



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№9/2011



Лауреат
V Национального
конкурса
«Золотая литера»

Журнал включен в Перечень рецензируемых изданий,
рекомендованных ВАК Республики Беларусь
для опубликования результатов научных исследований

Редакционная коллегия:

АРНАУТОВ О. В.
АХТЕМИЙЧУК Ю. Т. (Украина)
БАРКОВСКИЙ Е. В.
БЕЛЕЦКИЙ А. В.
БЮХГЕР М. В. (Германия)
ВЕКСНЕР С. (США)
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.
ВОРОБЕЙ А. В.
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.
ДЕДОВ И. И. (Россия)
ЖАРКО В. И.
ЗАТЕВАХИН И. И. (Россия)
КАРПОВ И. А.
КЕВРА М. К.
КОВАЛЕНКО В. Н. (Украина)
КУБАРКО А. И.
ЛОБКО П. И.

МАЛИНОВСКИЙ Н. Н. (Россия)
МАНАҚ Н. А.
МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)
НАСОНОВ Е. Л. (Россия)
ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)
ПОТАПНЕВ М. П.
СМЫЧЕК В. Б.
СОРОКА Н. Ф.
СУКАЛО А. В.
СУКОНКО О. Г.
СУСЛИНА З. А. (Россия)
ТЕРНОВ В. И.
ТИТОВ Л. П.
ХОЛОДОВА Е. А.
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
ЧУЧАЛИН А. Г. (Россия)
ШОТТ А. В.

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

Зам. гл. редактора
В. С. УЛАЩИК
Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

ВАСИЛЬКОВ Н. А.
ДЕЙКАЛО В. П.
ДЕМИДЧИК Ю. Е.
ДЕРКАЧ Ю. Н.
ЛИПНИЦКИЙ И. Э.
ЛОСИЦКИЙ И. Г.
ЛЫЗИКОВ А. Н.

ПИНЕВИЧ Д. Л.
СИКОРСКИЙ А. В.
СИРЕНКО В. И.
СНЕЖИЦКИЙ В. А.
СТРИЖАК А. А.
ЧАСНОЙТЬ Р. А.
ШРУБОВ В. И.



Дорогие коллеги!

«Функциональные расстройства», «функциональные болезни» — широко распространенные понятия, появившиеся во второй половине XIX века, когда в результате исследований Р. Вирхова утвердилось мнение о том, что клинические проявления болезней имеют определенный материальный субстрат. Вместе с тем светооптический микроскоп далеко не во всех случаях позволял выявить морфологические изменения при наличии явных нарушений функции того или иного органа. Отсюда и берет начало представление о функциональных расстройствах и болезнях.

Эти суждения казались правомочными вплоть до середины XX века, когда появилась возможность улавливать тончайшие изменения внутриклеточных структур, в результате чего было установлено — любые функциональные изменения клетки не могут произойти без соответствующей структурной модификации. Структура и функция, как одно из проявлений материи и движения, не могут существовать одна без другой, представляя собой две воедино слитых стороны процесса жизнедеятельности. Крупнейший клиницист В. Х. Василенко лаконично и точно выразил эту мысль: «Функция без структуры немислима, структура без функции бессмысленна».

Некоторые исследователи полагают под функциональными расстройствами обратимые изменения в органах и тканях. Однако на ранних стадиях болезни компенсаторные процессы (регенерация, гиперплазия структур) активно протекающие вне очага повреждения нивелируют морфологические изменения органов, задерживая тем самым симптоматику болезни. Первые субъективные проявления заболевания часто наблюдаются лишь тогда, когда болезнь заходит настолько далеко, что защитные реакции уже не могут компенсировать изменения в органе.

Не структурная модификация следует за функциональными (клиническими) признаками болезни, а наоборот, последние возникают, когда патологический процесс уходит вперед в своем морфологическом выражении. Клинические симптомы атеросклероза (коронарная недостаточность, неврологические симптомы, перемежающаяся хромота и др.) появляются лишь в определенной фазе морфологических изменений сосудов, а иногда последние не проявляются в течение всей болезни вплоть до скоропостижной смерти человека до этого «ни на что не жалующегося»; первые симптомы цирроза печени зачастую обнаруживаются лишь в финале заболевания в виде асцита или кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Если бы это было не так, не встречались бы пациенты с болезнями в запущенной стадии, не стоял бы вопрос о важности диспансеризации. Об этом же свидетельствует и основная тенденция в улучшении ранней диагностики болезней — с помощью дополнительных методов исследования обнаружить заболевание на ранней стадии, когда морфологические изменения уже есть, а клинические симптомы еще отсутствуют. Разве является такой уже редкостью выявление рака легкого или желудка у человека, ни на что не жалующегося? Именно поэтому в поликлинике должны использоваться столь же современные методы диагностики, что и в клинике.

О нереальности существования функциональных болезней еще в первой четверти XIX века говорил французский патолог Ф. Бруссе (1772—1838): «Если есть хотя бы один клинический симптом, значит обязательно должно быть морфологическое подтверждение, а если трупы иногда кажутся нам немymi, то это только потому, что мы не умеем их спрашивать». Придерживаться понятий «функциональные расстройства», «функциональные болезни» и опираться на них в диагностике заболеваний не только ошибочно, но и вредно. Это значит продолжать формировать контингент пациентов с далеко зашедшими стадиями болезней. Если мы хотим остаться на позициях современной научной медицины, необходимо изъять из обихода, а главное из сознания врачей мифические представления о функциональных расстройствах и заболеваниях.

С уважением

Ю. К. Абаев

Клиническая медицина

- Барановская Е. И., Лашкевич Е. Л., Воропаев Е. В., Ядренцева Т. Э., Мальцева С. Е., Осипкина О. В., Голубых Н. М., Шматок О. С.** Роль интерлейкин-10 и α -фактора некроза опухоли в недонашивании беременности с урогенитальной инфекцией 4
- Хворик Н. В., Цыркунов В. М., Дорошенко Е. М.** Показатели биогенных аминов в пуповинной крови новорожденных от матерей с недифференцированными гепатопатиями 8
- Шотт В. А.** Формирование желудочно-тощекишечного соустья при помощи выкраивания двух лоскутов из культи желудка 13

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Манак Н. А.** Экспертиза диссертаций медицинского профиля в Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 17
- Ходжаев В. А., Медведев А. С.** Новые подходы к оздоровлению населения Республики Беларусь ... 20

Оригинальные исследования

- Висмонт Ф. И.** Роль эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции 26

Лекции и обзоры

- Данилов И. П., Смирнова Л. А., Козич Ж. М., Кравчук З. И.** Клиническое значение маркеров метаболизма железа: ферритин, трансферрин, гепсидин 30
- Гончарик И. И., Малая Т. В.** Хронический бескаменный холецистит 36

Обмен опытом

- Копытов А. В., Обьедков В. Г., Скугаревская Е. И.** Когнитивная модель риска возникновения алкогольной зависимости в молодом возрасте 42
- Воскресенский С. Л., Федорков А. Ч., Юрага Т. М.** Суточная цикличность метаболической активности соединительной и мышечной ткани у небеременных и беременных женщин 47

Срочные публикации

- Аверкин Ю. И., Савицкий С. Э., Бобко Ю. И., Ваялкин И. В.** Первично-множественный рак молочной железы в Беларуси 52
- Василевский А. В.** Комплексное лечение больных резектабельным раком молочной железы III стадии с использованием высокодозной полихимиотерапии 56

В свободный час

- Мудрость тысячелетий 60

Юбилей

- Алексей Никифорович Никифоров (к 75-летию со дня рождения) 61
- Сикорский А. В., Кабак С. Л., Гудкова Е. И.** Современные достижения в научно-исследовательской работе Белорусского государственного медицинского университета (к 90-летию образования) 62

Clinical Medicine

- Baranovskaya E. I., Lashkevich E. L., Voropayev E. V., Yadrentseva T. E., Maltseva S. E., Osipkina O. V., Golubykh N. M., Shmatok O. S.** Role of interleukin-10 and tumor necrosis factor α in incomplete pregnancy with urogenital infection
- Khvorik N. V., Tsyrkunov V. M., Doroshenko E. M.** Biogenic amines in umbilical blood of infants born by mothers with undifferentiated hepatopathies
- Shott V. A.** Formation of anastomosis between stomach and jejunum applying two flaps made of stomach stump

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Manak N. A.** Expertise of dissertations of medical profile at High Attestation Commission of the Republic of Belarus
- Khodjaev V. A., Medvedev A. S.** New approaches to Belarus population health promoting

Original Investigations

- Vismont F. I.** Role of endotoxemia in body thyroid status and thermoregulation formation

Lectures and Reviews

- Danilov I. P., Smirnova L. A., Kozich Zh. M.** Clinical significance of iron metabolism markers: ferritin, transferrin, hepsidin
- Goncharik I. I., Malaya T. V.** Chronic not calculous cholecystitis

Sharing Experience

- Kopytov A. V., Obiyedkov V. G., Skugarevskaya E. I.** Cognitive model of risk for alcohol dependence development in young age
- Voskresensky S. L., Fedorkov A. Ch., Yuraga T. M.** Twenty-four-hour rhythm changes of metabolic activity connective and muscular tissues of pregnant and non-pregnant women

Urgent Publications

- Averkin Yu. I., Savitsky S. E., Bobko Yu. I., Veyalkin I. V.** Primary multiple cancer of breast in the Republic of Belarus
- Vasilevsky A. V.** Complex treatment of patients with resectable breast cancer grade III applying high dose polychemotherapy

At Leisure Time

- Wisdom of millennia

Anniversaries

- Alexey Nikiforovich Nikiforov (to the 75th anniversary)
- Sikorsky A. V., Kabak S. L., Gudkova E. I.** Current achievements in scientific and research work (to 90 years from Belarus State Medical University foundation)



Е. И. БАРАНОВСКАЯ, Е. Л. ЛАШКЕВИЧ,
Е. В. ВОРОПАЕВ, Т. Э. ЯДРЕНЦЕВА, С. Е. МАЛЬЦЕВА,
О. В. ОСИПКИНА, Н. М. ГОЛУБЫХ, О. С. ШМАТОК

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 И α -ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ В НЕДОНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Гомельский государственный медицинский университет,
Гомельская городская клиническая больница №2,
Гомельская областная клиническая больница,
Гомельский областной клинический
кожно-венерологический диспансер

Цель исследования. Изучить патогенетическую связь интерлейкина-10 (ИЛ-10) и α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) с инфекционно-воспалительными причинами недонашивания беременности.

