дважды объемом по 10 мл: утром натощак и через 20 минут после приема стандартного белкового завтрака производства фирмы BIONIT (Финляндия), содержащего 10 г протеина. Сразу после забора крови пробирки помещали в емкость со льдом для охлаждения. Кровь центрифугировали в течение 15 минут со скоростью 2000 G. Сыворотку замораживали и хранили до начала работы с образцами при температуре - 20°C. Для определения уровня гастрина-17 в сыворотке крови была использована тестовая панель (GastroPanel) фирмы BIONIT (Финляндия). Тесты основаны на технологии иммуноферментного анализа (ELISA). Данная тест-система высокоспецифична для гастрина-17 и не реагирует на гастрин-34 или другие фрагменты гастрина [1].

Для анализа количества гастрина-17 в сыворотке крови использовались результаты, полученные после стимуляции белковым завтраком, т.е. постпрандиальный уровень гастрина.

Параллельно с забором крови, но не одновременно, а с интервалом в 24-48 часов проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с прицельной биопсией. Для морфологического исследования бралось 2 биоптата из середины антрального отдела желудка и 2 – из середины тела желудка. Гистологические препараты окрашивались гематоксилин-эозином по Романовскому-Гимзе. Описание гистологических препаратов проводилось в соответствии с сиднейской системой. Кроме того, из антрального отдела желудка забирались биопсийные образцы для оценки наличия инфекции *H. pylori* быстрым уреазным тестом. Аналогичное исследование проводилось через 2 месяца после проведения эрадикации *H. pylori*, а также спустя

год после лечения. В настоящем исследовании оценку эффективности эрадикации производили по уреазному тесту с использованием тест-системы «ProntoDry» (Швейцария) и данным морфологического исследования биоптатов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критериев Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Данные по уровню сывороточного гастрина до проведенного лечения, через 2 месяца после проведения эрадикационной терапии и через год после лечения представлены в таблице (табл.).

Количество гастрин-17 в сыворотке крови обследованных пациентов через 2 месяца после проведения эрадикации *H. pylori* достоверно не изменилось по сравнению с исходным уровнем ни в одной из представленных групп больных. В то же время, спустя год после лече-

ния наблюдалось снижение этого показателя. Содержание гастрин-17 в сыворотке крови уменьшилось после успешно проведенного лечения на 39,3%.

Тенденция к снижению уровня гастрин-17 в сыворотке крови при положительных результатах эрадикации наблюдалась уже через 2 месяца после проведения лечения, но достоверные отличия от исходных значений появились через год после лечения (рис.).

Базальный и особенно постпрандиальный уровни сывороточного гастрин-17 отражают состояние слизистой оболочки антрального отдела. На уровень сывороточного гастрин-17 могут влиять различные факторы. При атрофии желез в антральном отделе желудка и снижении количества G-клеток происходит снижение базального и постпрандиального уровней гастрин-17. Атрофия в теле желудка, которая приводит к гипо- и ахлоргидрии, сопровождается повышением уровня гастрин-17 в сыворотке крови. Наличие инфекции *H. pylori* и признаки вос-

Таблица

Уровень гастрин-17 в сыворотке крови

Показатели	До лечения (пмол/л)	Через 2 месяца после лечения			Через год после лечения		
		Вся группа (пмол/л)	Успешная эрадикация (пмол/л)	Неуспешная эрадикация (пмол/л)	Вся группа (пмол/л)	Успешная эрадикация (пмол/л)	Неуспешная эрадикация (пмол/л)
n	111	73	32	41	70	32	38
$\bar{x}$	2,47	2,56	2,41	2,67	1,88	1,5	2,2
$S_{\bar{x}}$	1,56	1,63	1,82	1,44	1,19	0,76	1,51
$\square$	2,14	2,68	3,42	1,95	2,10	1,12	2,63
p		0,81	0,90	0,60	0,07	0,01*	0,51

Примечание: * отмечен достоверный результат.

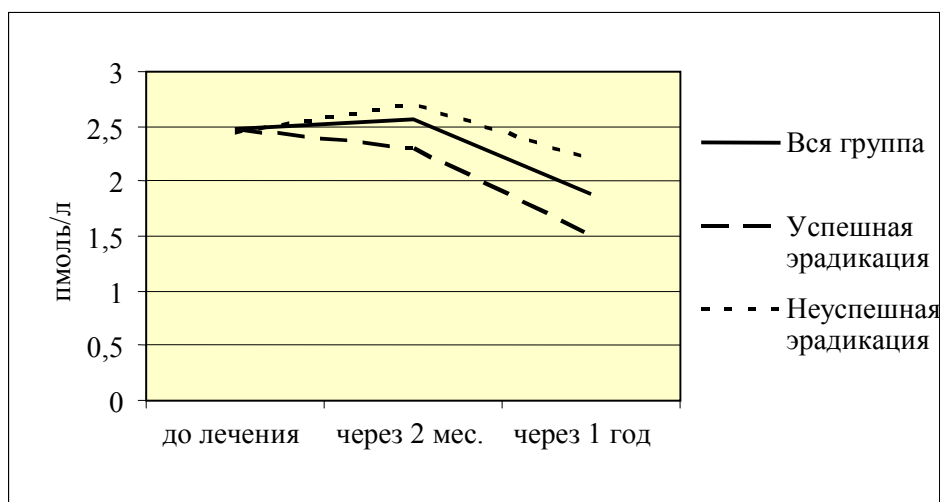


Рис. Динамика уровня сывороточного гастрин-17 после эрадикации *Helicobacter pylori*.

паления в слизистой оболочке желудка также способствуют повышению уровня сывороточного гастрин-17 [1, 2].

У пациентов с дуоденальными язвами выделение большого количества гастрина стимулируется *H. pylori* инфекцией. Это сопровождается увеличением продукции соляной кислоты. Кислотная нагрузка на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки постепенно ведет к ее повреждению, развитию желудочной метаплазии в луковице. Сочетание неблагоприятного воздействия кислоты на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки с повреждающим эффектом инфекции *H. pylori*, а также связанное с этим воспаление способствуют прогрессированию повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В результате образуется язвенный дефект [7].

Проведение эрадикации *H. pylori* приводит к его исчезновению или уменьшению плотности заселения микроорганизмом слизистой оболочки антрального отдела желудка. Вследствие этого, после лечения снижается активность воспаления в слизистой оболочке желудка [3]. По данным ряда авторов, после эрадикации инфекции уменьшается образование соляной кислоты в желудке, что проявляется позитивными сдвигами в состоянии больных [4-8].

Можно полагать, что снижение уровня сывороточного гастрина через год после успешно проведенной эрадикации *H. pylori* отражает положительную динамику, происходящую в слизистой оболочке желудка, и, в первую очередь, в его антральном отделе. Это приводит к нормализации кислотопродукции и снижению риска обострений язвенной болезни.

Выводы

1. Успешная эрадикационная терапия вызывает благоприятные изменения регуляторной системы кислотопродукции. Через год после успешно проведенной эрадикационной терапии уровень сывороточного гастрина-17 снизился

на 39,3%.

2. Через 2 месяца после проведения лечения достоверного снижения количества сывороточного гастрина у больных с успешной и безуспешной эрадикацией не произошло. Однако в группе пациентов с хорошими результатами лечения наблюдалась тенденция к снижению этого показателя.

Литературы

1. Иммуноферментный анализ на пепсиноген-I, гастрин-17 и антитела к *Helicobacter pylori* в неинвазивной диагностике атрофического гастрита / П.Сиппонен, Э.Форсблум, О.Суованейми, М.Харконен // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – № 3. – С. 46-51.
2. Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрина-17 и пепсиногена-I в сыворотке // Х.Ваанен, М.Ваухонен, Т.Хелске и др. // Клин. Перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 4. – С. 26-32.
3. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. – М: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 378 с.
4. Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patient with duodenal ulcer / El-Omar E., Penman I, Dorrian C.A. et al. // Gut. – 1993. – Vol. 34. – P. 1060-1065.
5. Eradication *Helicobacter pylori* in patient with duodenal ulcer lowers basal and peak acid output to gastrinreleasing peptide and pentagastrin / Haris A.W., Gummett P.A., Misiewicz J.J., Baron J.H. // Gut. – 1996. – Vol. 38. – P. 663-667.
6. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patient with duodenal ulcer disease / El-Omar E., Penman I, Ardill J.E.S. et al. // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 109. – P. 681-691.
7. McColl K.E.L., Gillen D, El-Omar E. The role of gastrin in ulcer pathogenesis // Baillere's Clinicl Gastroenterology. – 2000. – Vol. 14, no 1. – P. 13-26.
8. Moss S.F., Calam J. Acid secretion and sensitivity to gastrin in patients with duodenal ulcer: effect of eradication of *Helicobacter pylori* // Gut. – 1993. – Vol. 34. – P. 888-892.

Поступила 18.11.2004 г.

Принята в печать 09.12.2004 г.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

СМЕРНОВА О.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом
факультета повышения квалификации специалистов*

Резюме. Во всем мире наблюдается постоянный рост числа больных бронхиальной астмой (БА). Лечение данного заболевания длительное и требует значительных затрат как самого пациента, так и государства. Увеличивается номенклатура лекарственных средств для лечения данной патологии. Стоимость этих препаратов высока. При этом достаточный контроль за бронхиальной астмой не всегда достигается, что связано с симптоматическим воздействием лекарственных средств.

Ограниченность денежных средств государства и больного для лечения БА настоятельно требуют повышения качества лечения, применения новых, действительно эффективных технологий доказательной медицины и одновременного уменьшения расходов на лечение и реабилитацию больных БА. Фармакоэкономический анализ дает оценку рентабельности капиталовложений в лечение больных БА, определяет приоритетность используемых методов, лекарственных средств и образовательных программ. Внедрение эффективных программ лечения БА путем определения их выгод фармакоэкономическими методами, снизит затраты на это заболевание.

Ключевые слова: обзор, фармакоэкономика, бронхиальная астма.

Abstract. The number of patients with bronchial asthma increases in the whole world. The treatment of bronchial asthma is long and requires significant expenses both on the part of the patient and the state. The nomenclature of medications for treatment of bronchial asthma increases. The cost of these drugs is high but bronchial asthma is not always sufficiently controlled.

Money resources of the state and the patient for treatment of bronchial asthma are limited. Pharmacoeconomics analysis enables an estimation of profitability of capital investments in bronchial asthma treatment, and determines the efficacy of the used methods, medicinal preparations and educational programs. Introduction of effective programs of treatment for bronchial asthma will lower the expenses on this disease.

Возрастающие расходы здравоохранения, связанные с увеличением стоимости современных медицинских технологий и увеличением продолжительности жизни людей, находятся в противоречии с ограниченными финансовыми ресурсами, используемыми для лечения больных во всех странах [1, 6, 7, 20, 41, 45].

Разрешение или, по крайней мере, смягчение этого противоречия предполагается достичь путем эффективного использования ресурсов и средств здравоохранения. Основу эконо-

мики здравоохранения составляет анализ эффективности использования ресурсов и оценка стоимости медицинского вмешательства с учетом выгоды, пользы и рациональности использования средств.

Это привело к появлению новой отрасли экономики здравоохранения, так называемой фармакоэкономики, задачей которой является наиболее эффективное использование средств и ресурсов здравоохранения [4, 5, 12, 41]. Другими словами, фармакоэкономика (ФЭ) – это наука, занимающаяся экономическим анализом эффективности и безопасности применения лекарственных средств в лечебном процессе [16].

Затраты на лечение подразделяют на не-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК - Смирнова О.В.

сколько категорий [5, 8, 42]:

1. Прямые медицинские затраты – это в основном бюджетные расходы для обеспечения лечебно-диагностического процесса [9, 38, 48]. Носителями части прямых затрат являются и сами больные.

2. Прямые немедицинские затраты – это стоимость транспортировки больного в больницу, оплата особой диеты и др.

3. Непрямые (косвенные) затраты, понесенные обществом и пациентом, – это потери рабочего времени на производстве, потери работника в заработке, связанные с утратой работоспособности, оплата больничного листа, в том числе по уходу за ребенком, и др.

4. Нематериальные затраты больного, влияющие на качество его жизни.

Фармакоэкономика использует пять стандартизованных экономических методов анализа лекарственной терапии: «стоимость – минимизация расходов», «стоимость – эффективность», «стоимость – выгода», «стоимость – полезность» и анализ «готовность платить» [3, 4, 12, 15, 16, 23, 37, 41, 42, 47].

Анализ «стоимость – минимизация расходов» (cost – minimization analysis, или СМА) дает возможность сравнивать стоимость альтернативных методов лекарственной терапии, при условии, что эти методы дают идентичные клинические результаты. На основании этого можно выбрать наименее затратный метод терапии.

Метод «стоимость – минимизация расходов» используют при сравнении дженериков и новых лекарственных средств [4, 21], в частности различных ингаляционных форм глюкокортикостероидов [30, 31].

Если не доказана терапевтическая равнозначность результатов лечения по той или иной схеме, то следует использовать другие виды фармакоэкономического анализа, например «стоимость – эффективность».

Анализ «стоимость – эффективность» (cost-effectiveness analysis, или СЕА) сравнивает стоимость в денежном выражении с результатами альтернативных методов лечения, выраженных в «натуральных» величинах. Целью анализа является определение, какая из альтернатив позволяет достичь специфического эффекта за наименьшую цену.

«Натуральными» показателями сравнения различных схем лечения являются показатели увеличения продолжительности жизни, числа дней, свободных от симптомов заболевания, и др. В этом случае результат экономического исследования выражается количеством денежных единиц (рублей, долларов, евро), затраченных на увеличение продолжительности жизни на год или на количество дней, свободных от симптомов заболевания.

Анализ «стоимость – эффективность» позволяет сравнивать схемы лечения, которые достигают одной цели, но с разным уровнем успеха [15, 28].

Выбор схем лечения одного и того же патологического процесса можно осуществить по коэффициенту «стоимость-эффективность» как отношению разницы стоимости методов 1 и 2 к разнице эффектов методов 1 и 2. Отрицательное значение коэффициента означает, что альтернативное лечение дает увеличение эффективности при снижении затрат [15].

Анализ «стоимость – выгода» (cost – benefit analysis, или СВА) также оценивает и стоимость, и результаты лечения. Цель анализа – определить наибольшую чистую выгоду или наибольшую пользу по отношению к стоимости альтернативных терапий. Однако СВА, в отличие от СЕА, все результаты лечения представляет в денежном выражении. Такой подход дает возможность выражать результаты лечения в виде коэффициента «выгода – стоимость», то есть отношения полученной выгоды к затратам в рублях. Анализ СВА может быть использован для сравнения программ здравоохранения в одинаковых, а именно денежных единицах измерения. Это полезная идеология на уровне принятия решения административными работниками, хотя выражать результаты лечения (стоимость человеческой жизни, чувство боли, душевные страдания) в денежных единицах не всегда этично.

Анализ «стоимость – польза (полезность)» (cost – utility analysis, или СУА) сходен с СЕА. Цель анализа – определить, какая альтернатива производит результат, наиболее удовлетворяющий пациента в пересчете на единицу стоимости. В этом методе сравнивается стоимость в денежном выражении с результатами альтернативных методов терапии в утилитарных показате-

лях [15]. В отличие от CEA, он позволяет оценивать результаты медицинского вмешательства не по одному, а по нескольким критериям эффективности.

Термин *utility* означает количественные величины, отражающие силу предпочтений индивида (врача, больного, родственников) в отношении конкретных исходов лечения заболевания в условиях неопределенности. Полезность (польза) – это способ всесторонней, комплексной оценки качества жизни и ее связи со здоровьем.

Существует ряд методов оценки собранных данных различных состояний здоровья:

- «стандартная игра», или стандартный спекулятивно-азартный метод (*standard gamble*);
- «обмен времени», или способ сравнения временных затрат (*time trade-off*);
- рейтинговые шкалы (*rating scales*).

Каждый из этих методов оценки полезности имеет свои положительные и отрицательные стороны, однако все они дают оценку полезности от нуля до единицы. В некоторых случаях пользуются шкалой от 0 до 100.

Стандартный спекулятивно-азартный метод считается многими экономистами золотым эталоном, потому что опирается на принятие решений в условиях неопределенности, которая присутствует в большинстве медицинских исследований с участием больных. Однако этот способ требует значительного времени и четкого восприятия понятия вероятности.

Способ сравнения временных затрат надежен, практичен и верно отражает индивидуальную оценку. Однако он опирается на допущения, что восприятие времени у испытуемого линейное и восприятие тяжести заболевания не зависит от времени, в течение которого респондент находится в этом состоянии.

Плюсом способа рейтинговых шкал является его эффективность, ясность, возможность широкого применения и то обстоятельство, что он отнимает мало времени и не требует больших расходов. Однако у испытуемых возникает искушение распределить их ответы равномерно по предлагаемым категориям [45].

Следующим этапом CUA анализа является вычисление показателя продолжительности жизни, соотнесенного с ее качеством, так называемого QALY (*quality adjusted life years*). QALY

представляет собой условную единицу, которая соответствует одному году жизни с абсолютным ее качеством. Используя показатель QALY, удастся объединить в одно целое количество и качество жизни при анализе результатов медицинского вмешательства. QALY позволяет сравнивать качество жизни, полученное от применения разных способов лечения одного и того же заболевания.

Таким образом, целью CUA является определение, какая альтернатива производит результат, наиболее удовлетворяющий пациента в пересчете на единицу стоимости, которая помогает планировать расходы [4, 19, 41].

«Готовность платить» (*willingness-to-pay*) представляет собой альтернативный способ количественной оценки полезности здоровья. Вместо того, чтобы измерять полезность по шкале в интервале от 0 до 1, как это делается в способе «стоимость – полезность», данный способ измеряет оценку полезности в деньгах. Выгодность программ оздоровления населения оценивают на основе совокупной суммы денег, которую готовы заплатить отдельные лица за достигнутое улучшение состояния здоровья.

Оценки «готовности платить» можно получить путем проведения опроса, анкетирования потребителей или прямого наблюдения за их поведением на рынке.

Математическое сравнение (описание) видов фармакоэкономического анализа представлено в таблице 1.

По данным литературы, частота современного использования CEA составляет 50%, CMA – 30%, CBA – 15% и CUA – 5% [16].

Фармакоэкономические исследования состоят из трех этапов. Первый включает анализ затрат, второй – определение результатов медицинского вмешательства, третий – сравнение результатов лечения и выбор метода экономического анализа для наиболее эффективного использования ресурсов (стоимости – эффективности, пользы или выгоды) [7, 41].

Стандартом для клинического исследования является выборочное контрольное испытание (RST – *radomised controller trial*) [29]. Основными характеристиками такого испытания являются:

- выбор пациентов по одинаковым критериям (возраст, пол, тяжесть заболевания);

Таблица 1

Математическое описание фармакоэкономических методов анализа

	cost– minimization analysis	cost- effectiveness analysis	Cost- benefit analysis	cost utility analysis
Формула	DCA-DCB или (DCA+ICA)-(DCB+ICB)	(DCA-DCB)/ (EA-EB) или [(DCA+ICA) – (DCB+ICB)]/ (EA-EB)	(BA-BB) – (DCA+ICA- DCB- ICB) или (BA-BB)/ (DCA+ICA-DCB- ICB)	(DCA-DCB)/ (UA-UB)
DCA – прямая стоимость по схеме лечения А, DCB - прямая стоимость по схеме лечения В, ICA – непрякая стоимость по схеме лечения А, ICB - непрякая стоимость по схеме лечения В, EA – действие на здоровье А, EB - действие на здоровье В, BA – выгода от А, BB – выгода от В, UA – польза от А, UB – польза от В.				

- произвольное распределение пациентов на группы лечения;

- оценка результатов лечения без информации, к какой группе относится пациент.

Выбор фармакоэкономических методов определяется особенностями изучаемого явления. Валидность результатов зависит от характера лечения, способа его проведения и методов оценки эффективности лечения.

Длительное и дорогое лечение хронического и широко распространенного заболевания А требует больших финансовых затрат государства, пациентов и их семей [2, 3, 17, 18]. Около 14 миллиардов долларов США тратится в мире в течение года на лечение больных бронхиальной астмой [26].

Общая стоимость лечения больных БА в Великобритании составила 120,7 млн. £, в том числе затраты на пособия по болезни - 15 млн. £ и потери за нерабочие дни - 5,7 млн. £. Об-

щие затраты на лечение больных БА составили в США - 6 млрд. \$, в Австралии - 460 млн. \$, в Испании – 2,4 млрд. \$, ФРГ - 2,5 млрд. \$ [26, 36].

Ежегодная стоимость лечения больных БА (табл. 2) в индустриальных странах составляет от 300 \$ до 1300 \$.

Расходы, связанные с БА, включают прямые и непрямые материальные затраты [8, 26, 32, 39, 42].

Прямые затраты на медицинское обслуживание, специализированную больничную помощь и лекарственную терапию сравнительно легко поддаются учету в денежном эквиваленте. В прямые расходы на БА большинство исследователей включает число амбулаторных визитов к врачу, вызовов скорой медицинской помощи, койко-дней в стационаре и реанимации [14, 21, 22, 39, 49]. В США прямые затраты в 1994 году на лечение больных БА составили

Таблица 2

Расходы на лечение одного больного БА в год

Страна	Расходы, \$ США		
	Общие	Прямые, %	Непрямые, %
Австралия [34, 35]	326-338	55-49	45-51
Великобритания [35, 39]			
Канада [8]	522	41	59
Россия [3, 22]	731	62	38
США [25]	520-561	70	30
Финляндия [8]	640	56	44
Франция [25, 39]	1881	35	65
ФРГ [8, 48]	837	58	42
Южный Уэльс [33]	1250	50	50
	513	68	32

6,108 млн. \$, в 1998 году – 7,365 млн. \$.

Реже учитывают не прямые расходы, которые могут составлять от 30 до 65% общих затрат в разных странах [22, 27, 47, 48]. Непрямые расходы на БА включают выплаты по больничным листам, пенсий по инвалидности, материальные потери на производстве и др.

Структура прямых расходов меняется в зависимости от тяжести течения болезни. При легкой форме БА на фармакотерапию одного больного в год расходуется 150 \$ США, при среднетяжелой – 173 \$ США, и при тяжелой – 292 \$ США [14].

Расходы на БА зависят от распространенности, тяжести заболевания, качества диагностики и лечения [22, 25, 42, 44, 45]. В российских городах Калуге и Самаре стоимость годового лечения одного больного БА при легком течении болезни составила 87 и 412 \$ США, а при тяжелой – 1478 и 2500 \$ США соответственно. У лиц с легкой степенью БА основная часть прямых расходов приходится на амбулаторное лечение, а у лиц с тяжелой степенью БА – на госпитальную и неотложную помощь [15, 21].

Фармакоэкономические исследования показали, что затраты на лечение БА ингаляционными формами глюкокортикостероидов окупаются снижением затрат на госпитальную неотложную помощь и повышением контроля над заболеванием [30, 40].

При анализе «стоимость-эффективность» часто проводят ретроспективный анализ затраченных средств за предшествующий исследованию период [27, 29, 37, 39].

P. Thomas et al. (1996) провели ретроспективный фармакоэкономический анализ историй болезни 310 канадских больных БА различной степени тяжести, получавших недокромил натрия в течение года и более. Критерием эффективности лечения было снижение уровня госпитализации и обращаемости в кабинет неотложной помощи. Оказалось, что применение этой группой больных недокромил натрия (ЛС базисной терапии), по сравнению с симптоматическим лечением, позволило сэкономить 34400 \$ США за счет уменьшения количества госпитализаций и вызовов скорой помощи примерно в 2 раза [46].

Важным критерием эффективности лечения БА является мониторинг пиковой скорос-

ти выдоха (PEF) [22, 47]. Возрастание PEF на 5% и более в неделю считается показателем успешного лечения. Число недель успешного лечения сопоставляют с общей продолжительностью лечения. Таким образом, была продемонстрирована более высокая эффективность флутиказона по сравнению с будесонидом [47].

БА помимо финансовых затрат влияет на качество жизни пациентов. Психосоциальное состояние необходимо учитывать при оценке эффективности программ лечения [41]. Измерение качества жизни используют для оценки эффективности фармакотерапии при БА [2, 10, 11, 17, 18, 24].

Снижению материальных затрат на лечение БА способствует глубокое понимание больными БА этиологии и патогенеза своего заболевания, правил противоаллергического режима, приобретение умений объективной оценки своего состояния, навыков пользования ингалятором, спейсером, пикфлоуриметром. Больные должны уметь проводить профилактику приступов астмы, разбираться в группах лекарственных средств и правильно их применять, владеть правилами дыхательной гимнастики, принципами диетотерапии и др. Для этого создано большое количество разнообразных обучающих программ. Проведенные в ФРГ исследования «стоимости-выгоды» (C. Trautner, 1993) обучающих программ для больных БА показали, что они приносят ежегодно 4280 DM чистой прибыли. На каждую вложенную в обучающие программы 1DM общество получило выгоду в 5 DM [48].

Методы фармакоэкономического анализа дополняют друг друга, и использование одного из них не исключает возможности использования других в этом же исследовании [23].

Для получения значимых и достоверных результатов фармакокинетических исследований следует наиболее полно учитывать не только прямые и не прямые расходы на лечение БА, но и нематериальные расходы при оценке качества жизни как меры эффективности лечения.

Таким образом, методология фармакоэкономического анализа дает оценку рентабельности капиталовложений в лечение больных БА, определяет приоритетность используемых методов, лекарственных средств и образовательных программ, хотя не решает полностью всех

проблем в принятии решений по расходованию ресурсов.

Внедрение эффективных программ лечения БА путем определения их выгод фармакоэкономическими методами снизит затраты на это заболевание. Отдельно взятый вид фармакоэкономического анализа не может объективно доказать предпочтительность того или другого медицинского вмешательства. Фармакоэкономические данные одной страны не всегда экстраполируются на другие страны [3, 19, 28], так как структура прямых и косвенных затрат существенно различаются.

Выводы

Приведенные данные свидетельствуют о том, что лечение БА весьма длительное и дорогое. Растет номенклатура современных противоастматических средств, разрабатываются новые методы лечения БА. Ограниченность денежных средств государства и большого для лечения БА настоятельно требуют повышения качества лечения, применения новых, действительно эффективных технологий доказательной медицины и одновременного уменьшения расходов на лечение и реабилитацию больных БА. Другими словами, в настоящее время необходимо оценивать лечебный процесс не только по результатам эффективности и безопасности, но и по критериям оценки экономической эффективности и безопасности терапии.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Ольбинская Л.И., Быков А.В. Клинические и экономические аспекты использования лекарственных препаратов // Клинич. фармакология и терапия.- 1997.- №6 (2).- С.83-85.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология.- 1996.- Приложение.- 165 с.
3. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (Формулярная система) М.1999 // Пульмонология. - 1999. - 41 с.
4. Виноградов А.В. Методы фармакоэкономического анализа // Фармаптека.-1994. - №2. - С.14, 23.
5. Кобина С.А., Семенов В.Ю. Введение в фармакоэкономику // Проблемы стандартизации в здравоохранении.- 1999.- №1.- С.39-48.
6. Корчагин В.П. Стоимость национального «груза болезней» в России в 1993-1997 гг. // Здравоохранение. - 1998. - №6. - С.25-32.
7. Кузнецов С.И. Фармакоэкономика: основные направления отечественных исследований // Проблемы стандартизации в здравоохранении.- 1999. - №4. - С.115.
8. Медников Б.Л. Экономические аспекты в пульмонологии // Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. А.Г. Чучалина.- М., 1998. - С. 501-510.
9. Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении: Инструкции по применению / МЗ РБ, ВГМУ; Сост. К.А. Мовчан, В.С. Глушанко, А.В. Плиш. - Минск, 2003. - 23 с.
10. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Минск, изд. «Высшая школа». - 1991. - 511 с.
11. Новиков Д.К., Доценко Э.А., Новикова В.И. Аллергическая и псевдоаллергическая бронхиальная астма. Москва-Витебск, 1997. - 336 с.
12. Розенсоу О.Л., Страчунский Л.С. Об унификации фармакоэкономических тераминов // Клинич. фармакол. и терапия.- 1997.- №6 (1).- С. 31-32.
13. Руководство по внедрению программы оценки использования лекарственных средств в лечебных учреждениях / Т. Мор, А. Быков, Э Савелли и др.- Арлингтон (Вирджиния).- М., 1997.- 52 с.
14. Фармакоэкономическая эффективность применения отечественных противоастматических средств / В.С. Ермаков, А.С. Соколов, В.П. Корчагин, А.Г. Чучалин // Пульмонология.- 1997.- №3.- С.65-70.
15. Филипп С., Томпсон Г. Что такое затратная эффективность? // Клинич. фармакол. и терапия.- 1999.- Т. 8 (1).- С. 51-53.
16. Чубарев В.Н. Фармацевтическая информация / Под ред. Акад. РАМН А.П. Арзамасцева. - М., Вилар-М, 2000.- С. 174-194.
17. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.- М., 1997.- Т.1.- 429 с., Т.2.-399 с.
18. Чучалин А.Г. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни больных: влияние бронхиальной астмы и аллергического ринита // Терапевт. арх. - 1998. - №9. - С.53-57.
19. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М.В. Аксентьева, П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов и др. М.: «Ньюдиамед», 2000.- 80 с.
20. Экономические аспекты бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин, Б.Л. Медников, О.Б. Медникова, А.Ю. Лапицкий // Проблемы стандартизации в здравоохранении.- 1999. - №4. - С.110.
21. Экономические аспекты бронхиальной астмы / Б.Л. Медников, О.Б. Медникова, С.А. Пиявский, А.Г. Чучалин // Сб. резюме 7 Национального конгресса по болезням органов дыхания.- М., 1997.- С. 75.
22. Экономические затраты, связанные с заболеваемостью бронхиальной астмой / Б.Л. Медников, О.Б. Медникова, С.А. Пиявский, А.Г. Чучалин // Терапевт арх.- 1997.- №8. - С.37-39.
23. A comparison of the cost - effectiveness of alternative prophylactic therapies in the treatment of adult asthma. / P.C. Booth, L.G. Capsey, C.G. Langdon, N.E.J. Wells // Br. J. Med. Econ. - 1995. - Vol. 8. - P. 65-72.
24. Barber B.L., Santanello N.C., Epstein R.S. Impact of the global on patient perceivable change in an asthma specific QOL questionnaire. // Qual Life Res. -1996. - Vol.5, №1. -

- P. 117-122.
25. Barnes P.J., Jonsson B., Klim J.B. The costs of asthma. // Eur. Reap. J. - 1996. - Vol.9. - P. 636-642.
26. Blaiss M.S. Pharmacoeconomics of asthma. // Asthma. - 2003. - Vol. 4. Suppl. - P. 59-66.
27. Cost effectiveness of an allergy consultation in the management of asthma. /C.R. Westley, B. Spiecher, L. Starr et al. // Allergy-Asthma-Proc. - 1997. - Vol.18, №1. - P. 15-22.
28. Cost effectiveness of salmeterol fluticasone combination product and budesonide in asthma patients in Germany. I. Becker, A. Kielbom, M.J. Price et al // Eur. Resp. J. - 1999. - Vol. 14, suppl. 30. - P. 124s.
29. Economic analysis of two structured treatment and teaching programs on asthma. /M. Neri, G.B. Mighori, A. Spanenell et al. // Allergy. - 1996. - Vol. 51, №5. -P. 313-322.
30. Impact of inhaled corticosteroids on acute asthma hospitalization in Sweden 1978 to 1991. /U.G. Gerdtham, P. Hertzman, B. Jonsson, B. Boman. // Med.Care. - 1996. - Dec. - Vol. 34, №12. - P. 1188-1198.
31. Johannesson M., Jonnson B. Economic evaluation in health care: Is there a role for cost-benefit analyses. // Health Policy. - 1991. - Vol.17. - P. 1-23.
32. Marks G.B. How to measure the cost of asthma management. // Int. J. Tuberc. And Lung Disease. - 1998. - Vol. 2, №1, suppl2. -P. 189.
33. Mellis C.M. The cost of asthma in New South Wales. // Med. J. Austr. - 1991. -Vol.155. - P. 522-528.
34. National Asthma Campaign. Report on the Cost of Asthma in Australia. -Melburn, 1993. - 60 p.
35. National Heart, Lung and Blood Institute National Asthma Education Program Expert Panel Report: guidelines for the diagnosis and management of asthma. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1991. -Vol. 88. -P. 455-534.
36. Nowak D., Volmer T., Wettengge R. Bronchial asthma - an economic evaluation. // Pneumologie. - 1996. - Vol.50. - P. 364-371.
37. O'Reilly J. Efficacy and cost of inhaled fluticasone propionate (via a metered -dose inhaler and spacer) compared to nebulized budesonide in adult asthmatics. // Eur. Respir. J. - 1996. - Vol.9, Suppi 23. - P. 535.
38. Payne S.L., Thwaites R.M.A., Collins N. Estimation of direct costs associated with asthma exacerbations treated in hospital in severe asthma from clinical trial data. // Pocter presentation, European Respiratory Society Congress, Berlin, September, 1997. - P. 4.
39. Pearson M.G., Johnson F.N. Pharmacoeconomic Aspects of Fluticasone Propionate in the Treatment of Asthma. // J. Rev. Contemp. Pharmacother. -1998. - Vol.9. - P. 591-599.
40. Price D.B., Appleby J.L. Fluticasone propionate: an audit of outcomes and cost- effectiveness in primary care // Respir. Med. - 1998. - Vol. 92. - P. 351-353.
41. Quality of life and Pharmacoeconomics. An Introduction. - / J.A. Cramer, B. Spilker. // J.A. Cram. Philadelphia: New York. - 1998. - 274 p.
42. Recommendations of the Panel on Cost - Effectiveness in Health and Medicine. / C. Milton, Ph.D. Weinstein, E. Joanna et al. // JAMA. - 1996. -Vol.276, №15. - P. 1253-1258.
43. Steinmetz K.O., Trautman M., Volmer T. Cost-effectiveness of fluticasone propionate (500 mg daily) via MD1 and budesonide (1200 mg daily) via Turbohaler in the treatemnt of steroid-neive patients with moderate asthma. 77 Eur. Respir. J. - 1997. - Vol.10, suppl 25. - P. 227s.
44. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. /M.A. Koopmanshap, F.F.H. Rutten, B.M. Ineveld, L. Roijen. // J. Health Econ. — 1995. -Vol.14. - P. 171-189.
45. The role of cost — effectiveness analysis in health and medicine for the Penel on Cost - Effectiveness in Health and Medicine. /L.B. Russell, M.R. Gold, J.E. Siegel et al. // JAMA. - 1996. - Vol.276, №14. - P. 1172-1177.
46. Thomas P., Ross R.N., Farrar J.R. A retrospective assessment of cost avoidance associated with the use of nedocromil sodium metered - dose inhaler in the treatment of patients with asthma. // Clinical Therapeutics. - 1996. - Vol.18. - P. 939-966.
47. Thwaites R.M.A., Kane K., Price M.J. The cost-effectiveness of inhaled fluticasone propionate and budesonide in the treatment of asthma in adults and children. Poster presentation. // Eur. Respir. Soc. Congress Berlin, Septembe 1997. - P.272.
48. Trauntner C., Richter B., Berger M. Cost-Effectiveness of a structured reatment and teaching program on asthma. // Eur. Respir. J. — 1993. - Vol.6, №10. - P. 485-91.
49. Use of pharmacy and medicals claims database to document cost centers for 1993 annual asthma expenditures. / D.A. Stempel, E.C. Hedblom, J.E. Durcanin - Robbins, L.L. Sturm. // Arch. - Fam. - Med. - 1996. - Vol.5, №1. - P. 36-40.

Поступила 08.09.2004 г.

Принята в печать 09.12.2004 г.

