

# ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 3

№ 4

2004



*Ежеквартальный рецензируемый  
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

# ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского  
университета

Том 3

№4

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

|                                                                                                                               |           |                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Юбилей</b>                                                                                                                 | <b>5</b>  | <b>Jubilee</b>                                                                                                                  |
| <b>Страницы истории</b>                                                                                                       | <b>6</b>  | <b>History pages</b>                                                                                                            |
| <b>Физиология</b>                                                                                                             |           | <b>Physiology</b>                                                                                                               |
| <b>Шебеко В.И., Дорошенко А.С., Солодков А.П., Манухина Е.Б., Цвирко И.А., Ванин А.Ф.</b>                                     | <b>8</b>  | <b>Shebeko V.I., Doroshenko A.S., Solodkov A.P., Manukhina E.B., Tsvirko I.A., Vanin A.F.</b>                                   |
| Редокс-регуляция депонирования оксида азота в сердечно-сосудистой системе                                                     |           | Redox regulation of nitric oxide storage in the cardiovascular system                                                           |
| <b>Кардиология</b>                                                                                                            |           | <b>Cardiology</b>                                                                                                               |
| <b>Подпалов В.П., Деев А.Д., Счастливенко А.И.</b>                                                                            | <b>16</b> | <b>Podpalov V.P., Deev A.D., Schastlivenko A.I.</b>                                                                             |
| Ассоциированные факторы риска артериальной гипертензии у лиц, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях          |           | Associated risk factors of arterial hypertension in persons living in the radionuclide contaminated zones                       |
| <b>Хирургия</b>                                                                                                               |           | <b>Surgery</b>                                                                                                                  |
| <b>Ходьков К.А., Косинец А.Н., Хессман У.</b>                                                                                 | <b>24</b> | <b>Khod'kov K.A., Kosinets A.N., Khessman U.</b>                                                                                |
| Молекулярно-генетические аспекты папиллярного рака щитовидной железы                                                          |           | Molecular-genetic basis of papillary thyroid cancer                                                                             |
| <b>Штурич И.П.</b>                                                                                                            | <b>30</b> | <b>Shturich I.P.</b>                                                                                                            |
| Цитологический контроль как рациональный и объективный метод в оценке тяжести перитонита и выбора хирургической тактики       |           | Cytologic control as a rational and objective method for evaluation of peritonitis severity and selection of surgical tactics   |
| <b>Лызиков А.Н., Питкевич А.Э.</b>                                                                                            | <b>39</b> | <b>Lyzikov A.N., Pitkevich A.E.</b>                                                                                             |
| Комплексное лечение аппендикулярного перитонита у детей с применением антигипоксанта «бемитил»                                |           | Complex treatment for appendicular peritonitis in children with the use of antihypoxant "Bemtil"                                |
| <b>Питкевич А.Э., Шмаков А.П., Стебунев С.С.</b>                                                                              | <b>46</b> | <b>Pitkevich A.E., Shmakov A.P., Stebunov S.S.</b>                                                                              |
| Закономерности всасывания антигипоксанта «бемитил» в условиях перитонита (клинико-экспериментальное исследование)             |           | Regularities of antihypoxant "Bemtil" absorption under conditions of peritonitis (clinicoexperimental study)                    |
| <b>Альхолани Абуалгейт</b>                                                                                                    | <b>52</b> | <b>Alkholani Abualgyeyt</b>                                                                                                     |
| Биохимические показатели мочекаменной болезни у больных Республики Йемен                                                      |           | Biochemical parameters of urolithiasis in patients of the Republic of Yemen                                                     |
| <b>Травматология и ортопедия</b>                                                                                              |           | <b>Traumatology and orthopedics</b>                                                                                             |
| <b>Дейкало В.П., Сухарев А.А.</b>                                                                                             | <b>59</b> | <b>Deykalo V.P., Sukharev A.A.</b>                                                                                              |
| Технологии медицинской реабилитации пациентов с сочетанными повреждениями нервов в области запястья и нижней трети предплечья |           | Technologies of medical rehabilitation of patients with concomitant nerve injuries in the wrist and lower third forearm regions |
| <b>Макаревич С.В., Сацкевич Д.Г.</b>                                                                                          | <b>65</b> | <b>Makarevich S.V., Satskevich D.G.</b>                                                                                         |
| Экстрапедикулярная методика введения винтов в грудном отделе позвоночника                                                     |           | Extrapedicular approach to the introduction of screws in the thoracic spine                                                     |

**Внутренние болезни****Редненко В.В.**Клинико-экономическая характеристика системы  
диагностики терапевтической патологии у лиц 73  
призывного возраста в стационаре**Инфекционные и паразитарные болезни****Бекиш О.-Я.Л., Семенов В.М., Бекиш Вл.Я.**Особенности комбинированного лечения 80  
висцерального токсокароза**Бекиш Вл.Я., Дурнев А.Д.**Генотоксическое и цитотоксическое воздействия 85  
метаболитов личинок токсокар на соматические и  
генеративные клетки хозяина**Психиатрия****Иваницкий А.М., Кирпиченко А.А.**Некоторые нейрофизиологические трактовки, 90  
сущность психических процессов в норме и  
патологии**Фармация****Игнат'ева Е.В., Наркевич И.А.**Перспективы использования международного опыта 96  
для совершенствования лекарственного обеспечения  
населения в Республике Беларусь**Педагогика и психология высшей школы****Гараничева С.Л.**Информационные технологии в работе куратора 104  
учебной группы**Правила для авторов**

108

**Internal medicine****Rednenko V.V.**Clinicoeconomic characteristic of the system of diagnosis  
of therapeutic pathology at the in-patient department in per-  
sons being called up for military service**Infectious and parasitic diseases****Bekish O.-Y.L., Semenov V.M., Bekish V.I.Y.**

Peculiarities of combined treatment for visceral toxocarosis

**Bekish V.I.Y., Durnev A.D.**Genotoxic and cytotoxic influences of toxocara larvae me-  
tabolites on somatic and generative cells of the host**Psychiatry****Ivanitsky A.M., Kirpichenko A.A.**On the possibility of neurophysiological substantiation of  
psychic processes in the norm and pathology**Pharmacy****Ignat'yeva E.V., Narkevich I.A.**Perspectives of the use of international experience to im-  
prove the supply of population with medicines in the Re-  
public of Belarus**Pedagogics and psychology of higher school****Garanicheva S.L.**Information technologies in the work of a tutor of an aca-  
demic group**Instructions for authors**

---

---

**ВИТЕБСКОМУ ГОСУДАРСТВЕННОМУ МЕДИЦИНСКОМУ УНИВЕРСИТЕТУ  
70 ЛЕТ (1934 - 2004)**

**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

Поздравляю вас с нашим большим праздником — 70-летием Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета!

Отмечая эту юбилейную дату, мы говорим, что у нас есть, чем гордиться. За годы своего существования в ВГМУ подготовлено 13952 врача и 5906 провизоров, повысили свою квалификацию сотни специалистов здравоохранения. Более чем в 110 странах мира работают 1250 выпускников факультета подготовки иностранных граждан.

В 2006 году состоится первый выпуск стоматологического факультета ВГМУ.

Значительны наши успехи и в подготовке научно-педагогических кадров: сегодня в ВУЗе работают 60 докторов и 186 кандидатов наук, функционирует 14 научно-педагогических школ.

Наши студенты не только хорошо учатся, но и активно занимаются в СНО, участвуют в художественной самодеятельности, успешно защищают честь университета на спортивных соревнованиях в городе, области, республике и в мире.

С 15 по 29 октября 2004 года проходила аттестация и аккредитация университета, а также проверка на соответствие его статусу ведущего в национальной системе образования. ВГМУ — единственный из всех региональных ВУЗов Республики Беларусь соответствует критериям ведущего ВУЗа в национальной системе образования! Это наш главный подарок к 70-летию Alma-mater!

Спасибо вам, профессорско-преподавательский состав, студенты и сотрудники, за ваш благородный труд.

Желаю вам, дорогие друзья, здоровья, счастья, новых успехов в работе и учебе на благо родного университета, нашей Родины - Республики Беларусь!

**С праздником! С юбилеем!**

**Ректор университета,  
профессор**

**А.Н. КОСИНЕЦ**

## СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Дата основания Витебского медицинского института – 1 ноября 1934 года. Первым ректором был профессор М.А. Хазанов. В последующем институт возглавляли А.И. Савченко, доцент И.И. Богданович, профессор Г.А. Медведева, доцент Е.Н. Медведский, профессор М.Г. Сачек; 12 февраля 1997 года ректором института был назначен член-корреспондент БелАМН, профессор А.Н. Косинец.

В 1959 году в составе ВУЗа был открыт фармацевтический факультет, в 1961 году создан Совет по защите кандидатских диссертаций. В 1963 году при институте начала работу научно-исследовательская лаборатория. В ней были организованы 3 группы – физиологическая, биохимическая и морфологическая.

В 1973 году был организован отдел научно-медицинской информации. В 1975 году было открыто подготовительное отделение, разработана система подготовки абитуриентов.

В 1981 году в институте началась подготовка врачей для развивающихся стран Африки, Азии, Ближнего Востока и Латинской Америки и открыто заочное отделение фармацевтического факультета.

За большие заслуги в деле подготовки кадров для практического здравоохранения и для развивающихся стран, в связи с 50-летием (1984 г.) институт был награжден орденом Дружбы народов.

В 1985 – 1990 гг. в институте работал факультет усовершенствования врачей, а с 1994 года – факультет повышения квалификации провизоров.

В декабре 1998 года Государственной инспекцией учебных заведений Министерства образования Республики Беларусь проведена аттестация и аккредитация ВУЗа. 5 апреля 1999 года институт преобразован в Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

В настоящее время университет располагает современной достаточной материально-технической базой. Она включает 2 учебных корпуса, научно-исследовательскую лабораторию, библиотеку и читальные залы, общежития (2105 мест), студенческие столовые (411 мест), 5 студенческих кафе в общежитиях, 2 спортивных комплекса, санаторий-профилакторий на 50 мест, виварий, учебно-полевой участок, стадион, тир, гостиничный комплекс «Двина», клинику ВГМУ.

В настоящее время в университете функционирует 7 факультетов: лечебно-профилактический (открыт в 1934 г.), фармацевтический с очной и заочной формами обучения (открыт в 1959 г.), стоматологический (открыт в 2001 г.), факультет подготовки иностранных граждан (открыт в 1998г.), факультет профориентации и довузовской подготовки (открыт в 1997 г.), факультет повышения квалификации специалистов-врачей и провизоров (открыт в 1997 г.), факультет педагогики и психологии высшей медицинской школы (открыт в 2001 г.).

На факультетах работают 57 кафедр, из них 28 клинических, расположенных на базах областных и городских больниц, курирующих 5500 коек.

Среди профессорско-преподавательского состава 60 докторов и 186 кандидатов наук. На одного доктора наук приходится 46 студентов.

Последипломная подготовка осуществляется по 39 специальностям, в том числе в клинической ординатуре по 10, аспирантуре – 36 и в докторантуре – по 25 специальностям.

Университет поддерживает тесные научные связи с научными центрами России:

Московской медицинской академией, Российской военно-медицинской академией, Смоленской медицинской академией, Ростовским государственным медицинским университетом, а также медицинскими вузами республики, НИИ кардиологии, НИИ травматологии и ортопедии.

В университете функционируют 6 современных компьютерных классов, электронная библиотека, 29 видеоклассов, учебно-методический информационный центр (УМИЦ) с выходом в Интернет.

Функционирует редакционно-издательский полиграфический центр, оснащенный современным оборудованием. Университет имеет лицензию на издательскую деятельность.

В вузе издаются 5 международных научно-практических журналов: «Вестник Витебского государственного медицинского университета», «Новости хирургии», «Вестник фармации», «Охрана материнства и детства», «Иммунопатология, аллергология и инфектология», а с апреля 1997 года – многотиражная газета «Медвузовец».

Университет принят в ассоциацию высшего непрерывного медицинского и фармацевтического образования ВУЗов Российской Федерации.

В студенческих научных кружках при кафедрах университета и ЦНИЛ работает около 76% студентов. Ежегодно проводятся совместные итоговые конференции молодых ученых и студентов-кружковцев с изданием сборников научных трудов.

Библиотечный фонд составляет 1 млн. 500 тыс. экземпляров и 1 млн. 100 тыс. полнотекстовых источников на электронных носителях.

В университете создан Совет по воспитательной работе, утверждены организационная структура воспитательной работы в вузе и центр идеологической работы. Осуществляется кураторство студенческих групп и землячеств иностранных студентов. Для поддержания правопорядка на дискотеках, в общежитиях имеется молодежный оперативный отряд «Медик», работают информационные группы, действует комиссия по профилактике правонарушений и пьянства.

При студенческом клубе функционирует 12 коллективов художественной самодеятельности: хоровая капелла, танцевальная студия «Ренессанс», шоу ритм-балет, студия эстрадной песни, команда КВН, студенческий театр эстрадной миниатюры, интеллектуальный клуб, диско-клуб, литературное объединение, студия гитары, спортивного бального танца, драматическая студия.

При спортивном клубе работают 17 спортивных секций.

Студенты могут получить консультацию у психолога в отделе по воспитательной работе.

На материальное поощрение студентов за отличную учебу и общественную активность выделяются средства из стипендиального фонда и внебюджета.

При всех кафедрах работают студенческие научные кружки.

## РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИЯ ДЕПОНИРОВАНИЯ ОКСИДА АЗОТА В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ

ШЕБЕКО В.И.\*, ДОРОШЕНКО А.С.\*, СОЛОДКОВ А.П.\*,  
МАНУХИНА Е.Б.\*\*\*, ЦВИРКО И.А.\*, ВАНИН А.Ф.\*\*\*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»\*;*

*НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва\*\*;*

*Институт химической физики РАН, Москва\*\*\**

**Резюме.** Принято считать, что клеточным источником оксида азота в сердечно-сосудистой системе является NO-синтаза. Однако полученные данные позволяют предполагать, что в тканях кровеносных сосудов существует относительно стабильное депо NO. Вероятнее всего NO депонируется в тканях в форме нитрозотиолов и нитрозильных комплексов железа, и депонирование NO может видоизменяться как в нормальных условиях, так и при патологии. Механизмы образования и распада депонированных форм NO в настоящее время неизвестны. Мы предполагаем, что редокс-состоянию клеток и их компартментов принадлежит исключительно важная роль в регуляции депонирования NO.

**Ключевые слова:** редокс-регуляция, оксид азота, депо NO, S-нитрозотиолы, сердечно-сосудистая система.

**Abstract.** It is assumed that the cellular source of NO in the cardiovascular system is NO synthase. However, an increasing body of data suggests that there is a comparatively stable store of NO in vascular tissues. NO is most likely to be stored in tissues as nitrosothiols and dinitrosyl iron complexes and such NO stores can be modulated by physiological and pathophysiological processes. The mechanisms of formation and decomposition of NO stores are currently unclear. We suggest that redox state of the cells and their compartments is crucial for these processes.

Практически сразу после открытия NO-синтазы, фермента, образующего оксид азота (NO) и L-цитруллин из L-аргинина, возникли сомнения относительно того, является ли оксид азота единственным биологически активным продуктом реакции, катализируемой этим ферментом [40]. Было установлено, что NO-синтаза может образовывать S-нитрозотиолы, в частности S-нитрозоцистеин. При этом S-нитрозотиолы, проявляющие свойства эндотелиального фактора релаксации, то есть свойства NO, являются химически более стабильными [29]. Полученные данные позволили сформули-

ровать важный вопрос: в какой мере биологические функции NO обеспечиваются непосредственно этой достаточно нестабильной молекулой, не имеющей заряда и содержащей нечётное число электронов?

Дальнейшие исследования продемонстрировали, что NO, его редокс-активные формы и пероксинитрит могут взаимодействовать с тиолами, железосодержащими веществами, аминами, ненасыщенными жирными кислотами, спиртами и даже с мочевой кислотой, образуя при этом химические соединения, обеспечивающие стабилизацию и транспорт NO [1, 10, 13, 20, 35]. В составе этих химических соединений NO в большей или меньшей мере защищён от быстрой инактивации. Кроме того, NO может освобождаться из этих комплексов при опре-

*Адрес для корреспонденции:* 210023, Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии, Шебеко В.И.



делённых условиях. Поэтому такие эндогенные химические соединения, содержащие NO, получили название “формы стабилизации и транспорта NO” или “депонированные формы NO” [1, 32, 38].

Депонированные формы NO обнаружены как в крови, так и в тканях. В крови депонированные формы NO представлены в виде S-нитрозогемоглобина, S-нитрозоальбумина, S-нитрозоглутатиона, N-нитрозаминов, динитрозильных комплексов железа с тиоловыми группами и нитрита [6, 10, 16, 19, 21, 41, 44]. Считается, что в тканях важнейшими формами депонирования NO являются низко- и высокомолекулярные S-нитрозотиолы и динитрозильные комплексы железа с тиоловыми группами [1, 3, 19, 21, 32]. Механизмы образования и распада химических соединений со свойствами “депо NO” только начинают изучаться. Разрабатываются также методические подходы, позволяющие выявлять депонированные формы NO в различных органах и тканях. Наиболее часто с этой целью в настоящее время применяют дитиокарбаматы, N-ацетилцистеин и УФ-облучение тканей [3, 4, 9, 32]. Однако использование только одного из названных выше приемов выявления депонированных форм может быть не эффективным. Так, применение только N-ацетилцистеина не позволяет эффективно выявлять депо NO в коронарных сосудах при экспериментальном эндотоксиновом шоке у крыс [7].

Депонированные формы оксида азота несомненно вносят существенный вклад в механизмы реализации многочисленных функций NO в сердечно-сосудистой системе [3, 30, 32]. При этом ясное понимание биологической роли депонированных форм NO в сердечно-сосудистой системе невозможно без выявления ключевых механизмов, ответственных за динамичную регуляцию как депонирования, так и освобождения NO из депо в зависимости от состояния клеток этой системы. Механизмы такой регуляции пока еще неизвестны, хотя уже установлено, что интенсивность продукции оксида азота NO-синтазой является одним из факторов, влияющих на выраженность депонирования NO в кровеносных сосудах [5].

Мы склонны считать, что изменение образования активных форм кислорода в клетках и связанное с этим динамичное изменение ре-

докс-состояния клеток или клеточных компартиментов играет важнейшую регулируемую роль в механизмах депонирования NO. Причем окислительный стресс и редокс-состояние клеток, вероятно, влияют не только на характер преимущественного образования какой-то определенной формы депо NO (динитрозильные комплексы железа с тиоловыми группами, S-нитрозотиолы, аддукты NO с глюкозой и функциональными группами спиртов), но и на скорость освобождения NO из депо. Такое мнение основывается прежде всего на фактах, демонстрирующих достаточно четкую детерминированность типа молекулярных мишеней для NO, его редокс-активных форм и пероксинитрита, а также на неоспоримых доказательствах ключевой роли редокс-состояния клеток в механизмах регуляции их функций, в том числе и в механизмах динамической регуляции фенотипа эндотелиоцитов [8].

Важнейшая роль в механизмах регуляции редокс-состояния клеток принадлежит редокс-системам глутатиона, НАДФ и тиоредоксина, а также глутаредоксинам и пероксиредоксинам [39]. Редокс-состояние клетки (компартамента) зависит от значений редокс-потенциала существующих в клетке редокс-пар и от восстанавливающей способности таких редокс-пар, т.е. от концентрации восстановленных форм веществ, входящих в редокс-пары [39]. Определение соотношения между окисленными и восстановленными формами различных редокс-активных веществ, присутствующих в клетке (компарimente), позволяет оценить редокс-состояние клетки (компартамента) в данный момент времени.

### **Влияние редокс-состояния клеток и их компартиментов на образование депонированных форм NO**

Почему предположение о важности роли редокс-состояния клетки/компартамента в регуляции депонирования NO и в определении формы такого депонирования представляется нам вполне обоснованным? Прежде чем изложить некоторые аргументы в поддержку высказанного предположения, назовем еще раз две важнейшие формы депо NO - динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами

и S-нитрозотиолы [1, 3]. Разумеется, возможность и скорость образования таких соединений в клетках будет определяться содержанием в них железа и доступностью тиоловых групп для S-нитрозирования (рис.).

Хорошо известно, что окислительный стресс способен оказывать влияние на величину лабильного пула низкомолекулярного ре-

докс-активного железа в клетках, в частности, через стимуляцию его освобождения из ферритина, гемсодержащих белков и из так называемых «железосероцентров» белков [12, 26]. Необходимо, однако, отметить, что скорость освобождения железа из ферритина под действием супероксида является достаточно низкой. Редокс-состояние клетки регулирует содер-

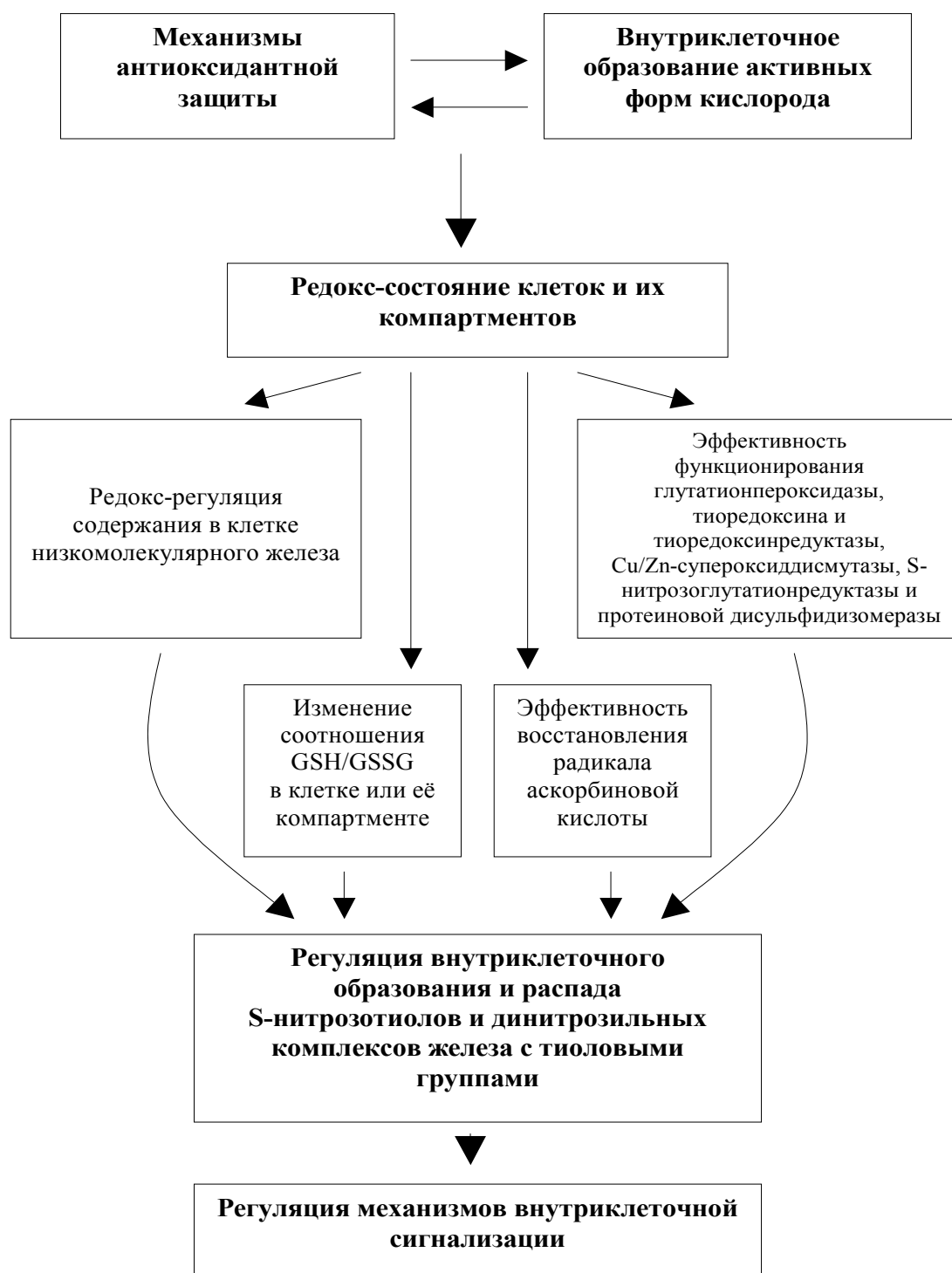


Рис. Механизмы редокс-зависимой регуляции депонирования оксида азота в сердечно-сосудистой системе

жание низкомолекулярного редокс-активного железа еще и через изменение скорости синтеза ферритина и рецептора для трансферрина. Так, окислительный стресс подавляет активность IRP (Iron Responsive Proteins), причем это действие не зависит от выраженности мобилизации железа из ферритина [14]. Подавление активности IRP, вероятно, способствует уменьшению содержания редокс-активного железа в клетке вследствие повышения синтеза ферритина и снижения синтеза рецептора для трансферрина. Выраженность подавления активности IRP под действием активных форм кислорода может регулироваться редокс-состоянием клетки. Действительно, N-ацетилцистеин препятствует подавлению активности IRP в процессе реперфузии ткани после ишемии. Возможно, это связано с увеличением внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона [14].

Изменение редокс-состояния клетки/компартамента влияет также на содержание в клетке ионов цинка и, возможно, ионов меди. Например, нарушение баланса между GSH и GSSG в клетке с увеличением содержания GSSG стимулирует освобождение цинка из металлотионеина [25]. Освобождающийся из металлотионеина цинк может снижать поступление железа в клетку. Так как редокс-состояние клетки способно влиять на содержание в ней ионов цинка и, возможно, меди, то логично поставить вопрос, могут ли ионы этих металлов, наряду с ионами железа, принимать участие в образовании нитрозильных комплексов в определенных условиях.

Доступность SH-групп цистеиновых остатков протеинов клетки для S-нитрозирования, несомненно, изменяется в зависимости от уровня окислительного стресса, его продолжительности и характеристик редокс-состояния клетки. Окисление SH-групп цистеиновых остатков протеинов в условиях окислительного стресса может быть обратимым, при образовании сульфеновой кислоты (Протеин-SOH) и необратимым, при образовании сульфиновой (Протеин-SO<sub>2</sub>H) и сульфоновой кислот (Протеин-SO<sub>3</sub>H) [15]. Наряду с этим, изменение состояния редокс-системы глутатиона, сопровождающееся увеличением относительного содержания GSSG, стимулирует образование не только смешанных дисульфидов протеинов с глутатионом

(Протеин-SSG), но и образование дисульфидных групп в белковых молекулах вследствие протекания реакций обмена тиол-дисульфид [39]. Динамика же восстановления тиоловых групп протеинов зависит от эффективности функционирования редокс-системы глутатиона, тиоредоксина, глутаредоксина и от функции протеиновой дисульфидизомеразы [8]. Значит, доступность тиоловых групп протеинов для S-нитрозирования существенно зависит от редокс-состояния клетки [24].

Известно, что взаимодействие оксида азота с кислородом приводит к образованию N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Особенно эффективно такое взаимодействие протекает в гидрофобных условиях, наблюдающихся в клеточных мембранах и внутри белковых молекул [28]. Так как N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> имеет выраженную способность к осуществлению S-нитрозирования протеинов [20], то депонирование NO в виде S-нитрозотиолов в клеточных мембранах может быть достаточно выраженным. Разумеется, окислительный стресс и редокс-состояние клетки будут влиять на скорость S-нитрозирования мембранных протеинов, по крайней мере, через модификацию редокс-состояния SH-групп этих протеинов. Протеиновая дисульфидизомераза клеточной мембраны также может оказывать влияние на выраженность S-нитрозирования протеинов мембраны. В зависимости от того, находятся ли цистеиновые остатки активного центра этого фермента в восстановленном или окисленном состоянии, он катализирует либо восстановление дисульфидных связей в протеинах, либо образование таковых [18]. В свою очередь, окисление/восстановление цистеиновых остатков активного центра протеиновой дисульфидизомеразы зависит от редокс-системы глутатиона, а значит и от редокс-состояния клетки. Кстати, в условиях окислительного стресса тиоредоксин, также как и окисленная форма протеиновой дисульфидизомеразы, способен катализировать образование дисульфидных связей в протеинах. Следовательно, эффективность и скорость депонирования NO в мембране клеток в форме S-нитрозотиолов протеинов, несомненно, зависит от редокс-состояния клеток.

Редокс-состояние клеток и клеточных мембран может играть важнейшую роль в регуляции переноса NO от расположенных вне

клеточно S-нитрозотиолов через клеточную мембрану внутрь клетки. Предполагается, что такой перенос NO обеспечивается протеиновой дисульфидизомеразой, содержащей восстановленные цистеиновые остатки в своём активном центре [37]. При этом, вначале протеиновая дисульфидизомераза освобождает NO из S-нитрозотиолов. Затем NO диффундирует в липидный слой мембраны, где он взаимодействует с кислородом, образуя  $N_2O_3$ . Далее, этот окисел азота осуществляет S-нитрозирование протеинов внутреннего слоя мембраны клетки или низкомолекулярных цитоплазматических тиолов [37]. Ещё раз заметим здесь, что способность протеиновой дисульфидизомеразы обеспечивать перенос NO от экстраклеточных тиолов через плазматическую мембрану внутрь клетки будет зависеть от состояния цистеиновых остатков активного центра этого фермента, то есть будет зависеть от редокс-состояния клетки. Поэтому редокс-состояние клеток и клеточных мембран может регулировать скорость поступления NO от внеклеточных S-нитрозотиолов внутрь клеток.

При рассмотрении механизмов регуляции депонирования NO в клетках сосудистой стенки необходимо обратить внимание на роль пероксинитрита в этих механизмах. Считается, что максимальное количество пероксинитрита образуется вблизи от источников продукции супероксида [22]. Пероксинитрит взаимодействует в клетке преимущественно с тиолами, вследствие высокой скорости такой реакции и большой внутриклеточной концентрации тиолов, особенно глутатиона [36]. Первичными продуктами взаимодействия пероксинитрита с восстановленным глутатионом являются тиольные радикалы и производные сульфеновой кислоты, которые затем реагируют с восстановленным глутатионом, с образованием окисленного глутатиона [33]. Значит, глутатион играет важную роль в защите клеток от повреждающего действия пероксинитрита. Однако в рамках вопроса о взаимосвязи между депонированием NO и редокс-состоянием клетки необходимо обратить внимание на то обстоятельство, что в клеточных компартментах с высокой концентрацией пероксинитрита может нарушаться состояние редокс-системы глутатиона вследствие изменения соотношения между окисленным и

восстановленным глутатионом, а также из-за снижения абсолютной концентрации восстановленного глутатиона. Это, естественно, будет влиять на доступность тиоловых групп для S-нитрозирования и на содержание низкомолекулярного редокс-активного железа в клетке. Весьма вероятно, что в непосредственной близости от НАД(Ф)Н-оксидазы, присутствующей в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов, образуются достаточно высокие концентрации пероксинитрита, влияющие на депонирование NO в клеточной мембране и цитозоле. Такое предположение кажется интересным в контексте современных представлений о том, что НАД(Ф)Н-оксидаза является важнейшим источником образования супероксида в стенке кровеносных сосудов при некоторых формах патологии, например, при атеросклерозе и артериальной гипертензии [8].

Роль пероксинитрита в механизмах регуляции депонирования NO вряд ли ограничивается только его влиянием на редокс-систему глутатиона. Следует учитывать, что пероксинитрит может образовывать целый ряд доноров NO: S-нитрозотиолов, при взаимодействии с тиолами; S-нитроглутатиона ( $GSNO_2$ ), при взаимодействии с глутатионом; органических нитратов и нитритов, при взаимодействии с функциональными группами спиртов; глицеролтринитрата и глицеролмононитрата, при взаимодействии с глицеролом, а также NO-производного мочевого кислоты [35]. Кроме того, пероксинитрит способен ингибировать глутатионпероксидазу и снижать содержание в клетках аскорбината [33].

### **Редокс-состояние клеток и освобождение NO из депонированных форм NO**

Освобождение NO из депо, вероятно, также регулируется редокс-состоянием клетки/компартамента. Уже тот факт, что диэтилдитиокарбамат и N-ацетилцистеин - вещества, использующиеся для выявления депо NO, проявляют свойства антиоксидантов и тиолмодифицирующих веществ, побуждают нас выдвинуть такое предположение [2, 11]. Оно основано также на следующих (уже установленных) фактах.

Во-первых, хорошо известно, что распад S-нитрозотиолов с образованием NO происхо-

дит с участием ионов железа и меди [1, 20, 42, 43]. Уровень же низкомолекулярного редокс-активного железа и меди в клетке регулируется ее редокс-состоянием. Кстати, дитиокарбаматы могут увеличивать внутриклеточную концентрацию редокс-активной меди.

Во-вторых, распад S-нитрозотиолов, а также других NO-доноров, образующихся при взаимодействии сахаров и спиртов с пероксинитритом, зависит от присутствия восстановленных тиолов [17]. В свою очередь, редокс-состояние клетки определяет содержание восстановленного глутатиона и редокс-состояние тиоловых групп протеинов.

В-третьих, редокс-состояние клетки способно влиять на депонирование NO и через изменение действия аскорбината. Установлено, что аскорбинат способен стимулировать освобождение NO из низко- и высокомолекулярных S-нитрозотиолов [45]. Действительно, увеличение потребления аскорбината крысами приводит к снижению содержания в их тканях S-нитрозотиолов [13]. Кроме того, аскорбинат обеспечивает регенерацию глутатиона, регулирует поступление железа в клетки по механизму, не зависящему от трансферрина, и регулирует редокс-состояние тиолов мембранных протеинов [31]. Совершенно очевидно, что выраженность действия аскорбината будет зависеть от редокс-состояния клетки. Так, восстановленный глутатион предотвращает окисление аскорбината, а тиоредоксинредуктаза и глутаредоксин обеспечивают восстановление радикала аскорбиновой и дигидроаскорбиновой кислот.

В последние годы установлено, что распад S-нитрозотиолов происходит и с участием ряда ферментов: глутатионзависимой формальдегиддегидрогеназы (S-нитрозоглутатионредуктазы), тиоредоксинредуктазы, глутатионпероксидазы, Cu/Zn-супероксиддисмутаза и гамма-глутамилтранспептидазы [21, 23, 27, 34]. Важность, например, глутатионзависимой формальдегиддегидрогеназы (S-нитрозоглутатионредуктазы) продемонстрирована в экспериментах на мышах с делецией гена, кодирующего этот фермент. У таких мышей увеличивалось базальное содержание S-нитрозотиолов в эритроцитах, развивалась артериальная гипотензия при анестезии, значительно повышалось содержание S-нитрозотиолов при введении эндотокси-

на и увеличивалась летальность в этих условиях [27]. Так как все названные ферменты прямо или косвенно вовлечены в механизмы антиоксидантной защиты и в механизмы редокс-регуляции клеточных функций, то и этот механизм распада S-нитрозотиолов несомненно зависит от редокс-состояния клетки и её компартментов.

Таким образом, окислительный стресс и редокс-состояние клетки, вероятно, играют ключевую роль в механизмах регуляции депонирования NO в клетках стенок кровеносных сосудов и в кардиомиоцитах как в нормальных условиях, так и при патологии. Если принять эту гипотезу, то становится понятным, что депонирование NO в сердечно-сосудистой системе является очень динамичным процессом, тесно связанным с состоянием и функцией клеток этой системы. Имеются все основания предполагать, что нарушение образования и распада депонированных форм NO в условиях устойчивого изменения редокс-состояния клеток играет важную роль в патогенезе различных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

### Литература

1. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы - две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах. // Биохимия. - 1998. - Т.63. - С.924-938.
2. Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Солодков А.П. Коррекция дисфункции эндотелия N-ацетилцистеином: редокс-зависимый механизм его действия. // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды III межд. научно-практич. конф. - Витебск: ВГМУ, 2004. - С.72-79.
3. Манухина Е.Б., Смирин Б.В., Малышев И.Ю., Стокле Ж.-К., Мюллер Б., Солодков А.П., Шебеко В.И., Ванин А.Ф. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе. // Известия АН. Серия биологическая. - 2002. - №5. - С. 585-596.
4. Машина С.Ю., Ванин А.Ф., Сереженков В.А., Кубрина Л.Н., Маленкова И.В., Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Выявление и оценка депо NO в организме бодрствующей крысы. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 2003. - N 7. - С. 32-35.
5. Пшенникова М.Г., Смирин Б.В., Бондаренко О.Н., Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Депонирование оксида азота у крыс разных генетических линий и его роль в антистрессорном эффекте адаптации к гипоксии. // Российский физиол. журнал им. И.М. Сеченова. - 2000. - Т.86. - С.174-181.
6. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицин Н.С. Циклические превращения оксида азота в

- организме млекопитающих. // Москва: Наука, 1997. – 156 с.
7. Цвирко И.А., Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Солодков А.П., Манухина Е.Б. Снижение тонуса коронарных сосудов изолированного сердца крысы при эндотоксиновом шоке, вызванное N-ацетилцистеином. // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды II межд. научно-практич. конф. - Витебск: ВГМУ, 2002. - С.142 – 146.
  8. Шебеко В.И. Редокс-регуляция фенотипа эндотелиоцитов: от хаоса к порядку. // Вестник ВГМУ. – 2002. – Т.1, №1. - С. 30 – 38.
  9. Andrews, K.L., McGuire, J.J and Triggle, C.R. A photosensitive vascular smooth muscle store of nitric oxide in mouse aorta: no dependence on expression of endothelial nitric oxide synthase. // Br. J. Pharmacol. - 2003. – V.138. – P.932–940.
  10. Baker P.R.S., Schopfer F.J., Sweeney S., Freeman B.A. Red cell membrane and plasma linoleic acid nitration products: synthesis, clinical identification, and quantitation. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – V.101, N.32. – P. 11577-11582.
  11. Belyaeva L.E., Shebeko V.I., Solodkov A.P. N-acetylcysteine and immobilization stress attenuate endothelium-depending coronary vessel's tone dysregulation induced by acute hemorrhage. // EDRF – 2002. / Ed. by P. Vanhoutte. – London: Taylor and Francis, 2002. - P.156-164.
  12. Biemond P., VanEnk H.G., Swaak A.J., Kostner J.F. Iron mobilization from ferritin by superoxide derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes. // J. Clin. Invest. - 1984. - V.73. - P.1576-1579.
  13. Bryan N.S., Rassaf T., Maloney R.E., Rodriguez C.M., Saijo F, Rodriguez J.N., Feelisch M. Cellular targets and mechanisms of nitros(yl)ation: An insight into their nature and kinetics in vivo. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – V.101, N.12. – P. 4308–4313.
  14. Cairo G., Tacchini L., Recalcatti S., Azzimonti B., Minotti G., Bernelli-Zazzera A. Effect of reactive oxygen species on iron regulatory protein activity. // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1998. - V.851. - P.179-186.
  15. Claiborne A., Yeh J.I., Mallett C., Luba J., Crane E.J., Charrier V., Parsonage D. Protein-sulfenic acids: diverse roles for an unlikely player in enzyme catalysis and redox regulation. // Biochemistry. - 1999. - V.38. - P.15407-15416.
  16. Cosby K., Partovi K.S., Crawford J.H., Patel R.P., Reiter C.D., Martyr S., Yang B.K., Wacławski M.A., Zalos G., Xu X., Huang K.T., Shields H., Kim-Shapiro D.B., Schechter A.N., Cannon R.O. 3rd, Gladwin M.T. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. // Nat. Med. – 2003. – V.9, N.12. – P.1498-1505.
  17. Crow J.P., Beckman J.S. Reaction between nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: footprints of peroxynitrite in vivo. // Adv. Pharmacol. - 1995. - V.34. - P.17-43.
  18. Frand A.R., Cuozzo J.W., Kaiser C.A. Pathways for protein disulfide bond formation. // Trends Cell Biol. - 2000. - V.10. - P.203-210.
  19. Foster M.W., McMahon T.J., Stamler J.S. S-nitrosylation in health and disease. // Trends in Mol. Med. – 2003. - V.9, N.4. – P.160-168.
  20. Gaston B. Nitric oxide and thiol groups. // Biochim. Biophys. Acta. - 1999. - V.1411. - P.323-333.
  21. Gaston B. M., Carver J., Doctor A., Palmer L.A. S-Nitrosylation signaling in cell biology. // Mol. Interv. – 2003. - V.3, N.5 – P.253-263.
  22. Grisham M.B., Jourdain D., Wink D.A. Nitric Oxide. I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation. // Am. J. Physiol. – 1999. – V.276. – P. G315–G321.
  23. Haqqani A.S., Do S.K., Birnboim H.C. The role of a formaldehyde dehydrogenase-glutathione pathway in protein S-nitrosation in mammalian cells. // Nitric Oxide. – 2003. – V.9, N.3. – P.172-181.
  24. Hoque A., Bates J.N., Lewis S.J. Redox regulation of S-nitrosocysteine-mediated vasodilation in vivo. // Eur. J. Pharmacol. – 2000. – V.408, N.2. – P.195-198.
  25. Jacob C., Maret W., Vallee B.L. Control of zinc transfer between thionein, metallothionein, and zinc proteins. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1998. - V.95. -P.3489-3494.
  26. Keyer K., Imlay J.A. Superoxide accelerates DNA damage by elevating free-iron levels. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1996. - V.93. - P.13635-13640.
  27. Liu L., Yan Y., Zeng M., Zhang J., Hanes M.A., Ahearn G., McMahon T.J., Dickfeld T., Marshall H.E., Que L.G., Stamler J.S. Essential roles of S-nitrosothiols in vascular homeostasis and endotoxic shock. // Cell. – 2004. – V.116, N.4. – P.617-628.
  28. Liu X.M., Miller J.S., Joshi S., Thomas D.D., Lancaster J.R. Accelerated reaction of nitric oxide with O<sub>2</sub> within the hydrophobic interior of biological membranes. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1998. - V.95. - P.2175-2179.
  29. Myers P.R., Minor R.L., Guerra R. Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resemble S-nitrosocysteine than nitric oxide. // Nature. – 1990. – V.345, N.6271. – P.161-163.
  30. Manukhina E.B., Malyshev I.Yu., Smirin B.V., Mashina S.Y., Saltykova V.A., Vanin A.F. Production and storage of nitric oxide in adaptation to hypoxia. // Nitric Oxide. - 1999. - V.3. - P.393-401.
  31. May J.M. Is ascorbic acid an antioxidant for the plasma membrane? // FASEB J. - 1999. - V.13. - P.995-1006.
  32. Muller B., Kleschyov A.L., Alencar J.L., Vanin A., Stoclet J.C. Nitric oxide transport and storage in the cardiovascular system. // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002. – V.962. – P.131-139.
  33. Murphy M.H., Packer M.A., Scarlett J.L., Martin S.W. Peroxynitrite a biologically significant oxidant. // Gen. Pharmacol. - 1998. - V.31. - P.179-186.
  34. Nikitovic D., Holmgren A.S. S-Nitrosoglutathione is cleaved by the thioredoxin system with liberation of glutathione and redox regulating nitric oxide. // J. Biol. Chem. - 1996. - V.271. - P.19180-19185.
  35. Patel R.P., McAndrew J., Sellak H., White C.R., Jo H., Freeman B.A., Darley-Usmar V.M. Biological aspects of reactive nitrogen species. // Biochim. Biophys. Acta. - 1999. - V.1411. - P.385-400.
  36. Radi R., Beckman J.S., Bush K.M., Freeman B.A.

- Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls. // Biol. Chem. - 1991. - V.266. - P.4244-4250.
37. Ramachandran N., Root P., Jiang X-M., Hogg P.J., Mutus B. Mechanism of transfer of NO from extracellular S-nitrosothiols into the cytosol by cell-surface protein disulfide isomerase. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2001. - V.98, N.17., - P. 9539-9544.
38. Rassaf T., Feelisch M., Kelm M. Circulating NO pool: assessment of nitrite and nitroso species in blood and tissues. // Free Radical Biology and Medicine. - 2004. - V. 36, N. 4. - P. 413 - 422.
39. Schafer F.Q., Buettner G.R. Redox environment of the cell as viewer through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple // Free Radical Biol. Med. - 2001. - V.30. - P.1191-1212.
40. Schmidt H.H., Hofmann H., Schindler U. No NO from NO synthase. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1996. - V.93, N.25. - P.14492-14497.
41. Stamler J.S., Jaraki O., Osborne J., Simon D. I., Keaney J., Vita J., Singel D., Valeri C.R., Loscalzo J. Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1992. - V. 89. - P.7674-7677.
42. Vanin A.F., Muller B., Alencar J.L., Lobysheva I.I., Nepveu F., Stoclet J.C. Evidence that intrinsic iron but not intrinsic copper determines S-nitrosocysteine decomposition in buffer solution. // Nitric Oxide. - 2002. - V.7, N.3. - P.194-209.
43. Vanin A.F., Papina A.A., Serezhnikov V.A., Koppenol W.H. The mechanisms of S-nitrosothiol decomposition catalyzed by iron. // Nitric Oxide. - 2004. - V.10, N.2. - P.60-73.
44. Wang X., Tanus-Santos J.E., Reiter C.D., Dejam A., Shiva S., Smith R.D., Hogg N., Gladwin M.T. Biological activity of nitric oxide in the plasmatic compartment. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2004. - V.101, N.31. - P.11477-11482.
45. Xu A., Vita J.A., Keaney J.F. Ascorbic acid and glutathione modulate the biological activity of S-nitrosoglutathione. // Hypertension. - 2000. - V.36. - P.291-297.

Поступила 30.12.2004 г.  
Принята в печать 30.12.2004 г.

---

---

## Издательство Витебского государственного медицинского университета

**Медицинское образование XXI века. Сборник материалов III международной конференции.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 765 с.

**Фармация XXI века. Материалы VII съезда фармацевтов Республики Беларусь.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 361 с.

**Дисфункция эндотелия (экспериментальные и клинические исследования): труды III-ей международной научно-практической конференции.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 268 с.

**Современные проблемы общей, медицинской и ветеринарной паразитологии: труды IV международной научно-практической конференции, посвященной 125-летию со дня рождения академика К.И.Скрябина и 70-летию кафедры медицинской биологии и общей генетики ВГМУ.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 368 с.

## АССОЦИИРОВАННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ ТЕРРИТОРИЯХ

ПОДПАЛОВ В.П.\*, ДЕЕВ А.Д.\*\*\*, СЧАСТЛИВЕНКО А.И.\*

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»\*,  
ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, Москва\*\*\*

**Резюме.** Цель исследования – изучить ассоциированные факторы риска артериальной гипертензии в популяции, проживающей на загрязненных радионуклидами территориях с различной плотностью по  $^{137}\text{Cs}$ .

Влияние ассоциированных факторов риска на распространенность артериальной гипертензии определялось по логистической регрессии. Только достоверные результаты включали в заключительную модель ( $P < 0.1$ ). Артериальная гипертензия была положительно взаимосвязана с индексом массы тела ( $p < 0,001$ ); возрастом ( $p < 0,001$ ); наследственной отягощенностью по преждевременным сердечно-сосудистым заболеваниям ( $p < 0,001$ ); стрессогенностью по тесту М.Люшера ( $p < 0,001$ ); уровнем загрязнения территории  $^{137}\text{Cs}$  ( $p < 0,001$ ); злоупотреблением алкоголя ( $p < 0,001$ ); порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли ( $p < 0,001$ ); частотой сердечных сокращений ( $p < 0,001$ ); курением ( $p < 0,01$ ); полом ( $p < 0,01$ ); профессией ( $p < 0,05$ ); уровнем общего холестерина ( $p < 0,1$ ).

**Ключевые слова:** эпидемиология, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые факторы риска, загрязненные радионуклидами территории.

**Abstract.** The objective of this investigation was to study the associated risk factors of hypertension in population living in the radionuclide contaminated zones with different  $^{137}\text{Cs}$  deposit density.