Материал и методы. Обследовано 87 женщин во время беременности и в первые сутки после спонтанно начавшихся естественных родов одним плодом: 45 пациенток, родивших преждевременно в сроке 24—36 нед, 42 женщины, родившие в физиологический срок. Использовали бактериоскопический, бактериологический методы исследования, ПЦР, ИФА. Методом ИФА (ELISA) определяли концентрацию ИЛ-10 и α -ФНО. Методом ПЦР выделяли ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* из ткани плаценты. Использовали непараметрические методы статистики.

Результаты. Получены данные о взаимосвязи инфекционных факторов с недонашиванием беременности и участием ИЛ-10 и α -ФНО. Концентрация цитокинов в крови связана со сроком беременности к началу родов, с длительным периодом от разрыва амниотических оболочек до окончания родов. Низкая концентрация ИЛ-10 и высокая концентрация α -ФНО ассоциированы с урогенитальной инфекцией, инфицированием и воспалением плаценты. Лейкоцитоз родильниц сопровождается повышенным содержанием цитокинов, а врожденная пневмония новорожденного — высокой концентрацией α -ФНО.

Ключевые слова: преждевременные роды, недонашивание беременности, инфекция, интерлейкин-10, α -фактор некроза опухоли.

Физиологическое течение беременности обеспечивается регулирующими системами организма, в том числе медиаторами межклеточного взаимодействия [1—3]. Цитокины отвечают за инвазивный рост трофобласта, адаптацию иммунной системы для обеспечения вынашивания беременности, участвуют в антиинфекционной защите организма и могут являться диагностическими маркерами патологии беременности [4—6].

Невынашивание беременности в значительной степени ассоциировано с воспалительными заболеваниями, клиническое течение которых опосредовано соотношением цитокинов с воспалительным и противовоспалительным действием [7—10].

Цель данного исследования — изучить патогенетическую связь интерлейкина-10 (ИЛ-10) и α -фактор

некроза опухоли (α -ФНО) с инфекционно-воспалительными причинами недонашивания беременности.

Материал и методы

Обследовано 87 женщин во время беременности и в первые сутки после спонтанно начавшихся естественных родов одним плодом в сроке гестации 24—40 нед. Пациентки составили 2 группы: в 1-ю вошли 45 женщин, родивших преждевременно в сроке 24—36 нед, во 2-ю — 42 женщины, родившие в физиологический срок.

У всех пациенток бактериоскопическим и бактериологическими методами исследовали соскоб эпителия цервикального канала и уретры, после родов — отделяемое из половых путей. Количество условно-патогенных микроорганизмов оценивали на кровяном агаре, сахарном бульоне и среде Эндо с вычислением степени роста (КОЕ/мл). Для диагностики уреа-, микоплазмоза использовали жидкие питательные стерильные среды для культивирования *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, приготовленные по рецептам, утвержденным приказом Министерством здравоохранения № 138 от 20.07.1993 г. «О совершенствовании работы кожно-венерологической службы Республики Беларусь». *Neisseria gonorrhoeae* культивировали с использованием питательной среды производства ООО «Химмедсинтез». Для бактериоскопии мазки окрашивали по Граму, исследовали с иммерсией при 90-кратном увеличении.

В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкциями производителя определяли видоспецифические иммуноглобулины А и G (IgA, IgG) к *Chlamydia trachomatis* («ХламиБест С. trachomatis IgA — стрип», «ХламиБест С. trachomatis IgG — стрип», ЗАО «Вектор-Бест», Россия), иммуноглобулины М к вирусу простого герпеса («ИФА-ВПГ-I/II-IgM», СП ООО «Фармлэнд», Беларусь), а также цитокины — ИЛ-10 и α -ФНО («Интерлейкин-10 — ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО — ИФА-БЕСТ», ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Сыворотку для исследования получали из крови, взятой из локтевой вены.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявляли ДНК возбудителей хламидийной, уреа- и микоплазменной инфекции («АмплиСенс® С. trachomatis/Ureaplasma/M. hominis-FL» и «АмплиСенс® С. trachomatis-FL», Россия). Исследовали отделяемое из половых путей для выявления ДНК *C. trachomatis*, ткань плаценты — для выявления ДНК *C. trachomatis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*. Образцы плаценты иссекали одноразовым стерильным скальпелем в нескольких местах через все слои ткани.

Для патогистологического исследования последа брали участки из пупочного канатика, оболочек, толщи материнской поверхности плаценты и всех мак-

роскопически измененных мест с саггитальным разрезом плаценты. Образцы материала фиксировали в 10% формалине, затем в 70°, 80°, 96° спирте, хлороформе, заливали парафином. Из парафиновых блоков готовили тонкие срезы, которые фиксировали на предметном стекле, окрашивали гематоксилином и эозином, исследовали с 50- и 200-кратным увеличением («Ломо», Санкт-Петербург).

Полученные результаты представлены в виде доли признака (р, %) и стандартной ошибки доли (Sp, %). Концентрации цитокинов — как медиана и интерквартильный размах (Me [25-я; 75-я процентиля]). Нормальность распределения признаков оценивали методами Шапиро—Уилка и Колмогорова—Смирнова. Для сравнения групп по изучаемым признакам вычисляли критерии Фишера, χ^2 с поправкой Йейтса, Краскела—Уоллиса (H), Манна—Уитни с поправкой Йейтса (Z_T), Данна (Q) с применением программного обеспечения STATISTICA 6.0. Статистически значимыми считали различия при $P \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст женщин, не доносивших беременность, составил $27,62 \pm 5,28$ года, при доношенной беременности — $25,67 \pm 4,65$ года. Воспалительные заболевания половых органов в анамнезе отмечены у 28 (62,22±7,23%) и у 23 (54,76±7,68%) пациенток в 1-й и 2-й группах соответственно, инфекции мочевыводящих путей — у 8 (17,78±5,7%) и у 3 (7,14±3,97%), инфекции, передаваемые половым путем, были выявлены у 8 (17,78±5,7%) и у 4 (9,52±4,53%) женщин соответственно. Данные о репродуктивной функции пациенток представлены в табл. 1.

Настоящие роды прошли в 1-й группе в сроке гестации $32,82 \pm 2,8$ нед, во 2-й группе — в $39,14 \pm 0,77$ нед. Определен уровень содержания цитокинов в обеих группах (табл. 2).

Таблица 1

Репродуктивная функция женщин

Данные из анамнеза	1-я группа, n (p±Sp, %)	2-я группа, n (p±Sp, %)
Первородящие	21 (46,67±7,44)	26 (61,91±7,49)
Первобеременные	13 (28,89±6,76)	20 (47,62±7,71)
Самопроизвольный выкидыш	12* (26,67±6,59) $\chi^2=6,18$	2 (4,76±3,29)
Преждевременные роды	8* (17,78±5,7) $\chi^2=6,23$	0
Медицинский аборт	18 (40,0±7,3)	12 (28,57±6,97)

* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й группе, $P=0,01$.

Из данных табл. 3 следует, что больше половины пациенток при срочных родах имели средние концентрации α -ФНО, а при преждевременных родах — ИЛ-10.

Концентрация α -ФНО 0,37 пг/мл, соответствующая 10-й процентилю, выявлена у 4 и 5 пациенток во 2-й и 1-й группах; уровень цитокина 7,03 пг/мл, превышающий 90%, обнаружен у 9 женщин, в том числе у 7 — при недонашивании беременности ($P=0,03$).

Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови, соответствующая 10-й и 90-й процентилям, равна 1,4 и 20,12 пг/мл. Уровень содержания цитокина ниже 10% был у 7 и 2 пациенток во 2-й и 1-й группах ($P=0,03$), выше 90% — у 4 и 5 женщин соответственно. С увеличением срока гестации снижалась концентрация ИЛ-10 в крови ($P=0,041$, $Z_T=2,05$): до 34 нед Me 13,17 [5,68—15,71] пг/мл, после 34 нед Me 7,55 [4,61—11,03] пг/мл.

При бактериологическом исследовании отделяемого из половых путей в 60% случаев наблюдался рост колоний *Staphylococcus* (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. aureus*), *Streptococcus* (*S. agalactiae*, *S. viridians*, *S. anhaemolyticus*), *Enterococcus* (*E. faecalis*, *E. faecium*), *Escherichia* (*E. coli*), *Proteus* (*P. vulgaris*), *Enterobacter* (*E. agglomerans*) и грибов рода *Candida* (*C. albicans*). Урогенитальная инфекция (УГИ) диагностирована у значимо большего числа пациенток: у 26 (61,9±7,5%, $\chi^2=3,86$) и 34 (75,6±6,4%, $\chi^2=21,51$) женщин во 2-й и 1-й группах соответственно. Между группами различий не выявлено. Концентрация цитокинов у пациенток с УГИ приведена в табл. 4.

Удлинение безводного периода связано с увеличением концентрации α -ФНО ($P=0,021$, $Z_T=2,32$): при его длительности больше 7 ч — Me 3,26 [1,15—5,27], до 7 ч — Me 1,55 [1,09—3,59], в том числе при срочных родах концентрация α -ФНО соответственно Me 1,87 [1,22—2,66] пг/мл и Me 3,32 [2,13—4,59], ($P=0,047$, $Z_T=1,99$). Преждевременные роды с длительным безводным периодом связаны со снижением концентрации ИЛ-10 ($P=0,045$, $Z_T=2,0$): при его продолжительности 6—10 ч — Me 14,5 [9,69—19,58] ч, при длительности 12 ч и больше — Me 6,35 [5,15—14,5] ч.

Продолжительность родового акта свыше 8 ч, независимо от срока гестации, ассоциирована с повышением концентрации ИЛ-10: Me 6,48 [2,78—12,1] ч и Me 11,97 [4,88—16,11] ч соответственно ($P=0,05$, $Z_T=1,96$).