**Издательство Витебского государственного
медицинского университета**

Крылов Ю.В. Введение в патологическую анатомию: курс лекций. — Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. — 186с.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

ЮХНОВЕЦ А.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра госпитальной терапии*

Резюме. Цель статьи – изложение современных представлений о диагностике и лечении аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Актуальность темы связана с необходимостью формирования единых подходов к рассматриваемым в данной работе вопросам. Аутоиммунным тиреоидитом страдают примерно 3-4% населения. АИТ обнаруживается примерно у 20% женщин пожилого возраста. В последние годы клиницисты многих стран отмечают увеличение числа больных АИТ среди детей и подростков. В настоящее время в постановке диагноза аутоиммунного тиреоидита ведущую роль играет констатация гипотиреоза, наличие в крови высоких титров антитиреоидных антител и характерных признаков при ультразвуковом исследовании щитовидной железы. Определённое значение в диагностике АИТ имеет цитохимический анализ лейкоцитов периферической крови, в которых определяется повышение количества гликогена, уровня липидов, активности щелочной и кислой фосфатаз и снижение содержания катионных белков. Основным методом лечения АИТ является приём тиреоидных гормонов (левотироксин, 1,6-1,8 мкг/кг/сутки, внутрь) с заместительной целью. Назначение глюкокортикоидных препаратов и оперативное лечение при АИТ являются нецелесообразными и проводятся лишь по строгим показаниям.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, диагностика, лечение.

Abstract. The aim of this article is to present modern data about diagnosis and therapy of autoimmune thyroiditis (AIT). The importance of the theme is connected with necessity to form common approaches to problems considered in this paper. 3-4% of population suffer from autoimmune thyroiditis. AIT is detected in 20% of elderly women. Lately physicians of many countries note the increase of AIT morbidity among children and teenagers. Nowadays the confirmation of hypothyroidism, high titers of antithyroid antibodies and specific ultrasonic features have the main value for AIT diagnosis. Cytochemical analysis of peripheral blood leukocytes with increased glycogen and lipids amount, acid and alkaline phosphatases activity and decreased cationic proteins level is of certain importance. The main method of AIT therapy is intake of thyroid hormones (L - thyroxine, 1,6-1,8 mkg/kg/d, per os) with replacing aim. There is no purpose to treat AIT with glucocorticoids and surgically, and these methods should be applied only on strict indications.

Аутоиммунный тиреоидит (хронический лимфоматозный тиреоидит, тиреоидит Хасимото) – это хроническое воспалительное заболевание щитовидной железы аутоиммунного генеза, заканчивающееся нарушением её функции, морфологическим субстратом которого является обширная лимфоидная инфильтрация [1, 6, 9].

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) чаще встречается у женщин в возрасте 40-50 лет [17,

18]. Соотношение женщин и мужчин с диагнозом АИТ составляет 4-15:1 [1, 6]. Аутоиммунным тиреоидитом страдают примерно 3-4% населения, причём с возрастом число больных увеличивается [2]. Аутоиммунный тиреоидит обнаруживается примерно у 20% женщин пожилого возраста [17]. В то же время, по данным эпидемиологических исследований, распространённость гипотиреоза в Великобритании составляет 7,8% среди мужчин старше 60 лет [15], а среди женщин старше 60 лет колеблется от 3,3% [16] до 20,5% [15]. Частота клинически выраженных форм АИТ составляет 1% [18]. Распространённость носительства антити-

реоидных антител достигает 26% у женщин и 9% у мужчин [16]. Риск развития гипотиреоза у женщин с изолированным повышением титров антител к структурным компонентам щитовидной железы (ЩЖ) без нарушения её функции составляет от 2,1 до 5 % в год [16, 17]. В последние годы клиницисты многих стран отмечают увеличение числа больных аутоиммунным тиреоидитом среди лиц молодого возраста, особенно среди детей и подростков [5]. Распространённость АИТ у детей колеблется от 0,1 до 1,2% [13].

Диагностика. Клинически различают гипертрофическую, атрофическую, фокальную (очаговую) и латентную формы аутоиммунного тиреоидита [6].

При гипертрофической форме АИТ больные жалуются на увеличение щитовидной железы, затруднение при глотании, слабость, чувство сдавления шеи. При осмотре определяется диффузная гиперплазия щитовидной железы. При пальпации она плотная, имеет дольчато-эластичную консистенцию, не спаяна с кожей. По мере прогрессирования заболевания плотность железы увеличивается, возможно появление её бугристости, симптома качания (при пальпации одной доли покачивается другая). Болезненность щитовидной железы бывает при сочетании с подострым тиреоидитом. У 5% больных гипертрофической формой наблюдается гипертиреоз, что даёт картину так называемого «хаситоксикоза». Больных беспокоят сердцебиение, чувство жара, потливость, похудание, раздражительность. «Хаситоксикоз» имеет свои особенности: 1) протекает волнообразно, с периодами ухудшения и улучшения; 2) тиреотоксикоз поддаётся лечению лучше, чем при диффузном токсическом зобе (ДТЗ); 3) характерно наличие офтальмопатии; 4) наблюдается обычно в начале заболевания; 5) рецидивы гипертиреоза провоцируются острыми респираторными инфекциями, психическими и физическими перегрузками, беременностью, родами, абортами. В дальнейшем постепенно развивается гипотиреоз, проявляющийся жалобами на вялость, сонливость, зябкость, запоры, ухудшение памяти, выпадение волос, нарушение половых функций, наличием охриплости голоса, отёчностью лица, повышением веса

тела, пастозностью, сухостью и шелушением кожи, брадикардией, анемией, повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и снижением трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) в крови [6].

Щитовидная железа при атрофической форме АИТ не прощупывается. При этом определяется клиника гипотиреоза. Атрофическая форма развивается постепенно, в течение десятилетий. При этом возможна галакторея - аменорея в связи с избытком тиреолиберина [6].

Фокальная (очаговая) форма АИТ характеризуется поражением одной доли, которая становится маленькой и плотной. Пункционная биопсия выявляет в этой доле признаки аутоиммунного тиреоидита [6].

При латентной форме АИТ выявляются лишь иммунологические признаки заболевания без клинических проявлений. Размеры щитовидной железы нормальные. Латентная форма часто сочетается с узловым зобом.

В зависимости от функционального состояния щитовидной железы при любой форме аутоиммунного тиреоидита может быть эутиреоз, гипертиреоз (редко) или гипотиреоз [6].

АИТ имеет доброкачественное течение. Однако возможно сочетание АИТ и рака щитовидной железы. Исключительно редко встречаются аденокарциномы и лимфомы щитовидной железы (10-15%) на фоне АИТ [1].

В настоящее время в постановке диагноза аутоиммунного тиреоидита ведущее значение имеют констатация гипотиреоза, наличие в крови высоких титров антитиреоидных антител и характерных признаков при ультразвуковом исследовании щитовидной железы.

В общем анализе крови возможны лимфоцитоз, моноцитоз, лейкопения [5] и увеличение СОЭ. При биохимическом исследовании крови при наличии гипотиреоза обнаруживается увеличение содержания холестерина, липопротеинов, триглицеридов. Иммунологическое исследование крови позволяет выявить повышение количества и активности Т-хелперов и Т-киллеров при снижении количества Т-супрессоров, повышение уровня иммуноглобулинов.

При ультразвуковом исследовании ЩЖ обнаруживается неравномерность её структуры с наличием гипоехогенных участков или узлов без капсулы. Кардинальным признаком

АИТ является диффузное снижение эхогенности ткани [7]. Следует помнить, что метод УЗИ не позволяет дифференцировать аутоиммунный тиреоидит и диффузный токсический зоб, т. к. при ДТЗ также имеется диффузное снижение эхогенности. Поэтому заключение УЗИ щитовидной железы должно содержать лишь констатацию факта наличия диффузной гипоехогенности ткани, характерного для аутоиммунного заболевания щитовидной железы, но не содержать в себе диагноза АИТ или ДТЗ. При гипертрофической форме АИТ УЗИ выявляет увеличение объема щитовидной железы. При атрофической форме АИТ при УЗИ щитовидной железы выявляется очень незначительный объем гипоехогенной ткани (обычно менее 3 см³).

Чрескожная аспирационная тонкоигольная биопсия щитовидной железы производится под контролем УЗИ. Пунктировать следует 3-4 участка железы. В биоптате определяются плазмноклеточная и лимфоидная инфильтрация, причём соотношение лимфоцитов с мелкими (до 8 микрон) и крупными (более 8 микрон) ядрами снижено до 4,5 при норме не меньше 7; оксифильные клетки Ашкенази-Гюртеле (большие эпителиальные оксифильные клетки).

Цитологическое исследование биопсийного материала при АИТ позволяет обнаружить многочисленные лимфоидные клетки разной степени зрелости (светлые бластные элементы отражают центры размножения), плазмциты, «пёстрый» состав хронического лимфоидного инфильтрата (макрофаги, гистиоциты, реже нейтрофилы, гигантские многоядерные клетки типа клеток инородных тел), В - клетки (разрозненные, в виде рыхлых структур, иногда очень полиморфные), небольшое число клеток фолликулярного эпителия, войлокоподобные структуры (фрагменты частично разрушенных клеток, расположенных в нитчато - волокнистом субстрате), элементы фиброзной ткани. В зависимости от гистологического варианта заболевания компоненты цитограммы могут быть представлены в различных соотношениях. При особых вариантах цитологической картины (преобладание одного из компонентов - лимфоидного, В - клеточного, фолликулярного, воспалительного, фиброзного) важное значение приобретают клинические, лабораторные и

эхографические данные [3]. При типичной клинике АИТ, характерных УЗИ - данных, высоких титрах антитиреоидных антител, отсутствии подозрения на злокачественное заболевание щитовидной железы пункционную биопсию можно не производить [1].

Радиоизотопное сканирование щитовидной железы с технецием или радиоактивным йодом обнаруживает увеличение её размеров (при гипертрофической форме), нечёткость контуров, изменение формы (в норме - форма «бабочки», при АИТ - в виде капли), неравномерный захват радиофармпрепарата с участками сниженного накопления, отсутствие интенсивного захвата в центре [6]. Иногда визуализируется одиночный холодный узел. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой может быть нормальным, пониженным или повышенным. Следует отметить, что сцинтиграфия ЩЖ и проба с поглощением радиоактивного йода при подозрении на АИТ имеют небольшое диагностическое значение. Однако ценность результатов этих проб возрастает, если в щитовидной железе обнаружен одиночный узел или если увеличение ЩЖ продолжается, несмотря на лечение тиреоидными гормонами. В этих случаях проводят тонкоигольную биопсию узла или увеличивающегося участка, чтобы исключить новообразование [10].

При исследовании содержания в крови антитиреоидных антител наиболее важно определять антитела к тиреоидной пероксидазе. Часто выявляются также антитела ко II коллоидному антигену. Этот антиген является нейодированным белком коллоида и отличается от тиреоглобулина. При ДТЗ он встречается очень редко. У 10% больных обнаруживаются антитела к рецепторам тиреотропного гормона. С целью диагностики АИТ рекомендуется одновременно определять антитела к тиреоглобулину и микросомальной фракции [6]. Хотя существует мнение, что с позиций диагностики и экономической выгоды определение Ат к Тг вряд ли оправдано. В одном из исследований было показано, что среди всех больных, позитивных по тиреоидным антителам, только Ат к ТПО определяются в 64% случаев, а только Ат к ТГ - в 1% [14]. Таким образом, распространённая практика определения обоих видов антител не прибавляет анализу диагностической ценности,

а лишь увеличивает расходы [14].

При радиоиммунологическом исследовании гормонального статуса в стадии гипертиреоза повышено содержание в крови T_3 , T_4 ; при снижении функции щитовидной железы увеличивается содержание тиреотропина (наиболее ранний признак гипотиреоза), снижается уровень T_3 , T_4 . Повышение уровня ТТГ свыше 5 МЕ/л при нормальной концентрации свободного T_4 расценивается как субклинический гипотиреоз, а повышение уровня ТТГ при снижении уровня свободного T_4 - как манифестный гипотиреоз. Развитие гипотиреоза на ранних стадиях может быть подтверждено пробой с внутривенным введением 200 мкг тиреолиберина, при которой на 30-й минуте наблюдается резкий подъём уровня тиреотропного гормона, в два и более раза превышающий физиологическую реакцию тиреотропина на фармакологическую нагрузку [5]. У больных с эутиреоидным состоянием содержание в крови T_3 , T_4 , ТТГ нормальное.

При АИТ может повышаться уровень содержания пролактина в крови [6].

Определённое значение в диагностике АИТ имеют изменения цитохимических показателей лейкоцитов периферической крови. Цитохимический анализ лейкоцитов капиллярной крови у больных АИТ выявляет повышение количества гликогена, уровня липидов, активности щелочной и кислой фосфатаз и снижение содержания катионных белков [11, 12]. Увеличение содержания в лейкоцитах гликогена и липидов при АИТ обусловлено необходимостью адекватного обеспечения фагоцитоза. Повышение активности щелочной фосфатазы указывает на активацию глюконеогенеза и синтетических процессов в клетке. Кислая фосфатаза характерна для молодых гранулоцитов, выполняет метаболическую функцию в лейкоцитах и может служить в качестве показателя напряжения внутриклеточных процессов. Функция лизосом, для которых свойственно наличие кислой фосфатазы, связана с процессом саморазрушения и дегенерации, находящихся в основе цитопатогенетического эффекта патологического процесса. Повышение активности этого фермента позволяет обеспечить усиление процесса фагоцитоза. Возрастание активности кислой фосфатазы служит признаком ускорения ката-

болических процессов и выраженности иммуннопатологических реакций при аутоиммунном тиреоидите. Снижение содержания катионных белков в лейкоцитах при АИТ можно связать с их выходом из клеток в результате действия на лейкоциты иммунных комплексов, которые дестабилизируют лизосомальные и клеточные мембраны, что обуславливает подавление защитных свойств микрофагов.

Аутоиммунный тиреоидит - это клинический диагноз, устанавливаемый на основе совокупности клинических признаков и результатов инструментального и лабораторного исследования. Ни один из методов, даже самый информативный, сам по себе не позволяет диагностировать АИТ. Чем больше у пациента имеется клинических, инструментальных и лабораторных признаков заболевания, тем больше вероятность наличия АИТ [8].

В 2003 году Российской ассоциацией эндокринологов предложены клинические рекомендации по диагностике аутоиммунного тиреоидита у взрослых [4]:

1. Диагноз АИТ не может быть поставлен только на основании данных пальпации щитовидной железы, а также обнаружения увеличения или уменьшения её объема.

2. «Большими» диагностическими признаками, сочетание которых позволяет поставить диагноз АИТ, являются первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический); наличие антител к ткани щитовидной железы и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.

3. При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер.

4. При выявлении гипотиреоза (субклинического или манифестного) диагностика АИТ позволяет установить природу снижения функции щитовидной железы, но практически не отражается на тактике лечения, которое подразумевает заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов.

5. Пункционная биопсия щитовидной железы для подтверждения диагноза АИТ не показана. Её преимущественно производят в рамках диагностического поиска при узловом зобе.

6. Исследование динамики уровня циркулирующих антител к щитовидной железе с це-

лью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения.

Лечение. Основным методом лечения АИТ является приём тиреоидных гормонов (левотироксин, 1,6-1,8 мкг/кг/сутки, внутрь). Цель лечения - устранение гипотиреоза (если он имеет место) и уменьшение размеров щитовидной железы при выраженной гипертрофической форме, особенно при наличии дисфагии и других неприятных ощущений. Механизм положительного терапевтического действия тиреоидных препаратов обусловлен повышением концентрации в крови тироксина и трийодтиронина, что тормозит синтез и выброс тиреотропного гормона и прекращает его пролиферативное влияние на ЩЖ; снижением продукции антитиреоидных антител, повышением функции Т-лимфоцитов - супрессоров; устранением клинических и субклинических признаков гипотиреоза.

Заместительная терапия левотироксином эффективна почти всегда. Лишь у небольшого числа больных с гипертрофической формой АИТ не происходит регрессия гиперплазии щитовидной железы. Лечение даёт наилучшие результаты в тех случаях, когда клинически выраженный гипотиреоз уже имеется к моменту установления диагноза или если увеличение щитовидной железы началось недавно. Эффективность лечения оценивают не ранее чем через 3-6 месяцев. Если на фоне заместительной гормональной терапии размеры ЩЖ не уменьшаются, то повышение дозы левотироксина скорее всего не приведёт к регрессии гиперплазии щитовидной железы. Увеличивать дозу левотироксина имеет смысл только в том случае, когда уровень ТТГ остаётся повышенным. Следует подчеркнуть, что больные АИТ с гипотиреозом нуждаются в пожизненной заместительной терапии тиреоидными гормонами.

Мнения о целесообразности использования тиреоидных гормонов у больных АИТ с гипертрофической формой и эутиреозом расходятся. Невозможно заранее предсказать, у кого из эутиреоидных больных АИТ в будущем разовьётся гипотиреоз, и у кого из больных размеры ЩЖ будут увеличиваться. Риск гипотиреоза у больных с нормальным общим T_4 и по-

вышенным ТТГ составляет 2-4% в год; поэтому лечение всех таких больных тиреоидными гормонами оправдано. Если же уровень ТТГ нормальный, то назначать тиреоидные гормоны необязательно (если только больной не испытывает неприятных ощущений или не озабочен своей внешностью) [10].

В 2003 году Российской ассоциацией эндокринологов предложены клинические рекомендации по лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых [4]:

1. В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в щитовидной железе (препараты гормонов щитовидной железы, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез и т. д.), доказавшие свою эффективность.

2. При манифестном гипотиреозе (повышение уровня ТТГ и снижение уровня T_4) показана заместительная терапия левотироксином в средней дозе 1,6 - 1,8 мкг на 1 кг массы тела пациента. Критерием адекватности указанной терапии является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

3. При субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем T_4 в крови) рекомендуется следующее:

3.1) повторное гормональное исследование через 3-6 месяцев с целью подтверждения стойкого характера нарушения функции щитовидной железы; если субклинический гипотиреоз выявлен во время беременности, терапия левотироксином в полной заместительной дозе назначается немедленно;

3.2) заместительная терапия левотироксином показана при стойком субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в крови более 10 мМЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ в пределах 5-10 мМЕд/л); у лиц старше 55 лет и при наличии сердечно - сосудистых заболеваний заместительная терапия левотироксином проводится при хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне приёма препарата;

3.3) критерием адекватности заместительной терапии субклинического гипотиреоза является стойкое поддержание нормального уров-

ня ТТГ в крови.

4. При выявлении у женщин, планирующих беременность, антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков АИТ необходимо исследовать функцию щитовидной железы (уровень ТТГ и свободного T_4 в крови) перед наступлением зачатия, а также контролировать её в каждом триместре беременности.

5. Назначение препаратов левотироксина при АИТ (наличие антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии) без нарушения функции щитовидной железы (нормальный уровень ТТГ в крови) нецелесообразно. Оно может обсуждаться лишь в относительно редких случаях значительного увеличения щитовидной железы, вызванного АИТ.

6. Физиологические дозы йода (около 200 мкг/сутки) неспособны индуцировать развитие гипотиреоза и не оказывают отрицательного влияния на функцию щитовидной железы при уже существующем гипотиреозе, вызванном АИТ.

7. При назначении больным АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг в день), следует помнить о возможном риске манифестации гипотиреоза (или повышении потребности в тиреоидных гормонах при субклиническом и манифестном гипотиреозе) и контролировать функцию щитовидной железы.

Длительное время считалось, что при АИТ необходимо назначать препараты тиреоидных и глюкокортикоидных гормонов в расчёте на их способность тормозить аутоиммунные процессы в результате иммуносупрессивной способности последних. Но практические результаты показали неэффективность назначения глюкокортикоидов при АИТ, так как их иммуносупрессивный эффект проявляется только при относительно высоких дозах и длительном применении. При этом вероятно развитие серьёзных побочных эффектов. После отмены препарата иммуносупрессивный эффект прекращается. Поэтому назначение глюкокортикоидов при АИТ должно быть строго обосновано. Лечение глюкокортикоидными препаратами назначается с противовоспалительной целью и проводится на фоне продолжающегося лечения ти-

реоидными гормонами, если наблюдается редкая форма АИТ с болевым синдромом и острыми воспалительными явлениями (при сочетании аутоиммунного и подострого тиреоидита). Начальная доза преднизолона составляет 30-40 мг в сутки и уменьшается на 5 мг каждые 10-12 дней. Общая длительность лечения составляет 2,5-3 месяца [1]. Глюкокортикоидные препараты используются, когда имеется сочетание аутоиммунного тиреоидита с другими аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка и др.), при которых применение этих лекарственных средств является основным методом терапии.

Сообщалось об эффективности глюкокортикоидов в случаях быстро растущего зоба с симптомами сдавления возвратного гортанного нерва. Это осложнение наблюдается редко, но если всё же решено применить глюкокортикоиды, то их приём должен быть кратковременным, поскольку длительная глюкокортикоидная терапия даёт тяжёлые побочные эффекты [10].

При явлениях «хаситоксикоза» назначают тиреостатики (тиамазол, мерказолил) в дозе 10-15 мг/сутки до устранения явлений гипертиреоза, β -адреноблокаторы (обзидан, анаприлин) в дозе 40-80 мг/сутки [5].

Показаниями к оперативному лечению при АИТ являются: 1) большие размеры ЩЖ со сдавлением возвратного гортанного нерва, трахеи и магистральных сосудов; 2) редкие болезненные формы АИТ, не поддающиеся консервативной терапии. Проводится тотальная струмэктомия. После операции больным назначается пожизненная терапия тиреоидными препаратами в оптимальных дозах, вызывающих эутиреоидное состояние [1].

Литература

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 582 с.
2. Болезни щитовидной железы. Пер. с англ./Под ред. Браверманна Л.И. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
3. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С. и др. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы. //Пробл. эндокринологии. – 2002. – №2. – С. 6-13.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.Л. и др. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. //Проблемы эндок

- ринологии. 2003. - Т.49, №6. - С. 51.
5. Справочник по клинической эндокринологии./Холодова Е.А., Бойко Ю.Н., Гиткина Л.С. и др.; Науч. ред. и сост. Холодова Е.А. – Мн.: Беларусь, 2004. – 542 с.
 6. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Практическое руководство: В 3 т. - Витебск, 1998. - Т.2. - 576 с.
 7. Петунина Н.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении (лекция) // Пробл. эндокринолог. - 1997. - №4. - С. 30-35.
 8. Петунина Н.А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита // Пробл. эндокринолог. - 2002. - № 6. - С. 16-21.
 9. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу (по материалам I Всероссийской конференции “Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы”) // Пробл. эндокринолог. - 2001. - № 4. - С. 7-13.
 10. Эндокринология./Под ред. Лавина Н. Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. - 1128 с.
 11. Юхновец А.А. Цитохимические показатели лейкоцитов периферической крови при заболеваниях щитовидной железы.//Вестник ВГМУ. - 2003. – Т.2., №3. - С. 71-78.
 12. Юхновец А.А. Цитохимическое исследование лейкоцитов периферической крови в дифференциальной диагностике заболеваний щитовидной железы // Медицинские новости. - 2004. - № 3. - С. 78-81.
 13. Iwatani Y.; Amino N.; Miyai K. Peripheral self-tolerance and autoimmunity: the protective role of expression of class II major histocompatibility antigens on non-lymphoid cells / / Biomed-Pharmacother. – 1989. - Vol. 43(8). - P. 593-605.
 14. Nordyke R.A., Gilbert F.I., Miyamoto L.A., Fleury K.A. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto’s thyroiditis // Arch Int Med. – 1993. – Vol. 153. - P. 862-865.
 15. Parle J.V., Franklyn J.A.; Cross K.W. et al. Assessment of a screening process to detect patients aged 60 years and over at high risk of hypothyroidism // Br J Gen Pract. – 1991. - Oct; Vol. 41 (351). - P. 414-416.
 16. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G., French J.M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. //Clin Endocrinol. – 1995. - Vol. 43. - P. 55–68.
 17. Volpe R. Autoimmune diseases of the endocrine system // CRC, Boca Raton. – 1990. - P. 1-364.
 18. Weetman A.P. Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis // Clin Endocrinol Oxf. – 1992. - Vol. 36 (4). - P. 307-323.

Поступила 01.09.2004 г.

Принята в печать 09.12.2004 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Дивакова Т.С. **Курс лекций по акушерству и гинекологии: курс лекций.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 313с.

Кабанова С.А. **Обезболивание в стоматологии: курс лекций.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 77 с.

Логвиненко С.М. **Избранные вопросы токсикологии экстремальных состояний: курс лекций.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 412 с.

Kuntsevich Z.S. **Study Guide on General Chemistry: учебно-методическое пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 68 с.

Глушанко В.С., Плиш А.В. **Медико-социальная экспертиза: учебно-методическое пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 103с.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАЛЛООСТЕОСИНТЕЗА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

САЦКЕВИЧ Д.Г.

Белорусский НИИ травматологии и ортопедии, г. Минск

Резюме. История остеосинтеза позвоночника прошла долгий путь от самых простых способов проволочной фиксации до современных технологий внутрителовой винтовой стабилизации. Как следствие, в настоящее время транспедикулярная методика рассматривается как стандарт дорсального металлоостеосинтеза поясничного отдела позвоночника. Технология экстрапедикулярной винтовой фиксации, предложенная в эксперименте в 1993 г. М. Dvorak и применяющаяся с 1995 года в клинике БелНИИТО, может являться альтернативной методикой стабилизации при повреждениях грудного отдела позвоночника.

Ключевые слова: грудной отдел позвоночника, транспедикулярная винтовая фиксация, экстрапедикулярная винтовая фиксация.

Abstract. The history of the osteosynthesis of the thoracic spine has gone through the long way from the most primitive ways of the wire fixation to the modern technology of the internal body screw stabilization. As a result the transpedicular screw fixation is regarded at present time as a standard procedure of the dorsal metallosteosynthesis of the thoracic spine. The technology of the extrapedicular screw fixation, that was experimentally developed by M. Dvorak in 1993 and since 1995 applied in a clinic of BelNIITO can be an alternative method of stabilization of the thoracic spine injuries.

Проблема лечения пострадавших с нестабильными повреждениями позвоночника остается актуальной до настоящего времени. Повышенный интерес нейрохирургов к указанной патологии обусловлен прежде всего недостаточной эффективностью традиционных методов лечения и связанными с этим значительными экономическими затратами (длительность стационарного лечения, большие сроки временной нетрудоспособности и тяжесть инвалидности пострадавших).

Повреждения грудного отдела, по литературным источникам, составляют 15-40% от всех травм позвоночного столба [1,3,7]. При этом преобладают перелома-вывихи и оскольчатые переломы тел позвонков, сочетающиеся с повреждением спинного мозга в различной степени у 70-80% пострадавших. Для данной категории больных характерны парезы и параличи нижних конечностей, а также грубые вегетативные и трофические нарушения в виде про-

лежней и тяжелых расстройств функций тазовых органов, являющихся источником септических состояний.

Первоочередной задачей лечения больных с нестабильными повреждениями грудного отдела является своевременная и полноценная декомпрессия спинного мозга и восстановление опорности позвоночника с целью ранней активизации больных в послеоперационном периоде и улучшения качества их жизни.

До середины XIX века преобладали консервативные методы лечения повреждений позвоночника. Высокая частота неудовлетворительных результатов (до 60 %), тяжелые гипостатические осложнения и длительные сроки лечения способствовали развитию вертебральной хирургии и поиску эффективных методов оперативных вмешательств.

Известно, что вертебрология находится на стыке двух специальностей – нейрохирургии и травматологии. Поэтому в комплексе полноценного хирургического лечения пострадавших с травмой позвоночника должны присутствовать декомпрессионный (устранение компрессии

спинного мозга, восстановление ликвородинамики), репозиционный (восстановление правильных анатомических взаимоотношений в поврежденных сегментах) и стабилизационный этапы (создание возможности для формирования полноценного костного блока с использованием различных конструкций и имплантатов). На протяжении уже более 100 лет продолжается поиск эффективных технологий металлоостеосинтеза поврежденного отдела позвоночника.

В зависимости от типа и характера применяемых конструкций можно выделить следующие этапы развития дорсального металлоостеосинтеза позвоночника:

1. Фиксация проволокой;
2. Фиксация металлическими стяжками;
3. Фиксация металлическими пластинами;
4. Фиксация дистракторами, контракторами;
5. Транспедикулярная винтовая фиксация.

Внутренняя дорсальная фиксация проволокой

В 1886 году В. Wilkins впервые фиксировал серебряной проволокой остистые отростки двух позвонков (Th_{12} и L_1) при лечении вывиха одного из них у ребенка 6 дневного возраста [6]. Затем, в 1891 году, В. Hadra успешно применил шов остистых отростков при переломе в шейном отделе позвоночника. В 1895 году А. Chipault предложил связывать дужки позвонков восьмьюобразными проволоочными швами [6]. Однако дальнейшие попытки применения металлической проволоки как средства фиксации заканчивались неудачно: отмечалась высокая частота нагноений послеоперационной раны. Причины стали ясны позднее, когда были определены требования к качеству имплантируемых конструкций.

В 1942 году А. William и М. Rogers впервые применили проволоочный шов через отверстия в остистых отростках смежных позвонков с благоприятным исходом лечения [12]. В 1952 году V. Novak предложил связывать остистый отросток поврежденного позвонка с поперечными отростками вышележащего [14]. В связи с тем, что проволоочная фиксация является относительно простым способом оперативного лечения, она получает широкое распространение и применяется до настоящего времени вне-

которых клиниках. Модификации ее различны: от двойных петель и цепи до пружин N. Weiss с динамической фиксацией, металла «с памятью формы». Методика спондилодеза постепенно развивается в сторону усложнения способов проведения проволоки и количества фиксируемых сегментов.

Однако применение проволоочного шва при лечении нестабильных повреждений позвоночника часто приводило к резорбции костной ткани, прорезыванию проволоки и ее миграции, наблюдался высокий процент нагноений. С целью устранения этих недостатков производились попытки заменить ее лавсановой или полимерной лентой, которая также не обеспечивала необходимую стабильность, особенно в грудном и поясничном отделах позвоночника. Указанные обстоятельства ограничили применение проволоочной фиксации только в шейном отделе при вывихах и подвывихах позвонков.

Внутренняя дорсальная фиксация металлическими стяжками

В 1959 году F. Zadik впервые применил в клинической практике фиксатор-стяжку, состоящую из двух Г-образных крючков, соединенных в виде рамы [22]. Использование данного устройства позволило перераспределить нагрузку на поврежденный позвонок вследствие создаваемой компрессии задних его структур. В 1960 году G. Weisflog предложил более простой фиксатор, состоящий из одного резьбового стержня с двумя крючками, однако имплантат остался таким же массивным [22]. В 1961 году Э.А. Рамих разработал более простую конструкцию стяжки и совместно с Я.Л. Цивьяном (1961 – 1976) провел клиническую апробацию указанного фиксатора, состоящего из двух крючков с разноименной резьбой и втулки, вращением которой достигалась необходимая компрессия (рис. 1) [8]. Первые положительные результаты послужили основанием для разработки и внедрения в клиническую практику других усовершенствованных стяжек, в том числе с использованием не только остистых отростков, но и дужек позвонков (С.С. Ткаченко (1968), М.Ф. Дуров (1973), Г.Д. Никитин (1973), М.Я. Богданович (1976), Е.А. Давыдов (1996)).

Однако впоследствии выяснилось, что при использовании стяжек в грудном отделе позвоночника часто происходило соскальзыва-

ние крючков с верхних остистых отростков и раскручивание втулок. Прошивание втулки и усиление фиксации верхнего крючка с помощью шпонки, проведенной поперечно через отверстие в остистом отростке, также не позволили получить необходимую стабильность. В результате применения фиксаторов-стяжек при нестабильных переломах позвоночника часто отсутствовала возможность восстановления правильных анатомических взаимоотношений в поврежденных сегментах, как следствие – полноценной реконструкции позвоночного канала.

А использование их после выполненной ламинэктомии было чревато усугублением неврологической симптоматики. В связи с чем, дальнейшее клиническое применение стяжек было ограничено только хирургическим лечением компрессионных переломов, что позволяло рано активизировать больных.

Внутренняя дорсальная фиксация металлическими пластинами

Впервые дорсальный металлоостеосинтез пластинами был осуществлен F. Holdsworth и H. Hardy в 1953 году [6,20]. С этой целью были использованы параллельные пластины, прикрепленные винтами к остистым отросткам позвонков. В 1954 году аналогичную фиксацию выполнил C. Cullen, а в 1956 году – M. Howorth [6,20]. В 1966 году впервые в России остеосинтез пластинами провел А.В. Каплан. В дальнейшем, в течение нескольких десятков лет наблюдалось массовое увлечение применением параллельных пластин при металлоостеосинтезе позвоночника. Было предложено несколько их разновидностей, в том числе с использованием вместо пластин длинных стержней: пластины Вильсона-Каплана (ЦИТО, 1963) [5], пластины Харьковского НИИОТ тип №1 и №2 (1977, 1979) [1], реечные фиксаторы (1988), стержни E. Luque (1980), упругие стержни ЦИТО (1986), стержневая система А.К. Дулаева (1994) [2], пластины БелНИИТО (рис. 1).

К наиболее существенным недостаткам указанных конструкций можно отнести невысокую жесткость фиксации поврежденных сегментов, а также низкие репозиционные возможности. Вследствие значительной длины имплан-

тата возникает необходимость в больших кожных разрезах, и как следствие – фиксации значительного числа позвоночных сегментов. В результате костной резорбции вокруг винтизм прогрессированием травматической деформации позвоночника. Данная технология металлоостеосинтеза требует длительного постельного режима в послеоперационном периоде (до 2 – 3 месяцев) с обязательным использованием в дальнейшем гипсовых или жестких корсетов до 6-8 месяцев.

Дорсальная фиксация контракторами и дистракторами

Стремление вертебрологов к созданию более жестких фиксаторов и возможности производить необходимую интраоперационную репозицию поврежденных позвоночных сегментов послужили стимулом к разработке особой группы имплантатов: контракторов и дистракторов. Контракторы создают напряжения сжатия в заднем опорном комплексе. Они противодействуют растягивающим усилиям, но не сопротивляются сжимающим и ротационным. К ним относятся: контракторы Harrington (1978) [12], Г.П. Салдуна, БелНИИТО «Медбиотех» [4] и др.

Дистракторы – стержневые конструкции, создающие растягивающие усилия в заднем опорном комплексе, но не препятствуют растягивающим и ротационным напряжениям. Наиболее распространены дистракторы Harrington (1962) [12], А.И. Казьмина (1970), С.Д. Шевченко (1975), Jacobs (1984), Н.М. Ястребкова (1987), БелНИИТО «Медбиотех» и др. (рис. 1).

Однако при использовании указанных систем сохраняются недостатки, характерные для всех металлических конструкций, фиксирующих только задний опорный комплекс позвоночника: отсутствие должной жесткости стабилизации, необходимость блокировки нескольких двигательных сегментов, длительный постельный режим в послеоперационном периоде. Более того, технология предусматривает установку элементов имплантата в позвоночный канал, что нежелательно в грудном отделе позвоночника. Относительным недостатком также является невозможность выполнения МРТ исследования после операции с целью контроля выполненной декомпрессии и определения состояния

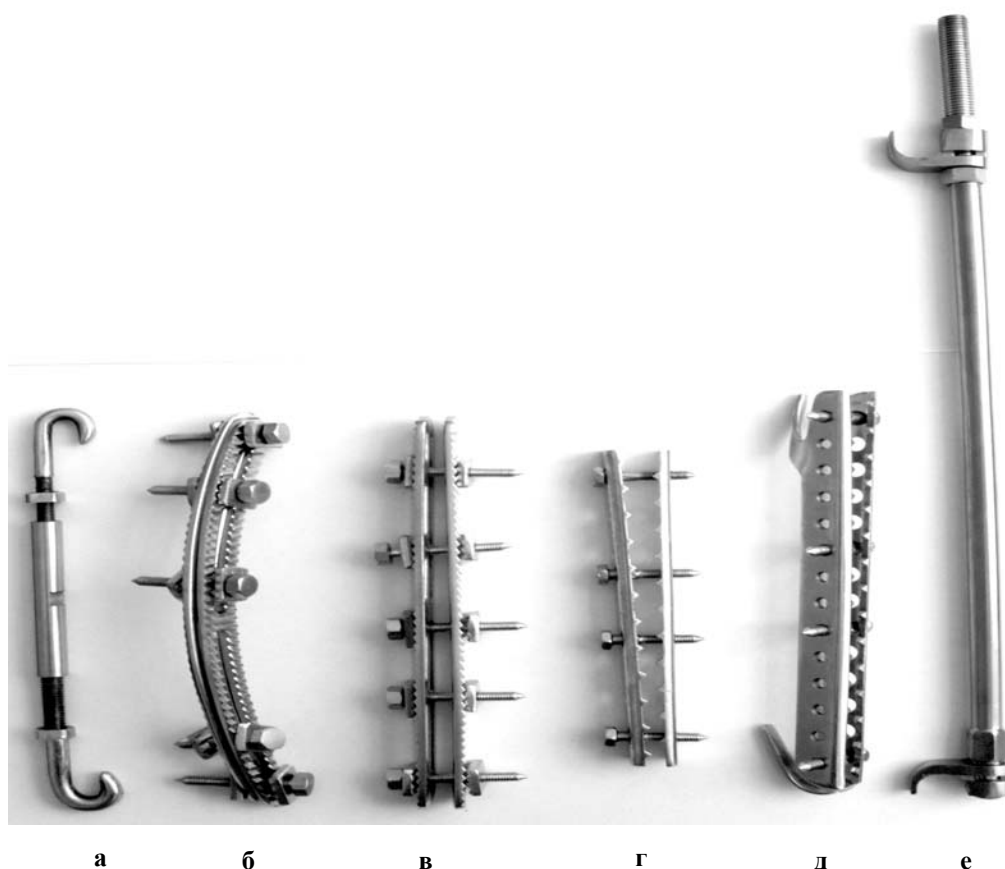


Рис. 1. Различные типы фиксаторов заднего опорного комплекса позвоночника:

а. стяжка Цивьяна-Рамиха; б. изогнутые пластины ЦИТО (Вильсона-Каплана); в. прямые пластины ЦИТО (Вильсона-Каплана); г. пластины ХНИИОТ № 1; д. пластины ХНИИОТ № 2; е. дистрактор типа Харрингтона.