The influence of associated risk factors on hypertension prevalence was determined by the logistic regression analysis. Only reliable results ( $P < 0.1$ ) were included in the final model. Hypertension was positively associated with body mass index ( $P < 0.001$ ), age ( $P < 0.001$ ), family history of premature cardiovascular disease ( $P < 0.001$ ), level of stress by M.Lusher test ( $P < 0.001$ ),  $^{137}\text{Cs}$  deposit density ( $P < 0.001$ ), alcohol abuse ( $P < 0.01$ ), gustatory sensitivity to sodium chloride ( $P < 0.001$ ), heart rate ( $P < 0.001$ ), smoking ( $P < 0.01$ ), sex ( $P < 0.01$ ), profession ( $P < 0.05$ ), total cholesterol ( $P < 0.1$ ).

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (1999), артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире и становится важнейшей проблемой стран с переходной экономикой, в том числе и Республики Беларусь.

В настоящее время причины АГ пока до конца не раскрыты и более 95% всех известных форм АГ составляет первичная или эссенциаль-

ная АГ. В то же время, по данным экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований, выявлен целый ряд факторов – факторов риска, которые непосредственно связаны с повышенной вероятностью развития АГ. Встречаются как модифицируемые, так и немодифицируемые факторы риска данного заболевания. Контроль над модифицируемыми факторами риска является основой профилактики развития АГ, а учет немодифицируемых факторов риска важен с прогностической точки зрения [3, 7, 11, 14, 32, 39, 42-44].



Особенностью Республики Беларусь является то, что после аварии на Чернобыльской АЭС в 5 из 6 областей выявлены значительные загрязненные радионуклидами территории (ЗРТ), и последствия данной экологической катастрофы оценены недостаточно [6, 9-10, 33].

Около 23% территории республики оказалось загрязненной  $^{137}\text{Cs}$  более 1 Ку/км<sup>2</sup>, и более двух миллионов человек вынуждены жить на данных территориях. Однако устоявшегося мнения о возможной взаимосвязи проживания на ЗРТ с распространенностью АГ в настоящее время не сформировалось. Возможно, это связано с тем, что только 18–27% граждан, проживающих на ЗРТ, проходят эффективную ежегодную диспансеризацию [24].

Таким образом, целью данной работы было изучить частоту встречаемости основных факторов риска и оценить их вклад в распространенность АГ у лиц, проживающих на ЗРТ.

### Материал и методы

Для изучения частоты встречаемости АГ и факторов риска было проведено одномоментное эколого-эпидемиологическое исследование среди населения в возрасте 18-60 лет, проживающего на территориях с различным уровнем загрязнения по  $^{137}\text{Cs}$ . В исследование включались лица, которые работали на сельскохозяйственных предприятиях, а также проживали на выбранных территориях с момента аварии на Чернобыльской АЭС. Обследование проводилось по территориальному принципу методом сплошного безвыборочного осмотра.

На исследуемых территориях проживало 1114 человек в возрасте 18-60 лет, по данным исполкомов сельских Советов, из которых было обследовано 850 лиц (отклик 76,3%). Согласно закону Республики Беларусь «О правовом режиме территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате катастрофы на ЧАЭС» [19], были выделены четыре группы: первую (контрольную) группу составили 336 человек, проживающие на «чистых» территориях с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  от 0,2 до 1 Ку/км<sup>2</sup> (обследовано 263 лица - отклик 78,3%); вторую группу составили лица из зон периодического радиационного контроля с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  от 1 до 5 Ку/км<sup>2</sup> в количестве 274 человека (об-

следовано 205 лиц - отклик 74,8%); третью группу составили лица, имеющие право на отселение, но продолжающие жить на ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  от 5 до 15 Ку/км<sup>2</sup>, в количестве 219 человек (обследовано 168 лиц - отклик 76,7%) и четвертую группу составили переселенцы из зон первоочередного и последующего отселения, проживавшие более 5 лет на ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  более 15 Ку/км<sup>2</sup>, в количестве 285 человек (обследовано 214 лиц - отклик 75,1%).

Артериальное давление измерялось ртутным сфигмоманометром на правой руке двукратно в положении сидя после 10-минутного отдыха с точностью до 2-х мм рт.ст. Учитывались средние значения артериального давления из двух измерений. Согласно критериям ВОЗ/МОАГ (1999), в группу больных АГ включали лиц, у которых уровень систолического АД достигал 140 мм рт.ст. и выше и/или диастолического АД – 90 мм рт.ст. и выше, а также лиц с нормальным АД на фоне приема гипотензивных препаратов в момент скрининга.

Обследование всего изучаемого контингента начиналось с заполнения регистрационной карты, которая включала: социально-демографические данные (возраст, образование, семейное положение, профессия); характеристику территории проживания по  $^{137}\text{Cs}$  [6]; стандартные вопросники ВОЗ для выявления стенокардии, перемежающей хромоты, одышки, отеков.

Наследственную предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям определяли в случае наличия у матери в возрасте до 65 лет и/или у отца в возрасте до 55 лет сердечно-сосудистых катастроф, таких, как преждевременная смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт или сахарный диабет.

В состоянии покоя проводилась электрокардиография в 12 отведениях: I, II, III, aVR, aVL, aVF, V<sub>1-6</sub>. Частота сердечных сокращений определялась по электрокардиограмме в отведениях V<sub>5-6</sub>.

О потреблении поваренной соли судили по уровню порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС), являющемуся, хотя и косвенным, но достаточно чувствительным методом. ПВЧПС определялся по модифицированной методике R.I. Henkin путем нанесения раствора NaCl в возрастающей concentra-

ции по одной капле на переднюю треть языка [23]. Раствор NaCl получали разведением поваренной соли в дистиллированной воде в концентрациях от 0,03125 до 2% с увеличением ее в каждой последующей пробе в 2 раза. За величину порога вкусовой чувствительности принимали ту наименьшую концентрацию раствора NaCl, при которой обследуемый впервые ощутил соленый вкус.

Рост измерялся ростометром в строго вертикальном положении, однократно, без обуви, с точностью до 0,5 см. Вес измерялся однократно, на рычажных весах, с точностью до 0,1 кг. Рассчитывали по формуле индекс массы тела (ИМТ):

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела в килограммах} / \text{квадрат роста в метрах (кг/м}^2\text{)}$$

Нормальной считалась масса тела при значениях ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>; избыточной – от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>; ожирение – 30 кг/м<sup>2</sup> и более [27].

С целью исследования липидного спектра проводился забор крови из локтевой вены утром в состоянии покоя не ранее, чем через 12-16 часов после приема пищи.

Определение концентрации общего холестерина и триглицеридов проводилось ферментным методом с помощью наборов фирмы «Boehringer Mannheim». Анализ холестерина липопротеидов высокой плотности выполнялся в супернатанте после осаждения липопротеидов низкой плотности. Стандартизация и контроль качества липидных исследований осуществлялись с помощью стандартов и контрольных сывороток отдела стандартизации и контроля качества лабораторных исследований ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ. Результаты контроля качества удовлетворяли критериям, принятым ВОЗ. Расчетным путем определяли содержание холестерина липопротеидов низкой плотности [34]. Дислипидемия определялась при уровне общего холестерина  $\geq 5$  ммоль/л; триглицеридов  $\geq 1,77$  ммоль/л; холестерина липопротеидов низкой плотности  $\geq 3$  ммоль/л; холестерина липопротеидов высокой плотности  $\geq 1$  ммоль/л у мужчин и  $\geq 1,2$  ммоль/л у женщин [15].

Низкую физическую активность определяли при сидении обследуемого на рабочем месте 5 и более часов и при активном досуге ме-

нее 10 часов в неделю [3].

При классификации статуса курения выделялись лица некурящие, курящие и курившие в прошлом. Курящими считались лица, выкуривающие по крайней мере 1 сигарету в день, либо прекратившие регулярное курение менее чем за 12 месяцев до момента обследования. Курившими в прошлом считались лица, регулярно курившие и отказавшиеся от курения более чем за 12 месяцев до момента обследования. Не курившими считались лица, никогда не употреблявшие табачных изделий, либо курившие регулярно менее одного года [31].

При классификации статуса употребления алкоголя выделялись лица, не злоупотребляющие алкоголем (в неделю менее 168 г чистого алкоголя для мужчин и менее 112 г чистого алкоголя для женщин) и злоупотребляющие алкоголем (в неделю более 168 г чистого алкоголя для мужчин и более 112 г чистого алкоголя для женщин) [27].

Психологический статус изучали с помощью теста Дж.Тейлора и цветового теста М. Люшера [28]. По тестам Дж.Тейлора рассчитывался и оценивался уровень тревожности (усл. ед.), а по цветовому тесту М. Люшера, который свободен от сознательного контроля - следующие показатели: нестабильность выбора (%), отклонение от аутогенной нормы или стрессогенность (%), тревожность (%), активность (%), работоспособность (%), показатель вегетативного тонуса (усл.ед.).

Статистическая обработка материала исследования проводилась с использованием статистических пакетов Statistica 6.0 и SPSS 12.0. При анализе порядковых данных применялся анализ таблиц сопряженности по критерию  $\chi^2$  Пирсона, а оценка количественных показателей проводилась по дисперсионному анализу Стьюдента. Средние выборочные значения приведены в тексте в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее выборочное,  $m$  – стандартная ошибка.

Для определения ассоциированных факторов риска АГ использовалась нелинейная логистическая регрессия. Только значимые факторы риска ( $p < 0,1$ ) включались в заключительную логит-модель взаимосвязи с АГ, и их прогностическая ценность определялась по величине  $\chi^2$  Вальда.

## Результаты

Выявлена высокая распространенность АГ у обследуемого населения, особенно у лиц, проживающих на более загрязненных территориях  $^{137}\text{Cs}$ . Так, частота встречаемости АГ после стандартизации по возрасту составила в 1-ой группе 40,2%, а во 2-ой группе 45,7%, что достоверно ниже, чем у лиц из 3 и 4 групп (58,3% и 66,2%, соответственно;  $p < 0,001$ ).

Стратификация АГ по уровню артериального давления показала, что I степень АГ составляет в первой группе 55,8%, во второй – 57,0%, в третьей – 56,5%, в четвертой – 54,7% ( $p > 0,05$ ); II степень АГ составляет в первой группе 30,0%, во второй – 27,0%, в третьей – 24,8%, в четвертой – 28,4% ( $p > 0,05$ ); III степень АГ соответственно 14,2%; 16,0%; 19,4% и 16,9% ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в процентном распределении АГ по уровню артериального давления в исследуемых популяциях достоверных различий не было.

В сравнении с контрольной группой, которую составляли лица, проживающие на ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  от 0,2 до 1  $\text{Ки/км}^2$ , отмечается более низкий уровень индекса массы тела в третьей группе, население из ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  от 5 до 15  $\text{Ки/км}^2$  ( $p < 0,05$ ). Согласно данным многочисленных исследователей, более низкий уровень индекса массы тела должен соответствовать более низкой частоте встречаемости АГ [11, 14], хотя в нашем исследовании мы наблюдаем противоположный результат. Так, несмотря на то, что частота встречаемости ожирения в популяции, проживающей на ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  от 5 до 15  $\text{Ки/км}^2$ , составляет всего 11,9%, распространенность АГ в данной группе – 58,3%; в то же время у населения, проживающего на ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  менее 1  $\text{Ки/км}^2$ , частота встречаемости ожирения и АГ составляет 18,3% и 40,2% соответственно.

Обнаружена более высокая распространенность дислипидемий у лиц, проживающих на ЗРТ более 5  $\text{Ки/км}^2$ . Так, в сравнении с контрольной группой, которую составляли лица, проживающие на ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  от 0,2 до 1  $\text{Ки/км}^2$ , отмечается тенденция к более высокой частоте встречаемости дислипидемий у лиц, проживающих на ЗРТ с плотностью по

$^{137}\text{Cs}$  от 5 до 15  $\text{Ки/км}^2$  ( $p < 0,1$ ), а при сравнении с населением, проживавшим на ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  выше 15  $\text{Ки/км}^2$ , выявлена высокая степень достоверности ( $p < 0,001$ ). Различия в распространенности дислипидемий между контрольной группой и населением, проживающим на ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  от 1 до 5  $\text{Ки/км}^2$ , не достигли статистической значимости.

Кроме того, согласно цветовому тесту М. Люшера, обнаружен более высокий уровень стрессогенности у лиц, проживавших на ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  выше 15  $\text{Ки/км}^2$  ( $p < 0,05$ ), и у лиц, проживающих на ЗРТ от 5 до 15  $\text{Ки/км}^2$  ( $p < 0,05$ ), против населения, проживающего на ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  от 0,2 до 1  $\text{Ки/км}^2$  (контрольный район). Средние уровни тревожности как по тесту М. Люшера, так и по тесту Дж. Тейлора среди участников исследования не различались в зависимости от плотности загрязнения территории проживания по  $^{137}\text{Cs}$ .

Достоверных различий в исследуемых группах в частотном распределении по трудовой деятельности, полу, наследственной отягощенности по преждевременным сердечно-сосудистым заболеваниям, курению, злоупотреблению алкоголем, низкой физической активности выявлено не было. Кроме того, средний уровень порога вкусовой чувствительности к поваренной соли, а также частоты сердечных сокращений не различался в обследуемых группах из различных регионов загрязнения по  $^{137}\text{Cs}$ .

Низкая физическая активность, уровень триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности и показатели тревожности не достигли статистической значимости для установления ассоциации с частотой встречаемости АГ в совокупной логистической модели и были исключены из анализа.

Таким образом, заключительная объединенная модель состояла из 12 переменных (Таблица), которые значимо ассоциировали с распространенностью АГ (переменные ранжированы в порядке приоритета): индекс массы тела, возраст, наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, уровень стрессогенности по тесту М. Люшера, регион проживания с плотностью загрязнения по  $^{137}\text{Cs}$  более 5  $\text{Ки/км}^2$ , злоупотребление алкоголем, по-

рог вкусовой чувствительности к поваренной соли, частота сердечных сокращений, курение в настоящем и прошлом, пол, профессия, уровень общего холестерина.

### Обсуждение

Результаты нашего одномоментного эколого-эпидемиологического исследования частоты встречаемости АГ и факторов риска у населения, проживающего на ЗРТ, выявили крайне неблагоприятную ситуацию. Полученные данные о распространенности АГ у переселенцев из зон с плотностью загрязнения по  $^{137}\text{Cs}$  более 15 Ки/км<sup>2</sup> и среди населения, проживающего на ЗРТ с плотностью загрязнения по  $^{137}\text{Cs}$  от 5 до 15 Ки/км<sup>2</sup>, подтверждаются показателями официальной статистики и данными ряда исследований, согласно которым в данных регионах наблюдается превышение среднереспубликанской частоты встречаемости АГ [2, 25]. Частота встречаемости АГ у населения, проживающего на ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  от 0,2 до 1 Ки/км<sup>2</sup> и от 1 до 5 Ки/км<sup>2</sup>, приближается к показателям распространенности АГ на нацио-

нальном уровне в России, которые соответствуют 39,3% у мужчин и 41,1% у женщин [32].

Согласно полученным данным установлено, что весомый вклад в частоту встречаемости АГ вносит индекс массы тела, который определяет распространенность ожирения в популяции. В большинстве исследований показано, что распространенность ожирения является одним из важнейших факторов риска развития АГ [11, 14, 42, 44-45]. Кроме того, ряд авторов указывают на взаимосвязь между ожирением и другими факторами риска развития АГ [1, 22, 37].

Независимо от региона проживания в изучаемых группах наблюдаются высокозначимые положительные ассоциации повышенного артериального давления с возрастом, полученные результаты согласуются с данными большинства эпидемиологических исследований как в Республике Беларусь, так и в странах ближнего и дальнего зарубежья [11-12; 14, 32, 43].

Наследственная отягощенность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний в обследуемых группах имела также прямую высокозначимую связь с распространенностью

Таблица

**Ассоциированные факторы риска артериальной гипертензии у лиц, проживающих на ЗРТ с различным уровнем  $^{137}\text{Cs}$  (факторы риска ранжированы в порядке приоритета)**

| Факторы риска                                                  | B        | S <sub>b</sub> | $\chi^2$ Вальда | p       |
|----------------------------------------------------------------|----------|----------------|-----------------|---------|
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                           | 0,171    | 0,025          | 48,3            | < 0,001 |
| Возраст, лет                                                   | 0,060    | 0,009          | 40,3            | < 0,001 |
| Наследственность*                                              | 1,534    | 0,268          | 32,7            | < 0,001 |
| Стрессогенность (тест М.Люшера), %                             | 0,073    | 0,013          | 30,7            | < 0,001 |
| Регион проживания (5-40 Ки/км <sup>2</sup> )*                  | 0,878    | 0,195          | 20,2            | < 0,001 |
| Злоупотребление алкоголем*                                     | 1,023    | 0,230          | 19,7            | < 0,001 |
| Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, % р-ра NaCl | 1,005    | 0,227          | 19,5            | < 0,001 |
| Частота сердечных сокращений, уд/мин                           | 0,041    | 0,011          | 14,7            | < 0,001 |
| Курение в настоящем и прошлом*                                 | 0,969    | 0,323          | 9,0             | < 0,01  |
| Пол*                                                           | 0,962    | 0,323          | 8,9             | < 0,01  |
| Профессия*                                                     | 0,767    | 0,276          | 7,7             | < 0,01  |
| Общий холестерин, ммоль/л                                      | 0,257    | 0,152          | 2,9             | < 0,1   |
| Константа                                                      | - 17,103 | 1,501          | 129,9           | < 0,001 |

**Примечание:** \* – номинальная, дихотомическая переменная: 0 – нет, 1 – есть

АГ. Подобные результаты были получены при опросе об уровнях АД у ближайших родственников (родители, родные братья, сестры) во время скрининговых обследований, согласно которым частота встречаемости АГ от 20 до 30% генетически детерминирована [5; 42].

Как фактор риска развития АГ значительное внимание привлекает к себе повышенное потребление поваренной соли. При популяционных исследованиях выявлена взаимосвязь между чрезмерным потреблением поваренной соли и повышением уровня АД [18, 23, 29]. Кроме того, отмечена взаимосвязь между потреблением соли с пищей и величиной порога вкусовой чувствительности к поваренной соли как у здоровых людей, так и у лиц, страдающих АГ [13, 20].

В настоящем исследовании из липидных факторов выявлена только прямая ассоциация общего холестерина с распространенностью АГ независимо от других факторов риска. Аналогичные данные были получены и в других работах [14], хотя в популяциях мужчин Москвы и Санкт-Петербурга, кроме этого, отмечалась также обратная ассоциация между холестерином липопротеидов высокой плотности и распространенностью АГ [1].

Проведенные эпидемиологические исследования не выявили достоверной связи между курением и АГ [10, 14]. Возможно, это связано с тем, что в данных работах недооценивали значение курения в прошлом и, по данным Halimi J.-M. и соавт. (2002), курение все же может рассматриваться как фактор риска развития АГ.

Высокое распространение злоупотребления алкоголем среди населения, проживающего на ЗРТ, отмечается многими исследователями [4, 17]. В нашем исследовании выявлена высокозначимая связь между злоупотреблением алкоголем и распространенностью АГ, что согласуется с результатами других исследований [35]. Хотя, по мнению Kaplan N.M. (1998), роль потребления алкоголя как фактора риска развития АГ нуждается в дальнейшем изучении.

Особенностью данного исследования является высокозначимый вклад в частоту встречаемости АГ уровня стрессогенности по тесту М. Люшера. О том, что у населения, проживающего на ЗРТ, имеются нарушения адаптаци-

онных механизмов за счет нарушений в гипоталамико-надпочечниковой и симпатической нервной системе свидетельствуют наши предыдущие работы [26]. Кроме того, о возможной связи длительного психоэмоционального напряжения с распространенностью АГ сообщают работы и других исследователей [8, 16]. В то же время, эксперты ВОЗ считают, что пока недостаточно данных для того, чтобы определенно сказать о причинно-следственных взаимоотношениях между длительным стрессом и повышенным уровнем артериального давления [30].

Нами выявлена, независимо от других факторов риска, прямая ассоциация между проживанием на ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  более 5 Ки/км<sup>2</sup> и распространенностью АГ. По данным нашего исследования мы можем предложить гипотезу о том, что проживание на ЗРТ с плотностью по  $^{137}\text{Cs}$  более 5 Ки/км<sup>2</sup> является независимым фактором риска АГ. Однако в настоящее время клинко-биологические эффекты, связанные с влиянием малых доз облучения при малых мощностях, недостаточно изучены [9]. В то же время, ионизирующая радиация, как и любой активный фактор внешней среды, способна сама вызывать неспецифическую стрессорную реакцию организма [4, 21].

## Выводы

1. Установлена неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по распространенности АГ у населения, проживающего на ЗРТ.

2. Проживание на территориях с плотностью загрязнения по  $^{137}\text{Cs}$  более 5 Ки/км<sup>2</sup> достоверно ассоциирует с распространенностью АГ.

Кроме того, выявлены положительные ассоциации АГ с индексом массы тела, возрастом, наследственностью, стрессогенностью, злоупотреблением алкоголем, порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли, частотой сердечных сокращений, курением, полом, профессией и уровнем общего холестерина.

## Литература

1. Ахметели М.А., Шестов Д.Б. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца / Под ред. А.Н. Климова. – М.: Медицина. – С. 79-97.
2. Антипова С.И., Бабицкая А.И. Состояние здо-

- ровья взрослого населения, проживающего или проживавшего на территориях с загрязнением по цезию-137 свыше 15 Кз/км<sup>2</sup> // Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. – 2000. – № 1. – С. 29-34.
3. Бритов А.Н. Всесоюзная кооперативная программа борьбы с артериальной гипертензией среди организованного населения // Бюл. Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. – 1983. – № 1. – С. 13-16.
  4. Бронский В.И., Толканец С.В. Результаты психосоматического скрининга эвакуированного из зоны отчуждения населения, пострадавшего от Чернобыльской катастрофы // Здоровоохранение. – 2000. – № 7. – С. 45-48.
  5. Бубнов Ю.И., Арабидзе Г.Г., Павлов А.А. Семейная артериальная гипертензия // Кардиология. – 1997. – № 1. – С. 4-7.
  6. Данные по радиоактивному загрязнению населенных пунктов Белорусской ССР цезием-137 и стронцием-90 (на июнь 1986 года) / Под ред. В.Н. Силкина. – М.: Гидрометеиздат, 1989. – 170 с.
  7. Деев А.Д. Классическая теория факторов риска и проблемы оценки экологических воздействий (на примере Российских данных): Тез. докл. – Витебск, 2002. – С. 6-9.
  8. Дмитренко С.А. Роль психоэмоционального стресса в развитии артериальной гипертензии // Украинский медицинский журнал. – 1999. – № 5. – С. 54-57.
  9. Гофман Дж. Чернобыльская авария: Радиационные последствия для настоящего и будущих поколений. Пер. с англ. Э.И. Волмянского, О.А. Волмянской. – Мн.: Выш.шк., 1994. – 574 с.
  10. Гриджук М.Ю., Серкиз Я.И., Дрозд И.П. Методика выявления радиационно-индуцированных заболеваний у населения: В сб. науч. тр. – Киев: Научная мысль, 2001. – С. 292-298.
  11. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и др. Артериальная гипертензия: Эпидемиологическая ситуация в России и других странах // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5, № 9. – С. 551-558.
  12. Зборовский Э., Гракович А. Динамика ИБС и основных факторов ее риска среди населения, пострадавшего в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Врач. – 1996. – № 4. – С. 32-33.
  13. Константинов Е.Н., Некрасов А.А., Гундаров И.А. Определение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли в популяционном исследовании // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР. – 1983. – № 1. – С. 30-35.
  14. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология систолической и диастолической артериальной гипертензии в связи с факторами риска и образованием среди мужского населения в некоторых городах России, стран СНГ и прибалтийских государств (кооперативное исследование) // Терапевтический архив. – 1994. – № 1. – С. 54-57.
  15. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. – М., 2004. – 36 с.
  16. Копина О.С., Суслова Е.А., Заикин Е.В. Популяционные исследования психосоциального стресса как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. – 1996. – Т. 9, № 3. – С. 53-56.
  17. Логачев В.А., Михалихина Л.А., Цвирбут А.И. и др. Влияние радиационных и нерадиационных факторов природы на здоровье населения Могилевской области после аварии на Чернобыльской АЭС. Мед. радиология. – 1993. – № 2. – С. 19-24.
  18. Лю Л.С., Лай С.Х. Зависимость между выделением соли и кровяным давлением в различных регионах Китая. Бюл. ВОЗ. – 1986. – Т. 64, № 5. – С. 83-87.
  19. Матвеев В.Н. Радиационная медицина. Курс лекций. – Витебск: ВГМУ, 2002. – 210 с.
  20. Мерзон К.А., Логоев Т.Н., Щетинин Л.Н., Приклонский И.В. Избыточное потребление поваренной соли при артериальной гипертензии: привычка или потребность? // Кардиология. – 1981. – № 3. – С. 96.
  21. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. Роль эмоционального стресса в развитии соматических нарушений у ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной станции, облученных в диапазоне малых доз. Рад. биология. Радиоэкология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 97-105.
  22. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Шикина Н.Ю., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и ожирение // Consilium-medicum. – 2001. – Т. 3, № 13. – С. 596-598.
  23. Некрасова А.А., Суворов Ю.И., Мусаев З.М. Патологическая роль вкусовой чувствительности к поваренной соли и определение его при лечении больных гипертонической болезнью диуретиками // Бюл. Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. – 1984. – № 1. – С. 68-72.
  24. Неумержицкий В.А., Козлова Т.А. Эффективность проводимых массовых обследований населения, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС // Рецепт (приложение). – 2001. – С. 94.
  25. Подпалов В.П., Сидоренко Г.И., Хулуп Г.Я. Выявление и реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в районах, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. – Минск, 1991. – С. 242-243.
  26. Подпалов В.П. Формирование дизадаптационного синдрома у населения, проживающего на территориях, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Здоровоохранение Беларуси. – 1994. – № 5. – С. 36-39.
  27. Руководство по профилактике в практическом здравоохранении: Адаптированный вариант рекомендаций ВОЗ «Prevention in Primary Care» / Под ред. И.С. Глазунова, Р.Г. Оганова, Н.В. Перовой, Р.А. Потемкиной. – М.: ГНИЦ ПМ РФ, 2000. – 216 с.
  28. Собчик Л.Н. Метод цветковых выборов: Модифи-

- цированный цветовой тест Люшера / Библиотека школьного психолога. Вып. 5 – Мозырь: РИФ «Белый Ветер», – 1998. – 102 с.
29. Терентьев В.П., Батюшин М.М., Шлык С.В., Михайлов Н.В. Популяционно-генетическое исследование порога вкусовой чувствительности к поваренной соли // Российский кардиологический журнал. – 1999. – № 6. – С. 30-32.
30. Эксперты ВОЗ. Борьба с артериальной гипертензией: сер. тех. докл. ВОЗ № 862. Пер. с англ. Д.В. Небиеридзе; под ред. Р.Г. Оганова, В.В. Кухарчука, А.Н. Бритова. – Женева: ВОЗ, 1996. – 104 с.
31. Чазова Л.В., Глазунов И.С., Олейников С.П., Шишова А.М. Профилактика ишемической болезни сердца (методические указания). – М.: 1983. – 132 с.
32. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.Д. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 2. – С. 3-7.
33. Annet J. UNSCEAR 2000 Report to the Effects of the Chernobyl Accident // Intern. J. of Rad. Med. – 2000. – Vol. 2-4. – P. 3-108.
34. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. – 1972. – Vol. 18. – P. 499-512.
35. Gordon T., Kannel W.B. Drinking habits and cardiovascular disease: The Framingham Study // Am. Heart J. – 1983. – Vol. 105. – P. 667-673.
36. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // Journal of Hypertension. – 1999. – № 17. – P.151-183.
37. Jousilahti P., Tuomilehto J., Vartiainen E. et al. Body Weight, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Mortality // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1372-1379
38. Halimi J-M., Giraudeau B., Vol S., Caces E., Nivet H., Tichet J. The risk of hypertension in men: direct and indirect effects of chronic smoking // Journal of Hypertension. – 2002. – Vol. 20. – P. 187-193.
39. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study // Am. J. Hypertens. – 2000. – Vol. 13. – P. 3S-10S.
40. Kaplan N. M. Clinical hypertension. – Williams & Wilkins, 1998. – 444 p.
41. Langford H.G., Watson R.C. Electrolytes, environment and blood pressure // Clin. Sci. molec. med. – 1973. – Vol. 45. – P. 1115-1135.
42. Tozawa M., Oshiro S., Iseki C. et al. Multiple risk factor clustering of hypertension in a screened cohort // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18. – P. 1379-1385.
43. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S., et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study // JAMA. – 2002. – Vol. 287. – P. 1003-1010.
44. Whelton P.K., He J., Appel L.J. et al. Primary Prevention of Hypertension. Clinical and Public Health Advisory from the National High Blood Pressure Education Program // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 1882-1888.
- Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Sullivan L., Parise H., Kannel W.B. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 16. – P. 1867-1872.

Поступила 30.12.2004 г.  
Принята в печать 30.12.2004 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.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 527 с.

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ХОДЬКОВ К.А.\*, КОСИНЕЦ А.Н.\*, ХЕССМАН У.\*\*

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»\*,  
Уппсальский университет, Швеция\*\*

**Резюме.** Исследования последних 10 лет позволили частично распознать молекулярно-генетические механизмы развития папиллярного рака щитовидной железы. Выявлено, что мутации генов RAS, RET, TRK играют ведущую роль в развитии папиллярного рака щитовидной железы. Мутации гена TP53 свидетельствуют о дедифференциации опухоли и указывают на более злокачественное течение заболевания, требуя более радикальных методов лечения. Данные сведения играют все возрастающую роль в плане диагностики, лечения и прогноза патологии щитовидной железы.

**Ключевые слова:** папиллярный рак щитовидной железы, онкогены, патогенез.

**Abstract.** The results of experiments during the last 10 years have partly discovered molecular-genetic basis of papillary thyroid cancer. RAS, RET, TRK genes mutations have been identified to be involved in the pathogenesis of papillary carcinoma of the thyroid gland. TP53 gene mutations are indicative of tumor dedifferentiation and are associated with bad prognosis. Discovery of TP53 mutations should be a cause for a more aggressive treatment. These data play the increasing role for diagnosis, treatment and prognosis of thyroid tumor pathology.

Папиллярный рак щитовидной железы является наиболее часто встречающейся злокачественной патологией щитовидной железы в странах с недостаточным потреблением йода. После аварии на Чернобыльской АЭС наблюдается рост заболеваемости именно папиллярным раком щитовидной железы, особенно среди пострадавших детей. В последние годы накоплено значительное количество данных о молекулярно-генетических механизмах папиллярного рака щитовидной железы. Знание механизмов канцерогенеза уже сейчас позволяет улучшить методы диагностики, лечения и прогнозирования онкопатологии. Это в полной степени относится и к папиллярной карциноме щитовидной железы.

Гены, принимающие участие в канцерогенезе, обычно подразделяются на широкие функциональные группы, в том числе и гены, участвующие в образовании опухолей щитовидной железы.

Онкогены активируются в результате мутаций или гиперэкспрессии протоонкогенов вследствие их неконтролируемой активации. Протоонкогены имеют обычную функцию внутри клетки, многие из них кодируют рецепторы поверхности клетки или компоненты путей трансдукции сигнала. Опухольсупрессорные гены или антионкогены наиболее часто выявляются в исследованиях по потере гетерозиготы (ЛОН). Геномная и опухолевая (соматическая) ДНК сравниваются по специфическим хромосомным локусам на наличие или потерю одной аллели в паре. Затем предполагается, что утраченный сегмент хромосомы может содержать опухоль супрессорный ген. Примером может служить ген множественной эндокринной неоплазии типа 1 (MEN-1) и недавно идентифицированный ген PTEN.

Большинство мутаций, обнаруживаемых в опухолях щитовидной железы, происходят в соматической (выделенной из опухоли) ДНК. Наследуемые мутации, напротив, характерны для наследственных заболеваний, таких, как синдром множественной эндокринной неоплазии тип II (MEN-II). В патогенезе некоторых из этих

*Адрес для корреспонденции:* 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной хирургии, тел. (375212) 226072, e-mail: khodkov@tut.by – Ходьков К.А.



синдромов наследственные мутации предрасполагают к развитию злокачественных опухолей, способствуя развитию дополнительных соматических мутаций в опухолевой ткани.

На рост опухолей щитовидной железы также оказывают влияние факторы роста, такие как тиреотропный гормон (ТТГ, TSH), подобный инсулину фактор роста (IGFs), трансформирующий фактор роста b (TGFb) [1].

### Онкоген RAS

Продуктом членов этого семейства онкогенов (H, Ki и N – RAS) являются 21 кД протеины (p21) с нуклеотид связывающей активностью, участвующие в процессе передачи информации от поверхности клетки к ядру. Все эти гены онкогенно активируются в результате замены 1 аминокислоты в кодонах 12, 61 и реже в кодонах 13 или 59 [2]. Активация RAS онкогенов в результате точечной мутации была найдена приблизительно в 30% спонтанных эпителиальных опухолей щитовидной железы, по данным различных лабораторий, и является наиболее частым генетическим изменением при этом типе опухолей. Мутации, которые в спонтанных опухолях щитовидной железы являются транзициями и трансверсиями, распределены между 3 RAS генами с одинаковой частотой (11-15%).

Мутации RAS встречаются в фолликулярных аденомах, папиллярных и фолликулярных карциномах с приблизительно одинаковой частотой. Щитовидная железа также, как и толстая кишка, является тканью, в которой мутации RAS наблюдаются и в доброкачественных опухолях [3]. По сравнению с другими исследованиями, H.G. Suarez et al. [4] нашли более высокую частоту RAS мутаций в спонтанных папиллярных карциномах. Это объясняется различным потреблением йода в странах мира. Изучение опухолей щитовидной железы у пациентов после лучевой терапии показало, что активирующие мутации генов RAS встречаются в 30% случаев и они сходны с наблюдаемыми мутациями в спонтанных доброкачественных или злокачественных опухолях [5, 6]. В опухолях у детей после Чернобыльской катастрофы Nikiforov et al. [7] выявили точечные мутации RAS в фолликулярных карциномах и аденомах, но не обнаружили в па-

пиллярных карциномах. По всей видимости, мутации RAS не играют важной роли в развитии папиллярных карцином у детей, пострадавших от Чернобыльской катастрофы.

Challeton et al. [6] показали, что все три RAS гена мутируют с одинаковой частотой в злокачественных радиационно-обусловленных опухолях так же, как и в случае спонтанных опухолей. Между тем механизм, в результате которого происходит мутация RAS, по всей видимости, различен между спонтанными и радиационно-обусловленными опухолями. В спонтанных опухолях щитовидной железы были обнаружены трансверсии и транзиции в RAS генах [2, 8, 9], а в радиационно-обусловленных доброкачественных и злокачественных опухолях были обнаружены только трансверсии (в основном G T) [6]. Возможно, что мутации в радиационно-обусловленных опухолях могут происходить в результате поражения ионизирующей радиацией с продукцией 8-OHO-dG (производное гуанина), который может связываться с A (аденином) во время репликации ДНК.

Считается, что мутации RAS, которые обнаруживаются в спонтанных и радиационно-обусловленных аденомах или карциномах с приблизительно одинаковой частотой, являются ранним событием в процессе карциногенеза в щитовидной железе. В поддержку этой гипотезы свидетельствуют экспериментальные данные, в которых мутантный ген RAS был введен методами генной инженерии в нормальные фолликулярные клетки щитовидной железы *in vitro* и *in vivo* [3]. Также доказано, что продукт мутантного гена RAS, ras протеин, стимулирует рост и ингибирует дифференциацию эпителиальных клеток щитовидной железы [2, 8, 10].

### Генетические повреждения, активирующие гены семейства тирозинкиназы

После открытия тирозинкиназ около десяти лет тому назад, это семейство генов постоянно росло, достигнув современного размера - около 50 членов [11]. C-ret и члены семейства trk (группы) (trk, trkC, trkB и trkD), играющие ключевую роль в канцерогенезе щитовидной железы, принадлежат к этой группе.

### TRK – онкоген

Человеческий N-trk ген, локализованный в первой хромосоме, кодирует протеин поверхности клетки, являющийся одним из рецепторов фактора роста нервов (NGF). В результате хромосомных перестроек trk 5' домен удаляется и замещается последовательностями одного из трех активирующих генов [3]. Получающиеся химерные гены постоянно экспрессированы и в результате чего продуцируется активный домен тирозинкиназы, возможно, обладающий свойствами трансформирующей активности. Перестройки дают 4 химерных гена: три из них являются внутривнутрихромосомными (TRK, TRK-T1 и TRK-T2) и один из них - межхромосомной перестройкой. В опухолях щитовидной железы активация N-TRK протоонкогена была выявлена только в малой доле (12%) спонтанных и радиационно-обусловленных карцином со схожей частотой [9, 12, 13]. Только TRK форма наблюдается в радиационно-обусловленных опухолях щитовидной железы. Считается, что TRK онкогены играют иницирующую роль в развитии части спонтанных и радиационно-обусловленных опухолей щитовидной железы [3].

### Онкоген RET/PTC

Протоонкоген RET локализован в сегменте хромосомы 10q11.2 и кодирует протеин, структурно относящийся к трансмембранным рецепторам с тирозинкиназной активностью [14, 15]. Недавно было показано, что его лигандом явля-

ется нейротрофный фактор (GDNF) и неуртурин (neurturine) [16]. В эпителиальных опухолях щитовидной железы были выявлены восемь форм онкогенной активации RET протоонкогена, которые были обозначены как RET/PTC1 до RET/PTC8 [17]. Все эти активированные формы протоонкогена появляются в результате специфических онкогенных перестроек, соединяющих тирозинкиназный домен ret с 5' доменом различных генов (рис. 1). 5' домен чужеродных генов, действуя как промотор, постоянно активирует тирозинкиназную активность RET, в нормальных условиях не регистрируемую в фолликулярных клетках щитовидной железы. Недавно были описаны 2 новых активирующих гена, ELKS и PCM-1, участвующих в перестройках RET/PTC [18, 19].

Частота активации RET в спонтанных папиллярных карциномах щитовидной железы широко варьирует между различными исследованиями от 2,5 до 35% [3, 14]. Предполагается, что эта вариабельность может быть результатом различного географического происхождения групп исследуемых больных, их возрастом, потреблением ими йода или чувствительностью экспериментальных методов, используемых для выявления генных перестроек. В спонтанных опухолях все RET/PTC гены были обнаружены только в папиллярных карциномах. Исключением служат данные Ishizaka et al. [20] о выявлении активного RET онкогена в 4 из 16 фолликулярных аденом. Так как в японской популяции процент выявления спонтанных карцином щитовидной железы весьма высокий, предполагается, что эти RET/PTC

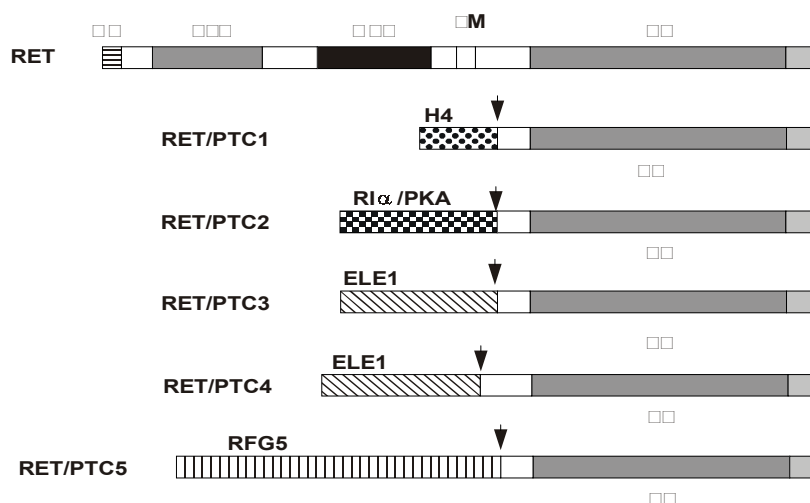


Рис. 1. Схематическая структура RET протоонкогена и химерных онкогенов в результате генных перестроек. СП – сигнальный пептид, Кад – кадхерин подобная часть, Цис – богатая цистеином часть, ТМ – трансмембранный домен, ТК – тирозинкиназный домен.

позитивные образцы доброкачественных опухолей были результатом наличия необнаруженной спонтанной карциномы щитовидной железы.

Есть много сообщений, что у человека наружное облучение в результате ядерных аварий или в результате лучевой терапии может быть прямым индуктором активирующих RET перестроек с относительно высокой частотой [14, 21, 22, 23]. Исследования опухолей щитовидной железы у лиц, пострадавших после аварии на Чернобыльской АЭС, выявили RET/PTC перестройки в 55-85% опухолей, все они были папиллярными карциномами [21, 22, 23]. RET/PTC3 был наиболее частым химерным геном во всех исследованиях, большинство остальных генных перестроек были RET/PTC1 и RET/PTC2. В спонтанных папиллярных карциномах частота RET/PTC1 и RET/PTC3 была приблизительно одинаковой (48% и 45% соответственно).

При исследовании 19 карцином и 20 аденом от пациентов, получивших лучевую терапию в анамнезе, общая частота RET/PTC перестроек не отличалась значительно от наблюдаемой в постчернобыльских опухолях (около 64%). Между тем, наиболее часто выявляемым химерным геном был RET/PTC1 (78%), а не RET/PTC3. Более того, 45% радиационно обусловленных (в результате лучевой терапии) фолликулярных аденом содержали RET/PTC1 ген. Отмечено также, что RET/PTC1 наиболее часто обнаруживается у пациентов после наружного облучения [24], а RET/PTC3 - наиболее часто у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, пострадавших от Чернобыльской катастрофы в течение первых десяти лет [25]. На данный момент неизвестно, почему различны химерные гены, наиболее часто обнаруживаемые в опухолях после лучевой терапии и вследствие воздействия радиации в результате Чернобыльской катастрофы. Результаты, полученные в различных лабораториях, позволяют предположить, что в папиллярных карциномах из Чернобыля RET/PTC3 ассоциируется с агрессивным ростом и гистологически с солидным типом строения. Наоборот, большинство папиллярных карцином после лучевой терапии имеют классические биологические и гистологические свойства, как и спонтанные опухоли

такого же типа [14].

### Онкоген MET

Ген MET кодирует трансмембранный белок с тирозинкиназной активностью, являющийся рецептором фактора роста гепатоцитов (HGF), который обладает сильным митогенным действием. Гиперэкспрессия рецепторного белка met-HGF обнаруживается в 70% случаев папиллярного рака щитовидной железы, возможно, обуславливая рост и метастазирование опухоли [26, 27].

### E-кадхерин

Фактор адгезии клеток е-кадхерин не является классическим антионкогеном, но играет важную роль в инвазии и распространении карциномы щитовидной железы. Экспрессия е-кадхерина снижена в низкодифференцированных карциномах щитовидной железы [28].

### Регуляторы клеточного цикла и антионкогены

Протеины, регулирующие клеточный цикл деления объединены под названием «циклины». Одним из них является циклин D1. Антионкогены, регулирующие активность циклина D1 и участвующие в процессе канцерогенеза в щитовидной железе, являются TP53, p15 (INK4b), p16 (INK4a) [29, 30].

Мутации антионкогена TP53, кодирующего протеин p53, достаточно часто встречаются в опухолях человека. Роль протеина p53 заключается в остановке, «аресте» клеточного цикла деления в фазе G1, что позволяет репарировать поврежденную ДНК. В случае невозможности, больших повреждений генома запускается процесс апоптоза клетки. Протеин p53 является фактором транскрипции и наиболее частыми мутациями, которые связаны с развитием рака, касаются домена, который связывается с ДНК. Потеря одной аллели с точечной мутацией в остающейся аллели наиболее характерны для инактивации p53. При опухолях щитовидной железы инактивация p53 играет роль в процессе потери дифференциации или трансформации в анапластический фенотип. Мутации TP53 при папиллярном раке щитовидной железы выявляются от 0 до 75%, в зависимости от

типа опухоли [31]. Мутации TP53 часто встречаются при недифференцированных и низкодифференцированных карциномах [32, 33, 34], в культурах клеток рака щитовидной железы [32, 35], но редко, менее 10%, в дифференцированных карциномах [36]. Поэтому мутации TP53 связываются с плохим прогнозом заболевания и их выявление при раке щитовидной железы должно быть основанием для более радикального лечения. Отмечено также, что мутации гена TP53 могут вызываться наружным облучением и выявляются более часто в папиллярном раке щитовидной железы у пациентов, которые пострадали от Чернобыльской катастрофы [37, 38].

Антионкогены p16 (INK4a, MTS1) и p15 (INK4b, MTS2) являются регуляторами клеточного цикла, которые вовлечены в процесс канцерогенеза щитовидной железы. В то же время их повреждение более характерно для культуры клеток рака ЩЖ и менее характерно для опухолей щитовидной железы [39].

#### **Натрий йод симпортер как возможный антионкогент при дифференцированных опухолях щитовидной железы**

Большая часть опухолей щитовидной железы выявляется как «холодные» узлы с низким или полностью отсутствующим захватом йода [40, 41]. Специфический для щитовидной железы ген натрий йод симпортера (SIS) был недавно клонирован, и есть данные о его роли в развитии зоба и дифференцированного рака щитовидной железы. Сниженная экспрессия SIS и РНК (информационной РНК) была выявлена при раке щитовидной железы, но мутации в гене SIS пока не были выявлены [42, 43]. Поэтому проводятся дальнейшие исследования по выявлению причин низкой экспрессии протеина SIS при раке щитовидной железы.

Таким образом, развитие папиллярного рака щитовидной железы является сложным многостадийным процессом, в котором принимает участие большое количество механизмов дисрегуляции жизнедеятельности клеток щитовидной железы под влиянием наружных и внутренних факторов. Мутации генов RAS, RET, TRK играют ведущую роль в развитии как спонтанного, так и радиационно-обусловленного папиллярного рака щитовидной железы. Активирующие мутации гена

RAS являются наиболее частым генетическим нарушением в спонтанных доброкачественных и злокачественных опухолях щитовидной железы. Генетические перестройки RET/PTC играют ведущую роль в развитии радиационно-обусловленных аденом и папиллярного рака щитовидной железы. Выявление мутации RET/PTC3, как правило, связано с более злокачественным фенотипом опухоли и требует более радикальной терапии. Мутации гена TP53 при папиллярном раке щитовидной железы свидетельствуют о дедифференциации опухоли и указывают на более злокачественное течение заболевания, требуя более радикальных методов лечения. Данные примеры свидетельствуют о растущем значении молекулярно-генетических исследований при всех видах опухолевых заболеваний, включая папиллярный рак щитовидной железы. Это поможет в скором будущем в плане диагностики и лечения больных с опухолевой патологией щитовидной железы. Следует также отметить, что часть онкогенов уже сейчас являются мишенями в экспериментах по генной терапии и в данном направлении уже получены положительные результаты.

#### **Литература**

1. Farid N.R., Shi Y., Zou M. Molecular basis of thyroid cancer. *Endocr. Rev.*, 1994, Vol. 15 (2), P. 202-232.
2. Lyons I., Landis C.A., Harsh G. et al. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science*, 1990, Vol. 249, P. 655-659.
3. Suarez H.G. Genetic alterations in epithelial human thyroid tumours. *Clin. Endocrinol.*, 1998, Vol. 48, P. 531-546.
4. Suarez H.G. Molecular basis of epithelial thyroid tumorigenesis. *C.R.Acad.Sci.*, 2000, Vol. 323, P. 519-528.
5. Wright P., Williams E.D., Lemoine N.R., Wynford-Thomas D. Radiation associated and 'spontaneous' human thyroid carcinomas show different pattern of ras oncogene mutation. *Oncogene*, 1991, Vol. 6, P. 471-473.
6. Chaletton C., Bounacer A., Du Villard J.A. et al. Pattern of ras and gsp oncogene mutations in radiation-associated human thyroid tumors. *Oncogene*, 1995, Vol. 11, P. 601-603.
7. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N., Gnepp D.R., Fagin J.A. Prevalence of mutations of ras and p53 in benign and malignant thyroid tumors from children exposed to radiation after Chernobyl nuclear accident. *Oncogene*, 1996, Vol. 13, P. 687-693.
8. Russo D., Arturi F., Wicker R. et al. Genetic alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, Vol. 80, P. 1347-1351.
9. Said S., Schlumberger M., Suarez H.G. Oncogenes in human epithelial thyroid tumorigenesis. *J. Endocrinol. Inv.*, 1994, Vol. 6, P. 53-56.
10. Wynford-Thomas D. Molecular basis of epithelial tumorigenesis: the thyroid model. *Crit. Rev. Oncog.*, 1993, Vol. 4, P. 1-23.