Гистологических признаков воспаления последов не обнаружено лишь в 22 (25,3±4,7%, $\chi^2=40,55$) случаях, из которых 15 (68,2±9,9%, $\chi^2=4,45$) составили

Таблица 2

Концентрация ИЛ-10 и α -ФНО у женщин при преждевременных и срочных родах

ИЛ-10	Цитокин	1-я группа, пг/мл	2-я группа, пг/мл
	Me [25%—75%]		8,09 [5,15—14,24]
	min; max	0,6—65,57	0; 47,12
α -ФНО	Me [25%—75%]	1,81 [1,02—4,19]	2,13 [1,24—3,69]
	min; max	0; 16,21	0; 28,18

Таблица 3

Распределение пациенток в зависимости от концентраций ИЛ-10 и α -ФНО

Концентрация цитокина	1-я группа, n (p \pm Sp, %)	2-я группа, n (p \pm Sp, %)
α -ФНО		
$\leq 25\%$ (n=24)	16 (35,56 \pm 7,14)	8 (19,05 \pm 6,06)
25—75% (n=41)	17 (37,78 \pm 7,23)	24 (57,14 \pm 7,64)
$\geq 75\%$ (n=22)	12 (26,67 \pm 6,59)	10 (23,81 \pm 6,57)
ИЛ-10		
$\leq 25\%$ (n=22)	7 (15,56 \pm 5,4)	15 (35,71 \pm 7,39)
25—75% (n=42)	25 (55,56 \pm 7,41)	17 (40,48 \pm 7,57)
$\geq 75\%$ (n=23)	13 (28,89 \pm 6,76)	10 (23,81 \pm 6,57)

срочные роды. Исследование уровней содержания цитокинов выявило различия концентрации α -ФНО между группами при отсутствии гистологических признаков воспаления последа (см. табл. 4).

ДНК микроорганизмов получены в 14 (16,1 \pm 3,9%) исследованных образцах плацентарной ткани, из которых 13 (92,86 \pm 6,9%) — инфицированная плацента от недоношенной беременности (P=0,00001), тогда как неинфицированная плацента была у 32 (43,83 \pm 5,80%) пациенток с недоношением (P=0,002, $\chi^2=9,43$). Связи концентрации цитокинов в крови с наличием ДНК микроорганизмов в плаценте обнаружено не было (см. табл. 4).

Маркеры УГИ выявлены с одинаковой частотой при воспалении плаценты (67,69 \pm 5,8%) и при отсутствии гистологических признаков ее воспаления (72,72 \pm 9,5%), концентрации цитокинов между ними также не отличались. Вместе с тем при сочетании УГИ и воспаления последа уровень содержания ИЛ-10 значимо ниже (P=0,05), чем при воспалении плаценты без УГИ (табл. 5).

В послеродовой период у 11 (12,64 \pm 3,56%) пациенток диагностировано нарушение обратного развития матки, у 9 (81,82 \pm 11,63%, P=0,009) из которых роды были преждевременными. Субинволюция матки является как фактором, предрасполагающим к развитию послеродового эндометрита, так и одним из его признаков. Установлена статистическая связь субинволюции матки после срочных родов с повышенной концентрацией α -ФНО в крови (см. табл. 4).

Содержание лейкоцитов в периферической крови родильниц в первые сутки после родов составило 10,8 \cdot 10⁹/л [9,2 \cdot 10⁹/л—14,9 \cdot 10⁹/л]. Отмечена тенденция к повышению концентрации ИЛ-10 и α -ФНО в третьем («верхнем») квинтиле содержания лейкоцитов, поэтому был проведен сравнительный анализ концентрации цитокинов при уровне содержания лейкоцитов ниже и выше 75-й процентиля (табл. 6).

Лейкоцитоз (14,9 \cdot 10⁹/л и выше) в послеродовой период, изменение концентрации цитокинов в периферической крови могут быть одним из признаков воспаления с клиническими данными о высоком риске локализации очага в матке. Врожденная инфекция новорожденного — одна из клинических форм внутриматочной инфекции, возникшей во время беременности или в родах, а также реализация интранатального инфицирования плода. В данном исследовании у 21 (24,14 \pm 4,59%) младенца диагностирована врожденная пневмония, из которых 20 (95,24 \pm 4,65%, P<0,00001) новорожденных со сроком гестации меньше 36 нед, из 38 детей без признаков инфекции недоношенными было 8 (отношение шансов 18,63; 95% доверительный интервал 6,47—53,67). Уровень цитокинов в крови рожениц

Таблица 4

Концентрация цитокинов в периферической крови пациенток

Показатель		α -ФНО, пг/мл		ИЛ-10	
		1-я группа Me [25%—75%]	2-я группа Me [25%—75%]	1-я группа Me [25%—75%]	2-я группа Me [25%—75%]
Урогенитальная инфекция	-	n=11 1,15 [0,89—7,1]	n=16 2,23 [1,22—3,89]	n=11 10,49 [4,88—15,57]	n=16 11,17 [5,55—16,65]
	+	n=34 1,88 [1,02—3,79]	n=26 2,13 [1,22—3,59]	n=34 8,09 [5,15—13,43]	n=26 5,02* [1,94—8,62]
Воспаление последа	-	n=7 1,15 [0,37—1,81]	n=15 2,79** [1,61—4,59]	n=7 6,48 [3,54—16,91]	n=15 6,22 [1,67—16,11]
	+	n=38 2,37 [1,15—4,66]	n=27 1,87 [0,96—3,32]	n=38 8,89 [5,41—14,24]	n=27 5,95 [2,78—11,30]
Инфицирование плаценты	-	n=32 1,88 [1,09—4,93]	n=41 2,13 [1,22—3,72]	n=32 8,89 [5,42—15,04]	n=41 5,95 [2,47—11,03]
	+	n=13 1,35 [0,63—3,66]	n=1 2,6	n=13 6,22 [5,15—11,83]	n=1 30,55
Инволюция матки	норма	n=36 2,01 [1,09—5,24]	n=40 2,13 [1,22—3,46]	n=36 10,76 [5,95—14,50]	n=40 6,09 [2,47—11,17]
	субинволюция	n=9 1,35*** [0,50—3,06]	n=2 4,26; 27,56	n=9 5,41 [4,88—7,55]	n=2 5,95; 32,42
Врожденная пневмония новорожденного	-	n=8 1,09 [0,80—1,42]	n=30 2,23 [1,22—4,12]	n=8 6,35 [5,95—12,64]	n=30 7,42 [2,47—15,04]
	+	n=20 3,43**** [1,15—4,93]	n=1 1,48	n=20 11,16 [5,28—14,37]	n=1 5,41

* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й группе без УГИ, Q=2,6, P<0,05.

** Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в 1-й группе без воспаления последа, Z₁=2,47, P<0,014.

*** Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й группе при субинволюции матки, Z₁=2,12, P=0,03.

**** Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в 1-й группе без врожденной инфекции, Z₁=1,96, P=0,0499.

Таблица 5

Концентрация ИЛ-10 и α -ФНО в периферической крови женщин при гистологических признаках воспаления последа и УГИ

Цитокин	Воспаление последа «+»		Воспаление последа «-»	
	УГИ «-», n=21 Me [25%—75%]	УГИ «+», n=44 Me [25%—75%]	УГИ «-», n=6 Me [25%—75%]	УГИ «+», n=16 Me [25%—75%]
α -ФНО, пг/мл	2,13 [0,96—4,12]	2,01 [1,12—3,73]	2,07 [1,15—5,13]	2,04 [1,25—3,93]
ИЛ-10, пг/мл	11,03 [5,95—15,04]	7,02* [4,08—11,97]	11,3 [3,54—19,58]	6,09 [2,21—13,3]

* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми при воспалении последа без УГИ, $Z_T=1,95$, $P=0,05$.

Таблица 6

Изменение уровня ИЛ-10 и α -ФНО в зависимости от содержания лейкоцитов в периферической крови родильниц

Уровень лейкоцитов	α -ФНО, пг/мл, Me [25%—75%]	ИЛ-10, пг/мл, Me [25%—75%]
0—25% ($<9,2 \cdot 10^9/\text{л}$)	1,87 [0,96—5,13]	6,48 [2,78—14,24]
25—75% ($9,2—14,9 \cdot 10^9/\text{л}$)	1,94 [1,09—3,26]	7,82 [3,01—11,03]
0—75% ($\leq 14,9 \cdot 10^9/\text{л}$), n=66	1,94* [0,96—3,59], $Z_T=1,98$, $P=0,047$	7,82* [2,78—12,1], $Z_T=2,14$, $P=0,033$
75—100% ($>14,9 \cdot 10^9/\text{л}$), n=21	3,59 [1,28—4,19]	10,49 [5,41—16,91]

* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми при уровне содержания лейкоцитов 75—100%, $P<0,05$.

при врожденной инфекции новорожденного показан в табл. 4.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о связи невынашивания беременности с УГИ, реализованной в перинатальный период. Невынашивание беременности — полиэтиологичная патология, когда сочетаются несколько причинных факторов, индуцирующих или усиливающих действие друг друга с опосредованным влиянием системы цитокинов [10]. Хроническая сопряжена с нарушением функции яичников, поражением рецепторов эндометрия — «мишени» для воздействия гормонов, что влечет недостаточность лютеиновой фазы, нарушение плацентации. Восходящее распространение инфекции нижних отделов урогенитального тракта, ее клиническая манифестация во время беременности способствует инфицированию плодного яйца и его отторжению. В исследовании у 60% пациенток присутствовали условно-патогенные микроорганизмы в нижних отделах половых путей, однако на исход беременности и родов влияет инфицирование полости матки, клиническая форма инфицирования плода и новорожденного, реакция иммунной системы. Риск восходящей инфекции в антенатальный или интранатальный период возрастает при длительном безводном периоде, когда нарушена целостность плодных оболочек, а развитие хориоамнионита сопряжено с реакцией цитокиновой системы, в том числе с возрастанием концентрации α -ФНО и его растворимых рецепторов [11]. Было установлено, что длительность безводного периода более 7 ч связана с увеличением концентрации α -ФНО, в том числе при срочных родах; преждевременные роды с безводным периодом 12 ч и более связаны со снижением уровня ИЛ-10, что согласуется с данными об уменьшении его концентрации при внутриутробной инфекции [12]. Внутриматочная инфек-

ция, возникшая накануне или в родах, подтверждается воспалением последа, лейкоцитозом в периферической крови родильниц в первые сутки после родов, что сопровождается увеличением содержания цитокинов, а также врожденной пневмонией недоношенного новорожденного, связанной с повышением концентрации α -ФНО в крови матери.