спинного мозга из-за выраженных артефактов от металла.

Внутренняя дорсальная транспедикулярная фиксация

Интенсивное развитие вертебрологии с середины 50-х годов XX века и формирование новых направлений хирургических технологий способствовали созданию оптимальных принципов дорсального металлоостеосинтеза позвоночника, включающих:

- трехплоскостную интраоперационную репозицию,
- жесткую фиксацию только повреждённых сегментов,
- биосовместимость имплантата с тканями человека,

- возможность выполнения МРТ исследования после операции,
- раннюю активизацию пациента в послеоперационном периоде,
- минимальное использование внешней иммобилизации.

Указанные принципы хирургического лечения повреждений и заболеваний позвоночника позволили реализовать технологию дорсальной транспедикулярной фиксации (ТПФ).

Впервые в 1959 году Н. Boucher описал методику дорсального спондилодеза пояснично-крестцового отдела позвоночника с применением длинных винтов, введенных через корни дуг в тела позвонков [9]. Однако его заслуга объяснялась случайным прохождением через

фасетку сустава более длинного винта, вводимого по методике D. King (1944) [15]. Основоположником ТПФ признан французский ортопед R. Roy-Camille, который в 1963 году пред-

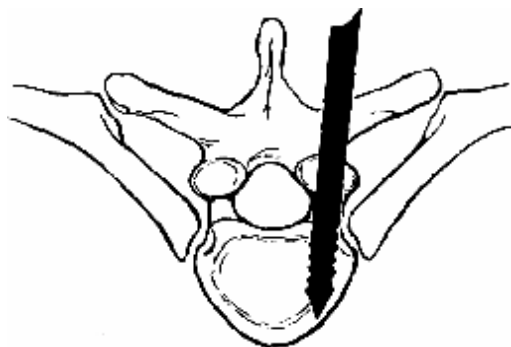


Рис. 2. Транспедикулярное (через корень дуги) введение винта по Roy-Camille.

ложил использовать для остеосинтеза позвоночника моделируемые пластины с транспедикулярными винтами (рис. 2) [19]. В последующем им были установлены оптимальные параметры введения внутрителовых винтов на разных уровнях позвоночника. Р. Harrington и Н. Tullos первыми в США описали клиническое применение ТПФ при спондилолистезе в 1967 году [12]. В 1970 году F. Magerl и F. Schapfer предложили технологию наружной ТПФ, позволяющую выполнять поэтапную репозицию позвонков с помощью выносных узлов фиксатора в течение некоторого времени после операции [17]. Однако использование данного метода связано с риском инфекционных осложнений и проблемной курацией пациентов. W. Dick в 1982 году впервые в клинической практике применил внутренний транспедикулярный имплантат [10]. Дальнейшие этапы развития ТПФ характеризовались разработкой и внедрением в клиническую практику множества фиксаторов с различными техническими решениями узлов имплантата.

Однако использование стандартной ТПФ в грудном отделе позвоночника характеризуется определенным риском повреждения сосудисто-нервных образований. В первую очередь это связано с небольшим поперечным диаметром корней дуг в этом отделе (часто меньше 5 мм), а также с отсутствием резервного пространства между костными структурами позвоночного канала и оболочками спинного мозга, что

исключает возможность ошибок при введении транспедикулярных винтов. Особые опасения у хирургов вызывает близкое расположение к вентральной пластинке тела позвонка крупных сосудов.

Некоторыми авторами были проведены анатомические исследования безопасности стандартной ТПФ по методике Roy-Camille в грудном отделе позвоночника. Так, А. Vassago и др. в результате анализа точности расположения транспедикулярных винтов (диаметр 5 мм), введенных 5 опытными хирургами, описали 41% повреждений стенок корней дуг, даже при том, что было проведено тщательное КТ(компьютерно-томографическое) планирование зоны предстоящей операции [21]. Более того, 2 из 5 хирургов, принимавших участие в этом исследовании, неправильно установили 78 % от всех введенных ими винтов. G. Cinotti и др. в своей работе отметили 35 % повреждений стенок корней дуг в грудном отделе позвоночника [13]. Они также обратили внимание на опасность повреждения паравerteбральных сосудов при установке транспедикулярных винтов в нижнегрудном отделе в связи с возможным латеральным наклоном корней дуг.

Определенный интерес вызывают исследования о транспедикулярном введении винтов в грудном отделе позвоночника при сколиозе. Так, U. Liljenqvist с соавторами описали 25 % неправильно установленных винтов и 18 % случаев повреждения стенок корней дуг [16]. Они же отметили, что у больных с идиопатическим сколиозом отсутствует зона «безопасного» повреждения внутренней стенки корня дуги (от 0 до 4 мм). Тем не менее, исследователи отрицали неврологические осложнения при неправильной установке транспедикулярных винтов в своем наблюдении. Авторы также провели сравнительный анализ коррекции дуги деформации позвоночника с использованием крючков и винтов. И определили, что применение ТПФ в грудном отделе позволяет исправить деформацию на 59,2 % против 52,5 % в случае установки крючковых систем.

С целью уменьшения частоты неправильной установки винтов при ТПФ был разработан стереотаксический навигационный хирургический комплекс, позволяющий во время операции контролировать продвижение винта в др.,

использование указанной технологии снизило частоту повреждения стенок корней дуг в грудном отделе позвоночника с 50 % до 4 % [24]. А. Youkilis с соавторами произвели установку 266 винтов диаметром 4,5 мм в грудной отдел позвоночника у 65 пациентов [24]. И получили следующую частоту повреждения стенок корней дуг: в верхнегрудном отделе 8,8 %, в среднегрудном – 16,7 %, в нижнегрудном – 5,6 %. Однако необходимо отметить весьма небольшой диаметр винтов, используемых в описанных исследованиях, – 4,5 мм, что значительно увеличивает риск их переломов в процессе клинического применения. Широкое распространение данной компьютерной технологии ограничено высокой стоимостью.

Учитывая описанные ограничения безопасного применения стандартной транспедикулярной технологии в грудном отделе позвоночника, различные хирурги предложили собственные пути решения.

Так, М. Аebi и др. предлагают использовать винтовую фиксацию не выше Th₈ [23]. В случаях необходимости стабилизации верхне- и среднегрудного отделов они рекомендуют применение крючковых систем. Другие исследователи предлагают использовать проволоку, стержни или пластины. Недостатки конструкций, фиксирующих только задний опорный комплекс, общеизвестны и описаны ранее: необоснованное увеличение зоны стабилизации за счет неповрежденных сегментов, снижение жесткости фиксации, риск повреждения спинного мозга при установке ламинарных крючков в связи с малым резервным пространством между костными и внутриканальными структурами. Био-

механические исследования U. Liljenqvist и др. доказали эффективность ТПФ в сравнении с другими методиками дорсального металлоостеосинтеза грудного отдела позвоночника [16].

Некоторые авторы сообщают об успешном применении транспедикулярных винтов 4,5 – 5 мм в диаметре, которые, по нашему мнению, не обеспечивают необходимую стабильность. Более того, использование винтов малых диаметров снижает ценность технологии Roy-Camille вследствие повышенной вероятности их переломов.

R. Xu и др., модифицировали стандартную методику Roy-Camille, предложив проводить установку транспедикулярных винтов (диаметром 4 мм) в грудном отделе позвоночника под визуальным контролем после частичной ламинэктомии («open lamina»). Им удалось уменьшить частоту повреждения стенок корня дуги с 54,7% (по Roy-Camille) до 15,9% (по своей методике) [23].

Известны также альтернативные варианты фиксации грудного отдела позвоночника. Так, R. Xu и др. в 2000 г. экспериментально обосновали методику, при которой винты вводятся через реберно-поперечные сочленения выше и ниже места повреждения, без установки их в тело позвонка (рис. 3). Однако сравнительные биомеханические испытания, проведенные J. Heller и др., показали значительные преимущества ТПФ. В связи с чем, дальнейшей клинической апробации данной технологии не проводилось.

Таким образом, абсолютно безопасной и в полной мере эффективной методики дорсальной стабилизации грудного отдела позвоноч-

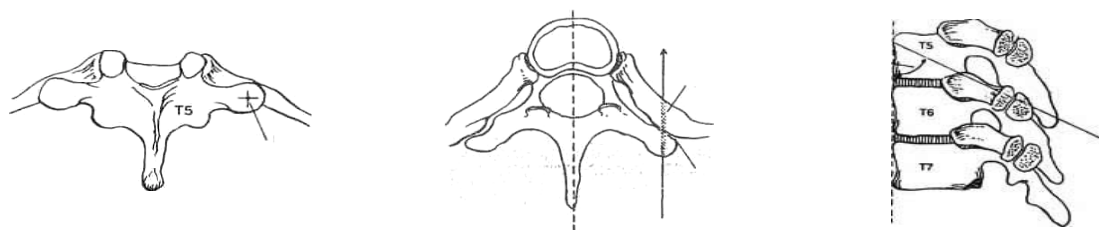


Рис. 3. Реберно-поперечная винтовая фиксация (Иллюстрация из *Anatomic consideration of costotransverse screw placement in the thoracic spine*. R. Xu, N.A. Ebraheim, Y. Ou e. a. // *Surg. Neurol.* – 2000. – Vol. 53, № 4. – P. 349 – 354).

ника не существует до настоящего времени. Главные недостатки ТПФ (риск повреждения спинного мозга и крупных сосудов), а также описанных традиционных способов остеосинтеза (необоснованное увеличение зоны стабилизации за счет неповрежденных сегментов, снижение жесткости фиксации) способствовали дальнейшей разработке более безопасной хирургической техники.

В 1993 г. канадский хирург М. Dvorak и др. экспериментально обосновали новую экстрапедикулярную методику введения винтов в грудном отделе позвоночника [11].

Точка введения определялась как самая латеральная часть поперечного отростка. Затем винт вводился через реберно-поперечное и реберно-позвоночное сочленение в тело позвонка (рис. 4).

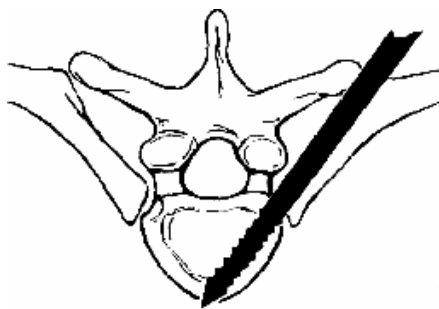


Рис. 4. Экстрапедикулярное введение винта по методике Dvorak.

При использовании этой техники винт находится на большем расстоянии от позвоночного канала и фиксируется в 3-4 кортикальных пластинках и губчатой кости тела позвонка, чем достигается увеличение зоны контакта винта с костью. К преимуществам описанной технологии можно отнести усиление стабильности винта в кости, возможность применения винтов необходимых параметров независимо от размеров и расположения корня дуги и уменьшение вероятности повреждения нервных структур. Недостаток этой методики связан с вовлечением в фиксацию реберно-поперечного и реберно-позвоночного сочленений.

В 1993 году М. Dvorak и др. впервые провели сравнительный анализ силы, затраченной на вырывание винтов диаметром 6 мм, при транспедикулярной и экстрапедикулярной ус-

тановке [11]. По их данным, средняя сила, необходимая для извлечения экстрапедикулярного винта в 2 раза больше, чем транспедикулярного. Указанные различия были особенно заметны в остеопоротичной кости, что имеет большое клиническое значение.

Швейцарские исследователи W. Morgenstern, S. Ferguson и др. в 2003 году провели комплексные экспериментальные биомеханические испытания для сравнения транспедикулярного и экстрапедикулярного расположения винтов [18]. В работе использовались грудные отделы позвоночника, извлеченные едиными блоками (с сохранением связочного аппарата) из 12 человеческих трупов. Спинальные системы USS (Universal Spine System) применялись в 6 образцах по транспедикулярной технологии (Roy-Camille), в других 6 – по экстрапедикулярной (Dvorak). В результате изучения двигательных моментов в 3 плоскостях (сгибание-разгибание, двухсторонней ротации и боковых наклонов) было установлено, что между сравниваемыми технологиями не имеется статистически достоверных различий в отношении прочности фиксации. Вследствие чего, авторы рекомендуют применение экстрапедикулярной техники введения винтов в клинической практике.

D. Husted и др. в 2003 году провели анатомическую и рентгенологическую оценку экстрапедикулярной винтовой фиксации грудного отдела позвоночника [13]. В работе использовались 2 человеческих трупа, позвоночники которых не имели травматической, ортопедической или дегенеративной патологии. В тела Th₃ – Th₁₀ экстрапедикулярно были введены 6 мм винты Synthes (USS). В результате ни один из винтов не проник в позвоночный канал, не наблюдалось, также повреждения плевры и паравerteбральных сосудов. Авторы сообщили о начале клинической апробации данной методики.

Следует отметить, что описанная экстрапедикулярная технология дорсальной винтовой фиксации успешно применяется в клинической практике Республиканского центра спинальной травмы БелНИИТО с 1995 года. Было установлено, что данная методика позволяет проводить все этапы хирургического вмешательства, не уступая общепризнанной технологии транспе-

дикулярного металлоостеосинтеза, и характеризуется при этом невысоким риском повреждения близлежащих жизненно-важных образований.

Таким образом, история остеосинтеза позвоночника прошла долгий путь от самых простых способов проволоочной фиксации до современных технологий внутрителовой винтовой стабилизации. В результате анализа основных этапов и направлений развития металлоостеосинтеза позвоночника установлено наиболее перспективное направление – хирургическая технология внутренней ТПФ на основе стержневых моделируемых универсальных имплантатов [4]. Как следствие, в настоящее время ТПФ рассматривается как стандарт дорсального металлоостеосинтеза поясничного отдела позвоночника, в то же время продолжается поиск более безопасной методики дорсальной фиксации грудного отдела позвоночника.

Список литературы

- Берснев В.П., Давыдов Е.А., Кондаков Е.Н. Хирургия позвоночника, спинного мозга и периферических нервов: Руководство для врачей. – Санкт-Петербург: Изд-во «Специальная Литература», 1998. – 368 с.
- Дулаев А.К., Шаповалов В.М., Гайдар Б.В. Закрытые повреждения позвоночника грудной и поясничной локализации. – Санкт-Петербург: МОРСАР АВ, 2000. – 144 с.
- Корнилов Н.В., Усиков В.Д. Повреждения позвоночника. Тактика хирургического лечения. – Санкт-Петербург: МОРСАР АВ, 2000. – 232 с.
- Макаревич С.В. Спондилодез универсальным фиксатором грудного и поясничного отделов позвоночника: Пособие для врачей. – Минск: Изд-во ЗАО «Юнипак», 2001. – 80с.
- Минасов Б.Ш., Халиков В.А., Файрузова Л.М. Диагностика и хирургическое лечение нестабильных осложненных повреждений грудного и пояснично-грудного отделов позвоночника. – Уфа: Изд-во «АДИ», 1998. – 166 с.
- Никитин Г.Д., Салдун Г.П., Корнилов Н.В. и др. Костная и металлическая фиксация позвоночника при заболеваниях, травмах и их последствиях – Санкт-Петербург: Изд-во «Русская графика», 1998. – 448 с.
- Полищук Н.Е., Корж Н.А., Фищенко В.Я. Повреждения позвоночника и спинного мозга. – Киев: Изд-во «Книга плюс», 2001. – 388 с.
- Цивьян Я.Л. Хирургия позвоночника. – М.: Медицина, 1990. – 115 с.
- Boucher H.H. A Method of Spinal Fusion // J. Bone Joint Surg. [Am] – 1959. – Vol. 41-B, № 2. – P. 248 - 259.
- Dick W. The «Fixateur Interne» as a Versatile Implant for Spine Surgery // Spine. – 1987. – Vol. 12, № 9. – P. 882 - 900.
- Dvorak M., MacDonald S., Gurr K.R. et al. An anatomic, radiographic, and biomechanical assessment at extrapedicular screw fixation in the thoracic spine. // Spine. – 1993. – Vol. 18, № 12. – P. 1689 - 1694.
- Hall J.E. Spinal Surgery Before and After Paul Harrington // Spine. – 1998. – Vol. 23, № 12. – P. 1356 - 1361.
- Husted D.S., Yue J.J., Fairchild T.A., Haims A.H. An extrapedicular approach to the placement of screws in the thoracic spine: an anatomic and radiographic assessment. // Spine. – 2003. – Vol. 28, № 20. – P. 2324 - 2330.
- Kabins M.B., Weinstein J.N. The History of Vertebral Screw and Pedicle Screw Fixation // The Iowa Orthopaedic Journal. – 1991. – Vol. 11. – P. 127 - 136.
- King D. Internal Fixation for Lumbosacral Fusion // J. Bone Joint Surg. [Am] – 1948. – Vol. 30-A. – P. 560 - 565.
- Liljenqvist U.R., Halm H.F.H., Link T.M. Pedicle Screw Instrumentation of the Thoracic Spine in Idiopathic Scoliosis // Spine. – 1997. – Vol. 22, № 19. – P. 2239 - 2245.
- Magerl F. Stabilization of the Lower Thoracic and the Lumbar Spine with External Skeletal Fixation // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 1984. – № 189. – P. 125 - 141.
- Morgenstern W., Ferguson S.J., Bercy S. et al. Posterior thoracic extrapedicular fixation: a biomechanical study. // Spine. – 2003. – Vol. 28, № 16. – P. 1829 - 1835.
- Roy-Camille R., Saillant G., Mazel C. Internal Fixation of the Lumbar Spine with Pedicle Screw Plating // Clin. Orthop. – 1986. – Vol. 2, № 203. – P. 7 - 17.
- Steffee A.D., Bicusup R.S., Sitkowski D.J. Segmental Spine Plates with Pedicle Screw Fixation. A New Internal Fixation Device for Disorders of the Lumbar and Thoracolumbar Spine // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 1986. – Vol. 2, № 203. – P. 45 - 53.

Поступила 08.11.2004 г.
Принята в печать 09.12.2004 г.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРОКСИДНОГО СТРЕССА НА ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

В.Н.СУКОЛИНСКИЙ, А.В.КАМЫШНИКОВ, А.И.ШМАК

Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

Резюме. В статье приведены результаты 5-летней выживаемости 416 больных, радикально оперированных по поводу рака желудка в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова.

Применение адъювантной антиоксидантной терапии комплексом АК позволило статистически достоверно повысить результаты двухлетней выживаемости на 10%, трехлетней – на 14,5%, четырехлетней – на 15%; пятилетней – на 14%, а также нормализовало содержание малонового диальдегида у больных раком желудка в течение 6 месяцев после радикальной операции.

Abstract. The article presents the results of 5-year survival of 416 patients operated in for gastric cancer at the State Establishment «Research Institute for Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov».

Administration of adjuvant antioxidant therapy using the «AK» complex enabled statistically reliable increase in 2-year survival by 10%, 3-year survival by 14.5%, 4-year survival by 15% and 5-year survival by 14%, as well as normalization of the malonic aldehyde content in patients with gastric cancer 6 months after radical surgery.

Несмотря на совершенствование технологий оперативных вмешательств, отдаленные результаты хирургического лечения больных раком желудка продолжают оставаться неудовлетворительными. Об этом свидетельствует и то обстоятельство, что в США и западноевропейских странах пятилетняя выживаемость после операции не изменилась за последние 30 лет. Даже в случае применения комбинированных хирургических вмешательств, пятилетний послеоперационный период переживают только 15-30% больных [4]. Приведенные данные служат основанием для углубленного изучения тех метаболических нарушений, коррекция которых способствовала бы повышению выживаемости больных, перенесших операцию радикального хирургического удаления опухоли желудка [1,2,5].

Методы исследования

В связи с тем, что одним из основных критериев оценки эффективности любого проти-

воопухолевого воздействия, в том числе и комбинированного, служит показатель оценки отдаленных результатов лечения, нами изучена пятилетняя выживаемость у 416 больных, радикально оперированных по поводу рака желудка в ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова» за период с 1985 по 1998 гг. Все больные были подразделены на 2 группы. Первую группу (I) составили 190 больных, которым проводилась адъювантная антиоксидантная терапия комплексом АК в течение 2-х лет, вторую (II) – 226 пациентов с одним только хирургическим лечением. При статистической обработке использовались методы вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины показателей ($\bar{X}$), ошибки средней величины ($S_{\bar{x}}$). Достоверность различий средних величин оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Результаты исследования показали, что кумулятивная выживаемость операбельных больных раком желудка 1Б-3Б стадии находит-

ся в зависимости от вида используемого лечения. Согласно полученным данным, около 31,86±3,10 % больных данной группы. Применение адъювантной антиоксидантной терапии комплексом АК позволило статистически достоверно повысить результаты двухлетней выживаемости на 10,01% ($p<0,05$), трехлетней – на 14,53% ($p<0,01$), четырехлетней – на 15,21% ($p<0,002$); пятилетняя выживаемость составила 45,79%, что на 14% выше относительно таковой в группе хирургического контроля (31,86±3,10%, $p<0,01$).

Обсуждение результатов

Нами было предположено, что одной из основных причин низкой выживаемости больных раком желудка является происходящая в их организме в течение длительного времени стимуляция процессов свободнорадикального окисления компонентов жизненно важных биологических структур (липидов мембран клеток, ДНК, белков и др.), вызванная как системным действием опухоли на организм, так и послеоперационным стрессом. В связи с этим исследована динамика изменения содержания основных продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА) у 52 радикально оперированных больных раком желудка в течение двух лет после хирургического лечения и применения комплекса АК. Основную группу пациентов составили 19 больных, которым проводилась адъювантная антиоксидантная терапия комплексом АК, группу хирургического контроля – 33 больных. Показано, что если содержание малонового диальдегида в плазме крови больных, получавших антиоксидантную терапию комплексом АК (основная группа) в сроки 6, 9 месяцев и через год после хирургического удаления опухоли, статистически достоверно не отличалось от концентрации его у клинически здоровых людей [3], то в группе больных раком желудка, леченных только хирургическим методом, имеет место повышенное содержание МДА в плазме крови. При анализе содержания малонового диальдегида в плазме крови больных хирургического контроля выявлено также статистически достоверное превышение его уровня с аналогичными показателями содержания МДА в плазме крови груп-

пы клинически здоровых людей во всех сроках наблюдения. Так, через 1,5 и 2 года после операции содержание МДА в плазме крови пациентов группы хирургического контроля статистически достоверно превышало этот показатель у здоровых людей в 1,79 ($p<0,03$) и в 1,66 ($p<0,03$) раза [3].

Снижение выраженности процессов свободнорадикального окисления липидов вплоть до их нормализации при адъювантной антиоксидантной терапии комплексом АК сопровождается повышением 2-х летней выживаемости больных на 10,01% ($p<0,05$) по сравнению с группой хирургического контроля.

Заключение

Таким образом, длительная адъювантная антиоксидантная терапия комплексом АК способствует нормализации показателей хронического перекисного стресса у больных раком желудка в течение 6 месяцев после радикальных операций, что проявляется снижением содержания основного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида в плазме крови.

Литература

1. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю. Отдаленные результаты интенсивно-концентрированного курса предоперационного облучения у больных резектабельным раком желудка. Сообщение 2: Рандомизированное исследование // Рос. онкол. журн. – 2000. – №31 – С.4-7.
2. Зырянов Б.Н., Макаркин Н.А., Тихонов В.И., Тузинов С.А. нутриартериальная регионарная химиотерапия в комбинированном лечении рака желудка III стадии // Вопр. Онкол. – 1993. – №39. – С.40-44.
3. Машевская Е.А. Биохимические и биофизические характеристики крови в прогнозировании течения послеоперационного периода у больных раком пищевода и кардиоэзофагальной зоны: Дис..... канд мед. наук: 14.00.14. – Минск, 2002. – С.47-57.
4. Океанов А.Е., Якимович Г.В., Поляков С.М. Злокачественные новообразования в Беларуси 1987 – 1996 // Минздрав Беларуси, БелЦМТ – Мн. 1997. – С.194.
5. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Ващакмадзе Л.А. и др. Комбинированное лечение рака желудка // Хирургия. – 1997. – С.4-9.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОИЗВОДСТВА ИХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ С ПОЗИЦИЙ ПРОГРАММ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ

ЖЕБЕНТЯЕВ А.И.*, ГЛУШАНКО В.С.***, БУРАК И.И.***, ПЛИШ А.В.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

*кафедра токсикологической и аналитической химии,**

*кафедра общественного здоровья и здравоохранения,***

*кафедра общей гигиены и экологии****

Резюме. Обеспечение безопасности и здоровья людей во многом определяется применением антимикробных средств. Анализ рынка свидетельствует о том, что в настоящее время такие препараты в большом количестве ввозятся из-за рубежа. Доказано, что основная часть производимых в Республике Беларусь антисептических средств превосходит зарубежные аналоги по критерию «эффективность – стоимость». В 2004 году на рынке Республики Беларусь появился спиртовой антисептический раствор для наружного применения «Протол», в состав которого наряду с раствором спирта этилового входит золото сусальное – сплав золота и серебра. Отечественный производитель УП «Унитехпром БГУ» способен обеспечить страну антисептиком третьего тысячелетия независимо от импортных поставок, что требует проведения соответствующей в этом отношении государственной политики. Предприятие обладает высоким научным потенциалом, что дает возможность разработать и организовать производство в порядке диверсификации высокоэффективных и безопасных антисептиков и дезинфектантов иных химических классов.

Ключевые слова: антимикробные средства, дезинфектанты, антисептики, производство, импортозамещение, эффективность, протол.

Abstract. Ensuring security and health of people is in many respects specified by the use of antimicrobial agents. Market analysis confirms that at present such agents are imported in quantities from abroad. It is proved that the major part of antiseptic agents produced in the Republic of Belarus excels foreign analogs in the criterion “efficacy – price”. In 2004 alcoholic antiseptic solution for external use “Protol” entered the market of the Republic of Belarus. In addition to ethyl alcohol of gold and silver. Home producer unitary enterprise UP “Unitechprom BGU” can provide the country with antiseptic of the 3rd millennium irrespective of import deliveries, this demands the implementing of appropriate in this respect policy. The enterprise possesses high research potential enabling elaboration and management of production by way of diversification of highly efficient and safe antiseptics and disinfectants of other chemical classes.

Обеспечение безопасности и здоровья людей во многом определяется применением антимикробных средств. Особую актуальность они приобрели в последнее время. Это связано с возникающими чрезвычайными ситуациями и потенциальной угрозой биотерроризма в отдельных государствах. Данное обстоятельство требует обеспечения безопасной санитарно-эпидемиологической обстановки не только в этих странах, но и в близлежащих регионах и в соседних государствах, так как затрагиваются их интересы.

Применение дезинфектантов и антисептиков является первостепенной профилактической мерой, направленной на предупреждение заражения парентеральными вирусными гепатитами В, С, D и G, ВИЧ-инфекцией [1]. Эти инфекции приобрели социальное значение и угрожают здоровью нации, что подчеркивается тенденциями роста заболеваемости ВИЧ и вирусными гепатитами. Одной из острых проблем, приобретающих все большую медицинскую и социальную значимость, является нарастание числа внутрибольничных инфекций (ВБИ). При этом длительность пребывания одного больного в стационаре возрастает в среднем на 6–7 дней в связи с присоединением ВБИ. Кроме того, наслаиваясь на основное заболевание, ВБИ оказывают большое влияние на состояние организ-

Адрес для корреспонденции: 210602, ГСП, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27-а; Витебский государственный медицинский университет, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, Глушанко В.С.

ма, способствуя хронизации заболевания и летальным исходам. Одним из существенных факторов, определяющих тенденцию роста числа ВБИ, признается возникновение резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам, которые часто и долго используются в условиях организаций здравоохранения [2]. Анализ научных публикаций последнего десятилетия показал, что «мир микробов» является «грозным противником». В частности, возрастает количество штаммов микроорганизмов, устойчивых к целым классам химических соединений.

Таким образом, одним из важнейших направлений в профилактике ВБИ, а также выше-названных опасных вирусных и бактериальных инфекций является использование в республике не только эффективных антимикробных средств, но также и увеличение номенклатуры и ассортимента. Сказанное особенно важно для обеспечения возможности периодической замены их с целью предотвращения выработки резистентных форм микроорганизмов.

В связи с изложенным целью работы был анализ состояния отечественного производства и применения антисептических средств.

Результаты

Посредством анализа состояния отечественного производства и применения антисептических и дезинфицирующих средств установлено, что на рынке Республики Беларусь большой удельный вес занимают традиционные антисептические средства первого поколения, ввозимые из-за рубежа или производимые рядом отечественных предприятий.

Химическая характеристика современных антимикробных средств: галогены и галогено-содержащие соединения – 5% раствор йода в этаноле 95%, растворы Люголя, йодоформ, йодиол, йодопирон, раствор хлоргексидина; окислители – растворы водорода пероксида, гидроперит, калия перманганат и др.; кислоты и щелочи – спиртовые и глицериновые растворы борной, бензойной и салициловой кислот, натрия тетраборат; альдегиды – раствор формальдегида, глутаровый, янтарный альдегид и т. д.; спирты – этиловый, камфорный, салициловый, муравьиный, левомецетиновый и т. д.;

соли тяжелых металлов – препараты серебра нитрата, протаргол, колларгол, препараты цинка, меди, свинца, ртути, мышьяка и т. д.; фенолы – растворы фенола, резорцина и т. д.

Современное дезинфицирующее и антисептическое средство должно отвечать следующим требованиям: широкий спектр антимикробной активности; мгновенное действие (особенно важно для кожных антисептиков); безопасность для медперсонала и пациентов; степень кислотности – щелочности (значение pH имеет особое значение для кожных антисептиков); отсутствие привыкания к нему микроорганизмов при длительном применении; устойчивость при хранении. Однако ни одно из перечисленных традиционных средств не обладает всеми этими достоинствами.

К примеру, соединения йода не подавляют грибов, дрожжи и некоторые вирусы. К тому же к йоду как дезинфицирующему средству выработались йодоустойчивые штаммы бактерий. Более того, при наличии белка (гноя) антимикробные свойства йода снижаются, длительное применение йода препятствует заживлению швов и ран; йод травмирует кожные покровы, поскольку способен глубоко проникать даже в неповрежденные ткани; препараты йода нельзя использовать беременным и кормящим, так как он проникает в плаценту и молоко.

Хлоргексидин – основное современное дезинфицирующее и антисептическое средство. Однако, эффективность хлоргексидина до тысячи раз снижается в кислой среде, а также в присутствии крови и гноя. Только длительное (до нескольких минут) воздействие хлоргексидиновых препаратов обеспечивает обеззараживающий эффект. Доказано, что хлоргексидин не в полной мере обезвреживает синегнойную палочку, дрожжи, микобактерии и некоторые грамотрицательные бактерии. Более того, это соединение способно вызывать аллергические реакции.

Неустойчивы при хранении растворы водорода пероксида, пероксидные соединения, а также окислители. Раздражают кожные покровы и слизистые оболочки растворы кислот и щелочей, так как они имеют значение pH, резко отличающееся от pH кожи и биожидкостей макроорганизма. Кислота борная обладает высокой проникающей способностью через кожу и

слизистые (особенно у детей), медленно выводится и вызывает тошноту, рвоту, понос, головную боль, судороги и даже шок. Поэтому ее применение запрещено в детской практике, а также у беременных и кормящих женщин.

Основным действующим веществом среди многих зарубежных препаратов является глутаровый альдегид (ГА). Он может вызвать аллергический контактный дерматит, раздражает слизистую глаз, носа, дыхательных путей (вплоть до развития астмы). Ввиду высокой токсичности ГА использование его запрещено в Англии с мая 2002 года.

Имеют высокий класс опасности по ГОСТ 12. 1.007. и являются токсичными фенолы, препараты серебра нитрата, препараты цинка, меди, свинца, ртути, мышьяка и т. д.

Многие современные антимикробные средства представляют собой сочетание (композицию) из нескольких действующих веществ. Например: четвертичное аммонийное соединение (ЧАС) или гуанидины + альдегид + спирт и т. д. С целью улучшения потребительских свойств в последнее время в эти средства стали вводить различные добавки: увлажняющие кожу рук, буферные системы для регулирования уровня pH, антиоксиданты и стабилизаторы, красители, отдушки; антисептики, содержащие этанол – денатурирующие добавки и т. д.

По состоянию на 1 января 2004 г. Министерством здравоохранения Республики Беларусь было зарегистрировано 24 антисептических средства композиционного состава, в том числе: ИП «Инкрослав» - Аквин, Инол, Йодиксин, Каплин; ЗАО «БелАсептика» - Биоантисепт, Дермогард, Дермогенд, Манорапид I.E, Септоцид К – 1 плюс, Септоцид К – 2 плюс, Септоцид Р плюс, Септоцид синерджи; ЗАО «Фармасепт плюс» Ареасепт, Локасепт; РУП «Унитехпром БГУ» - Протол. Ввоз антисептиков в Беларусь характеризуется стабильным усилением активности крупнейших поставщиков: предприятий-производителей Российской Федерации, Германии, Голландии, Словении, Франции, Израиля.

Однако импорт антимикробных средств тормозит развитие отечественного производства и не способствует укреплению экономики страны в целом. Поэтому возможно предполагать свертывание отечественного производства

и научных разработок антисептиков нового поколения существующими предприятиями, несмотря на требования ряда государственных программ Республики Беларусь на осуществление государственного приоритета для отечественных производителей лекарственных средств, изделий медицинского назначения, о необходимости проведения государственной политики в области экономики, направленной на поддержку отечественной промышленности и, в частности, медицинской.

Чаше всего предприятия-производители являются разработчиками препаратов. Создавая новые лекарственные средства, они сталкиваются с массой трудностей от исследований до регистрации и серийного производства. К тому же они приобретают средства производства, организуют рабочие места, платят налоги в бюджеты всех уровней, участвуют в социальных мероприятиях, предлагают свою продукцию потребителям (преимущественно лечебно-профилактическим организациям). Заметим, что экономический подъем страны невозможен без рационального использования бюджетных средств, выделяемых на закупки, в том числе и антисептических препаратов. Известно, что при закупках у отечественного производителя денежные средства остаются в этой стране и идут на развитие новых технологий и научно-производственной базы предприятий, при закупке же импорта – вывозятся из страны и способствуют развитию экономики и повышению жизненного уровня стран-импортеров. Следствием вышеобозначенных проблем являются негативные тенденции развития рынка антисептиков, что естественным образом препятствует развитию промышленности в этой отрасли тем самым, способствуя дестабилизации экономики, ослаблению государства и его безопасности.