11. Wicker R., Suarez H.G. Le facteur de croissance des hepatocytes HGF-SF et son recepteur c-Met: Fonctions biologiques et activation oncogenique. *Medecine/Sciences*, 1996, Vol. (3)12, P. 313-322.
12. Bongarzone I., Pierotti M., Monzini N. et al. High frequency of activation of tyrosine kinase oncogenes in human papillary thyroid carcinoma. *Oncogene*, 1989, Vol. 4, P. 1457-1462.
13. Bongarzone I., Fugazzola L., Vigneri P. et al. Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogenes RET and NTRK1 in papillary thyroid carcinoma. *J.Clin.Endocrinol. Metab.*, 1996, Vol. 81, P. 2006-2009.
14. Bounacer A., Wicker R., Caillou B. et al. High prevalence of activating ret protooncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene*, 1997, Vol. 15, P. 1263-1273.
15. Santoro M., Carlomagno F., Hay I.D. et al. Ret oncogene activation in human thyroid neoplasms is restricted to the papillary cancer subtype. *J.Clin.Invest.*, 1992, Vol. 89, P. 1517-1522.
16. Sarasin A., Bounacer A., Lepage F. et al. Mechanisms of mutagenesis in mammalian cells: application to human thyroid tumors. *C.R.Acad.Sci.*, 1999, Vol. 322, P. 143-149.
17. Gimm O. Thyroid cancer. *Cancer Letters*, 2001, Vol. 163, P. 143-156.
18. Nakata T., Kitamura Y., Shimizu K. et al. Fusion of a novel gene, ELKS, to RET due to translocation t(10;12)(q11;p13) in a papillary thyroid carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 1999, Vol. 25, P. 97-103.
19. Corvi R., Berger N., Balczon R. et al. RET/PCM-1: a novel fusion gene in papillary thyroid carcinoma. *Oncogene*, 2000, Vol. 19, P. 4236-4242.
20. Ishizaka Y., Kobayashi S., Ushijima T. et al. Detection of ret/PTC transcripts in thyroid adenomas an adenomatous goiter by an RT-PCR method. *Oncogene*, 1991, Vol. 6, P. 1667-1672.
21. Fugazzola L., Pilotti S., Pinchera A. et al. Oncogenic rearrangements of the RET protooncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cancer Res.*, 1995, Vol. 55, P. 5617-5620.
22. Klugbauer S., Lengfelder E., Demidchik E.P., Rabes H.M. High prevalence of RET rearrangement in thyroid tumors of children from Belarus after the Chernobyl reactor accident. *Oncogene*, 1995, Vol. 11, P. 2459-2467.
23. Nikiforov Y.E., Rowland J.M., Bove K.E. et al. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res.*, 1997, Vol. 57, P. 1690-1694.
24. Mizuno T., Iwamoto K.S., Kyoizumi S. et al. Preferential induction of RET/PTC1 rearrangement by X-ray irradiation. *Oncogene*, 2000, Vol. 19, P. 438-443.
25. Nikiforov Y.E., Rowland J.M., Bove K.E. et al. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res.*, 1997, Vol. 57, P. 1690-1694.
26. Di Renzo M.F., Olivero M., Ferro S. et al. Overexpression of the c-Met/HGF receptor gene in human thyroid carcinomas. *Oncogene*, 1992, Vol. 7, P. 2549-2553.
27. Dremier S., Taton M., Coulonval K. et al. Mitogenic, dedifferentiating, and scattering effects of hepatocyte growth factor on dog thyroid cells. *Endocrinology*, 1994, Vol. 135, P. 135-140.
28. Wasielewski R., Rhein A., Werner M. et al. Immunohistochemical detection of e-cadherin in differentiated thyroid carcinomas correlates with clinical outcome. *Cancer Research*, 1997, Vol. 57, P. 2501-2507.
29. Zedenius J., Larsson C., Wallin G. et al. Alterations of p53 and expression of WAF1/p21 in human thyroid tumors. *Thyroid*, 1996, Vol. 6 (1), P. 1-9.
30. Kamb A., Gruis N.A., Weaver Feldhaus J. et al. A cell regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science*, 1994, Vol. 264 (5157), P. 436-440.
31. Zou M., Shi Y., Farid N.R. p53 mutations in all stages of thyroid carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, Vol. 77 (4), P. 1054-1058.
32. Fagin F.A., Matsuo K., Karmakar A. et al. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J. Clin. Invest.*, 1993, Vol. 91 (1), P. 179-184.
33. Ito T., Seyama T., Mizuno T. et al. Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Cancer Res.*, 1992, Vol. 52 (5), P. 1369-1371.
34. Donghi R., Longoni A., Pilotti S. et al. Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinoma of the thyroid gland. *J. Clin. Invest.*, 1993, Vol. 91 (4), Vol. 1753-1760.
35. Jossart G.H., Epstein H.D., Shaver J.K. et al. Immunocytochemical detection of p53 in human thyroid carcinomas is associated with mutation and immortalization of cell lines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, Vol. 81 (10), P. 3498-3504.
36. Herrmann M., Baunoch D.A., Maliarik M. et al. P53 gene alterations in differentiated thyroid cancers. *Oncol. Rep.*, 1995, Vol. 2, P. 741-748.
37. Fogelfeld L., Bauer T.K., Schneider A.B. et al. P53 gene mutations in radiation induced thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, Vol. 81 (8), P. 3039-3044.
38. Hillebrandt S., Streffer C., Reiners C. et al. Mutations in the p53 tumour suppressor gene in thyroid tumours of children from areas contaminated by the Chernobyl accident. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1996, Vol. 69 (1), P. 39-45.
39. Jones C.J., Shaw J.J., Wyllie F.S. et al. High frequency deletion of the tumour suppressor gene p16(Ink4a) (Mts1) in human thyroid cancer cell lines. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1996, Vol. 116 (1), P. 115-119.
40. Smanic P.A., Liu Q., Furringer T.L. et al. Cloning of human sodium/iodine transporter and mechanism of the loss of radioiodine uptake activity in thyroid tumors. *Thyroid*, 1997, Vol. 7, P. 312-318.
41. Kohrle J., Schmutzler C. Wie kommt Jod in die Schilddruse? *Internist (Berl)*, 1998, Vol. 39 (6), P. 560-565.
42. Smanic P., Ryu K.Y., Theil K. et al. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodine symporter. *Endocrinology*, 1997, Vol. 138 (8), P. 3555-3558.
43. Park H.J., Kim J.Y., Park K.Y. et al. Expression of human sodium iodine symporter mRNA in primary and metastatic papillary thyroid carcinomas. *Thyroid*, 2000, Vol. 10(3), P. 211-217.

Поступила 30.12.2004 г.

Принята в печать 30.12.2004 г.

## ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ КАК РАЦИОНАЛЬНЫЙ И ОБЪЕКТИВНЫЙ МЕТОД В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ПЕРИТОНИТА И ВЫБОРА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

ШТУРИЧ И.П.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра факультетской хирургии*

**Резюме.** Проанализированы результаты лечения 31 больного распространенным перитонитом различной этиологии с использованием программированных санаций брюшной полости. На основании анализа клинических, цитологических и биохимических показателей обоснован дифференцированный подход к осуществлению повторного лаважа брюшной полости. Установлено, что показатели нейтрофильных лейкоцитов менее 73%, лимфоцитов более 16%, моноцитов более 8% в париетальной и висцеральной брюшине, а также высокая пролиферативная активность мезотелия свидетельствуют о благоприятном течении воспалительного процесса в брюшной полости. Доказана медицинская, практическая и экономическая значимость полученных результатов.

**Ключевые слова:** перитонит, программированная релапаротомия, лапаростомия, хирургическая инфекция.

**Abstract.** The results of treatment of 31 patients with generalized peritonitis of different origin with the use of programmed peritoneal lavage were analyzed. Differential approach to repeated peritoneal lavage was developed on the basis of clinical, cytological and biochemical data. It was established that neutrophils proportion less than 73%, lymphocytes more than 16%, monocytes more than 8% in parietal and visceral peritoneum, as well as high proliferative activity of mesothelium are indicators of favourable course of inflammatory process in peritoneal cavity. Medical, practical and economic importance of these findings is proved.

Лечение больных с острыми хирургическими заболеваниями, осложненными распространенным перитонитом, до настоящего времени остается сложнейшей проблемой абдоминальной хирургии.

Медицинскую и социальную значимость проблемы перитонита обуславливает высокая летальность, которая колеблется от 6,2 до 50% [4, 5, 9, 11, 12, 23], при послеоперационном перитоните составляет 23,3 – 95% [5, 18, 20, 25], а в сочетании с полиорганной недостаточностью достигает 30 – 100% [2, 6, 13].

Тактика лечения перитонита достаточно хорошо разработана: ликвидация первичного очага, декомпрессия кишечника, санация и дренирование брюшной полости, антибактериальная терапия, интенсивное детоксикационное и симптоматическое лечение и т.д.

*Адрес для корреспонденции:* г. Витебск, Московский пр-т 49 – 52, тел. дом. 22-00-48, раб. 24-10-55, моб. 2-0296-92-01-48, Штурич И.П.

Широкую известность также получили методы программированных релапаротомий и лапаростомия [3, 5, 10, 16, 24, 26, 27, 28, 29, 30].

До настоящего времени не разработаны четкие показания к завершению санаций брюшной полости.

Основными показаниями к завершению санаций и ушиванию лапаростомы являются, по мнению Л.У. Назарова и соавт. [14], отсутствие гнойного отделяемого, массивных наложений фибрина и некротических тканей, полная санация первичного источника перитонита, уменьшение отека стенки кишки и брюшины, появление перистальтики кишечника, уменьшение микробиоза брюшной полости ниже 10 микробных тел в 1 мл экссудата, нормализация показателей клинико – биохимических анализов, отсутствие ограниченных межпетлевых гнойников и сращений.

В.Т. Егиазарян и соавт. [8] завершают санации брюшной полости при отсутствии гной-

ного отделяемого из раны, восстановлении перистальтики кишечника, нормализации температуры тела, нормализации лейкоцитарной формулы крови, появлении свежих грануляций в ране.

Н.П. Макарова и соавт. [15] критериями для закрытия лапаростомы считают прекращение накопления мутного экссудата, восстановление перистальтики кишечника, регрессию признаков эндотоксикоза. Критериями эффективности дезинтоксикационных мероприятий, по мнению авторов, являются определение среднемолекулярных пептидов, связывающей способности альбумина, показателя преломления плазмы, кристаллоскопии плазмы, интегрального индекса интоксикации.

Основаниями для закрытия лапаростомы, согласно данным Ю.В. Стручкова и соавт. [20], являются устойчивая тенденция к разрешению перитонита (прекращение экссудации, регресс воспалительной реакции брюшины, восстановление перистальтики кишечника), а также снижение уровня эндотоксикоза (лейкоцитарный индекс интоксикации  $< 3$ , концентрация среднемолекулярных пептидов  $< 0,250$  усл. ед., концентрация мочевины сыворотки  $< 7$  ммоль / л).

С.А. Новодворский [17] показанием к закрытию лапаростомы считает стихание воспалительных явлений в брюшной полости, снижение числа микробов в экссудате брюшной полости до 100000 микробных тел / мл и ниже, восстановление кишечной перистальтики, уменьшение и исчезновение клинических признаков эндогенной интоксикации, стабилизацию гомеостаза и улучшение состояния больного.

А.К. Ерамишанцев и соавт. [9] завершают санацию брюшной полости при купировании полиорганной недостаточности, коррекции кислотно – основного состояния, восстановлении моторики кишечника, нормализации внешнего вида париетальной и висцеральной брюшины, изменении характера экссудата от мутного с запахом к прозрачному без запаха, снижении уровня интоксикации по клиническим и лабораторным данным, а также, когда число микробных тел в экссудате перед санацией  $< 1000$  / мл.

Б.Д. Бабаджанов и соавт. [1] к показаниям для окончательного ушивания лапаротомной раны относят регресс перитонита и восстановление моторно – эвакуаторной функции желу-

дочно – кишечного тракта по данным последней ревизии брюшной полости. Интраоперационными критериями регрессирующего перитонита авторы считали уменьшение отека брюшины и стенок тонкой кишки, восстановление моторной функции кишечника, отсутствие гнойного характера перитонеального экссудата.

М.М. Шаферман [22] предлагает закрывать лапаростому при регрессе воспаления, отсутствии или незначительном количестве экссудата ( $< 200$  мл) и абсцессов, снижении бактериальной обсемененности брюшины до 10 микробных тел на 1 г брюшины, восстановлении перистальтики кишечника, улучшении внешнего вида кишечных петель, нормализации температуры тела, стабилизации гемодинамики, снижении лабораторных тестов интоксикации организма.

Особенный интерес представляет реакция брюшины на санации брюшной полости. После хирургической санации брюшной полости происходит интенсивное выселение макрофагов на поверхность брюшины. Они фагоцитируют погибшие полиморфноядерные лейкоциты, детрит, отмечаются явления фиброклазии. В инфильтрате встречаются полиморфноядерные лейкоциты, лаброциты, лимфоциты. Снижение количества или отсутствие макрофагов в инфильтрате является неблагоприятным прогностическим признаком и наблюдается при нарастании интоксикации и прогрессировании заболевания [19].

Плановые санации брюшной полости обуславливают ускоренную смену клеточных реакций в брюшине и способствуют развитию грануляционной ткани. Для окончательного закрытия лапаротомной раны не следует ожидать полного морфологического восстановления брюшины, а достаточно установить, что воспалительный процесс не прогрессирует, появились признаки восстановления в виде зон грануляционной ткани. Окончательное же восстановление брюшины может происходить после ушивания брюшной полости наглухо [7,17].

Таким образом, многие критерии, по которым принимаются решения о прекращении программированных санаций брюшной полости или субъективны, или сложны и требуют много времени для их осуществления.

Между тем, оптимальный выбор времени

завершения или продолжения релапаротомий чрезвычайно важен. Преждевременное закрытие лапаротомной раны может способствовать переходу перитонита в третичный, а при анаэробном процессе - прогрессированию целлюлита, фасцита, миозита брюшной стенки. С другой стороны, лишняя релапаротомия, как и всякая не нужная операция под общим обезболиванием, при полиорганной недостаточности может стать роковой у ослабленного больного.

### Материалы и методы

С целью разработки объективных критериев завершения программированных санаций брюшной полости нами проводится срочное цитологическое исследование париетальной и висцеральной брюшины.

Под наблюдением находился 31 больной перитонитом различной этиологии, у которого проводились программированные санации брюшной полости и выполнялось экспресс-исследование брюшины.

*Перечень необходимого оборудования:*

- стерильные обезжиренные предметные стекла (не менее трех)
- спирт 96% или смесь Никифорова (96% этиловый спирт и эфир для наркоза в соотношении 1:1)
- азур-эозиновые красители
- микроскоп
- иммерсионная среда

*Описание технологии использования метода:*

1. Срединная лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, установление источника перитонита.

2. Субъективная оценка степени воспалительного процесса в брюшной полости:

2.1 объем и характер выпота в брюшной полости (серозный, серозно-фибринозный, гнойный, гнойно-фибринозный, гнилостный, геморрагический), запах, цвет, примесь жировых капель;

2.2 некротические ткани и ограниченные гнойники (объем, локализация);

2.3 изменения париетальной и висцеральной брюшины (цвет, блеск, выраженность отека, кровоизлияния);

2.4 фибринозные наложения (массивность, снимаемость с органов и тканей);

2.5 изменения кишечника (диаметр, цвет, инфильтрация, моторика, скопление жидкости в просвете).

3. Выполнение мазков-отпечатков: берется обезжиренное стерильное предметное стекло и на несколько секунд прикладывается одной стороной к наиболее макроскопически измененным участкам париетальной и висцеральной брюшины.

Пока хирург выполняет основные этапы программированной релапаротомии (санация брюшной полости, интубация кишечника и др.), предметные стекла с материалом исследуются в цитологической лаборатории, где врач-цитолог выполняет следующие процедуры:

1. Высушивание мазков-отпечатков при комнатной температуре (5 минут).

2. Фиксацию цитологического материала: перед окрашиванием высушенные мазки фиксируют различными способами. Наиболее употребляемыми являются 96% этиловый спирт или смесь Никифорова (3 минуты).

3. Окраску мазков-отпечатков азур-эозиновыми смесями в течение 7-10 минут (до 25 минут), после чего мазки промывают дистиллированной водой (10 секунд) и высушивают при комнатной температуре или сушилке (до 5 минут).

4. Микроскопическое исследование материала и интерпретация данных (до 15 минут).

Вначале микроскопию выполняют при общем увеличении микроскопа  $\times 200$ . При этом оценивается характер мазка:

- адекватность материала, его качество;
- характер процесса – воспалительный или опухолевый;
- характер воспаления – альтеративное, экссудативное или продуктивное;
- определяются наиболее оптимальные участки для дальнейшего изучения.

Затем исследование проводится при общем увеличении микроскопа  $\times 1000$  с использованием иммерсионной среды (например, масло иммерсионное терпентинное).

При микроскопии препаратов учитывают следующие цитоморфологические критерии:

- клеточный (какие клетки, число клеток в поле зрения, форма, величина клеток, ядер, ядрышек, окрашиваемость, сохраненность ядра, цитоплазмы, реакция на воспаление, дегенера-



тивные или пролиферативные изменения, признаки атипии);

- функциональный (наличие в цитоплазме кератогиалина, слизи, пигментных зерен, капель жира);

- структурный (расположение клеток разрозненно, структурами);

- фон цитологического препарата (детрит, мелкие белковые зерна, белковый секрет, слизь, жировые вакуоли, кристаллы холестерина и др.);

- оценка микрофлоры при ее наличии (кокковая, палочковая, грибковая, смешанная) и характер ее распределения;

- подсчет лейкоцитарной формулы.

Вся процедура исследования занимает не более 40-50 минут от начала операции.

Данные исследования передаются в операционную, где хирург в соответствии с предлагаемой таблицей (табл. 1) интерпретирует полученные результаты.

Наряду с упомянутыми выше клиническими данными, результаты цитологического исследования объективно отражают изменения

в брюшине и помогают в выборе наиболее рациональной тактики продолжающегося лечения, в частности, начинать программированный лаваж, продолжать его или завершать и закрывать брюшную полость.

### **Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков у больных распространенными формами перитонита**

У 16 человек, поступивших в стационар по экстренным показаниям после установления диагноза распространенного перитонита, во всех случаях лечение проводилось методом программированных санаций брюшной полости. Причины перитонита отражены в таблице 2.

В хирургическом стационаре 15 больным проводились программированные санации брюшной полости по поводу послеоперационного перитонита. Причины, приведшие к послеоперационному перитониту представлены в таблице 3.

Техника метода программированных санаций брюшной полости заключалась в следу-

Таблица 1

#### **Показатели благоприятного прогноза течения воспалительного процесса в брюшной полости**

|                                                                                                                                               | Показатель, % | Специфичность, % | Чувствительность, % | % правильного прогноза |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|---------------------|------------------------|
| Нейтрофильные лейкоциты париетальной брюшины                                                                                                  | <69           | 83,3             | 58,8                | 65,2                   |
| Нейтрофильные лейкоциты тонкой кишки                                                                                                          | <73           | 83,3             | 82,4                | 82,6                   |
| Нейтрофильные лейкоциты большого сальника                                                                                                     | <71           | 83,3             | 88,2                | 87                     |
| Лимфоциты париетальной брюшины                                                                                                                | >16           | 83,3             | 82,4                | 82,6                   |
| Лимфоциты тонкой кишки                                                                                                                        | >16           | 83,3             | 82,4                | 82,6                   |
| Лимфоциты большого сальника                                                                                                                   | >16           | 83,3             | 84,2                | 84                     |
| Моноциты париетальной брюшины                                                                                                                 | >8            | 66,7             | 78,9                | 76                     |
| Моноциты тонкой кишки                                                                                                                         | >7            | 83,3             | 85                  | 84,6                   |
| Моноциты большого сальника                                                                                                                    | >8            | 80               | 68,4                | 70,8                   |
| Мезотелий – пролиферативная активность обратно пропорциональна тяжести перитонита или прямо пропорциональна признакам положительной динамики. |               |                  |                     |                        |

Таблица 2

**Причины перитонита**

| Причины перитонита                                  | Количество | %     |
|-----------------------------------------------------|------------|-------|
| Перфорация язв (желудка, тонкой кишки)              | 5          | 31,25 |
| Острое нарушение мезентериального кровообращения    | 2          | 12,5  |
| Острый деструктивный аппендицит                     | 2          | 12,5  |
| Закрытая травма живота с повреждением полого органа | 2          | 12,5  |
| Болезнь Крона                                       | 2          | 12,5  |
| Острый дивертикулит толстой кишки                   | 1          | 6,25  |
| Панкреонекроз                                       | 1          | 6,25  |
| Гинекологические заболевания                        | 1          | 6,25  |
| Всего:                                              | 16         | 100   |

Таблица 3

**Причины послеоперационного перитонита**

| Причины послеоперационного перитонита            | Количество | %    |
|--------------------------------------------------|------------|------|
| Гнойно-воспалительные процессы в брюшной полости | 7          | 46,7 |
| Несостоятельность швов                           | 5          | 33,3 |
| Некрозы органов                                  | 2          | 13,3 |
| Желчеистечение                                   | 1          | 6,7  |
| Всего:                                           | 15         | 100  |

ющем: после лапаротомии или релапаротомии, удаления источника перитонита, одномоментной санации брюшной полости растворами антисептиков и интубации кишечника для временного закрытия брюшной полости использовали наложение кожных швов. Капроновую нить проводили на расстоянии 1 – 1,5 см между вколом в кожу и выколом. Редкие швы на кожу уменьшали опасность развития целлюлита. Использовали также наложение кольцевидных швов по обе стороны лапаротомной раны, прошивая брюшную стенку на всю глубину, за исключением брюшины, с завязыванием их на резиновых трубках. Не проводили швы через все слои передней брюшной стенки, предупреждая распространение инфекции на глубину вкола и образование дополнительных очагов воспаления. После укладки стерильной перфорированной полиэтиленовой пленки поверх петель кишечника и большого сальника, а также салфеток с антисептиком поперечными лигатурами сближали края раны до расстояния 1,5 – 2 см и поверх укладывали салфетку с антисептиком.

Каждая плановая санация брюшной полости выполнялась под эндотрахеальным нарко-

зом. После снятия кожных швов разводили края операционной раны. Оценивали состояние тканей раны передней брюшной стенки. Затем разделялись рыхлые сращения между краями рассеченного апоневроза и прилежащим большим сальником и петлями тонкой кишки, после чего выполняли ревизию брюшной полости. Во время первой плановой санации брюшной полости отмечался отек краев раны, подкожной клетчатки, края раны были тусклые, бледные, с участками фибрина, слабо кровоточили. При выявлении некротизированных участков подкожной клетчатки, апоневроза и мышц, при наличии гнойной инфильтрации иссекали нежизнеспособные очаги по границе со здоровой тканью. В брюшной полости обнаруживали от 0,5 до 1,5 литров гнойно-фибринозного или гнойно-геморрагического выпота, который сразу же удаляли электроотсосом. Петли кишечника были гиперемированы, отечные, инфильтрированные, покрытые трудно снимающимися пленками фибрина. Диаметр их был, как правило, увеличен, в просвете определялось умеренное количество жидкости. Брюшина тусклая, гиперемирована, местами грязно-багрового цвета, отечная, отмечались петехиальные кровоизли-

яния. При ревизии брюшной полости разделяли петли кишечника, осматривали брюшинные карманы, области устраненного источника перитонита (ушитые перфоративные отверстия, анастомозы, зону культи червеобразного отростка), по возможности удаляли пленки фибрина. С особым вниманием осматривали перевязанные культи брыжеек большого сальника как возможные очаги инфекции. При наличии некротизированных участков производили некрэктомию. При первой операции часто находили формирующиеся абсцессы в недренируемых пространствах брюшной полости. Чаще они располагались в поддиафрагмальном, дугласовом пространствах, между петлями кишечника. Контролировали расположение назагастроинтестинального зонда, при необходимости регистрировали его положение, выполняли интестинальный лаваж с использованием солевых изотонических растворов, а также раствора фурацилина для удаления высоко токсичного содержимого тонкой кишки. Затем проводили интраоперационную санацию брюшной полости. Содержимое полости живота осушивали, максимально старались удалить с висцеральной и париетальной брюшины рыхло фиксированные пленки фибрина. Для промывания брюшной полости применяли физиологический раствор, раствор фурацилина, водный 0,5% раствор хлоргексидина, а также сочетание этих растворов с 3% перекисью водорода в соотношении 9:1. При этом поэтапно удаляли гной, фибринозные пленки, некротизированные ткани как, в первую очередь, механическим вымыванием, так и биологическим очищением брюшной полости от микробов и токсических компонентов. У всех больных при санации использовали растворы, подогретые до температуры тела. Брюшную полость тщательно осушивали, укладывали большой сальник поверх петель кишечника и сводили края раны по одному из описанных выше способов. В некоторых случаях перед сведением краев операционной раны выполняли интраперитонеальную сорбцию, которая заключалась в укладке марлевых тампонов с угольным сорбентом по правому и левому боковому каналам, в малый таз.

Дальнейший план лечения больного строился индивидуально. Кратность этапных санаций брюшной полости, временные интервалы

между санациями зависели от тяжести перитонита, причин, его вызвавших, степени эндогенной интоксикации, индивидуальных особенностей организма больного.

Во время очередной ревизии устанавливаются показания к последующей санации, если в брюшной полости обнаруживаются гнойный экссудат, раздутые, гиперемизированные, инфильтрированные и отечные петли кишечника, трудно удаляемые фибринозные наложения, абсцессы.

Диагностическое значение имеют состояние мезотелия и степень выраженности воспалительного процесса париетальной и висцеральной брюшины.

Во время первых операций мазки – отпечатки были представлены элементами воспаления в большом количестве, детритом, клетками мезотелия с реактивными, дистрофическими и дегенеративными изменениями. Элементы воспаления были представлены преимущественно нейтрофильными лейкоцитами, в то время как процент лимфоцитов и моноцитов был не высок. В наиболее тяжелых случаях наблюдалось присутствие микроорганизмов (как правило, смешанная флора, располагавшаяся внеклеточно). Степень выраженности воспалительного процесса в париетальной и висцеральной брюшине была приблизительно одинаковой (табл.4).

Во время последующих операций у 24 больных с разрешением воспалительного процесса в брюшной полости после санаций прослеживалось в мазках-отпечатках появление клеток мезотелия с признаками пролиферации (клетки увеличивались в размерах, располагались группами, увеличивался объем цитоплазмы, ядра становились овальной или продолговатой формы с инвагинированной ядерной мембраной, появлялось высокое количество митозов, изменялась структура хроматина – уменьшалась плотность, что говорило об активности синтетических процессов). Также достоверно изменялся состав элементов воспаления: доля нейтрофильных лейкоцитов уменьшалась, значительно уменьшалось число нейтрофильных лейкоцитов с дистрофическими и дегенеративными изменениями, процент лимфоцитов увеличивался, усиливалась макрофагальная реакция (табл.5). Это доказывало наряду с положительно изменявшимися клиническими данными

Таблица 4

**Цитологические особенности брюшины до проведения этапных санаций  
брюшной полости у выздоровевших больных**

|                         | Нейтрофильные<br>лейкоциты | Лимфоциты  | Моноциты  |
|-------------------------|----------------------------|------------|-----------|
| Париетальная<br>брюшина | 83,3 ± 6,5                 | 11,7 ± 4,3 | 4,5 ± 2,7 |
| Тонкая кишка            | 83,1 ± 6,4                 | 11,3 ± 4,6 | 5,0 ± 2,3 |
| Большой сальник         | 82,0 ± 7,4                 | 12,0 ± 4,3 | 5,1 ± 2,4 |

ми (повышение активности больного, снижение температуры тела, уменьшение частоты сердечных сокращений, числа дыхательных движений, стабилизация артериального давления, появление перистальтических шумов кишечника), лабораторными данными (уменьшение лейкоцитоза, нейтрофилия, улучшение показателей красной крови и гематокрита, мочевины) необходимость завершения программированных санаций брюшной полости.

У 7 больных летальный исход был обусловлен прогрессированием полиорганной недостаточности. Из них у 5 в мазках-отпечатках прослеживалась тенденция к положительной динамике воспалительного процесса. По сравнению с первоначальными показателями доля нейтрофильных лейкоцитов несколько уменьшалась, начинал увеличиваться процент лимфоцитов и моноцитов, появлялись клетки мезотелия с признаками пролиферации, однако достоверных различий между показателями до санаций и после санаций выявлено не было ( $P > 0,05$ ). У 2 больных перитонит не купировался.

Как клинических, так и цитологических данных для завершения санаций брюшной полости у больных данной группы не выявлялось.

Таким образом, при положительной ди-

намике у выздоровевших больных в мазках-отпечатках наблюдалось увеличение процента лимфоцитов и моноцитов, уменьшение доли нейтрофильных лейкоцитов, уменьшение нейтрофильных лейкоцитов с дистрофическими и дегенеративными изменениями, появление клеток мезотелия с признаками пролиферации, что свидетельствовало о положительном эффекте этапных санаций брюшной полости, а также о хорошем прогностическом результате и необходимости завершения релапаротомий.

Если отсутствуют признаки пролиферации мезотелиальных клеток, не происходит уменьшение количества нейтрофильных лейкоцитов, улучшение их качественной структуры, нарастание макрофагальной реакции, увеличение числа лимфоцитов, можно говорить об отсутствии купирования воспалительного процесса в брюшной полости и целесообразности продолжения этапных санаций.

### Выводы

1. Цитологический экспресс-метод исследования имеет ряд положительных качеств: занимает не более 40-50 минут от начала операции, не увеличивает ее продолжительность, не

Таблица 5

**Цитологические особенности брюшины во время завершающей программированной  
релапаротомии у выздоровевших больных**

|                         | Нейтрофильные<br>лейкоциты | Лимфоциты   | Моноциты    |
|-------------------------|----------------------------|-------------|-------------|
| Париетальная<br>брюшина | 65,6 ± 8,2*                | 25,9 ± 8,9* | 10,6 ± 2,8* |
| Тонкая кишка            | 65,9 ± 8,6*                | 24,6 ± 8,7* | 10,7 ± 3,5* |
| Большой сальник         | 62,3 ± 7,7*                | 25,0 ± 8,7* | 11,1 ± 3,0* |

\*-  $P < 0,05$  – достоверность различий между показателями до санаций брюшной полости и во время завершающей релапаротомии.

имеет противопоказаний, технологически прост и доступен для применения, несложен для приготовления, при этом не требуется специально-дорогостоящего оборудования и реактивов, специального обучения.

2. Показатели нейтрофильных лейкоцитов менее 73%, лимфоцитов более 16%, моноцитов более 8% в париетальной и висцеральной брюшине, а также высокая пролиферативная активность мезотелия свидетельствуют о благоприятном течении воспалительного процесса в брюшной полости.

3. С помощью срочного цитологического исследования париетальной и висцеральной брюшины хирург получает объективные данные о тяжести и динамике воспалительного процесса в брюшине и, соответственно, выбирает адекватную хирургическую тактику.

4. Стоимость операции программированной санации брюшной полости с учетом медикаментов на июнь 2004 года составляла не менее 113.427 рублей. Доказав с помощью цитологического экспресс-метода необходимость завершения этапных санаций брюшной полости и ненужность лишней релапаротомии у 24 больных, мы сэкономили не менее 2.722.248 рублей.

### Литература

1. Бабаджанов Б.Д., Тешаев О.Р., Бекетов Г.И. Новые подходы к лечению послеоперационных перитонитов // Вестник хирургии. - 2002. - Т.61. - № 4. - С. 25 - 28.
2. Брюсов П.Г., Французов В.Н., Новожилов А.А. Современные проблемы хирургического сепсиса // Раны и раневая инфекция. - М., 1998. - С. 210.
3. Бытка П.Ф., Хотинян В.Ф., Борщ Ю.Д., Мустяцэ Г.В. и др. Открытое лечение послеоперационного перитонита // Вестник хирургии. - 1988. - № 10. - С. 109 - 111.
4. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Алексеев С.А. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. - Молодечно, 2001. - 268 с.
5. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит. - М. «ГЭОТАР - МЕД», 2002. - 240 с.
6. Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р., Багдатьян В.Е., Топазова Е.Н. Синдром полиорганной недостаточности у больных перитонитом. // Хирургия. - 1988. - № 2. - С. 73 - 76.
7. Галанкин В.Н., Дадвани С.А., Конюхова Л.В. и др. Морфологические критерии остроты перитонита при лечении его этапными санирующими промываниями брюшной полости // Арх. Пат. - 1989. - № 8. - С. 45 - 51.
8. Егизарян В.Т., Некрасов Л.П., Яковенко А.И. и др. Лапаростомия при разлитом гнойном перитоните. // Вестник хирургии. - 1986. - № 2. - С. 50 - 52.
9. Ерамишанцев А.К., Кожокару И.Е. О показаниях и технике программированной лапаростомии у больных перитонитом в сочетании с синдромом полиорганной недостаточности // Актуальные проблемы перитонита и острого панкреатита: Тез. докл. II Всерос. съезда хирургов. - М., 1995. - С.9 - 11.
10. Каншин Н.Н., Береснева Э.А. Ряд тактических вопросов местного лечения тяжелых форм гнойного перитонита и значение рентгенологического контроля в послеоперационном периоде // Актуальные проблемы перитонита и острого панкреатита: Тез. докл. II Всерос. съезда хирургов. - М., 1995. - С.11 - 13.
11. Косинец А.Н., Сачек М.Г., Стручков Ю.В. и др. Комплексное лечение гнойного перитонита // Актуальные проблемы перитонита и острого панкреатита: Тез. докл. II Всерос. съезда хирургов. - М., 1995. - С.41 - 43.
12. Кузин М.И., Дадвани С.А., Сорокина М.И. Лечение распространенного гнойного перитонита с полиорганной недостаточностью // Актуальные проблемы перитонита и острого панкреатита: Тез. докл. II Всерос. съезда хирургов. - М., 1995. - С.6 - 7.
13. Кузин М.И., Дадвани С.А., Сорокина М.И. Лечение перитонита с полиорганной недостаточностью. // Хирургия. - 1994. - № 5. - С. 8 - 13.
14. Назаров Л.У., Агавелян А.М., Минасян А.М. Лечение перитонита методом лапаростомии с применением полимерных материалов // Хирургия. - 1994. - № 10. - с. 39 - 41.
15. Макарова Н.П., Киршина О.В. Лапаростомия в лечении распространенного перитонита // Хирургия. - 2000. - № 3. - С. 30 - 32.
16. Макоха Н.С. Открытый метод лечения разлитого гнойного перитонита // Хирургия. - 1984. - № 8. - С. 124 - 127.
17. Новодворский С.А. Лапаростомия в лечении распространенного перитонита на фоне несформированных кишечных свищей: Дис...канд. мед. наук: 14.00.27. - Ставрополь, 2000. - 203 с.
18. Петухов И.А. Нерешенные и дискуссионные вопросы и проблемы послеоперационного перитонита // Тезисы докладов Пленума проблемной комиссии «Инфекция в хирургии» и республиканского семинара по внедрению достижений науки в практику здравоохранения. - Витебск, 1992. - С. 45 - 46.
19. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. - М.: Медицина, 1995. - 640 с.
20. Стручков Ю.В., Муравьев С.М. Хирургическая санация брюшной полости при распространенном послеоперационном перитоните // Новости хирургии, 1997. - № 3. - С. 20 - 27.
21. Юрасов С.Е. Послеоперационный перитонит в общехирургическом стационаре // Тезисы докладов Всерос. науч. - практ. конф. хирургов. - Улан - Удэ, 1997. - С. 8.

22. Шаферман М.М. Лечение перитонита управляемой лапаростомией: Дис...докт. мед. наук: 14.00.27. – Москва, 1993. – 235 с.
23. Шуркалин Б.К., Кригер А.Г., Горский В.А. и др. Десятилетний опыт лечения больных разлитым гнойным перитонитом // Актуальные проблемы перитонита и острого панкреатита: Тез. докл. II Всерос. съезда хирургов. – М., 1995. – С.8 – 9.
24. Шуркалин Б.К., Кригер А.Г., Горский В.А. и др. Метод многократных ревизий брюшной полости при распространенном гнойном перитоните // Актуальные вопросы абдоминальной хирургии: Тезисы докладов VII Всерос. съезда хирургов. – Л., 1989. – С. 139.
25. Юрасов С.Е. Послеоперационный перитонит в общехирургическом стационаре // Тезисы докладов Всерос. науч. – практ. конф. хирургов. – Улан – Удэ, 1997. – С. 8.
26. Maetani S., Tobe T. Open peritoneal drainage as effective treatment of advanced peritonitis // Surgery. – 1981. - vol. 90. - № 5. - p. 804 – 809.
27. Teichmann W., Witman P. V., Anderson P. H. Scheduled reoperations (Etappenlavage) for diffuse peritonitis // Arch. Surg., 1986. - vol.121. - p. 147-152.
28. Kern E, Klane P., Arbogast R. Programmierte Peritoneal Lavage bee diffuser Peritonitis // Chirurg, 1983. - vol. 54, p. 306 - 310.
29. Lorraine N. Tremblay Skin only or silo closure in the critically ill patients with an open abdomen // Amer. J. Surg. – 2001. – vol. 182. - p. 670 – 675.
30. Stephen Girard M.D. A novel approach to the problem of intestinal fistulization arising in patients managed with open peritoneal cavities // Amer. J. Surg. – 2002. – vol. 184. - p. 166 – 167.

*Поступила 22.12.2004 г.  
Принята в печать 30.12.2004 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.**

© ЛЫЗИКОВ А.Н., ПИТКЕВИЧ А.Э., 2004

## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АППЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНИТА У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИГИПОКСАНТА «БЕМИТИЛ»

ЛЫЗИКОВ А.Н. \*, ПИТКЕВИЧ А.Э. \*\*

*\*УО «Гомельский государственный медицинский университет»**\*\*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра госпитальной хирургии*

**Резюме.** В работе представлен метод комплексного лечения 64 больных аппендикулярным перитонитом с применением антигипоксанта «Бемитил». Эффективность разработанного метода заключается в уменьшении пребывания больных в отделениях реанимации и хирургии, снижении затрат на их лечение.

**Ключевые слова:** бемитил, всасывание, аппендикулярный перитонит, дети

**Abstract.** This paper deals with the method of complex treatment of 64 patients with appendicular peritonitis by means of antihypoxant "Bemiril". The efficacy of the worked out method consists in the reduction of patients' stay at the departments of resuscitation and surgery, the decrease in expenditures for their treatment.

Аппендикулярный перитонит по-прежнему остается актуальной проблемой детской хирургии. Летальность при данной патологии колеблется от 0,3-0,4 до 25 процентов [1,9].

Необходимость разработки и широкого внедрения новых технологий в диагностике и лечении перитонита у детей отмечена на Российском симпозиуме детских хирургов «Хирургическая инфекция у детей» в 2004 г. в г. Воронеже.

Общепризнано, что при перитоните уменьшение ОЦК вследствие потери жидкости и перераспределения крови под действием медиаторов воспаления приводит к гемодинамическим нарушениям. В результате на передний план выступает гипоксия как ведущий синдром, приводящий в дальнейшем к тяжелым нарушениям обменных процессов и снижению резистентности организма [3,10].

В этой связи, помимо традиционных методов коррекции гомеостаза при перитоните, обоснованным представляется введение в комплексное лечение аппендикулярного перитонита фармакологических препаратов с антигипоксическим и антиоксидантным механизмами действия. Исследования последних десятилетий позволили создать и обосновать клиническое применение в этих целях препаратов группы актопротекторы-антигипоксанта [4,5,6,7,8,11,12].

### Методы

Методом сплошной выборки были изучены клиника, диагностика и результаты лечения 216 больных, пользовавшихся в клинике детской хирургии Витебского государственного медицинского университета с 1998 по 2002 год: 152 из них (1998 по 2000 год) составили контрольную группу; 64 ребенка (2001-2002 год), в комплексном лечении которых использован бемитил, составили основную группу.

*Адрес для корреспонденции:* 210015, г. Витебск, ул. Шрадера, 7, ВДОКБ, тел. 277774, Питкевич А.Э.

Таблица 1

**Распределение больных контрольной группы по полу и возрасту**

| Пол      | Возраст    |            |             | Всего      |
|----------|------------|------------|-------------|------------|
|          | 1-3 года   | 4-7 лет    | 8-14 лет    |            |
| Мальчики | 16 (17,8%) | 13 (14,4%) | 61 (67,8%)  | 90 (59,2%) |
| Девочки  | 4 (6,5%)   | 16 (25,8%) | 42 (67,7%)  | 62 (40,8%) |
| Всего    | 20 (13,1%) | 29 (19,1%) | 103 (67,8%) | 152 (100%) |

Таким образом, аппендикулярный перитонит у контрольных больных в возрастной группе 1-3 года встретился у 13,1%, 4-7 лет – у 19,1%, 8-14 лет – у 67,8% больных; в основной

группе соответственно у 14,2%, 17,1% и 68,7% больных. В соответствующих группах в 59,2% и 67,4% случаев он диагностирован у мальчиков и в 40,8% и 32,6% - у девочек.

Таблица 2

**Распределение больных основной группы по полу и возрасту**

| Пол      | Возраст   |            |            | Всего      |
|----------|-----------|------------|------------|------------|
|          | 1-3 года  | 4-7 лет    | 8-14 лет   |            |
| Мальчики | 7 (16,3%) | 4 (9,3%)   | 32 (74,4)  | 43 (67,4%) |
| Девочки  | 2 (9,5%)  | 7 (33,3%)  | 12 (57,2%) | 21 (32,6%) |
| Всего    | 9 (14,2%) | 11 (17,1%) | 44 (68,7%) | 64 (100%)  |

У всех детей заболевание началось остро, с болей в животе, сопровождалось тошнотой и рвотой (87%), расстройствами стула (понос – 8%, запор – 82%), повышением температуры от субфебрильных (56%) до высоких (42%) цифр, дизурическими явлениями (5%). У 15% больных преморбидным фоном явились острые респираторные заболевания. Время от начала болезни до поступления в хирургическое отделение составило: до 24 часов – 15,2%, 24-48 часов – 62%, позже 48 часов – 22,8% детей.

Из общих объективных симптомов в большей или меньшей степени выявлялись симптомы расстройств центральной и периферической гемодинамики, дыхания, водно-электролитного дисбаланса, изменения лабораторных показателей.

Топический диагноз ставили на основании выявления более или менее распространенных объективных симптомов: болезненности,

напряжения мышц брюшной стенки, раздражения брюшины. Для их выявления у 12,2% детей потребовался осмотр во время медикаментозного сна.

В 27 (12,5%) случаях для диагностики использована лапароскопия. Состояние 29,5% больных оценено как тяжелое, 60,5% - как среднее тяжелое, 10% - как удовлетворительное.

Клинические стадии процесса оценивали по классификации К.С.Симоняна (1960), выделяя реактивную, токсическую и терминальную фазы.

Таким образом, у больных контрольной группы реактивная фаза имела место у 69%, токсическая у 31%, в основной группе соответственно у 71,2% и 28,8% больных.

Распространенность перитонита оценивалась по классификации, предложенной В.С. Маятом, В.Д. Федоровым. (1970г.).

Таблица 3

**Распределение больных по распространенности перитонита**

| Группа      | Перитонит     |                 |                  |            |
|-------------|---------------|-----------------|------------------|------------|
|             | Местный       |                 | Распространенный |            |
|             | Отграниченный | Неотграниченный | Диффузный        | Разлитой   |
| Контрольная | 38 (25%)      | 53 (34,9%)      | 42 (27,6%)       | 19 (12,5%) |
| Основная    | 11 (17,2%)    | 27 (42,2%)      | 16 (25%)         | 10 (15,6%) |



Таким образом, в контрольной группе местный отграниченный перитонит встретился у 25%, неотграниченный – у 34,9%, диффузный – у 27,6%, разлитой – у 12,5%; в основной группе соответственно у 17,2%, 42,2%, 25% и 15,6% больных.

В лечении больных использованы общепринятые принципы. Предоперационная подготовка проведена у 95 (44%) больных. Операция выполнена только доступом через правую подвздошную область 209 больным, дополнительно ниже-срединной лапаротомией – 7. В брюшной полости у 13,1% больных обнаружен серозный, у 26,1% - фибринозно-гнойный, у 60,8% - гнойный выпот.

После удаления очага интраоперационный лаваж брюшной полости выполнен 16,5% больных, у 83,5% выпот удален отсосом, тампонами, тупферами. Дренирование живота по фланкам произведено 13,5%, в правой подвздошной области – 49,5% больных. У остальных детей брюшная полость ушита наглухо.

152 больных (контрольная группа) после операции лечились в соответствии с современными принципами этиотропной, патогенетичес-

кой и симптоматической терапии.

64 больным (основная группа) в послеоперационном периоде, помимо традиционных методов лечения, с первых суток внутрь давали бемитил из расчета 10 мг/кг массы тела в два приема (в 8.00 и 18.00) в течении 5 суток.

Для оценки качества лечения в сравниваемых группах больных детей нами были выбраны, на наш взгляд, наиболее точно и разносторонне отражающие ситуацию объективные показатели, позволяющие оценить динамику состояния и достигнутые результаты.

Так, для оценки остроты процесса и его развития из клинико-лабораторных тестов избраны: температура тела, частота пульса, количество лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ, ЛИИ, белок и его фракции, СРБ, Т-лимфоциты, иммуноглобулины. Ситуацию в брюшной полости наилучшим образом отражают симптомы энтеральной недостаточности: застой в желудке, дефекация.

### Результаты

В работе представлены показатели, отклонявшиеся от нормы либо имевшие в группах сравнения достоверные отличия.