Выводы

1. Изменение концентрации цитокинов ассоциировано со сроком гестации к началу родов и особенностями их течения. Высокая концентрация α -ФНО, соответствующая 90%, наблюдается при недонашивании беременности ($P=0,03$), а также при безводном периоде более 7 ч ($P=0,02$) независимо от срока гестации. Низкая концентрация ИЛ-10 (меньше 10%) установлена при срочных родах ($P=0,03$), причем последняя снижается по достижении срока гестации 34 нед ($P=0,04$). При высокой концентрации ИЛ-10 установлено удлинение продолжительности родового акта свыше 8 ч ($P=0,05$), но при преждевременных родах с длительным, более 12 ч, безводным периодом уровень содержания ИЛ-10 снижается ($P=0,045$).

2. Снижение концентрации ИЛ-10 установлено при урогенитальной инфекции ($P<0,05$), в том числе при ее сочетании с воспалением последа. Учитывая выявленные низкие концентрации цитокина при преждевременных родах с длительным безводным периодом, можно предположить патогенетическую связь недонашивания беременности с внутриматочной инфекцией.

3. Связь недонашивания беременности с воспалением плаценты подтверждена гистологически и выделенными ДНК микроорганизмов, что, возможно, является причиной повышения содержания α -ФНО при преждевременных родах, так как при отсутствии воспаления последа концентрация его значимо выше при

срочных родах. Воспалительная реакция у родильниц в первые сутки после родов, проявляющаяся лейкоцитозом в периферической крови, сопровождается повышением уровня содержания в крови ИЛ-10 ($P=0,03$) и α -ФНО ($P=0,047$). При врожденной пневмонии у недоношенного новорожденного концентрация α -ФНО в крови матери также повышена ($P=0,0499$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Raghupathy R. // *Kuwait Med. J.*— 2009.— Vol. 41, № 2.— P. 93—102.
2. Donders G. G., Vereecken A., Bosmans E., Spitz B. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2003.— Vol. 189.— P. 1433—1438.
3. Хонина Н. А., Пасман Н. М., Останин А. А., Черных Е. Р. // *Акушерство и гинекология.*— 2006.— № 2.— С. 11—15.
4. Айламазян Э. К., Павлов О. В., Сельков С. А. // *Акушерство и гинекология.*— 2004.— № 2.— С. 9—11.
5. Буданов П. В. // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.*— 2009.— Т. 8, № 2.— С. 61—68.
6. Левченко М. В., Орлов В. И., Светличная С. В. // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.*— 2008.— Т. 8, № 3.— С. 5—8.
7. Посисеева Л. В., Панова И. А., Сотникова И. Ю. и др. // *Акушерство и гинекология.*— 2009.— № 2.— С. 23—27.
8. Захаренкова Т. Н., Барановская Е. И., Жаворонок С. В. // *Достижения медицинской науки Беларуси.*— 2005.— № 10.— С. 140—141.
9. Макаров О. В., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. и др. *Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет.*— М., 2007.
10. Левкович М. А. // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.*— 2008.— Т. 8, № 3.— С. 37—40.
11. Henrik Dwillner // *Intl. J. Obstetr. Gynaecol.*— 2002.— Vol. 109.— P. 534—539.

12. Кулаков В. И., Сухих Г. Т., Кан Н. Е. и др. // *Акушерство и гинекология.*— 2005.— № 5.— С. 14—17.

Поступила 14.03.11.

ROLE OF INTERLEUKIN-10 AND TUMOR NECROSIS FACTOR α IN INCOMPLETE PREGNANCY WITH UROGENITAL INFECTION

E. I. Baranovskaya, E. L. Lashkevich, E. V. Voropayev, T. E. Yadrentseva, S. E. Maltseva, O. V. Osipkina, N. M. Golubykh, O. S. Shmatok

Objective. To study the pathogenic association of the interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor α (TNF- α) with the incomplete pregnancy infectious and inflammatory causes.

Materials and methods. Eighty seven women: 45 women having given birth at the 24—36th week of pregnancy, 42 women having given birth at the physiological term were examined during pregnancy and on the first day after spontaneous natural deliveries with a single fetus. While examining the bacterioscopic, bacteriological methods, PCR, IFA were applied. The IL-10 and TNF- α concentrations were determined in the IFA method (ELISA). The *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* DNA were separated from the placental tissue by the PCR method. Non-parametric statistical methods were used.

Results. Data confirming the infectious factors association with incomplete pregnancy due to the IL-10 and TNF- α participation were obtained. Blood cytokines concentration was associated with the pregnancy term by the delivery beginning, prolonged period due to the amniotic sac rupture by the delivery end. The IL-10 low level and the TNF- α high concentration were associated with urogenital infections, placenta infecting and inflaming. Leukocytosis in puerperas was accompanied by cytokines high levels and the congenital pneumonia of newborns — by the TNF- α high concentrations.

Key words: preterm delivery, incomplete pregnancy, infection, tumor necrosis factor α .

Адрес для корреспонденции:

Лашкевич Елена Леонидовна, Барановская Елена Игоревна. Гомельский государственный медицинский университет. 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сл. тел. (8-0232) 43-31-95.

Н. В. ХВОРИК, В. М. ЦЫРКУНОВ, Е. М. ДОРОШЕНКО

ПОКАЗАТЕЛИ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМИ ГЕПАТОПАТИЯМИ

Гродненский государственный медицинский университет

Цель исследования. Определить степень изменений показателей биогенных аминов в пуповинной крови у новорожденных от матерей с различными нарушениями функции печени в период беременности.

Материал и методы. Изучены показатели биогенных аминов в пуповинной крови у 89 новорожденных, родившихся от матерей, у которых во время беременности диагностировано увеличение содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ) (1-я группа), уровней билирубина и АЛТ (2-я группа) и только билирубина до и во время беременности (3-я группа). Контрольную группу составили 28 новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности.

Результаты. Установлено отрицательное влияние гепатопатий неинфекционного происхождения на исходы бе-

ременности, течение раннего неонатального периода у новорожденных и их адаптацию. Максимальная напряженность обмена катехоламинов у новорожденных происходит при сочетании у беременной синдромов цитолита с гипербилирубинемией.

Заключение. Новорожденных от матерей с содержанием АЛТ более 90 У/л и/или неконъюгированной гипербилирубинемией следует относить к группам риска нарушенной адаптации, требующим дополнительного мониторинга состояния центральной нервной системы и других систем. При содержании у беременной АЛТ более 90 У/л и/или гипербилирубинемии необходима консультация гепатолога.

Ключевые слова: новорожденные, биогенные амины, пуповинная кровь, гепатопатии.

Ранний неонатальный период является «критическим» этапом в жизни новорожденных, который сопряжен с процессом их адаптации к внеутробному существованию, требующим от ребенка мобилизации всех имеющихся у него резервов [2, 6]. На характер ранней неонатальной адаптации существенно влияют степень зрелости и соматический статус новорожденного, которые определяются, прежде всего состоянием здоровья матери, особенностями течения беременности и родов, наличием у ребенка перинатальной пато-

логии [2, 12]. Многие исследователи уделяют внимание участию системы биогенных аминов в процессах регуляции гомеостаза организма, их взаимодействию при таких состояниях, как патология беременности, заболевания печени и желчного пузыря. Дисбаланс в системе биогенных аминов при патологическом течении беременности и родов у матери может оказать негативное влияние на рост и развитие нервной системы у ребенка [5]. Установлена катехоламинавая адаптивная роль стресса при рождении [6]. Как и у взрослых, у младенцев имеется типичный гуморальный ответ на стресс, реализующийся через гипоталамо-гипофизарную и пептидергическую системы [1, 12]. В печени происходит частичное превращение катехоламинов. Моноаминоксидаза (МАО) — фермент, катализирующий окисление аминокрупп биогенных моноаминов и инактивирующий в печени избыток потенциально опасных биогенных и экзогенных аминов. С другой стороны, в центральной нервной системе (ЦНС) МАО регулирует содержание медиаторов и модуляторов серотонина [3]. Нарушение процессов декарбоксилирования аминокислот является характерным признаком поражения печени различной этиологии [9, 12]. Установлено, что у детей, перенесших транзиторную неонатальную гипертирозинемия, происходит снижение интеллекта [6]. У маловесных детей предопределена высокая вероятность поражения нервной системы и частота развития неврологической дисфункции при высоком содержании в сыворотке крови ароматических аминокислот в связи с их потенциальной токсичностью и конкуренцией с разветвленными аминокислотами за транспортные системы при прохождении через гематоэнцефалический барьер [7].

К негативным факторам, влияющим на течение и исходы беременности, относят патологию печени в период беременности, которая подразделяется на 2 основные группы: 1-я группа — патология, не зависящая от беременности и развивающаяся на ее фоне (гепатит, цирроз, холецистит, желчнокаменная болезнь и др.); 2-я группа — регистрируемая только при беременности и беременностью обусловленная (гепатопатии при неукротимой рвоте беременных, при гестозах, осложненных почечно-печеночным синдромом, преэклампсии и эклампсии и атипичных гестозах — острая жировая дистрофия печени, HELLP-синдром, внутриспеченочный холестаз беременных и др.) [9—11]. С диагностической точки зрения более проблематичными представляются гепатопатии неинфекционного происхождения, при большинстве которых отсутствует специфический маркер окончательной верификации гепатопатии у беременных.

В связи с наличием патогенетической зависимости между состоянием печени и показателями, характеризующими системы биогенных аминов, представлялось важным установить взаимосвязь между нарушениями функции печени у беременных и содержанием биогенных аминов в пуповинной крови у новорожденных.

Цель исследования — определить степень изменений показателей биогенных аминов в пуповинной крови новорожденных от матерей с различными нарушениями функции печени в период беременности.

Материал и методы

Обследовано 89 новорожденных, родившихся от матерей с нарушениями функции печени невирусной этиологии. Вирусную (инфекционную) этиологию гепатопатий исключили после проведения серологического скрининга маркеров вирусных гепатитов при постановке беременных на учет и накануне настоящего исследования. В исследование не включили случаи гепатопатий среди беременных, состоящих на диспансерном учете у гепатолога (терапевта, гастроэнтеролога) в связи с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями печени до беременности.