Основная часть производимых в Республике Беларусь антисептических средств превосходит зарубежные аналоги по критерию «эффективность – стоимость». В состав антисептиков белорусского производства входят хорошо изученные в плане антимикробной активности субстанции. В основном это полиалкогольные антисептики. Например, Септоцид Р плюс, Септоцид синерджи, Локасепт. Вместе с тем ряд субстанций не является безопасным. Это относится также к вспомогательным веществам, ис-

пользуемым в их изготовлении. Так, в производстве антисептического средства Септоцид синерджи используется денатурирующая добавка «диэтилфталат», которая легко впитывается кожей человека, негативно влияет на ее защитный механизм и может стать причиной отрицательных изменений в крови. Кроме того, диэтилфталат обладает выраженными кумулятивными свойствами, может вызывать врожденные уродства, пороки половой сферы у мальчиков.

Входящие в состав Септоцида Р плюс, Септоцида синерджи и Локасефта изопропиловый спирт, полигексаметиленгуанидина гидрохлорид, отдушки также не выдерживают критики. Так, изопропиловый спирт не воздействует на некоторые мелкие липофильные вирусы. Для достижения эффекта необходим влажный контакт как минимум в течение пяти минут. Он дезактивируется в присутствии органических соединений. Полигексаметиленгуанидина гидрохлорид, являясь поверхностно активным веществом, обладает выраженным резорбтивным действием на кожу и слизистые оболочки. В сочетании с используемыми отдушками он является сильным аллергеном.

В 2004 году на рынке Республики Беларусь появился спиртовой антисептический раствор для наружного применения «Протол», разработанный и выпускаемый белорусским производителем УП «Унитехпром БГУ», в состав которого наряду с раствором спирта этилового входит золото сусальное – сплав золота и серебра. Результаты исследований, проведенных на кафедре микробиологии биологического факультета БГУ по сравнительной оценке эффективности антисептических свойств препарата «Протол» со спиртом этиловым, показали, что препарат «Протол» по антисептической активности превосходит спирт этиловый и обладает пролонгированным антимикробным действием.

В лаборатории доклинического изучения специфической активности ингибиторов вирусов НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь в результате бактериологических исследований показана высокая вирулицидная активность препарата «Протол» в отношении вируса ЕСНО 6 (группа вирусов полиомиелита).

Обработка вирусосодержащей суспензии раствором «Протол» практически мгновенно приводит к резкому снижению инфекционности вируса ЕСНО 6. Введение в экспериментальную систему сыворотки крупного рогатого скота в качестве белковой нагрузки не оказывает существенного влияния на действие препарата. Во всех экспериментальных группах в режиме «без экспозиции» величина снижения инфекционного титра вируса составила около $6,0 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$. При проведении исследований по проверке уровня антимикробной активности в лабораториях Минского городского центра гигиены и эпидемиологии со стандартными штаммами грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов установлена высокая антимикробная активность препарата «Протол» (в том числе и по отношению к микроорганизмам группы *E. coli*), обеспечивающая снижение КОЕ более чем на $5 \lg$.

Заметим, что антисептические свойства золота и в особенности серебра (неионизированного) известны давно. Ионы и малоатомные кластеры серебра снижают жизнедеятельность и блокируют размножение вредных бактерий, вирусов и грибов. Золото увеличивает спектр антибактериального действия. Наиболее распространенной точкой зрения об антисептическом механизме действия серебра является то, что небольшие количества ионов серебра (в безвредных количествах) поступают в биологическую жидкость и убивают микроорганизмы. Возможно, антисептический эффект обусловлен адсорбцией микроорганизмов на поверхности металла, что приводит к их обезвоживанию и гибели. Данный эффект зависит от удельной поверхности металла и поэтому хорошо выражен для мелкодисперсных металлов, характеризующихся высокой поверхностной энергией. Вероятно, оба механизма работают одновременно. В результате исследования электрохимического потенциала золота установлено, что оно имеет близкие значения к живой ткани $+ 0,332 \text{ мВ}$. Соответственно, при попадании золота на живую ткань исключаются гальваноэлектрические и другие процессы, которые приводят к разрушению живой ткани. Как один из наиболее мягких металлов, золото легко проникает в кожу и работает на клеточном уровне. Оно стимулирует лимфодренаж и повышает циркуляцию

крови, что в свою очередь стимулирует выведение токсинов и генерацию здоровых клеток.

Выводы

Обеспечение безопасности и здоровья людей во многом определяется применением антимикробных средств. Анализ рынка свидетельствует о том, что в настоящее время такие препараты в большом количестве ввозятся из-за рубежа. В Республике Беларусь появился высокоэффективный спиртовой антисептический раствор для наружного применения «Протол», содержащий спирт и сусальное золото. Золото обладает антимикробными и антигистаминными свойствами, а также является эффективным катализатором, что позволяет не только увеличить спектр антимикробного действия спирта и серебра, но и ускорить этот процесс. Результатом является то, что после испарения спирта, частички сусального золота и серебра на поверхности кожи пролонгируют антисептический эффект. Клинический опыт

применения металлического золота и серебра в различных областях медицины, а также результаты экспериментальных исследований, проведенных в разных странах, убедительно показали, что указанные металлы не оказывают заметного резорбтивного действия на организм человека. Поэтому препарат «Протол» при использовании практически безвреден.

Отечественный производитель УП «Уни-техпром БГУ» способен обеспечить страну антисептиком третьего тысячелетия независимо от импортных поставок: как в повседневной жизни, так и при возникновении любых экстремальных ситуаций. Для этого предприятие обладает высоким научным потенциалом. Оно имеет необходимый пакет заказов, в том числе экспортных поставок. Предприятие способно разработать и организовать производство в порядке диверсификации высокоэффективных и безопасных антисептиков и дезинфектантов иных химических классов.

Литература

1. Титов Л.П., Ключенович В.И. Стратегия контроля резистентности микроорганизмов к антибиотикам: международный и национальный опыт // Матер. Межд. науч.-практ. конф. «Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам». - 2003. - С. 4-13.
2. Гудкова Е.И., Адарченко А.А., Слабко И.Н., Ласточкина Т.М., Симоненко Л.И. Организация слежения за устойчивостью к антисептикам и дезинфектантам возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций // Матер. Межд. науч.-практ. конф. «Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам». - 2003. - С. 39-41.

Поступила 29.11.2004 г.
Принята в печать 09.12.2004 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Кунцевич З.С., Горбатов В.В. **Руководство к лабораторно-практическим занятиям по общей и неорганической химии: учебно-методическое пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 80 с.

Латовская С.В. **Методические материалы для подготовки к лабораторно-практическим занятиям по органической химии для студентов 2 курса фармацевтического факультета (ч.2): учебно-методическое пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 92 с.

СПОСОБ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРИХИНЕЛЛЕЗА

БЕКИШ О.-Я.Л.*, СЕМЕНОВ В.М.***, БЕКИШ В.Л.А.*

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра медицинской биологии и общей генетики*,
кафедра инфекционных болезней***

Резюме. Цель работы – обоснование способа комбинированного лечения трихинеллеза (*Trichinella spiralis*) мебендазолом, индометацином и витаминами С, Е, β-каротином с селеном. Диагноз устанавливали на основании эпидемиологических и клинических данных.

Больных с легким течением трихинеллеза лечили только мебендазолом в течение 5-7 дней, со средним – мебендазолом, индометацином и витаминами С, Е, β-каротином с селеном в течение 7-9 дней, детей с трихинеллезом средней тяжести – мебендазолом и витаминами С, Е, β-каротином с селеном в течение 9-10 дней, больных с тяжелым течением трихинеллеза – мебендазолом, индометацином и витаминами-антиоксидантами с селеном в течение 19-21 дня и больных тяжелым трихинеллезом с осложнениями – мебендазолом, преднизолоном и витаминами С, Е, β-каротином.

Лечение трихинеллеза по предлагаемой схеме позволяет добиться полного выздоровления больных и сократить время пребывания в стационаре на 5-7 дней.

Ключевые слова: трихинеллез, мебендазол, индометацин, витамины-антиоксиданты, селен, аберрантные клетки.

Abstract. The aim of this study was to prove the way of combined treatment for trichinellosis (*Trichinella spiralis*) with mebendasole, indometacine, C, E, β vitamins and selenium use. Trichinellosis diagnosis was made after epidemiological and clinical investigations. Patients with mild trichinellosis were treated only with mebendasole during 5-7 days and with average trichinellosis – with mebendasole, indometacine, with C, E, β vitamins and selenium use during 7-9 days. Children with average trichinellosis were treated with mebendasole and with C, E, β vitamins and selenium use during 9-10 days, patients with heavy trichinellosis were treated with mebendasole, indometacine, with vitamins-antioxidants and selenium use during 19-21 days. Patients with heavy trichinellosis with complications were treated with mebendasole, prednizolone, with C, E, β vitamins. The treatment of trichinellosis with mebendasole, indometacine and vitamin antioxidant complex with selenium use enables complete recovery of the patients and reduction of the duration of patients hospital stay by 5-7 days.

Трихинеллез человека – особо опасное зоонозное заболевание, вызываемое нематодой *Trichinella spiralis* (Owen, 1837), в жизненном цикле которой выделяют кишечную, миграционную и мышечную фазы инвазии. Частота встречаемости заболевания в Беларуси в течение 1993-2003 гг. колебалась от 0,38 до 1,14 случаев на

100 тыс. населения. В зависимости от интенсивности инвазии различают легкую, среднюю и тяжелую формы трихинеллеза. Летальность при заболевании сохраняется в среднем в мире на уровне 4-5% несмотря на разработку различных схем лечения.

В 1964 г. впервые для специфического лечения трихинеллеза человека V.M. Ayulo-Robles [16], O.J. Stoyan et al. [20] предложили оригинальный препарат тиабендазол. В дальнейшем для терапии заболевания препарат был применен

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики - Бекиш О.-Я.Л.

Н.Р. Rugiero et al. [19], Z. Kozar et al. [18] и другими исследователями. Однако О.-Я.Л. Бекишем и Б.Н. Каськовым в 1972 г. [5] было показано, что при терапии экспериментального трихинеллеза крыс тиабендазолом отмечается усиление сдвигов в обмене гистамина.

В 1978 году был предложен новый антигельминтик из группы карбаматбензимидазолов – мебендазол [10]. В настоящее время рекомендуется проводить специфическое лечение трихинеллеза человека этим препаратом. Мебендазол оказывает губительное действие на кишечных паразитов, развивающихся и инкапсулированных личинок трихинелл. Препарат рекомендуют назначать по 100 мг 3 раза в день в течение 5-10 дней. У больных при лечении мебендазолом отмечается усиление аллергических проявлений заболевания вследствие гибели личинок трихинелл в мышцах, в связи с чем пациентам предлагали одновременно применять антигистаминные препараты [12]. При крайне тяжелом течении заболевания при развитии угрожающих для жизни синдромов (острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфекционно-аллергический миокардит, менингоэнцефалит, системные васкулиты) рекомендуется назначать кортикостероиды [12].

О.-Я.Л. Бекишем и Н.Н. Озерецковской [6], Э.В. Переверзевой и соавт. [9] было установлено, что противовоспалительные нестероидные средства (индометацин, напросин, ибупрофен) оказывают угнетающее влияние на приживаемость и выживаемость кишечных трихинелл, репродуктивную способность самок-паразитов, интенсивность инвазии и внешнее проявление заболевания. Трихинеллезная инвазия сопровождается резким нарушением обмена основных витаминов антиоксидантного характера [4], вызывает изменения в наследственном аппарате как соматических клеток у больных трихинеллезом [7], так и генеративных клеток у инвазированных животных [1, 8]. Ещё в 1988 г. Н.А. Куликовой [11] было установлено, что при экспериментальном трихинеллезе в крови у белых крыс повышается накопление диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Позднее было показано, что трихинеллезная инвазия у мышшей сопровождается синхронной активацией свободнорадикальных процессов в мышцах и семенниках, повышением уровней продуктов

перекисного окисления липидов и снижением активности ферментов-антиоксидантов [2]. При разработке принципов лечения трихинеллеза, направленных на защиту генома хозяина, было показано, что целесообразно назначать мебендазол с индометацином и витаминным антиоксидантным комплексом с селеном [3].

Вышеприведенные данные послужили основанием для разработки комплексного лечения трихинеллеза, включающего специфическую (мебендазол), патогенетическую (индометацин) и антиоксидантную (витамины С, Е, β -каротин с Se) терапии. Выбор витаминного антиоксидантного комплекса определялся наличием в нем, кроме витаминов-антиоксидантов, селена, который в форме Se-цистеина является структурным компонентом ряда Se-протеинов, входящих в ферментативное звено антиоксидантной защиты [17].

Методы

Клинические испытания проводились на базе Витебской областной инфекционной больницы с 1993 по 2003 год. Под наблюдением находились 46 больных (22 мужчины и 24 женщины) в возрасте от 5 до 69 лет. Основную группу составляли 40 больных в возрасте 19-38 лет (86,98%), 2 человека – в возрасте 58 и 69 лет (4,34%) и 4 – дети в возрасте 5-13 лет (8,68%).

Для оценки эффективности лечения учитывали: мышечные боли, отеки, аллергическую сыпь на кожных покровах, температурную реакцию, эозинофилию, а также состояние кариотипов лимфоцитов периферической крови больных [13] – наличие хромосомных aberrаций. В качестве негативного контроля при проведении цитогенетических анализов были использованы данные кариотипов лимфоцитов 20 доноров.

Для лечения трихинеллеза у больных использованы мебендазол (вермокс) в таблетках по 100 мг фирмы Гедеон-Рихтер, индометацин в таблетках по 25 мг фирмы Balkanpharma и антиоксидантный комплекс «АОК-Se» фирмы Малкут. Одна таблетка «АОК-Se» содержит 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β -каротина и 20 мкг селена.

Результаты и обсуждение

По степени тяжести 6 больных (13,04%) были с легкой, 32 взрослых (69,56%) и 4 ребенка (8,7%) – со средней и 4 взрослых с тяжелой (8,7%) формами трихинеллеза.

Больных с легким течением трихинеллеза лечили по стандартной схеме мебендазолом по 100 мг 3 раза в день в течение 5-7 дней. Основные клинические симптомы трихинеллеза (мышечные боли, отеки, сыпь, температура) исчезали в течение 3-4 дней от начала лечения. Эозинофилия нормализовалась к 6 дню пребывания в клинике. Цитогенетические изменения в кариотипах лимфоцитов периферической крови больных отсутствовали до и после лечения.

Больные со средней тяжестью заболевания были разбиты на четыре подгруппы. Первая подгруппа (7 человек) получала терапию мебендазолом (100 мг 3 раза в день), вторая (8 человек) – мебендазол с индометацином (25 мг 3 раза в день), третья (8 человек) – мебендазол с преднизолоном (40 мг 3-5 дней), четвертая (9 человек) – мебендазол с индометацином и витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se» (1 таблетка в день).

Терапия больных первой подгруппы проводилась только мебендазолом в течение 15-18 дней. У пациентов мышечные боли сохранялись в течение 12-13 дней, отеки – в течение 7-8 дней, аллергическая сыпь – в течение 6-7 суток, высокая температура – в течение 8-9 дней и эозинофилия исчезала к 14-16 суткам. Уровень лимфоцитов с хромосомными aberrациями был в 1,2 раза выше на 7 день лечения, чем до начала терапии, и нормализовался только к 15-17 дням.

Терапия больных второй подгруппы осуществлялась мебендазолом с индометацином 8-11 дней. Боли в мышцах исчезали на 6-7, отеки – на 4-5, сыпь – на 3-4 и температурная реакция на 7-8 сутки от начала лечения. Уровень лимфоцитов с хромосомными aberrациями у больных через 7 дней лечения не отличался от негативного контроля.

Терапия больных третьей подгруппы включала назначение мебендазола с преднизолоном в течение 13-15 дней и характеризовалась сокращением клинических и лабораторных проявлений заболевания на 1-2 дня раньше по сравнению с лечением только мебендазолом.

Уровень хромосомных aberrаций оставался выше в 1,5 раза по сравнению с негативным контролем на 7 день лечения и нормализовался к 13-14 дням.

Комбинированное лечение больных четвертой подгруппы мебендазолом, индометацином с витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se» продолжалось 7-9 дней и приводило к сокращению клинических, лабораторных проявлений заболевания на 2-3 дня быстрее по сравнению с лечением мебендазолом с индометацином. Уровень лимфоцитов с хромосомными aberrациями через 7 дней у больных не отличался от негативного контроля.

Лечение трихинеллеза средней тяжести у детей проводилось мебендазолом с витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se», поскольку индометацин не разрешено назначать детям до 14 лет [15]. Дозы препаратов рассчитывались с учетом массы тела ребенка. Курс терапии продолжался 9-10 дней. Нормализация клинических и лабораторных проявлений заболевания происходила к 8-9 дням пребывания в стационаре. Уровень лимфоцитов с хромосомными aberrациями через 9 дней лечения не отличался от негативного контроля.

Лечение тяжелого трихинеллеза проводилось мебендазолом, индометацином и витаминным комплексом «АОК-Se», а в случае появления осложнений (абдоминальный синдром, миокардит, пневмония) – мебендазолом, преднизолоном с витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se». Продолжительность лечения достигала 3 недель. Выздоровление больных затягивалось, а отдельные симптомы (мышечные боли) сохранялись в течение 2-3 месяцев.

На основании клинических результатов лечения больных трихинеллезом Минздравом Беларуси утверждена следующая схема лечения с учетом тяжести заболевания и возраста пациентов [14].

Предлагаемый способ лечения трихинеллеза отличается от стандартного, при котором терапия проводится только одним мебендазолом. Он позволяет проводить, кроме специфической, заместительную терапию витаминами, позволяющую усилить антиоксидантные механизмы защиты организма больного, патогенетическую, направленную на снижение аллерги-

Степень тяжести	Препарат	Дозировка препарата	Время приема	Длительность курса
Легкая	Мебендазол в табл. по 100 мг	100 мг 3 раза в день	Внутрь после еды	5-7 дней
Средняя	Мебендазол в табл. по 100 мг	100 мг 3 раза в день	Внутрь после еды	7-9 дней
	Индометацин в табл. по 25 мг	25 мг 3 раза в день	Внутрь после еды	7-9 дней
	Витаминный антиоксидантный комплекс	1 таблетка в день или Vit. C – 200 мг, Vit. E – 50 мг, β -каротин – 6 мг, Se – 20 мкг	Внутрь после еды	7-9 дней
Средняя у детей (3-14 лет)	Мебендазол в табл. по 100 мг	5 мг/кг массы тела в сутки в 3 приема	Внутрь после еды	9-10 дней
	Витаминный антиоксидантный комплекс	1/4 таблетки в день или Vit. C – 50 мг, Vit. E – 12,5 мг, β -каротин – 1,5 мг, Se – 5 мкг	Внутрь после еды	9-10 дней
Тяжелая (без осложнений)	Мебендазол в табл. по 100 мг	100 мг 3 раза в день	Внутрь после еды	19-21 день
	Индометацин в табл. по 25 мг	25 мг 3 раза в день	Внутрь после еды	19-21 день
	Витаминный антиоксидантный комплекс	1 таблетка в день или Vit. C – 200 мг, Vit. E – 50 мг, β -каротин – 6 мг, Se – 20 мкг	Внутрь после еды	19-21 день
Тяжелая (с осложнениями)	Мебендазол в табл. по 100 мг	100 мг 3 раза в день	Внутрь после еды	19-21 день
	Преднизолон в таблетках	40-60 мг в сутки 3-5 дней с последующим снижением дозы до 5-10 мг в сутки при достижении клинического эффекта	Утром внутрь после еды	11-12 день
	Витаминный антиоксидантный комплекс	1 таблетка в день или Vit. C – 200 мг, Vit. E – 50 мг, β -каротин – 6 мг, Se – 20 мкг	Внутрь после еды	19-21 день

ческих проявлений заболевания. Комбинированная терапия даёт положительный результат при лечении у 100% больных. В зависимости от тяжести заболевания сокращается срок лечения больного на 5-7 дней. Снижение эффективности предлагаемого способа может быть обусловлено заменой мебендазола (вермокса) его аналогами, не прошедшими клинического испытания в республике, а также изменением разовой и суточной доз антигельминтика, индометацина, витаминов-антиоксидантов с селеном и длительности приёма препаратов. Назначение преднизалона целесообразно применять только при развитии тяжёлых осложнений. Ошибки могут возникнуть при неправильном установлении степени тяжести заболевания (лёгкой вместо средней, средней вместо тяжёлой), несоблюдения протокола лечения трихинеллёза.

При проведении комплексного лечения необходимо учитывать индивидуальную чувствительность пациентов к антигельминтику, индометацину. Противопоказанием для терапии может служить беременность в связи с возможным тератогенным действием мебендазола.

Выводы

1. Предложен способ комбинированного лечения трихинеллёза, включающий назначение мебендазола с индометацином и витаминами-антиоксидантами С, Е, β -каротин с селеном и позволяющий проводить терапию с учётом тяжести заболевания.

2. Способ комбинированной терапии позволяет сократить время пребывания больного в стационаре на 5-7 дней и защитить геном боль-

ного по сравнению с лечением только одним мебендазолом.

Литература

1. Бекиш Вл.Я. Нарушения в геноме хозяина при экспериментальном трихинеллезе // Эпидемиол., диагностика, лечение и профилактика паразит. заболеваний человека (Тр. III Междунар. науч.-практич. конф.). – Витебск, 2002. – С. 68–75.
2. Бекиш Вл.Я. Воздействие трихинеллезной инвазии на процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантную активность в мышцах и семенниках у мышшей линии СВА // Теория и практика борьбы с паразитар. забол. (Матер. науч. конф.). – М.: 2002. – С. 18–20.
3. Бекиш Вл.Я. Защита наследственного аппарата клеток хозяина при трихинеллезе // Вестник ВГМУ. – 2003. – Т. 2, №2. – С. 77–84.
4. Бекиш О.-Я.Л. Влияние трихинеллезной инвазии на обмен аскорбиновой кислоты // Здоровоохранение Белоруссии. – 1972. – № 3. – С. 81–82.
5. Бекиш О.-Я.Л., Касьяков Б.Н. Влияние экспериментального трихинеллеза и его терапии тиabendазолом на обмен гистамина у крыс // Тр. VII. науч. конф. паразитологов УССР. – Киев, 1972. – Ч.1. – С.79–80.
6. Бекиш О.-Я.Л., Озерецковская Н.Н. Влияние противовоспалительных нестероидных средств на течение экспериментального трихинеллеза у белых крыс // Матер. докл. IV Всес. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животных. – Ереван, 1985. – С. 66–68.
7. Бекиш О.-Я.Л., Калинин Л.В. Влияние терапии трихинеллезной инвазии на цитогенетические изменения в наследственном аппарате соматических клеток хозяина // Фармация и фармакотерапия (Экспериментально-клинические исследования). Сборн. науч. тр. ВМИ. – Витебск, 1994. – С. 72–76.
8. Бекиш О.-Я.Л., Бекиш Вл.Я., Поляржин В.В., Колмогоров В.И. Нарушения в генетическом аппарате соматических и генеративных клеток хозяина, вызванных метаболитами гельминтов // Весці нац. акадэміі навук Беларусі. – 2001. – №2. – С. 77–81.
9. Переверзева Э.В., Веретенникова Н.Л., Озерецковская Н.Н., Фалеева О.А. Влияние мебендазола в сочетании с вольтареном и индометацином на течение кишечной фазы и интенсивность инвазии скелетных мышц, зараженных *T. spiralis* // Матер. V Всес. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животных. – М.: 1988. – С. 165–168.
10. Кротов А.И., Баяндина Д.Г., Черняева А.И. Мебендазол – новый антигельминтик широкого спектра действия // Мед. паразитол. и паразитарн. бол. – 1978. – №2. – С. 48–54.
11. Куликова Н.А. Состояние перекисного окисления липидов в крови белых крыс, инвазированных *T. spiralis* и *T. pseudospiralis* // Матер. V Всес. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животных. – М.: 1988. – С. 92–93.
12. Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашина А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. – Женева, 2002. – 735 с.
13. Мак Грегор Г., Варли Дж. Методы работы с хромосомами животных. – М.: Мир, 1986. – 286 с.
14. Способ комбинированного лечения трихинеллеза, включающий специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию (инструкция по применению): Утверждена МЗ Беларуси 7.07.2004, рег. №31-034. – Минск, 2004. – 8 с.
15. Справочник Видаль “Лекарственные препараты в России”. М.: АстраФармСервис, 2001.
16. Ayulo-Robles V.M. Accion terapeutica del Thiabendazole en la trichinellosis // Proceedings I-st International Congress Parasitology, Rome. – 1964. – P. 691–692.
17. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer // Mutat. Res. Fundament. and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. – 2001. – Vol. 475. – P. 123–139.
18. Kozar Z., Jackowska-Klimowicz J. and Sladki E. Thiabendazole therapy in human trichinellosis // Wiad. Parazyt. – 1966. – 12. – P. 605–617.
19. Rugiero H.R., Ramo H.R., Tchoulamjan A., Guinzburg J. and Gofera N. Triquinosis. Ensayo y tratamiento con una nueva droga // Asoc. Med. Argentina. – 1966. – Vol. 80. – P. 301–306.
20. Stone O.J., Stone C.T.Jr and Mullins J.F. Thiabendazole – probable cure for trichinosis // Report of first case, J.A.M.A. – 1964. – Vol. 187. – P. 536–538.

Поступила 07.09.2004 г.

Принята в печать 09.12.2004 г.

ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА И СЕМЕННИКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИМЕНОЛЕПИДОЗЕ

БЕКИШ Вл.Я.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра медицинской биологии и общей генетики*

Резюме. Изучены генотоксическое и цитотоксическое воздействия метаболитов карликовых цепней на клетки костного мозга и семенников инвазированных мышей линии СВА при применении щелочного гель-электрофореза единичных клеток. Установлено, что метаболиты *Hymenolepis nana* во время инвазии вызывают рост одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной молекулы ДНК, апоптотических клеток в костном мозге и семенниках экспериментальных животных. Эти эффекты зависят от биологии развития паразита в организме хозяина и максимально выражены на личиночной и имагинальной стадиях. Генотоксическое и цитотоксическое воздействия метаболитов карликовых цепней усиливаются при росте интенсивности инвазии.

Ключевые слова: карликовый цепень, щелочной гель-электрофорез единичных клеток, клетки костного мозга и семенников, генотоксичность, цитотоксичность.

Abstract. The genotoxic and cytotoxic influences of dwarf tapeworm metabolites on bone marrow and testicles of invasive mice CBA line were investigated with alkaline single cell gel electrophoresis use. It was established, that *Hymenolepis nana* metabolites caused increase of single-strand breaks, alkali-labile sites of nucleus molecule DNA, apoptotic cells in bone marrow and testicals of experimental animals. These effects depend on biology of parasite development and are maximally higher in larval and imaginal stages. The genotoxicity and cytotoxicity influences of dwarf tapeworm metabolites increase when invasion intensity grows.

Известно, что метаболиты карликовых цепней способны вызывать рост числа клеток костного мозга с микроядрами и хромосомными абберациями, индуцировать увеличение уровней микроядродержащих сперматогониев, сперматоцитов и сперматид в семенниках, снижать активность сперматогенеза при экспериментальном гименолепидозе [2, 3, 9]. Цитогенетические изменения в соматических и генеративных клетках хозяина при гименолепидозе зависят от дозы инвазионного материала, введенного при заражении, и приходится на период высокой биологической активности паразитов [3].

Современным, перспективным чувствительным флуоресцентно-микроскопическим методом обнаружения первичных повреждений молекулы ДНК отдельных клеток при воздействии факторов окружающей среды является гель-электрофорез единичных клеток – метод «ДНК-комет» [8]. Метод предложили O.Osting и K.J.Johanson [16], а его детальная разработка была завершена N.P. Singh et al. в 1988 г. [17] и P.L. Olive et al. в 1990 г. [15]. Гель-электрофорез единичных клеток применяется для оценки генотоксических свойств факторов окружающей среды [13]. При проведении метода каждое клеточное ядро имеет кометоподобный вид, в котором имеется «голова» и «хвост» (рис. 1а). Интерпретация результатов основана на гипотезе, что вызванные генотоксическими факторами повреждения ДНК ядра состоят из низкомолекулярных

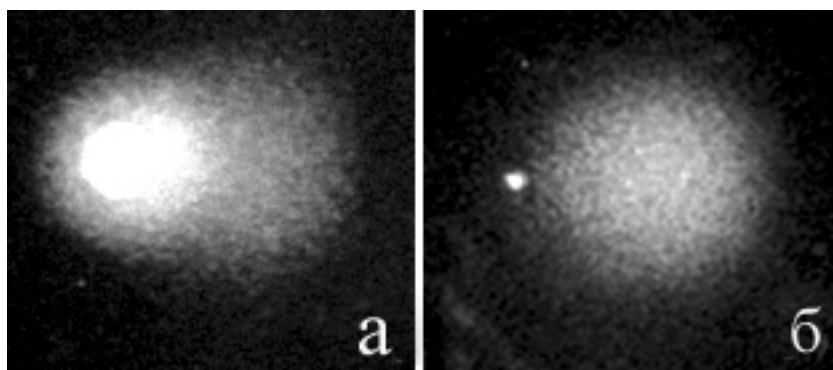


Рис. 1. «Кометы» клеток костного мозга мышей при проведении щелочного гель-электрофореза единичных клеток: а – клетка с поврежденными участками ДНК в «хвосте кометы»; б – апоптотическая клетка.

участков, отрывов, репарационно-вырезанных повреждений и щелочно-лабильных участков ДНК [19]. В результате лизиса освобожденные из ядра клеток поврежденные участки ДНК при электрофорезе формируют «хвост кометы», а неповрежденные – «голову кометы». В «хвосте кометы» просчитываются основные показатели повреждения ДНК ядра, обусловленные генотоксическими факторами: «длина хвоста», процент ДНК в «хвосте кометы» и «момент хвоста» (длина «хвоста кометы», умноженная на процент ДНК в нем). Гель-электрофорез единичных клеток позволяет оценить не только генотоксическое, но и цитотоксическое воздействие исследуемых факторов, определяющих рост процента апоптотических клеток [7, 9], изображения которых характеризуют минимальные размеры ядра и большой хвост, разбросанный во все стороны (рис. 1б).

Возможность метаболитов *Hymenolepis* *popa* вызывать повреждения молекулы ДНК и апоптоз в соматических, генеративных клетках хозяина ранее не исследовалась. В связи с этим представляет интерес изучить предполагаемые генотоксическое и цитотоксическое воздействия метаболитов карликовых цепней на клетки костного мозга и семенников, инвазированных карликовыми цепнями экспериментальных животных.

Методы

Исследование проведено на 100 мышах-самцах линии СВА массой 16-18 г, разделенных на четыре группы по 25 животных в каждой. Мы-

шам 1-ой группы (негативный контроль) вводили *per os* 0,2 мл 2 % крахмального геля, животных 2-ой группы заражали инвазионными яйцами *H. popa* внутривентриально в дозе 5, 3-ей – 20 и 4-ой – 40 яиц/г массы тела [4]. Забой контрольных и зараженных животных (по 5 на срок наблюдения) проводили путем декапитации на 3, 7, 14, 21 и 28-й дни от начала инвазии. У мышей выделяли бедренные кости и семенники. Шприцем с 2 мл среды RPMI-1640 тонкой иглой вымывали костный мозг. С семенников удаляли оболочку и выделяли семенные каналы, которые промывали в фарфоровой ступке с 5 мл 2,2 % раствора трехзамещенного цитрата натрия. После удаления раствора семенные каналы измельчали изогнутой препаровальной иглой в 3 мл свежего раствора цитрата натрия и переносили в пробирки объемом 15 мл. Пробирки выдерживали 5 мин при комнатной температуре для осаждения крупных фрагментов семенных канальцев, после чего верхний слой жидкости переносили во вторую пробирку. Суспензии клеток костного мозга, семенников дважды отмывали в 3 мл среды RPMI-1640 путем 10 минутного центрифугирования при 1100 об/мин и температуре 8°C. После второй отмывки супернатант удаляли, осадок разводили средой RPMI-1640 до конечной концентрации клеток $1-5 \times 10^6$ на 1 мл. Гель-электрофорез единичных клеток проводили в щелочной версии N.P. Singh et al. [17] в модификации B. Hellman et al. [12], которая позволяет определить уровни одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов молекулы ДНК при воздействии генотоксических факторов. Для проведения метода использовались камера с силовой установкой для электрофореза и все хими-

ческие реактивы фирмы Sigma. Микропрепараты окрашивали раствором этидия бромид и анализировали на люминисцентном микроскопе Микмед-2 фирмы ЛОМО при увеличении 600х. Изображения «комет» на микропрепаратах фотографировали цифровой фотокамерой Nikon Coolpix-4500. Учет повреждений молекулы ДНК проводили путем анализа цифровых изображений с помощью автоматической программы «CASP v. 1.2.2» [14]. С микропрепарата подсчитывалось по 100 клеток, в каждой из которых учитывали «длину хвоста» кометы в пикселях, а также процент ДНК в «хвосте» (рис. 2). В качестве основного международно-принятого показателя генотоксического воздействия факторов среды использовали «момент хвоста», вычисленный из «длины хвоста», умноженной на процент ДНК в «хвосте» [11, 19]. Для оценки цитотоксического воздействия метаболитов карликовых цепней на клетки костного мозга и семенников определяли процент апоптотических в 100 случайно выбранных клетках (рис. 2). Результаты обрабатывались статистически с использованием программы Excel 2002. Рассчитывалась средняя арифметическая и ее стандартное отклонение ($M \pm SD$). Достоверность выявляемых различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты

При проведении метода ДНК-комет в клетках костного мозга контроля во время опыта «момент хвоста» варьировал от $0,14 \pm 0,05$ до

$0,23 \pm 0,07$, а процент апоптотических клеток – от $2,00 \pm 0,67$ до $3,60 \pm 0,65$.

У мышей 2-ой группы (доза заражения 5 яиц/г) на 3-й день наблюдения «момент хвоста» в клетках костного мозга был выше в 2,26 раза (рис. 3), а процент апоптотических клеток – в 1,3 раза, чем у животных негативного контроля (рис. 4). На 7, 14, 21 и 28-й дни опыта исследуемые показатели у зараженных животных достоверно не отличались от данных незараженных животных.

При увеличении дозы заражения до 20 яиц/г «момент хвоста» клеток костного мозга инвазированных гименолеписами животных на 3-й день наблюдения были выше в 4,43 и 1,96 раза соответственно показателей негативного контроля и данных инвазированных животных 2-ой группы. Процент апоптотических клеток в 2,3 раза превышал уровень негативного контроля и в 1,76 раза был больше, чем при дозе 5 яиц/г. На 7-й и 14-й дни наблюдения «момент хвоста» был выше в 4,2 и 3,57 раза соответственно показателям негативного контроля. На 21-й день наблюдения «момент хвоста» в 3,8 раза превышал уровень незараженных животных. На 28-й день опыта «момент хвоста» и процент апоптотических клеток у зараженных животных не отличались от показателей негативного контроля.