Таблица 4

#### Клинико-лабораторные показатели больных местным перитонитом. Контрольная группа (n=91)

| Показатель<br>(норма, единицы измерения)              | При поступлении<br>M±m | Послеоперационный период |                    |                  |
|-------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------|------------------|
|                                                       |                        | 1-е сутки<br>M±m         | 3-4 сутки<br>M±m   | 7-8 сутки<br>M±m |
| Температура тела (°C)                                 | 37,65±0,02             | 37,94±0,03               | 37,01±0,03         | 36,67±0,02       |
| Пульс (уд./мин.)                                      | 96,63±0,98             | 102,5±0,94               | 86,32±0,78         | 76,72±0,51       |
| Застой в желудке (%)                                  | 0,087±0,03<br>(8,7%)   | 0,21±0,04<br>(21%)       | 0,01±0,001<br>(1%) | -<br>(0%)        |
| Самостоятельный стул (%)                              | 0,14±0,03<br>(14%)     | 0,04±0,02<br>(4%)        | 0,81±0,04<br>(81%) | 1<br>(100%)      |
| Кол-во лейкоцитов<br>(4,0 – 8,8 x 10 <sup>9</sup> /л) | 15,9±0,2               | 17,31±0,2                | 14,52±0,23         | 9,53±0,24        |
| Палочкоядерные нейтрофилы<br>(1,0 – 6,0 %)            | 8,68±0,22              | 9,18±0,22                | 4,61±0,16          | 1,87±0,14        |
| Сегментоядерные нейтрофилы<br>(47,0 – 72,0 %)         | 62,72±0,33             | 65,28±0,46               | 60,17±0,27         | 48,89±0,51       |
| ЛИИ (0,3 – 1,5 ед.)                                   | 5,59±0,02              | 5,92±0,03                | 3,22±0,02          | 1,82±0,02        |
| СОЭ (2,5 – 15 мм/час)                                 | 21,84±0,22             | 24,82±0,35               | 19,25±0,21         | 16,35±0,31       |
| Общий белок (65-82 г/л)                               | 64,36±0,26             | 60,56±0,24               | 65,93±0,26         | 72,28±0,27       |
| Альбумин (54-66%)                                     | 53,45±0,21             | 50,85±0,21               | 52,32±0,18         | 53,01±0,27       |
| α 1 - глобулин (2-4%)                                 | 5,94±0,17              | 5,71±0,19                | 5,4±0,18           | 5,14±0,17        |
| α 2 - глобулин (6-12%)                                | 12,73±0,16             | 13,2±0,21                | 12,47±0,18         | 12,29±0,17       |

Таблица 5

## Клинико-лабораторные показатели больных с местным перитонитом.

## Основная группа (n=38)

| Показатель<br>(норма, единицы измерения)            | При поступлении<br>M±m | Послеоперационный период |                    |                  |
|-----------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------|------------------|
|                                                     |                        | 1-е сутки<br>M±m         | 3-4 сутки<br>M±m   | 7-8 сутки<br>M±m |
| Температура тела (°C)                               | 37,91±0,07             | 37,71±0,03               | 36,79±0,05 *       | 36,7±0,05        |
| Пульс (уд./мин.)                                    | 100,36±1,28            | 94,73±0,86               | 81,26±0,86 *       | 72,89±0,61 *     |
| Застой в желудке (%)                                | 0,05±0,03<br>(5%)      | 0,18±0,86<br>(18%)       | -<br>(0%)          | -<br>(0%)        |
| Самостоятельный стул (%)                            | 0,13±0,05<br>(13%)     | 0,02±0,02<br>(2%)        | 0,89±0,05<br>(89%) | 1<br>(100%)      |
| Кол-во лейкоцитов<br>(4,0 – 8,8x10 <sup>9</sup> /л) | 16,13±0,24             | 17,60±0,28               | 12,13±0,44 *       | 6,86±0,23 *      |
| Палочкоядерные нейтрофилы<br>(1,0 – 6,0 %)          | 8,92±0,30              | 9,28±0,29                | 3,89±0,26 *        | 1,55±0,19        |
| Сегментоядерные нейтрофилы<br>(47,0 – 72,0 %)       | 68,10±0,86             | 66,81±0,59               | 57,21±0,61 *       | 47,94±0,58       |
| ЛИИ (0,3 – 1,5 ед.)                                 | 5,71±0,86              | 6,0±0,04                 | 3,0±0,04 *         | 1,41±0,03 *      |
| СОЭ (2,5 – 15 мм/час)                               | 21,3±0,43              | 24,31±0,51               | 18,55±0,48         | 13,31±0,44 *     |
| Общий белок (65-82 г/л)                             | 63,71±0,40             | 61,31±0,39               | 69,55±0,45 *       | 75,71±0,40 *     |
| Альбумин (54-66%)                                   | 52,13±0,32             | 49,36±0,36               | 54,65±0,29 *       | 57,21±0,38 *     |
| α1 - глобулин (2-4%)                                | 5,84±0,30              | 6,18±0,21                | 5,21±0,27          | 4,57±0,27 *      |
| α2 - глобулин (6-12%)                               | 12,34±0,27             | 12,89±0,27               | 11,84±0,24         | 10,23±0,43 *     |

Примечание: \* - по отношению к контрольной группе (p&lt;0,05)

Таблица 6

## Клинико-лабораторные показатели больных распространенным перитонитом.

## Контрольная группа (n=61)

| Показатель<br>(норма, единицы измерения)             | При поступлении<br>M±m | Послеоперационный период |                    |                    |
|------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
|                                                      |                        | 1-е сутки<br>M±m         | 3-4 сутки<br>M±m   | 7-8 сутки<br>M±m   |
| Температура тела (°C)                                | 38,21±0,3              | 38,17±0,4                | 37,6±0,6           | 37,14±0,4          |
| Пульс (уд./мин.)                                     | 126,39±1,53            | 120,06±1,39              | 114,55±0,69        | 92,81±0,75         |
| Застой в желудке (%)                                 | 0,67±0,06<br>(67%)     | 0,90±0,03<br>(90%)       | 0,29±0,05<br>(29%) | 0,08±0,03<br>(8%)  |
| Самостоятельный стул (%)                             | 0,08±0,03<br>(8%)      | 0,016±0,016<br>(1,6%)    | 0,7±0,05<br>(70%)  | 0,95±0,02<br>(95%) |
| Кол-во лейкоцитов<br>(4,0 – 8,8 x10 <sup>9</sup> /л) | 19,52±0,23             | 24,01±0,38               | 16,36±0,31         | 12,27±0,3          |
| Палочкоядерные нейтрофилы<br>(1,0 – 6,0 %)           | 9,81±0,25              | 12,14±0,27               | 8,29±0,24          | 4,26±0,23          |
| Сегментоядерные нейтрофилы<br>(47,0 – 72,0 %)        | 65,07±0,45             | 72,65±0,4                | 69,13±0,36         | 66,24±0,43         |
| ЛИИ (0,3 – 1,5 ед.)                                  | 19,16±0,25             | 21,37±0,26               | 16,34±0,34         | 12,31±0,39         |
| СОЭ (2,5 – 15 мм/час)                                | 31,22±0,43             | 38,54±0,44               | 27,32±0,43         | 24,18±0,41         |
| Общий белок (65-82 г/л)                              | 54,29±0,64             | 51,65±0,31               | 59,44±0,35         | 59,27±0,37         |
| Альбумин (54-66%)                                    | 38,01±0,39             | 36,19±0,33               | 32,16±0,34         | 37,45±0,32         |
| α1 - глобулин (2-4%)                                 | 5,8±0,25               | 6,96±0,25                | 8,16±0,24          | 6,36±0,25          |
| α2 - глобулин (6-12%)                                | 14,11±0,26             | 13,04±0,25               | 18,39±0,35         | 17,52±0,3          |

Таблица 7

**Клинико-лабораторные показатели больных распространенным перитонитом.****Основная группа (n=26)**

| Показатель<br>(норма, единицы измерения)            | При<br>поступ-<br>лении<br>M±m | Послеоперационный период |                      |                  |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------|
|                                                     |                                | 1-е сутки<br>M±m         | 3-4 сутки<br>M±m     | 7-8 сутки<br>M±m |
| Температура тела (°C)                               | 38,23±0,5                      | 38,06±0,6                | 37,24±0,7 *          | 36,82±0,5 *      |
| Пульс (уд./мин.)                                    | 130±1,08                       | 123,3±1,32               | 96,15±1,08 *         | 83,84±1,15 *     |
| Застой в желудке (%)                                | 0,65±0,09<br>(65%)             | 0,92±0,05<br>(92%)       | 0,15±0,07 *<br>(15%) | -<br>(0 %)       |
| Самостоятельный стул (%)                            | 0,038±0,03<br>(3,8%)           | -<br>(0%)                | 0,8±0,07 *<br>(80%)  | 1<br>(100%)      |
| Кол-во лейкоцитов<br>(4,0 – 8,8x10 <sup>9</sup> /л) | 18,88±0,36                     | 23,65±0,61               | 12,26±0,55 *         | 9,76±0,54 *      |
| Палочкоядерные нейтрофилы<br>(1,0 – 6,0 %)          | 10,65±0,36                     | 11,38±0,34               | 5,69±0,39 *          | 1,73±0,16 *      |
| Сегментоядерные нейтрофилы<br>(47,0 – 72,0 %)       | 65,07±0,45                     | 73,76±0,61               | 61,84±0,56 *         | 56,15±0,71 *     |
| ЛИИ (0,3 – 1,5 ед.)                                 | 18,73±0,41                     | 21,07±0,34               | 12,3±0,43 *          | 9,65±0,51 *      |
| СОЭ (2,5 – 15 мм/час)                               | 28,76±0,48                     | 35,5±0,91                | 24,19±0,63 *         | 18,88±0,58 *     |
| Общий белок (65-82 г/л)                             | 60,03±0,47                     | 57,73±0,78               | 61,53±0,57 *         | 67,26±0,62 *     |
| Альбумин (54-66%)                                   | 40,61±0,45                     | 37,34±0,38               | 42,42±0,48 *         | 51,15±0,5 *      |
| α1 - глобулин (2-4%)                                | 6,42±0,43                      | 7,07±0,45                | 6,23±0,38 *          | 5,19±0,36 *      |
| α2 - глобулин (6-12%)                               | 14,38±0,37                     | 15,88±0,38               | 16,15±0,44 *         | 13,26±0,52 *     |

Примечание: \* - по отношению к контрольной группе (p<0,05)

Очевидно, что в основной группе больных местным аппендикулярным перитонитом температура тела, пульс нормализовались уже к 3-4 суткам, также исчез и застой в желудке, стул имел лишь тенденцию к нормализации.

Эти показатели в основной и контрольной группах уже к 3-4 суткам пришли к норме, за исключением количества лейкоцитов, СОЭ и ЛИИ. Последние тем не менее в опытной группе нормализовались к 7-8 суткам после операции, а в контрольной группе остались повышенными.

Увеличение количества общего белка и альбумина в сыворотке крови достоверно активнее происходило в основной группе. Нормализация α1, α2 фракций произошла также к 7-8 суткам в основной группе, в контрольной – нет.

У детей с распространенным перитонитом положительная динамика имела со стороны клинических показателей в основной группе уже к 3-4 суткам.

В основной группе к 3-4 суткам вернулось к норме количество палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, в контрольной – только сегментоядерных, а палочкоядерных лишь к 7-8 суткам. Остальные же показатели оставались повышенными во все сроки наблюдения. Однако тенденции к их нормализации были достоверно активнее в основной группе.

К 3-4 суткам в основной группе произошло восстановление общего количества белка. В контрольной группе общий белок не возвратился к норме. Увеличение альбуминов в сыворотке крови быстрее происходило в основной группе, но к нормальным показателям так и не вернулось.

Как и в группе больных местным аппендикулярным перитонитом, у детей с распространенным перитонитом ни один из исследуемых иммунологических показателей не отклонялся от возрастной нормы.

Количество послеоперационных осложнений аппендикулярного перитонита и их структура представлены ниже.

Таблица 8

**Структура послеоперационных осложнений  
аппендикулярного перитонита у детей**

| Осложнения                                     | Контрольная группа<br>(n=152) | Основная группа<br>(n=64)    |
|------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Инфильтрат брюшной полости                     | 16                            | 2                            |
| Абсцесс брюшной полости                        | 2                             | 1                            |
| Нагноение послеоперационной раны               | 9                             | 1                            |
| Культит                                        | 1                             |                              |
| Внутрибрюшное кровотечение                     | 2                             |                              |
| Острая ранняя спаечная кишечная непроходимость | 4                             |                              |
| Всего, %                                       | 34 (0,22±0,41)                | 4 (0,06±0,024 <sup>*</sup> ) |

Примечание: <sup>\*</sup> -  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Таблица 9

**Длительность лечения больных аппендикулярным перитонитом в стационаре**

| Отделение  |                  | Контрольная группа<br>(n=152) | Основная группа<br>(n=64) |
|------------|------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Реанимация |                  | 3,75±1,45                     | 2,75±1,14 <sup>*</sup>    |
| Хирургия   | местный          | 15,38±1,96                    | 12,86±2,06 <sup>*</sup>   |
|            | распространенный | 19,68±2,58                    | 16,12±1,42 <sup>*</sup>   |

Примечание: <sup>\*</sup> -  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Как видно из таблицы, в основной группе количество послеоперационных осложнений составило 4% (0,06±0,024), в контрольной группе – 34% (0,22±0,41).

Экономическая эффективность разработанного комплексного метода лечения состояла в снижении числа послеоперационных осложнений и уменьшении длительности лечения больных в стационаре.

### Выводы

1. Разработанный комплексный метод лечения аппендикулярного перитонита у детей является эффективным, что достоверно подтверждается более ранним возвращением к норме клинических признаков (температуры тела, пульса, восстановления пассажа кишечного содержимого), нормализации к 7-8 суткам после операции лабораторных показателей у детей с местным и значительным улучшением у детей с распространенным перитонитом.

2. Применение разработанного комплекс-

ного метода лечения позволило достоверно снизить длительность пребывания больных в реанимационном отделении (3,75±1,45 – контрольная группа, 2,75±1,14 – основная группа), хирургическом отделении (при местном: 15,38±1,96 – контрольная группа, 12,86±2,06 – основная группа, при распространенном перитоните: 19,68±2,58 – контрольная группа, 16,12±1,4 – основная группа), уменьшить число послеоперационных осложнений (0,22±0,41 – контрольная группа, 0,06±0,024 – основная группа).

3. Экономическая эффективность разработанного метода лечения аппендикулярного перитонита у детей заключается в уменьшении пребывания больных в отделениях реанимации и хирургии, снижении затрат на их лечение.

### Литература

1. Альхимович В.Н.. Перитонит у детей. // Медицинские новости. – 2001. - № 5-6.- С. 22-34.
2. Васильев И.Т., Мумидзе Р.Б., Гудных С.М. Антигипоксическая терапия перитонита. // Анналы хирург-

- гии. - 2000. - №4. - С. 33-38.
3. Гостищев В.Н., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит.- Москва: Медицина, 2002.- 837 с.
  4. Давиденко В.Б., Заина В.А., Пашенко Ю.В. Перспективные направления в лечении разлитых гнойных перитонитов у детей. – Харьков, 1992. – 170 с.
  5. Зайцева К.К., Аксенов И.В. Антигипоксанта в коррекции гипоксических и ишемических состояний. - Москва: Воениздат, 1992.– 108 с.
  6. Кирковский В.В., Третьяк С.И., Мерзляков А.Е., Руммо О.О. Коррекция интраинтестинального статуса у больных распространенным перитонитом // Хирургия.-2000.-№9.-С.11-15.
  7. Курыгин А.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д., Слепнев Л.В. Использование инфузионных антигипоксантах растворов в лечении разлитого перитонита // Антигипоксанта и актопротекторы: итоги и перспективы: Тез.докл. - Санкт-Петербург, 1994. - С. 128.
  8. Лаберко Л.А., Кузнецов И.А., Аронов Л.С и др. Коррекция проявлений синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните // Хирургия.- 2004.- №9. – С.25-28
  9. Ломаченко И.Н. Осложненные формы острого аппендицита у детей: Пособие для врачей.- Смоленск: СГМА, 1998.- 20 с.
  10. Мартов Ю.Б., Подолинский С.Г., Кирковский В.В., Щастный А.Т. Распространенный перитонит.- Москва: Триада-Х, 1998.- 142 с.
  11. Ханевич М.Д., Ларин Ю.А. Внутрикшечное введение антиоксидантов и актопротектора при лечении перитонита и кишечной непроходимости // Антигипоксанта и актопротекторы: итоги и перспективы: Тез.докл.- Санкт-Петербург, 1994. - С. 222.
  12. Хрупкин В.И., Ханевич М.Д., Шестопахов А.Е., Староконь П.М. Энтеральная терапия синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом // Хирургия.- 2003.- №6. – С.16 – 19.

*Поступила 30.12.2004 г.  
Принята в печать 30.12.2004 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 Витебского государственного медицинского университета, посвященный 70-летию ВГМУ.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 390 с.

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВСАСЫВАНИЯ АНТИГИПОКСАНТА «БЕМИТИЛ» В УСЛОВИЯХ ПЕРИТОНИТА (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ПИТКЕВИЧ А.Э.\*, ШМАКОВ А.П.\*, СТЕБУНОВ С.С.\*\*

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

*ГУ «Республиканская больница» управления делами Президента Республика Беларусь\*\**

**Резюме.** Изучено всасывание антигипоксанта «Бемитил» у 64 детей с аппендикулярным перитонитом и у 34 кроликов с экспериментальным перитонитом.

Установлено, что бемитил всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь у детей с аппендикулярным перитонитом при энтеральной форме введения. Фармакокинетика бемитила делает возможным его применение внутрь в раннем послеоперационном периоде, хорошо сочетаясь с принципами опорожнения желудка.

**Ключевые слова:** бемитил, всасывание, аппендикулярный перитонит, дети.

**Abstract.** Antihypoxant "Bemiril" absorption was studied in 64 children with appendicular peritonitis and in 34 rabbits with experimental peritonitis.

Bemiril was shown to be absorbed from gastrointestinal tract in children with appendicular peritonitis on enteral administration. Pharmacokinetics of bemiril enables its internal use in early postoperative period, matching well with the principles of gastric emptying.

Возможность введения лекарственных средств внутрь при перитоните постоянно является предметом дискуссии между хирургами из-за имеющей место более или менее выраженной энтеральной недостаточности [2,3,4,7]. Многие из них убеждены, что возможен только парентеральный путь их введения [3,4,5,12].

Однако в последние годы появились работы, в которых высказывается противоположное мнение [6,8,9,10,11,13,14,15].

### Методы

В настоящей работе изучено всасывание антигипоксанта бемитила при его энтеральном введении у 64 детей с аппендикулярным перитонитом и в эксперименте на 34 кроликах.

Эксперименты выполнены на кроликах породы шиншилла массой 2,2 – 2,8 кг, содержащихся в виварии ВГМУ на обычном рационе питания. Моделирование перитонита осуществляли под масочным эфирно-воздушным наркозом поперечным пересечением толстой кишки. Выделены следующие экспериментальные группы:

- контрольные животные – 4 кролика, у которых в стерильных условиях производили лапаротомию и ревизию органов брюшной полости. Эти животные наблюдались в течение 48 часов с последующим выведением из эксперимента передозировкой нембутала и забором материала для гистологических исследований;
- 8 кроликов после моделирования перитонита наблюдались для определения продолжительности жизни при данной модели перитонита;

- 4 кролика выведены из эксперимента через 6 часов после моделирования перитонита, 6 – через 12 часов, 6 – через 24 часа, и из 6 прооперированных животных для наблюдения на поздних сроках 4 кролика выведены из эксперимента через 48 часов.

Для гистологических исследований забирали тонкую кишку, печень, легкое, сердце. Материал фиксировали и сохраняли в 10% нейтральном формалине. Используются методы окраски гематоксилин-эозином и галлоцианином-пикрофуксином. Средняя продолжительность жизни животных после моделирования перитонита составила  $19,4 \pm 5,3$  часа. Первые животные погибали через 5 часов после моделирования, 4 кролика пережили 48 часов.

У животных опытных групп изучение всасывания бемитила производили через 6, 12, 24 и 48 часов после моделирования перитонита. После дачи бемитила и забора крови для определения его концентрации животные были выведены из эксперимента в целях забора материала для гистологических исследований. Для введения в организм бемитил, в дозе 50 мг/кг, пинцетом помещался на корень языка кролика с последующим спонтанным проглатыванием. Кровь для определения концентрации бемитила производили через 1 час путем пункции краевой вены уха иглой в стеклянную пробирку.

Изучение всасывания бемитила осуществлено у интактных животных (контрольная группа) и в 4 опытных группах при перитоните. В качестве животных контрольной группы использованы интактные кролики, которым в последующем после тестирования всасывания бемитила через 1 неделю была проведена лапаротомия. Через 48 часов после операции данные животные были использованы после забоя для изучения структурных изменений после контрольной лапаротомии.

Концентрацию бемитила в крови оценивали оригинальным методом жидкостной хроматографии, разработанным А.Н.Алексеевым и соавторами.[1]

Всасывание бемитила исследовали у 64 детей с аппендикулярным перитонитом, находившихся на лечении в клинике детской хирургии ВГМУ в 2001-2002 гг.

Распространенность перитонита оценивалась по классификации В.С. Маята, В.Д. Федо-

рова (1970г.), стадийность процесса – по классификации К.С.Симоняна.

Таким образом, местный отграниченный перитонит выставлен у 17,2%, неотграниченный – у 42,2%, диффузный – у 25%, разлитой – у 15,6% больных.

Реактивная фаза имела место у 71,2%, токсическая – у 28,8% детей.

Бемитил назначался детям в комплексе с общепринятыми методами лечения. Суточная доза препарата у детей с аппендикулярным перитонитом определялась из расчета 10 мг/кг массы и давалась в два приема (8.00 и 18.00) внутрь в течение 5 дней.

Удаление желудочного содержимого в послеоперационном периоде через 4 – 6 часов позволяет, по нашему мнению, сохранить оптимальные условия для полноценного всасывания препарата из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Кровь для определения концентрации бемитила у детей забирали через 40 минут после приема первой дозы препарата. Второе исследование выполняли на 3 сутки, третье - на 6 сутки после операции, т.е. в первые сутки после прекращения приема препарата.

Данные, полученные в результате исследований, подвергались первичному и вторичному статистическому анализу.

## Результаты

Морфологические исследования у экспериментальных животных свидетельствовали о нарастающих по мере увеличения сроков перитонита значительных структурных изменениях в жизненно важных органах: печени, легких, миокарде. Начиная с 12 часового срока разлитого перитонита, отмечается генерализация септического процесса.

Описанные морфологические изменения во внутренних органах позволили считать, что перитонит продолжительностью 6 часов соответствует клинической реактивной, 12 часов – токсической, 24 часа и более – терминальной фазе.

Общей закономерностью является факт всасывания бемитила на всех стадиях экспериментального перитонита со значительным снижением интенсивности его поступления из же-

Таблица 1

**Концентрация бемитила в крови (мкг/мл) кроликов  
через 1 час после его введения внутрь в дозе 50мг/кг**

| Интактные животные<br>$M \pm \sigma$ | Экспериментальный перитонит        |                                     |                                    |                                     |
|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
|                                      | 6 часов<br>(n=4)<br>$M \pm \sigma$ | 12 часов<br>(n=6)<br>$M \pm \sigma$ | 24 часа<br>(n=6)<br>$M \pm \sigma$ | 48 часов<br>(n=3)<br>$M \pm \sigma$ |
| 4,15±0,10<br>100,0 %                 | 4,36±0,19<br>105,1 %               | 3,85±0,18*<br>92,8%                 | 2,17±0,29*<br>52,3%                | 1,28±0,26*<br>30,8%                 |

Примечание:  $p < 0,05$  - по отношению к интактным животным.

лудочно-кишечного тракта в кровь в терминальной фазе перитонита (по сравнению с интактными животными на 24 и 48 часах соответственно 52,3% и 30,8%). В реактивной и начальном периоде токсической фаз всасывание по отношению к контрольным интактным животным сохраняется практически в полном объеме. Через 6 часов от момента моделирования перитонита концентрация бемитила в крови через 1 час после введения даже выше на 5,1 % по сравнению с контролем. Это в определенной степени может быть связано как с ускорением его переноса в кровь в связи с реактивной гиперемией органов желудочно-кишечного тракта, обусловленной начальным периодом воспаления брю-

шины, так и со снижением интенсивности биотрансформации в связи с имеющимися место дистрофическими изменениями гепатоцитов. На поздних стадиях экспериментального перитонита (24 и 48 ч) снижение нарастания концентрации бемитила в крови наиболее вероятно связано со значительными деструктивными изменениями слизистой оболочки и нарушениями кровообращения в слизистой и подслизистом слое тонкой кишки.

Очевидно, что в реактивную фазу концентрация препарата в организме достоверно нарастает по мере длительности его применения с 0,84 до 0,87 (на 3,5%) при местном, с 0,78 до

Таблица 2

**Концентрация бемитила в крови у детей с аппендикулярным перитонитом в реактивной фазе (мкг/мл)**

| Послеоперационный период | Распространенность перитонита    |                                   |                                  |
|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
|                          | Местный (n=28)<br>$M \pm \sigma$ | Диффузный (n=9)<br>$M \pm \sigma$ | Разлитой (n=6)<br>$M \pm \sigma$ |
| 1-е сутки                | 0,84±0,028*                      | 0,78±0,029*                       | 0,36±0,035*                      |
| 3-и сутки                | 0,87±0,022                       | 0,85±0,023                        | 0,49±0,029*                      |
| 6-е сутки                | 0,09±0,02*                       | 0,07±0,018*                       | 0,07±0,027*                      |

Примечание:  $p < 0,05$  - по отношению к первым суткам.

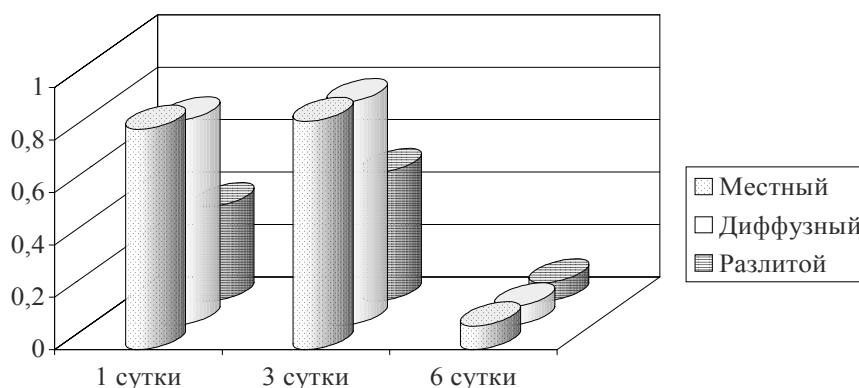


Рис. 1. Динамика концентрации бемитила в крови у детей с аппендикулярным перитонитом в реактивной фазе.



0,85 (на 8,3%) при диффузном, с 0,36 до 0,49 (на 26,6%) мкг/мл при разлитом перитоните. Более того, в зависимости от распространенности процесса, уменьшается всасываемость с 0,84 при местном, 0,78 (на 7,15%) при диффузном, до 0,36 (на 57,15%) мкг/мл при разлитом перитоните в первые сутки, соответственно с 0,87; 0,85 (на 2,3%); до 0,49 (на 43,68%) мкг/мл. В первые сутки после отмены бемитила (шестые сутки) концентрация его в крови при всех формах перитонита резко снижается (от 0,09 до 0,07 мкг/мл).

Прослеживается закономерность в том, что чем более распространен воспалительный процесс в брюшной полости в реактивную фазу, тем хуже идет процесс всасывания препарата. По всей видимости, это указывает на нарастание синдрома энтеральной недостаточности. Интересен и тот факт, что поступление препарата в кровь при его длительном применении на фоне нарастания энтеральной недостаточности, связанной с нарастанием распространенности процесса, увеличивается (с 3,5% при местном, 8,3% при диффузном, до 26,6% при раз-

литом перитоните).

Данные о всасывании бемитила у больных аппендикулярным перитонитом в токсическую фазу представлены ниже.

В токсическую фазу концентрация препарата в организме достоверно нарастает по мере длительности его применения с 0,71 до 0,74 (на 4,6%) при местном, с 0,65 до 0,71 (на 8,46%) при диффузном, с 0,30 до 0,39 (на 23,8%) мкг/мл при разлитом перитоните. Более того, в зависимости от распространенности процесса, уменьшается всасываемость с 0,71 при местном, 0,65 (на 8,46%) при диффузном, до 0,30 (на 57,75%) мкг/мл при разлитом перитоните в первые сутки, соответственно с 0,74; 0,71 (на 4,06%); до 0,39 (на 45,08%) мкг/мл. В первые сутки после отмены бемитила (шестые сутки) концентрация его в крови при всех формах перитонита также резко снижается (от 0,08 до 0,05 мкг/мл).

Аналогичные реактивной фазе закономерности выявлены и для токсической фазы перитонита (с 4,6% при местном, 8,46% при диффузном, 23,8% при разлитом перитоните).

Сравнение результатов всасывания беми-

Таблица 3

**Концентрация бемитила в крови у детей  
с аппендикулярным перитонитом в токсической фазе (мкг/мл)**

| Послеоперационный период | Распространенность перитонита |                        |                       |
|--------------------------|-------------------------------|------------------------|-----------------------|
|                          | Местный (n=10)<br>M±σ         | Диффузный (n=7)<br>M±σ | Разлитой (n=4)<br>M±σ |
| 1-е сутки                | 0,71±0,02*                    | 0,65±0,03*             | 0,30±0,017*           |
| 3-и сутки                | 0,74±0,032*                   | 0,71±0,028             | 0,39±0,033*           |
| 6-е сутки                | 0,08±0,02*                    | 0,06±0,016             | 0,05±0,034            |

Примечание: p<0,05 - по отношению к первым суткам

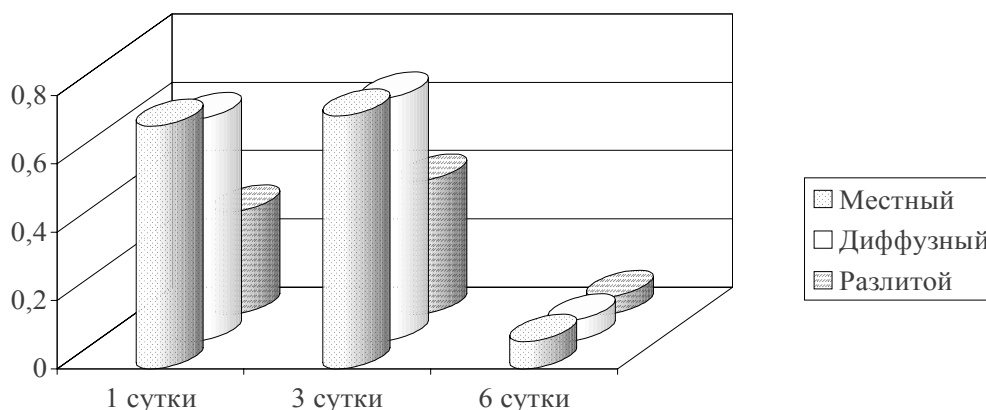


Рис. 2. Динамика концентрации бемитила в крови у детей с аппендикулярным перитонитом в токсической фазе.

тила в реактивную и токсическую фазу перитонита выявило общую тенденцию к снижению. Так, в первые сутки при местном перитоните концентрация препарата в крови уменьшилась на 15,48%, при диффузном – на 16,67%, при разлитом – на 16,67%. На третьи сутки соответственно на 14,95%, 16,48% и 20,41%. В среднем на 16,27% в первые сутки и 17,27% - во вторые.

### Обсуждение

Сопоставление результатов определения концентрации бемитила в крови у детей с аппендикулярным перитонитом и его всасывания при экспериментальном перитоните позволяет выявить общие закономерности.

На всех клинических стадиях перитонита (в эксперименте и клинике) сохраняется способность поступления бемитила, принятого вовнутрь, в кровь. В терминальной фазе перитонита его всасывание сохраняется на уровне 30,8% по отношению к интактным животным. При реактивной и токсической клинических фазах перитонита процесс его переноса из желудочно-кишечного тракта в кровь сохраняется в полном соответствии с результатами, полученными у интактных животных.

Утяжеление модели перитонита в эксперименте, его течение в клинике снижают способность желудочно-кишечного тракта к всасыванию бемитила.

### Выводы

1. Фармакокинетика бемитила делает возможным его применение внутрь в раннем послеоперационном периоде, хорошо сочетаясь с принципами опорожнения желудка.

2. Установлено, что бемитил всасывается из желудочно-кишечного тракта у детей с аппендикулярным перитонитом при энтеральной форме введения.

3. Концентрация бемитила в плазме крови зависит от степени распространенности процесса и клинической фазы перитонита. Нарушение всасывания нарастает по мере прогрессирования процесса (от 7,15% до 8,46% при диффузном, от 57,15% до 57,75% при разлитом по сравнению с местным). В токсическую фазу, по сравнению с реактивной, в среднем всасывание снижается на 16,27% в первые и 17,27%

на третьи сутки.

4. Результаты сопоставления экспериментальных и клинических данных всасывании бемитила позволили выявить их полное соответствие.

5. В терминальной фазе перитонита у экспериментальных животных имеет место снижение поступления бемитила в кровь на 69,2%.

6. Курсовое назначение бемитила детям с аппендикулярным перитонитом обеспечивает стабильное поддержание его концентрации в крови.

7. Через одни сутки после отмены препарата после его пятидневного курса в крови сохраняются его следовые концентрации.

### Литература

1. Алексеев А.Н., Жебентяев А.И., Питкевич Э.С. «Сорбционное выделение и хроматографическое определение бемитила и томерзола в биологических жидкостях». Инструкция на метод. Утверждена 9.04.2002г. № 123-1001.- Витебск, 2001.- 12 с.
2. Алексеев С.А., Гаин Ю.М., Шахрай С.В. Интестинальные лекарственные композиции для поэтапной коррекции кишечного гомеостаза при перитоните. // Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника.: Тез.докл.-Минск, 2001.- С.4.
3. Баиров Г.А., Рошаль Л.М.. Гнойная хирургия у детей.- Ленинград: Медицина, 1991. - С.268.
4. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Красовская Т.В. Абдоминальная хирургия у детей: Руководство. - Москва: Медицина, 1988. - 240 с.
5. Исаков Ю.Ф., Михельсон В.А., Штатнов М.К. Инфузионная терапия и парентеральное питание в детской хирургии.- Москва: Медицина, 1985.- 288 с.
6. Кирковский В.В., Третьяк С.И., Мерзляков А.Е., Руммо О.О. Коррекция интраинтестинального статуса у больных с распространенным перитонитом // Хирургия.-2000.-№9.-С.11-15.
7. Косинец А.Н. Комплексное лечение перитонита: Метод. рекомендации МЗ РБ.- Минск, 1994.- 27 с.
8. Курыгин А.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д., Слепнев Л.В. Использование инфузионных антигипоксантных растворов в лечении разлитого перитонита // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы: Тез.докл. - Санкт-Петербург, 1994. - С. 128.
9. Лаберко Л.А., Кузнецов И.А., Аронов Л.С и др. Коррекция проявлений синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните // Хирургия.- 2004.- №9. – С.25-28
10. Македонская Т.П., Пахомова Г.В., Попова Т.С. и др. Лечение синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом // Хирургия.- 2004. - №10.- С.31-33.

11. Мухтаров Э.Г. Сравнительная оценка методов лечения перитонита у детей // Детская хирургия. - 2000. - № 5. - С. 11.
12. Рошаль Л.М., Чернышева Т.А., Багаев В.Г. и др. Ранняя желудочная зондовая коррекция в лечении синдрома кишечной недостаточности при аппендикулярном перитоните у детей // Настоящее и будущее детской хирургии: Матер. юбилейной конф. детских хирургов, посвященной 70-летию кафедры хирургических болезней детского возраста РГМУ. – Москва, 2001. - С. 225.
13. Стебунов С.С., Лызиков А.Н., Питкевич Э.С.. Коррекция резистентности организма при разлитом гнойном перитоните в эксперименте // Инфекция в хирургии: Тез. Пленума проблемной комиссии. - Витебск, 1992. – С. 55 - 56.
14. Ханевич М.Д., Ларин Ю.А. Внутрикшечное введение антиоксидантов и актопротектора при лечении перитонита и кишечной непроходимости // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы: Тез.докл.- Санкт-Петербург, 1994. - С. 222.
15. Хрупкин В.И., Ханевич М.Д., Шестопапов А.Е., Староконь П.М. Энтеральная терапия синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом // Хирургия.- 2003.- №6. – С.16 – 19.

*Поступила 30.12.2004 г.  
Принята в печать 30.12.2004 г.*

---

---

## Издательство Витебского государственного медицинского университета

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

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 фармфакультета (ч.2): учебно-методическое пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 92 с.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ РЕСПУБЛИКИ ЙЕМЕН

АЛЬХОЛАНИ АБУАЛГЕЙТ

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

**Резюме.** В настоящее время не вызывает сомнений превалирование метаболических нарушений в патогенезе мочекаменной болезни. В число метаболических факторов входят гиперкальциурия, гиперфосфатурия, гиперурикозурия и гипероксалурия.

Приведенные литературные данные свидетельствуют о важном значении в патогенезе уролитиаза камнеобразующих веществ. Однако ряд значимых показателей углеводного, белкового и минерального обмена у больных мочекаменной болезнью окончательно не установлены. В связи с этим было изучено содержание кальция, неорганических фосфатов, магния, мочевины, мочевой кислоты, креатинина в сыворотке крови и в суточной моче больных уролитиазом Республики Йемен.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, метаболические нарушения, гиперкальциурия, гиперфосфатурия, гиперурикозурия и гипероксалурия.

**Abstract.** Nowadays the predominance of metabolic disorders in urolithiasis pathogenesis is beyond doubt. Hypercalciuria, hyperphosphaturia, hyperuricosuria and hyperoxaluria are included in the number of metabolic factors. The literature data cited prove the great importance of calculus-forming substances in urolithiasis pathogenesis. However, a number of important parameters of carbohydrate, protein and mineral metabolism in patients suffering from urolithiasis are not finally ascertained. In this connection the purpose of the present research was to study the content of calcium, inorganic phosphates, magnesium, urea, lithic acid and creatinine in blood serum and in daily urine of the patients suffering from urolithiasis in the Republic of Yemen.

В настоящее время не вызывает сомнений превалирование метаболических нарушений в патогенезе мочекаменной болезни. Многочисленные исследования, посвященные данной проблеме, касаются обмена камнеобразующих веществ, а также промоторов и ингибиторов камнеобразования. Их взаимодействие определяет общее физико-химическое состояние в мочевыводящей системе и риск возникновения конкрементов. Метаболические нарушения имеются у 26,1-72,7% больных уролитиазом. В число метаболических факторов входят гиперкальциурия, гиперфосфатурия, гиперурикозурия и гипероксалурия. Гиперкальциурия - наиболее частая метаболическая причина уролитиаза, до 33-61% пациентов с уролитиазом имеют гипер-

кальциурию [1, 5]. Гипероксалурия - важный фактор риска камнеобразования у больных оксалатно-кальциевым уролитиазом [8]. Гиперуриатурия имеется у 13-36% больных уролитиазом [11]. Среди пациентов с уролитиазом камни мочевой кислоты составляют 5-10% [13]. Фосфат кальция обнаруживается в ядрах 23,6-79,75% почечных кальциевых конкрементов [9], что свидетельствует о фосфате кальция как субстрате для гетерогенной нуклеации и поддерживает кристаллизацию в перенасыщенной моче [10]. Мочевая экскреция магния снижена у 6,8-19% больных уролитиазом [14]. Низкая pH мочи является важным фактором риска камнеобразования для мочевой кислоты [6]. Смещение кислотно-щелочного состояния мочи в щелочную сторону возможно при длительной иммобилизации организма [4].

*Адрес для корреспонденции:* 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Альхолани Абуалгейт

Приведенные литературные данные свидетельствуют о важном значении в патогенезе уrolитиаза камнеобразующих веществ. Однако ряд значимых показателей углеводного, белкового и минерального обмена у больных мочекаменной болезнью окончательно не установлены. В связи с этим целью настоящего исследования было изучение содержания кальция, неорганических фосфатов, магния, мочевины, мочевой кислоты, креатинина в сыворотке крови и в суточной моче больных уrolитиазом Республики Йемен.

### Материалы и методы

Изучены биохимические показатели 80 больных мочекаменной болезнью, находившихся на лечении в урологической клинике медицинского факультета Йеменского государственного университета, развернутой на базе больницы Аль-Таура г.Сана. Контрольной группой были 30 здоровых лиц, у которых при ультразвуковом обследовании не обнаружены конкременты. Возраст больных колебался от 20 до 74 лет, в т.ч. лиц трудоспособного возраста от 24 до 56 лет было 87%. Среди 80 пациентов было 53 (65%) мужчин и 27 (35%) женщин. По возрасту до 40 лет было 41 (51,25%), 41-60 лет – 27 (33,75%) и более 60 лет – 12 (15%) пациентов.

Изучение содержания кальция, неорганических фосфатов, магния, мочевины, мочевой кислоты, креатинина в сыворотке крови и в суточной моче выполнены на современных клинических автоматических биохимических анализаторах. Содержание кальция определяли фотометрическим методом с Арсенозо III(2,2-[1,8-дигидрокси-3,6-дисульфо-2,7,нафталин-бис-(азо)]дибензилмышьяковая кислота), неорганических фосфатов - фотометрическим методом по реакции восстановления фосфомолибденовой кислоты с образованием молибденового голубого, магния - фотометрическим методом по реакции ионов магния с металлохромным красителем ксилидиновым голубым в щелочной среде, мочевины и глюкозы - ферментативным методом, креатинина - по модифицированному методу Яффе в кинетическом варианте метода, мочевой кислоты - ферментативным методом в кинетическом варианте, оксала-

тов в суточной моче - фотометрическим методом [7,12]. Определение калия и натрия в сыворотке крови и в суточной моче определяли методом пламенной фотометрии [3]. pH в порции утренней мочи определяли методом сухой химии на анализаторе с использованием тест-полосок. Микроскопию осадков мочи выполняли по общепринятой методике [2].

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что у пациентов Республики Йемен общей группы по сравнению с показателями контрольной группы достоверно повышенными были содержание сывороточной глюкозы на 15,47%, мочевины – на 150,71%, креатинина – на 134,05%, калия – на 48,05%, кальция – на 39,35%, натрия – на 27,95%, магния – на 21,21%, фосфата – на 44,48% и мочевой кислоты – на 64,69 %. В суточной моче содержание кальция было достоверно повышено на 237,25%, фосфатов – на 181,79%, магния – на 84,46%, мочевины – на 33,10%, мочевой кислоты – на 249,69%, натрия – на 317,71%, калия – на 127,21%, креатинина – на 41,50% и оксалатов – на 879,91% по сравнению с контролем (таблица 1). pH мочи был достоверно сдвинут в кислую сторону.

У больных женщин по сравнению с показателями контрольной группы достоверно повышенными были содержание сывороточной глюкозы на 17,81%, мочевины – на 145,85%, креатинина – на 131,22%, калия – на 58,27%, кальция – на 37,31%, магния – на 21,92%, фосфата – на 42,22%, мочевая кислота – на 72,05% и натрия на 26,07%. В суточной моче больных женщин содержание кальция было достоверно повышено на 220,83%, фосфатов – на 162,37%, магния – на 40,54%, мочевины – на 28,78%, мочевой кислоты – на 190,34%, натрия – на 267,45%, калия – на 135,33%, креатинина – на 74,54% и оксалатов – на 932,67% по сравнению с контролем (таблица 2). В общей моче pH недостоверно отличался от контроля.

У больных мужчин по сравнению с показателями контрольной группы достоверно повышенными были содержание в сыворотке глюкозы на 14,46%, мочевины на 152,66%, креатинина – на 135,53%, калия – на 42,80%, кальция – на 40,28%, натрия – на 28,88%, магния – на

Таблица 1

## Показатели обмена веществ у общей группы больных по сравнению с контролем

| Показатели                  | Больные (n=80) | Контроль (n=30) | P      |
|-----------------------------|----------------|-----------------|--------|
| Сыворотки крови: м моль/л   |                |                 |        |
| глюкоза                     | 4,96 ± 0,61    | 4,29 ± 0,53     | <0,001 |
| мочевина                    | 6,33 ± 0,88    | 2,52 ± 0,71     | <0,001 |
| креатинин                   | 0,14 ± 0,02    | 0,06 ± 0,01     | <0,001 |
| калий                       | 5,63 ± 0,76    | 3,80 ± 0,29     | <0,001 |
| кальций                     | 3,09 ± 0,39    | 2,21 ± 0,07     | <0,001 |
| натрий                      | 174,91 ± 15,12 | 136,70 ± 4,36   | <0,001 |
| магний                      | 0,95 ± 0,30    | 0,78 ± 0,10     | <0,001 |
| фосфаты                     | 2,13 ± 0,46    | 1,47 ± 0,24     | <0,001 |
| мочевая кислота             | 0,47 ± 0,13    | 0,28 ± 0,04     | <0,001 |
| Суточная моча: м моль/сутки |                |                 |        |
| кальций                     | 9,80 ± 2,00    | 2,91 ± 0,30     | <0,001 |
| фосфаты                     | 58,04 ± 39,19  | 20,60 ± 6,15    | <0,001 |
| магний                      | 6,16 ± 2,18    | 3,34 ± 0,92     | <0,001 |
| мочевина                    | 445,14 ± 77,76 | 334,43 ± 88,03  | <0,001 |
| мочевая кислота             | 7,78 ± 5,01    | 2,23 ± 0,65     | <0,001 |
| натрий                      | 377,60 ± 17,90 | 90,40 ± 62,58   | <0,001 |
| калий                       | 123,13 ± 39,11 | 54,19 ± 16,68   | <0,001 |
| креатинин                   | 15,60 ± 2,39   | 11,03 ± 2,97    | <0,001 |
| оксалаты                    | 3,00 ± 2,16    | 0,31 ± 0,10     | <0,001 |
| Общая моча: рН              | 6,29 ± 0,77    | 6,52 ± 0,10     | <0,01  |

Таблица 2

## Показатели обмена веществ у больных женщин по сравнению с контролем

| Показатели                  | Больные (n=27) | Контроль (n=9) | P      |
|-----------------------------|----------------|----------------|--------|
| Сыворотка крови: м моль/л   |                |                |        |
| Глюкоза                     | 4,97 ± 0,76    | 4,22 ± 0,44    | <0,001 |
| мочевина                    | 6,39 ± 0,96    | 2,60 ± 0,86    | <0,001 |
| креатинин                   | 0,14 ± 0,02    | 0,06 ± 0,01    | <0,001 |
| калий                       | 6,03 ± 0,94    | 3,81 ± 0,34    | <0,001 |
| кальций                     | 3,07 ± 0,47    | 2,24 ± 0,09    | <0,001 |
| натрий                      | 173,0 ± 12,49  | 137,22 ± 4,38  | <0,001 |
| магний                      | 0,94 ± 0,25    | 0,77 ± 0,10    | <0,05  |
| фосфаты                     | 2,25 ± 0,51    | 1,58 ± 0,22    | <0,001 |
| мочевая кислота             | 0,48 ± 0,11    | 0,28 ± 0,04    | <0,001 |
| Суточная моча: м моль/сутки |                |                |        |
| кальций                     | 9,34 ± 1,96    | 2,91 ± 0,35    | <0,001 |
| фосфаты                     | 59,44 ± 38,94  | 22,66 ± 7,66   | <0,001 |
| магний                      | 5,09 ± 1,44    | 3,62 ± 0,97    | <0,002 |
| мочевина                    | 409,37 ± 51,30 | 317,89 ± 71,93 | <0,005 |
| мочевая кислота             | 6,70 ± 4,49    | 2,31 ± 0,59    | <0,001 |
| натрий                      | 370,96 ± 22,87 | 100,96 ± 59,11 | <0,001 |
| калий                       | 123,49 ± 41,78 | 52,48 ± 19,45  | <0,001 |
| креатинин                   | 13,13 ± 0,90   | 7,52 ± 0,67    | <0,001 |
| оксалаты                    | 2,87 ± 2,15    | 0,28 ± 0,12    | <0,001 |
| Общая моча: рН              | 6,38 ± 0,79    | 6,50 ± 0,12    | >0,05  |

20,96%, фосфата – на 44,87%, мочевой кислоты – на 61,18%. В суточной моче больных мужчин содержание кальция было достоверно повышено на 245,58%, фосфатов – на 190,77%, магния – на 108,32%, мочевины – на 35,67%, мочевой кислоты – на 280,49%, натрия – на 343,66%, калия – на 123,84%, креатинина – на 34,60% и оксалатов – на 863,36% по сравнению с контролем (таблица 3). рН мочи был достоверно сдвинут в кислую сторону по сравнению с контролем.

У больных до 40 лет по сравнению с показателями контрольной группы достоверно повышенными были содержание сывороточной глюкозы на 18,59%, мочевины – на 158,38%,

креатинина – на 139,88%, калия – на 44,16%, кальция – на 40,54%, натрия – на 27,51%, магния – на 10,75%, фосфата – на 33,77%, мочевой кислоты – на 51,14%. В суточной моче содержание кальция было достоверно повышено на 225,82%, фосфатов – на 189,06%, магния – на 83,27%, мочевины – на 26,18%, мочевой кислоты – на 204,10%, натрия – на 425,03%, калия – на 142,70%, креатинина – на 52,16% и оксалатов – на 983,28% по сравнению с контролем (таблица 4). рН мочи недостоверно отличался по сравнению с контролем.