Разделение на группы проводили в зависимости от изменения основных биохимических маркеров нарушения функции печени у матерей. Основными биохимическими показателями, свидетельствующими о наличии лабильности мембран гепатоцитов (цитоллиза) и изменений пигментного обмена, были активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровень билирубина.

В 1-ю группу вошли 46 детей, у матерей которых во время беременности диагностировано увеличение содержания АЛТ выше допустимой нормы. Во 2-ю включены 23 ребенка, родившихся от женщин, у которых в III триместре беременности зафиксировано повышение уровней билирубина и АЛТ. В 3-й группе были 20 новорожденных, при вынашивании которых у матерей наблюдалось повышение уровня билирубина до беременности и во время вынашивания плода при наличии нормальной активности АЛТ.

Контрольную группу составили 28 новорожденных с физиологическим течением беременности матерей. Новорожденных разделили по группам, чтобы оценить степень нарушений в симпатоадреналовой системе и изменение показателей биогенных аминов в зависимости от наличия у матерей разных вариантов гепатопатий: гиперферментемия, гиперферментемия+гипербилирубинемия и гипербилирубинемия.

Изучение состояния симпатоадреналовой системы проводили по определению в пуповинной крови содержания тирозина (Tyr), дигидроксифенилаланина (DOPA), дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованилиновой кислоты (HVA) и 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (MHPG). Кроме этого, определяли уровни триптофана (Trp), 5-гидрокситриптофана (5-HTP), серотонина (5-HT) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA). Исследования проводили хроматографическим методом (система «Agilent 1100») [4], прием и обработку данных — с помощью программы Agilent ChemStation A.10.01. Статистическую обработку данных (сравнение средних значений в группах с помощью t-критерия Стьюдента) осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel, STATISTICA 7.0.

Результаты и обсуждение

Результаты биохимических исследований в сравниваемых группах обследуемых женщин приведены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что наиболее высокая активность АЛТ зарегистрирована в 1-й и 2-й группах ($P < 0,0001$), причем во 2-й группе данный показатель значительно выше, чем в 1-й ($P < 0,01$). В 3-й группе, несмотря на достоверное различие с контролем ($P < 0,01$), показатель активности АЛТ находился в допустимых физиологических пределах, что указывало на отсутствие признаков воспалительной реакции в печени.

Уровень билирубина в 1—3-й группах был выше, чем в контроле ($P < 0,05$), однако его содержание превышало нормальное значение только во 2-й и 3-й группах, в отличие от 1-й, в которой он находился в пределах нормы.

Таким образом, в 1—3-й группах отмечены различные изменения функции печени, свидетельствующие о наличии синдрома цитолиза с нарушением пигментного обмена (2-я группа) и без его изменений (1-я группа), а также с пигментным гепатозом (неконъюгированная билирубинемия) без признаков лабильности мембран (3-я группа).

Срок наступления родов в контрольной группе составил $282,3 \pm 1,2$ дня, тогда как в 1-й группе роды наступили через $275,6 \pm 1,2$ дня ($P < 0,0005$); во 2-й — через $268,4 \pm 3,2$ дня ($P < 0,0001$), в 3-й группе — через $277,0 \pm 2,5$ дня ($P < 0,05$). Кроме того, в 13,04% роды во 2-й группе были преждевременными. В 1-й группе преждевременных родов не было, в 3-й — у 1 женщины (5,0%).

Масса плода в контрольной группе составила $3493,10 \pm 72,59$ г, в 1-й и 3-й группах — $3324,49 \pm 76,25$ г и $3312,17 \pm 143,30$ г соответственно ($P > 0,05$). Во 2-й

группе масса новорожденных была на $330,02$ г меньше, чем в контрольной ($P < 0,05$).

Длина тела новорожденных в 1-й и 3-й группах достоверно не отличалась от контрольной ($P > 0,05$), тогда как во 2-й группе этот показатель был меньше контрольных цифр ($P < 0,002$).

Особенности течения раннего неонатального периода в обследуемых группах представлены в табл. 2.

Показано, что у 82,1% новорожденных контрольной группы ранний неонатальный период протекал без особенностей. Физиологическая желтуха в контроле отмечена в 7,1% случаев, внутриутробное инфицирование, хроническая внутриматочная гипоксия, задержка внутриутробного развития — в 3,6% случаев соответственно.

Физиологическая желтуха в сравниваемых группах встречалась в 2—4 раза чаще, чем в контрольной и имела место у 14 (30,4%) детей 1-й группы, у 4 (17,4%) — 2-й группы и у 4 (20,0%) детей 3-й группы. Синдром дыхательных расстройств I типа, рассеянные ателектазы легких зафиксированы у 6 (13,0%) доношенных новорожденных 1-й группы, у 3 (13,0%) недоношенных 2-й группы и у 2 (10,0%) недоношенных детей 3-й группы. Кроме того, 5 (10,9%) детей 1-й группы и 1 (5,0%) ребенок 3-й родились с врожденной инфекцией. Задержка внутриутробного развития диагностирована у 5 (10,7%) новорожденных 1-й группы, у 3 (13,0%) — 2-й группы и у 3 (15,0%) детей — 3-й. Морфофункциональная незрелость наблюдалась у 8 (17,4%) детей 1-й группы, у 3 (13,0%) — 2-й группы и у 3 (15,0%) детей — 3-й. Синдром нарушенной адаптации ЦНС диагностирован в 1-й группе у 4 (8,7%) новорожденных, во 2-й группе — у 5 (21,7%) и в 3-й — у 2 (10,0%) детей. У 8 (17,4%) детей 1-й группы, у 1 (4,3%) — 2-й группы и у 2 (10,0%) детей 3-й группы наблюдались признаки хронической внутри-

Таблица 1

Активность АЛТ и содержание общего билирубина в сыворотке крови у беременных

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
АЛТ, УЛ	$16,39 \pm 1,24$	$134,24 \pm 12,43^*$	$198,35 \pm 20,01^*$	$24,70 \pm 2,95^*$
Билирубин, мкмоль/л	$12,22 \pm 0,55$	$14,11 \pm 0,48^*$	$28,30 \pm 2,20^*$	$26,69 \pm 1,01^*$

* Здесь и в табл. 3—5 достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе, $P < 0,05$.

Таблица 2

Частота и характер нарушений в ранний неонатальный период у новорожденных от матерей с различными гепатопатиями

Выявленное нарушение	Контрольная группа абс. (%)	1-я группа абс. (%)	2-я группа абс. (%)	3-я группа абс. (%)
Физиологическая желтуха	2 (7,1)	14 (30,4)	4 (17,4)	4 (20,0)
Морфофункциональная незрелость	0	8 (17,4)	3 (13,0)	3 (15,0)
Синдром нарушенной адаптации ЦНС	0	4 (8,7)	5 (21,7)	2 (10,0)
Внутриутробное инфицирование	1 (3,6)	5 (10,9)	0	1 (5,0)
Хроническая внутриматочная гипоксия	1 (3,6)	8 (17,4)	1 (4,3)	2 (10,0)
Задержка внутриутробного развития	1 (3,6)	5 (10,7)	3 (13,0)	3 (15,0)
Синдром дыхательных расстройств I типа	0	6 (13,0)	3 (13,0)	2 (10,0)
Вентрикулодилатация	0	2 (4,3)	0	0
Анемия новорожденного	0	2 (4,3)	4 (17,4)	2 (10,0)
Здоровые новорожденные	23 (82,1)	18 (41,9)	7 (30,4)	7 (35)

маточной гипоксии. Вентрикулодилатация диагностирована у 2 (4,3%) новорожденных 1-й группы. Анемия новорожденного осложнила течение раннего неонатального периода у 2 (4,3%), 4 (17,4%) и 2 (10,0%) детей в трех группах соответственно.

Таким образом, основные антропологические данные и характер диагностированной в неонатальном периоде патологии у новорожденных свидетельствовали о негативном влиянии на внутриутробное развитие плода и характер течения раннего неонатального периода при различных гепатопатиях, выявленных у беременных. В большей степени отрицательное влияние было зафиксировано при наличии у беременных сочетания цитолиза и билирубинемии, не исключая изменений не только функционально, но и воспалительного характера.

Как было установлено (см. табл. 2), синдром нарушенной адаптации ЦНС в контрольной группе не был зафиксирован, в то же время чаще всего данный синдром отмечен во 2-й группе (21,7%) и в 2 раза реже — в 1-й и 3-й группах. В определенной мере прояснить данный факт могли результаты исследования биогенных аминов в сыворотке пуповинной крови у новорожденных (табл. 3, 4).

В сыворотке пуповинной крови у новорожденных от матерей с нарушением функции печени при беременности отмечены различные отклонения в концентрациях моноаминов. В частности уровень Тгг как предшественника катехоламинов у детей всех трех групп был значительно выше и составил $95,9 \pm 4,22$ нмоль/мл ($P < 0,0001$), $108,6 \pm 6,75$ нмоль/мл ($P < 0,0001$), $104,7 \pm 8,23$ нмоль/мл ($P < 0,0001$) соответственно, тогда как в контрольной группе он был существенно ниже ($58,0 \pm 6,87$ нмоль/мл). Известно, что избыточные концентрации Тгг могут отрицательно отражаться на развитии ЦНС новорожденного [1, 6]. Кроме того, у больных с заболеваниями печени нарушается переаминирование ароматических аминокислот, в результате чего тирамин может выступать в качестве «фальш-медиатора» и влиять на процессы адаптации новорожденных в ранний неонатальный период [8].

Выявлено достоверное повышение уровня DOPA во всех трех группах детей, особенно во 2-й группе ($153,9 \pm 24,96$ нмоль/л; $P < 0,005$). Известно, что одновременное повышение уровней Тгг и DOPA может свидетельствовать об активации синтеза катехоламинов. Косвенным подтверждением этого стало достоверное увеличение в трех группах содержания метаболита дофамина: HVA — $2261,43 \pm 295,54$ нмоль/л ($P < 0,05$), $2617,77 \pm 323,90$ нмоль/л ($P < 0,0005$), $3088,39 \pm 481,95$ нмоль/л ($P < 0,0005$) соответственно и метаболита адреналина и норадреналина: MHPG — $15,8 \pm 1,26$ нмоль/мл ($P < 0,001$), $16,13 \pm 2,12$ нмоль/мл ($P < 0,005$), $14,46 \pm 1,46$ нмоль/мл ($P < 0,01$) соответственно, по сравнению с контрольной группой: HVA — $1314,55 \pm 167,14$ нмоль/л и MHPG — $9,20 \pm 1,22$ нмоль/мл.