У зараженных в дозе 40 яиц/г массы тела мышей «момент хвоста» клеток костного мозга к 3-му дню инвазии был выше в 7,74 раза по сравнению с негативным контролем и в 1,7 раза превышал этот показатель при дозе 20 яиц/г. Про-

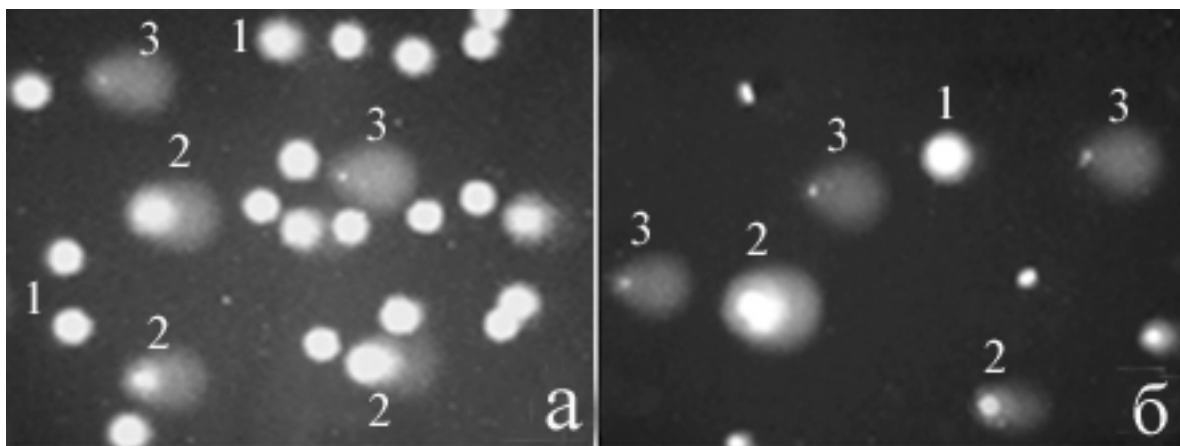


Рис. 2. Клетки костного мозга (а) и семенников (б) мыши при проведении щелочного гелевого электрофореза единичных клеток (инвазия *H. папа*, 3 день наблюдения, доза 40 яиц/г): 1 - клетки в норме; 2 - клетки с поврежденной ДНК в «хвосте кометы»; 3 - апоптотические клетки.

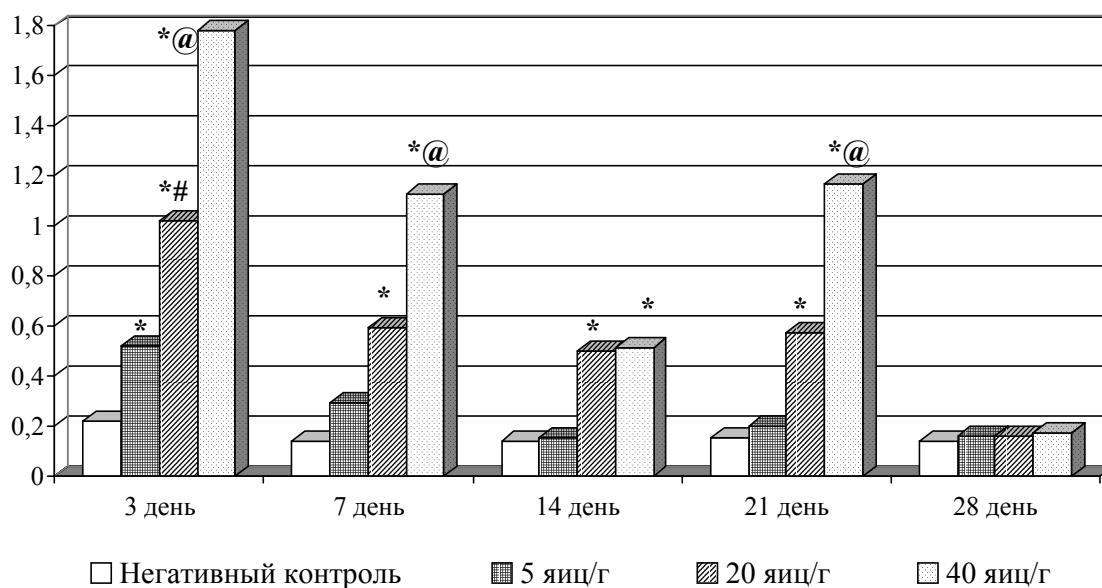


Рис. 3. «Момент хвоста» в клетках костного мозга при экспериментальном гименолепидозе (достоверное отличие при $P < 0,01-0,05$: * – от негативного контроля; # – от данных дозы 5 яиц/г; @ – от данных дозы 20 яиц/г).

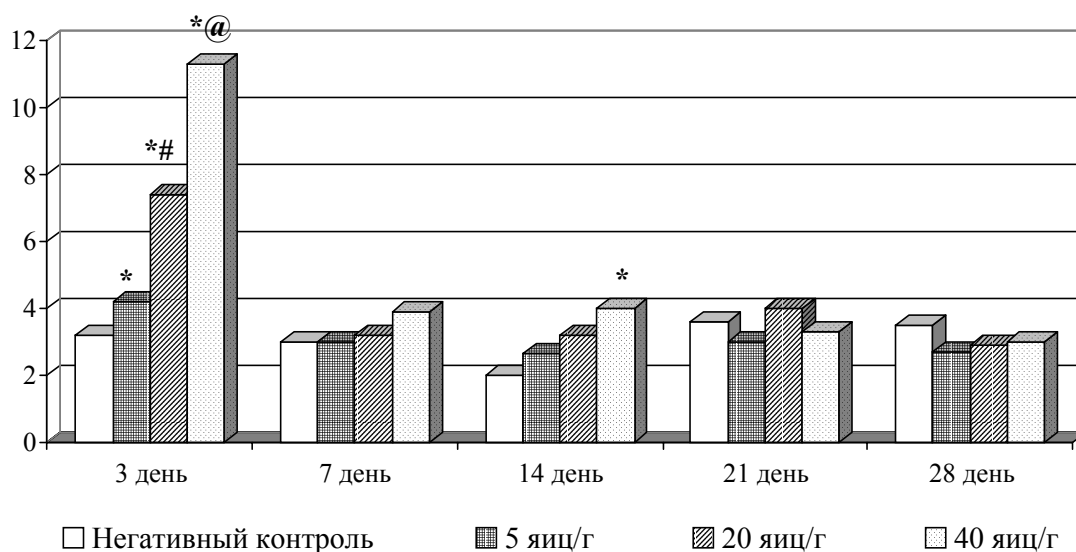


Рис. 4. Проценты апоптотических клеток костного мозга при экспериментальном гименолепидозе (достоверное отличие при $P < 0,01-0,05$: * – от негативного контроля; # – от данных дозы 5 яиц/г; @ – от данных дозы 20 яиц/г).

цент апоптотических клеток в 3,54 и 1,5 раза был больше соответственно уровней негативного контроля и животных 3-ей группы. На 7-й день наблюдения «момент хвоста» был выше в 8 раз по сравнению с негативным контролем и в 1,9 раза – с показателем 3-ей группы. К 14-му дню опыта «момент хвоста» и процент апоптотических клеток были больше в 3,64 и 2 раза соответственно, чем у негативного контроля. «Момент хвоста» на 21-й день наблюдения был больше в

7,8 раза по сравнению с интактным контролем и более чем в 2 раза – с данными 3-ей группы (20 яиц/г). На 28-й день опыта исследуемые показатели у зараженных животных не отличались от данных негативного контроля.

В семенниках животных негативного контроля в течение опыта «момент хвоста» варьировал от $0,55 \pm 0,18$ до $0,75 \pm 0,35$, а процент апоптотических клеток – от $6,10 \pm 0,74$ до $7,30 \pm 1,83$.

У зараженных мышей в дозе 5 яиц/г массы тела «момент хвоста» был выше в 1,56 раза только на 3-й день наблюдения при сравнении с данными негативного контроля (рис. 5).

При увеличении дозы заражения до 20 яиц/г в клетках семенников мышей на 3-й день опыта наблюдалось повышение «момента хвоста» в 2,1 раза по сравнению с негативным конт-

ролем и в 5,3 раза по сравнению с негативным контролем и в 2,53 раза – с аналогичным показателем при дозе 20 яиц/г. Процент апоптотических клеток был выше более чем в 2 раза по отношению к интактному контролю и в 1,6 раза – к данным 3-ей группы. К 7-му дню у животных, зараженных в дозе 40 яиц/г, «момент хвоста» был выше в 3 раза по отно-

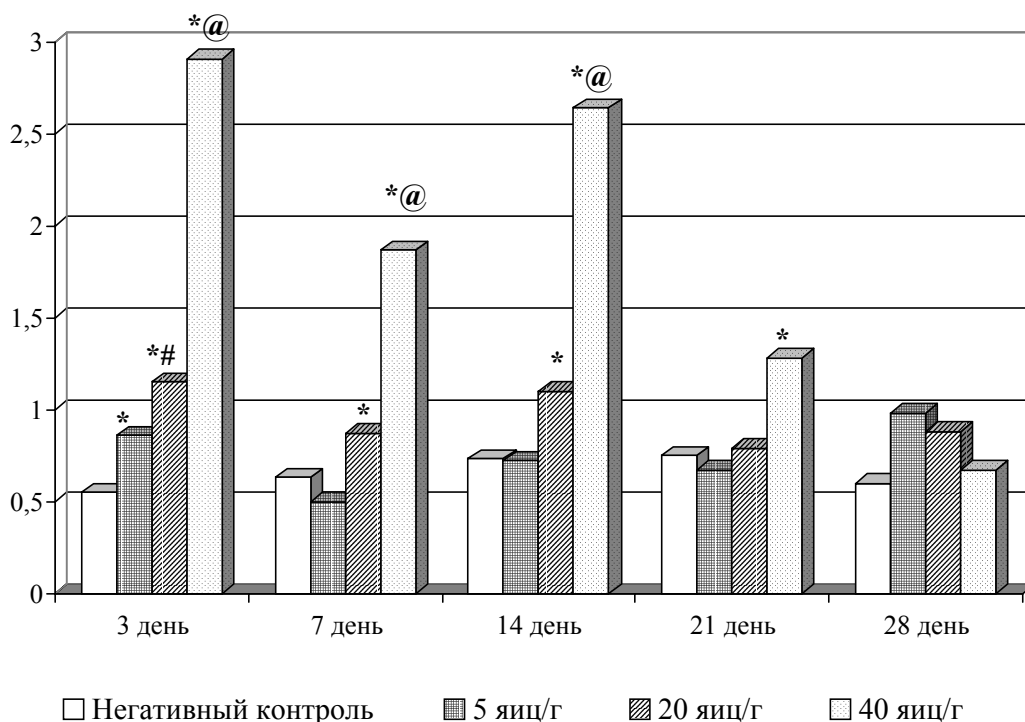


Рис. 5. «Момент хвоста» в клетках семенников при экспериментальном гименолепидозе (достоверное отличие при $P < 0,01-0,05$: * – от негативного контроля; # – от данных дозы 5 яиц/г; @ – от данных дозы 20 яиц/г).

ролем и в 1,3 раза – с показателем дозы 5 яиц/г. Процент апоптотических клеток был выше в 1,3 раза по отношению к интактному контролю (рис. 6). К 7-му дню «момент хвоста» клеток семенников животных 3-ей группы был выше в 1,38 раза, чем у негативного контроля. Процент апоптотических клеток оказался повышенным в 1,55 раза по сравнению с данными негативного контроля. На 14-й день в клетках животных 3-ей группы «момент хвоста» и процент апоптотических клеток были выше в 1,5 и 1,2 раза соответственно, чем в интактном контроле. На 21 и 28-й дни опыта исследуемые показатели у зараженных животных не отличались от данных негативного контроля.

У мышей 4-ой группы (доза заражения 40 яиц/г) на 3-й день опыта наблюдалось повыше-

шению к негативному контролю, превышал в 2,15 раза данные при дозе 20 яиц/г, а процент апоптотических клеток превосходил в 1,7 раза показателя интактного контроля. К 14-му дню «момент хвоста» у животных 4-ой группы был выше в 3,62 раза величин негативного контроля и в 2,4 раза превышал аналогичный показатель мышей 3-ей группы. Процент апоптотических клеток был выше в 2 раза по отношению к интактному контролю и в 1,6 раза превышал данные животных, зараженных дозой 20 яиц/г. «Момент хвоста» клеток семенников на 21-й день наблюдения был больше в 1,7 раза по сравнению с негативным контролем. На 28-й день опыта исследуемые показатели у зараженных животных не отличались от данных негативного контроля.

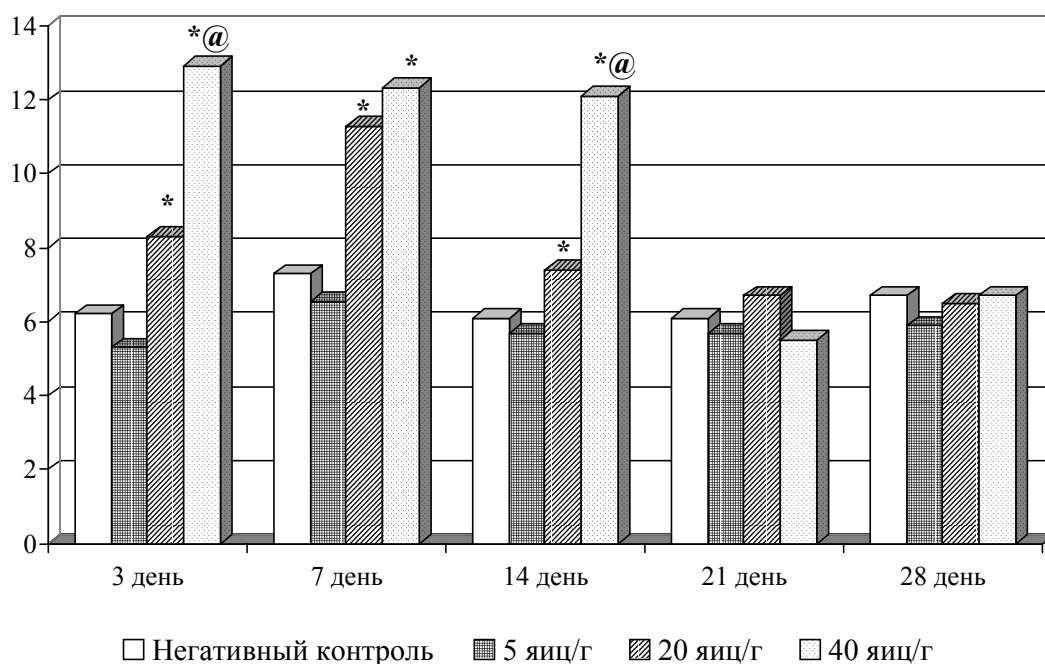


Рис. 6. Проценты апоптотических клеток семенников при экспериментальном гименолепидозе (достоверное отличие при $P < 0,01-0,05$: * – от негативного контроля; @ – от данных дозы заражения 20 яиц/г).

Обсуждение

На основании полученных данных можно заключить, что метаболиты карликовых цепней обладают генотоксическим воздействием как на соматические, так и на генеративные клетки инвазированного хозяина, вызывая увеличение количества одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК в клетках костного мозга и семенников *in vivo*. Повреждения ядерной ДНК клеток костного мозга и семенников хозяина при гименолепидозе зависят от биологии паразита и максимально выражены на личиночной (3-й день) и имагинальных стадиях развития (14-й день). Рост повреждений ядерной молекулы ДНК клеток костного мозга и семенников при экспериментальном гименолепидозе зависят от дозы введенного инвазионного материала при заражении и кратно достоверно возрастают при ее увеличении. Дозозависимое воздействие четко прослеживается на росте «момента хвоста» в клетках костного мозга и семенников при увеличении дозы заражения с 5 до 20 и до 40 яиц/г на 3 день наблюдения. Этот эффект наблюдался также при увеличении дозы введенного инвазионного материала при заражении с 20 до 40 яиц/г на 7 и 21 дни в клетках костного мозга и на 7 и

14 дни опыта в клетках семенников.

Метаболиты карликовых цепней одновременно обладают цитотоксическим воздействием, которое характеризовалось ростом процента апоптотических клеток в костном мозге и семенниках инвазированных животных при высоких дозах заражения (20 и 40 яиц/г). Этот эффект зависел от особенностей биологии развития карликовых цепней и был максимально выражен на стадиях цистицеркоидов (3-й день) и имаго (14-й день). Рост процента апоптотических клеток в костном мозге и семенниках мышей при гименолепидозе зависел от дозы введенного инвазионного материала, взятого при заражении, и кратно достоверно возрастал при ее увеличении. При увеличении дозы с 5 до 20 и до 40 яиц/г массы тела животного на 3-й день в костном мозге наблюдался рост апоптотических клеток в 1,5-1,76 раза. В семенниках рост дозы заражения с 20 до 40 яиц/г массы тела животного на 3-й и 14-й дни инвазии сопровождался увеличением апоптотических клеток в 1,6 раза.

Генотоксические и цитотоксические повреждения клеток костного мозга и семенников мышей, инвазированных карликовыми цепнями, можно связать с развитием оксидативного стресса в инвазированном организме хо-

зяина и со способностью метаболитов карликовых цепней непосредственно повреждать ядерный аппарат клеток хозяина. Нами было показано, что гименолепидозная инвазия сопровождается активацией свободнорадикальных процессов в семенниках мышей, которые характеризуются повышением уровней продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты) и снижением активности ферментов – антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза) [1]. Кроме того, имеются данные о способности карликовых цепней нарушать ход свободнорадикальных процессов в организме хозяина за счет наличия у них NO-синтетазы [10, 18]. У больных гименолепидозом установлено повышение интенсивности перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов и уровень малонового диальдегида зависел от тяжести и длительности течения заболевания [5].

Выводы

1. Метаболиты карликовых цепней обладают генотоксическим и цитотоксическим воздействиями на соматические и генеративные ткани хозяина, вызывая рост однопочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной молекулы ДНК, апоптотических клеток в костном мозге и семенниках. Максимум изменений наблюдается в периоды высокой биологической активности паразитов (стадии цистицеркоидов и имаго).

2. Генотоксическое и цитотоксическое влияния метаболитов карликовых цепней на генеративные клетки хозяина возрастают при увеличении дозы введенного инвазионного материала при заражении.

Исследования выполнены по договору №Б04-125 с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований.

Литература

1. Бекиш Вл.Я., Побяржин В.В. Влияние комбинированной терапии экспериментального гименолепидоза на состояние генома хозяина и свободнорадикальные процессы в семенниках // Вестник фармации. – 2003. – № 4. – С. 65-74.
2. Побяржин В.В. Метаболиты *Hymenolepis nana* как мутагены соматических клеток хозяина // Вопросы экспериментальной биологии и медицины: Сб. науч. трудов ВГМУ. – Витебск, 1999. – С. 73–77.
3. Побяржин В.В., Бекиш Вл.Я. Нарушения в геноме хозяина при экспериментальном гименолепидозе в зависимости от дозы введенного инвазионного материала при заражении // Вестник ВГМУ. – Том. 2. – № 4. – 2003. – С. 84-89.
4. Побяржин В.В., Бекиш О.-Я.Л. Экспериментальная модель воспроизведения гименолепидоза // Тр. конф. «Совр. паразитология: проблемы и перспективы». – Витебск. – 1999. – С. 34–36.
5. Карташёва Л.Д., Прокофьева М.С., Лысакова Л.А., Петрова Т.А. Функциональная активность желудочно-кишечного тракта и интенсивность перекисного окисления липидов эритроцитов при гименолепидозе // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. – 1980. – № 3. – С. 32–37.
6. Bekish V.I. The alterations in genetic apparatus of somatic and generative cells of the host caused by helminthes metabolites // Wiadomości Parazytologiczne (Poland). – 2001. – Tom 47, Zeczyt 4. – P. 891–896.
7. Choucroun P., Gillet D., Dorange G., Sawicki B., Dewitte J. Comet assay and early apoptosis // Mutation Research (Fund. and Mol. Mech. of Mutagenesis). – 2001. – Vol. 478. – P. 89–96.
8. Cotellet S., Ferard J.F. Comet Assay in Genetic Ecotoxicology: A Review // Environmental and Molecular Mutagenesis. – 1999. – Vol. 34. – P. 246–255.
9. Florent M., Godard T., Ballet J.-J., Gauduchon P., Soal B. Detection by the comet assay of apoptosis induced in lymphoid cell lines after growth factor deprivation // Cell Biol. Toxicol. – 1999. – Vol. 15. – P. 185–192.
10. Gustafsson M.K., Lindholm A.M., Terenina N.B., Reuter M. NO nerves in a tapeworm. NADPH-diaphorase histochemistry in adult *Hymenolepis diminuta* // Parasitology. – 1996. – Vol. 113, N 6. – P. 559–565.
11. Hartmann A., Agurell E., Beevers C., Brendler-Schwaab S., Burlinson B., Clay P., Collins A., Smith A., Speit G., Thybaud V., Tice R.R. Recommendation for conducting the in vivo alkaline Comet assay // Mutagenesis. – 2003. – Vol. 18, N 1. – P. 45–51.
12. Hellman B., Vaghef H., Friis L., Edling C. Alkaline single cell gel electrophoresis of DNA fragments in biomonitoring for genotoxicity: an introductory study on healthy human volunteers // Int. Arch. Occup. Environ. Health. – 1997. – Vol. 69. – P.185–192.
13. Kassie F., Parxeffall W., Knasmuller S. Single cell gel electrophoresis assay: a new technique for human biomonitoring studies // Mutation Research (Reviews in Mutation Research). – 2000. – Vol. 463. – P.13–31.
14. Kocca K., Lankoff A., Banasik A., Lisowska H., Kuszewski T., Gyudu S., Koza Z., Wojcik W. A cross-platform public domain PC image-analysis program for the comet assay // Mut. Res. (Gen. Toxicol. and Environ. Mutagenesis). – 2003. – Vol. 534. – P. 15–20.
15. Olive P.L., Banath J.P., Durand R.E. Heterogeneity in radiation-induced DNA damage and repair in tumor and normal cells measured using the “Comet assay” // Radiat. Res. – Vol. 122. – 1990. – P. 86–94.
16. Osting O., Johanson K.J. Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian

- cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. – Vol. 123. – 1984. – P. 291–298.
17. Singh N., McCoy M., Tice R., Schneider E. A Simple Technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells // Exp. Cell Research. – 1988. – Vol. 175. – P. 184–191.
18. Terenina N.B., Onufriev M.V., Gulyaeva N.V., Lindholm A.M., Gustafsson M.K. A radiometric analysis of nitric oxide synthase activity in *Hymenolepis diminuta*. // Parasitology. – 2000. – Vol. 120, N 1. – P. 91–95.
19. Tice R., Agurell E., Anderson D., Burlinson B., Hartmann A., Kobayashi H., Miyamae Y., Roias E., Ryu J.-C., Sasaki Y. Single Cell Gel/Comet Assay: Guidelines for In Vitro and In Vivo Genetic Toxicology Testing // Envir. and Molec. Mutagenesis. – 2000. – Vol. 35. – P. 206–221.

Поступила 07.09.2004 г.

Принята в печать 09.12.2004 г.

© КОЛМОГОРОВ В.И., БЕКИШ Вл.Я., 2004

ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕНОМА ХОЗЯИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСОКАРОЗЕ И ПРИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ БЕЛКОВЫМ ПРОДУКТОМ ИЗ ТКАНЕЙ *TOXOCARA CANIS*

КОЛМОГОРОВ В.И., БЕКИШ Вл.Я.

*УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»
кафедра медицинской биологии и общей генетики*

Резюме. Изучены цитогенетические повреждения в наследственном аппарате соматических и генеративных клеток мышей линии СВА при токсокарозе в зависимости от дозы заражения, а также при трехкратной сенсibilизации белковым соматическим продуктом из тканей *Toxocara canis*.

Установлено, что метаболиты мигрирующих личинок *T. canis* обладают мутагенным воздействием как на соматические, так и на генеративные клетки сперматогенеза хозяина, что приводит к росту числа микроядродержащих полихроматофильных эритроцитов в костном мозге, сперматогониев, сперматоцитов, сперматид с микроядрами и сперматозоидов с одноцепочечной молекулой ДНК в семенниках у мышей линии СВА.

Сенсибилизация мышей белковым соматическим продуктом из тканей токсокар вызывает повреждения в наследственном аппарате клеток костного мозга и семенников мышей линии СВА, которые проявляются увеличением числа микроядродержащих полихроматофильных эритроцитов, сперматогониев, сперматоцитов и сперматид.

Ключевые слова: токсокара, белковый соматический продукт, микроядерный тест, костный мозг, семенники, хроматингетерогенный тест.

Abstract. The cytogenetic damages in hereditary apparatus of CBA mice at toxocara invasion in dependence on infection dose and at threefold sensibilization by protein somatic product from *Toxocara canis* tissues were investigated.

It was established, that metabolites of migrating *Toxocara canis* larvae have mutagenic effect both on somatic and on generative cells of the host, that leads to increase in the number of micronucleus-containing polychromatophile erythrocytes in bone marrow, spermatogones, spermatocytes, spermatids with micronuclei and spermatozoids with one-strand DNA molecules in testicles of CBA mice.

Sensibilization of mice by protein somatic product from *Toxocara* tissues causes damage in hereditary apparatus of bone marrow and testicles cells of CBA mice, that shown by increase in the number of micronucleus-containing polychromatophile erythrocytes, spermatogones, spermatocytes and spermatids.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск,
пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский
университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики
- Колмогоров В.И.

Toxocara canis – широко распространенная паразитическая нематода, которая достигает половой зрелости в организме собаки. Однако яйца гельминта инвазионны для широкого круга паразитических хозяев, в том числе и для человека. Из яиц токсокар, попавших в желудок, а затем в тонкий кишечник человека, выходят личинки, которые, проникая в кровеносные сосуды, мигрируют в различные органы и ткани. В тканях личинки могут сохранять жизнеспособность многие годы, периодически возобновляя миграцию и обуславливая рецидивы заболевания [14]. Метаболиты мигрирующих личинок *T. canis* вызывают достоверное увеличение числа полихроматофильных эритроцитов, сперматогониев, сперматоцитов и сперматид с микроядрами у мышей линии СВА [5]. Однако мутагенный эффект считается подтвержденным, если доказана зависимость генотоксического действия испытуемого фактора от его дозы [7], чего для токсокароза не сделано. Влияние сенсibilизации хозяина белковым продуктом из тканей токсокар, в котором выявлено не менее 31 антигенного компонента [8], на наследственный аппарат его клеток не изучалось. Однако такой эффект описан для антигенов нематод *Trichocephallus muris* [6], *Ascaris suum* [1] и *Trichinella spiralis* [9], а также цестоды *Hymenolepis nana* [11].

Целью работы было изучение состояния наследственного аппарата соматических и генеративных клеток хозяина при токсокарозной инвазии в зависимости от дозы заражения, а также при трехкратной сенсibilизации белковым продуктом из тканей *T. canis*.

Методы

В качестве модели висцерального токсокароза человека чаще всего используются мыши [16, 22], поскольку в организме этого паразитического хозяина личинки *T. canis* могут выживать на протяжении длительного периода [15, 16, 19], вплоть до одного года [17].

Исследование проведено на 400 мышам-самцах линии СВА массой 16-18 г, которые были разделены на две группы. Первая группа состояла из 280 мышей и включала 4 подгруппы по 70 животных в каждой. Животным первой подгруппы (контроль на инвазию) вводили 0,2 мл

2% крахмального геля, а мышам второй, третьей и четвертой подгрупп заражали инвазионными яйцами токсокар внутрижелудочно в дозах 5, 20 или 40 яиц на 1 г массы тела соответственно [2]. Забой контрольных и зараженных животных проводили декапитацией на 3, 7, 14, 21, 30, 60 и 90-й дни от начала инвазии. На каждый срок наблюдения брали по 10 животных.

Вторая группа состояла из 120 мышей и включала 4 подгруппы по 30 животных. Животным первой подгруппы (контроль на сенсibilизацию) трехкратно подкожно во внутреннюю поверхность бедра вводили по 0,2 мл 0,9% раствора NaCl. Мышам второй, третьей и четвертой подгрупп вводили белковый соматический продукт, полученный из кожно-мышечных мешков *T. canis* [1], из расчета 100, 200 или 400 мкг белка на 1 г массы тела соответственно. Содержание белка в продукте определяли биуретовым методом [10]. Забой животных (по 10 из каждой подгруппы) осуществлялся декапитацией на 3, 7 и 14 дни от первого введения белкового соматического продукта.

Во всех подгруппах обеих групп проводили микроядерные тесты в костном мозге [21] и семенниках [4]. Кроме того, у животных первой группы изучали повреждения молекул ДНК в сперматозоидах семенников с применением хроматингетерогенного теста [13], модифицированного нами для животных [12].

При проведении микроядерного теста у каждого животного исследовалось по 1000 полихроматофильных (ПХЭ) и 1000 нормохроматофильных (НХЭ) эритроцитов, а также по 200 сперматогониев (СГ), 200 сперматоцитов (СЦ), 200 сперматид (СТ). Определялось количество этих клеток с микроядрами (МЯ) на микроскопе DMRB фирмы Leica при увеличении 1200х и регистрировалось цифровой фотокамерой Nikon Coolpix-4500.

Для изучения повреждений ДНК у каждого животного исследовалось 1000 сперматозоидов. Определялась доля клеток с двуцепочечной нормальной (зеленое свечение) и одноцепочечной денатурированной (желтое, оранжевое или красное свечение) молекулами ДНК. Анализ микропрепаратов проводили на люминесцентном микроскопе Микмед-2 фирмы Ломо при увеличении 600х.

Полученные результаты обрабатывались

статистически на ПЭВМ с использованием программ Statgraphics 2.1 и Excel 2002, просчитывалась средняя арифметическая и ошибка средней арифметической ($M+m$). Достоверность выявляемых различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При проведении микроядерного теста в костном мозге у контрольных животных МЯ в НХЭ не наблюдались, а количество микроядеросодержащих ПХЭ в течение опыта варьировало от $0,3 \pm 0,15$ до $0,7 \pm 0,21$ (рис. 1).

У зараженных в дозе 5 яиц/г массы тела мышей на 3 день наблюдения число микроядеросодержащих ПХЭ в костном мозге было выше в 2,4 раза, чем в контрольной группе. С 7-го по 21-й день данный показатель отличался от контрольного недостоверно. На 30, 60 и 90-й дни количество ПХЭ с МЯ превышало показатели контроля в 3,4, 4,2 и 4,0 раза соответственно (рис. 1).

При увеличении дозы заражения до 20 яиц/г массы тела на 3 день число ПХЭ с МЯ превышало данные контроля в 4,6 раза, а также было выше в 1,9 раза, чем у животных, зараженных в дозе 5 яиц/г. На 7-й день данный показатель превысил контрольный в 4,3 раза. На 14-й день достоверного отличия от контроля не наблюдалось. На 21-й день наблюдения чис-

ло ПХЭ с МЯ было выше в 2,3 раза, чем у незараженных животных ($P < 0,05$). На 30-й день количество микроядеросодержащих ПХЭ достоверно в 4,6 раза превышало данные контроля и в 1,4 раза – данные дозы 5 яиц/г. На 60 и 90-й дни сохранялось достоверное отличие этого показателя как от контроля в 9,3 и в 8,5 раза, так и от животных, зараженных в дозе 5 яиц/г, в 2,2 и в 2,1 раза соответственно.

У мышей, получивших дозу 40 яиц/г массы тела, на 3-й день число ПХЭ с МЯ было выше контрольных показателей в 5,6 раза, на 7-й – в 7 раз, на 14-й – в 3,1 раза. На 21 и 30-й дни наблюдалось увеличение числа микроядеросодержащих ПХЭ не только по сравнению с контролем в 4,4 и 9,6 раза, но и по сравнению с животными, зараженными в дозе 20 яиц/г в 1,9 и в 2,1 раза соответственно ($P < 0,05$).

Число НХЭ с МЯ у мышей, зараженных разными дозами яиц, на все сроки наблюдения достоверно не отличалось от контрольных показателей.

При проведении микроядерного теста в семенниках у контрольных животных количество микроядеросодержащих СГ и СЦ в течение опыта находилось в пределах от 0,4 до $0,6 \pm 0,16$, СТ – от 0 до $0,2 \pm 0,13$ (рис. 2-4).

При дозе заражения 5 яиц/г на 3-й день количество СГ и СЦ с МЯ достоверно превышало данные незараженных животных в 4,0 и в

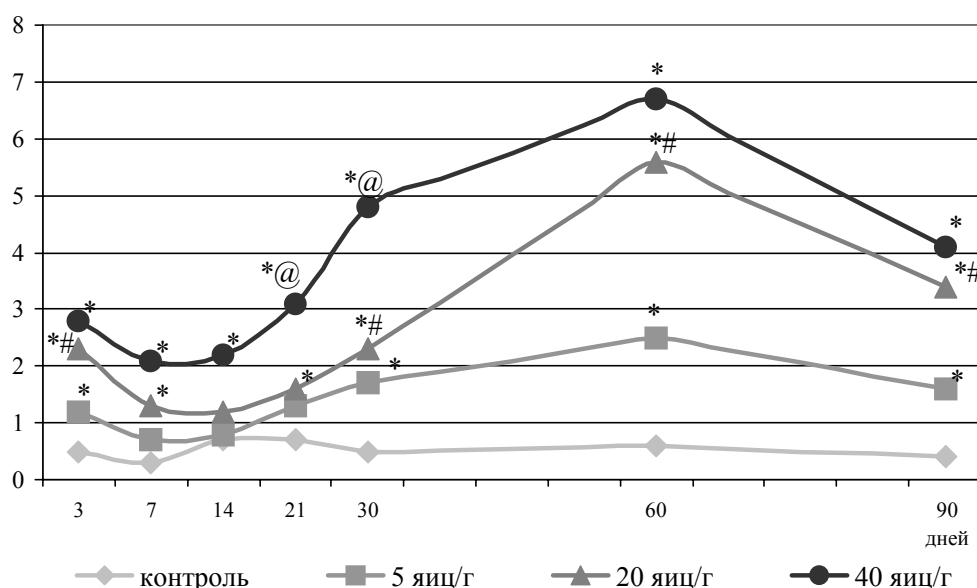


Рис. 1. Количество полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге мышей линии СВА при токсокарозе (достоверное отличие при $P < 0,05$:

*- от контроля; # - от дозы 5 яиц/г; @ - от дозы 20 яиц/г).

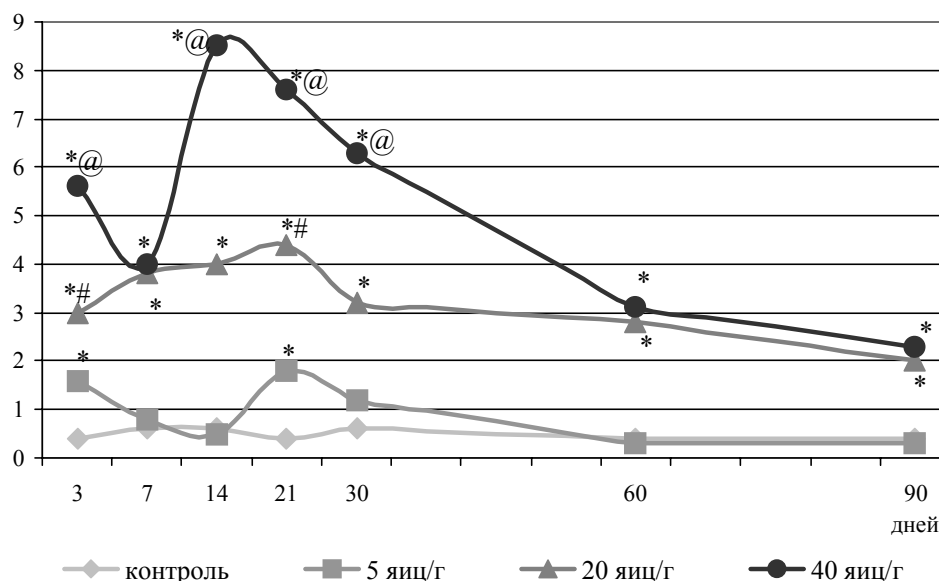


Рис. 2. Количество сперматогониев с микроядрами в семенниках мышей линии СВА при экспериментальном токсокарозе (достоверное отличие при $P < 0,05$: *- от контроля; # - от дозы 5 яиц/г; @ - от дозы 20 яиц/г).

2,0 раза соответственно. На 7 и 14-й дни достоверных отличий данных показателей от контроля не отмечалось. На 21-й день число микроядродержащих СГ и СЦ снова превышало контрольные величины в 4,5 и в 2,8 раза соответственно. Число микроядродержащих СТ, которое на 3 – 14-й дни не отличалось от контроля, на 21-й день составило $0,5 \pm 0,22$, что было достоверно выше, чем в контроле, где их не от-

мечалось. На 30, 60 и 90-й дни наблюдения показатели исследуемых клеток сперматогенеза с МЯ достоверно не превышали данные незараженных животных.