У пациентов 41-60 лет по сравнению с показателями контрольной группы достоверно повышенными в сыворотке крови были содержа-

Таблица 3

| Показатели обмена веществ у больных мужчин по сравнению с контролем |                  |                   |        |
|---------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|--------|
| Показатели                                                          | Больные (n = 53) | Контроль (n = 21) | P      |
| Сыворотка крови: м моль/л                                           |                  |                   |        |
| Глюкоза                                                             | 4,95 ± 0,53      | 4,32 ± 0,57       | <0,001 |
| мочевина                                                            | 6,29 ± 0,85      | 2,49 ± 0,66       | <0,001 |
| креатинин                                                           | 0,14 ± 0,02      | 0,06 ± 0,01       | <0,001 |
| калий                                                               | 5,43 ± 0,56      | 3,80 ± 0,28       | <0,001 |
| кальций                                                             | 3,09 ± 0,35      | 2,20 ± 0,05       | <0,001 |
| натрий                                                              | 175,89 ± 16,32   | 136,48 ± 4,45     | <0,001 |
| магний                                                              | 0,95 ± 0,32      | 0,78 ± 0,11       | <0,002 |
| фосфаты                                                             | 2,06 ± 0,42      | 1,43 ± 0,24       | <0,001 |
| мочевая кислота                                                     | 0,46 ± 0,14      | 0,28 ± 0,04       | <0,001 |
| Суточная моча: м моль/сутки                                         |                  |                   |        |
| кальций                                                             | 10,04 ± 2,0      | 2,90 ± 0,28       | <0,001 |
| фосфаты                                                             | 57,32 ± 39,67    | 19,71 ± 5,35      | <0,001 |
| магний                                                              | 6,71 ± 2,30      | 3,22 ± 0,90       | <0,001 |
| мочевина                                                            | 463,36 ± 82,87   | 341,52 ± 94,82    | <0,001 |
| мочевая кислота                                                     | 8,33 ± 5,21      | 2,19 ± 0,68       | <0,001 |
| натрий                                                              | 380,98 ± 13,82   | 85,87 ± 64,87     | <0,001 |
| калий                                                               | 122,95 ± 38,09   | 54,93 ± 20,21     | <0,001 |
| креатинин                                                           | 16,86 ± 1,87     | 12,53 ± 2,17      | <0,001 |
| оксалаты                                                            | 3,06 ± 2,18      | 0,32 ± 0,09       | <0,001 |
| Общая моча:                                                         |                  |                   |        |
| pH                                                                  | 6,24 ± 0,77      | 6,52 ± 0,09       | <0,01  |

Таблица 4

| Показатели обмена веществ у больных до 40 лет по сравнению с контролем |                  |                   |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|--------|
| Показатели                                                             | Больные (n = 41) | Контроль (n = 18) | P      |
| Сыворотка крови: м моль/л                                              |                  |                   |        |
| Глюкоза                                                                | 4,83 ± 0,62      | 4,07 ± 0,32       | <0,001 |
| мочевина                                                               | 5,84 ± 0,74      | 2,26 ± 0,51       | <0,001 |
| креатинин                                                              | 0,14 ± 0,02      | 0,06 ± 0,01       | <0,001 |
| калий                                                                  | 5,50 ± 0,88      | 3,82 ± 0,21       | <0,001 |
| кальций                                                                | 3,13 ± 0,41      | 2,23 ± 0,07       | <0,001 |
| натрий                                                                 | 173,98 ± 13,50   | 136,44 ± 4,42     | <0,001 |
| магний                                                                 | 0,85 ± 0,15      | 0,76 ± 0,11       | <0,02  |
| фосфаты                                                                | 2,07 ± 0,44      | 1,55 ± 0,24       | <0,001 |
| мочевая кислота                                                        | 0,43 ± 0,11      | 0,29 ± 0,04       | <0,001 |
| Суточная моча: м моль/сутки                                            |                  |                   |        |
| кальций                                                                | 9,52 ± 1,96      | 2,92 ± 0,27       | <0,001 |
| фосфаты                                                                | 61,67 ± 39,63    | 21,33 ± 6,86      | <0,001 |
| магний                                                                 | 5,66 ± 2,03      | 3,09 ± 0,73       | <0,001 |
| мочевина                                                               | 412,32 ± 66,02   | 326,78 ± 86,55    | <0,001 |
| мочевая кислота                                                        | 6,37 ± 3,94      | 2,09 ± 0,52       | <0,001 |
| натрий                                                                 | 375,37 ± 19,69   | 71,49 ± 48,59     | <0,001 |
| калий                                                                  | 118,71 ± 40,72   | 48,91 ± 17,99     | <0,001 |
| креатинин                                                              | 14,95 ± 2,30     | 9,83 ± 2,47       | <0,001 |
| оксалаты                                                               | 3,02 ± 2,23      | 0,28 ± 0,11       | <0,001 |
| Общая моча:                                                            |                  |                   |        |
| pH                                                                     | 6,41 ± 0,74      | 6,52 ± 0,12       | >0,05  |

Таблица 5

| Показатели обмена веществ у больных 41- 60 лет по сравнению с контролем |                  |                  |        |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|--------|
| Показатели                                                              | Больные (n = 27) | Контроль (n = 6) | P      |
| Сыворотка крови: м моль/л                                               |                  |                  |        |
| Глюкоза                                                                 | 5,03 ± 0,58      | 4,67 ± 0,77      | >0,05  |
| мочевина                                                                | 6,76 ± 0,74      | 2,28 ± 0,44      | <0,001 |
| креатинин                                                               | 0,15 ± 0,02      | 0,06 ± 0,0       | <0,001 |
| калий                                                                   | 5,66 ± 0,58      | 3,75 ± 0,43      | <0,001 |
| кальций                                                                 | 2,99 ± 0,31      | 2,20 ± 0,06      | <0,001 |
| натрий                                                                  | 173,70 ± 17,32   | 137,83 ± 4,71    | <0,001 |
| магний                                                                  | 0,9 ± 0,37       | 0,84 ± 0,10      | >0,05  |
| фосфаты                                                                 | 2,16 ± 0,47      | 1,47 ± 0,20      | <0,001 |
| мочевая кислота                                                         | 0,50 ± 0,13      | 0,28 ± 0,04      | <0,001 |
| Суточная моча: м моль/сутки                                             |                  |                  |        |
| кальций                                                                 | 10,20 ± 1,98     | 2,72 ± 0,16      | <0,001 |
| фосфаты                                                                 | 54,37 ± 39,50    | 17,40 ± 3,26     | <0,001 |
| магний                                                                  | 6,55 ± 2,18      | 2,88 ± 0,54      | <0,001 |
| мочевина                                                                | 467,15 ± 79,64   | 285,67 ± 86,60   | <0,002 |
| мочевая кислота                                                         | 9,25 ± 5,63      | 1,85 ± 0,55      | <0,001 |
| натрий                                                                  | 380,04 ± 15,95   | 75,17 ± 68,28    | <0,001 |
| калий                                                                   | 129,85 ± 35,89   | 51,30 ± 18,53    | <0,001 |
| креатинин                                                               | 16,30 ± 2,32     | 13,22 ± 1,68     | <0,004 |
| оксалаты                                                                | 2,93 ± 1,91      | 0,37 ± 0,08      | <0,001 |
| Общая моча:                                                             |                  |                  |        |
| pH                                                                      | 6,09 ± 0,81      | 6,53 ± 0,05      | <0,01  |

ние мочевины на 195,98%, креатинина – на 136,43%, калия – на 50,83%, кальция – на 36,10%, натрия – на 26,02%, фосфатов – на 47,27%, мочева кислота – на 75,92%. Недостоверными были показатели глюкозы и магния по сравнению с контрольной группой. В суточной моче содержание кальция было достоверно повышено на 275,54%, фосфатов – на 212,50%, магния – на 127,12%, мочевины – на 63,53%, мочево кислоты – на 399,92%, натрия – на 405,59%, калия – на 153,12%, креатинина – на 23,33% и оксалатов – на 701,73% по сравнению с контролем (таблица 5). pH мочи был достоверен, сдвигнут в кислую сторону по сравнению с контролем.

У пациентов старше 60 лет по сравнению с показателями контрольной группы достоверно повышенными в сыворотке крови были содержание глюкозы – на 14,36%, мочевины на 97,39%, креатинина – на 118,39%, калия – на 57,55%, кальция – на 43,45%, натрия – на 32,64%, магния на 51,40%, фосфатов – на 79,40%, мочева кислота – на 85,68%. В суточной моче содержание кальция было достоверно повышено на 223,46%, фосфатов – на 149,67%, магния – на 53,83%, мочевины – на 25,01%, мочево кислоты – на 211,17%, натрия – на 133,93%, калия – на 68,85% и оксалатов – на 838,83%. Уровень креатинина был недостоверно снижен по сравнению с контролем (таблица 6). В общей моче pH достоверно не отличался от контроля.

чался от контроля.

Превышение уровня глюкозы в сыворотке крови отмечено у 92,50% у больных общей группы по сравнению со средними показателями контроля, мочевины, креатинина, калия, кальция, натрия – у 100%, магния – у 65%, фосфатов – у 98,75% и мочево кислоты – у 91,25%. В суточной моче превышение содержания кальция, магния, мочево кислоты, натрия, оксалатов отмечено у 100,00%, мочевины – у 96,25%, фосфатов – у 97,50%, калия и креатинина – у 98,75%. У остальных пациентов содержание указанных показателей было равно или ниже среднего уровня контрольной группы. В общей моче снижение pH было у 32,5% больных.

У больных женщин превышение содержания сывороточной глюкозы отмечено у 85,19%, мочевины, креатинина, калия, кальция и натрия – у 100%, магния – у 74,07%, фосфата и мочево кислоты – у 96,30% пациентов по сравнению с контрольной группой женщин. В суточной моче больных женщин превышение среднего уровня контроля по содержанию кальция, мочевины, мочево кислоты, натрия, калия, креатинина, оксалатов было отмечено у 100% больных, фосфатов и магния – у 96,30% пациентов, а у остальных больных женщин эти показатели были на уровне контроля или ниже его. В общей моче снижение pH было у 37,04% больных.

Таблица 6  
Показатели обмена веществ у больных старше 60 лет по сравнению с контролем

| Показатели                  | Больные (n=12) | Контроль (n=6) | P      |
|-----------------------------|----------------|----------------|--------|
| Сыворотки крови: м моль/л   |                |                |        |
| Глюкоза                     | 5,24 ± 0,58    | 4,58 ± 0,49    | <0,02  |
| мочевина                    | 7,01 ± 0,68    | 3,55 ± 0,53    | <0,00  |
| креатинин                   | 0,16 ± 0,02    | 0,07 ± 0,02    | <0,00  |
| калий                       | 6,01 ± 0,58    | 3,82 ± 0,40    | <0,00  |
| кальций                     | 3,14 ± 0,46    | 2,19 ± 0,05    | <0,00  |
| натрий                      | 180,83 ± 15,03 | 136,33 ± 4,46  | <0,00  |
| магний                      | 1,17 ± 0,34    | 0,78 ± 0,09    | <0,002 |
| фосфаты                     | 2,24 ± 0,51    | 1,25 ± 0,13    | <0,00  |
| мочева кислота              | 0,50 ± 0,15    | 0,27 ± 0,07    | <0,00  |
| Суточная моча: м моль/сутки |                |                |        |
| кальций                     | 9,87 ± 2,21    | 3,05 ± 0,40    | <0,00  |
| фосфаты                     | 53,89 ± 39,10  | 21,58 ± 5,78   | <0,01  |
| магний                      | 7,0 ± 2,41     | 4,55 ± 0,78    | <0,05  |
| мочевина                    | 507,75 ± 55,65 | 406,17 ± 52,36 | <0,003 |
| мочева кислота              | 9,34 ± 5,82    | 3,0 ± 0,49     | <0,003 |
| натрий                      | 379,75 ± 15,92 | 162,33 ± 47,41 | <0,001 |
| калий                       | 123,15 ± 41,58 | 72,93 ± 16,47  | <0,002 |
| креатинин                   | 16,25 ± 2,46   | 12,43 ± 3,76   | <0,05  |
| оксалаты                    | 3,08 ± 2,62    | 0,33 ± 0,07    | <0,004 |
| Общая моча:                 |                |                |        |
| pH                          | 6,32 ± 0,77    | 6,48 ± 0,08    | >0,05  |



У больных мужчин превышение содержания сывороточной мочевины, креатинина, калия, кальция, натрия, фосфата – у 100%, глюкозы – у 86,79%, магния – у 64,15%, мочевой кислоты – у 88,68% пациентов по сравнению с контрольной группой мужчин. В суточной моче больных мужчин превышение среднего уровня контроля по содержанию кальция, фосфатов, магния, мочевой кислоты, натрия, оксалатов было отмечено у 100% больных, мочевины – у 96,23%, калия и креатинина – у 98,11%, а у остальных больных мужчин эти показатели были на уровне контроля или ниже его. В общей моче снижение pH было у 32,5% больных.

У пациентов до 40 лет превышение содержания сывороточной мочевины, креатинина, калия, кальция, натрия отмечено у 100%, глюкозы – у 90,24%, магния – у 60,98%, фосфатов – у 95,12%, мочевой кислоты – у 82,93% пациентов по сравнению с контрольной группой. В суточной моче больных до 40 лет превышение среднего уровня контроля по содержанию кальция, магния, мочевой кислоты, натрия, калия, креатинина, оксалатов было отмечено у 100 % больных, фосфатов – у 97,56%, мочевины – у 95,12%, а у остальных больных эти показатели были на уровне контроля или ниже его. В общей моче снижение pH было у 36,59% больных.

У пациентов 41–60 лет превышение содержания сывороточной мочевины, креатинина, калия, кальция, натрия, фосфата, мочевой кислоты – у 100%, глюкозы – у 62,96%, магния – у 66,67% пациентов по сравнению с контрольной группой аналогичного возраста. В суточной моче больных этой группы превышение среднего уровня контроля по содержанию кальция, фосфатов, магния, мочевины, мочевой кислоты, натрия, калия, оксалатов было отмечено у 100 % больных, креатинина – у 85,19%, а у остальных больных эти показатели были на уровне контроля или ниже его. В общей моче снижение pH было у 25,93% больных.

У больных старше 60 лет превышение содержания сывороточной мочевины, креатинина, калия, кальция, натрия, фосфата отмечено у 100%, глюкозы – у 83,33%, магния и мочевой кислоты – у 91,67% пациентов по сравнению с контрольной группой аналогичного возраста. В суточной моче больных этой группы превы-

шение среднего уровня контроля по содержанию кальция, магния, мочевой кислоты, натрия, креатинина, оксалатов было отмечено у 100% больных, фосфатов и мочевины – у 91,67%, калия – у 83,33%, а у остальных больных эти показатели были на уровне контроля или ниже его. В общей моче снижение pH было у 33,33% больных.

Результаты исследования позволяют заключить, что для больных мочекаменной болезнью характерны выраженная гиперурикемия, повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, урикоурия с колебаниями в обе стороны от контроля.

При изучении суточной мочи у больных обнаружено повышение содержания неорганических фосфатов, натрия, калия и оксалатов. При сопоставлении уровней экскреции камнеобразующих веществ установлено, что у больных уролитиазом можно выделить несколько типов метаболических нарушений, которые имеют неоднородную структуру и характеризуются вовлечением в патологический процесс того или иного литогенного вещества, в основном мочевой кислоты и кальция. Следует подчеркнуть, что нарушения пуринового и кальциевого обмена, выражающиеся в сочетанном изменении сывороточной концентрации мочевой кислоты, почечной экскреции мочевой кислоты и общего кальция, являются характерным признаком для больных мочекаменной болезнью.

### Выводы

1. Для больных уролитиазом характерны изменения метаболизма: в сыворотке крови – содержание глюкозы, мочевины, креатинина, калия, кальция, натрия, магния, фосфата и мочевой кислоты, в суточной моче – содержание кальция, фосфатов, мочевины, мочевой кислоты, натрия, калия, креатинина и оксалатов и изменение pH мочи. Выраженность и направленность обмена указанных веществ зависят от возрастно-половых различий.

2. У больных уролитиазом Республики Йемен по сравнению с контролем в сыворотке крови отмечается достоверное повышение содержания глюкозы, мочевины, креатинина, калия, кальция, натрия, магния, фосфата и мочевой кислоты, в суточной моче – повышение

содержание кальция, фосфатов, мочевины, мочевой кислоты, натрия, калия, креатинина и оксалатов и достоверное снижение pH мочи. Превышение изучаемых показателей в сыворотке крови больных - у 64,15 – 100%, в суточной моче – у 96,23 – 100%, в общей моче – у 32,50% пациентов.

3. У больных уролитиазом женщин по сравнению с контролем достоверно повышенными были все изучаемые показатели сыворотки крови и суточной мочи. Изменения были обнаружены в сыворотке крови у 60,98 – 100%, в суточной моче – у 95,12 – 100%, в общей моче – у 37,04% пациентов.

4. У больных мужчин в сыворотке крови и суточной моче по сравнению с контролем достоверно повышенным было содержание всех показателей, pH мочи был достоверно снижен. Превышение изучаемых параметров в сыворотке крови у пациентов встречалось у – 64,15 – 100%, в суточной моче – у 96,23 – 100%, в общей моче – у 30,19%.

5. У больных до 40 лет по сравнению с контролем достоверно повышенными были все показатели сыворотки крови и суточной мочи. Частота встречаемости превышения изучаемых параметров в сыворотке крови пациентов была у 60,98 – 100%, в суточной моче – у 95,12 – 100%, в общей моче – у 36,59%.

6. У пациентов 41-60 лет достоверно повышенными были все показатели, за исключением глюкозы в сыворотке крови и магния – в сыворотке и суточной моче. pH мочи достоверно снижен по сравнению с контролем. Превышение изучаемых параметров в сыворотке крови пациентов отмечалось у 62,96 – 100%, в суточной моче – у 85,19 – 100%, в общей моче – у 25,93% пациентов.

7. У пациентов старше 60 лет достоверно повышены были все показатели сыворотки крови и суточной мочи, за исключением креатинина в суточной моче. Превышение изучаемых параметров в сыворотке крови пациентов встречалось у 83,33 – 100%, в суточной моче – у 83,33 – 100%, в общей моче – у 33,33% пациентов.

## Литература

1. Левковский Н.С. Нормограммы для расчёта степени насыщения мочи камнеобразующими соединениями // Урология и нефрология. -1991. -№2. -С.28-32.
2. Меньшиков В.В. //Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. М: Медицина, 1987, с. 59-61.
3. Меньшиков В.В. //Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. М: Медицина, 1987, с. 261-264.
4. Серняк П.С., Минасянц Э.З., Саникидзе И.Б. Особенности мочекаменной болезни у шахтеров Донбасса. // Тез. докл. Всесоюзной конф., Донецк, 21-22 мая 1991 г. - Донецк, 1991. -С 219-220.
5. Усов И.Н. Болезни почек // Справочник участкового педиатра, - Минск, 1991. -С.370-385.
6. Asplin J.R. Uric acid stones // Semin. Nephrol. -1996. -Vol. 16, №5-P.412-424.
7. Baselt R.C.: Biological Monitoring Methods for Industrial Chemicals. Davis, CA, Biomedical Pub., 1980. pp 75- 77.
8. Baker P.W., Rofe A.M., Bais R. Idiopathic calcium oxalate urolithiasis and endogenous oxalate production // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci-1996, -Vol.33, №1. -P.39-82.
9. Daudon M., Donsimoni R., Hennequin C. et al. Sex- and age-related composition of 10 617 calculi analyzed infrared spectroscopy // Urol. Res-1995. -Vol. 23, №5-P.319-326.
10. Geider S., Dussol B., Nitsche S. et al. Calcium carbonate crystals promote calcium oxalate crystallization by heterogeneous or epitaxial nucleation: possible involvement in the control of urinary lithogenesis // Calcif. Tissue. Int.-1996. -Vol.59, №1. -P.33-37.
11. Hatch M., Schepers A., Gmnberger I. et al. A retrospective analysis of the metabolic status of formers in the New York City metropolitan areas // N. Y. State. J. Med.-1991. -Vol.91, №5. -P.196-200.
12. Henry J.B. (Ed.): Todd-Sanford-Davidson Clinical diagnosis and management. 6 edition. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1979, 262-263.
13. Ito H., Kotake T., Nomura K. et al. Clinical and biochemical features of uric acid nephrolithiasis // Eur. Urol.-1995. -Vol.27, №4. -P.324-328.
14. Levy F.L., Adams Huet B., Pak C.Y. et al. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol // Am. J. Med.-1995. -Vol.98, №1. -P.50-59.

Поступила 01.10.2004 г.  
Принята в печать 30.12.2004 г.

## ТЕХНОЛОГИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ НЕРВОВ В ОБЛАСТИ ЗАПЯСТЬЯ И НИЖНЕЙ ТРЕТИ ПРЕДПЛЕЧЬЯ

ДЕЙКАЛО В.П.\*, СУХАРЕВ А.А. \*\*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ\*,  
Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра военно – полевой хирургии, Минск\*\**

**Резюме.** В связи с актуальностью проблемы медицинской реабилитации пациентов с сочетанными травмами срединного и (или) локтевого нервов в области запястья и нижней трети предплечья изучена эпидемиология, потеря трудоспособности, объем и качество лечебных мероприятий, отдаленные результаты на всех этапах медицинской реабилитации, а также предложена классификация данных повреждений и их последствий.

Разработанные организационные и усовершенствованные оперативные технологии медицинской реабилитации при различных вариантах сочетанных повреждений стволовых нервов, сухожилий сгибателей, сосудов и их последствиях позволили улучшить функциональные результаты, снизить показатели потери трудоспособности и тем самым уменьшить экономические потери.

**Ключевые слова:** сочетанные повреждения срединного и локтевого нервов, технологии медицинской реабилитации.

**Abstract.** Taking into account the topicality of the medical rehabilitation problem among patients with combined traumas of middle and (or) ulnar nerves in carpus and lower-third forearm regions, the epidemiology, the disability, the volume and quality of treatment measures and remote results at all stages of medical rehabilitation were thoroughly investigated and the classification of these injuries and their consequences was offered.

The developed organizational and perfected operative techniques of medical rehabilitation in cases of combined traumas of trunk nerves, flexor tendons, vessels and their consequences enabled the improvement of functional results, the decrease in disability indices and thereby the reduction of economic losses.

Одно из ведущих мест в структуре повреждений опорно-двигательной системы занимают повреждения кисти и предплечья, которые часто приводят к длительной временной нетрудоспособности или инвалидности в самом активном возрасте [5, 6]. В силу анатомических особенностей травмы ладонной поверхности запястья и нижней трети (н/3) предплечья не редко сопровождаются сочетанными повреж-

дениями срединного и (или) локтевого нервов, сухожилий сгибателей и артерий. Такие многокомпонентные ранения имеют различные варианты сочетаний повреждений разнородных анатомо- функциональных структур и вызывают сложности при проведении мероприятий медицинской реабилитации (МР) [1, 4, 8]. Несмотря на современные достижения хирургии кисти, не снижается количество больных с последствиями повреждений указанных травм в связи с ошибками, допускаемыми при диагностике, оказании первой помощи, проведении первичной хирургической обработки (ПХО) раны и

*Адрес для корреспонденции:* 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии – Дейкало В.П.

последующем лечении [2, 4]. Повреждения срединного и (или) локтевого нервов в сочетании с травмами сухожилий сгибателей пальцев кисти в н/3 предплечья и области запястья приводят к двигательным нарушениям, тяжесть которых значительно усугубляется в застарелых случаях при дефектах сухожилий и нервов, образовании рубцовых блоков и контрактур суставов пальцев кисти [5, 9, 11].

Таким образом, МР пациентов с сочетанными повреждениями нервов в области запястья и н/3 предплечья до настоящего времени представляет актуальную и до конца не решенную проблему [3, 4, 10].

**Цель исследования:** разработать региональные стандарты и технологии медицинской реабилитации пациентов с сочетанными повреждениями нервов в области запястья и н/3 предплечья.

#### Материалы и методы

Основанием для разработки региональных стандартов и технологий медицинской реабилитации пострадавших с сочетанными повреждениями нервов в области запястья и н/3 предплечья явился опыт лечения данного контингента (197 случаев) в условиях клиники травматологии, ортопедии и военно – полевой хирургии (ВПХ) Витебского государственного медицинского университета, 87 больных в клинике ВПХ Белорусского государственного медицинского университета на базе 432 Главного военного клинического госпиталя Министерства обороны Республики Беларусь и анализ проведенных реабилитационных мероприятий (РМ) у 46 пациентов, которые лечились в других лечебно-профилактических организациях Витебской области (контрольная группа). Оценку отдаленных функциональных результатов проводили по индексной схеме [5].

#### Результаты исследования

Анализ обстоятельств травмы и объема оказания помощи позволили установить следующее. Подавляющее большинство сочетанных повреждений нервов в области карпального канала и н/3 предплечья пострадавшие получали, находясь в состоянии алкогольного опьянения (85,3%). В основном это были мужчины в воз-

расте 20 – 55 лет (95%). В 78,4% случаев травма нанесена осколками стекла, в 19,5% - острыми металлическими предметами и др. (2,1%).

В зависимости от места лечения объем и характер помощи при указанных повреждениях различался. Так, объем оказанной помощи во всех случаях, когда лечение больных осуществлялось хирургами в условиях районных учреждений, был недостаточным. У 63,1% потерпевших они ограничивались проведением хирургической обработки раны без восстановления поврежденных структур (при травмах артерий их прошивали или перевязывали), у 20,0%- восстанавливали только сухожилия сгибателя, у 6,3%- концы нерва ошибочно сшивали с поврежденными сухожилиями. В 10,5% случаев при проведении хирургической обработки раны повреждения нервов ими не диагностировались.

Травматологи межрайонных отделений у 46,6% пострадавших проводили оперативное вмешательство в полном объеме, у 20,0% выполняли только шов сухожилий, в остальных случаях (33,4%) поврежденные структуры не восстанавливали.

В ортопедо-травматологических отделениях, расположенных в областном центре, восстановление нервов производили путем наложения эпинеуральных швов. Специалисты в хирургии кисти операции выполняли с использованием микрохирургической техники.

Лечение больных с застарелыми повреждениями нервов проводилось только в условиях областного стационара. Основными причинами застарелых повреждений явились ошибки, допущенные хирургами районных больниц (64,5%), районными и городскими травматологами (25,8%), хирургами и травматологами амбулаторных учреждений (9,7%).

Отдаленные результаты эпинеурального шва локтевого и срединного нервов у травматологов, имевших специальную подготовку по хирургии кисти, оказались достоверно лучше ( $P < 0,001$ ), чем у остальных травматологов. В 78,6% получены хорошие результаты, в 21,4% - удовлетворительные. Соответственно у травматологов без подготовки в хирургии кисти и микрохирургии получены следующие результаты: в 28,5 % случаев хорошие, в 57,1% - удовлетворительные и в каждом четвертом случае

(24,4%) - неудовлетворительные.

У каждого второго (55,5%) пострадавшего после оказания помощи районными хирургами возникали осложнения. У травматологов этот показатель оказался также высоким - 29,7%, у специалистов в хирургии кисти в 4,4 раза ниже - 12,5%. Структура осложнений была следующей: нагноение (31,8%), некроз и расхождение краев раны (13,6%), смешанные контрактуры пальцев (45,4%), рубцовое спяние сухожилий сгибателей в области повреждения (9,2%).

Средний срок временной нетрудоспособности при сочетанных повреждениях срединного и (или) локтевого нервов и сухожилий составил  $85,4 \pm 9,9$  дней.

Всех пострадавших с сочетанными повреждениями срединного и (или) локтевого нервов разделили на два контингента, которые требовали различных подходов при проведении мероприятий медицинской реабилитации:

- больные со свежими (давность травмы не более 3-х суток) и несвежими (от 3 до 21 суток с момента травмы) травмами нервов;

- больные и инвалиды с застарелыми повреждениями нервов, их последствиями и нейрогенными деформациями кисти и пальцев.

Для больных со свежими и несвежими сочетанными повреждениями нервов нами разработаны следующие региональные стандарты.

Минимальный уровень допустимых мероприятий медицинской реабилитации (ММР):

Центральная районная больница (ЦРБ) – ПХО, направление в областное травматологическое (нейрохирургическое) отделение по экстренным показаниям или после заживления раны.

Городские (межрайонные) травматологические отделения - направление в областное травматологическое (нейрохирургическое) отделение по экстренным показаниям или после заживления раны.

Областное травматологическое (нейрохирургическое) отделение – ПХО, шов (пластика) нерва (ов).

Максимальный уровень ММР:

ЦРБ – ПХО, направление в областное травматологическое (нейрохирургическое) отделение по экстренным показаниям или после заживления раны.

Травматологические (нейрохирургичес-

кое) отделения – ПХО, шов (пластика) нерва (ов).

Результаты проведенных ММР оценивали следующим образом. В ЦРБ хорошим считается результат первичного заживления раны и своевременное направление пострадавшего в областной центр. В остальных лечебно – профилактических организациях (ЛПО) критерии результатов следующие:

Хороший результат – восстановление болевой, тактильной и температурной чувствительности в зоне иннервации поврежденного (ых) нерва (ов). Отсутствие двигательных нарушений. Сохранение дискриминационной чувствительности до 2 см.

Удовлетворительный результат – восстановление болевой, тактильной и температурной чувствительности в зоне иннервации поврежденного (ых) нерва (ов). Наличие двигательных нарушений, снижающих функциональную пригодность кисти не более чем на 20% по сравнению со здоровой кистью. Сохранение дискриминационной чувствительности до 4 см.

Неудовлетворительный результат – отсутствие болевой, тактильной, температурной и дискриминационной чувствительности в зоне иннервации поврежденного (ых) нерва (ов). Наличие двигательных нарушений, снижающих функциональную пригодность кисти более чем на 20% по сравнению со здоровой кистью.

Среди контингента с застарелыми повреждениями нервов и их последствиями определили следующие группы:

- 1) пациенты с застарелыми повреждениями нервов, требующие проведения восстановительных операций;

- 2) пациенты после оперативных вмешательств с положительной неврологической динамикой;

- 3) пациенты после оперативных вмешательств с сомнительной неврологической динамикой;

- 4) пациенты с развивающимися и выраженными нейрогенными деформациями кисти и пальцев (НДКП).

МР пациентов с застарелыми повреждениями нервов осуществляется в областном травматологическом или нейрохирургическом отделениях и включает проведение неврилиза и шва (пластику) нерва (ов).

Если у пострадавших сформировалась

нейрогенная деформация кисти, выполняли реконструктивные оперативные вмешательства в областном травматологическом отделении. Проводимые варианты РМ при застарелых повреждениях нервов и НДКП приводятся ниже.

Больные с застарелыми повреждениями нервов, которые нуждались в проведении восстановительных операций на нервных стволах, попадали к специалистам в поздние сроки (через 2-4 месяца с момента травмы), после длительного безуспешного лечения по месту жительства или освидетельствования в медико – реабилитационной экспертной комиссии (МРЭК). В основном это пострадавшие, которым первичная хирургическая обработка раны проводилась в условиях районных хирургических отделений. Причинами застарелых травм нервов в таких случаях являлись диагностические ошибки или погрешности в технике выполнения операции: отказ от восстановления всех поврежденных анатомических образований, восстановление только сухожилий сгибателей, сшивание концов нерва с сухожилиями. В реабилитации данной группы больных определяются следующие периоды:

- 1) Период предоперационной подготовки;
- 2) Операция и послеоперационный период:
  - а) ранний;
  - б) период иммобилизации;
- 3) Постиммобилизационный период;
- 4) Период этапной медикаментозно - функциональной терапии.

Предоперационную подготовку к реконструктивно - восстановительному вмешательству следует проводить в амбулаторных учреждениях. Целью данного периода является подготовка больного и поврежденного сегмента к предстоящей операции. Устранение тугоподвижности в суставах пальцев и кисти – одна из задач предоперационного периода, которая реализуется путем применения лечебной физкультуры, массажа, физиопроцедур (парафин-озокеритовые аппликации, электро- и фонофорез рассасывающих веществ, вихревые ванны). Необходимо также уделить внимание подготовке кожных покровов и психологическому состоянию пациента. Продолжительность этого периода может быть от 3-х до 6 недель.

Оперативное вмешательство проводили под проводниковой анестезией на обескровлен-

ном операционном поле с применением микрохирургической техники.

При повреждениях сухожилий сгибателей пальцев кисти в н/3 предплечья (у пациентов 1 и 3 групп) использовали передний доступ с иссечением старого послеоперационного рубца и вскрытием карпального канала. Первым этапом осуществляли ревизию раны, производили проксимальный и дистальный тенолиз и неврилиз срединного и локтевого нервов с использованием микрохирургической техники. После тенолиза устраняли сгибательную контрактуру II-V пальцев кисти, иссекали периферические концы поврежденных поверхностных сгибателей. Возникший при этом дефект сухожилий глубоких сгибателей пальцев кисти не позволял восстановить их непрерывность. Кроме этого, из-за значительных сроков после травмы наступала ретракция этих мышц и нарушалась их сократительная способность.

В связи с этим для восстановления функции сгибания пальцев кисти в качестве “мотора” использовали длинный лучевой разгибатель кисти (мышца антагонист), дистальный конец которого перемещали с тыльной стороны предплечья через отверстие в межкостной мембране в рану на передней поверхности предплечья. При физиологическом натяжении мышцы подшивали периферический конец длинного лучевого разгибателя кисти к периферическим концам сухожилий глубоких сгибателей II-V пальцев единым блоком с использованием монофильных нитей 3/0 – 4/0. Восстановление срединного и/или локтевого нерва (ов) в этих случаях производили за счет выполнения кабельной аутопластики из n. suralis (у 14 пациентов) с использованием микрохирургической техники по общепринятым принципам. В случае наличия дефекта срединного и локтевого нервов в н/3 предплечья 5 см и более производили пластику только срединного нерва (4 пациентов).

В раннем послеоперационном периоде лечебные мероприятия должны быть направлены на гладкое заживление раны, стимуляцию процессов регенерации нерва, профилактику развития постиммобилизационных контрактур пальцев. С этой целью, параллельно с перевязками раны, можно применять магнито-, УВЧ – терапию, другие процедуры местной физиотерапии. Назначается лечебная физкультура для

свободных от иммобилизации фаланг пальцев, массаж смежных сегментов конечности и медикаментозное лечение: антибиотикотерапия, витаминотерапия, препараты, улучшающие микроциркуляцию. Для восстановления функции сгибания пальцев и профилактики контрактур необходимо применять методы ранней мобилизации пальцев.

После снятия швов и заживления раны (12-14 сутки после операции) иммобилизация кисти и пальцев гипсовой лонгетой продолжается еще в течение 7-10 дней (полный срок иммобилизации - 3 недели). Лечение проводится в амбулаторных условиях, согласно рекомендациям оперирующего хирурга. В этот период в комплекс РМ входят кинезотерапия, физиотерапевтические процедуры, продолжается медикаментозная терапия с целью стимуляции регенерации нерва.

В постиммобилизационном периоде ММР проводятся в полном объеме и направлены на восстановление движений, силовых и координационных параметров кисти, создание оптимальных условий для регенерации нерва. В программу реабилитации желательно включить занятия на аппаратах с биологически обратной связью, трудотерапию, элементы ортезирования. Указанные мероприятия проводятся в течение 3-4 недель.

В межэтапные периоды амбулаторной реабилитации входят курсы медикаментозной терапии (по 10-15 инъекций витаминов группы В, прозерина, 0,5% дибазола), физиолечения, ЛФК, механотерапии. Эти курсы следует проводить 2-3 раза в течение 2,5 – 3-х месяцев.

Пациенты (группа 2) после оперативных вмешательств с положительной симптоматикой регенерации нерва (ов) находятся на одном из периодов МР, которые изложены выше. Освидетельствование в МРЭК продиктовано необходимостью продления сроков ВН. Помощь этим больным была оказана своевременно и в необходимом объеме.

Вопрос о необходимости повторной операции на нерве при отсутствии четких симптомов регенерации (пациенты третьей группы) довольно сложный. Здесь в первую очередь надо учитывать анамнез и условия, в которых оперировался пострадавший. Им показаны курсы этапной амбулаторной реабилитации и на-

блюдение специалиста в хирургии кисти. При отрицательной неврологической динамике и (или) появлении признаков нейрогенной деформации кисти и пальцев (НДКП) показано оперативное вмешательство на нерве и коррекция деформации.

Доказано, что после полного перерыва нерва уже через 4 месяца развиваются значительные дегенеративные изменения собственных мышц кисти и их структура существенно не улучшается после шва или пластики нерва. Выделяют несколько степеней НДКП (пациенты четвертой группы): легкую, среднюю и тяжелую [10]. Выраженность деформации зависит не только от тяжести травмы, но и в значительной мере от продолжительности денервации собственных мышц кисти.

Основными способами коррекции НДКП являются оперативные реконструктивные вмешательства. Их выполняют, когда уже потеряны всякие надежды на успешную реиннервацию мышц после непосредственного вмешательства на нерве. Все методы реконструктивных операций при НДКП разделяют на динамические и стабилизирующие. Динамические операции направлены на восстановление активной функции пальцев, что достигается за счет сухожильно-мышечных транспозиций. Целью стабилизирующих вмешательств является создание постоянного функционально выгодного положения пальцам для выполнения захватов. Применять стабилизирующие операции следует только при отсутствии возможности для проведения сухожильно-мышечных транспозиций.

Для улучшения функции кисти при стойком повреждении срединного нерва оперативное вмешательство должно быть направлено на восстановление ладонного отведения, лучевого приведения и пронацию первого пальца, а также активного сгибания основных фаланг II-III пальцев.

При НДКП после изолированной травмы локтевого нерва хирургическая реконструкция включает коррекцию, улучшающую следующие функциональные компоненты кисти: лучевое приведение и пронацию I пальца; сгибание проксимальных фаланг I, IV-V пальцев; противопоставление и приведение V пальца.

Основные этапы оперативной реконструкции при НДКП после сочетанных повреждений

срединного и локтевого нервов включают: восстановление ладонного отведения, ладонного и лучевого приведения первого пальца; сгибания проксимальных фаланг II-V пальцев; приведение и противопоставление V пальца.

К настоящему моменту различными авторами предложено немалое число оперативных методов, направленных на восстановление оппозиции I пальца, приведения V пальца, коррекцию когтеобразной деформации кисти. Однако нет единого мнения о показаниях, сроках проведения и выборе оптимального способа реконструкции при конкретной деформации кисти. Существующие методы операций пока не нашли широкого применения в лечебных учреждениях нашей республики. Между тем специалисты утверждают, что это технически несложные, высокоэффективные вмешательства, позволяющие в короткие сроки значительно улучшить функцию кисти [3,7,11].

### Заключение

Практическое применение предлагаемой технологии МР пациентов с застарелыми повреждениями нервов предплечья и кисти позволило получить хорошие и удовлетворительные функциональные результаты у 74,32% пострадавших (в контрольной группе только у 46,45%) и снизить сроки временной нетрудоспособности до  $85,47 \pm 9,93$  суток (в контрольной группе средние сроки временной нетрудоспособности –  $106,62 \pm 8,94$ ).

Все пациенты с последствиями повреждений нервов в течение 2-3-х лет должны находиться под диспансерным наблюдением специалистов (врач-реабилитолог МРЭК, специалист в хирургии кисти, ортопед-травматолог).

### Литература

1. Абрамян А.В., Хамраев Ш.Ш. О хирургическом лечении застарелых повреждений периферических нервов предплечья и кисти // Ортопедия, травматология и протезирование. - 1991. - № 6. - С. 14-16.
2. Голобородько С.А. Лечение деформаций кисти при застарелых повреждениях локтевого нерва // Ортопедия, травматология и протезирование. - 1995. - №1. - С. 85-88.
3. Гришин И.Г., Ширяева Г.Н., Полотнянко В.Н. Сухожильно-мышечная транспозиция при лечении последствий травм срединного, локтевого и лучевого нервов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. - 1998. - № 4. - С.23-26.
4. Дейкало В.П. Технология медицинской реабилитации контингента с повреждениями нервов предплечья и кисти // Медико – социальная экспертиза и реабилитация. Вып. 3 (Часть I): Сб. науч.статей. – Мн., 2001. С. 72 – 75.
5. Дейкало В.П. Клинико-статистические аспекты и медицинская реабилитация повреждений кисти.- Витебск, 2003.-125с.
6. Демичев Н. Повреждения нервов кисти и пальцев: хирургические и биологические проблемы// Анналы травматологии и ортопедии.-1997.-№ 2.-С.20-22.
7. Матев И., Банков С. Реабилитация при повреждениях руки.- София: Медицина и физкультура, 1981. – 256 с.
8. Сухарев А.А., Дейкало В.П. Медицинская реабилитация больных с застарелыми повреждениями нервов предплечья и кисти // Актуальные вопросы современной медицины. – Витебск, 2004. – С.204 – 206.
9. Ширяева Г.Н., Кафаров Ф.М. Комбинированное оперативное лечение застарелых повреждений срединного и локтевого нервов // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1990. - № 7. – С. 22-26.
10. Ширяева Г.Н. Лечение деформаций кисти и пальцев при последствиях повреждений срединного и локтевого нервов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22. – М., 1988. – 18 с.
11. Zancolli E.A. Structural and dynamic bases of hand surgery.- Philadelphia, 1979. – 375 p.

Поступила 24.12.2004 г.

Принята в печать 30.12.2004 г.



## ЭКСТРАПЕДИКУЛЯРНАЯ МЕТОДИКА ВВЕДЕНИЯ ВИНТОВ В ГРУДНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА

МАКАРЕВИЧ С.В., САЦКЕВИЧ Д.Г.

*Белорусский НИИ травматологии и ортопедии, г. Минск*

**Резюме.** Основными особенностями, ограничивающими применение стандартной транспедикулярной фиксации в грудном отделе позвоночника, являются: небольшой горизонтальный диаметр корня дуги; отсутствие пространства между стенкой корня дуги и твердой мозговой оболочкой и широкая вариабельность анатомии дорсальных структур позвонков.

С 1995 года в БелНИИТО применяется экстрапедикулярная методика введения винтов в грудном отделе позвоночника. К преимуществам данной 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.

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

**Abstract.** The main features that limit the usage of the standard transpedicular fixation in the thoracic spine are the following: small horizontal diameter of the arch root, lack of space between the wall of the arch root and dura mater of the spinal cord and wide variability of anatomy of the dorsal vertebrae structures.

Since 1995 the BelNIITO has been applying the extrapedicular method of the introduction of screws into the thoracic spine. As the advantages of this technology can be considered the increase of screw stability in the bone, the possibility to use screws of the required parameters irrespective of the size and location of the arch root and the decrease of probability of nerve structures damage.

Повреждения позвоночника и спинного мозга относятся к наиболее тяжелым травмам опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы.

В мировой вертебрологии преобладают хирургические методы лечения пострадавших с нестабильными повреждениями позвоночника. Известно, что наряду с ранней и полноценной декомпрессией спинного мозга одним из основных принципов хирургической технологии является жесткая фиксация поврежденного отдела позвоночника с целью ранней активизации и комплексной реабилитации пациентов.

В последние десятилетия из современных технологий дорсального металлоостеосинтеза

грудного и поясничного отделов позвоночника предпочтение отдается транспедикулярной фиксации (ТПФ), обеспечивающей наиболее прочную стабилизацию [6]. В результате комплексного анализа анатомо-биометрических характеристик позвонков было установлено, что основными особенностями, ограничивающими применение стандартной ТПФ в грудном отделе позвоночника, являются: небольшой горизонтальный диаметр (ширина) корня дуги; незначительное эпидуральное пространство между медиальной стенкой корня дуги и твердой мозговой оболочкой и широкая вариабельность анатомии дорсальных структур позвонков. При определенных ситуациях (половые и этнические различия, гипоплазия дорсальных структур позвонков) даже в нижнегрудном отделе позвоночника ТПФ с использованием стандартных точек и углов введения винтов не всегда техни-

чески выполняема.

С целью снижения интраоперационного риска повреждения винтами стенок корней дуг, а также прямого или дополнительного травмирования спинного мозга, его оболочек, корешков и важных паравертебральных образований некоторыми исследователями были предложены дополнения и незначительные модификации стандартной транспедикулярной технологии Roy-Camille. При этом обязательным условием оставалось проведение винта через корень дуги [8]. Отмечается высокая сложность ТПФ в грудном отделе позвоночника и большой процент неправильной установки винтов, риск неврологических и сосудистых осложнений [3,7]. Развитие вертебральной хирургии способствовало совершенствованию методик, разработке и внедрению в клиническую практику безопасной техники фиксации грудного отдела позвоночника.

Технология дорсальной винтовой фиксации грудного отдела позвоночника должна обеспечивать все этапы хирургического вмешательства (декомпрессию спинного мозга, коррекцию травматической деформации и жесткую фиксацию минимального числа позвоночных сегментов), не уступая по эффективности стандартной методике транспедикулярного металлоосинтеза, и характеризоваться при этом невысоким риском повреждения близлежащих жизненноважных образований. По нашему мнению, наиболее важным условием следует считать расположение винта в теле позвонка латеральнее

позвоночного канала. В результате детального анализа проведенных биометрических исследований грудных сегментов и взаиморасположения костных, внутриканальных и паравертебральных образований была предложена технология экстрапедикулярного введения винтов (ЭПФ), которая применяется в клинической практике Республиканского спинального центра БелНИИТО с 1995 г.

При использовании этой методики (по сравнению с ТПФ) винт устанавливается латеральнее корня дуги (через поперечный отросток и реберно-позвоночное сочленение), следовательно, находится на большем расстоянии от позвоночного канала и фиксируется в 2-3 кортикальных пластинках и губчатой кости тела позвонка. Этим достигается увеличение зоны контакта винта с костью (длины винтового пути) и повышение безопасности предлагаемой техники по сравнению с ТПФ из-за снижения риска повреждения спинного мозга и его оболочек (рис. 1). Учитывая отсутствие ограничения максимального диаметра винта шириной корня дуги (в отличие от стандартной ТПФ), при данной методике возможно применение винтов необходимых параметров.

В результате экспериментальных биомеханических испытаний, проведенных для сравнения транспедикулярного и экстрапедикулярного расположения винтов, было установлено, что между этими технологиями не имеется существенных различий в отношении прочности фиксации [2,4,5].

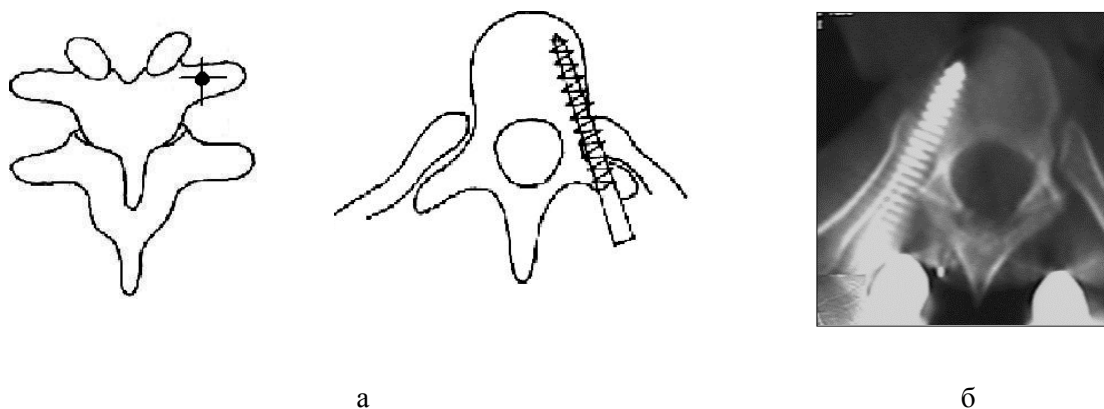


Рис. 1. Экстрапедикулярное введение винта на схеме (а) и компьютерной томографии (КТ) (б).