Отмеченные изменения в содержании HVA отразились на уровне DOPAC, который был достоверно ниже во всех трех группах, особенно в группе с гипербилирубинемией ($211,06 \pm 24,41$ нмоль/л; $P < 0,001$). Сочетанное снижение уровня DOPAC и увеличение содержания HVA могли свидетельствовать о более высоком уровне синаптического выброса дофамина, поскольку фермент, превращающий DOPAC в HVA (катехол-О-метилтрансфераза), имеет внеклеточную локализацию, а катехоламины инактивируются либо путем обратного захвата нервными окончаниями, либо в результате метаболических превращений в печени. MAO — ключевой фермент, образующий DOPAC, является маркером наружной митохондриальной мембраны. Катализируемые им реакции возможны только внутри клетки [3].

Таким образом, можно предположить, что у беременных с нарушениями основных функций печени, обусловленных различными гепатопатиями, снижен процесс распада катехоламинов до DOPAC в результате окислительного дезаминирования катехоламинов, осуществляемого MAO в печени.

Представлялось важным установить взаимосвязь между изменениями уровней Тгг и его производных в пуповинной крови у новорожденных от матерей с различными гепатопатиями (см. табл. 4).

Таблица 3

Показатели катехоламиновой системы в сыворотке пуповинной крови у новорожденных

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Тгг, нмоль/мл	$58,0 \pm 6,87$	$95,9 \pm 4,22^*$	$108,6 \pm 6,75^*$	$104,7 \pm 8,23^*$
DOPA, нмоль/л	$79,2 \pm 10,70$	$122,9 \pm 10,27^*$	$153,9 \pm 24,96^*$	$123,9 \pm 16,06^*$
DOPAC, нмоль/л	$581,0 \pm 85,67$	$374,2 \pm 48,01^*$	$356,3 \pm 51,90^*$	$211,0 \pm 24,41^*$
HVA, нмоль/л	$1314,5 \pm 167,14$	$2261,4 \pm 295,54^*$	$2617,7 \pm 323,90^*$	$3088,3 \pm 481,95^*$
MHPG, нмоль/мл	$9,2 \pm 1,22$	$15,8 \pm 1,26^*$	$16,1 \pm 2,12^*$	$14,4 \pm 1,46^*$

Таблица 4

Содержание триптофана и его производных в сыворотке пуповинной крови у новорожденных

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Тгг, нмоль/мл	$45,97 \pm 4,69$	$66,48 \pm 2,73^*$	$76,70 \pm 4,25^*$	$70,03 \pm 6,09^*$
5-НТР, нмоль/л	$16,69 \pm 1,31$	$17,55 \pm 0,68$	$20,19 \pm 1,21$	$18,87 \pm 1,42$
5-НТ, нмоль/л	$28,67 \pm 4,71$	$54,95 \pm 5,99^*$	$64,24 \pm 9,25^*$	$39,51 \pm 6,63$
5-Н1АА, нмоль/л	$18,29 \pm 1,79$	$32,26 \pm 2,90^*$	$31,29 \pm 3,38^*$	$35,93 \pm 6,81^*$

Из табл. 4 следует, что содержание Тгр во всех обследуемых группах было выше, чем в контрольной группе: $66,48 \pm 2,73$ нмоль/мл ($P < 0,0001$), $76,70 \pm 4,25$ нмоль/мл ($P < 0,0001$) и $70,03 \pm 6,09$ нмоль/мл ($P < 0,005$) соответственно.

Увеличенный уровень Тгр сопровождался повышенным содержанием 5-НТ и его конечного продукта метаболизма — 5-оксииндолуксусной кислоты — во всех группах ($P < 0,05$).

Увеличение уровня 5-НТ отражает функционирование стресслимитирующих систем у новорожденных [5]. Если учесть, что у наблюдаемых беременных были диагностированы различные гепатопатии, представлялось важным объяснить происхождение высокого уровня 5-НТ, поскольку известно, что для паренхиматозных болезней печени характерно его снижение [8]. Возможно, ответ на данный вопрос может находиться в решении задачи по дифференцированию изменений в содержании биогенных аминов в зависимости от причин и характера гепатопатий, выявленных у беременных (транзиторные или постоянные, активные или неактивные, функциональные или органические).

С этой целью была исследована взаимосвязь между изменениями уровней биогенных аминов и активности АЛТ (активность воспалительного процесса в печени, степень лабильности биологических мембран) в сыворотке материнской крови 1-й группы пациентов с повышенным уровнем АЛТ. Данную группу разделили на 2 подгруппы: 1-я — содержание АЛТ менее 90 U/l, 2-я — содержание АЛТ более 90 U/l (табл. 5).

Данные табл. 5 демонстрируют четкое различие в содержании ключевых ароматических аминокислот (Тур и Тгр) от показателя АЛТ, подтвердившее зависимость изменения их уровней от степени лабильности мембран гепатоцитов (синдром цитолиза). Особенно важными были различия, выявленные в содержании 5-Н1АА. Оказалось, что достоверное различие в его содержании было только у беременных с высокой активностью АЛТ. Следовательно, можно предполагать об активации синтеза 5-НТ у детей только этой группы вследствие высокого уровня 5-Н1АА. При содержании АЛТ менее чем 90 U/l, показатель 5-Н1АА (конечный метаболит 5-НТ) не отличался от нормы.

Последнее, возможно, имеет важное значение для мониторинга новорожденных в ранний неонатальный и последующий периоды, поскольку дети, у которых в пуповинной крови зафиксированы высокие уровни 5-Н1АА, рожденные от матерей с активностью АЛТ более 90 U/l, должны быть включены в группы риска по дезадаптации, а их матери — в группы риска по гепатопатиям не функционального, а органического характера. Дополнительным тестом, позволяющим провести разграничения гепатопатий, может быть уровень DOPAC, который не отличался от контроля при низкой активности АЛТ и был достоверно ниже при содержании АЛТ более 90 U/l ($P < 0,05$).

Таким образом, в пуповинной крови у новорожденных от матерей с высокими уровнями гиперферментемий (более 90 U/l) установлено изменение метаболических путей инактивации катехоламинов и значительное нарушение окислительного дезаминирования катехоламинов в печени.

Выводы

1. Гепатопатии неинфекционного происхождения отрицательно влияют на исходы беременности, течение раннего неонатального периода у новорожденных и их адаптацию.
2. Гепатопатии неинфекционного происхождения у беременных в виде гиперферментемий и гипербилирубинемий имеют различное происхождение и способны изменять уровни биогенных аминов в пуповинной крови и отрицательно влиять на адаптацию новорожденных в ранний неонатальный период.
3. Наиболее значимые изменения в обмене катехоламинов у новорожденных происходят при сочетании у беременной синдромов цитолиза с неконъюгированной желтухой (гипербилирубинемией).
4. Значительное нарушение окислительного дезаминирования катехоламинов в печени выявляется при наличии гепатопатии неинфекционного генеза, протекающей с неконъюгированной гипербилирубинемией, развившейся до наступления беременности.
5. Новорожденных от матерей с гиперферментемией (АЛТ более 90 U/l) и/или неконъюгированной ги-

Таблица 5

Изменение уровней биогенных аминов в сыворотке пуповинной крови у новорожденных 1-й группы в зависимости от активности АЛТ

Показатель	Содержание АЛТ, U/l	
	менее 90 (n=23)	более 90 (n=23)
Тур, нмоль/мл	$84,02 \pm 4,43^*$	$107,97 \pm 6,33^{***}$
DOPA, нмоль/л	$118,12 \pm 12,98^*$	$127,54 \pm 16,02^*$
DOPAC, нмоль/л	$417,43 \pm 89,07$	$335,06 \pm 43,74^*$
HVA, нмоль/л	$2312,38 \pm 418,56^*$	$2208,16 \pm 426,83^*$
MHPG, нмоль/мл	$15,01 \pm 1,62^*$	$16,77 \pm 1,95^*$
Тгр, нмоль/мл	$59,34 \pm 3,40^*$	$73,62 \pm 3,78^{***}$
5-НТР, нмоль/л	$16,68 \pm 1,06^*$	$18,41 \pm 0,85$
5-НТ, нмоль/л	$59,16 \pm 9,15^*$	$50,73 \pm 7,85^*$
5-Н1АА, нмоль/л	$24,17 \pm 2,50$	$41,30 \pm 4,56^{***}$

** Достоверность различий показателей между подгруппами, $P < 0,05$.

пербилирубинемией следует относить к группам риска нарушенной адаптации, требующим дополнительного мониторинга состояния центральной нервной системы, гепатобилиарной и других систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекарова А. М. // Педиатрия. Прил. к журн. Consilium Medicum.— 2009.— № 3.— С. 8—13
2. Гриценко В. А., Вялкова А. А., Азарова Е. В. и др. // Человек и его здоровье.— 2009.— № 3.— С. 38—46.
3. Горкин В. З. Аминоксидазы и их значение в медицине.— М., 1981.
4. Дорошенко Е. М., Скурят Н. М., Лях И. О., Шейбак В. М. // Сб. тез. Респ. науч. конф. по аналитической химии «Аналитика РБ-2010».— Минск, 2010.— С. 137.
5. Михеева И. Г., Рюкерт Е. Н., Брусов О. С. и др. // Педиатрия.— 2008.— Т. 87, № 1.— С. 40—44.
6. Шабалов Н. П. Неонатология: Учеб. пособие.— М., 2004.— Т. 1.
7. Шейбак Л. Н. // Мед. новости.— 2003.— № 12.— С. 98—100.
8. Шульпекова Ю. О. // Consilium Medicum.— 2008.— Т. 10, № 8.— С. 58—62.
9. Arrese M. // Ann. Hepatol.— 2006.— Vol. 5, № 3.— P. 216—218.
10. Goulis D. G., Walker I. A., de Swiet M., et al. // Hypertens. Preg.— 2004.— Vol. 23, № 1.— P. 19—27.
11. Hay J. E. // Hepatology.— 2008.— Vol. 47, № 3.— P. 1067—1076.
12. Vogl S. E., Worda C., Egarter C., et al. // BJOG.— 2006.— Vol. 113, № 4.— P. 441—445.