После увеличения дозы заражения до 20 яиц/г на 3-й день отмечался достоверный рост числа СГ и СЦ с МЯ по сравнению с незараженными животными в 7,5 и 4,0 раза, а также по сравнению со второй подгруппой (зараже-

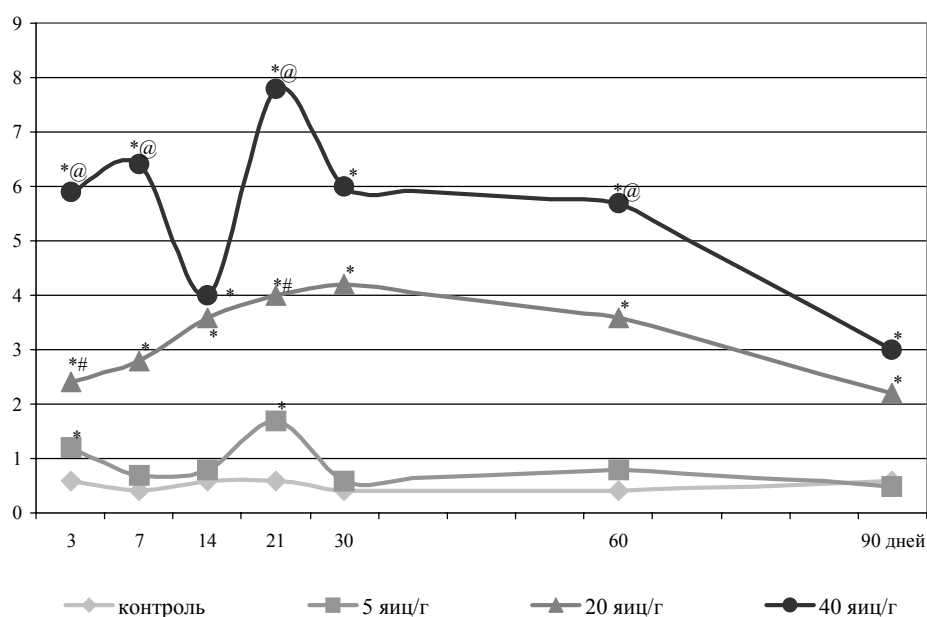


Рис. 3. Количество сперматокитов с микроядрами в семенниках мышей линии СВА при экспериментальном токсокарозе (достоверное отличие при $P < 0,05$: *- от контроля; # - от дозы 5 яиц/г; @ - от дозы 20 яиц/г).

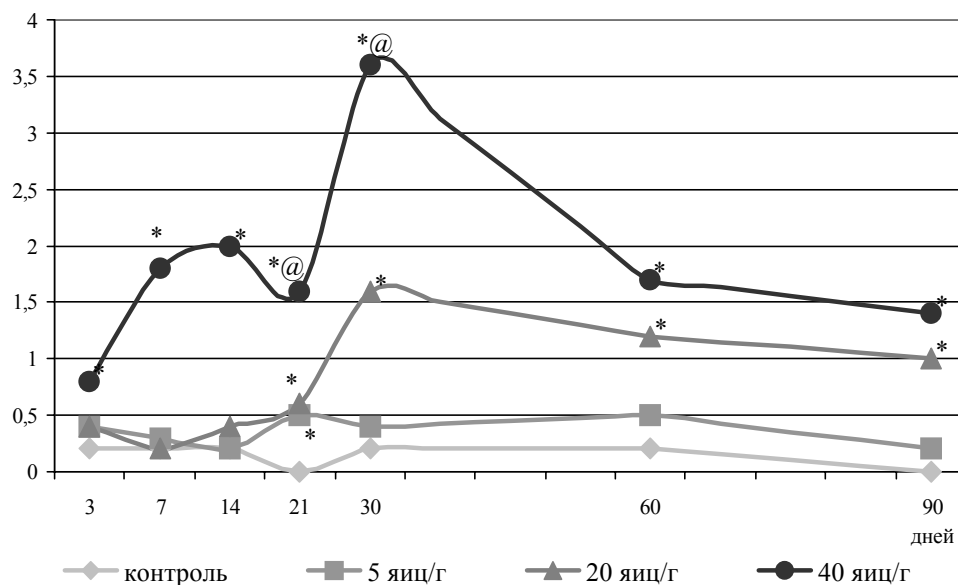


Рис. 4. Количество сперматид с микроядрами в семенниках мышей линии СВА при экспериментальном токсокарозе (достоверное отличие при $P < 0,05$: * - от контроля; # - от дозы 5 яиц/г; @ - от дозы 20 яиц/г).

ние в дозе 5 яиц/г) в 1,9 и 2,0 раза соответственно. На 7 и 14-й дни наблюдалось достоверное отличие данных показателей только от контроля: СГ – в 6,3 и 6,7 раза, СЦ – в 7,0 и 6,0 раз соответственно. На 21-й день наблюдалось, помимо повышения числа микроядродержащих СГ в 11,0 раз и СЦ в 6,7 раза по сравнению с неинвазированными животными, также достоверное увеличение обоих показателей в 2,4 раза по сравнению дозой 5 яиц/г. Кроме того, количество микроядродержащих СТ (0,6±0,16), которое до этого срока не отличалось от контроля, достоверно превысило показатели контрольных животных, у которых СТ с МЯ не были отмечены. На 30, 60 и 90-й дни все исследуемые показатели достоверно в 5,0 – 8,0 раз отличались от контроля и недостоверно – от животных, зараженных в дозе 5 яиц/г.

У мышей, зараженных в дозе 40 яиц/г массы тела, число микроядродержащих СГ, СЦ и СТ достоверно в 4,0 – 18,0 раз превышало показатели контрольных на всех сроках наблюдения. Кроме того, отмечалось достоверное увеличение по сравнению с животными, зараженными в дозе 20 яиц/г. Количество СГ с МЯ на 3-й день было выше по сравнению с третьей подгруппой в 1,9 раза, на 14-й день – в 2,1 раза, на 21-й день – в 1,7 раза и на 30-й день – в 2,0 раза. Число СЦ с МЯ на 3-й день превосходило

данные дозы 20 яиц/г в 2,5 раза, на 7-й день – в 2,3 раза, на 21-й день – в 2,0 раза и на 60-й день – в 1,6 раза. Количество СТ с МЯ повышалось только на 21-й день в 2,7 раза и на 30-й день – в 2,3 раза.

При проведении хроматингетерогенного теста у незараженных животных доля сперматозоидов с одноцепочечной ДНК в течение опыта находилась в пределах от 7,77±0,49 до 10,25±0,65 на 1000 клеток (рис. 5).

У мышей, зараженных в дозе 5 яиц/г, уровень сперматозоидов с одноцепочечной ДНК достоверно не превышал показатели контрольных животных на все дни наблюдения. При заражении мышей в дозе 20 яиц/г к 7-му дню наблюдения число сперматозоидов с денатурированной ДНК в 2,3 раза превышало аналогичный показатель контрольных животных. На 14-й день отмечалось увеличение уровня сперматозоидов с одноцепочечной ДНК в 2,3 раза, к 21-му дню – в 3,0 раза, к 30-му – в 2,8, к 60-му – в 2,3 и к 90-му – в 2,4 раза. У инвазированных в дозе 40 яиц/г животных на 7-й день отмечалось достоверное увеличение числа сперматозоидов с одноцепочечной ДНК в 1,8 раза по сравнению с контролем. К 14-му дню эксперимента число сперматозоидов с денатурированной ДНК в 4,0 раза превышало уровень контроля и в 1,8 раза – показатели мышей, зараженных в

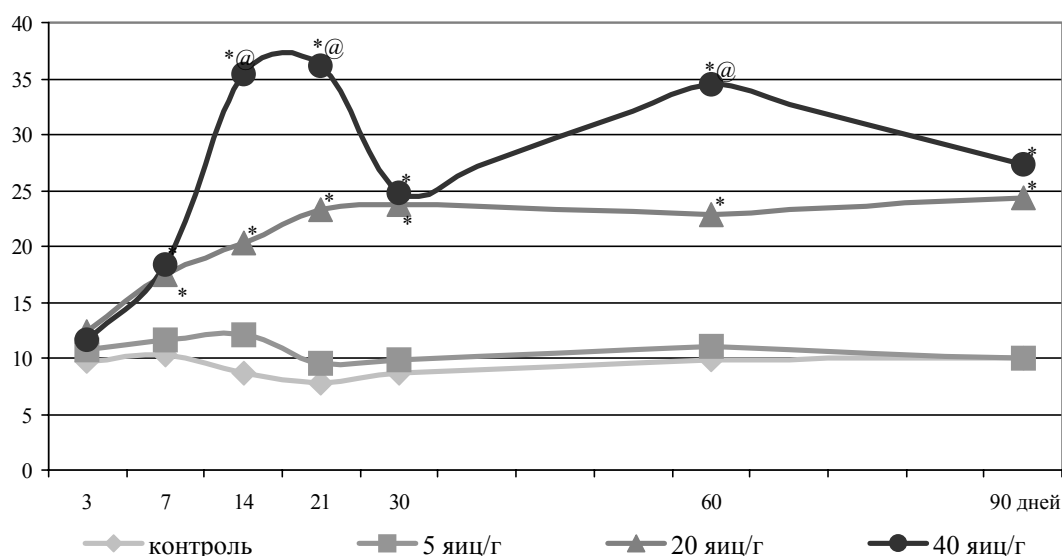


Рис. 5. Проценты сперматозоидов с одноцепочечной молекулой ДНК (на 1000 клеток) в семенниках мышей, инвазированных токсокарами, в зависимости от срока наблюдения и дозы заражения (достоверное отличие при $P<0,05$: * - от контроля; # - от дозы 5 яиц/г; @ - от дозы 20 яиц/г).

дозе 20 яиц/г ($P<0,05$). На 21-й день количество сперматозоидов с поврежденной молекулой ДНК было в 4,5 раза достоверно выше, чем у неинвазированных мышей, и в 1,6 раза, чем у инвазированных в дозе 20 яиц/г. Уровень сперматозоидов с одноцепочечной ДНК у мышей, зараженных в дозе 40 яиц/г, на 30-й день был выше в 2,9 раза, чем в контрольной группе ($P<0,05$). К 60-му дню процент половых клеток с нарушенной ДНК превысил в 3,5 раза контроль и в 1,5 раза – аналогичные показатели у зараженных в дозе 20 яиц/г животных. На 90-й день число сперматозоидов с денатурированной ДНК в 2,7 раза превышало показатели кон-

трольных животных.

У мышей, сенсibilизированных в дозе 100 мкг белкового соматического продукта из тканей *T. canis* на грамм массы тела, количество микроядродержащих ПХЭ в костном мозге превышало данные контроля только на 3-й день эксперимента в 4,0 раза (рис. 6). При увеличении дозы до 200 мкг/г массы тела число ПХЭ с МЯ на 3-й день превысило контроль в 6,7 раза, и в 1,7 раза данные животных, сенсibilизированных в дозе 100 мкг/г. Достоверное увеличение этого показателя в 2,4 раза по сравнению с контрольными животными сохранилось и на 7-й день. На 14-й день число ПХЭ с

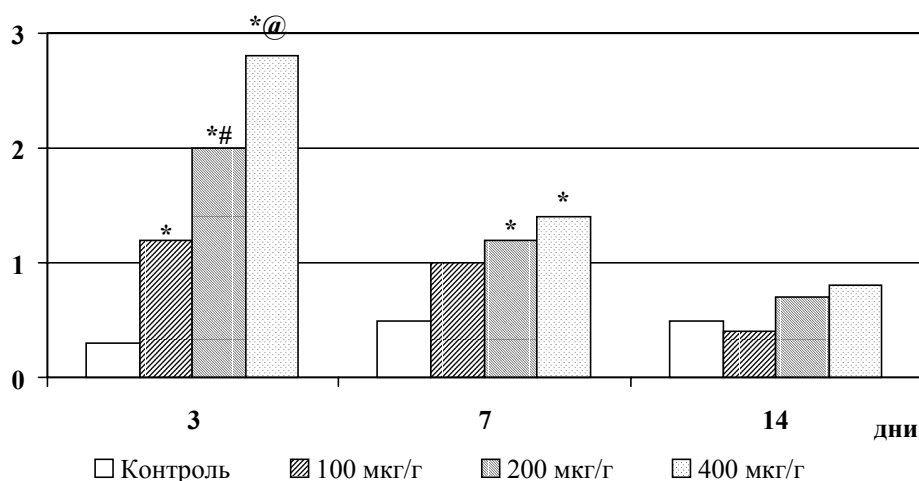


Рис. 6. Уровень микроядродержащих полихроматофильных эритроцитов в костном мозге мышей-самцов линии СВА при сенсibilизации белковым соматическим продуктом из тканей *T. canis* (достоверное отличие при $P<0,05$: * - от контроля; # - от дозы 100 мкг/г; @ - от дозы 200 мкг/г).

МЯ достоверно не отличалось от контроля. У мышей, сенсibilизированных белковым соматическим продуктом в дозе 400 мкг/г массы тела, на 3-й день количество микроядросодержащих ПХЭ превышало как контрольные данные в 9,3 раза, так и данные животных, сенсibilизированных в дозе 200 мкг/г массы тела, в 1,4 раза ($P<0,05$). К 7-му дню число ПХЭ с МЯ оставалось повышенным в 2,8 раза только по сравнению с контролем. На 14-й день данный показатель снизился и достоверно не отличался от контрольного.

При проведении микроядерного теста в семенниках мышей, сенсibilизированных белковым продуктом из тканей *T. canis* в дозе 100 мкг/г массы тела, на 3-й день эксперимента наблюдалось увеличение только числа микроядросодержащих СГ в 2,3 раза, на 7-й день – только числа микроядросодержащих СЦ в 2,0 раза, и на 14-й день достоверных отличий исследованных показателей от контрольных не наблюдалось (рис. 7). При увеличении дозы введенного белкового соматического продукта до 200 мкг/г массы тела на 3-й день количество СГ с МЯ превышало данные контроля в 3,8 раза и в 1,7 раза – данные животных, сенсibilизиро-

ванных в дозе 100 мкг/г. На 7-й день число сперматогониев с микроядрами снизилось и не отличалось от контрольных показателей. Однако наблюдалось достоверное повышение в 2,5 раза по сравнению с контрольными животными числа микроядросодержащих СЦ, а к 14-му дню количество микроядросодержащих СТ превышало контрольные данные в 3,5 раза. У мышей, сенсibilизированных в дозе 400 мкг/г массы тела, на 3-й день количество микроядросодержащих СГ превышало контрольные данные в 7,0 раз, и в 1,9 раза данные животных, сенсibilизированных в дозе 200 мкг/г массы тела. К 7-му дню у них по сравнению с контролем повысилось количество микроядросодержащих СЦ в 3,5 раза по сравнению с контролем, и достоверно превышало в 1,4 раза данные мышей, сенсibilизированных в дозе 200 мкг/г. На 14-й день наблюдалось только увеличение числа микроядросодержащих СТ в 9,0 раз по сравнению с контролем и в 2,6 раза по сравнению с мышами, сенсibilизированными в дозе 200 мкг/г.

На основании проведенных экспериментов можно заключить, что метаболиты мигрирующих личинок *T. canis* обладают мутагенным воздействием как на соматические, так и на ге-

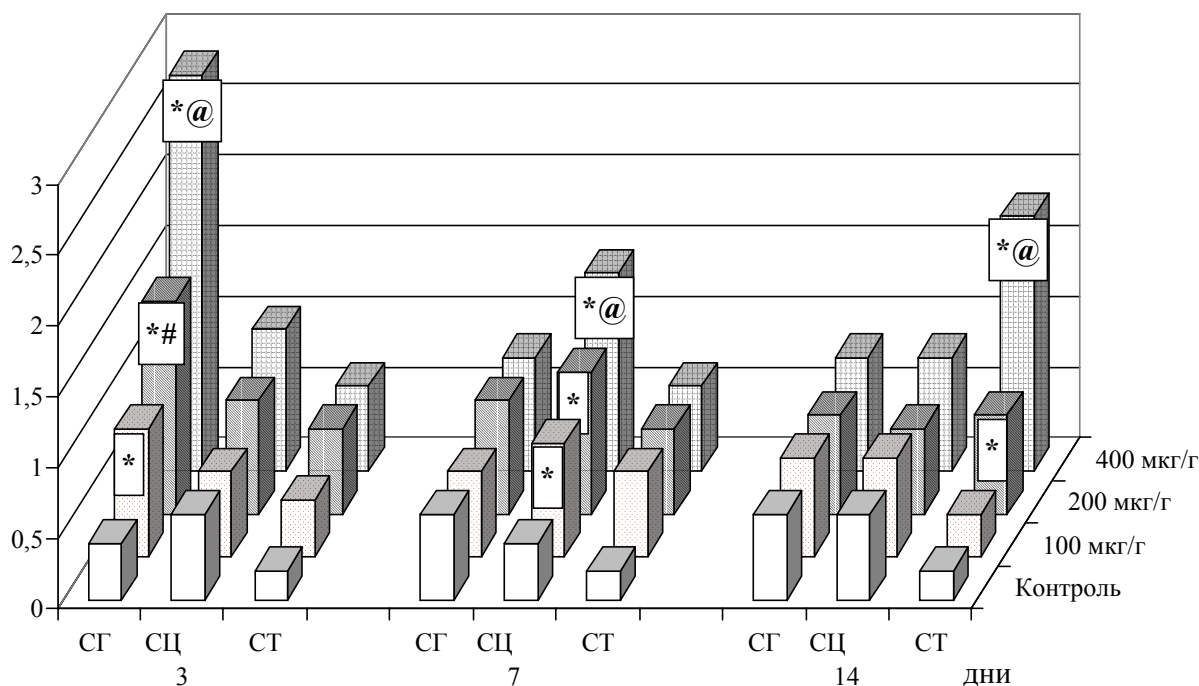


Рис. 7. Уровни микроядросодержащих сперматогониев (СГ), сперматоцитов (СЦ) и сперматид (СТ) в семенниках мышей-самцов линии СВА при сенсibilизации белковым соматическим продуктом из тканей *T. canis* (достоверное отличие при $P<0,05$: * - от контроля; # - от дозы 100 мкг/г; @ - от дозы 200 мкг/г).

неративные клетки сперматогенеза хозяина. Этот вывод подтверждается ростом числа микроядродержащих ПХЭ в костном мозге, СГ, СЦ, СТ с микроядрами и сперматозоидами с одноцепочечной молекулой ДНК в семенниках у мышей линии СВА. Уровень нарушений в геноме хозяина зависит от дозы введенного при заражении инвазионного материала. Это выражается в том, что количество микроядродержащих ПХЭ на 3-й и 30-й дни достоверно возрастает при увеличении дозы заражения с 5 до 20 и с 20 до 40 яиц/г в 1,4-2,1 раза. На 3-й и 21-й дни с возрастанием дозы инвазионного материала (5-20-40 яиц/г) наблюдался достоверный рост числа микроядродержащих клеток сперматогенеза и сперматозоидов с одноцепочечной ДНК в 1,9-4,5 раза.

Одним из ведущих механизмов повреждения наследственного аппарата клеток хозяина является, по-видимому, нарушение хода свободнорадикальных процессов в организме животных при токсокарозе. Нами было установлено, что инвазия личинками *T. canis* сопровождается увеличением в семенниках мышей концентраций продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) и снижением активности ферментов-антиоксидантов (каталазы и супероксиддисмутазы) [3].

Увеличение числа цитогенетических повреждений на более отдаленных сроках инвазии (60-й и 90-й дни) связано, по-видимому, с возобновлением миграции части личинок токсокар, приводящим к повторной сенсibilизации организма их метаболитами, либо с гибелью личинок и выделением эндогенных антигенов.

Подтверждением мутагенного воздействия токсокар на организм хозяина является тот факт, что белковый соматический продукт из тканей *T. canis* вызывает повреждения в наследственном аппарате клеток костного мозга и семенников мышей линии СВА, которые характеризуются увеличением числа микроядродержащих ПХЭ, СГ, СЦ и СТ. Зависимость данных показателей от дозы введенного белкового соматического продукта выражается в том, что при ее увеличении от 100 до 200 и от 200 до 400 мкг/г наблюдается достоверное увеличение числа микроядродержащих ПХЭ и СГ на 3-й

день в 1,4-1,9 раза, микроядродержащих СЦ на 7-й день в 1,4 раза, микроядродержащих СТ на 14-й день в 2,6 раза.

Практически синхронное достоверное увеличение количества микроядродержащих полихроматофильных эритроцитов и сперматогониев у сенсibilизированных белковым продуктом из тканей *T. canis* мышей можно связать с непосредственным мутагенным воздействием белкового соматического продукта, а также с тем, что антигены *T. canis*, влияя на транскрипцию гена индуцибельной NO-синтазы, стимулируют образование оксида азота [18], мутагенность которого доказана [7]. Более позднее повышение числа сперматоцитов и сперматид с микроядрами можно объяснить тем, что данные клетки в процессе сперматогенеза образуются позднее, чем сперматогонии [20].

Выводы

1. Токсокарозная инвазия сопровождается синхронным повреждением наследственного аппарата соматических и генеративных клеток сперматогенеза хозяина.

2. Тяжесть цитогенетических повреждений в наследственном аппарате клеток хозяина кратко достоверно возрастает в линейной зависимости при увеличении дозы введенного при заражении инвазионного материала.

3. Белковый соматический продукт из тканей *Toxosaga canis* вызывает синхронные повреждения в наследственном аппарате клеток костного мозга и семенников мышей линии СВА, уровень которых зависит от дозы введенного при сенсibilизации белкового продукта.

Исследования выполнены по договору №Б04-125 с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований.

Литература

1. Бекиш Вл.Я. Мутагенная активность антигенов из тканей аскарид // Здравоохранение. – 1999. – № 6. – С. 17–19.
2. Бекиш Вл.Я., Бекиш Л.Э., Колмогоров В.И. Экспериментальная модель висцерального токсокароза // Теоретические и практические вопросы медицины и фармации (Матер. конф. студентов и молодых ученых). – Витебск, 2000. – С. 26–29.
3. Бекиш Вл.Я., Колмогоров В.И., Бекиш Л.Э. Влияние комбинированной терапии экспериментального ток-

- сокароза на состояние генома хозяина и свободно-радикальные процессы в семенниках // Вестник фармации – 2003. – №3 – С. 45–51.
4. Бекиш Вл.Я., Побяржин В.В. Методика постановки микроядерного теста в семенниках мышей // Фунд. науки и достижения клин. медицины и фармации (Тез. докл. 58 науч. сессии ВГМУ). – Витебск, 2003. – С. 4–5.
5. Бекиш О.-Я.Л., Бекиш Вл.Я., Побяржин В.В., Колмогоров В.И. Нарушения в генетическом аппарате соматических и генеративных клеток хозяина, вызванные метаболитами гельминтов // Вести НАН Беларуси. Сер. мед.-биол. наук. News of biomedical science. – 2001. – №2 – С. 70–74.
6. Бекиш О.-Я.Л., Степанов А.В. Влияние трихоцефалезного антигена на уровень цитогенетических нарушений клеток культуры лимфоцитов человека // Гельминтозоозы – меры борьбы и профилактика (Матер. докл. науч. конф.) – Москва, 1994. – С. 17.
7. Дурнев А.Д., Середин С.Б. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). – М.: Медицина, 1998. – 328 с.
8. Желева Р.Ц. Сравнительное исследование антигенной структуры *Toxocara canis* (Werner, 1782) и *Ascaris suum* (Goez, 1782) в реакциях иммунодиффузии и иммуноэлектрофореза // Мед. паразитол. и паразитар. болезни – 1975. – №3 – С. 293–298.
9. Лапоухов Д.А., Демидов Р.И., Бекиш Вл.Я. Мутагенное воздействие секреторно-экскреторно-соматического комплекса личинок трихинелл при сенсбилизации на соматические и генеративные клетки мышей // Совр. проблемы общей, медицинской и ветеринарной паразитологии (Тр. IV Международ. науч. - практич. конф.). – Витебск, 2004. – С. 88–89.
10. Морозова Н.А., Барышникова Т.А. Определение белка в моче биуретовым методом // Лабораторное дело. – 1991. – № 2. – С. 23–25.
11. Побяржин В.В. Мутагенное воздействие метаболитов карликовых цепней на геном хозяина // Современные проблемы общей, медицинской и ветеринарной паразитологии (Тр. IV Международ. науч. - практич. конф.). – Витебск, 2004. – С. 65–73.
12. Побяржин В.В., Бекиш Вл.Я. Нарушение в геноме хозяина при экспериментальном гименолепидозе в зависимости от дозы введенного инвазионного материала при заражении // Вестник ВГМУ. – 2003. – Том. 2, №4. – С. 84–89.
13. Сексология и андрология / Под ред. Возианова А.Ф., Горпиченко И.И. – Киев: Абрис, 1997. – С. 713–714.
14. Тумольская Н. Токсокароз человека // Врач – 1997. – №9 – С. 11–12.
15. Abo-Shehada M.N., Herbert I.V. The migration of larvae *Toxocara canis* in mice. II Post-intestinal migration in primary infections // Vet. Parasitol. – 1985. – Vol. 17 – P. 75–83.
16. Bardon R., Cuellar C., Cuillen J.L. Larval distribution of *Toxocara canis* in Balb/c mice at nine weeks and one year post-inoculation // J. Helminthol. – 1994. Vol. 68 – P. 359–360.
17. Burren C. H. Experimental toxocariasis. Some observations on the histopathology of the migration of *Toxocara canis* larvae in the mouse // Z. Parasitenkd – 1968. Vol.30 – P. 152–161.
18. Espinosa E., Muro A., Martin M.S., Casanueva P., Perez-Arellano J.L. *Toxocara canis* antigens stimulate the production of nitric oxide and prostaglandin E_2 by rat alveolar macrophages // Parasite Immunology – 2002. – Vol.24 – P. 317–319.
19. Havasiova-Reiterova K., Tomasovicova O., Dubinsky P. Effect of various doses of infective *Toxocara canis* and *Toxocara cati* eggs on the humoral response and distribution of larvae in mice // Parasitol. Res. – 1995. – Vol.81 – P. 13–17.
20. Oakberg E.F. Irradiation damage to animals and its effect on their reproductive capacity // J. dairy Sci. – 1960. – Vol. 43 – Suppl. – P. 54–67.
21. Schmid W. The micronucleus test // Mutat. Res. – 1975. – Vol. 31, №1 – P. 9–16.
22. Skerret H., Holland C. Variation in larval recovery of *Toxocara canis* from the murine brain: implications for behavioral studies // J. Helminthol. – 1997. – Vol. 71 – P. 253–255.

Поступила 16.09.2004 г.

Принята в печать 09.12.2004 г.

АНАТОМО-ТОПОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРЕХГЛАВОЙ МЫШЦЫ ПЛЕЧА В АСПЕКТЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЕЕ В КАЧЕСТВЕ ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ

СИДОРОВИЧ Р.Р., ЮДИНА О.А.

*ГУ НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии
Министерства здравоохранения Республики Беларусь,
Городское патологоанатомическое бюро г. Минска*

Резюме. Проведены анатомо-топографические исследования трехглавой мышцы плеча на 10 аутопсиях (20 анатомических препаратах). Выявлены особенности ее иннервации и кровоснабжения, учет которых позволил исключить травматизацию ветвей лучевого нерва и глубокой артерии плеча во время выделения мышечного трансплантата для транспозиции на переднюю поверхность плеча при травматическом повреждении плечевого сплетения с целью восстановления активного сгибания предплечья. Предупреждение денервации и ишемии транспозируемого мышечного трансплантата определило восстановление активного сгибания предплечья у всех оперированных пациентов.

Ключевые слова: *трехглавая мышца плеча, транспозиция мышцы, иннервация, кровоснабжение, лучевой нерв, глубокая артерия плеча.*

Abstract. Anatomic and topographic examination of triceps was conducted on 10 autopsies (20 anatomic preparations). Its innervation and blood supply systems were carefully studied, which allowed to avoid surgical damage to radial nerve branches and deep arteries of the shoulder, when separating muscle transplant for the purpose of transposing it onto the frontal surface of the shoulder in order to restore forearm active flexion function. The fact that transplant denervation and ischemia conditions were precluded was determinant for achieving success in restoring the forearm active flexion function in all the patients.

Одним из наиболее важных условий реабилитации пострадавших с последствиями травматического повреждения плечевого сплетения (ПС) является восстановление активных движений в верхней конечности [5, 6]. С учетом преобладания паралича Эрба-Дюшенна и тотального паралича, составляющих 88,2% от всех травм ПС, особую роль играет восстановление функционально значимого сгибания предплечья

в локтевом суставе [2]. Выполнение активных движений в проксимальном отделе верхней конечности, возможность изменения ее положения, поднесения кисти к лицу определяет бытовую и социальную адаптацию пациента [1, 8].

Эффективным видом хирургического лечения последствий травматического повреждения ПС являются транспозиции функционально сохранных мышц на переднюю поверхность плеча, позволяющие восстановить активное сгибание предплечья в локтевом суставе [3].

Особое значение при проведении данных

операций имеет предупреждение денервации и ишемии мышечного трансплантата, что обеспечивается сохранностью нервно-сосудистой ножки, а также нервов и сосудов внутри транспозируемой мышечной ткани. В связи с этим основным условием успешного выполнения операций транспозиций мышц является знание анатомо-топографических особенностей их иннервации и кровоснабжения, использование микрохирургической техники в процессе выделения нервно-сосудистой ножки и самого мышечного лоскута.

В качестве одного из методов восстановления функции активного сгибания предплечья при травматическом повреждении ПС может рассматриваться транспозиция трехглавой мышцы плеча (ТМП), которая ранее применялась лишь в единичных случаях, а результаты ее были не вполне эффективны, так как в недостаточной степени учитывались особенности иннервации и кровоснабжения данной мышцы [4, 7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение анатомо-топографических особенностей расположения, иннервации и кровоснабжения ТМП в аспекте использования ее в качестве трансплантата при травматическом повреждении ПС.

Методы

Анатомо-топографические исследования проведены нами на 10 аутопсиях (20 анатомических препаратах) с двусторонней препаровкой вторичных стволов ПС и ТМП. Причиной смерти во всех случаях являлись общесоматические заболевания без каких-либо указаний на повреждения ПС в анамнезе.

Исследовалась топография ТМП, особенности ее иннервации и кровоснабжения, а также анатомо-топографические особенности плечевой артерии, срединного, локтевого нерва в медиальной борозде плеча.

Результаты

Во всех морфологических препаратах ТМП располагалась на задней поверхности плеча со стандартными точками фиксации. Длинная головка прикреплялась к подсуставному бугорку лопатки; латеральная головка – к пле-

чевой кости, выше борозды лучевого нерва, к наружной и внутренней межмышечным перегородкам; медиальная головка – к задней поверхности плеча ниже борозды лучевого нерва, а также – к наружной и внутренней межмышечным перегородкам. Затем в нижней трети плеча головки переходили в общее мышечное брюшко, которое сухожилием длиной 9-11 см крепилось к локтевому отростку. Мышечные волокна передних отделов медиальной головки вплетались в капсулу локтевого сустава.

При изучении анатомо-топографических особенностей иннервации ТМП установлено, что лучевой нерв после отхождения от вторичного заднего пучка ПС в подмышечной ямке располагался кзади от подкрыльцового нерва. Пройдя 8-10 см, лучевой нерв направлялся кзади и кнаружи, входил между длинной и медиальной головками ТМП в верхнее отверстие *canalis humeromuscularis* и отдавал к верхней и средней третям мышцы 3 (14 случаев – 70,0%) или 4 (6 случаев – 30,0%) ветви первого порядка. В *canalis humeromuscularis* лучевой нерв располагался на плечевой кости кнутри от глубокой артерии плеча, затем между латеральной и медиальной головками ТМП от него отходили 3 (в 12 случаях – 60,0%) или 2 (в 8 случаях – 40,0%) двигательных ветвей первого порядка, которые участвовали в иннервации средней трети и нижней трети мышцы (рис. 1). После выхода лучевого нерва из *canalis humeromuscularis* лучевой нерв перфорировал наружную межмышечную перегородку, проходил между плечевой и плечелучевой мышцами. Ветви лучевого нерва первого порядка в верхней трети мышцы располагались параллельно мышечным волокнам; в средней трети наиболее поверхностно, поперечно и косопоперечно; в нижней трети мышцы – параллельно мышечным волокнам, окруженным жировой клетчаткой. В последующем образовавшиеся в результате деления ветвей первого порядка ветви второго порядка, имели направление изнутри кнаружи мышцы, параллельно ее волокнам.

Основным источником кровоснабжения ТМП являлась глубокая артерия плеча, которая отходила от плечевой артерии на уровне ее верхней трети. В начальных отделах от глубокой артерии плеча отходила ветвь, направляющаяся по передней поверхности плечевой кости и крово-

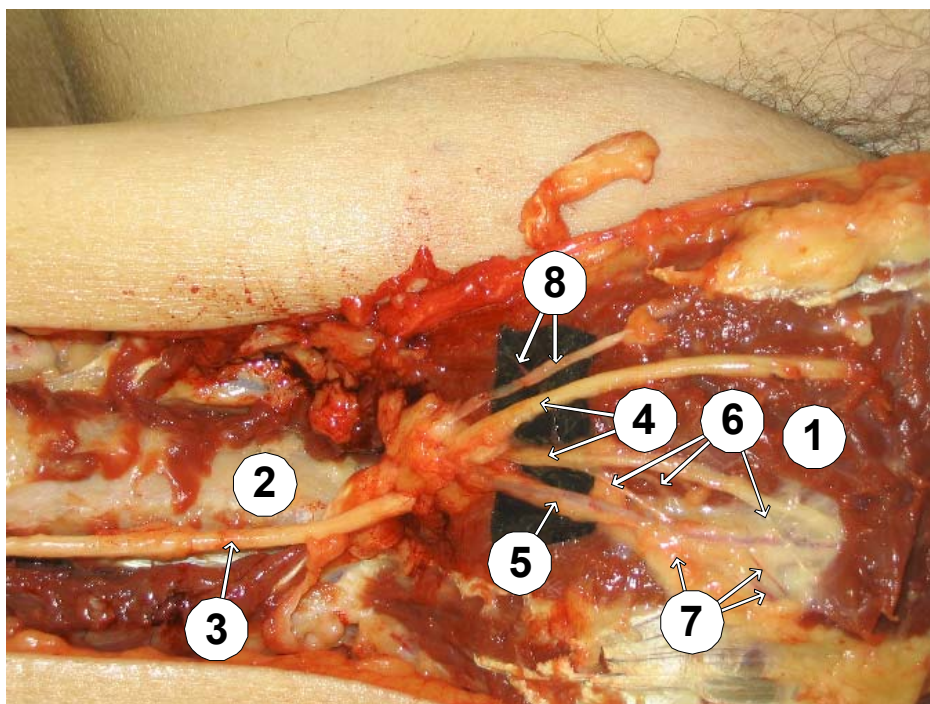


Рис. 1. Топография ветвей лучевого нерва и глубокой артерии плеча на уровне средней и нижней трети трехглавой мышцы плеча: 1 - трехглавая мышца плеча; 2 - плечевая кость; 3 - лучевой нерв; 4 - ветви лучевого нерва первого порядка; 5 - средняя околная артерия; 6 - ветви лучевого нерва второго порядка; 7 - ветви средней околной артерии; 8 - ветвь глубокой артерии плеча первого и второго порядка.

снабжающая дельтовидную мышцу. Через 3 см в 14 (70,0 %) и 4 см в 6 (30,0 %) случаях глубокая артерия плеча входила в спиралевидный *canalis humeromuscularis*, где располагалась кпереди от лучевого нерва. В средней трети плеча глубокая артерия плеча делилась на среднюю околную артерию и околную лучевую артерию, являющуюся продолжением основного ствола. Средняя околная артерия направлялась книзу между латеральной и медиальной головками ТМП и кровоснабжала их. Околная лучевая артерия направлялась вместе с лучевым нервом по ходу спиралевидного *canalis humeromuscularis* к локтевому суставу позади межмышечной латеральной перегородки. В нижней трети плеча околная лучевая артерия вместе с лучевым нервом прободала латеральную межмышечную перегородку, переходила на переднюю поверхность плеча. Кроме того, от глубокой артерии плеча в 12 (60,0%) случаях отходили 3, в 8 (40,0%) - 2 ветви к головкам ТМП (рис. 1). Ветви глубокой артерии плеча располагались совместно с ветвями лучевого нерва первого порядка, при этом - в верхней и нижней третях ТМП параллельно мышечным волокнам, в средней трети - косопопе-

речно, поверхностно. Ветви артерии второго порядка шли параллельно мышечным волокнам на всем протяжении.