### **Особенности предоперационной подготовки**

С целью выполнения оптимальной технологии ЭПФ проводится предоперационное планирование на основании рентгенологического исследования, КТ и МРТ. Уточняются параметры зон предстоящего вмешательства на позвоночнике (измерение ширины корня дуги, максимальной длины винтового пути, угла наклона корня дуги и расстояния от остистого отростка до проекции оси корня дуги). На аксиальных КТ сканах и реконструкциях позвоночного канала в необходимых плоскостях устанавливается характер повреждения костных структур, степень и локализация стеноза позвоночного канала, расположение смещенных позвонков (с помощью трехмерной SSD реконструкции). На предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) уточняется характер повреждения, определяется выраженность и локализация сдавления спинного мозга, состояние связочного аппарата и межпозвонковых дисков.

Учитывая необходимость имплантирования в организм титанового фиксатора, обязательно назначается за 30 минут до операции 1 грамм антибиотика цефалоспоринового ряда (II или III поколения) с интраоперационным введением внутривенно каждые 3 часа и последующим использованием в послеоперационном периоде.

### **Техника операции**

Экстрапедикулярная методика фиксации грудного отдела позвоночника осуществляется следующим образом. Положение больного на операционном столе на животе. Вдоль туловища слева и справа укладывают цилиндрические валики для уменьшения внутрибрюшного давления и отсутствия ограничения экскурсии грудной клетки во время операции. Разрез мягких тканей производят по линии остистых отростков на 1-2 сегмента выше и ниже предполагаемого уровня фиксации. Выполняют скелетирование дорсальных отделов грудных позвонков (остистых отростков, дуг, суставных и поперечных отростков до их верхушек) с обеих сторон, производят тщательный гемостаз. Особенно осторожно отделяют паравертебральные мышцы на уровне повреждения для исключения

возможности дополнительного травмирования спинного мозга. Затем с помощью костных щипцов и «пистолетных» выкусывателей осуществляют декомпрессию спинного мозга в необходимом объеме путем выполнения интер-, геми- или ламинэктомии, заднебоковой или циркулярной декомпрессии. При наличии повреждений оболочек спинного мозга производят отмывание детрита, ушивание или пластику дефекта твердой мозговой оболочки. С помощью рычагообразных движений цапками, прикрепленными к остистым отросткам, и изменения положения функционального операционного стола осторожно выполняют устранение имеющегося смещения позвонков для восстановления правильных анатомических взаимоотношений в поврежденных сегментах (интраоперационная репозиция). В дальнейшем производят установку винтов металлоконструкции. Точка введения винта находится на середине поперечного отростка, на расстоянии 15 – 25 мм от остистого отростка (на 10 мм латеральнее стандартной точки Roy-Camille при ТПФ). Для более глубокого расположения имплантата и облегчения укрытия металлоконструкции мягкими тканями частично резецируют дорсальные отделы поперечных отростков. С помощью тонкого шила формируют канал для введения винта на глубину 15 – 20 мм под углом 15 – 30° в горизонтальной плоскости. Подготовку канала завершают после внедрения шила в боковую поверхность тела позвонка на уровне реберно-позвоночного сочленения. Единственным надежным ориентиром, уменьшающим риск повреждения паравертебральных образований, служит головка ребра, поэтому ребро должно ощущаться на всем протяжении канала и располагаться латерально. Введение винтов осуществляют после рентгенологического или ЭОП (электронно-оптический преобразователь) контроля (в боковой проекции) расположения спиц-маркеров. Установленные спицы должны находиться строго в проекции корней дуг и головок ребер. Следует отметить, что интерпретация расположения контрольных спиц должна проводиться тщательным образом, так как в грудном отделе не всегда возможно повторное формирование канала. По этой же причине рекомендуется дополнительно выполнять рентгенологический контроль в переднезадней проекции. При пра-

вильной установке винт проходит через поперечный отросток и реберно-позвоночное сочленение в тело позвонка. Что наиболее существенно, при данной методике возможно использование винтов диаметром 5, 6 или 7 мм и необходимой длины.

В дальнейшем осуществляют монтаж стержневой металлоконструкции, разработанной ГУ БелНИИТО и НП ООО «Медбиотех» (Минск) (Макаревич С.В., Амелеченя А.С.). Данный имплантат сертифицирован министерством здравоохранения Республики Беларусь (регистрационное удостоверение ИМН № ИМ-7.630) и Российской Федерации (регистрационное удостоверение №2000/143) и широко применяется в настоящее время в клинической практике для транспедикулярного металлоостеосинтеза позвоночника [1].

Особенностью установки элементов данной конструкции является необходимость моделирования стержней в соответствии с грудным кифозом и экономной резекции выступающих дорсальных частей поперечных отростков, расположенных между имплантированными винтами. Затем производят необходимую дополнительную коррекцию травматической деформации с помощью репозиционных штанг и манипулирования функциональным операционным столом (аналогично ТПФ), дренирование вакуумной системой и послойное ушивание раны.

### **Особенности послеоперационного ведения**

В послеоперационном периоде с целью контроля качества репозиции позвонков, выполненной декомпрессии спинного мозга и расположения внутрителовых винтов выполняется: обычная рентгенография в стандартных проекциях, КТ и МРТ. По рентгенограммам в боковой проекции определяется расположение винтов имплантата в сагиттальной плоскости: в проекции корня дуги и головки ребра (правильная установка), расположение в корешковом канале или дисковом пространстве (неправильная установка). По полученным КТ изображениям оценивается: расположение винтов металлоконструкции в горизонтальной плоскости (правильная установка, повреждение внутренней стенки

корня дуги, вентральной пластинки тела позвонка, паракорпоральное стояние) и сагиттальная реконструкция позвоночного канала. По данным МРТ исследования определяется наличие или отсутствие сдавления оболочек, состояние спинного мозга и необходимость второго этапа хирургического лечения из переднего доступа.

Расположение экстрапедикулярных винтов по данным КТ и МРТ считается удовлетворительным, если винт проходит через поперечный отросток, реберно-позвоночное (возможно дополнительно через реберно-поперечное) сочленение в тело позвонка и не выступает за пределы вентральной пластинки, при этом допускается повреждение наружной стенки корня дуги. Следует отметить, что при данной методике введения вероятность повреждения париетальной плевры сведена к минимуму, так как головка ребра полностью покрывает винт и препятствует его проникновению в плевральную полость.

При правильном расположении металлоконструкции и отсутствии необходимости второго этапа хирургического лечения (из переднего доступа) активизация больных начинается на 3-4 сутки после операции. Дальнейшая вертикализация и обучение ходьбе с помощью средств дополнительной опоры проводится на 8-10 сутки после операции у больных с частичным нарушением проводимости спинного мозга. Пострадавшие со стойким полным нарушением проводимости спинного мозга переводятся в положение сидя в инвалидной коляске через 2-3 недели после операции при отсутствии осложнений со стороны других органов и систем (застойные пневмонии, пролежни, тромбофлебиты нижних конечностей и инфекция верхних мочевых путей). В случае выполнения операции из переднего доступа активизация и вертикализация больных проводятся через 3-4 недели после второго этапа хирургического лечения.

Иммобилизация позвоночника в послеоперационном периоде проводится полужесткими корсетами больным с частичным нарушением проводимости спинного мозга, жесткими корсетами – при некорректном расположении элементов имплантата и, выполненном вторым

этапом переднем спондилодезе аутоотрансплантатом, в течение 3-6 месяцев после операции.

Медикаментозная терапия послеоперационного периода включает антикоагулянтные (фраксипарин, клексан), сосудорегулирующие (пентоксифиллин, трентал, флекситал), ноотропные (пирацетам, инстенон), антиоксидантные (эмоксипин), регулирующие метаболические процессы (актовегин, сермион), антигипоксанты (диавитол), антибактериальные (цефазолин, цефтриаксон, ципрофлоксацин) препараты и анальгетики (промедол, морфин, трамадол, триган, долак, кетанов) в стандартных дозировках.

Особое внимание в послеоперационном периоде уделяется профилактике трофических нарушений (повороты в постели на 1 сутки после операции каждые 3-4 часа, уход за кожей покрывалами, использование противопролежневых систем); урологических осложнений (своевременная эвакуация мочи, промывание мочевого пузыря растворами антисептиков); застойных явлений со стороны легких (ингаляции лекарственных трав, дыхательная гимнастика); контрактур суставов и атрофии мышц нижних конечностей (массаж, лечебная физкультура, электромиостимуляция).

### **Оптимальные параметры установки внутрителовых винтов в зависимости от уровня**

Как отмечалось ранее, отличительной особенностью грудного отдела позвоночника является широкая вариабельность анатомии его дорсальных структур. В связи с этим, стандартизация точек и углов экстрапедикулярного введения винтов для каждого грудного сегмента не будет информативной. Если же принять во внимание этнические и половые различия, а также встречающуюся гипоплазию дорсальных структур, то указание костных ориентиров расположения точки и определение угла введения для каждого уровня становится невозможным. Основным принципом выбора параметров введения винтов, по нашему мнению, является установление правильного соотношения угла наклона винта и расположения точки введения. При большом горизонтальном угле введения винта должно выбираться большее расстояние от остистого отростка до исходной точки и со-

ответственно наоборот.

На основании изучения результатов послеоперационных КТ и МРТ обследований нами определены оптимальные параметры экстрапедикулярного введения винтов отдельно для средне- и нижнегрудного отделов позвоночника. С помощью КТ и МРТ исследований с учетом коэффициента увеличения проведены измерения основных показателей: горизонтального угла наклона винта, длины винтового пути и расстояния от остистого отростка до точки введения.

#### **1. Среднегрудной отдел позвоночника**

Принимая во внимание полученные средние значения основных показателей, с учетом максимальных и минимальных величин, мы предлагаем следующие оптимальные параметры введения экстрапедикулярных винтов в среднегрудном отделе позвоночника ( $Th_4 - Th_9$ ). Зона исходного места введения винта расположена в верхнелатеральной части поперечного отростка (в горизонтальной плоскости – от середины до латеральной части поперечного отростка, во фронтальной плоскости – от верхнего края поперечного отростка до границы между его верхней и средней третью). Расстояние от остистого отростка до точки введения находится в пределах 20–25 мм. Горизонтальный угол наклона винта составляет 20–30°. Винт проходит через реберно-поперечное и реберно-позвоночное сочленение в тело позвонка. Так же возможно введение только через реберно-позвоночное сочленение (при выборе более медиальной исходной точки). Принимая во внимание естественный кифоз грудного отдела позвоночника и анатомические особенности прикрепления ребра к телу позвонка в среднегрудном отделе (нижняя реберная ямка одного позвонка образует с верхней реберной ямкой нижележащего позвонка полную суставную ямку), необходимо отметить, что в сагиттальной плоскости винт должен иметь некоторый каудальный наклон (10° – 15°), чтобы не произошло его проникновение в дисковое пространство. В случаях биомеханической нецелесообразности каудального наклона винта допускается его введение параллельно верхней замыкательной пластинке тела позвонка. Категорически непозволительно повреждение внутренней стенки корня дуги и вентральной пластинки тела позвон-

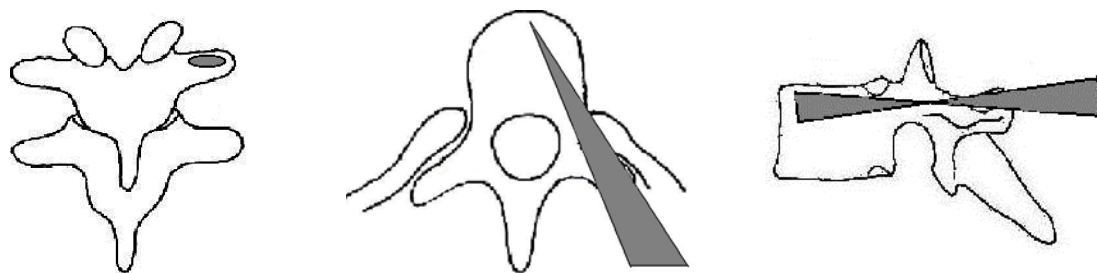


Рис. 2. Зоны введения экстрапедикулярных винтов в среднегрудном отделе позвоночника (схема).  
Объяснение в тексте.

ка. Возможно использование винтов диаметром 5 или 6 мм (рис. 2).

## 2. Нижнегрудной отдел позвоночника

С учетом максимальных и минимальных показателей и средних величин, мы предлагаем следующие оптимальные параметры введения экстрапедикулярных винтов в нижнегрудном отделе позвоночника ( $Th_{10} - Th_{12}$ ). Зона исходного места введения винта расположена на середине поперечного отростка (в горизонтальной плоскости – от середины до медиальной части поперечного отростка, во фронтальной плоскости – от границы между верхней и средней третью поперечного отростка до его середины). Расстояние от остистого отростка до точки введения находится в пределах 15 – 20 мм. Горизонтальный угол наклона винта составляет 15 – 25°. Винт проходит через реберно-позвоночное сочленение в тело позвонка. Принимая во внимание анатомические особенности прикрепления ребра к телу позвонка в нижнегрудном отделе позвоночника (одна полная реберная ямка, расположенная по середине каж-

дой боковой поверхности тела позвонка), в сагиттальной плоскости допускается введение винта под углом 0 – 10° в краниальном или каудальном направлении, в зависимости от конкретной биомеханической ситуации. Возможно использование винтов диаметром 6 или 7 мм (рис. 3).

Как указывалось ранее, предлагаемая нами экстрапедикулярная методика позволяет использовать винты большего диаметра, чем ширина корня дуги. Поэтому, у хирурга может возникнуть желание применить винты максимального диаметра и длины. Однако, не следует забывать о том, что грудные позвонки имеют небольшие размеры и использование длинных винтов может повлечь за собой повреждение вентральной пластинки тела позвонка. Кроме того, данная конвергентная технология предусматривает введение имплантатов под большими трансверзальными (горизонтальными) углами, в результате чего может произойти столкновение длинных винтов, введенных с разных сторон на одном уровне, что не позво-

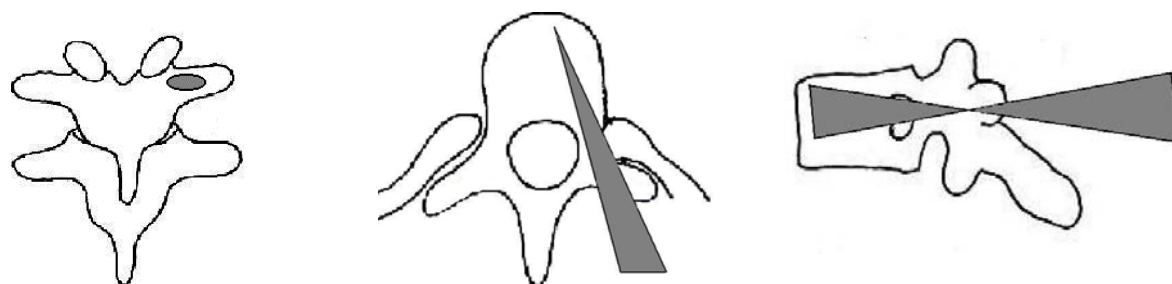


Рис. 3. Зоны введения экстрапедикулярных винтов в нижнегрудном отделе позвоночника (схема).  
Объяснение в тексте.

лит оптимально установить узлы и стержни металлоконструкции. Также, использование винтов с большим диаметром может вызвать повреждение тела позвонка, что наиболее вероятно в краниальных сегментах грудного отдела позвоночника. Таким образом, перед применением экстрапедикулярной методики рекомендуется тщательно изучить анатомические особенности оперируемых сегментов по данным рентгенографии и КТ для определения правильного соотношения размеров костных структур и параметров используемой технологии фиксации.

### Технические ошибки экстрапедикулярной технологии

Описание предложенной нами технологии было бы неполным без отображения вариантов неудовлетворительного расположения экстрапедикулярных винтов и причин, приведших к этому.

Неправильная установка винтов отмечается в следующих случаях.

В горизонтальной плоскости:

1. паракорпоральное расположение (вне тела позвонка);
2. повреждение внутренней стенки корня дуги и внедрение винта в позвоночный канал;
3. выход винта за пределы вентральной пластинки тела позвонка.

В сагиттальной плоскости:

1. повреждение замыкательной пластинки тела позвонка и внедрение винта в дисковое

пространство.

2. прохождение винта через корешковый канал.

Рассмотрим наиболее вероятные причины неправильного введения экстрапедикулярных винтов (рис. 4).

Паракорпоральная ориентация винтов в основном обусловлена следующими обстоятельствами:

- при нормальном угле наклона винта в горизонтальной плоскости выбирается латеральное расположение точки введения (больше 30 мм от остистого отростка);
- при нормальном расположении точки введения выбирается малый угол наклона винта в горизонтальной плоскости (меньше 10 градусов).

Внедрение винтов в позвоночный канал происходит в следующих случаях:

- при нормальном угле наклона винта в горизонтальной плоскости выбирается медиальное расположение точки введения (меньше 10 мм от остистого отростка);
- при нормальном расположении точки введения выбирается большой угол наклона винта в горизонтальной плоскости (больше 30 градусов).

Неправильное введение внутрителовых винтов в горизонтальной плоскости можно объяснить отсутствием или неполноценным рентгенологическим контролем расположения спиц-маркеров в переднезадней проекции, отсутствием дооперационного КТ планирования, а также недостаточным опытом хирурга. Непра-

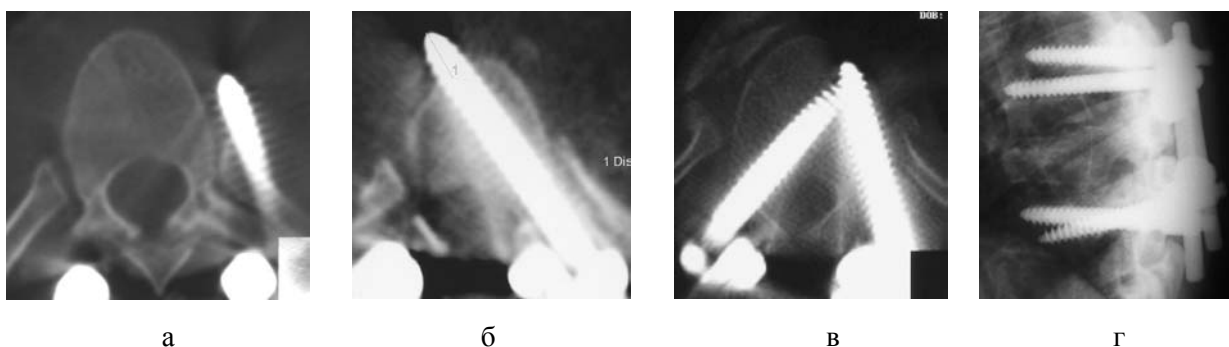


Рис. 4. Основные варианты неправильного расположения экстрапедикулярных винтов на КТ и рентгенограммах:

а – паракорпоральная установка; б – повреждение вентральной пластинки тела позвонка; в – внедрение винта в позвоночный канал; г – расположение винта в дисковом пространстве.

вильное расположение винтов в сагиттальной плоскости объясняется выполнением недостаточного количества интраоперационных ЭОП или рентгенологических контролей, либо низким качеством последних.

### Заключение

Таким образом, к преимуществам экстрапедикулярной технологии винтовой фиксации можно отнести:

- повышение безопасности дорсальной винтовой фиксации грудного отдела позвоночника за счет увеличения расстояния от позвоночного канала до места прохождения винта (снижение потенциального риска повреждения внутриканальных сосудисто-нервных образований);
- возможность применения винтов необходимых параметров (длина и диаметр) независимо от размеров и расположения корня дуги;
- фиксацию винта в 2-3 кортикальных пластинках;
- увеличение длины винтового пути (длины винта в контакте с костью), вследствие чего происходит усиление жесткости фиксации;
- использование при данной технологии широко применяющейся в настоящее время в клинической практике вертебрологии, разработанной в БелНИИТО, транспедикулярной металлоконструкции, что повышает экономическую эффективность предлагаемой методики.

Снижение вероятности неудовлетворительной установки винтов возможно за счет тщательного изучения предоперационных рентгенограмм, интраоперационной пространственной ориентации с учетом травматической деформации и индивидуальных анатомических особенностей строения грудных сегментов, правильного подбора оптимальных точек и углов введения винтов.

Исходя из вышеизложенного, с учетом комплексных данных о биометрических параметрах позвонков, в среднегрудном отделе позвоночника ( $Th_4 - Th_9$ ) нами рекомендуется применение экстрапедикулярной методики введения винтов, в нижнегрудном отделе ( $Th_{10} - Th_{12}$ ) при достаточной ширине корня дуги – транспедикулярная технология, если же индивидуальные параметры позвонков ограничивают воз-

можность ТПФ, то должна использоваться ЭПФ, как менее опасная. В случаях гипоплазии дорсальных структур поясничных позвонков возможно применение экстрапедикулярной методики введения винтов и в этом отделе позвоночника.

Таким образом, предлагаемая экстрапедикулярная фиксация более безопасна по сравнению с традиционной ТПФ при условии строгого соблюдения всех этапов хирургической технологии и может стать альтернативной методикой стабилизации грудного отдела позвоночника при его тяжелых повреждениях.

### Литература

1. Макаревич С.В. Спондилодез универсальным фиксатором грудного и поясничного отделов позвоночника. Пособие для врачей., - Минск, «Юнипак», 2001. – 80 с.
2. 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.
3. Gertzbein S.D., Robbins S.E. Accuracy of pedicular screw placement in vivo // Spine. - 1990. - № 15. - P. 11-14
4. 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.
5. Morgenstern W., Ferguson S. J., Berey S., Orr T.E., Nolte L-P. Posterior thoracic extrapedicular fixation: a biomechanical study // Spine. - 2003. - Vol. 28, № 16. - P. 1829-1835
6. 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
7. Vaccaro A.R., Rizzolo S.J., Balderston R.A., Allardyce T.J., Garfin S.R., Dolinskas C., An H.S. Placement of pedicle screws in the thoracic spine. Part II: An anatomical and radiographic assessment. // J. Bone Joint Surg. - 1995. - Vol. 77-A, № 8. - P. 1200-1206
8. Xu R., Ebraheim N.A., Ou Y., Yeasting R.A. Anatomic considerations of pedicle screw placement in the thoracic spine Roy-Camille technique versus open-lamina technique. // Spine. - 1998. - Vol. 23, № 9. - P. 1065-1068

Поступила 08.12.2004 г.

Принята в печать 30.12.2004 г.



## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА В СТАЦИОНАРЕ

РЕДНЕНКО В.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра военной подготовки и экстремальной медицины*

**Резюме.** Изучена система диагностики терапевтической патологии у лиц призывного возраста в кардиологическом отделении стационара. Установлено, что снижение затрат и повышение эффективности диагностики возможно за счет уменьшения количества дней пребывания призывников в стационаре и оптимизации объема диагностических исследований путем разработки стандарта диагностики для призывного контингента.

**Ключевые слова:** Призывники, диагностика, стандарт, экономическая эффективность.

**Abstract.** The system of diagnosis of therapeutic pathology was studied at the in-patient cardiological department in persons being called up for military service. Cost cutting and enhancement of diagnosis efficiency were determined to be possible due to the shortening of their hospital stay and optimization of diagnostic investigations volume by means of working out diagnosis standard for persons being called up for military service.

Проблема здоровья человека перестала быть чисто медицинской, являясь сегодня одним из основных факторов национальной безопасности государства, боевой готовности его Вооруженных Сил. Состояние обороноспособности страны и боеспособности войск в незначительной степени обусловлено качеством здоровья призывной молодежи.

Проведенный нами ранее анализ динамики заболеваемости юношей 15-17 лет г. Витебска в течение 1999-2003 гг. свидетельствует о стойкой тенденции увеличения их общей заболеваемости (рис. 1) [6]. Кроме этого четко прослеживается динамика повышения удельного веса терапевтической патологии в общей заболеваемости лиц призывного возраста и уменьшение нетерапевтической (рис. 2).

Анализ диаграмм на рис. 1 и 2 приводит нас к выводу, что достоверное увеличение общей заболеваемости юношей 15-17 лет за 5 лет (коэффициент корреляции Спирмена,  $r = 0,9$ ;  $p = 0,037$ ) идет за счет достоверного увеличения терапевтической патологии ( $\chi^2$ -тест,  $p = 0,019$ ). Таким образом, прослеживаемая тенденция выдвигает проблему терапевтической патологии лиц призывного возраста на первый план и требует неотложного решения вопросов ее профилактики, диагностики и лечения.

Рост хронической заболеваемости, ее омоложение затрудняют комплектование войск здоровым и физически крепким пополнением. Позитивное решение данного вопроса находится в прямой зависимости от качества и эффективности межведомственного взаимодействия военных комиссариатов, органов управления здравоохранением, медицинских учреждений [1,8].

Чаще всего причинами необоснованного



Рис. 1. Структура заболеваемости и диспансеризации юношей 15-17 лет в 1999-2003 годах

призыва граждан на военную службу являлись: недостаточное знание врачами-экспертами медико-социальных проблем призывников (30,3%), несоблюдение методик обследования (23,8%), поверхностное изучение врачами-специалистами медицинской документации и недооценка ими имеющихся сведений о состоянии здоровья освидетельствуемых (10,3%) [8].

Основой решения проблемы качества проведения диагностики различной, в том числе терапевтической, патологии должна стать стандартизация в работе лечебных учреждений по диагностике заболеваний у призывного контингента. Соответствующий результат может быть

обеспечен использованием различных диагностических методик, при этом расходы, связанные с их использованием, могут значительно отличаться.

Социальная необходимость развития экономического подхода к медицинскому обеспечению призывного контингента связана прежде всего с развитием рыночных принципов хозяйствования, возрастанием затрат государства на всю систему здравоохранения [7].

По мнению опрошенных руководителей учреждений здравоохранения, занимающихся обследованием и лечением призывников, основными причинами недостатков работы по

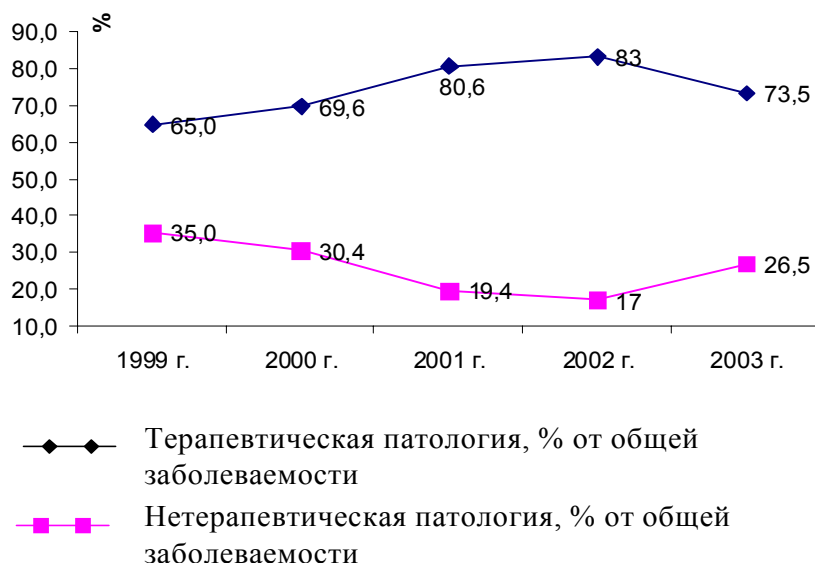


Рис. 2. Динамика терапевтической патологии у юношей 15-17 лет с 1999 по 2003 годы

вопросам медицинского обеспечения подготовки юношей к военной службе являются отсутствие инструктивно-методических документов [9].

С учетом обстоятельств, указанных выше, нами были проведены исследования с целью выяснить клинико-экономическую эффективность системы обследования призывного контингента (юношей 17-27 лет) поступившего в стационарное лечебное учреждение в целях проведения военно-врачебной экспертизы.

### Материалы и методы

На первом этапе был проведен анализ распространенности терапевтической патологии по классам и отдельным болезням среди лиц призывного возраста (юношей 17-27 лет;  $n=1343$ ), поступивших на стационарное обследование в Витебскую областную клиническую больницу (далее ВОКБ) в интересах военно-врачебной экспертизы.

На втором этапе проведен анализ и дана клинико-экономическая характеристика порядка обследования призывников в терапевтических отделениях ВОКБ.

Расчет и анализ числовых характеристик полученных результатов проведен с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica-5 с использованием непараметрических методов статистической обработки.

### Результаты

Медицинское освидетельствование призывников с терапевтической патологией производится в основном только после стационарного обследования [4]. В Витебской области лечебным учреждением, куда направляются для стационарного обследования и лечения призывники с терапевтической патологией (за исключением класса болезней мочеполовой системы), является Витебская областная клиническая больница, имеющая кардиологическое, пульмонологическое, аллергологическое, гематологическое и ревматологическое отделения. В течение 2001 года проводилось наблюдение за всеми призывниками, поступившими в эти отделения.

В аллергологическом отделении прошел лечение и обследование 391 призывник (29,1 %

от общего числа лиц призывного возраста, поступивших на обследование в ВОКБ). В кардиологическом отделении прошли стационарное обследование 578 юношей (43,0%) призывного возраста по классу болезней системы кровообращения.

По классу заболеваний органов дыхания в пульмонологическом отделении находилось 45 призывников, а по классу болезней органов пищеварения – 269. Четыре призывника были признаны здоровыми. Всего – 22,9 %.

В гематологическом отделении все 37 призывников (2,8%) обследовались и лечились по классу болезней крови, кроветворных органов, и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, а в ревматологическом – 29 (2,2%) по классу болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани.

Анализ случаев госпитализации в терапевтические отделения ВОКБ показывает, что призывники составляют 16,0 % от всех пациентов, поступивших на обследование и лечение (рис. 3).

В кардиологическом отделении призывники составили 26,5% всех больных, поступивших на обследование и лечение в это отделение. Особенностью призывного контингента, поступившего в кардиологическое отделение, являлось то, что в лечении они не нуждались. Целью пребывания их в отделении было проведение обследования и уточнение диагноза для военно-врачебной экспертизы и определения годности призывников к военной службе.

Для анализа нами были сформированы группы по признаку «окончательный диагноз»: 1 – артериальная гипертензия и нейроциркуляторная дистония по гипертензивному типу (АГ, НЦД по ГТ); 2 – нейроциркуляторная дистония по смешанному типу (НЦД по СТ); 3 – нейроциркуляторная дистония по кардиальному типу (НЦД по КТ); 4 – симптоматическая артериальная гипертензия, гипоталамический синдром пубертантного периода (ГСПП); 5 – пролапс передней створки митрального клапана 1 ст., дополнительная хорда митрального клапана, регургитация митральная, легочная, трикуспидальная (ППСМК); 6 – врожденный порок сердца (ВПС); 7 – постмиокардитический кардиосклероз (ПМКС). В случае наличия менее 5 сходных диагнозов из числа всех лиц, поступивших на обследование, этот случай был от-

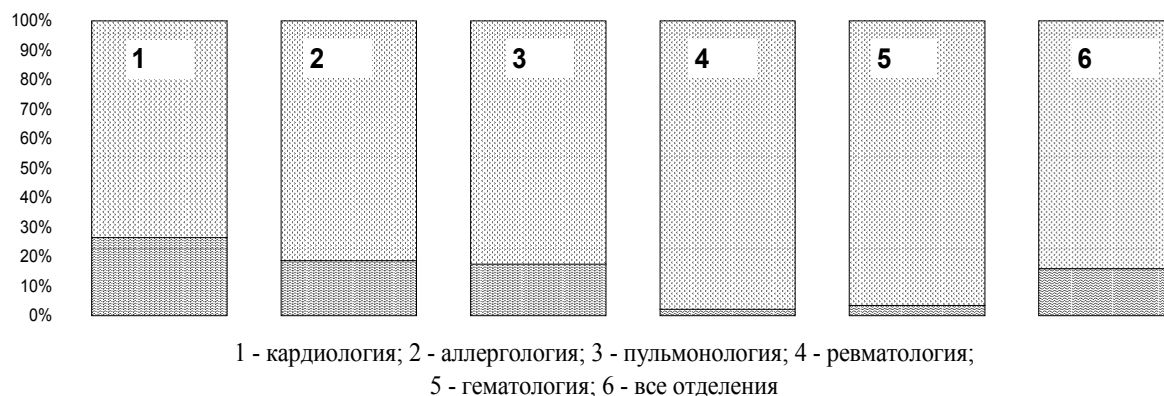


Рис. 3. Соотношение случаев госпитализации призывников и других больных в терапевтические отделения ВОКБ

несен в группу 8 – другие.

Распределение случаев госпитализации с учетом количества койко-дней, проведенных обследуемым с определенным диагнозом, указано в таблице 1.

Для определения зависимости между количеством дней, проведенных призывником в стационаре, и окончательным диагнозом мы провели непараметрический тест для множественных сравнений Краскела-Уоллиса (таблица 2).

При этом из теста мы исключили группу ВПС, так как призывники поступали в стационар с заранее установленным диагнозом, который здесь только подтверждался. Тест показал, что установленный диагноз не зависел от количества дней, проведенных в стационаре ( $\chi^2(7) = 10,26$ ; уровень значимости  $p = 0,1743$ ), т.е. не было различий между всеми вышеуказанными группами.

Медиана количества койко-дней пребывания призывников на обследовании в кардиоло-

гическом отделении составило 6,0, интерквартильный размах (4;7).

Для диагностики терапевтической патологии применялись клинические, инструментальные и лабораторные методы. Для каждого обследуемого количество диагностических манипуляций (сдача крови, мочи, ФКГ, ЭКГ, ЭхоКГ и др.) не превышало 8-11.

Структура прямых затрат на госпитализацию лиц призывного контингента в кардиологическое отделение показана на рис. 4. При этом стоимость диагностических исследований для этого контингента не превышает 21% от всех расходов. Основная масса затрат идет на зарплату рабочим и служащим, оплату коммунальных услуг, услуг связи, транспортных услуг и др. [2, 5].

### Обсуждение

Таким образом, сокращение срока пребывания призывника в стационаре при правильной организации диагностического процесса не

Таблица 1

**Количество случаев госпитализации призывников, с учетом количества койко-дней, в кардиологическое отделение ВОКБ в 2001 году**

| Группа        | Количество койко-дней пребывания в стационаре |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------|-----------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|               | 2                                             | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 |
| АГ, НИЦ по ГТ | 0                                             | 1  | 0  | 2  | 3  | 8  | 2  | 0  | 0  | 0  | 3  | 0  |
| НИЦ по СТ     | 5                                             | 34 | 78 | 21 | 57 | 77 | 54 | 17 | 4  | 2  | 1  | 1  |
| НИЦ по КТ     | 2                                             | 18 | 34 | 9  | 17 | 26 | 14 | 12 | 1  | 1  | 2  | 2  |
| ГСПП          | 0                                             | 2  | 5  | 0  | 2  | 9  | 5  | 4  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| ППСМК         | 0                                             | 5  | 2  | 3  | 0  | 1  | 7  | 1  | 0  | 1  | 0  | 0  |
| ВПС           | 0                                             | 2  | 4  | 2  | 2  | 2  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| ПМКС          | 0                                             | 0  | 0  | 0  | 2  | 3  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Другие        | 0                                             | 0  | 2  | 0  | 1  | 0  | 1  | 0  | 1  | 1  | 0  | 0  |

Таблица 2

**Медиана количества койко-дней, проведенных призывниками  
в кардиологическом отделении ВОКБ в 2001 году**

| Группа        | Медиана   | Нижняя квартиль | Верхняя квартиль |
|---------------|-----------|-----------------|------------------|
|               | Койко-дни |                 |                  |
| АГ, НЦД по ГТ | 7         | 6               | 8                |
| НЦД по СТ     | 6         | 4               | 7                |
| НЦД по КТ     | 6         | 4               | 7                |
| ГСПП          | 7         | 4               | 8                |
| ППСМК         | 6         | 3,5             | 8                |
| ВПС           | 4,5       | 4               | 6                |
| ПМКС          | 7         | 6               | 7                |
| Другие        | 7         | 4               | 10               |

влияет на постановку диагноза, но значительно уменьшает затраты на каждый случай госпитализации.

Наши наблюдения показали, что при правильной организации диагностического процесса и оптимизации перечня диагностических исследований средний срок госпитализации, достаточный для постановки диагноза, может равняться 2-3 дням. При сохраненном объеме диагностических исследований сокращение среднего срока пребывания призывников с 6 до 3 суток привело бы к экономии денежных средств только в кардиологическом отделении ВОКБ при сохранившемся объеме госпитализации призывников до 35 млн. рублей в год (рис. 5).

Еще один путь снижения затрат при об-

следовании призывного контингента в стационарных условиях – это оптимизация перечня и числа диагностических исследований.

Объем диагностических исследований, проводимых призывникам, должен быть регламентированным с клинической и экономической точки зрения путем введения стандарта диагностики лиц призывного возраста в целях военно-врачебной экспертизы.

Наши исследования показали, что в 2001г. для обследования призывников в кардиологическом отделении использовалось 42 диагностических теста (лабораторных и инструментальных). Обращает на себя внимание, что часто пациентам со сходным предварительным и окончательным диагнозом назначались разные исследования.

Внедрение в практику здравоохранения стандартов объемов медицинской помощи призывникам будет способствовать выбору правильной, соответствующей современному развитию медицинской науки и практики, тактики ведения больного с минимальными экономическими затратами.

Применение общих протоколов обследования больных не всегда оправдано в отношении лиц призывного возраста. Эти протоколы используют в основном нозологическую или синдромальную модель пациентов. В отношении к призывникам необходима ситуационная модель пациента, которая могла бы учитывать: клиническую ситуацию (проведение обследования для выявления заболевания лиц призывного возраста); группу заболеваний согласно перечню заболеваний, установленному докумен-



Рис. 4. Структура прямых затрат на госпитализацию призывников в кардиологическое отделение ВОКБ

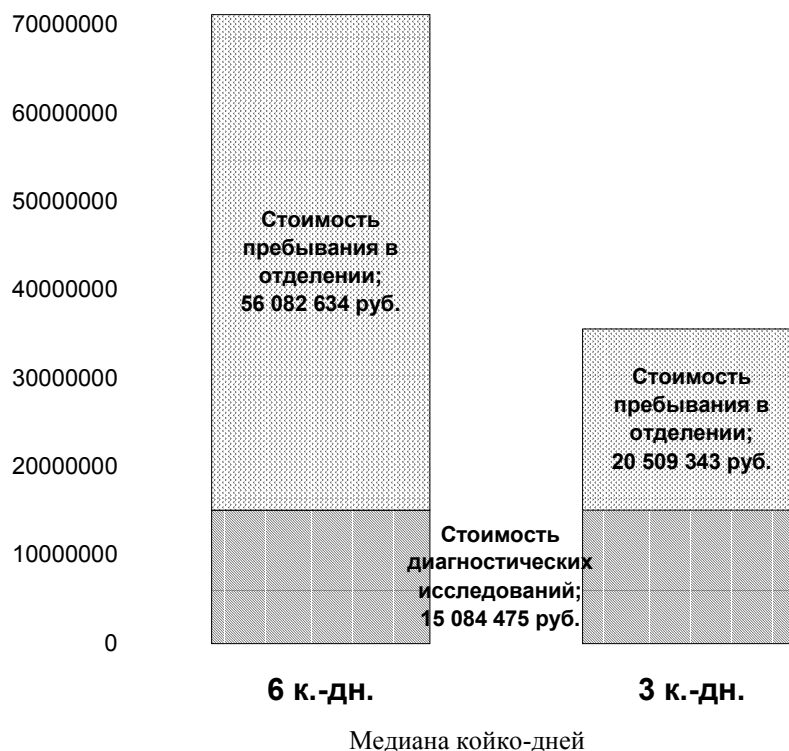


Рис. 5. Влияние медианы койко-дней на стоимость обследования 578 призывников в кардиологическом отделении ВОКБ

тами, регламентирующими военно-врачебную экспертизу; профильность подразделения, учреждения. [3, 4].

Необходимость рассмотрения призывника с учетом ситуационной модели пациента обусловлена следующими субъективными и объективными факторами.

Направление на обследование призывника в ЛПУ Министерства здравоохранения производится врачом призывной комиссии военного комиссариата Министерства обороны. Часто на обследование направляются лица, у которых заболевание находится в стадии ремиссии. Поэтому значительная часть призывников в лечении не нуждаются.

Обследование в специализированном стационаре является последним этапом диагностического поиска, которому предшествовало обследование в амбулаторных условиях либо в стационарах другого уровня (часто неоднократное). Нормативные документы по военно-врачебной экспертизе не подходят дифференцированно к определению выбора способа обследования – амбулаторный, дневной стационар, стационар.

Обследование призывников часто дубли-

руется в различных лечебных учреждениях района, города, области. Не определен минимальный срок проведения обследования и его периодичность при повторном переосвидетельствовании. Не определен протокол с перечнем диагностических исследований для каждой нозологической единицы.

### Закключение

1. Увеличение заболеваемости призывного контингента идет за счет увеличения терапевтической патологии на фоне уменьшения нетерапевтической. Эта тенденция требует неотложного решения вопросов профилактики, диагностики и лечения терапевтической патологии лиц призывного возраста, и в первую очередь оптимизации диагностики терапевтической патологии с учетом клинических, организационных и экономических аспектов.

2. Наибольшее количество призывников поступают на стационарное обследование в лечебные учреждения с заболеваниями системы кровообращения.

3. В кардиологическом отделении ВОКБ диагноз не зависел от количества дней, прове-

денных лицами призывного контингента в стационаре. Сокращение среднего срока пребывания призывника в стационаре при правильной организации диагностического процесса не влияет на постановку диагноза, но значительно уменьшает затраты на каждый случай госпитализации.

4. Объем диагностических исследований, проводимых призывникам, должен быть регламентированным с клинической и экономической точки зрения путем введения стандарта диагностики лиц призывного возраста в целях военно-врачебной экспертизы с учетом всех особенностей призывного контингента.

### Литература

1. Баранов А.А. О проекте целевой Федеральной программы «Здоровый ребенок»// Здоровые дети России в XXI веке. – М., 2000. – С. 27-34.
2. Прейскурант № У-11-85-03 на медицинские услуги, оказываемые учреждениями (подразделениями) Витебской области.
3. Приказ Минздрава РФ от 3 августа 1999 г., № 303 «О введении в действие Отраслевого стандарта «Протоколы ведения больных. Общие требования».
4. Приказ Министра обороны и Министра здравоохранения Республики Беларусь № 369/173 от 12 июня 1998 года «Об утверждении Требований к состоянию здоровья граждан, связанных с военной службой».
5. Приказ Министра финансов и Министра здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении Методического пособия по составлению сметы расходов на содержание больничных организаций» №68/63 от 23 февраля 2000 г.
6. Редненко В.В. Проблемы диагностики терапевтической патологии среди лиц призывного возраста. // Сборник материалов III международной конференции «Медицинское образование XXI века». – Витебск: ВГМУ, 2004. – С. 739-741.
7. Шевченко Ю.Л., Гуров А.Н. Экономика медицинского обеспечения. – СПб.: Наука, 1998. – С. 6-22.
8. Ядчук В.Н., Клепиков А.Н., Ильин А.Г., Токарев В.Д., Тарасов А.А. Медицинское обеспечение подготовки граждан к военной службе. // Воен.-мед. журнал. – 2001. – №3 – С.16-19.
9. Ядчук В.Н., Токарев В.Д., Работкин О.С., Чернова Т.А., Доронина Т.Н., Пашковский Р.Д. Роль и место детских медицинских учреждений в медицинском обеспечении подготовки юношей к военной службе. // Воен.-мед. журнал. – 2003. – №8 – С.4-8.

Поступила 08.12.2004 г.  
Принята в печать 30.12.2004 г.

---

## Издательство Витебского государственного медицинского университета

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

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

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.

## ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ТОКСОКАРОЗА

БЕКИШ Л.Э., СЕМЁНОВ В.М., БЕКИШ В.Л.Я.

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

**Резюме.** Целью работы было обоснование способа комбинированного лечения висцерального токсокароза мебендазолом, ибупрофеном и витаминами С, Е,  $\beta$ -каротином с селеном. Диагноз устанавливали после иммунологического обследования. Одна группа детей (12 больных) получала только мебендазол, другая (20 больных) – мебендазол, ибупрофен и витамины-антиоксиданты с селеном. У больных, получавших комбинированное лечение, по сравнению с первой группой, в 80% случаев происходила нормализация клинических симптомов, снижение уровня эозинофилии, титров специфических антител и исчезновение лимфоцитов с поврежденными хромосомами. У пациентов отмечалось полное излечение в течение 1-2 лет. Таким образом, лечение висцерального токсокароза мебендазолом, ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом с селеном позволяет добиться полного выздоровления больных.

**Ключевые слова:** висцеральный токсокароз, витамины-антиоксиданты, ибупрофен, селен, aberrantные клетки.

**Abstract.** The aim of this study was to prove the way of combined treatment of visceral toxocarosis with mebendazole, ibuprofen, c, e,  $\beta$  vitamins and selenium use. Toxocarosis diagnosis was made after immunological investigation. The first group of patients was treated only with mebendazole and the second group of patients was treated using mebendazole with ibuprofen, antioxidant vitamins and selenium. The patients receiving combined treatment in 80% of cases demonstrated normalization of clinical symptoms, decrease of eosinophile level, titers of specific antibodies and disappearance of lymphocytes with chromosome damages in comparison with the first group. Complete recovery was observed in patients within 1-2 years. Thus, treatment with mebendazole, ibuprofen and vitamin antioxidant complex with selenium allows to achieve complete recovery of visceral toxocarosis patients.

Висцеральный токсокароз относится к редко диагностируемым инвазиям. В 2002 г. в республике официально зарегистрировано 83 случая заболевания, в том числе в Брестской – 68, Витебской – 1, в Гродненской – 6 и Гомельской области – 3 случая [7]. Инвазия не регистрируется по причинам малой эффективности применяемых на практике методов диагностики и недостаточного количества закупаемых специфических иммунодиагностикомов, несовершенства системы учёта в медицинских учреждениях нозоформ, не вошедших в официальный перечень действующего приказа МЗ СССР № 654-89.

*Адрес для корреспонденции:* 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней - Бекиш Л.Э.

Для лечения токсокароза предлагаются диэтилкарбамазин [15, 27], тиабендазол [21, 28], мебендазол [22, 28], альбендазол [12, 15, 26], фенбендазол [20], ивермектин [12, 18], левамизол [12]. Эффективность терапии токсокароза диэтилкарбамазином достигает 70% при частоте побочных явлений в 28% случаев, тиабендазолом - 27-40%, мебендазолом – до 70% при побочных эффектах у 17% больных и альбендазолом эффективность колеблется от 32 до 47% при частоте побочных осложнений у 60% больных [9], в результате чего требуются повторные курсы терапии. Побочные явления могут быть обусловлены не только токсическим действием антигельминтиков, но и реакцией организма на гибель личинок токсокар.

Критериями эффективности лечения вис-



церального токсокароза считаются прогрессивное снижение эозинофилии, регресс клинических проявлений болезни, снижение титров специфических антител до уровня 1:800 и ниже. Исследованиями E. Malafiej, E. Spiewak [23] установлено, что лечение больных токсокарозом альбендазолом сопровождается медленными темпами снижения специфических антител в течение 4-х лет и отмечается не у всех пациентов. Сходные результаты были получены у больных, лечившихся тиабендазолом, у которых снижение уровня антител отмечалось на протяжении 17 месяцев [25]. Исследованиями J.A.Irigoyen и C.J.S. Sanches [21] показано, что при лечении больных тиабендазолом или диэтилкарбамазином при улучшении состояния дыхательного тракта сохраняется длительно высокий уровень антител. D. Sturchler et al. [28] наблюдали группу из 34 пациентов больных токсокарозом, которых лечили тиабендазолом или альбендазолом. Спустя 6-8 месяцев после окончания лечения у них не наблюдалось снижение уровня антител. M. Marczyńska [24] описала группу из 74 детей в возрасте от 1,8 до 15 лет. Наблюдения включали от 0,5 до 5 лет после окончания лечения диэтилкарбамазином. Уровень антител снижался в течение первых 6 месяцев в 23% случаев, в 16% он сначала увеличивался, а затем снижался, а у остальных (61%) не зависел от лечения. На основании этих данных можно заключить, что клинически положительные эффекты лечения токсокароза антигельминтиками не всегда сопровождаются снижением уровня специфических антител или снижение идет медленными темпами и занимает много времени. Определение уровня антител не обеспечивает удовлетворительного критерия эффективности лечения токсокароза.