Поступила 09.03.11.

BIOGENIC AMINES IN UMBILICAL BLOOD OF INFANTS BORN BY MOTHERS WITH UNDIFFERENTIATED HEPATOPATHIES

N. V. Khvorik, V. M. Tsyrunov, E. M. Doroshenko

Objective. To determine the severity of the biogenic amines level changes in the umbilical blood of infants born by mothers having hepatic function various disorders during pregnancy.

Materials and methods. The biogenic amines values were determined in the umbilical blood of 89 infants born by mothers having been diagnosed the alanine aminotransferase (ALT) (the 1st group), the bilirubin and the ALT (the 2nd group) levels increase or the bilirubin level (the 3rd group) before and during pregnancy. The control group was formed of 28 newborns their mothers pregnancy course having been physiologic.

Results. Hepatopathy of a not infectious origin was determined to effect the pregnancy outcome, the newborn's early neonatal period course and his (her) adaptation negatively. The maximal catecholamine metabolism in newborns was registered in case the cytolysis syndrome was combined with hyperbilirubinemia in pregnant women.

Conclusion. The infants born by mothers having the ALT level exceeding 90 U/l and/or non-conjugated hyperbilirubinemia should be referred to the risk group for the adaptation impaired when an additional monitoring of the central nervous system as well as of other systems was necessary. When the ALT level exceeded 90 U/l and/or non-conjugated hyperbilirubinemia was diagnosed the woman should be consulted by a hepatologist.

Key words: newborns, biogenic amines, umbilical blood, hepatology.

Адрес для корреспонденции:

Хворик Наталья Валерьевна.
Гродненский государственный медицинский университет.
230015, г. Гродно, ул. М. Горького, 77; сл. тел. (8-0152) 43-16-21.

В. А. ШОТТ

ФОРМИРОВАНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-ТОЩЕКИШЕЧНОГО СОУСТЬЯ ПРИ ПОМОЩИ ВЫКРАИВАНИЯ ДВУХ ЛОСКУТОВ ИЗ КУЛЬТЫ ЖЕЛУДКА

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Улучшить результаты резекции желудка по Бильрот-2 за счет совершенствования методики формирования желудочно-тощекишечного соустья.

Материал и методы. В ходе экспериментального и клинического исследования разработан способ соединения культи желудка с тощей кишкой при резекции желудка по Бильрот-2. Отработана методика операции, изучены осложнения и отдаленные результаты хирургического вмешательства.

Результаты. Выкраивание дорсального и вентрального лоскутов из культи желудка позволяет сформировать соустье культи с тощей кишкой при помощи линейных степлеров. При этом на заднюю губу соустья накладывают инвертированный механический шов, а на переднюю губу и вновь формируемую малую кривизну желудка — эвертированный механический шов. На всем протяжении соустья механический шов погружается серозно-мышечным. Метод позволяет визуально проконтролировать степень гемостаза и осуществить его при необходимости. Количество осложнений при таком способе выполнения соединения уменьшается в два раза по сравнению с традиционным методом хирургического вмешательства.

Заключение. Предложенный способ формирования желудочно-тощекишечного соустья позволяет существенно улучшить результаты таких операций и упростить хирургическое вмешательство.

Ключевые слова: лоскуты культи желудка, желудочно-тощекишечное соустье, механический инвертированный и эвертированный швы, послеоперационные осложнения.

При выполнении резекции желудка по Бильрот-2 основные осложнения приходится на желудочно-тощекишечный анастомоз и ушитую культю двенадцатиперстной кишки. Заметно улучшить результаты этой операции можно за счет совершенствования способа ушивания культи двенадцатиперстной кишки и формирования соединения между культей желудка и тощей кишкой. Эта операция пока не потеряла своего значения на современном этапе развития хирургии желудка, в ряде случаев она остается единственной возможностью радикальной помощи больному.

При резекции желудка по Бильрот-2 особое значение приобретают надежное ушивание культи двенадцатиперстной кишки и формирование желудочно-тощекишечного соустья. Метод ушивания культи двенадцатиперстной кишки во многом определен теми анатомическими изменениями, которые развиваются в зависимости от вида и течения основного заболевания, поэтому в каждом конкретном случае требуется индивидуальный подход. В специальной литературе эти методы подробно описа-

ны и применяются в соответствии с анатомическими изменениями [3].

Формирование желудочно-тощекишечного соустья осуществляется с учетом имеющихся возможностей и существующих теоретических предпосылок. Этот этап хирургического вмешательства определяет течение ближайшего послеоперационного периода и результаты в отдаленный период.

Цель исследования — улучшить результаты резекции желудка по Бильрот-2 за счет совершенствования методики формирования желудочно-тощекишечного соустья.

Материал и методы

На базе ЦНИЛ Белорусского государственного медицинского университета было проведено экспериментальное исследование, которое включало теоретическое обоснование новой методики выполнения операции, отработку деталей и оценку ее результатов. В данной статье описывается способ формирования соустья культи желудка с тощей кишкой, особенности выполнения операции и возможные осложнения.

Клиническое исследование включало наблюдение за 80 больными, которым выполнена резекция желудка по Бильрот-2. В 1-й группе (30 человек) желудочно-тощекишечный анастомоз сформирован с помощью общеизвестных методов с применением ручного шва Альберта—Шмидена. Во 2-й группе (50 пациентов) операция выполнена в ходе формирования соустья культи желудка с тощей кишкой путем выкраивания из культи желудка двух лоскутов и соединением анастомозируемых органов при помощи механического шва. Чтобы оценить эффективность разработанного метода, учитывали послеоперационные осложнения и отдаленные результаты операции.

При разработке нового способа операции исходили из следующих положений:

- найти лучший анатомический вариант формирования соустья между культей желудка и тощей кишкой;
- использовать механический кишечный шов, который в настоящее время является лучшим [1, 2, 4];
- применять уже имеющиеся аппараты для наложения кишечного шва [5].

Результаты и обсуждение

Был избран способ соединения культи желудка с тощей кишкой по типу конец желудка в бок тощей кишки. При этом тощая кишка подшивается к оставшимся краям культи желудка, что исключает дополнительное травмирование при формировании соустья тощей кишки с задней или передней стенкой культи (края остающейся части желудка используются для формирования соустья с кишкой и не требуют специального ушивания). В основе предлагаемого варианта формирования соустья лежит способ выкраивания двух лоскутов из оставшейся части желудка.

После мобилизации желудка по большой и малой кривизне желудок отсекают у двенадцатиперстной кишки и ушивают ее культю наиболее адекватным методом. Намечают линию отсечения желудка в проксимальной зоне. Проводят это не по прямой линии, а ступенчатообразно с таким расчетом, что со стороны большой кривизны оставляют лоскуты (вентральный и дорсальный), соединенные между собой большой кривизной желудка и уходящие основанием в культю желудка (рис. 1). Перед отсечением желудка по указанной линии целесообразно накладывать зажимы с прямыми браншами для предупреждения кровотечения. Со стороны малой кривизны следует наложить аппарат УКЛ-40 (УКЛ-60) и прошить, затем отсечь удаляемую часть желудка по краю бранш аппарата. Следует учесть одну деталь: при наложении аппарата УКЛ-40 со стороны малой кривизны перед введением его бранш необходимо ввести ограничитель аппарата в угол верхнего разреза лоскутов, чтобы предупредить «вывихивание» тканей из бранш аппарата при их сведении. Это важно для обеспечения гемостаза и полного прошивания всех тканей до угла разреза. После снятия аппарата УКЛ-40 проводят контроль на гемостаз. Так заканчивается второй этап операции — резекции желудка с выкраиванием со стороны культи дорсального и вентрального лоскутов и прошиванием культи со стороны малой кривизны.

К основанию дорсального лоскута подшивают серозно-мышечными швами петлю тощей кишки, при этом выкроенные лоскуты отводят влево и вверх (рис. 2). В подшитой петле кпереди от наложенного серозно-мышечного шва на расстоянии 0,6 см и в проекции основания лоскутов проделывают два отверстия 0,6—0,8 см, куда вводят упорную браншу линейного степлера. Рассекают по большой кривиз-

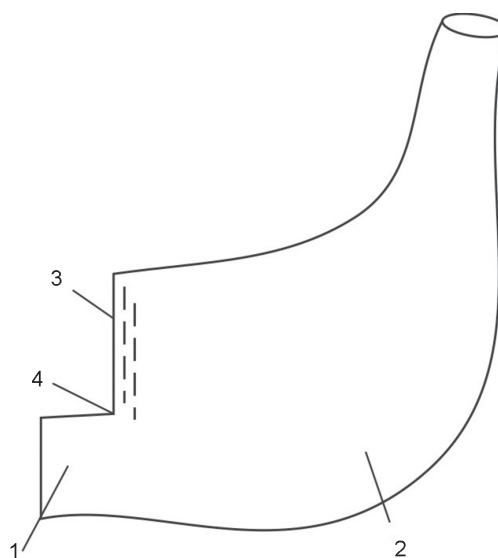


Рис. 1. Ступенчатообразная линия отсечения желудка в проксимальной зоне: 1 — выкраенные лоскуты из культи желудка; 2 — культя желудка; 3 — линия наложения аппарата УКЛ-40 (60) и прошивания культи со стороны малой кривизны; 4 — угол ступенчатообразной линии отсечения желудка