Источником кровоснабжения ТМП сегментарного типа являлась задняя артерия, окружающая плечевую кость, которая отходила от задней поверхности подкрыльцовой артерии, проходила у хирургической шейки плечевой кости, располагалась вместе с подкрыльцовым нервом и отдавала 3-4 ветви к верхним отделам головок ТМП. Вторым источником кровоснабжения сегментарного типа являлась верхняя локтевая околная артерия, которая отходила от плечевой артерии в среднем на 2,5 см ниже глубокой артерии плеча, шла книзу параллельно локтевому нерву и отдавала ветвь к медиальной головке ТМП.

Венозный отток от ТМП осуществлялся по одноименным венам, которые впадали в плечевые вены.

Во всех случаях топография структур нервно-сосудистой ножки в спиралевидном *canalis humeromuscularis* была следующей: наиболее глубоко, на плечевой кости, располагался лучевой нерв, кнаружи от нерва - глубокая

артерия плеча и вена.

Для предупреждения повреждения во время оперативного вмешательства плечевой артерии, срединного и локтевого нервов изучены их расположения в верхней, средней и нижней третях плеча.

Во всех анатомических препаратах в медиальной борозде плеча располагался локтевой нерв, а также нервно-сосудистый пучок, состоящий из срединного нерва, плечевой артерии, вен, окруженные фасциальным футляром, образованным медиальной межмышечной перегородкой. Локтевой нерв в верхней трети плеча располагался медиальнее плечевой артерии в совместном фасциальном футляре. На границе верхней и средней третей плеча локтевой нерв перфорировал медиальную стенку межмышечной перегородки, прилежал непосредственно к медиальной головке ТМП, а в нижней трети погружался в нее, располагаясь под фасцией. В зависимости от уровня плеча менялось также расположение срединного нерва относительно плечевой артерии. Так, в верхней трети он находился латерально от артерии, в средней трети - спереди, в нижней трети - медиальнее артерии (рис. 2). Особенностью топографии медиальной головки ТМП в средней трети плеча было ее прилегание к плечевой артерии, срединному и локтевому нервам. Это обуславливало риск

оперативного вмешательства, связанный с повреждением данных нервов и артериального сосуда во время выделения трансплантата, и необходимость учета особенностей расположения срединного нерва по отношению к плечевой артерии в зависимости от уровня плеча.

Обсуждение

В результате проведенных анатомо-топографических исследований нами выявлены особенности расположения, иннервации и кровоснабжения ТМП, которые позволяют выделить мышечный трансплантат достаточной массы, исключить его денервацию и ишемию при выполнении монополярной транспозиции ТМП на переднюю поверхность плеча с фиксацией к сухожилию двуглавой мышцы плеча с целью восстановления активного сгибания предплечья при травматическом повреждении ПС и должны учитываться во время оперативного вмешательства.

1. В связи с особенностями фиксации медиальной головки ТМП к задней поверхности плеча ниже борозды лучевого нерва к наружной и внутренней межмышечным перегородкам с последующим образованием общего мышечного брюшка с латеральной и длинной головками в нижней трети плеча с целью транспози-

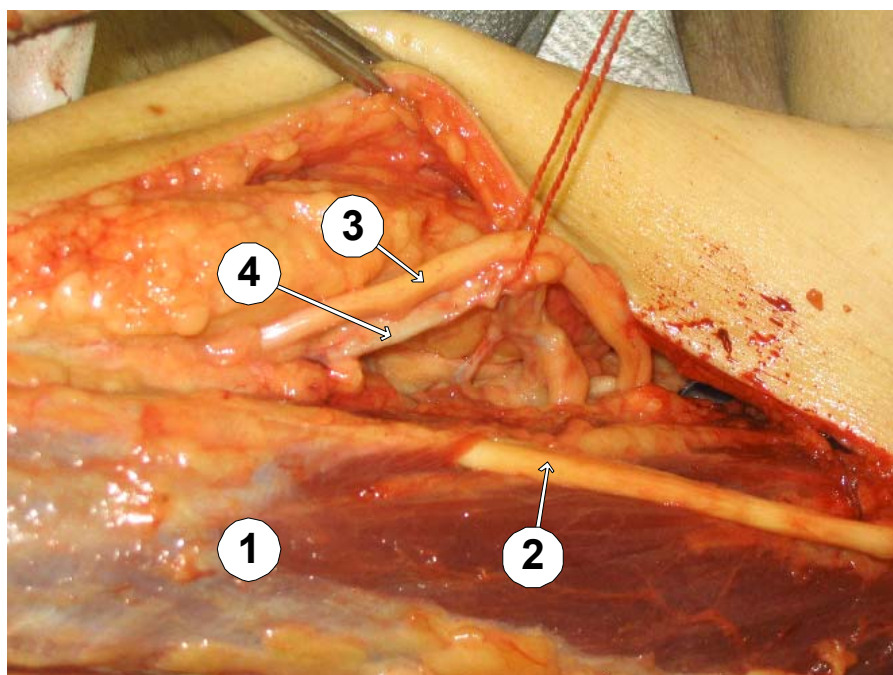


Рис. 2. Топография локтевого, срединного нервов и плечевой артерии в медиальной борозде плеча: 1 - трехглавая мышца плеча; 2 - локтевой нерв; 3 - срединный нерв; 4 - плечевая артерия.

ции нами используются средняя и нижняя трети ТМП.

2. Двигательные ветви от лучевого нерва к верхней и частично средней третям ТМП отходили между ее длинной и медиальной головками, к средней и нижней третям ТМП - между латеральной и медиальной головками. Повреждение нервных структур на этих уровнях приводит к денервации мышечного трансплантата и нивелирует успех операции. В связи с этим данное хирургическое вмешательство требует обязательного применения микрохирургической техники и соответствующего увеличения.

3. Основным источником кровоснабжения ТМП являлся осевой магистральный артериальный сосуд - глубокая артерия плеча, сохранность которой, а также ее ветвей (средней околной артерии и околной лучевой артерии) во время выделения мышечного трансплантата предупреждает его ишемию. Источником кровоснабжения сегментарного типа в средней и нижней третях ТМП является верхняя локтевая околная артерия, пересечение которой во время выделения мышечного трансплантата обеспечивает его подвижность и не вызывает значимого нарушения кровообращения.

4. Нервы и артерии первого порядка в верхней и нижней третях ТМП располагались параллельно мышечным волокнам, в средней трети - поверхностно и косопоперечно к мышечным волокнам, в связи с чем данный отдел являлся особо уязвимым при выделении.

5. Расположение срединного, локтевого нервов и плечевой артерии в медиальной борозде плеча, а также взаимоотношение с медиальной головкой ТМП обуславливают риск их повреждения при выделении мышечного трансплантата.

С учетом выявленных анатомо-топографических особенностей иннервации и кровоснабжения ТМП нами была выполнена монополярная транспозиция ее средней и нижней третей на переднюю поверхность плеча с фиксацией к сухожилию двуглавой мышцы плеча у 4 больных с нарушением функции активного сгибания предплечья вследствие травматического повреждения ПС. При выделении наружного края латеральной и медиальной головок ТМП в средней и нижней трети для предупреждения повреждения лучевого нерва и околной

лучевой артерии после выхода из спиралевидного канала производилось выделение их на протяжении и отведение на держалке. Верхняя локтевая околная артерия пересекалась с целью создания максимальной подвижности мышечного лоскута.

Во время выделения внутреннего края длинной и медиальной головок ТМП в средней и нижней ее трети рассекался фасциальный футляр, выделялись срединный нерв и плечевая артерия, которые меняли расположение друг относительно друга в зависимости от уровня плеча. Выделение локтевого нерва начиналось со средней трети плеча, где он прилежал к медиальной головке ТМП. В нижней трети плеча локтевой нерв отделялся от медиальной головки, в которую он был погружен. Мобилизация лоскута ТМП выполнялась до уровня отхождения двигательных ветвей лучевого нерва между латеральной и медиальной головками, причем последняя отсекалась только в нижнелатеральных отделах спиралевидного канала. В средней трети передняя поверхность ТМП выделялась под увеличением $\times 5,0$ с использованием микрохирургической техники, что предупреждало повреждение поверхностно расположенных ветвей лучевого нерва и ветвей глубокой артерии плеча первого порядка.

В результате монополярной транспозиции средней и нижней третей ТМП у всех оперированных больных отмечено появление активного сгибания предплечья уже в первые 3-6 месяцев после операции. Хороший результат восстановления объема активного сгибания предплечья до угла 100° и 110° имел место у двух больных, удовлетворительный - также у двух больных (угол сгибания предплечья составлял 65° и 80° , соответственно). При этом сила активного сгибания предплечья в локтевом суставе у всех четырех больных составила 3 балла (было возможно сгибание предплечья без преодоления сопротивления). При клиническом обследовании пациентов в сроки свыше 6 месяцев после операции у 3 больных отмечено восстановление объема активного сгибания предплечья до 110° , 115° и 120° , соответственно (хороший результат). Сила активного сгибания у этих пациентов восстановилась до 4 баллов (хороший результат), - у одного оперированного объем активного сгибания предплечья восста-

новился до угла 80° при мышечной силе 3 балла (удовлетворительный результат).

Выводы

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлены анатомо-топографические особенности ТМП в аспекте использования ее в качестве трансплантата при травматическом повреждении ПС с целью восстановления активного сгибания предплечья. Учет топографии иннервации и кровоснабжения различных отделов ТМП позволяет избежать ее денервацию и ишемию, что обеспечивает максимальную функциональную сохранность мышечного трансплантата, получение положительных результатов у всех оперированных пациентов.

Литература

1. Белоусов А. Е. Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия. – СПб., 1998. – 486 с.
2. Мартиросян В.В., Соломин А.Н., Евтушик С.Н. Опыт хирургического лечения 179 больных с травмами плечевого сплетения // Травма периферической нервной системы. Л., 1984. – С. 24-30.
3. Смянович А.Ф., Сидорович Р.Р. Реконструктивные операции при травматическом повреждении плечевого сплетения. 3 съезд нейрохирургов России. – СПб, 2002. – С. 537-538.
4. Страфун С.С. Відновлення згинання в ліктьовому суглобі у хворих з застарілим пошкодженням плечового сплетіння // Клінічна хірургія.- 1998.-№2. - С.29-31.
5. Шевелев И.Н., Сафронов В.А., Лыкошина Л.Е. и др. Микрохирургическое лечение травматических поражений плечевого сплетения // Вопр. нейрохирургии, 1989. - №6. - С. 23-27.
6. Шевелев И.Н., Сафронов В.А., Лыкошина Л.Е. и др. Клиника, диагностика и микрохирургическое лечение травматических поражений плечевого сплетения // Реабилитация больных с повреждением периферической нервной системы. Прокопьевск, 1989. - С.29-34.
7. Carrol R.E. Restoration of flexor power to the flail elbow by transplantation of the triceps tendon // Surg., gynec. and obstet. –1952.- 95. - P.685-688.
8. Carrol R.E., Hill N.A. Triceps transfer to restore elbow flexion // J. Bone and Joint Surg.-1970. - V.52-A, №2. - P.239-244.

Поступила 24.09.2004 г.
Принята в печать 09.12.2004 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Мерещак Н.Г., Семенюк Л.П., Алексеева Г.З., Вольнова Н.А, Пупа И.А., Чернявская Л.Г. **Латинская анатомическая терминология. Поурочный словарь-минимум: учебно-методическое пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 61с.

Н.Г.Мерещак, Н.А.Вольнова, Г.З.Алексеева, Л.П.Семенюк, И.А.Пупа, Л.Г.Чернявская. **Латинская клиническая терминология. Поурочный словарь-минимум: учебно-методическое пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 121с.

Пупа И.А. **Методическое пособие по немецкому языку: учебно-методическое пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 182 с.

Семенов Д.М. **Сборник тестовых задач по акушерству и гинекологии: учебное пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 196 с.

НОВАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ПРИМЕРЕ ДНЕВНЫХ СТАЦИОНАРОВ

ПЛИШ А.В., ГЛУШАНКО В.С.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общественного здоровья и здравоохранения*

Резюме. Целью исследования является создание новой информационной модели анализа эффективности стационарозамещающих технологий. Задачи исследования: выявление факторов, снижающих качество и эффективность медицинских технологий; выбор оптимального метода динамического контроля и анализа деятельности организаций здравоохранения; применение научно-обоснованного управления качеством медицинской помощи.

Работа основана на методологии системного анализа. Применены социально-гигиенический, социологический, математико-статистический методы, метод экспертных оценок и др. Проанализированы 700 случаев применения стационарозамещающих технологий.

На основе специально разработанной «Программы исследования деятельности дневных стационаров» создана новая информационная модель анализа эффективности стационарозамещающих технологий. С ее помощью получена многофакторная характеристика реализованных стационарозамещающих технологий, проведен системный анализ, выявлены резервы повышения эффективности деятельности организаций здравоохранения.

Таким образом, новая информационная модель анализа эффективности стационарозамещающих технологий позволяет проводить многофакторный анализ медицинских технологий, выявлять и оперативно корректировать управляемые факторы, негативно влияющие на качество и эффективность медицинской помощи.

Ключевые слова: ресурсосберегающие технологии, стационарозамещающие технологии, дневные стационары, информационная модель, управление, системный анализ.

Abstract. The aim of this research is to work out new information model of analysis of hospital substituting technologies efficacy. The research objectives include the revealing of factors that decrease quality and efficacy of medical technologies; the choosing of optimum method for dynamic control and analysis of public health organization activities; the using of scientifically grounded medical aid quality control.

The work is based on systemic analysis methodology. Social-hygienic, sociological, mathematical-statistical methods, expert judgement method and others were used. 700 cases of the use of hospital substituting technologies were analyzed.

New information model to analyze the efficacy of hospital substituting technologies was worked out on the basis of special "Program of investigating day hospital activities". With the help of it multifactor characteristic of realized hospital substituting technologies was received, systemic analysis was made, reserves to increase the efficacy of public health organization activities were found.

Thus, new information model to analyze the efficacy of hospital substituting technologies enables us to make multifactor analysis of medical technologies, to reveal and promptly amend regulated factors exerting negative influence on medical aid quality and efficacy.

Совершенствование медицинских технологий (МТ) во всем мире сопровождается ростом стоимости медицинской помощи (МП), с одной стороны, и снижением ее доступности – с другой. Такая ситуация определяет необходимость достижения рационального баланса между стоимостью и эффективностью МТ. От адекватности реализации МТ, в конечном итоге, зависят важнейшие показатели общественного здоровья. Поэтому наиболее актуальны исследования, способствующие повышению качества медицинской помощи (КМП) и сокращению расходов на недостаточно эффективные виды МП. При этом особое внимание направлено на стационарозамещающие технологии (СЗТ), являющиеся основным компонентом ресурсосбережения.

Целью работы является разработка новой информационной модели анализа эффективности СЗТ, позволяющей оценивать, прогнозировать и научно обосновывать целесообразность применения СЗТ и определять пути повышения их результативности.

Поставленная цель предполагает решение триединой задачи: выявление факторов, снижающих качество и эффективность МП; выбор оптимального метода динамического контроля и анализа деятельности организаций здравоохранения (ОЗ); применение научно-обоснованного управления КМП.

Цель и задачи исследования согласуются с основными нормативно-законодательными документами, которые обуславливают необходимость создания новой медико-экономической модели здравоохранения [4].

Наше исследование, безусловно, направлено на формирование модели здравоохранения инновационного типа, так как в создании новой медико-экономической модели здравоохранения важная роль принадлежит ресурсосберегающим технологиям.

Методы

Предметом исследования явились медицинская, экономическая и социальная эффективность в контексте многоуровневого подхода: потребители медицинских услуг (МУ) – практические врачи – управление здравоохранением. В качестве объекта исследования были выб-

раны дневные стационары (ДС), как наиболее типичные и доступные формы реализации СЗТ. Выборочная совокупность сформирована методом направленного отбора. Исследованию подлежали больные, проходящие лечение в ДС городских поликлиник и амбулатории врача общей практики.

Работа основана на методологии системного анализа, который рассматривает СЗТ как систему с большим диапазоном взаимообусловленных, взаимосвязанных внутренних и внешних причинно-следственных связей [5, 6]. Системный анализ позволяет получить самые полные и достоверные сведения о МТ, а также разработать собственный алгоритм действий, базирующийся на показателях деятельности ОЗ и рассчитанных интегральных показателях. Имея четкое представление о деятельности ДС, а также о факторах, влияющих на использование имеющихся ресурсов, можно выявить методы и средства, повышающие медицинскую, социальную и экономическую эффективность [1-3, 5, 9-12], конкурентоспособность ОЗ на рынке МУ, обеспечивающие улучшение показателей, характеризующих общественное здоровье.

Применены также аналитико-прогностические методы, в том числе историко-аналитический, социально-гигиенический, социологический, математико-статистический методы, метод экспертных оценок и др.

Полученная информация обработана при помощи математико-статистического метода. Анализ полученного материала осуществлен на основе метода Аптона. Оценка экономической эффективности ДС выполнена с использованием экономических методов.

Изыскание медико-организационных резервов оптимизации затрат и повышение качества помощи предполагает использование метода теории вероятностей и математического моделирования, которые помогают принимать решения, позволяющие определять значения вероятностей наступления определенных событий и выбирать из возможных действий наиболее предпочтительного планирования деятельности ОЗ.

Результаты

Для изучения экономических, социальных и медицинских механизмов применения СЗТ и

изыскания медико-организационных резервов повышения качества и эффективности МП в условиях реализации Территориальных программ государственных гарантий медицинского обслуживания населения, в соответствии с государственной «Программой развития первичной медико-санитарной помощи в Республике Беларусь на 2003-2007 гг.» [8] и Региональной целевой программой «Оптимизация медицинских технологий» ВГМУ авторами разработана специальная «Программа исследования деятельности дневных стационаров», состоящая из двух частей.

Часть I. «Оценка качества оказания медицинских услуг в условиях дневного стационара» представляет собой опросник для пациентов, прошедших лечение в ДС. В него вошли 40 вопросов в аспекте «образ жизни – пациент – организация здравоохранения». Предусмотрено получение 215 вариантов ответов и 40 позиций для записи личного мнения опрашиваемого. При этом была учтена необходимость изучения и всестороннего анализа воздействия на результативность МТ как отдельных, так и множественных факторов.

Основной акцент при создании первой части «Программы» сделан на изучении социальной эффективности СЗТ и получении информации, характеризующей респондента по его медико-социальной активности, социально-экономическому статусу, образу жизни, удовлетворенностью состоянием своего здоровья и полученной МТ.

Заполнение опросника проводилось посредством анкетного опроса или интервьюирования. Пациентам, которые участвовали в исследовании, было предложено дать конкретный ответ на каждый поставленный вопрос, выбрав его из ряда предложенных вариантов. Если ни один из приведенных ответов не подходил, анкетиремые могли записать свой вариант ответа. Вопросы, на которые нельзя ответить из-за отсутствия информации, помечались знаком «—». Кроме того, была предоставлена возможность внести конкретные предложения по улучшению качества и в районе проживания обследуемого контингента.

В результате получена оценка пациента каждого компонента реализованной СЗТ. Установлена социально-экономическая характерис-

тика пациента и его личностно-психологическая направленность по отношению к состоянию индивидуального здоровья; степень удовлетворения пациентов своим здоровьем в целом, до и после поступления в ДС; определена медико-социальная активность пациентов, наличие факторов, препятствующих выполнению назначений врача, дана их характеристика; установлено: влияние ДС на доступность МП, готовность пациентов к активным действиям по формированию здорового образа жизни, спрос на МУ и виды МП, отношение к различным формам собственности в здравоохранении, степень влияния различных факторов при выборе больного метода лечения, сущность понятия «хороший дневной стационар», факторы, снижающие доступность МП в ДС, отношение пациентов к платным услугам и характеристика последних по стоимостному уровню.

Опрашиваемые дали оценку деятельности ДС в целом и отдельным компонентам СЗТ, высказали степень удовлетворенности работой лечащего врача, среднего и младшего медицинского персонала, продолжительностью лечения в ДС и достигнутым результатом, охарактеризовали социальную эффективность посредством изменения трудоспособности за период лечения в ДС. Кроме того, была получена информация о востребованности предоставляемых МУ, спросе на дополнительные виды МП и факторах, снижающих эффективность СЗТ.

Вторая часть «Программы» «Аудиторская экспертная оценка качества и эффективности стационарозамещающих технологий» раскрывает, главным образом, медицинскую и социальную эффективность СЗТ. Она включает: медико-социальный паспорт; экспертную оценку медико-диагностического обследования пациента; экспертную оценку лечебно-реабилитационных мероприятий и экспертную оценку организационно-методических мероприятий в ДС. В нее входят 60 вопросов (позиций), на которые предусмотрено 224 варианта ответа.

Первый раздел второй части «Программы» позволяет получать информацию по следующим разделам: ОЗ и ее профиль, код лечащего врача, номер медицинской карты больного; фамилия, имя и отчество пациента, его пол, возраст, социальная группа, профессия, место работы, домашний адрес, дата направления,

поступления и выписки, число проведенных койко-дней, основной и сопутствующие диагнозы, осложнения, кем направлен больной, наличие повторной госпитализации в ДС за последние 12 месяцев, причина(ы), послужившая(ие) показанием к госпитализации, обоснованность госпитализации, результат лечения, длительность нетрудоспособности.

Второй раздел включает вопросы экспертной оценки медико-диагностического обследования пациента по качественным-количественным характеристикам: необходимость и причины дообследования пациента в ДС, объем выполненного обследования, причины невыполнения обследования, своевременность выполнения диагностических мероприятий, дублирование исследований и его причины, дополнительное обследование после выписки из ДС.

Третий раздел дает характеристику лечебно-реабилитационных мероприятий проведенных в ДС, их своевременность, обоснованность, соответствие стандарту, указывается наличие необоснованно ранней или (и) поздней отмены лечения, необходимость и причины коррекции лечебно-диагностических мероприятий, рекомендации после выписки больного из ДС.

В четвертом разделе исследовались организационно-методические мероприятия, в том числе оценивался срок лечения с точки зрения адекватности, достижение предполагаемого результата, выявлялись имеющие место упущения и их причины, определялись объективные резервы для применения более адекватной МТ.

«Аудиторская экспертная оценка качества и эффективности стационарозамещающих технологий» осуществлена группой независимых экспертов, в состав которой входили высококвалифицированные специалисты, имеющие ученую степень и (или) квалификационную категорию, работающие в практическом здравоохранении, занимающиеся научно-исследовательской работой.

Таким образом, разработанная «Программа исследования деятельности дневных стационаров» обеспечивает возможность получения многофакторной характеристики реализованных СЗТ и проведения их многомерной оценки посредством анкетного опроса пациентов и аудиторской группы экспертов.

В соответствии с целями и задачами ис-

следования, на основе методических подходов, изложенных в литературных источниках [7], определено необходимое число наблюдений по формуле:

$$n = t^2 pq : \Delta^2 = 2^2 \times 50 \times 50 : 4^2 = 4 \times 2500 : 16 = 625,$$

где n – число наблюдений; t – доверительный коэффициент; p – величина показателя; $q = 100 - p$; Δ – предельная ошибка показателя.

СЗТ изучались на примере ДС организаций здравоохранения амбулаторно-поликлинического типа пять поликлиник и одной амбулатории врача общей практики. Оценка качества оказания МУ в условиях ДС проведена посредством анкетирования 700 пациентов. Затем осуществлена независимая экспертная оценка на каждый конкретный случай реализации МТ. В результате собрано 1400 носителей информации, в виде набора факторов и показателей.

Анализ полученных данных осуществлен с помощью компьютерной техники и программного обеспечения, созданного на кафедре общественного здоровья и здравоохранения ВГМУ, позволяющего проводить математико-статистическую обработку любой информации, отвечающую универсальным требованиям и положительно себя зарекомендовавшую в проведенных ранее научных диссертационных исследованиях.

Все вопросы «Программы» систематизированы и классифицированы. Данные каждого носителя информации вводились в компьютер, с последующим контролем, статистической обработкой и анализом. Таким образом, была создана база медико-социальных данных TECNOL_A, представляющая собой новую информационную модель анализа эффективности СЗТ, которая представляет собой совокупность учетных социально-гигиенических, социологических и медицинских признаков, сформированных специальным образом на каждую единицу наблюдения.

Обсуждение

Прогрессивное развитие здравоохранения требует принятия интенсивных технологических и организационных решений, которые базируются на принципах доказательной медицины. Следовательно, любое исследование в этой

области должно нести прикладное значение. Поэтому проведенное нами углубленное исследование всех основных составляющих СЗТ выполнено посредством методологии системного анализа и направлено на выявление управляемых причин, устранение которых приводит к повышению качества и эффективности МП в организациях здравоохранения. Особое место в этом принадлежит профилактике, являющейся тем инструментом, который позволяет обеспечить сохранение и укрепление здоровья людей, и при этом обладает значительно более высокой эффективностью, требуя меньших экономических затрат, чем лечение острой и хронической патологии.

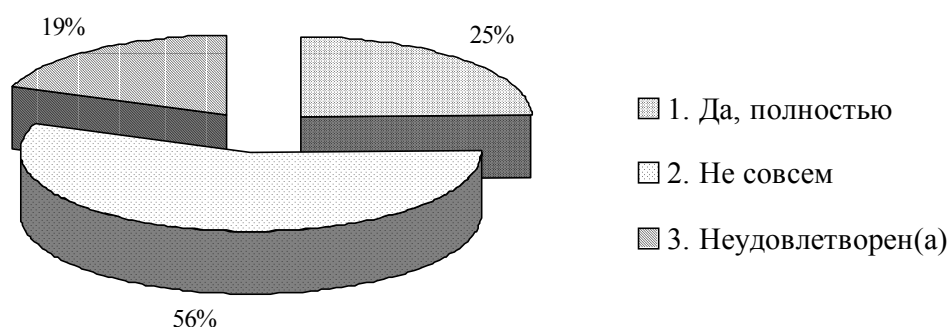
Превентивные воздействия должны быть направлены, прежде всего, на снижение факторов риска и создание условий для здорового

жизни. В массированной проверке гипотез о сопряженности всевозможных ответов на вопросы «Программы» и выявлении наиболее существенных характеристик целенаправленно отобранной группы. Для анализа выбраны только статистически достоверные факторы, для которых величина критерия Фишера соответствовала $P < 0,05$.

В результате проведенного исследования установлено, что полностью удовлетворены состоянием своего здоровья 24,71% опрошенных; не совсем удовлетворены – 56,00% респондентов и не удовлетворены 19,29%, соответственно (диаграмма 1). Нами ранжированы факторы, которые, по мнению пациентов, способствуют сохранению и укреплению здоровья (табл. 1).

Большинство опрошенных высказали до-

Удовлетворены ли Вы состоянием своего здоровья в целом?



образа жизни. Наличие сложного комплекса факторов, влияющих на общественное здоровье, требует всестороннего изучения этой проблемы, определения групп риска и разработки медико-организационных мероприятий, направленных на формирование активной медико-социальной позиции всего населения. Это наиболее реально осуществить в условиях амбулаторно-поликлинической сети.

Проведенный многофакторный анализ направлен на выявление наиболее информативных факторов, на основании которых должны строиться интегрированные программы профилактики основных социально значимых неинфекционных болезней. В работе использован современный статистический прием, заключа-

ющийся в массированной проверке гипотез о сопряженности всевозможных ответов на вопросы «Программы» и выявлении наиболее существенных характеристик целенаправленно отобранной группы. Для анализа выбраны только статистически достоверные факторы, для которых величина критерия Фишера соответствовала $P < 0,05$.

Большинство опрошенных высказали до-

Таблица 1

Варианты ответов на вопрос: «Что, по Вашему мнению, необходимо сделать, чтобы сохранить или улучшить здоровье?»

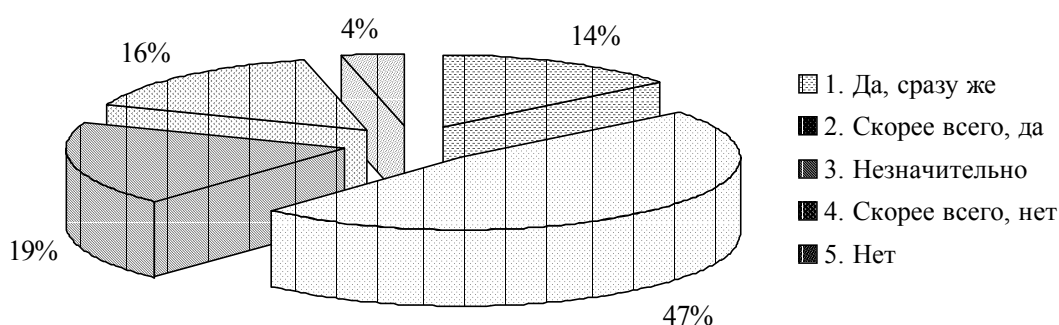
№ п/п	Варианты ответа	Число лиц, давших утвердительный ответ	%
1	Проводить отпуск в санатории, профилактории, доме отдыха, турбазе, на природе	277	39,57%
2	Регулярно посещать врача (врачей)	187	26,71%
3	Изменить образ жизни	147	21,00%
4	Отказаться от вредных привычек	144	20,57%
5	Принимать витамины	140	20,00%
6	Изменить питание	134	19,14%
7	Заниматься физкультурой	112	16,00%
8	Изменить режим труда и отдыха	93	13,29%

Таблица 2

Варианты ответов на вопрос: «Что является решающим для Вас в выборе того или иного метода диагностики и лечения?»

№ п/п	Варианты ответа	Число лиц, давших утвердительный ответ	%
1	1. Назначения врача	664	94,86%
2	2. Совет больных, страдающих тем же заболеванием	98	14,00%
3	3. Совет окружающих знакомых лиц	95	13,57%
4	5. Инструкции, прилагаемые к медикаментам	71	10,14%
5	4. Мое собственное мнение	51	7,29%
6	7. Реклама в средствах массовой информации	47	6,71%
7	6. Инструкции, прилагаемые к медицинскому оборудованию	10	1,43%

Изменили бы Вы свой образ жизни, если бы точно знали, что это необходимо для сохранения здоровья?



- 1. Да, сразу же
- 2. Скорее всего, да
- 3. Незначительно
- 4. Скорее всего, нет
- 5. Нет

значительного резерва повышения эффективности СЗТ, которая во многом зависит от медико-социальной активности населения. В формировании последней особая роль принадлежит ОЗ амбулаторно-поликлинического типа, где закладываются основы формирования здорового образа жизни и которые территориально и организационно более доступны обще-

ству.

Выводы

Созданная на основе программы исследования деятельности ДС новая информационная модель анализа эффективности СЗТ позволяет адекватно осуществлять многофакторный

анализ реализованных МТ, проводить поиск и оперативную коррекцию управляемых факторов, негативно влияющих на эффективность СЗТ, обеспечивая рациональное использование ресурсов здравоохранения.

Литература

1. Глушанко В.С., Плиш А.В., Колосова Т.В. Качество и эффективность медицинских технологий в условиях совершенствования механизмов хозяйствования организаций здравоохранения // Общественное здоровье и здравоохранение: материалы научно-практической конференции, посвященной 10-летию БелЦМТ / Под ред. Л.А.Постоялко. – Минск, 2002. – С. 20-21.
2. Глушанко В.С., Плиш А.В. Методики расчетов экономической эффективности от внедрения новых медицинских технологий в здравоохранение: Инструкция по применению – Витебск, ВГМУ, 2002. – 40 с.
3. Калугина Э.Н., Введенская И.И. Экономика здравоохранения: поиск резервов. – Нижний Новгород, 1998. – 214 с.
4. Концепция развития здравоохранения Республики Беларусь на 2003-2007 годы, одобренная Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 08.10.2003 г. № 1276 // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2003. – №4. – С. 44-53.
5. Косинец А.Н., Солодков А.П., Глушанко В.С., Плиш А.В. Методологические основы алгоритма оценки экономической эффективности медицинских технологий // 200 лет государственной службе управления здравоохранением Гродненщины: Материалы научно-практической конференции / Ред. кол. Е.М.-Тищенко (отв.ред.) и др. – Гродно, 2002. – С. 68-71.
6. Мовчан К.А., Глушанко В.С., Плиш А.В. Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении: Инструкция по применению. – Разраб.: Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Витебский государственный медицинский университет (Регистрационный №159 - 1203 от 31 декабря 2003) – Минск, 2003. – 23 с.
7. Отдельнова К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях // Сб. трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т.150. – Вып. 6. – С.18-22.
8. «Программа развития первичной медико-санитарной помощи в Республике Беларусь на 2003-2007 г.г.», утв. Постановлением Совета Министров № 1749 от 16 декабря 2002 г.
9. Drummond M.F. et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. – Oxford, 1996.
10. Mark DB. Economics of treating heart failure. Am Cardiol. 1997; 80 (8B): 33H-38H.
11. O'Brien B. Principles of economic evaluation for health care programs // J. Rheumatol. – 1995. – Vol.22, №7. – P.1399-1402.
12. Palmer S, Byford S, Raftery J. Types of economic evaluation. BMJ 1999; 318: 1349-1349.

Поступила 15.09.2004 г.
Принята в печать 09.12.2004 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Сиротко В.В. **Медицинское обеспечение войск: учебно-методическое пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 366 с.

Фундаментальные науки и достижения клинической медицины и фармации. Тезисы докладов 59-ой научной сессии ВГМУ. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 327с.

Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека. Выпуск 3. Сборник научных трудов сотрудников ВГМУ Витебского государственного медицинского университета, посвященный 70-летию образования ВГМУ. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 390 с.

© ЛЮЦКО В.В., 2004

УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ПАЦИЕНТА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ЛЮЦКО В.В.

Новополоцкий городской кожно-венерологический диспансер

Резюме. В статье рассмотрены вопросы удовлетворенности пациентов работой кожно-венерологической организации. Представлены пути формирования удовлетворенности больных на различных этапах оказания специализированной медицинской помощи – сбор анамнеза, первичный осмотр, лечение, диспансеризация. Дано обоснование основных параметров оценки удовлетворенности пациентов дерматовенерологической помощью.

Ключевые слова: *удовлетворенность пациентов; инфекции, передаваемые половым путем; оценка деятельности кожно-венерологических организаций.*

Abstract. The problems of patients' satisfaction with dermatovenerologic organization activities are discussed. The ways of patients' satisfaction formation at different stages of specialized medical aid (anamnesis, primary exploration, treatment and prophylactic medical examination) are presented. The main parameters used to evaluate patients' satisfaction with dermatovenerologic aid are proved.

Изучение удовлетворенности пациентов полученной медицинской помощью является чрезвычайно актуальной задачей на современном этапе развития здравоохранения. Причиной этого является то, что удовлетворенность представляет собой важную составляющую качества и эффективности медицинской помощи [1, 3, 5]. При оценке качества медицинской помощи обязательно учитывается степень удовлетворенности пациента полученной медицинской помощью. Удовлетворенность потребителя медицинской помощью имеет особенно большое значение, когда полное излечение или эффективное, в традиционном понимании, медицинское вмешательство невозможно. Изучение удовлетворенности пациентов медицинской помощью помогает установить особенности отношений пациента и медицинского персонала и выявить характеристики медицинских тех-

нологий, оказывающих влияние на восприятие пациентами полученной помощи, а также разработать пути оптимизации медицинской помощи для повышения удовлетворенности потребителей [2, 4].

Цель исследования – выявить степень удовлетворенности пациентов кожно-венерологических организаций, изучить взаимосвязь между удовлетворенностью пациентов полученной помощью и отдельными ее компонентами [5].

Методы

Объектом исследования явился контингент больных из 625 человек, получивших медицинскую помощь в Витебском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере и в Новополоцком городском кожно-венерологическом диспансере по поводу инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).