О.-Я.Л. Бекишем и соавт. [6] установлено, что при экспериментальном токсокарозе повреждается геном как соматических, так и генеративных клеток хозяина. Учитывая негативные последствия применения кортикостероидов при лечении тканевых гельминтозов, О.-Я.Л. Бекишем и соавт. [3, 5] было предложено применять неспецифические противовоспалительные препараты – индометацин, ибупрофен, вольтарен и др. Известно, что при гельминтозах нарушается обеспеченность организма хозяина витаминами С, В<sub>1</sub>, А, Е и др. [2, 4].

Витамины С [19], Е [13], каротиноиды [14] обеспечивают стабильность генома, а селен выполняет роль фактора защиты при повреждении генома человека [17]. Эти витамины обладают антимуtagenным действием [8].

В процессе эволюции у гельминтов сформировались сложные системы, ответственные за синтез свободных радикалов и ферментов защиты от оксидативного стресса. В большинстве случаев структура ферментов-антиоксидантов и выполняемые ими функции у паразитов сходны с таковыми у млекопитающих, что помогает паразитам проникать в организм хозяина и выживать в нём. K.I.A. Davies [16] выделил первичную и вторичную системы антиоксидантной защиты человека. Первая включает антиоксидантные витамины А, С и Е, глутатион, мочевую кислоту, ферменты антиоксидантной защиты. Вторая представлена липолитическими ферментами, протеазами, пептидазами, ДНК-репарирующими ферментами, эндо- и экзонуклеазами, лигазами. Она включается для ликвидации последствий свободнорадикальной атаки при недостаточной эффективности первичной защиты.

Нами [1] в экспериментах на мышах линии СВА было показано, что инвазия личинками токсокар сопровождается нарушением хода свободнорадикальных процессов в семенниках хозяина, что характеризуется увеличением концентраций продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и снижением активности ключевых ферментов антиоксидантной системы (каталазы, супероксиддисмутаза). Нарушение хода свободнорадикальных процессов в гонадах животных при токсокарозе, по-видимому, является одним из ведущих механизмов повреждения наследственного аппарата клеток хозяина. Мебендазол обладает более сильным ларвоцидным действием при лечении токсокароза, чем альбендазол. Однако применение как мебендазола, так и альбендазола не устраняет цитогенетические повреждения генома и нарушения свободнорадикальных процессов в организме хозяина при токсокарозе. Применение одного мебендазола или альбендазола, а также их сочетания с индометацином или с бемитилом при токсокарозе не позволяет полностью защитить геном хозяина и стабилизировать свободноради-

кальные процессы в гонадах заражённых животных. Лечение экспериментального токсокароза мебендазолом в сочетании с бемитилом и комплексом витаминов-антиоксидантов (Е, С и β-каротина) в терапевтических дозах является эффективным способом защиты генома соматических и генеративных клеток хозяина, которое характеризуется снижением числа клеток с микроядрами в костном мозге и семенниках хозяина и нормализацией свободнорадикальных процессов в мужских гонадах до уровня интактного контроля. Максимальным ларвоцидным действием обладает комбинированная терапия экспериментального токсокароза мебендазолом с сочетанием с индометацином и комплексом витаминов-антиоксидантов (Е, С и β-каротин) в терапевтических дозах.

Первостепенной задачей следует считать разработку дополнительных лабораторных анализов, которые должны обеспечить более быструю и надёжную оценку эффективности лечения токсокароза.

### Методы

Клинические испытания проводились на базе Витебской областной инфекционной больницы в 2001-2003 гг. Под наблюдением находилось 32 больных висцеральным токсокарозом (15 мальчиков и 17 девочек) в возрасте от 3 до 14 лет. Основную группу составляли 20 больных в возрасте 8-14 лет (62,5%) и 12 детей в возрасте 3-7 лет (37,5%).

Для оценки эффективности лечения учитывались проявления заболевания: эозинофилия периферической крови, лейкоцитоз, повышенное СОЭ, увеличение размеров печени, рецидивирующая лихорадка, боли в животе, легочной синдром, аллергическая сыпь на кожных покровах. Учитывались структурные изменения хромосом в кариотипах лимфоцитов периферической крови больных [10]. В качестве негативного контроля при проведении цитогенетических анализов использовались данные кариотипов лимфоцитов доноров.

Для лечения висцерального токсокароза использованы мебендазол, витаминный антиоксидантный комплекс «АОК-Se» и ибупрофен, поскольку индометацин противопоказан для детей в возрасте до 14 лет. Выбор витаминного антиоксидантного комплекса «АОК-Se» опре-

делялся наличием в нем, кроме основных витаминов – антиоксидантов, селена, который в форме Se – цистеина является структурным компонентом ряда Se – протеинов, входящих в ферментативное звено антиоксидантной защиты [17]. Одна таблетка «АОК-Se» содержит 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β-каротина и 20 мкг селена.

Больные были разделены на две группы – 12 и 20 человек в каждой. Первая группа получала только мебендазол в течение 2-4 недель по 100 мг 2 раза в день, вторая – сочетанную терапию мебендазолом (100 мг 2 раза в день для возрастных групп 3-7, 8-14 лет и 100 мг 3 раза в день для возрастной группы старше 15 лет) с ибупрофеном (20 мг/кг массы тела в три приёма для возрастной группы 3-7 лет, 1/2 таблетки 4 раза в день для возрастной группы 8-14 лет и 1 таблетка 3 раза в день для возрастной группы старше 15 лет) и витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se» (1/4 таблетки для возрастных групп 3-7, 8-14 лет и 1/2 таблетки для возрастной группы старше 15 лет), который назначали за 2 дня до начала лечения антигельминтиком и затем совместно с ним в течение 2-4 недель. Продолжительность курса лечения определялась исчезновением основных симптомов заболевания и нормализацией сдвигов в кариотипах больных.

### Результаты

Были изучены хромосомные наборы лимфоцитов периферической крови у 32 больных висцеральным токсокарозом (15 мальчиков и 17 девочек). У всех обследованных пациентов установлен рост числа aberrантных клеток в 7,5 раз по сравнению с контрольной группой (доноры). В спектре хромосомных повреждений наблюдались одиночные (64,5%) и парные (35,5%) фрагменты.

Результаты клинических испытаний показали, что при лечении больных висцеральным токсокарозом только мебендазолом нормализация клинических симптомов, а также снижение уровня эозинофилии и титров специфических антител до 1:800 происходили очень медленно. Уровень лимфоцитов с повреждёнными хромосомами через 4 недели после первого курса лечения мебендазолом превышал показатели негативного контроля. У 10 больных лече-

ние оказалось неэффективным и потребовало повторного курса специфической терапии через 3-4 месяца.

При комбинированной терапии мебендазолом с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se» нормализация клинических симптомов, а также снижение уровня эозинофилии и титров специфических антител наблюдались через 3-4 недели у 16 больных (80%). Уровень лимфоцитов с повреждёнными хромосомами через 4 недели у этих больных не отличался от показателей контрольной группы. У пациентов отмечалось полное излечение в течение 1-2 лет. У 4 больных лечение оказалось неэффективным и потребовало повторного курса комбинированной терапии через 3-4 месяца.

На основании клинических результатов лечения больных висцеральным токсокарозом Минздравом Беларуси утверждена следующая схема лечения токсокароза с учётом возраста пациентов [11].

### Обсуждение

Предлагаемый способ лечения висцерального токсокароза существенно отличается от традиционного, при котором терапия проводится только одним антигельминтиком. Он позво-

ляет осуществить заместительную терапию витаминами, которые усиливают антиоксидантные механизмы защиты организма больного. Ибупрофен снижает аллергические проявления инвазии. Комбинированная терапия позволяет добиться положительного результата при лечении у 80% больных. Снижение эффективности предлагаемого способа лечения может быть обусловлена заменой мебендазола его аналогами, не прошедшими клинического испытания в республике, изменением длительности приёма антигельминтика, его дозировки, а также ибупрофена и «АОК-Se».

Поскольку определение уровня антител не может служить критерием эффективности проводимой терапии, нами предлагается в качестве такого критерия использовать нормализацию кариотипа больного (исчезновение aberrантных наборов хромосом).

При проведении комплексной терапии необходимо учитывать индивидуальную чувствительность больных к мебендазолу и ибупрофену. Противопоказаниями являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, нарушение со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, агранулоцитоз), непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, беремен-

| Возрастная группа | Препарат                                       | Дозировка препарата                                                     | Время приема     | Длительность курса |
|-------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|
| 3-7 лет           | Мебендазол в табл. по 100 мг                   | 1 таблетка 2 раза в день                                                | Внутрь после еды | 14-28 дней         |
|                   | Ибупрофен в 2% суспензии или в табл. по 200 мг | 20 мг/кг массы тела в 3 приема в день                                   | Внутрь после еды | 14-28 дней         |
|                   | Витаминный антиоксидантный комплекс в табл.    | Vit. C – 50 мг, Vit. E – 12,5 мг, $\beta$ -каротин – 1,5 мг, Se – 5 мкг | Внутрь после еды | 14-28 дней         |
| 8-14 лет          | Мебендазол в табл. по 100 мг                   | 1 таблетка 2 раза в день                                                | Внутрь после еды | 14-28 дней         |
|                   | Ибупрофен в табл. по 200 мг                    | 1/2 таблетки 4 раза в день                                              | Внутрь после еды | 14-28 дней         |
|                   | Витаминный антиоксидантный комплекс в табл.    | Vit. C – 50 мг, Vit. E – 12,5 мг, $\beta$ -каротин – 1,5 мг, Se – 5 мкг | Внутрь после еды | 14-28 дней         |
| Старше 15 лет     | Мебендазол в табл. по 100 мг                   | 1 таблетка 3 раза в день                                                | Внутрь после еды | 14-28 дней         |
|                   | Ибупрофен в табл. по 200 мг                    | 1 таблетка 3 раза в день                                                | Внутрь после еды | 14-28 дней         |
|                   | Витаминный антиоксидантный комплекс в табл.    | Vit. C – 100 мг, Vit. E – 25 мг, $\beta$ -каротин – 1,5 мг, Se – 10 мкг | Внутрь после еды | 14-28 дней         |

ность в связи с возможным тератогенным действием мебендазола.

### Выводы

1. Предложен способ лечения висцерального токсокароза, который включает назначение мебендазола с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se».

2. Эффективность терапии предлагается оценивать, помимо общепринятых критериев по показателям нормализации кариотипа больного.

### Литература

1. Бекиш Вл.Я., Колмогоров В.И., Бекиш Л.Э. Влияние комбинированной терапии экспериментального токсокароза на состояние генома хозяина и свободнорадикальные процессы в семенниках // Вестник фармации. – 2003. – № 3. – С. 45–51.
2. Бекиш О.-Я.Л. Влияние трихинеллезной инвазии на обмен аскорбиновой кислоты // Здоровоохранение Белоруссии. – 1972. – № 3. – С. 81–82.
3. Бекиш О.-Я.Л. Действие трихинеллезной инвазии и метаболитов трихинелл на хромосомный аппарат соматических клеток человека // Гельминтозоозы – меры борьбы и профилактики. – М.: 1994. – С. 14–16.
4. Бекиш О.-Я.Л., Бухавцова А.Д. Витамины и гельминтозы // Здоровоохранение Белоруссии. – 1964. – № 12. – С. 38–40.
5. 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.
6. 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 // Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук. News of biomedical science. – 2001. – № 2. – С. 70–74.
7. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зооозы, заразные кожные заболевания и инфекции, передаваемые преимущественно половым путем в Республике Беларусь. Информационно - аналитический бюллетень за 2002 г. – Мн.: 2003. – 41 с.
8. Дурнев А.Д., Середин С.Б. Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. – М.: Медицина. – 1998. – 328 с.
9. Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология / Под общей ред. А.Я. Лысенко. Руководство. Женева, ВОЗ: 2002. – 752 с.
10. Мак-Грегори Г., Варли Дж. Методы работы с хромосомами животных. – М.: Мир. – 1986. – 268 с.
11. Способ комбинированного лечения токсокароза, включающего специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию (инструкция по применению). Утв. МЗ Беларуси 7.07.04, рег. № 30-0304. Мн.: 2004.
12. Abdo-Shehada M.N., Herbert I.V. Anthelmintic effect of levamisole, ivermectin, albendazole and fenbendazole on larval *Toxocara canis* infection in mice // Res. Vet. Sci. – 1984. – Vol. 36. – P. 87–91.
13. Clycombe K.J., Meydani S.N. Vitamin E and genome stability // Mutat. Res. Fundament. and Molec. Mech. of Mutagenesis. – 2001. – Vol. 475. – P. 37–45.
14. Collins A.R. Carotenoids and genomic stability // Mutat. Res. Fundam. and Molec. Mech. of Mutagenesis. – 2001. – Vol. 475. – P. 21–28.
15. Cretu C.M., Radulescu S., Popa L., Ristea L.F., Mihailescu P., Ifrim S. Usefulness of specific chemotherapy in human toxocarosis // Acta parasitologica. – 2000. – Vol. 45, № 3. – P. 139.
16. Davies K.J.A. Proteolytic system as secondary antioxidant defenses. In: Cellular antioxidant defense mechanism / Ed. Crow C.K. Boca Raton, FL.: CRC. – 1988. – P. 25–67.
17. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on damage and on cancer // Mutat. Res. Fundam. and Molec. Mechanisms of Mutagenesis. – 2001. – Vol. 475. – P. 123–139.
18. El Nassery S., El Naga I.A., El Temsahy M., Helal S. Evaluation of chemotherapeutic effect of ivermectin on *Toxocara canis*. In vivo and in vitro studies // Acta parasitologica. – 2000. – Vol. 45, № 3. – P. 141.
19. Halliwell B. Vitamin C and genomic stability // Mutat. Res. Fundament. and Molec. Mech. of Mutagenesis. – 2001. – Vol. 475. – P. 29–35.
20. Hrcakova G., Velebny S., Tomasovicova O., Obwaller A. Treatment of larval toxocarosis with fenbendazole incorporated into “stealth” liposomes and glucan // Acta parasitologica. – 2000. – Vol. 45, № 3. – P. 139.
21. Irigoyen J.A., Sanchez C.J.S. Toxocariasis: a cause of hyper IgE and eosinophilia. Invest // Allergol. Clin. Immunol. – 1995. – Vol. 5. – P. 232–234.
22. Jeleva R., Todorov T., Boeva V. Toxocarosis in children: clinical characteristics and therapeutic approach // Acta parasitologica. – 2000. – Vol. 45, № 3. – P. 139–140.
23. Malafiej E., Spiewak E. The significance of the level of antibodies in the evaluation of the effects of treatment of toxocarosis // Wiad. Parazytol. – 2001. – Vol. 47, № 4. – P. 805–810.
24. Marczyńska M. Przebieg kliniczny i leczenie toksokarozy u dzieci // Pol. Merk. Lek. – 1996. – Vol. 6. – P. 377–378.
25. Morris P.D., Katerndahl D.A. Human toxocarosis // Postgraduate Medicine. – 1987. – Vol. 81. – P. 263–267.
26. Pawlowski Z.S. Toxocarosis in humans: treatment dilemma // Acta parasitologica. – 2000. – Vol. 45, № 3. – P. 139.
27. Rasmussen M., Dirdal M., Birkebaek N.H. Covert toxocarosis in child treated with low-dose diethylcarbamazine // Acta Paediatr. – 1993. – Vol. 82. – P. 116–118.
28. Sturchler D., Schubarth P., Gualzata M., Gottstein B., Oetli A. Thiabendazole vs. albendazole in treatment of toxocarosis: a clinical trial // Ann. Trop. Med. Parasitol. – 1989. – Vol. 83. – P. 473–478.

Поступила 10.12.2004 г.

Принята в печать 30.12.2004 г.

© БЕКИШ ВЛ.Я., ДУРНЕВ А.Д., 2004

## ГЕНОТОКСИЧЕСКОЕ И ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕТАБОЛИТОВ ЛИЧИНОК ТОКСОКАР НА СОМАТИЧЕСКИЕ И ГЕНЕРАТИВНЫЕ КЛЕТКИ ХОЗЯИНА\*

БЕКИШ ВЛ.Я.\*, ДУРНЕВ А.Д.\*\*

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра медицинской биологии и общей генетики\*,  
НИИ фармакологии РАМН, лаборатория фармакологии мутагенеза, Москва\*\*

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

**Резюме.** Изучены генотоксическое и цитотоксическое воздействия метаболитов личинок токсокар на клетки костного мозга и семенников инвазированных мышей линии СВА при применении щелочного гель-электрофореза единичных клеток. Установлено, что метаболиты личинок *Toxocara canis* во время инвазии вызывают рост одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной молекулы ДНК, апоптотических клеток в костном мозге и семенниках экспериментальных животных. Генотоксическое воздействие наблюдается в периоды высокой биологической активности паразитов (первичной и повторной миграции личинок в тканях хозяина), а цитотоксическое – на 14 день инвазии. Генотоксическое влияние метаболитов личинок токсокар на соматические и генеративные клетки хозяина усиливается при росте интенсивности инвазии.

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

**Abstract.** The genotoxic and cytotoxic influences of toxocara larvas metabolites on bone marrow and testicles of invasive mice of cba line were investigated with alkaline single cell gel electrophoresis use. It was established, that toxocara canis metabolites caused increase of single-strand breaks, alkali-labile sites of nucleus molecule of DNA, apoptotic cells in bone marrow and testicles of experimental animals. The genotoxic influence was observed in periods of high biological activity of parasites (primary and secondary migrations of larvae in host tissues). The cytotoxic influence was observed on the 14th day of invasion. The genotoxic influence of toxocara larvas metabolites on somatic and generative cells of the host is increased when the invasion intensity grows.

Нами было показано, что белковый соматический продукт из половозрелых токсокар вызывает в лимфоцитах крови доноров рост одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной молекулы ДНК и числа апоптотических клеток при их совместном культивировании *in vitro* [3].

Личинки токсокар во время инвазии способны вызывать рост числа соматических клеток с микроядрами, индуцировать увеличение

уровней микроядродержащих сперматогониев, сперматоцитов и сперматид в семенниках экспериментальных животных, а также способствовать снижению активности сперматогенеза [1, 7, 8]. Цитогенетические изменения в соматических и генеративных клетках хозяина при экспериментальном висцеральном токсокарозе зависят от дозы введенного инвазионного материала при заражении и приходятся на периоды первичной и повторной миграций паразитов в тканях мышей [9]. В связи с этим была поставлена цель изучить возможные генотоксический и цитотоксический эффекты ме-

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

таболитов личинок *Toxosara canis* на клетки костного мозга и семенников инвазированных животных.

### Методы

Исследование проведено на 140 мышам-самцах линии СВА массой 16-18 г, разделенных на четыре группы по 35 животных в каждой. Мышам 1-ой группы (негативный контроль) вводили *per os* 0,2 мл 2% крахмального геля, животных 2-ой – заражали инвазионными яйцами *T. canis* внутрижелудочно в дозе 5, 3-ей – 20 и 4-ой группы 40 яиц/г массы тела [5]. Забой контрольных и зараженных животных (по 5 на срок наблюдения) проводили путем декапитации на 3, 7, 14, 21, 28, 60 и 90-й дни от начала инвазии. У мышей выделяли бедренные кости, семенники и получали из них клеточные суспензии костного мозга и клеток сперматогенеза для щелочного гель-электрофореза единичных клеток по предложенной нами методике [4]. Метод ДНК-комет проводили по N.P. Singh et al. [14] в модификации B. Hellman et al. [12]. Использовались камера с силовой установкой для электрофореза и все химические 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» [13]. В микропрепарате подсчитывалось по 100 клеток, в каждой из которых учитывали «длину хвоста» кометы в пикселях, процент ДНК в «хвосте» и как показатель генотоксического воздействия факторов среды – «момент хвоста», вычисленный из «длины хвоста», умноженной на процент ДНК в «хвосте». Для оценки цитотоксического воздействия метаболитов личинок токсокар в 100 случайно выбранных клетках определяли процент апоптотических. Результаты обрабатывались статистически с использованием программы Excel 2002. Рассчитывалась средняя арифметическая и ее стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Достоверность выявленных различий определяли по t-критерию Стьюдента.

### Результаты

При проведении метода ДНК-комет в клетках костного мозга контрольных животных во время опыта «момент хвоста» варьировал от  $0,10 \pm 0,03$  до  $0,21 \pm 0,09$ , а процент апоптотических клеток – от  $1,60 \pm 0,55$  до  $3,40 \pm 0,65$ .

У зараженных в дозе 5 яиц/г мышей 2-ой группы только на 14-й день инвазии «момент хвоста» клеток костного мозга был выше в 4,6 раза, чем у животных негативного контроля (Рис. 1). В остальные сроки наблюдения иссле-

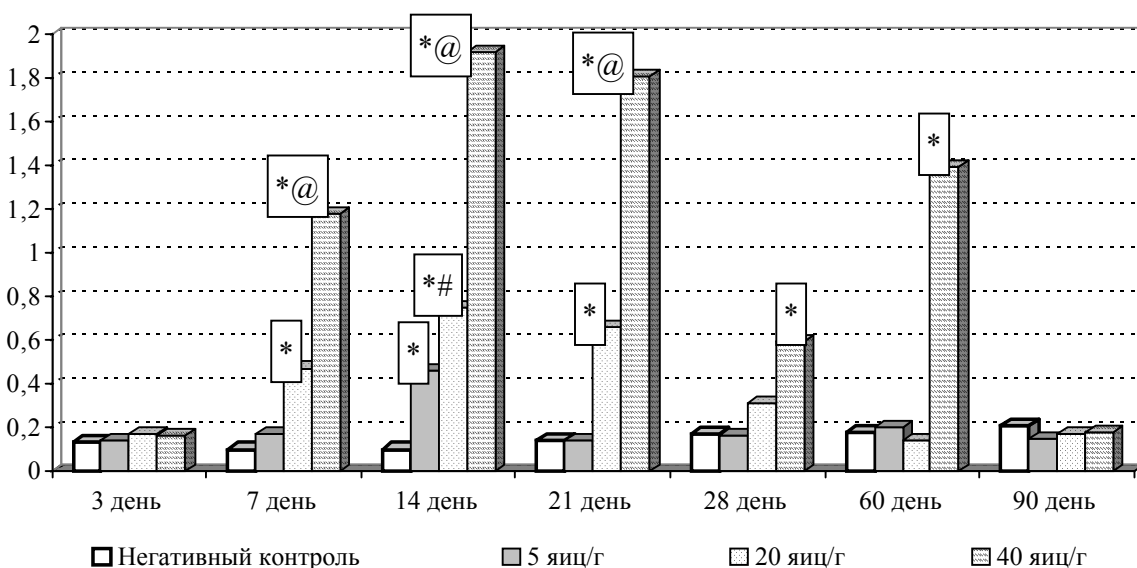


Рис. 1. «Момент хвоста» клеток костного мозга мышей-самцов линии СВА при висцеральном токсокарозе (\* - достоверное отличие от негативного контроля, # - от данных дозы 5 яиц/г, @ - от данных дозы 20 яиц/г при  $P < 0,01-0,05$ ).

дуемые показатели инвазированных животных не отличались от данных незараженных животных.

При увеличении дозы заражения до 20 яиц/г «момент хвоста» клеток костного мозга инвазированных токсокарами животных на 7-й день наблюдения в 4,7 раза превышал уровень контроля. К 14-му дню опыта «момент хвоста» был выше в 7,5 и 1,6 раза соответственно показателем негативного контроля и данным инвазированных животных 2-ой группы. Процент апоптотических клеток в 1,5 раза превышал уровень негативного контроля. На 21-й день наблюдения «момент хвоста» был выше в 4,7 раза показателей интактного контроля, а процент апоптотических клеток достоверно не отличался от контрольного уровня. На 28, 60 и 90-й дни опыта исследуемые показатели у зараженных животных не отличались от данных негативного контроля.

У зараженных в дозе 40 яиц/г массы тела мышей «момент хвоста» клеток костного мозга к 7-му дню инвазии был выше в 4,7 раза по сравнению с негативным контролем и в 2,5 раза превышал этот показатель при дозе 20 яиц/г. На 14-й день наблюдения «момент хвоста» был выше в 7,5 раза по сравнению с интактным контролем и в 2,56 раза – с этим показателем 3-ей

группы. Процент апоптотических клеток в 1,8 раза превышал уровень негативного контроля. К 21-му дню опыта «момент хвоста» был больше в 12,9 и 2,7 раза соответственно по сравнению с данными негативного контроля и животных, зараженных в дозе 20 яиц/г. «Момент хвоста» на 28-й и 60-й дни наблюдения был больше в 3,5 и 7,7 раза соответственно по сравнению с незараженными мышами, а процент апоптотических клеток достоверно не превышал уровень негативного контроля. На 90-й день опыта исследуемые показатели у зараженных животных не отличались от данных негативного контроля.

«Момент хвоста» клеток семенников интактных животных на протяжении опыта варьировал от  $0,43 \pm 0,10$  до  $0,58 \pm 0,13$ , а процент апоптотических клеток – от  $6,60 \pm 0,55$  до  $7,40 \pm 0,55$ .

У мышей, зараженных в дозе 5 яиц/г массы тела в клетках семенников, все исследуемые показатели не отличались от данных негативного контроля на протяжении всех сроков наблюдения (Рис. 2).

В клетках семенников мышей 3-ей группы (доза заражения 20 яиц/г) на 14-й день опыта наблюдалось повышение «момента хвоста» и процента апоптотических клеток в 1,9 и 1,6

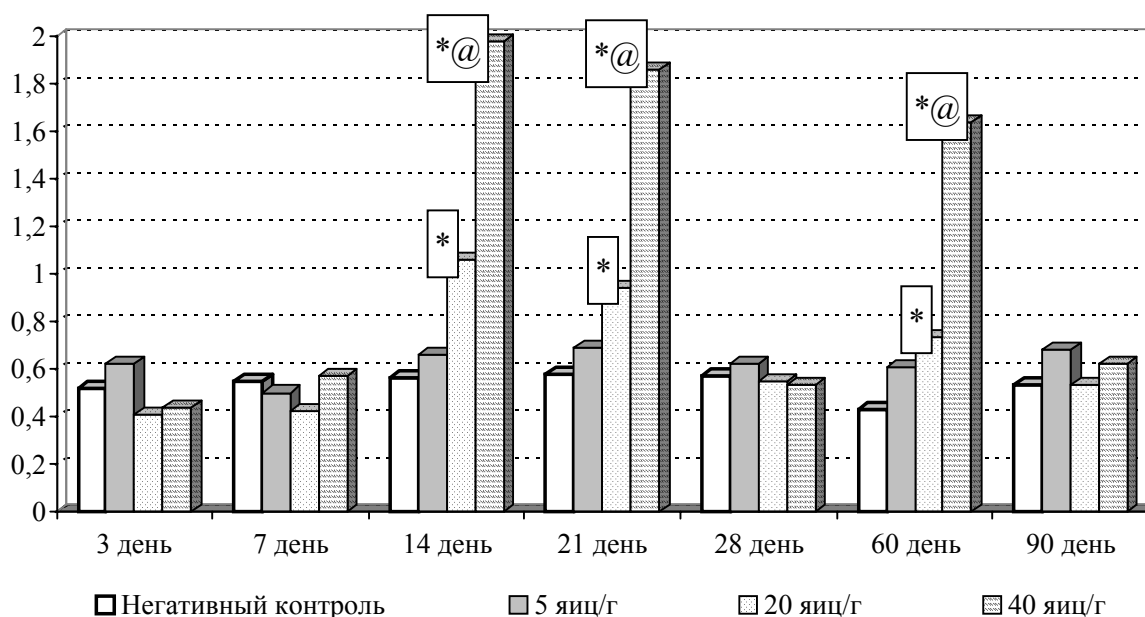


Рис. 2. «Момент хвоста» клеток семенников мышей-самцов линии СВА при висцеральном токсокарозе (\* - достоверное отличие от негативного контроля, @ - от данных дозы 20 яиц/г при  $P < 0,01-0,05$ ).

раза соответственно по сравнению с негативным контролем. К 21-му дню «момент хвоста» клеток семенников зараженных животных был выше в 1,6 раза, чем у интактных мышей. На 60-й день в клетках инвазированных животных «момент хвоста» был выше в 1,7 раза, чем в негативном контроле, а процент апоптотических клеток достоверно не отличался от контрольного уровня. На 28-й и 90-й дни опыта исследуемые показатели у зараженных животных не отличались от данных контроля.

У мышей 4-ой группы (доза заражения 40 яиц/г) на 14-й день опыта наблюдалось повышение «момента хвоста» в 3,5 раза по сравнению с интактным контролем и в 1,9 раза – с аналогичным показателем при дозе 20 яиц/г. Процент апоптотических клеток был выше в 1,4 раза по отношению к негативному контролю. К 21-му дню у животных, зараженных в дозе 40 яиц/г, «момент хвоста» был выше в 3,2 раза по отношению к данным интактных мышей и превышал в 2 раза показатель дозы 20 яиц/г. К 60-му дню «момент хвоста» клеток семенников у животных 4-ой группы был выше в 3,8 раза величин негативного контроля и в 2,2 раза превышал аналогичный показатель мышей 3-ей группы. Процент апоптотических клеток достоверно не отличался от контрольного уровня. На 28-й и 90-й дни опыта исследуемые показатели у зараженных животных не отличались от данных негативного контроля.

### Обсуждение

Установлено, что метаболиты личинок токсокар 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*. Этот эффект зависит от особенностей биологии паразита и наиболее выражен в период активной миграции личинок токсокар по тканям хозяина с 7 по 21 день инвазии. На 28-й день опыта отмечалось отсутствие повреждений ДНК клеток костного мозга мышей при дозах заражения 5, 20 яиц/г и семенников при дозах заражения 5, 20, 40 яиц/г. Данные изменения, по-видимому, были связаны с остано-

вой миграции личинок токсокар по тканям хозяина. К 60-му дню опыта при дозе заражения 40 яиц/г отмечалось возобновление миграции паразитов, которая характеризовалась синхронным возрастанием уровней повреждений ядерной ДНК клеток костного мозга и семенников у инвазированных животных. Генотоксическое влияние токсокарозной инвазии на клетки хозяина зависит от дозы введенного инвазионного материала при заражении икратно достоверно возрастает при ее увеличении. Дозозависимое воздействие четко прослеживалось на росте «момента хвоста» клеток костного мозга в 1,6 - 2,7 раза при увеличении дозы заражения с 5 до 20 и до 40 яиц/г на 14 день наблюдения и с 20 до 40 яиц/г на 7 и 21 дни опыта. Этот эффект наблюдался также в семенниках инвазированных мышей при увеличении дозы заражения с 20 до 40 яиц/г на 14, 21 и 60-й дни опыта.

Личинки токсокар во время инвазии оказывают цитотоксическим воздействием, которое характеризовалось ростом процента апоптотических клеток костного мозга и семенников инвазированных животных при высоких дозах заражения (20 и 40 яиц/г) на 14 день инвазии. Этот эффект не зависел от дозы заражения.

Генотоксические и цитотоксические повреждения клеток костного мозга и семенников мышей, инвазированных личинками токсокар, можно связать с развитием окислительного стресса в организме хозяина при гельминтозах, а также со способностью метаболитов паразитов непосредственно повреждать ядерный аппарат клеток хозяина и стимулировать в них апоптоз [2]. Нами было показано, что при экспериментальном висцеральном токсокарозе на 30-й день инвазии в семенниках мышей отмечается повышение уровней продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты) и снижение активности ферментов – антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза) [6]. Известно, что при висцеральном токсокарозе в гомогенатах мышц мышей-самцов линии BALB/C повышается активность индуцибельной NO - синтазы с 21-го по 70-й дни инвазии [10]. При изучении воздействия соматического и экскреторно-секреторного антигенов *T. canis*, полученных из половозрелых паразитов и личинок второй ста-



дии, на синтез NO и простагландинов E<sub>2</sub> альвеолярными макрофагами крыс было установлено, что оба антигена дозозависимо усиливают высвобождение нитритов и простагландинов E<sub>2</sub> альвеолярными макрофагами [11]. Антиген из тканей *T. canis* проявляет митогенную активность в клетках селезенки мышей и В-лимфоцитах периферической крови человека в концентрациях от 1 до 125 мкг белка на 1 мл культурального содержимого, чем может нарушать нормальный ход митоза и способствовать росту повреждений в наследственном аппарате клеток хозяина [15].

### Выводы

1. Метаболиты личинок токсокар обладают генотоксическим и цитотоксическим воздействиями на соматические и генеративные ткани хозяина, вызывая рост одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной молекулы ДНК, апоптотических клеток в костном мозге и семенниках. Генотоксическое воздействие наблюдается в периоды высокой биологической активности паразитов (первичной и повторной миграции паразитов в тканях хозяина), а цитотоксическое – на 14 день инвазии.

2. Генотоксическое влияние метаболитов личинок токсокар на соматические и генеративные клетки хозяина возрастает при увеличении дозы введенного инвазионного материала при заражении.

### Литература

1. Бекиш Вл.Я. Изменение активности сперматогенеза у мышей линии СВА при экспериментальных гельминтозах // Фунд. науки и достижения клин. медицины и фармации (Тез. докл. 57 науч. сессии ВГМУ). – Витебск, 2002. – С. 5–6.
2. Бекиш Вл.Я., Бекиш О.-Я.Л. Состояние генома хозяина при гельминтозах. – Витебск, Изд. ВГМУ. – 2004. – 218 с.
3. Бекиш Вл.Я., Дурнев А.Д. Генотоксическое и цитотоксическое воздействия белковых соматических продуктов гельминтов на лимфоциты крови доноров *in vitro* // Бюллетень эксп. биол. и медицины. – 2004. – Т. 138, № 8. – С. 198–201.
4. Бекиш Вл.Я., Дурнев А.Д. Повреждения ДНК клеток костного мозга и семенников мышей при экспериментальном трихинеллезе // Бюллетень эксп. биол. и медицины. – 2004. – Т. 138, № 9. – С. 320–323.
5. Бекиш Вл.Я., Бекиш Л.Э., Колмогоров В.И. Экспериментальная модель висцерального токсокароза // Теоретич. и практические вопросы медицины и фармации (Матер. конф. студ. и молодых ученых). – Витебск, 2000. – С. 26–29.
6. Бекиш Вл.Я., Колмогоров В.И., Бекиш Л.Э. Влияние комбинированной терапии экспериментального токсокароза на состояние генома хозяина и свободнорадикальные процессы в семенниках // Вестник фармации. – 2003. – № 3. – С. 45–51.
7. Бекиш Вл.Я., Колмогоров В.И., Побяржин В.В. Микроядерный тест в клетках костного мозга и семенников мышей линии СВА при гельминтозах // Вестник ВГМУ. – Т. 2, № 2. – 2003. – С. 67–72.
8. Колмогоров В.И., Бекиш Вл.Я. Микроядерный тест в клетках семенников мышей линии СВА при экспериментальном токсокарозе // Эпидемиол., диагностика, лечение и профилактика паразит. заболеваний человека (Тр. III Международ. науч. - практич. конф.). – Витебск, 2002. – С. 77–81.
9. Колмогоров В.И., Бекиш Вл.Я. Повреждения генома хозяина при экспериментальном токсокарозе в зависимости от дозы введенного инвазионного материала при заражении // Совр. пробл. общей, мед. и ветерин. паразитологии (Тр. IV Международ. науч. - практич. конф.). – Витебск, 2004. – С. 75–80.
10. Boczon K., Wargin B. Inducible nitric oxide synthase in the muscles of *Trichinella* sp. - infected mice treated with glucocorticoid methyprednisolone // Compr. Parasitol. – 2000. – Vol. 67, № 2. – P. 230–235.
11. Espinoza E., Muro A., Martin M.-M.S., Casanueva P., Perez-Arellano J.L. *Toxocara canis* antigens stimulate the production of nitric oxide and prostaglandin E<sub>2</sub> by rat alveolar macrophages // Parasite Immunol. – 2002. – Vol. 24. – P. 311–319.
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. Konca K., Lankoff A., Banasik A., Lisowska H., Kuszewski T., Gozdz S., Koza Z., Wojcik W. A cross-platform public domain PC image-analysis program for the comet assay // Mutat. Res. (Gen. Toxicol. and Environ. Mutagenesis). – 2003. – Vol. 534. – P. 15–20.
14. 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.
15. Wang M.Q., Jiang H.J., Innoue H., Myozaki M., Yamashita U. B cell mitogenic activity of *Toxocara canis* adult worm antigen // Parasite Immunology. – 1995. – Vol. 17, № 12. – P. 609–615.

Поступила 10.12.2004 г.

Принята в печать 30.12.2004 г.

© ИВАНИЦКИЙ А.М.\*, КИРПИЧЕНКО А.А., 2004

## НЕКОТОРЫЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРАКТОВКИ, СУЩНОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

ИВАНИЦКИЙ А.М.\*, КИРПИЧЕНКО А.А.\*\*

*Институт высшей нервной деятельности и неврологии РАН,  
лаборатория высшей нервной деятельности человека, г. Москва\*,  
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра психиатрии и наркологии\*\**

**Резюме.** В работе с позиций учения о высшей нервной деятельности И.П.Павлова и современных нейрофизиологических трактовок обоснована возможность объяснения патогенетических механизмов различных психических процессов в норме и патологии. Проводится анализ вызванных биоэлектрической активностью потенциалов при различных психопатологических состояниях, а также анализ различных психических процессов с точки зрения МКБ-10 и современных биоэлектрических исследований.

**Ключевые слова:** ВНД, вызванные биоэлектрические потенциалы, психические процессы, норма и патология.

**Abstract.** The possibility to explain pathogenetic mechanisms of different psychic processes in the norm and pathology is substantiated in this article from the positions of I.P. Pavlov's theory about higher nervous activity and modern neurophysiological interpretations. Potentials induced by bioelectric activity in different psychopathological states are analyzed. The analysis of different psychic processes from the standpoint of ICD-10 and modern bioelectric researches is also made.

В настоящее время мало кто может возражать, что анатомо-физиологическим субстратом психической деятельности, человеческой души является головной мозг. Древнегреческие философы указывали, что в организме в печени расположена «черная» душа, душа «мужества» находится в сердце. Обе эти души, по их мнению, объединены «мыслящей» душой, душой разума, локализованной в головном мозге. Следовательно, еще в те времена было известно, что кроме душевных процессов, связанных с деятельностью мозга, существовала также тесная связь психических процессов с фун-

кцией соматических органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы, т.е. было положено начало учения о психосоматическом и соматопсихическом взаимодействии.

Кафедра психиатрии и наркологии в течение более 40 лет проводит исследования данного вопроса с помощью современных нейрофизиологических и психологических методов. В 1946 году, после защиты докторской диссертации, заслуженный деятель науки Республики Беларусь профессор Н.В. Виноградов, ближайший ученик И.П. Павлова, работавший с ним вместе в г. Ленинграде, был избран заведующим кафедрой психиатрии Витебского медицинского института. Ученик профессора Н.В. Виноградова, заслуженный деятель науки Республики Беларусь профессор А.А. Кирпиченко

*Адрес для корреспонденции:* 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии - Кирпиченко А.А.

продолжил данное направление в области психиатрии. Им были организованы Международный симпозиум «Интермозг», Всесоюзная конференция, посвященная пограничным нервно-психическим расстройствам, Витебско-Люблинская конференция по актуальным вопросам психиатрии и I-я Российско-Белорусская конференция по медицинским и социально-психологическим проблемам алкогольной и наркотической зависимостям. В настоящее время существует «Соглашение о сотрудничестве» между Витебским государственным медицинским университетом и Государственным научным Центром социальной и судебной психиатрии имени В.П. Сербского по теме №2 «Наркотические заболевания, сопровождающиеся асоциальным и агрессивным поведением». В рамках этого Соглашения выполняется ряд исследований кафедрой психиатрии и наркологии Витебского государственного медицинского университета. За время работы над указанной проблемой А.М. Иваницкий и А.А. Кирпиченко выступали с научными докладами в Финляндии, Франции, Испании, Греции, Болгарии, Польше, Англии, США, с многочисленными сообщениями в России и Республике Беларусь и др.

Суть проводимых исследований сводится к следующему.

Говоря о взаимовлиянии, взаимодействии физических и психических процессов, необходимо вспомнить классические работы И.М. Сеченова – «Рефлексы головного мозга», В.М. Бехтерева – «Мозг и его деятельность» и особенно исследования высшей нервной деятельности у человека и животных академика И.П. Павлова, его учеников, последователей, обобщенные в известном «20 летнем опыте» и последующих трудах. Являясь выдающимся физиологом, И.П. Павлов не был клиницистом, в то же время он и его сотрудники смогли полученные ими данные в экспериментальных условиях (на собаках) привнести в психиатрическую клинику и объяснить происхождение ряда психопатологических феноменов с точки зрения учения о высшей нервной (условно-рефлекторной) деятельности человека и животных. При этом учитывались качественные особенности человеческой психики. Школой И.П. Павлова были определены патогенетические меха-

низмы при шизофрении. При этом заболевании выявлено развитие хронических гипнотических фазовых состояний, обусловленных «слабостью» корковых клеток. С помощью механизма парадоксальных и ультрапарадоксальных фаз были объяснены явления негативизма, амбивалентности и амбитендентности, диссоциации в эмоционально-волевой сфере, нарушения инстинктивной деятельности и др. Заслуживает внимания объяснения механизмов расстройства восприятия, бредаобразования. Как известно, в основе последних лежат два нейрофизиологических явления: патологическая инертность раздражительного процесса и ультрапарадоксальная фаза. Причем последняя проявляется в виде извратившихся взаимно индуцированных отношений основных нервных процессов (возбуждения и торможения), возникших на фоне запредельного торможения. Объяснены и механизмы возникновения и навязчивых состояний: навязчивые влечения являются результатом развития в коре больших полушарий патологического очага застойного возбуждения, а при навязчивых фобиях возникает лабильность тормозного процесса. После смерти И.П. Павлова специалистами в области психиатрии было продолжено изучение высшей нервной деятельности непосредственно на психически больных людях. Так, А.Г. Иванов-Смоленский, применив речедвигательную методику, развил учение о сигнальных системах человека; Н.В. Виноградов и Н.П. Татаренко, вырабатывая у больных шизофренией сосудистые условные рефлексы, дополнили учение Павлова об охранительном торможении у подобных больных и выдвинули гипотезу о возможности в далеко зашедших случаях хронического заболевания развития у них патологического, «застойного» торможения, которое в процессе терапии надо устранять с помощью шоковых методов лечения. Последнее нашло свое отражение в концепции Н.П. Бехтеревой о возможности развития при хронических патологических процессах в организме вторичного устойчивого патологического состояния, что привело к необходимости проведения в таких случаях мелиористической терапии (терапии улучшения).

Многочисленные подобные исследования и других авторов, позволившие обосновать основные принципы высшей нервной деятельно-

сти (анализ и синтез, детерминизм, приурочивание функции к структуре) и определить с этой точки зрения патогенез различных симптомов психических расстройств. Однако, несмотря на получение в то время (30-е – 60-е годы) определенных научных фактов в данном направлении, все же нейрофизиологическое обоснование нозологической сущности основных психических заболеваний осуществлено не было.

С внедрением в медико-биологические научные исследования электронных технологий и соответствующих суммирующих и усредняющих устройств начался новый этап изучения системной деятельности мозга с попыткой объяснения различных психопатологических знаков на новом методическом уровне. Когда Г. Бергер впервые в 1923 году записал биоэлектрические ответы мозга человека с поверхности кожи головы, он был восхищен своим открытием и надеялся, что, расшифровав компоненты электроэнцефалограммы, он сможет читать мысли человека.

Каково же, по мнению Гесса, было его разочарование, когда он убедился, что биотоки мозга не могут отражать содержание психических процессов, а лишь в определенной степени являются индикаторами функционального состояния мозговых структур. Тем не менее, электроэнцефалография нашла широкое применение в практической психиатрии и неврологии.

В 1962 году У. Даусон впервые записал вызванную биоэлектрическую активность мозга, вызванные биоэлектрические потенциалы у животных, а М. Циганек подобные ответы зарегистрировал с поверхности головы у человека.

Вызванные потенциалы в настоящее время определяются как ответная биоэлектрическая реакция мозга на раздражение рецепторов человека (зрительных, слуховых, тактильных, сенсомоторных и др.), а также проводящих нервных путей. У человека наиболее стабильно регистрируется вызванный биоэлектрический ответ на световую вспышку при расположении активных электродов в затылочной и теменной областях. Вызванные потенциалы являются уникальным феноменом электрофизиологии нервной системы. Они выгодно отличаются от спонтанной электроэнцефалограммы. Имеют

определенную морфологию, состоят из 6-7 положительных и отрицательных колебаний, тесно связаны с предъявляемым стимулом (например, свет), имеют достаточно устойчивый латентный период, являются чувствительными к различным физическим нагрузкам, предъявляемым к испытуемому в процессе исследования. Недостатком является большая индивидуальная вариабельность вызванных потенциалов, поэтому для оценки используются усредненные ответы в результате нескольких наслоений их друг на друга. При этом особенно информативны данные, если амплитудные параметры вызванных потенциалов оцениваются на фоне динамики патологического процесса. Считается, что раннее положительно-отрицательное колебание вызванных потенциалов регистрируется с латентными периодами в течение первых 100 мсек и отражают информацию, поступающую в мозг по специфическим проводящим путям, а остальные, более поздние волны с «пиковой» латентностью от 100 до 350-400 мсек, являются результатом деятельности неспецифических отделов (таламических образований, ретикулярной формации и др.). Клиницистам-психиатрам трудно было бы применить на практике результаты исследований вызванных потенциалов у больных различными психическими заболеваниями, если бы не гипотеза А.М. Иванецкого о различном информационном значении отдельных компонентов вызванных ответов. Он определил, что ранние («специфические») компоненты вызванных ответов отражают информацию о физических параметрах стимулов (вес, цвет, форма, величина и т.д.), а поздние волны – о значении этих раздражителей для организма. Данная гипотеза о двухмерности информационных процессов в последующем А.М. Иванецким была дополнена третьим звеном – принятием решения о целесообразности выполнения того или иного действия. Однако основной остается все же начальная точка зрения.

В нашей клинике в течение более 40 лет осуществляется изучение нейрофизиологических механизмов практически при всех психических заболеваниях. Из многообразных и разноречивых данных наиболее стабильно выделены результаты, полученные у больных шизофренией, генуинной эпилепсией и истерическими расстройствами. Нельзя сказать, что эти дан-

ные специфичны для того или иного заболевания, однако в каждом случае можно говорить о разнообразии патогенетических механизмов при данных страданиях. Так, при шизофрении, всех ее формах и типах течения практически постоянно обнаруживается редукция энергетического потенциала. Амплитудные характеристики поздних волн достоверно снижены по сравнению с контролем, в то время как «специфические» ответы сохраняют свою амплитудную величину, а в ряде случаев даже превосходят норму. Происходит как бы расщепление информационных процессов. Больные успешно воспринимают латентные, дополнительные признаки, их физические параметры, и в то же время не происходит адекватной эмоциональной реакции и правильно не определяется значение этих сигналов для организма.

У больных эпилепсией иная картина. По сравнению со здоровыми людьми у них наблюдается увеличение как ранних, так и поздних волн вызванных ответов, т.е. повышается восприятие обоих видов информации. Вполне понятно, что возможно в связи с этим больные эпилепсией тщательно детализируют окружающую действительность и относятся к ней с повышенной значимостью.

При истерии ранние компоненты редуцированы, а поздние по сравнению с нормой увеличены. Это может быть связано с тем, что при этом заболевании больные выборочно воспринимают отдельные свойства окружающей среды (например, цвет ткани, форма одежды, определенные мелодии и др.), относясь к ним с чрезвычайной эмоциональной значимостью.

Таким образом, можно сказать, что шизофрения, эпилепсия и истерия обладают различными патогенетическими механизмами, чем косвенно подтверждается их нозологическая самостоятельность. Нейрофизиологический механизм при других заболеваниях крайне разнообразен, что говорит о сложности разграничения отдельных нозологических форм и взаимозависимости синдромальных проявлений при определении электрофизиологических феноменов.

Например, у больных с наркоманической и энцефалопатической стадиями алкогольной зависимости также наблюдается угнетение амплитуды показателей вызванных потенциалов,

однако при воздействии эмоционально окрашенных словесных сигналов у них можно достоверно увеличить волны ранних и ослабить поздних компонентов. Это может говорить о существовании у больных резервных возможностях организма и последующем выздоровлении их при адекватных стрессовых эмоциональных и психотерапевтических воздействиях.

Естественнонаучный подход к пониманию психической деятельности позволил раскрыть ряд нейрофизиологических механизмов функционирования мозга и уровней обеспечения информационных процессов. Однако используемые при этом понятия «бессознательное» и «неосознаваемое» нередко употребляются в качестве синонимов для определения психических процессов, реализация которых осуществляется без участия сознания. Практика клинических наблюдений и данные нейрофизиологических исследований позволяют поставить вопрос о необходимости дифференциации этих состояний, так как каждое из них имеет специфические проявления.

К бессознательным состояниям клинически относят состояния выключения (оглушения), помрачения (делириозные, онейроидные, аментивные) и сужения (сумеречные расстройства сознания), при которых наблюдаются определенные нарушения психической деятельности, возникающие под воздействием экзогенных или эндогенных патологических факторов.

К неосознаваемым психическим процессам относится большая группа врожденных (инстинктивных) реакций, приобретенных автоматизированных навыков, установочных и стереотипных действий, реализация которых происходит в безотчетной, явно не представленной в сознании форме.

В процессе инсулинокоматозного выключения сознания наблюдалась по мере нарастания выключения сознания от оглушения к коме прогрессирующая редукция вызванных потенциалов вплоть до невозможности выделения его амплитудно-временных показателей из спонтанной биоэлектрической активности при коме.

При регистрации медленноволновых процессов обнаружено, что в ходе выключения сознания деформируется также и конфигурация условно негативной волны (УНВ), которая расщепляется на отдельные высокоамплитудные

колебания. Однако даже в коматозном состоянии представлялось возможным определить некоторую сохранность общего рисунка УНВ, а непосредственно после выхода из коматозного состояния происходило определенное восстановление параметров УНВ.

Полученные данные позволяют считать, что и в коматозном состоянии между некоторыми мозговыми структурами сохраняются относительно устойчивые функциональные связи. О сохранности ранее сформированных структурно-функциональных связей говорит и тот факт, что даже после проведения курса инсулинокоматозного лечения имевшаяся психопатологическая структура полностью не разрушается.

Простое, легкой степени алкогольное опьянение, при котором наблюдается обнубияция сознания, сопровождалось снижением амплитуды и увеличением латентного периода вызванных потенциалов. Зарегистрированные при этом амплитудно-временные характеристики УНВ указывают и на то, что процессы условно-рефлекторной деятельности также становятся огрубленными, менее дифференцированными.

Основной особенностью вызванных потенциалов больных в сумеречном расстройстве сознания была многокомпонентность вызванного ответа, которая проявлялась расщеплением отдельных волн на несколько составляющих, большая вариабельность латентных периодов с увеличением или уменьшением ряда волн. Отмеченная особенность вызванных потенциалов, полученная в этой группе больных, может, по нашему мнению, отражать основную особенность сумеречного расстройства сознания, выражающуюся в том, что у них происходит сужение поля сознания с фрагментарностью восприятия и некоторой способностью к синтезу, что позволяет таким больным обнаруживать определенную ориентировку в окружающем, совершая при этом относительно адекватные автоматизированные действия. Клинически указанное состояние в наибольшей степени проявляется в явлениях сомнамбулизма.

Регистрация вызванных потенциалов у больных в гипнотическом состоянии показала, что амплитуда волн и компонентов вызванных потенциалов также была ниже контрольной, а

латентное время их возникновения было увеличенным, свидетельствуя тем самым, что и в гипнозе активность систем мозга, обеспечивающих наиболее точное реагирование на внешние стимулы, находится в состоянии блокады. Внушение в гипнотическом состоянии затруднения выполнения заданных движений проводило к значительному снижению амплитуды УНВ и к соответствующему уменьшению площади, ограничиваемой волной ожидания. При внушении двигательной активности амплитуда негативного отклонения значительно увеличилась, превосходя по своим показателям такую, зарегистрированную в бодрствующем состоянии.

Полученные в этих ситуациях результаты наиболее полно согласуются с точкой зрения И.П. Павлова на гипноз как на процесс частичной блокады поступающей информации с наличием изолированных пунктов избирательно повышенной активности, через воздействие, на которые происходит реализация внушения.

Таким образом, полученные результаты показали, что в параметрах и динамике вызванной биоэлектрической активности, регистрируемой в виде вызванных потенциалов и условно негативной волны, находят определенное отражение изменения сферы сознания как в их количественном, так и в качественном выражении. Отмеченные изменения параметров вызванных потенциалов позволяют считать, что при различных вариантах изменения сознания в первую очередь нарушается деятельность мозговых механизмов, участвующих в адаптивных и кратковременных процессах переработки информации, обеспечивающих решение задач текущего характера.

Относительная устойчивость параметров УНВ при изменениях сознания позволяет считать, что более общие уровни бодрствования, связанные с медленноволновой активностью, сохраняют относительно дифференцированную активность даже в экстремальных, критических для организма состояниях.

Кроме того, результаты исследования показали, что «бессознательные» и «неосознаваемые» уровни деятельности мозга имеют определенные различия в церебральной нейродинамике, что требует более дифференцированного

подхода в использовании этих терминов для определения качественно различных состояний измененного сознания.

В настоящее время началось внедрение в практическую психиатрию новой (10-й пересмотр) классификации психических болезней. Не вызывает сомнения, что эта классификация не способствует нозологическому подходу к оценке и диагностике психических заболеваний. На первый план выступает главенствующее понятие не болезнь, а «расстройство». Идет приближение к концепции единого психоза. Большое разнообразие психических заболеваний трактуется с выделением главных «линий», «стволов», «стержней» новой классификации: психических нарушений при органическом поражении ЦНС, патологической зависимости от психоактивных веществ, шизофрении с шизотипическими расстройствами и т.д.

В конце 50-х – начале 60-х годов в отечественной психиатрии вставал вопрос о нозологической сущности психических заболеваний, в частности шизофрении. Тогда ведущие ученые нашей страны (СССР) отстаивали нозологические основы психиатрии. Сейчас этого не произошло. Современные ученые приняли ориентировку на Запад. В результате классические труды, учебники по психиатрии Корсакова, Крепелина, Гуревича, Осипова, Жарикова, Кирпиченко должны быть подвергнуты ревизии в соответствии с новой классификацией и пересмотру, что повлечет за собой изменение принципов клинического мышления в психиатрии среди ряда поколений врачей-психиатров и обучающейся молодежи. Вместо общепринятого понятия «болезнь» будем говорить о «расстройстве».

А как же быть с нейрофизиологическими исследованиями в области психиатрии, особенно с работами, обосновывающими нозологическую сущность заболеваний?

На наш взгляд, здесь могут быть два пути: первый – исследование патогенетических механизмов (нейрофизиологических) отдельных симптомов и синдромов, как это было во времена И.П. Павлова; и второй – изучение «целостной системы деятельности мозга» при различных психических нарушениях, не привязывая их к нозологической сущности того или иного заболевания. И то, и другое рассчитано на долговременную, неопределенную, туманную перспективу. Изучение терапевтических методов (коматозных, психотропных вредностей, психотерапии) позволит получить определенные положительные результаты, но эти работы не будут в достаточной степени обосновывать концепции классической отечественной психиатрии о нозологической сущности психических заболеваний.

Правда, заслуживают особого внимания освещенные в прессе исследования И. Смирнова о «компьютерном психоанализе», впервые возникшем в России на основе работ известных ученых Быкова, Курцына, Лурия, а, следовательно, и школы И.П. Павлова.

Хочется надеяться, что «компьютерный психоанализ» сможет проникнуть в глубинные структуры мозга при различных психических заболеваниях и будет обоснована их относительная специфическая сущность.

*Поступила 22.12.2004 г.  
Принята в печать 30.12.2004 г.*

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

ИГНАТЬЕВА Е.В.\*, НАРКЕВИЧ И.А.\*\*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» \**,  
*Российская военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург \*\**

**Резюме.** В обзоре рассмотрен международный опыт рационального управления лекарственным обеспечением населения. Проанализирована законодательная база по регулированию лекарственного обеспечения в Республике Беларусь.

**Ключевые слова:** рациональное лекарственное обеспечение, формулярная система, стандартизация

**Abstract.** The international experience of rational management of people medicinal provision is considered in this review. The legislative basis on regulation of the medicinal provision in the Republic of Belarus is analyzed.

Проблема постоянно растущих расходов на здравоохранение является международной, не зависящей от экономического пути развития государства [6]. Это обусловлено наличием целого ряда факторов, способствующих увеличению расходов на здравоохранение. Инфляция, являясь одним из них, ведет к особенно высокому росту расходов пациентов, страховых компаний, больниц на лекарственные средства (ЛС).

Появление и внедрение в медицинскую практику новых, как правило, более дорогих технологий способствует значительным успехам медицины и в то же время ведет к росту затрат системы здравоохранения. Новые лекарственные средства повышают качество помощи и безопасность пациента, но отдача от них в глобальном масштабе зачастую слишком мала по сравнению с их высокой ценой.

Трудовые затраты медицинских работников в развитых странах являются еще одним

фактором, обуславливающим повышение расходов на здравоохранение. Это связано с ростом заработной платы персонала медицинских учреждений, потребностью в большей его численности в расчете на одного пациента. Этот фактор пока не так существенно влияет на затраты системы здравоохранения в странах СНГ, но его также не стоит упускать из виду.

Наконец, повсеместное старение населения приводит к увеличению потребности в медицинской помощи, а, следовательно, и к росту затрат.

Во всех странах в той или иной степени существует система возмещения расходов граждан на медицинское обслуживание и лечение за счет средств бюджета или страховых фондов [5,15]. Поэтому существует и государственный контроль в сфере здравоохранения, направленный на обеспечение высокого качества оказания медицинской помощи при одновременном сдерживании постоянно растущих расходов на здравоохранение. Достижение этих разнонаправленных целей возможно путем компромис-

*Адрес для корреспонденции:* г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, ВГМУ, кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПКС и ПК, ассистент Игнатьева Е.В., тел. 24-94-38



са, то есть поиска оптимального соотношения между стоимостью и эффективностью лечения, иными словами, рационального расходования ограниченных ресурсов.

Среди огромного числа ЛС, обращающихся на фармацевтическом рынке, около 70% не являются жизненно необходимыми, большая часть из них – дублирующие ЛС, а терапевтический эффект отдельных ЛС не оправдывает риска их применения [11,14]. В то же время наличие на фармацевтическом рынке огромного количества ЛС дает возможность выбора альтернативных подходов к лечению каждого конкретного больного.

Поэтому важным шагом для увеличения терапевтической отдачи от затрат на закупку лекарственных средств является рационализация процесса их отбора. В связи с этим во всем мире давно уделяется большое внимание вопросам рационального выбора и правильного назначения ЛС в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения [5,15].

В 1985 году ВОЗ была определена Концепция рационального использования лекарств, которая предназначалась, прежде всего, для стран, имеющих несоответствие между современными задачами в области обеспечения населения современными технологиями оказания медицинской и фармацевтической помощи и собственными финансово-экономическими ресурсами. Однако концепция рационального использования ЛС актуальна не только для развивающихся стран. Необходимость ее применения признается в США, Великобритании и ряде других государств с развитой экономикой, так как тенденция к неоправданному повышению стоимости фармакотерапии наблюдается повсеместно [21].

По определению экспертов ВОЗ, «Рациональное использование лекарств требует, чтобы больные получали ЛС, соответствующие их клиническим нуждам, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, на протяжении адекватного промежутка времени и по наименьшей стоимости для них и для общества» [16].

Основной целью рационального использования ЛС является достижение максимально-го клинического эффекта при лечении определенных заболеваний у конкретных больных путем решения проблемы как клинического, так и

экономического характера [20].

Наиболее распространенным в мировой практике средством рационального управления лекарственным обеспечением является формулярная система.

Формулярная система – это процесс, включающий отбор специалистами Формулярно-Терапевтического комитета лечебного учреждения из всех имеющихся на рынке страны ЛС наиболее терапевтически- и затратно-эффективных и безопасных лекарственных средств, разработку и распространение объективной лекарственной информации, обучение персонала больницы, мониторинг правильности использования ЛС и принятие мер предотвращения и исправления ошибок фармакотерапии [11,19].

Внедрение формулярной системы позволяет без снижения качества лечения не только высвобождать значительные финансовые ресурсы, крайне необходимые для закупки основных жизненно важных ЛС, но и обеспечивать проведение наиболее рациональной фармакотерапии [14].

В основе формулярной системы лежат формулярные списки ЛС (формуляры), составленные экспертным советом (Формулярным комитетом) на основе клинического и фармакоэкономического анализов с целью обеспечения наиболее эффективного и доступного лечения. Под «формуляром» понимают особый список лекарственных средств, который носит ограничительный характер и позволяет использовать только те лекарственные средства, которые входят в этот список. Формуляры разрабатываются отдельно для каждого типа лечебного учреждения, а на их базе разрабатывается формуляр региона (штата, области). Этим достигается значительное сокращение номенклатуры используемых ЛС, оптимизация фармакотерапии, повышается терапевтическая отдача и облегчаются закупки [11,19].

Формуляр составляется после тщательно-го анализа структуры заболеваемости по каждой нозологической форме, объемов потребления и стоимости курса лечения каждого заболевания. Формуляр может быть издан в виде справочника, несущего базовую информацию о применении, показаниях и противопоказаниях, побочных эффектах, взаимодействии с другими ЛС и т. д. Основой для принятия реше-

ний и разработки критериев выбора лекарственных средств являются принципы доказательной медицины (Evidence-Based Medicine) [11].

В мире существует несколько моделей формулярных систем, которые ориентированы, прежде всего, на организацию системы здравоохранения [5,15].

Формулярной системой Великобритании управляет Объединенный формулярный комитет, состоящий из Королевского фармацевтического общества (представительный орган провизоров), Британской медицинской ассоциации (представительный орган врачей) и Британского Управления государственной администрации здравоохранения. При Комитете работает консультативный совет ведущих экспертов по всем медицинским специальностям и по клинической фармакологии [22].

Объединенный формулярный комитет разрабатывает национальный формуляр лекарственных средств. По структуре и составу информации его можно сравнить с клинко-фармакологическим справочником. Врачам, работающим в Национальной системе здравоохранения, формуляр предоставляется бесплатно. Все врачи и провизоры Великобритании используют его в качестве справочного пособия.

Важной помощью врачам являются подготовленные списки лекарственных средств по каждой терапевтической группе с указанием предпочтительных ЛС, второстепенных ЛС, новых ЛС. Для основных групп заболеваний, например для диабета, приводятся стандартные методики лечения. Также составляются списки на не рекомендуемые ЛС. Например, Национальная служба здравоохранения Великобритании не рекомендует выписку многокомпонентных лекарственных средств.

Меры по информационному обеспечению формуляра дополняются финансовыми рычагами, которые рассматриваются как стимул для сдерживания расходов по выписанным ЛС и увеличения доли отпускаемых дженерических ЛС.

В Великобритании введены индивидуальные бюджеты врачей общей практики. Руководство местных органов здравоохранения выявляет случаи чрезмерного назначения лекарственных средств и имеет право заставить врачей обосновать свою практику назначений на экс-

пертном совете и перед менеджером.

В противоположность английской формулярной системе в США формуляры разрабатываются отдельно для каждого типа лечебного учреждения, а на их базе разрабатывается формуляр региона (округа, штата). В отличие от госпитальных формуляров формуляр штата носит рекомендательно-информационный характер. В состав формулярной комиссии или формулярно-терапевтического комитета госпиталя входят представители администрации, клиницисты, фармацевты, а также представители страховых компаний. Численность такого комитета может достигать 20 человек, из которых 60% - врачи и 15-20% - фармацевты [11].

В данном случае цели формуляра достигаются путем регулирования закупок, методами административного и информационного воздействия на врачей. Одним из способов повышения эффективности назначения лекарственных средств выступает включение в состав терапевтических и хирургических бригад клинического фармацевта.

Во Франции выпущено несколько инструкций по назначению лекарственных средств, включая антибиотики, противовоспалительные средства, средства для пациентов пожилого и старческого возраста и контрацептивы. Если врачи следуют этим указаниям, то получают 5%-ую прибавку к жалованью; если они назначают ЛС в чрезмерных количествах, то к ним применяются штрафные санкции.

В ряде стран врачам предоставляется информация о сравнительной практической ценности лекарственных средств. Определены меры, ограничивающие число лекарственных средств, которые могут быть назначены в рамках схемы возмещения: если врач выписывает больше положенного, стоимость избытка ЛС не будет возмещена больному [15].

Меры управления лекарственным обеспечением с помощью ограничительных списков дополняются бюджетными ограничениями, не подкрепленными или подкрепленными поощрительными мерами.

В западных странах используются два типа бюджетных ограничений, подкрепленных поощрительными мерами, которые предусматривают:

1. Установление верхнего предела разме-

ра финансовых средств, которые могут быть потрачены на фармакотерапию, в сочетании со штрафными санкциями за перерасход бюджетных средств. В Германии эта система функционирует с 1993 года. С ее помощью удалось существенно сократить общее число выписанных рецептов, расширить практику генерической замены [5].

2. Установление бюджетных ограничений в сочетании с мерами поощрения за расходование средств в рамках бюджета. В Ирландии, согласно целевой лекарственной схеме, сэкономленные средства инвестируются в учреждения здравоохранения, таким образом, врачи заинтересованы в том, чтобы более рационально назначать ЛС пациентам.

В США некоторые организации (сходные с медицинскими страховыми компаниями с дополнительной ответственностью за управление и оплату услуг по здравоохранению) выплачивают врачам надбавки к зарплате за эффективное и рациональное назначение лекарственных средств.

Несмотря на предпринимаемые меры, в программе ВОЗ «Здоровье для всех», разработанной на 2000г., сообщалось, что ни одна страна в мире не создала эффективных механизмов, обеспечивающих качество медицинской помощи. Отечественное здравоохранение также еще далеко от надлежащего решения этой проблемы.

С проблемой совершенствования лекарственной помощи Россия и Беларусь столкнулись в начале 90-х годов, когда социальные обязательства государства в сфере здравоохранения вошли в острое противоречие с возможностями по их выполнению [17].

Высокоэффективными и доступными по цене в странах СНГ являются только 12% имеющихся на рынке дженериков и субстанций [7]. Число врачебных ошибок при назначении ЛС достигает по отдельным заболеваниям 30%, что связано или с неправильным диагнозом, или при правильном диагнозе с неправильным лечением. Использование малоэффективных или устаревших ЛС достигает 21%, а 27% применяемых ЛС можно связать с высоким риском побочных эффектов, полипрагмазия имеет место у 30% больных [7]. Наблюдается неоправданно частое назначение антибиотиков, психотропных

ЛС, инъекционных ЛФ, назначение плохо взаимодействующих ЛС, недостаточная информация врачей о более эффективных средствах, что значительно снижает эффективность фармакотерапии.

Для российского и белорусского здравоохранения характерны низкий уровень подушевого финансирования и высокий удельный вес государственного финансирования потребления ЛС.

Имеющийся опыт рационализации движения лекарственных средств в условиях денежного дефицита выражается в создании различного рода ограничительных «Перечней», «Списков» и «Инструкций».

Все вышеперечисленное привело к тому, что с середины 90-х годов создались активные предпосылки для внедрения формулярной системы в практику отечественного здравоохранения [17].

На ее формирование в России оказывает влияние сохранение главенствующей роли бюджетных учреждений здравоохранения в области оказания амбулаторной и стационарной помощи. В последние годы в Российской Федерации происходит формирование системы рационального лекарственного обеспечения, важнейшими элементами которой являются Формулярная система и Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств [2].

На федеральном уровне было разработано Руководство по использованию лекарственных средств, составленное по аналогии с Британским национальным формуляром. Однако Руководство составлено без учета экономических возможностей региональных и муниципальных бюджетов и носит рекомендательный характер не только для учреждений региональной и муниципальной системы здравоохранения, но и для учреждений, которые финансируются из федерального бюджета.

Неравномерное социально-экономическое развитие субъектов Российской Федерации и сосредоточение основных финансовых ресурсов, направляемых государством на лекарственное обеспечение, на муниципальном и региональном уровнях управления здравоохранением обусловили разработку территориальных формуляров (г. Москва, г. Санкт-Петербург, Ле-

нинградская, Белгородская, Ростовская, Свердловская, Тамбовская, Тульская области и др.). В отличие от Руководства территориальные формуляры формировались под конкретные программы лекарственного обеспечения и объемы финансирования, направляемые на централизованную закупку лекарственных средств. В зависимости от социально-экономических особенностей развития региона, способов и структуры управления системой лекарственного обеспечения эти программы охватывали только систему бесплатного и льготного отпуска ЛС амбулаторным больным (Санкт-Петербург) или распространялись на всю систему государственной лекарственной помощи населению.

Наиболее значительный успех внедрение формулярных систем принесло в практику конкретных учреждений. Так, в России разработка и внедрение формулярной системы проводились в рамках международного Проекта «Рациональный фармацевтический менеджмент», разработанного Агентством США по международному развитию. Введение формулярной системы осуществлялось в ряде областей РФ по принципу «снизу вверх», т.е. разработка формулярных списков начиналась на уровне отдельных лечебных учреждений [1,12,16,20].

При этом разработка формулярного списка может осуществляться несколькими способами [13,18]. Наиболее часто в качестве основы формуляра берется перечень всех используемых в данном учреждении ЛС. Он подвергается анализу, часть ЛС исключается, при необходимости добавляются новые ЛС. Недостатком такого подхода является изначальная ориентация не на реальную потребность в ЛС данного учреждения здравоохранения, а на исторически сложившуюся номенклатуру используемых ЛС и их количество. Однако постоянный рост числа ЛС на рынке зачастую приводит к их хаотичной закупке учреждениями здравоохранения, причем на их выбор большое влияние оказывает маркетинговая активность фирм-производителей. Нередко отсутствующие, но необходимые лекарственные средства приобретаются самими больными, а, следовательно, эта часть перечня с трудом может быть проанализирована при разработке формуляра. Это приводит к тому, что в формулярный список не попадают дорогостоящие, но и наиболее эффек-

тивные ЛС.

По второму варианту список ЛС строится с нуля в соответствии со структурой заболеваемости и схемами лечения наиболее распространенных заболеваний. Такой нозологический принцип был взят за основу при составлении формуляра Вооруженных Сил Российской Федерации, утвержденного в 2000г [18].

Параллельно с составлением формулярных списков ЛС проводится разработка стандартов качества лечения. Стандартами качества лечения называют схемы лечения заболеваний и синдромов, разработанные и утвержденные главными и ведущими специалистами с целью достижения максимального терапевтического эффекта наименее затратным способом у большинства пролеченных больных. Стандарты качества лечения содержат рекомендации по фармакотерапии, включая выбор лекарственного средства, указания по их применению и возможные альтернативы, указания по нелекарственной терапии, диете, объему параклинических исследований и их кратности, показания к хирургическому вмешательству, критерии эффективности лечебно-диагностического процесса [1,19].

Лекарственные средства, не включенные в формулярный список, могут быть поименованы в «стандартах качества лечения», но с обязательным указанием нестандартной клинической ситуации, требующей их назначения.

Введение формулярной системы позволило без снижения качества лечебно-диагностического процесса значительно сократить номенклатурукупаемых ЛС (в среднем на 34,5% [13]) и высвободить дополнительные финансовые ресурсы для закупки наиболее необходимых ЛС за счет исключения расходов на малозначимые и неэффективные препараты.

Здравоохранение Беларуси в настоящее время функционирует в условиях реформирования, осуществляемого в рамках бюджетной системы финансирования. Согласно новой редакции Закона Республики Беларусь «О здравоохранении» финансирование государственных учреждений здравоохранения осуществляется из республиканского и местного бюджетов из расчета потребности расходов на оказание медицинской помощи на одного жителя [3].

Постановлением Совмина РБ №963 от

18.07.2002 г. определены государственные минимальные социальные стандарты в области здравоохранения:

- нормативы бюджетного финансирования расходов на здравоохранение на одного жителя;
- услуги по оказанию стационарной, амбулаторно-поликлинической и скорой медицинской помощи;
- нормы и нормативы материально-технического, медикаментозного, кадрового обеспечения в государственных учреждениях здравоохранения различных типов и видов;
- нормы и нормативы льготного обеспечения лекарственными средствами, перевязочными средствами и предметами медицинского назначения [3].

Постановлением Совета Министров Республики Беларусь №1192 от 11.08.2001 г. утверждена Концепция лекарственного обеспечения Республики Беларусь [6], определяющая долгосрочную лекарственную политику на основе отечественного и международного опыта в этой области. Концепцией определены основные задачи государства в области лекарственного обеспечения. Среди них – наиболее полное насыщение внутреннего рынка эффективными ЛС, в первую очередь - относящимися к республиканскому перечню основных ЛС; повышение качества, безопасности и эффективности ЛС; рациональное использование лекарственных средств; упорядочение системы льготного и бесплатного их отпуска.

При амбулаторном лечении обеспечение ЛС и изделиями медицинского назначения осуществляется за счет средств граждан, юридических лиц, а также за счет средств республиканского и местных бюджетов в случаях, предусмотренных законодательством Республики Беларусь. При стационарном лечении в государственных учреждениях здравоохранения граждане обеспечиваются ЛС в пределах перечня основных ЛС за счет средств республиканского и местных бюджетов. Перечень основных ЛС определяется Министерством здравоохранения РБ [4].

Компенсация стоимости лекарственных средств при амбулаторном лечении за счет бюджетных средств гарантируется только некоторым группам населения и категориям больных.

Так, постановлением МЗ РБ №55 от 10.07.2002г. утвержден Перечень заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства населению по рецептам врачей отпускаются бесплатно. Кроме того, рядом документов установлены категории населения, которым предоставляются льготы по лекарственному обеспечению.

Таким образом, как и в Российской Федерации, в Республике Беларусь опыт рационального управления лекарственным обеспечением населения заключается в создании различных ограничительных Перечней и списков.

Постановлением МЗ РБ утвержден Перечень основных ЛС, который периодически пересматривается и утверждается, как и Республиканские перечни жизненно необходимых лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Однако в эти списки включаются, в первую очередь, широко используемые ЛС, производящиеся в России, Беларуси, Индии, Украине, странах Восточной Европы, и средства, применяемые для оказания первой и неотложной медицинской помощи. В большинстве случаев эти устаревшие, но традиционно используемые в Беларуси ЛС не имеют доказанной эффективности, и их включение в нормативные документы не оправдано [8].

Одним из способов воздействия государства на качество лекарственной помощи населению выступает стандартизация потребления ЛС [9]. Цель стандартизации заключается в повышении эффективности использования ЛС и ИМН в соответствии с государственными гарантиями качества и безопасности оказания медицинских услуг населению, что должно способствовать приведению потребления ЛС к общественно необходимому уровню.

Потому разработка и внедрение социальных стандартов, регулирующих потребление ЛС – важнейший элемент в государственной системе рационального использования лекарств [10]. Основой стандартизации является внедрение в практическую медицину унифицированных подходов к медикаментозному лечению. Их создание и применение способствовало бы более рациональному расходованию материальных ресурсов здравоохранения. При выработке стандартов лечения в первую очередь должна определяться экономическая целесообразность

применения ЛС, связанная с:

- клиническим эффектом;
- наличием, частотой встречаемости и степенью выраженности побочных эффектов и осложнений;
- совместимостью с другими лекарствами;
- стоимостью лечения.

Таким образом, изучение международного опыта рационального управления лекарственным обеспечением населения позволило выявить следующие пути повышения эффективности использования ограниченных ресурсов здравоохранения:

- ограничение номенклатуры лекарственных средств, стоимость которых подлежит возмещению, с помощью местных или общенациональных лекарственных формуляров, различного рода положительных и отрицательных списков;
- ориентация на более дешёвые воспроизведенные ЛС (дженерики);
- введение системы совместных платежей (т.е. часть нагрузки по платежам за выписанные лекарственные средства должен нести пациент);
- ограничения на количество ЛС, по которым может осуществляться возмещение за определенный период времени;
- введение системы предельных или референтных цен на ЛС, превышение которых не подлежит возмещению;
- государственный контроль над ценообразованием на ЛС;
- определение отдельных категорий граждан, пользующихся льготами при медицинском обслуживании [5,15].

Наиболее распространенным средством управления ассортиментом является формуляр. Формулярная система позволяет решить проблемы, обусловленные:

- ограничением финансовых средств для закупки лекарственных средств;
- постоянно увеличивающимся числом лекарственных средств-аналогов;
- неправильным назначением и использованием лекарственных средств;
- наличием на рынке ЛС сомнительного качества;

– преобладанием рекламы и недостаточной распространенностью объективной информации о лекарственных средствах;

– необходимостью закупок, хранения и доставки большого количества позиций по лекарственным средствам.

Международный опыт показывает, что нет идеальной модели управления лекарственным обеспечением [5]. Каждая из применяющихся систем имеет свои преимущества и недостатки. Стремление государства ограничивать расходы на ЛС приводит к экономии бюджета, но в то же время влечет за собой ряд проблем. Например, ориентация на дженерики и введение системы референтных цен способствуют тому, что референтная цена фактически становится рыночной для данной группы ЛС, что может привести к вытеснению с рынка брэндов, а также негативно сказаться на стремлении компаний вкладывать средства в разработку инновационных препаратов. Кроме того, приоритет цены перед эффективностью ЛС приводит к ухудшению качества лекарственной помощи, особенно на стационарном этапе.

Таким образом, необходимо проведение продуманной государственной политики по рациональному использованию ЛС на всех уровнях системы здравоохранения, включающей комплекс мер, направленных на обеспечение доступности безопасных и эффективных ЛС, на совершенствование организации снабжения ЛС, обеспечение их качества, стимулирование развития отечественной фармацевтической промышленности.

## Литература

1. Богатин А.М., Титова Н.Н. Роль формулярной системы в стандартизации системы здравоохранения Псковской области./Материалы международной научно-практической конференции «Внедрение формуляров лекарственных средств в России». - М., 1998.
2. Горохова С.Г., Сбоева С.Г., Гареева Е.Р., Саакова М.А. Рациональное лекарственное обеспечение: от федерального перечня к региональным формулярам//Новая аптека. - 2004, №11. - С. 19-25.
3. Гракович А.А., Седых А.И., Савко О.Н., Малахова И.В., Трофимов Н.М. Социальные стандарты в области здравоохранения – государственные гарантии доступности и качества медицинского обслуживания населения Республики Беларусь//Медицина. – 2003, №4. - С.4-6.

4. Закон Республики Беларусь «О здравоохранении» (принят 18.06.1993 г. №2435 – XII, в ред. Закона Республики Беларусь №91-3 от 11.01.2002 г.). - Сборник основных нормативных документов по фармацевтической деятельности. В 2 т. Т.1 - Мн.: ООО «Фармакоконсульт», 2003. - 542с.
5. Ишмухаметов А. Политика сдерживания затрат *pro et contra*//Ремедиум. - 2004, №9. - С. 38-44.
6. Концепция лекарственного обеспечения Республики Беларусь (утверждена Постановлением Совмина РБ №1192 от 11.08.2001г.). - Сборник основных нормативных документов по фармацевтической деятельности. В 2 т. - Т. 1.-Мн.: ООО «Фармакоконсульт», 2003.-542с.
7. Кузнецов С.М. Проблемы стандартизации в здравоохранении. //Московские аптеки. – 2001, №6. – С.2
8. Ларионова Л.Г., Савко О.Н. Состояние и перспективы развития фармакоэкономики в системе здравоохранения.//Рецепт. - 2001г. - №1-2. - С.35-39.
9. О концепции программы развития системы лекарственного обеспечения учреждений здравоохранения и населения Российской Федерации: Решение Коллегии Минздрава Российской Федерации//Фармация. – 1999, №6. - С.3-15.
10. Подгорбунских Н.И. О Концепции обеспечения населения и учреждений здравоохранения России лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения//Экономический вестник фармации. – 2001, №8. - С. 49 –54.
11. Практическое руководство по разработке и внедрению формулярной системы в лечебных учреждениях. Проект «Рациональный фармацевтический менеджмент» в России - Арлингтон, Вирджиния / Москва, Россия. - 1997.
12. Савелли Э. Внедрение формуляров лекарственных средств в России на областном уровне./ Материалы международной научно-практической конференции «Внедрение формуляров лекарственных средств в России». - М., 1998.
13. Савелли Э. Типы формулярных систем по лекарственным средствам./ Материалы международной научно-практической конференции «Внедрение формуляров лекарственных средств в России». - М., 1998.
14. Сафиуллин Р.С., Скулкова Р.С., Ягудина Р.И., Зиганшина Л.Е. Формулярная система по лекарственным средствам. Опыт разработки в Республике Татарстан. - Казань: Медицина, 2000. - 102с.
15. Сафронова Т.А., Дорофеева Т.А. Системы здравоохранения и лекарственного обеспечения некоторых зарубежных государств//Рецепт. – 2001, №4(18). - С. 19-26.
16. Ушкалова Е.А. Основные принципы составления формулярных списков лекарственных средств./ Материалы международной научно-практической конференции «Внедрение формуляров лекарственных средств в России». - М.,1998.
17. Стародубов В.И., Гончаренко В.Л., Яицкий Н.А. и др. Концептуальные вопросы развития здравоохранения и фармацевтического сектора Российской Федерации. – СПб: Издательство СПбГМУ. – 1999. - 160с.
18. Хвещук П.Ф., Рудакова А.В. Формуляр лекарственных средств: методология разработки.- СПб.: ВМедА, 2002. - 183 с.
19. Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., Шухов В.С. Формулярная система: ключевые понятия // МРЖ.-1999.-Т.7, №15.- С.3.
20. Шашкова Г.В. Стратегия развития формулярной системы по лекарственным средствам в России. / Материалы международной научно-практической конференции «Внедрение формуляров лекарственных средств в России». - М., 1998г.
21. Юшков В.В. Рациональное использование лекарств: проблемы и решения.//Экономический вестник фармации.-2001, №8. - С.66-69.
22. Roberts J. // BMJ. - 1988; 317 (7127):246.

Поступила 28.12.2004 г.

Принята в печать 30.12.2004 г.

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РАБОТЕ КУРАТОРА УЧЕБНОЙ ГРУППЫ

ГАРАНИЧЕВА С.Л.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра информационных технологий с курсом электронной библиотеки*

**Резюме.** В соответствии с современными педагогическими взглядами задачей куратора является планирование и осуществление воспитательной работы в студенческой группе в соответствии с духовными запросами ее членов, создание возможностей для их всестороннего развития. Автор предлагает для изучения интересов студентов применять анкетирование, беседы, компьютерную психодиагностику как средства самопознания задатков студента. Основываясь на ведущем принципе проектирования образовательной среды – представленности признаков принадлежности к группе, роду, этносу, цивилизации, мы считаем, что одним из путей повышения культурного уровня будущих врачей является подготовка сообщений о жизненном пути и творчестве деятелей науки и культуры, уроженцев нашего края. Развитию креативных способностей студентов могут служить информационные технологии (Интернет, текстовые редакторы, программы презентаций и другие компьютерные программы).

**Ключевые слова:** куратор, учебно-воспитательный процесс, педагогические технологии, личностно-центрированный.

**Abstract.** According to the modern pedagogical views the task of a tutor is to plan and to do educational work in a group of students taking into account their spiritual requirements, to create possibilities for their comprehensive development. To study the students' interests the author offers to use questionnairing, conversations, computer psychodiagnosis as means of self-knowledge of student's inclinations. Availability of characteristics of group, kin, ethnos, civilization affiliation being the key principle of projecting educational environment, one of the ways to raise standard of culture of future doctors is to prepare reports on biography and creative work of scientists and cultural workers – natives of our region. Information technologies (Internet, text editors, presentation programs, etc.) can help to develop creative abilities of the students.

Высшее образование двадцать первого века, протекающее в условиях перехода от техногенной к постиндустриальной цивилизации, преемственность между которыми будет осуществляться «через идеал свободы личности и идеал научной рациональности» [6], декларировало своей целью развитие, становление и самореализацию молодежи, её подготовку к жизни и успешной профессиональной деятельности в современном обществе [2, 5].

Классические педагогические технологии, ориентированные на технологизацию образовательного процесса, не в полной мере соответствуют этим целям. Новым стратегическим направлением в образовании является применение стохастических педагогических технологий,

которые позволяют обеспечить самореализацию личности, оказывая на молодого человека посредством влияния среды более мягкое воздействие в сравнении с традиционными методами педагогики [3, 4].

Стохастические технологии направлены на создание такой образовательной среды, которая в соответствии с идеалом свободы личности создает условия для удовлетворения широкого круга потребностей студентов, предоставляет им разнообразные возможности для интериоризации этических и эстетических ценностей социума, направлена на формирование мировоззрения и рефлексивного отношения к себе. Применение такой технологии носит личностно-центрированный характер, в котором образовательная среда предоставляет молодому человеку выбор из множества вариантов своего пути развития, способствует формированию



его мировоззрения. По М.Е. Бершадскому, «в среде, центрированной вокруг личности, происходит диалог полноправных субъектов взаимодействия» (ученика и учителя). «Наличие или отсутствие диалога, творческого участия ученика в своем образовании есть кардинальное основание для различения этих видов методологий»: личностно-ориентированной и личностно-центрированной [1]. На необходимость «средового» подхода указывал ранее в своих работах педагог-новатор В.Ф. Шаталов, который называл его принципом «соленого огурца» [7].

Каждый преподаватель, длительное время занимающийся воспитательной работой, имеет в своем активе перечень мероприятий, соответствующих целям воспитания, однако целесообразность их проведения обуславливается особенностями и интересами членов студенческой группы, той среды, в которой формируется будущий специалист. Поэтому при первой встрече куратора со студентами, после ознакомления молодых людей с уставом и правилами поведения в высшем учебном заведении, проживания в общежитии, целесообразно начать изучение интересов и духовных запросов будущих специалистов-медиков с анкетирования. Пример анкеты, подготовленной средствами текстового редактора Word, приведен в приложении 1. Углубленное представление об особенностях и потребностях студенческой группы может дать беседа «Давайте познакомимся», в ходе которой каждый студент рассказывает о мире своих увлечений. Анализ полученных данных позволит воспитателю совместно со студентами разработать план мероприятий, соответствующий духовным и интеллектуальным запросам членов группы, отводя ведущую роль в их организации и подготовки самим студентам. Центром воспитательной работы является студент, преподаватель в качестве старшего товарища, доброго советчика лишь направляет его познавательную активность.

Большой интерес у студенческой молодежи вызывают проблемы самопознания: осознание личных генетических врожденных задатков. Задача преподавателя – помочь студенту осознать свои возможности и наклонности. Применение психологических тестов, представленных в виде компьютерных программ, может пока-

зать молодому человеку особенности его характера, природные наклонности и способности. Данная психодиагностика позволяет куратору определить сложившийся в коллективе микроклимат и может служить основой для реализации эффективного взаимодействия воспитателя и студенческой группы. В настоящее время существует большое количество компьютерных средств, позволяющих осуществлять различные виды психологического тестирования. Для куратора группы может быть полезна программа «Куратор», разработанная в качестве дипломного проекта по специальности «программное обеспечение ЭВМ» выпускниками Витебского политехнического техникума М.Лосевой и О.Королевой. Программа создана средствами языка СУБД Access Microsoft Office в 2000 г. Она позволяет создать базу анкетных данных студентов курируемой группы, организовать их психологическое тестирование, направленное на самоосознание. Нами осуществлялось руководство разработкой программной части проекта, а тесты, используемые в программе, были предложены учеными кафедры педагогики и психологии ВГМУ. Главное меню программы «Куратор» включает пункты: «Помощь», «Познай себя», «Сведения о студентах».

Пункт «Помощь» - содержит краткое описание возможностей программы.

Пункт «Познай себя» включает четыре психологических теста:

- Направленность личности,
- Механизмы психологической защиты,
- Хороший ли у Вас характер,
- Тест на общительность.

Вид окна для выбора типа теста приведен на рис. 1.

Различные виды тестов, реализованные в программе «Куратор», включают в себя соответственно 27, 24, 19, 16 вопросов. В ходе тестирования программа формирует результаты с выводами о психоэмоциональной направленности личности.

Тестирование можно провести на одном из кураторских часов в любом компьютерном классе медицинского университета. Полученные данные позволят студентам лучше осознать свои психологические особенности, стимулируют к рефлексии собственной деятельности и поведения.

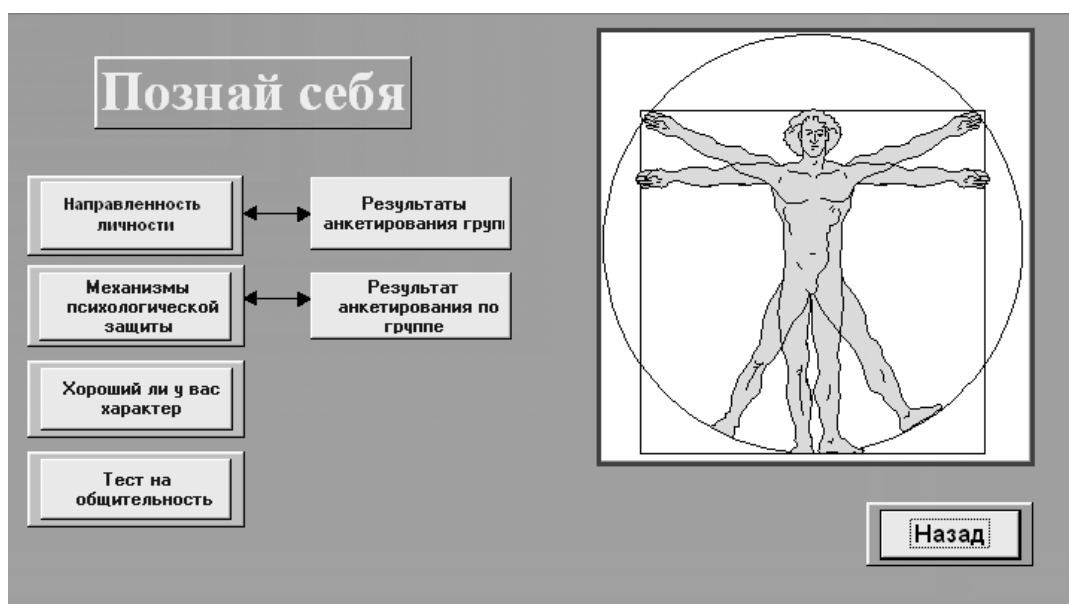


Рис.1. Окно для выбора типа теста в программе «Куратор»

В пункте «Сведения о студентах» главного меню программы предусмотрены возможности ввода и корректировки личных данных студентов, данных об окончании университета, возможность просмотра списка именинников в конкретном месяце, получения различных видов сводных ведомостей. Вид компьютерной личной карточки студента представлен на рис.2. Систематизированная информация позволяет куратору более эффективно организовать обще-

ние со студенческой группой. Планируя воспитательную работу в учебной группе, куратор должен учитывать не только профессиональную ориентацию наших студентов, но и опираться на принципы проектирования (организации пространственно-предметной части образовательной среды), ведущим из которых является принцип представленности признаков принадлежности к группе, роду, этносу, цивилизации [3, 4].

Это предполагает знакомство студентов с

Рис.2. Вид окна программы «Куратор» со сведениями о студенте

историей, достопримечательностями, творчеством и биографиями людей, прославивших наш край. Витебск является родиной многих знаменитых людей, биографии которых могут являться примером мужества, целеустремленности, любви к родине для нашей молодежи.

Изучение жизненного пути Марка Шагала, Ильи Репина, Ивана Соллертинского и многих других стимулирует молодого человека на выбор своего жизненного пути, ближних и дальних целей, развитие собственных способностей и покорение личных «вершин». Подготовка к кураторскому часу докладов с представлением творчества деятелей культуры формирует у студентов умения поиска, анализа и систематизации информации с использованием современных информационных источников и технологий, умения выступать с подготовленными докладами перед аудиторией. А создание красочных мультимедийных презентаций прививает не только устойчивые навыки использования возможностей изученной в курсе медицинской информатики программы создания презентаций PowerPoint из пакета Microsoft Office, но и превращает кураторские часы в яркие незабываемые события. При этом создается высокоинтеллектуальная среда, побуждающая других членов студенческой группы к изучению истории своего города, университета, подготовке собственных сообщений, желание представить материал более доступно и ярко. В ходе такой работы иницируется творчество молодых людей.

Большую роль в подборе материалов для проведения кураторских часов может сыграть Интернет, доступ к которому открыт в электронной библиотеке каждому студенту ВГМУ. Обзор новинок в области медицинских технологий, событий в мире, который готовят студенты к каждому кураторскому часу по материалам прессы, сообщений групп новостей Интернет, позволяет не только расширить их кругозор, но и сформировать социальную активность будущих специалистов-медиков, владеющих информационными технологиями.

Данная публикация не претендует на полноту отражения всех направлений и возможностей применения современных информационных технологий в воспитательной деятельности куратора. Несомненно, полезным будет об-

мен опытом по данному вопросу других преподавателей вузов на страницах журнала.

## Литература

1. Бершадский М.Е. В каких значениях используется понятие «технология» в педагогической литературе // школьные технологии. – 2002. – №1 С. 3 – 19.
2. Латыш Н.И. Образование на рубеже веков. – Минск: НИО МО Респ. Беларусь, 1995. – 156 с.
3. Масюкова Н.А. Пространственно-предметный компонент. «принципы организации пространственно-предметной части образовательной среды» // Свет технологий, 2001. - №3-4
4. Материалы семинара «Стохастические технологии» – Национальный институт образования, 19-21 ноября 2004 г.
5. Медицинское образование XXI века: Материалы междунар. конф. – Витебск: ВГМУ, 2004. – 765 с.
6. Степин В.С. Наука и образование в контексте современных цивилизационных изменений // Наука и образование на пороге III-его тысячелетия. - Минск, 2001 – С.126-141.
7. Шаталаў В.Ф. Куды і як зніклі тройкі: 3 вопыты работы школ г. Данецка. – Мінск: Нар. асвета, 1988. – 175 с.

## Приложение 1

*Конфиденциально только для куратора группы*

### Анкета для студентов курируемой группы № \_\_\_\_\_

Фамилия, имя, отчество  
 Дата рождения  
 Адрес проживания родителей  
 Домашний телефон  
 № общежития и комнаты  
 Количество человек в комнате  
 Ф.И.О матери  
 Место работы и должность матери  
 Рабочий телефон матери  
 Ф.И.О отца  
 Место работы и должность отца  
 Рабочий телефон отца  
 Год окончания среднего учебного заведения (какого)  
 Год поступления в ВГМУ  
 Рабочий стаж  
 Служба в армии (служил/нет)  
 Какими видами спорта занимаетесь?  
 Какие спортивные разряды имеете?  
 Ваши увлечения  
 Какими хроническими заболеваниями болеете?  
 Участвуете ли в НИР? Тема НИР  
 Участвуете ли в художественной самодеятельности?  
 Где?  
 Занимаетесь ли общественной работой? Ваша общественная должность  
 Примечание (Чем хотели бы заниматься?)

Поступила 08.12.2004 г.

Принята в печать 30.12.2004 г.

---

## 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 дискете 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.