Методологической основой исследования

явился системный анализ. Применены следующие методы исследования: статистический - методики направленного отбора, текущего учета, выкопировки сведений из медицинской документации («Медицинская карта стационарного больного» (форма №003/у), «Медицинская карта амбулаторного больного» (форма №025/у)), клинический - непосредственное динамическое наблюдение за применяемыми технологиями специализированной дерматовенерологической помощи больным с инфекциями, передаваемыми половым путем, и состоянием здоровья пациентов; метод экспертных оценок - методики экспертной оценки технологии дерматовенерологической помощи и экспертной оценки состояния здоровья больного; социологический - анкетный опрос, интервьюирование; метод Аптона (распределение полученных данных в терминах таблиц сопряженности).

В работе использован стандартный статистический прием, основанный на выдвижении *0-гипотезы*. В качестве математической функции рассчитывалось значение вероятности (P), т.е. точный критерий Фишера, который определялся как отношение количества сопряженности более редких с точки зрения *0-гипотезы* ко всему количеству возможных таблиц при фиксированных суммах по строкам и столбцам. Анализ подвергнуты только статистически достоверные факторы, для которых величина критерия Фишера соответствовала $P < 0,05$. Если полученное значение вероятности оказывалось менее 0,00005, то в описании приводится величина $P = 0,0000$, т.е. печатаются только ведущие четыре нуля после запятой.

Величина вероятности P рассчитана с точностью до 10^{-16} . На основе этих значений признаки расположены по рейтингу. В таблицах рейтинг-шкал приводятся только четыре первых после запятой нуля данного значения.

Результаты и обсуждения

Характеристиками, определяющими удовлетворенность полученной специализированной дерматовенерологической медицинской помощью, являются: характер и качество первичного осмотра врача ($p = 0,0000$); достаточность времени, которое уделил врач-дерматовенеролог больному ($p = 0,0000$); характер назна-

ченного лечения, внимательность отношения врача к больному ($p = 0,0000$); продолжительность и объем собственно осмотра врачом ($p = 0,0000$); оптимальность беседы ($p = 0,0000$); состояние здоровья больного во время диспансерного наблюдения ($p = 0,0000$); согласие больного с тактикой лечения ($p = 0,0000$); состояние здоровья больного после снятия с учета ($p = 0,0001$); выбранная методика лечения ($p = 0,0003$); удовлетворенность лабораторным обследованием ($p = 0,0094$); объем и уровень инструментального обследования ($p = 0,0131$); состояние здоровья после проведенного лечения ($p = 0,0372$).

Также определены характеристики неудовлетворенности пациентов специализированной медицинской помощью больным с инфекциями, передаваемыми половым путем. По рейтингу они распределились следующим образом: неудовлетворителен первый осмотр врачом ($p = 0,0000$); врач-дерматовенеролог не уделил достаточно времени больному ($p = 0,0000$); пациенты считают, что нужно больше времени уделять собственно осмотру ($p = 0,0000$); пациенты не удовлетворены выбранной методикой лечения; неудовлетворен назначенным лечением ($p = 0,0000$); врач-дерматовенеролог невнимательно отнесся к пациенту ($p = 0,0000$); пациенты не согласны с тактикой лечения ($p = 0,0000$); неудовлетворенность пациента состоянием своего здоровья во время диспансерного наблюдения ($p = 0,0000$); неудовлетворенность пациента состоянием своего здоровья после снятия с учета ($p = 0,0001$).

Таким образом, при оценке удовлетворенности пациентов специализированной медицинской помощью больным с ИППП необходимо выяснять мнение больных о таких компонентах медицинских технологий, как первичный осмотр врача-дерматовенеролога (собственно осмотр, беседа, полнота назначенных лабораторных и инструментальных методов исследования), о выбранной методике и тактике лечения, а также удовлетворенностью состоянием здоровья после лечения, во время диспансерного лечения и после снятия с учета.

Нами сопоставлены компоненты удовлетворенности пациентов специализированной медицинской помощью больным с ИППП, с характером использования медицинских техноло-

гий на разных этапах ее оказания.

Выявлено, что удовлетворенность пациента кожно-венерологической организации обследованием при первом посещении формируется в том случае, если врач внимательно отнесся к пациенту ($p=0,0000$) и уделил достаточно времени беседе с ним ($p=0,0000$), выяснил жалобы пациента ($p=0,0000$), собрал анамнез ($p=0,0000$), в достаточном объеме произвел осмотр ($p=0,0000$). Эти же компоненты способствуют формированию у пациента удовлетворенности продолжительностью первого обследования врачом-дерматовенерологом ($p=0,0000$). Кроме того, на удовлетворенность пациента влияет обоснованное назначение всех необходимых лабораторных исследований ($p=0,0234$).

Неудовлетворенность первичным осмотром формируется у пациента, если врач невнимательно отнесся к пациенту ($p=0,0000$), не уделил достаточно времени осмотру и беседе ($p=0,0000$), не полно собрал анамнез ($p=0,0085$). Кроме того, в случае неудовлетворенности помощью больной считает, что его нужно было дообследовать, прежде чем ставить диагноз ($p=0,0000$). Неудовлетворенность продолжительностью осмотра была сопряжена с неполной оценкой объективного статуса больного ($p=0,0005$). Неудовлетворенность пациента беседой с врачом-дерматовенерологом была взаимосвязана с отсутствием таких компонентов, как выяснение жалоб (0,0012), сбор анамнеза ($p=0,0011$) и оценка объективного статуса ($p=0,0000$).

Таким образом, соблюдение технологии первичного обследования способствует формированию удовлетворенности пациента на этапе постановки диагноза. Причем, факторы, вызывающие нарушения технологии первичного обследования, определяют и дефекты в общении с пациентом.

На этапе противоэпидемических мероприятий пациентов не удовлетворяет тот факт, что приходится называть половые контакты. Так, только 41,4% респондентов назвали свой источник заражения, при том, что 73,1% опрошенных считает, что необходимо было называть источник заражения, 16% - необязательно и 10,9% - затруднились ответить. Из 366 больных, не назвавших источник заражения, 6% не хоте-

ли называть его, у 8,6% - не хотело лицо, являвшееся источником, чтобы его называли, 85,4% - не знали свой источник заражения.

Удовлетворенность пациентов этапом лечения формируется из удовлетворенности выбранной методикой лечения, удовлетворенности назначенным лечением и удовлетворенности тактикой лечения.

Установлено, что больным не нравится, когда назначаются консультации врачей-специалистов. Притом, при назначении консультации специалистов удовлетворенность помощью уменьшается ($p=0,0010$). Это говорит о том, что больные не хотят, чтобы об их заболевании знал широкий круг медработников для уменьшения вероятности распространения информации о заболевании. Если консультации не проводились, удовлетворенность назначенным лечением растет ($p=0,0161$).

При удовлетворенности пациента первичным осмотром ($p=0,0154$), внимательное отношение врача к пациенту ($p=0,0000$), если врач уделил достаточно времени больному ($p=0,0096$), увеличивается удовлетворенность пациента назначенным лечением.

Удовлетворенность и неудовлетворенность пациентов проведенным лечением достоверно сопряжены с экспертными оценками тактики врача-дерматовенеролога по лечению данного больного: «адекватное» ($p=0,0000$) и «неадекватное» ($p=0,0000$) соответственно.

На этапе диспансерного наблюдения при увеличении сроков диспансерного наблюдения удовлетворенность пациентов полученной медицинской помощью уменьшается ($p=0,0001$). Выявлено, что 65,6% респондентов не согласны с длительным диспансерным наблюдением, а 51% из них мотивирует это тем, что длительное диспансерное наблюдение «лишнее», 19,6% отмечают, что это отнимает много времени, 18,5% - не хотят лишний раз приходить в кожно-венерологическую организацию, 0,9% - не желают лишний раз вспоминать о перенесенном заболевании.

Таким образом, пациенты чутко реагируют на нарушения технологии лечения [3, 6]. Они, прежде всего, оценивают качество медицинской помощи с позиций потребителя, для которых важен результат применения той или иной медицинской технологии [6].

Выводы

1. Удовлетворенность пациентов кожно-венерологических организаций специализированной медицинской помощью больным с ИППП обусловлена адекватностью и эффективностью применяемых медицинских технологий. Определяющими факторами удовлетворенности пациентов являются внимательное отношение врача к больному, достаточная длительность беседы с ним, тщательное выяснение жалоб пациента и сбор анамнеза, достаточный объем первичного осмотра.

2. Характеристиками удовлетворенности пациентов кожно-венерологических организаций специализированной медицинской помощью больным с ИППП являются: удовлетворенность пациентов первичным осмотром; удовлетворенность назначенным лечением; удовлетворенность внимательным отношением врача к больному; удовлетворенность продолжительностью и объемом собственно осмотра и беседы; удовлетворенность выбранной методикой лечения, лабораторным и инструментальным обследованием; удовлетворенность состоянием здоровья после лечения.

Литература

1. Белова А.П., Новиков А.В. Методика изучения мнения больных о работе амбулаторного центра восстановительного лечения // Сов. здравоохранение. - 1991. - № 10. - С. 10-12.
2. Бельская Е.В., Глушанко В.С. Отношение населения к состоянию здоровья как базис для разработки эффективных путей развития здравоохранения // Первый Съезд врачей Республики Беларусь (г. Минск, 25-26 июня 1998 г.): Тез. докл. - Мн., 1998. - С. 102-103.
3. Давидовский С. В. Оценка пациентом работы психиатрических учреждений как один из показателей их деятельности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Белорусский гос. мед. ун-т. - Мн., 2001. - 18 с.
4. Заборовская И.Г. Удовлетворенность пациентов как важный критерий повышения качества медицинской помощи // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. - 2003. - № 4.
5. Люцко В.В., Глушанко В.С. Организационно-методические основы оптимизации противовенерической помощи // Теоретические и практические аспекты медицины: Сб. ст. - Витебск, 1998. - С. 224-227.
6. Люцко В.В. Удовлетворенность пациентов при оказании дерматовенерологической помощи // Общественное здоровье и здравоохранение: Материалы научно-практической конференции, посвященной 10-летию БЕЛЦМТ / Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Белорусский центр медицинских технологий, информатики, управления и экономики здравоохранения; Белорусская ассоциация социал-гигиенистов и организаторов здравоохранения; под ред. Л.А.Постоялко. - Минск, 2002. - С. 45 - 47.

Поступила 15.09.2004 г.

Принята в печать 09.12.2004 г.

**Издательство Витебского государственного
медицинского университета**

Актуальные вопросы современной медицины. Материалы 56-й итоговой конференции студентов и молодых ученых ВГМУ. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 434 с.

Студенческая медицинская наука XXI века. Тезисы докладов IV Международной научно-практической конференции. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 267с.

Актуальные вопросы современной фармации. Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной 45-летию фармацевтического факультета. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 120 с.

© БУЙНОВ А.А., 2004

АНАЛИЗ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ЭКСПЕРТИЗ УМЕРШИХ ОТ ОТРАВЛЕНИЯ ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ И ДРУГИМИ ОДНОАТОМНЫМИ АЛИФАТИЧЕСКИМИ СПИРТАМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ЗА ПЕРИОД С 1996 ПО 2003 гг.

БУЙНОВ А.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
кафедра судебной медицины с курсом факультета повышения квалификации специалистов*

Резюме. Проведен анализ 153 судебно-медицинских экспертиз умерших в различных областях Республики Беларусь от отравления этиловым спиртом и другими одноатомными алифатическими спиртами за период с 1996 по 2003 годы. Полученные данные могут быть использованы при производстве судебно-медицинских экспертиз данного вида, позволяют повысить их научную обоснованность и качество.

Ключевые слова: отравления, одноатомные алифатические спирты, судебно-медицинская экспертиза.

Abstract. 153 medicolegal autopsies have been conducted. All persons died from lethal poisoning by ethyl alcohol and other low molecular weight alcohols in different regions of the Republic of Belarus during the period from 1996 till 2003. The received results may be used while conducting medicolegal examinations and help to raise their scientific validity and quality.

Расширение производства, широкое рекламирование и продажа алкогольных напитков наряду с увеличением нелегального распространения недоброкачественных спиртных напитков по низким ценам создают условия для обострения проблем, связанных с потреблением алкоголя [4, 5]. Большие трудности у судебно-медицинских экспертов вызывает проведение дифференциальной диагностики отравлений этиловым алкоголем и этиловым алкоголем, содержащим примеси других одноатомных алифатических спиртов или так называемых суррогатов алкоголя. Данное понятие является со-

бирательным, объединяет различные по своему химическому строению, физико-химическим свойствам вещества, их смеси [1-3, 6]. В период с 1984 по 1988 гг. Научным советом по судебной медицине АМН СССР и проблемной комиссией по судебно-медицинской токсикологии, токсикологической и судебной химии была составлена целевая программа «Судебно-медицинская экспертиза алкогольной интоксикации», которая предусматривала разработку критериев судебно-медицинской диагностики смерти от острого отравления этанолом. Реализация данной программы позволила подвести научную основу, углубить и улучшить диагностику отравлений этиловым алкоголем [7].

Однако до настоящего времени проблема диагностики комбинированных смертельных

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра судебной медицины с курсом ФПКС - Буйнов А.А.

отравлений этанолом и другими спиртами далеко не решена [8].

Методы

Нами изучены смертельные отравления одноатомными алифатическими спиртами по экспертным материалам, полученным из шести областей Республики Беларусь за 1996-2003 гг. Всего для этой цели были отобраны и проанализированы 153 экспертизы трупов. Данные экспертизы включают 148 случаев, где смерть людей наступила в результате отравления различными одноатомными алифатическими спиртами или их сочетаниями. В 2 случаях был поставлен диагноз «ишемическая болезнь сердца», в 1 – «удавление петель», в 1 – «расчлененный труп», в 1 случае труп находился в состоянии далеко зашедших гнилостных изменений, где также были установлены одноатомные алифатические спирты. Для дальнейшего анализа и удобства изучения полученный материал заносился в составляемые на каждый случай (экспертизу) индивидуальные карты, куда вносились морфологические изменения, выявленные при исследовании трупа, результаты дополнительных методов исследования, а также судебно-медицинский диагноз и выводы.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что среди анализируемых случаев смертей преобладали мужчины – 116 умерших, что составляет 75,81 % от общего числа отобранных экспертиз, женщины – 37 умерших (24,18 %). Наибольшее количество среди отравившихся включала возрастная группа 40-49 лет – 43 случая, что составило 28,10%. На втором месте оказалась возрастная группа 50-59 лет – 39 случаев (25,49%); на третьем месте возрастная группа 30-39 лет – 36 случаев (23,5%). Крайне редкими подобные отравления были у лиц моложе 19 лет – 2 случая (1,30%). Места наступления смерти были различными: в жилых помещениях умерло 53 человека, на улице или в нежилых помещениях – 17 человек, в медицинских учреждениях – 78 человек. В 5 случаях в связи с тем, что обстоятельства дела не были указаны, конкретно высказаться о месте наступления смерти не представляется возможным. По обстоя-

тельствам дела и (или) данным медицинских документов имелась информация о факте употребления спиртных напитков в 59 экспертизах. Например, случай №126: 31.01.01 в 21.50 пациент Ш., 52 года, доставлен машиной скорой помощи из дома. Состояние тяжелое, без сознания. Два часа назад выпил 200 мл «Денатурат - С», через 50 мин. потерял сознание, в 24.00 наступила остановка сердечной деятельности, проводились реанимационные мероприятия, в 0.25 врачами констатирована смерть. Случай №153: 26.11.01 около 15.00 гр-н. Ю., 59 лет, в своей комнате употребил неизвестную жидкость, после чего примерно через 10-15 мин. был обнаружен мертвым. В медицинские учреждения в 45 случаях пациенты доставлялись на машине скорой медицинской помощи. При поступлении такие пациенты, как правило, находились в тяжелом состоянии, без сознания (46 человек), либо в состоянии средней тяжести (29 человек). В 3-х случаях в медицинские учреждения пациенты доставлялись уже мертвыми. Как правило, смерть у госпитализированных наступала в 1-е сутки пребывания в стационаре – 65 человек (83,33%), на вторые сутки – 6 человек, на третьи сутки – 4 человека, четвертые – шестые сутки – 3 человека. С диагностической целью врачами был произведен лапароцентез и лапароскопия в 6 случаях, лапаротомия – в 2 случаях, наложение фрезевого отверстия на черепе – 1, 4-м лицам произведена фиброгастродуоденоскопия, и 6-и – диагностическая люмбальная пункция. Диагноз «отравление спиртосодержащими жидкостями» был поставлен в 46 случаях (58,9%), отравление неизвестным ядом – в 20 случаях (25,6%), при проведении судебно-химического исследования в этих случаях были также обнаружены одноатомные алифатические спирты. При проведении судебно-медицинской экспертизы выставленный врачами диагноз не был подтвержден в 11 случаях (14,1%). Таким образом, врачи сталкиваются с определенными трудностями при постановке окончательного диагноза, т.к. собрать анамнез болезни зачастую оказывается очень сложно, поскольку больные поступают в тяжелом состоянии, конкретно установить токсическое вещество, находящееся в организме, может только судебно-химическая лаборатория, куда необходимо своевременно с соблю-

Таблица 1

Патоморфологические изменения, выявленные при наружном исследовании умерших от отравления одноатомными алифатическими спиртами

№ п/п	Патоморфологические изменения, выявленные при наружном исследовании трупов	Количество наблюдений	Процент от общего числа
1	Синюшность кожи лица	57	37,25
2	Одутловатость кожи лица	23	15
3	Отечность, морщинистость век глаз	6	3,92
4	Инъекция сосудов конъюнктивы и склеры глаза	3	1,96
5	Кровоизлияния в конъюнктиву и склеру глаза	6	3,92
6	Разлитые сине-багровые трупные пятна	86	56,2
7	Мелкоточечные кровоизлияния на фоне трупных пятен	1	0,65
8	Бледность кожи лица	12	7,84
9	Желтоватый оттенок кожных покровов тела	5	3,26
10	Наличие рвотных масс, их следов на теле и на одежде	5	3,26

дением всех требований к транспортировке направлять биологические объекты для исследования. При изучении заключений экспертов были установлены следующие патоморфологические изменения, выявленные при наружном и внутреннем исследовании трупов лиц, умерших от отравления спиртосодержащими жид-

костями (табл. 1, 2). В одном случае были установлены кровоизлияния в брыжейку тонкой кишки диаметром от мелкоточечных до 0,6-0,8 см. В наблюдении № 41 экспертом была выявлена недостаточность аортального клапана сердца. Данная патология отношения к причине наступления смерти не имела, т.к. смерть насту-

Таблица 2

Патоморфологические изменения, выявленные при внутреннем исследовании умерших от отравления одноатомными алифатическими спиртами

№ п/п	Патоморфологические изменения, выявленные при внутреннем исследовании трупов	Количество наблюдений	Процент от общего числа
1	Застойное полнокровие внутренних органов	142	92,8
2	Темная жидкая кровь в крупных венозных сосудах и правой половине сердца	142	92,8
3	Отек головного мозга и мягких мозговых оболочек	130	84,9
4	Кровоизлияния в мягкие мозговые оболочки	4	2,61
5	Кровоизлияния в вещество головного мозга	2	1,3
6	Отек и гиперемия слизистой оболочки пищевода	9	5,88
7	Кровоизлияния в слизистую оболочку пищевода	5	3,26
8	Отек и гиперемия слизистой оболочки желудка	21	13,7
9	Кровоизлияния в слизистую оболочку желудка	29	18,9
10	Обильная слизь в желудке	7	4,57
11	Отек и гиперемия слизистой оболочки тонкого кишечника	6	3,92
12	Кровоизлияния в слизистую оболочку тонкого кишечника	4	2,61
13	Обильная слизь в проксимальном отделе тонкого кишечника	5	3,26
14	Отек легких	49	32
15	Кровоизлияния в чашечно-лоханочную систему почки	2	1,3
16	Мелкоточечные кровоизлияния под эпикард	18	11,76
17	Мелкоточечные кровоизлияния под легочную плевро	32	20,9
18	Переполнение мочевого пузыря	19	12,4
19	Специфический запах от органов и полостей трупа	58	37,9

пила от острого отравления метиловым спиртом. У 52 умерших (33,98%) наблюдались атеросклеротические поражения венечных артерий сердца, у 47 (30,7%) - аорты. Наличие склеротических изменений в сердечной мышце установлено в 62 наблюдениях (40,52%). Кроме того, нередко в миокарде находили дистрофические изменения в виде фрагментации мышечных волокон, отека стромы, сопровождавшиеся элементами расстройства кровообращения. Отек вещества головного мозга и мягких мозговых оболочек, который также мог сопровождаться элементами расстройства кровообращения, отмечен в 84,96% наблюдений (табл. 2). Данные изменения обнаруживались и при судебно-гистологическом исследовании, однако выявленные изменения не являются специфическими, так как встречаются при других видах смерти. При отравлении спиртосодержащими жидкостями патоморфологические изменения в легких проявлялись отеком легочной ткани (32%), который в ряде случаев сопровождался геморрагическим компонентом, острой эмфиземой - 19 случаев (12,4%) и кровоизлияниями в легочную ткань - 13 случаев (8,49%). В 28 (18,3%) наблюдениях имела место бронхопневмония, в 2 - очаговая межуточная пневмония (1,3%). При гистологическом исследовании печени довольно часто встречался жировой гепатоз - 74 случая (48,3%), паренхиматозная белковая дистрофия - 24 случая (15,68%). Выраженные очаговые некротические изменения имели место в 2 случаях (1,3%). Цирротические изменения печеночной ткани были выявлены в 8 наблюдениях (5,2%). Изменения в почках чаще носили дистрофический характер в виде паренхиматозной белковой дистрофии - 41 случай (26,79%), однако в 10 наблюдениях (6,53%) они проявлялись и нефронекротическими изменениями почечного эпителия). Склеротические изменения паренхимы почек установлены в 23 случаях (15%). При судебно-медицинском исследовании стенки желудка патоморфологические изменения проявлялись от выраженного отека со стороны желудочной стенки до очагов некроза и кровоизлияний в нее. Похожая гистологическая картина наблюдалась, если на исследование направлялась стенка пищевода, взятая с наиболее измененными участками. Отек и венозное полнокровие внутренних органов отдельно в вы-

водах судебно-медицинского эксперта - гистолога отмечены в 53 заключениях (34,6%). Гистологическое исследование внутренних органов было проведено в 129 случаях, что составило 84,3% от общего числа отобранных нами для изучения экспертиз. В 22 случаях (14,37%) исследованные судебно-медицинскими экспертами трупы находились в различной степени гнилостных изменениях, что в наших исследованиях не помешало выявлению одноатомных алифатических спиртов в биологических жидкостях и (или) во внутренних органах погибших. В структуре отравлений одноатомными алифатическими спиртами чаще всего, после отравлений этиловым спиртом, встречаются отравления следующими спиртами: метиловым - 31 (20,26% от общего числа экспертиз), изопропиловым - 10 (6,53%). Смесями, которые содержат два компонента: этиловый-пропиловый - 26 (16,99%), этиловый-изопропиловый - 17 (11,1%). Смесями, которые содержат три компонента (спирта): этиловый-изопропиловый-пропиловый - 5 (3,26%), этиловый-пропиловый-бутиловый - 3 (1,96%). Если смесь включала в себя четыре компонента: этиловый-пропиловый-изобутиловый-изоамиловый - 9 (5,88%), метиловый-этиловый-пропиловый-изопропиловый - 3 (1,96%). Смесями, содержащими пять и шесть компонентов: этиловый-пропиловый-бутиловый-изобутиловый-изоамиловый - 2 (1,3%) и этиловый-пропиловый-изопропиловый-бутиловый-изобутиловый-изоамиловый - 3 (1,96%). В изученных нами экспертизах максимальное количество компонентов в смеси спиртов, которые обнаруживались при исследовании биологических жидкостей и внутренних органов, составило шесть.

При изучении заключений эксперта производивших судебно-химические исследования и приложенных к ним хроматограммам, установлено, что этиловый спирт в биологических жидкостях и органах обнаружен в 102 случаях (66,66%). В 51 случае он не был обнаружен, что составляет 33,34%, а были установлены другие спирты. Количественное определение одноатомных алифатических спиртов в исследуемом экспертами биологическом материале было произведено в 80 случаях, что составило чуть больше половины от общего числа отобранных экспертиз (52,28%). Именно количественная оцен-

ка уровней всех обнаруженных спиртов в биологическом материале с учетом их токсичности может использоваться в качестве критерия оценки отравления спиртами. Необходимо отметить, что в тех случаях, когда была произведена количественная оценка уровней одноатомных спиртов, экспертами были использованы различные единицы измерения. Так, наиболее часто применяемой единицей измерения в исследованном нами материале были промилле (‰) – 48 случаев, второй наиболее часто используемой величиной было мг./100 гр. – 21 случай, мкг./мл – 7 случаев, мг./% – 3 случая, гр./100гр. – 4 случая. В 36 экспертизах (23,52% от общего числа) была произведена оценка коэффициента активности холинэстеразы крови.

Выводы

1. Количественная оценка содержания одноатомных алифатических спиртов (исключая этиловый) выполнена в незначительном количестве случаев, что является недостаточным для проведения дифференциальной диагностики смертельных отравлений этиловым алкоголем и алкоголем, содержащим примеси других спиртов.

2. Критерием оценки отравлений должна быть количественная оценка уровней всех спиртов, обнаруженных в биологических жидкостях, органах и тканях трупов, умерших от отравления одноатомными алифатическими спиртами с учетом их токсичности.

3. При совместном обнаружении этилового алкоголя и других спиртов причина смерти должна устанавливаться исходя из соотношения их токсичности. Если суммарная токсичность других спиртов составляет менее 10-15 %, по нашему мнению, следует говорить об отравлении этиловым алкоголем. При более высоких концентрациях их – следует делать вывод о сочетанных отравлениях этанолом и другими спиртами или только от отравления другими спиртами.

4. Установление причины смерти от отравления спиртами, кроме морфологических, гистологических признаков, обязательно необходимо учитывать данные количественного анализа. При исследовании трупов, находящихся в состоянии выраженных гнилостных изменений, должна быть проведена дифференцировка эндогенных и экзогенных спиртов посредством исследования таких объектов, как стекловидное тело или спинномозговая жидкость.

Литература

1. Бережной Р.В. Судебно-медицинская экспертиза отравлений техническими жидкостями. М.: Медицина, 1977. - С. 26-56.
2. Баланчук Т.В., Горская М.Н., Кошутин А.Н. Анализ судебно-медицинских экспертиз по поводу острых смертельных отравлений спиртосодержащими жидкостями (суррогатами алкоголя) // Судебно-медицинская экспертиза отравлений / Под редакцией Н.В. Семенова. Изд-во «Лань», 1982. - С.23-25.
3. Бонитенко Ю.Ю., Ливанов Г.А., Бонитенко Е.Ю., Калмансон М.Л. Острые отравления алкоголем и его суррогатами (патогенез, клиника, диагностика и лечение): Пособие для врачей (Серия «Мир медицины»). – СПб.: Изд-во «Лань», 2000. - 112 с.
4. Козловский А.В., Разводовский Ю.Е., Лелевич В.В., Зиматкин С.М. Алкогольная ситуация в Беларуси и ее регионах // Медицинские новости. – 2000. - №1. - С. 21-24.
5. Литвинов Н.Н., Остапенко Ю.Н., Казачков В.И., Гасимов З.М., Григоревская З.П., Лужников Е.А., Каштанова И.С., Жаров В.В. Анализ зарубежных и отечественных статистических данных по острым химическим отравлениям // Токсикологический вестник. - 1997. - №5. - С. 5-12.
6. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений / Под ред. Я.С. Смузина, Р.В. Бережного, В.В. Томилина, П.П. Ширинского. - М.; Медицина, 1980. - С. 314-325.
7. Томилин В.В. Целевая программа НИР по проблеме «судебно-медицинская экспертиза алкогольной интоксикации» и перспективы повышения эффективности научных исследований. // Суд.-мед. экспертиза. – 1987. - №3. - С. 37-39.
8. Томилин В.В., Саломатин Е.М., Назаров Г.Н., Шаев А.И. О смертельных отравлениях этиловым спиртом и его суррогатами в различных субъектах Российской Федерации // Судебно-медицинская экспертиза. – 1999. - №6. - С. 3-7.

Поступила 05.10.2004 г.
Принята в печать 09.12..2004 г.

Поздравляем!



В августе 2004 года исполнилось **60 лет** со дня рождения заведующего кафедрой токсикологической и аналитической химии ВГМУ, доктора фармацевтических наук, профессора

ЖЕБЕНТЯЕВА АЛЕКСАНДРА ИЛЬИЧА

В 1966 году Александр Ильич с отличием окончил Витебский медицинский институт по специальности «фармация» и был направлен на работу химиком-аналитиком в Климовичскую центральную районную аптеку. В 1967 году он избран по конкурсу ассистентом кафедры неорганической и аналитической химии Курского медицинского института. В это время в Курске открывается фармацевтический факультет. Александр Ильич принимает участие в организации учебного процесса и научной работе кафедры, является соавтором научной работы, выполненной в этом институте и посвященной изучению динамики вязкости крови при действии постоянного магнитного поля и некоторых фармакологических средств.

Склонность к научно-исследовательской работе, проявившаяся в студенческие годы, послужила основой для поступления в 1968 году в аспирантуру в Академию наук Украины (г.Киев). Под руководством известного ученого, академика А.Т.Пилипенко он выполняет диссертационное исследование, посвященное изучению флуоресцирующих комплексов ниобия и тантала с органическими реагентами. В 1972 году успешно защищает диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности «аналитическая химия». Судьба Александра Ильича была продолжительное время связана с коллективом Академии наук УССР. Он работает старшим инженером, научным сотрудником. Получив хорошую теоретическую подготовку и освоив сложную аппаратуру, Александр Ильич разрабатывает и предлагает новые способы флуориметрического определения редких элементов (ниобий, тантал, молибден, вольфрам). Установлен состав изучаемых комплексов и экспериментально доказано методом ИК-спектроскопии, квантово-химическими расчетами участие вспомогательных веществ (тартрат, оксалат, пероксид водорода) и ОН-групп реагентов в комплексообразовании с ионами металлов. Исследована закомплексованность ионов алюминия и индия в реакциях с азореагентами и экспериментально установлен химизм реакций. Предложен высокочувствительный способ флуориметрического определения микроколичеств алюминия по реакции с сульфонафтолазорезорцином. Эта реакция до сих пор в литературе считается как наиболее чувствительная реакция на алюминий.

Александр Ильич принимает участие в исследовании состава шахтных вод Украины с целью последующей комплексной их переработки. Результатом этой работы явился разработанный способ концентрирования микроколичеств тяжелых металлов на коллекторе с последующим атомно-абсорбционным определением микроэлементов. Этот способ нашел применение также в анализе природных и сточных вод.

Значительный научный и практический интерес представляют результаты, полученные Александром Ильичом при исследовании флуоресценции растворов микроэлементов с органическими реагентами в условиях глубокого охлаждения (-196°C). Известно, что при замораживании растворов структура органических молекул становится более жесткой, уменьшаются безызлучательные переходы в молекулах. Однако экспериментальное выполнение таких исследований представляло определенные технические трудности из-за отсутствия соответствующих установок для замораживания образцов, их облучения и измерения интенсивности флуоресценции. Александр Ильич сконструировал и изготовил такую установку. Обнаружена флуоресценция комплексов молибдена и вольфрама в условиях глубокого охлаждения, что позволило рекомендовать в практику аналитических лабораторий высокочувствительные и избирательные методики определения молибдена и вольфрама в технических объектах.

С 1978 года Александр Ильич работает в Витебском государственном медицинском институте на

кафедре токсикологической и аналитической химии. Здесь он последовательно прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой. Еще работая в лаборатории своего учителя, академика А.Т.Пилипенко, он обнаружил, что четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) способны изменять спектральные характеристики некоторых органических реагентов. Это явление не было широко известно в литературе. Александр Ильич поставил целью научной работы детально исследовать взаимодействие ЧАС с органическими реагентами и разработать высокочувствительные и доступные методики определения биологически активных ЧАС. Далее оказалось, что и некоторые третичные амины дают подобный эффект и их также возможно определять подобным способом. Проведено исследование органических реагентов разных классов и рекомендованы наиболее чувствительные. Предложены принципиально новые способы безэкстракционно-фотометрического определения микроколичеств азотсодержащих биологически активных веществ группы ЧАС и третичных аминов. Получено 9 авторских свидетельств на изобретения. Результаты этих исследований были положены в основу докторской диссертации, защищенной в 1990 году в Московской медицинской академии. Разработанные способы контроля качества декаметоксина, квалидила, декамина использованы при разработке фармакопейных статей и применяются при контроле качества лекарственных средств.

Главное направление его научно-практической деятельности – теоретическое обоснование и разработка новых способов определения азотсодержащих лекарственных веществ основного характера с применением спектроскопических и хроматографических методов. А.И.Жебентяев является автором и соавтором свыше 200 научных работ, из них более 100 статей в научных журналах. Под его руководством подготовлены 7 методических указаний и инструкций на способ, которые утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь. На кафедре ведется подготовка научно-педагогических кадров, 4 аспиранта защитили кандидатские диссертации. Александр Ильич неоднократно выступал оппонентом по кандидатским и докторским диссертациям, оказывает постоянную помощь молодым преподавателям и исследователям. Ему есть что сказать молодым ученым, избравшим нелегкую, но увлекательную профессию преподавателя и научного сотрудника. Александр Ильич является членом Нью-Йоркской Академии наук.

На кафедре под руководством Александра Ильича ведется большая научно-методическая работа. Подготовлены и изданы курсы лекций по аналитической и токсикологической химии, учебные пособия и практические руководства, тестовые задания.

Александр Ильич принимает активное участие в учебной, научно-методической и научно-исследовательской деятельности университета. В связи с организацией в 1981 году заочного отделения фармацевтического факультета он был назначен заместителем декана фармацевтического факультета и проработал в этой должности по совместительству до 1996 г. Длительное время Александр Ильич возглавлял профильный проблемный Совет «Фармация». В настоящее время он возглавляет единственный в Беларуси специализированный Совет по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальностям: 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела; 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Работы, защищенные в этом Совете, отличаются научной новизной, глубиной теоретических исследований и практической значимостью, что способствует развитию и совершенствованию фармацевтического производства и контроля качества лекарственных средств в Республике Беларусь.

А.И.Жебентяев является действительным членом Белорусского химического общества, членом Советов университета и факультета. Неоднократно по приказу Министра здравоохранения он был председателем Государственной экзаменационной комиссии на фармацевтическом факультете.

Александр Ильич много сделал на кафедре для создания творческой атмосферы, отношений профессионализма и порядочности. Этими принципами он руководствуется, находясь в любом коллективе и выполняя возложенные на него обязанности. Он поддерживает тесные творческие связи с учеными России, Украины, Литвы, Азербайджана, Польши.

Широкая эрудиция Александра Ильича Жебентяева, профессиональная компетентность, творческий подход к решению актуальных проблем, чуткость и отзывчивость к людям снискали глубокое уважение к нему со стороны коллег.

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 медвузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

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 для специалистов смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать, главным образом, 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.

Оформление рукописи:

Статья должна быть напечатана на белом листе бумаги 210*297 мм на одной стороне листа через два интервала (30 строк на страницу, не более 65 знаков в строке). Размеры полей: сверху – 2,5см; снизу – 2,5см; слева – 2см; справа – 2см. В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Максимальный размер статьи – 8 страниц (без учета резюме, таблиц, иллюстраций, списка литературы). Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 12 страниц. Редколлегия будет поощрять одновременное представление текста статьи и графических файлов иллюстраций на диске 3,5 дюйма стандартного формата. При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива.

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая полноразмерная статья должна состоять из следующих страниц: титульной страницы; страницы с информативным резюме (не менее 150 слов); страницы с информативным резюме на английском языке (не менее 150 слов); страниц самой рукописи, разбитой на разделы («Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы» и «Литература»).

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отправлять корректуру; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы, номера страниц следует вносить в правый верхний угол страницы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Все необходимые иллюстрации должны быть пронумерованы согласно порядку их следования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Размер присылаемых рисунков должен быть выбран с учетом их уменьшения в тексте вдвое-втрое. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24х40 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 и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана 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.

Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ – 7.1-2003 и помещается в конце рукописи в алфавитном и хронологическом порядке. Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте статьи они даются в квадратных скобках в строгом соответствии со списком литературы. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.