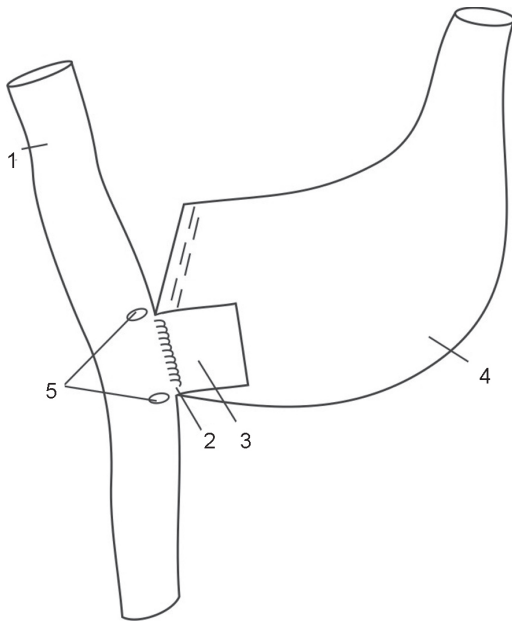


Рис. 2. Подшивание тощей кишки к дорсальному лоскуту культи желудка: 1 — тощая кишка; 2 — серозно-мышечный шов; 3 — отведенные вверх и влево лоскуты культи; 4 — культя желудка; 5 — отверстия в подшитой кишке для введения бранши линейного степлера

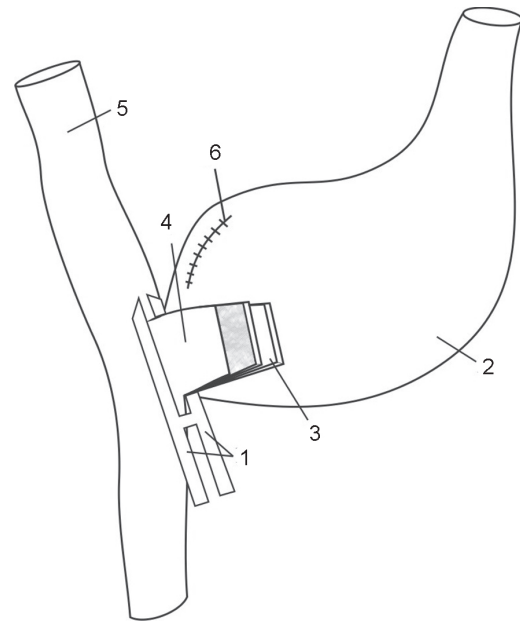


Рис. 3. Наложение механического шва на переднюю губу анастомоза: 1 — бранши линейного степлера; 2 — культя желудка; 3 — вентральный лоскут культи желудка; 4 — лоскут тощей кишки; 5 — тощая кишка; 6 — новая малая кривизна культи желудка

не желудка соединенные лоскуты. Дорсальный лоскут укладывают на введенную в отверстия кишки браншу, прикрывают рабочей браншей аппарата и прошивают. После снятия аппарата виден шов тощей кишки с желудком. Этот шов контролируют на гемостаз и, если необходимо, прошивают кровоточащие сосуды атрауматичной иглой с рассасывающейся лигатурой. Таким образом сформирована задняя губа анастомоза тощей кишки с желудком, которая состоит из серозно-мышечного и двухрядного скобочного (механического) швов. В данном случае наложен инвертированный механический шов, прикрытый серозно-мышечным. Он дренируется раневой поверхностью в просвет наложенного соустья.

На этом этапе на вентральной поверхности соустья образовался лоскут тощей кишки, к которому оказалась подшитой часть отсеченного дорсального лоскута. Этот лоскут тощей кишки укладывают на упорную браншу линейного степлера, прикрывают вентральным лоскутом культи желудка, прижимают рабочей браншей и прошивают (рис. 3). После снятия аппарата обнажается кромка шва, соединяющего тощую кишку с желудком. В этом случае наложен эвертированный механический шов на переднюю губу желудочно-тощечного соустья, шов проверяют на гемостаз. Этот шов способствует соприкосновению слизистой оболочки тощей кишки и желудка (со стороны просвета соустья), а после погружения его серозно-мышечным он становится недренирующимся. При этом раневая поверхность механического шва открывается в замкнутое пространство между брюшинным покровом кишки и желудка (шов не дренируется, он находится в замкнутом пространстве).

На этом этапе сформированного соустья на переднюю стенку наложен механический эвертированный шов, на заднюю — инвертированный и серозно-мышечный швы. Эвертированный шов новообразованной малой кривизны культи желудка укрывают рядом серозно-мышечных швов.

В каудальном и краниальном углах соустья остались отверстия. Лучше всего их ушивать П-образным серозно-мышечно-подслизистым швом (патент Республики Беларусь № 8203, 2007 г.), при применении которого не требуется второй ряд швов, он хорошо адаптирует ручной шов к механическому и обладает гемостатическим свойством, поскольку захватывает подслизистый слой кишки и желудка. Перед наложением этого шва следует провести гемостаз в зоне будущего шва. Операция заканчивается подшиванием приводящего отрезка кишки к вновь сформированной малой кривизне культи желудка по Гофмейстеру.

Таким образом, формирование желудочно-тощечного соустья при помощи выкраивания дорсального и вентрального лоскутов культи желудка завершается наложением инвертированного шва на заднюю губу соустья и эвертированного механического шва на переднюю губу и на вновь сформированную малую кривизну культи желудка. Все эти механические швы погружены серозно-мышечным швом. Формирование соустья происходит при полном визуальном контроле гемостаза с возможностью выполнения его при необходимости, что является преимуществом разработанного способа. Применение П-образного серозно-мышечно-подслизистого шва для ушивания каудального и краниального углов формируемого соустья позволяет легко выполнить и получить адекват-

Послеоперационные осложнения в зависимости от способа формирования соустья

Вид осложнения	Способ формирования соустья	
	традиционный (ручной шов)	новый (с выкраиванием двух лоскутов)
Панкреатит	2	1
Острая язва поперечной ободочной кишки	1	
Несостоятельность шва малой кривизны культи желудка	1	—
Спаечная кишечная непроходимость	1	—
Инфильтрат подпеченочного пространства	2	—
Пневмония	4	2
Острые язвы (эрозии) культи желудка	3	3
Эрозивный анастомозит	1	2
Анастомозит	9	4
Кровотечение из соустья	—	4
Всего ...	24	16

ный в анатомическом и функциональном отношении вариант анастомоза. Сравнительная оценка осложнений после операции, выполненной традиционным способом, и при выкраивании двух лоскутов представлена в таблице.

В послеоперационный период в 1-й группе осложнения развились у 16 (53,3%) больных, во 2-й — у 13 (26,0%) человек ($P=0,014$). В 2 раза меньшее количество осложнений во 2-й группе говорит само за себя. Послеоперационные кровотечения имели место лишь на первых порах отработки методики (среди последних 27 оперированных этого осложнения не наблюдали). Методика формирования соустья обеспечивает визуальный контроль на всем протяжении механического шва и доступность его осуществления при необходимости.

Подтверждением эффективности разработанного метода являются его отдаленные результаты (в течение 10 лет): хорошие — у 90% больных, удовлетворительные — у 10%. Неудовлетворительных результатов в отдаленный период не наблюдали. Все пациенты после операции вернулись к прежней работе.

Таким образом, разработан и обоснован в процессе экспериментального и клинического исследования новый способ формирования соустья желудка с тощей кишкой при резекции по Бильрот-2, который включает лучший анатомический вариант операции, лучший (механический) кишечный шов и использование имеющихся аппаратов для механического шва (патент Республики Беларусь № 7742, 2006 г.). Выявлены преимущества этой методики.

Выводы

1. Формирование соустья между культей желудка и тощей кишкой при резекции по Бильрот-2 путем выкраивания двух лоскутов из культи желудка позволяет соединять края культи в бок тощей кишки при помощи линейных степлеров для механического шва.

2. Описанная методика операции существенно улучшает результаты хирургического вмешательства за счет уменьшения количества послеоперационных осложнений в два раза и улучшения отдаленных результатов.

3. Широкое внедрение данного способа будет способствовать существенному улучшению результатов лечения больных, которым выполняется резекция желудка по Бильрот-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кипель В. С., Запорожец А. А., Шотт А. В. // *Здравоохранение*.— 2004.— № 2.— С. 2—6.
2. Клинецвич В. Ю. *Эвертированный механический кишечный шов в хирургии желудка и кишечника: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.*— М., 1989.
3. Навроцкий И. Н. *Ушивание культи двенадцатиперстной кишки.*— М., 1972.
4. Петрович Е. Н. *Метаболические основы компенсации при хирургическом лечении осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.*— Минск, 1977.
5. Шотт В. А. // *Здравоохранение*.— 2002.— № 7.— С. 14—17.

Поступила 24.05.11.

FORMATION OF ANASTOMOSIS BETWEEN STOMACH AND JEJUNUM APPLYING TWO FLAPS MADE OF STOMACH STUMP

V. A. Shott

Objective. To improve the outcomes of stomach resections by Bilrot-2 due to updating the technique of forming anastomosis between the stomach and the jejunum.

Materials and methods. In the process of the experimental and clinical study a method for joining the stomach stump with the jejunum in the stomach resection by Bilrot-2 was developed. The operation technique was worked out, complications and the remote outcomes following the surgical interference were studied.

Results. Dorsal and ventral flaps cutting from the stomach stump allow form an anastomosis between the stump and the jejunum using linear staplers. An inverted suture is put on the anastomosis inlet posterior and an averted mechanic suture is put on the anterior inlet and the stomach minor curve being newly formed. Along the anastomosis the mechanic suture is plunged by a serous-muscular one. The method makes possible visual control of the hemostasis degree and provide it if necessary. The complications number reduces twice when the anastomosis is formed using that method is used comparing with the surgical interference performed conventionally 90% of outcomes being good and 10% of outcomes being satisfactory in the remote period.

Conclusion. The technique offered for forming anastomosis between the stomach and the jejunum allows improve such operations outcomes significantly and make the surgical interference simpler.

Key words: flaps cut of the stomach stump, anastomosis between the stomach and jejunum, mechanic inverted and averted sutures, postoperative complications.

Адрес для корреспонденции:

Шотт Владимир Александрович.

Белорусский государственный медицинский университет.
2200116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-66-05.



Н. А. МАНАК

ЭКСПЕРТИЗА ДИССЕРТАЦИЙ МЕДИЦИНСКОГО ПРОФИЛЯ В ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Высшая аттестационная комиссия Республики Беларусь

Рассматривается деятельность экспертных советов ВАК Республики Беларусь, осуществляющих экспертизу диссертаций в области медицины, защищенных в советах по защите диссертаций. Проанализированы основные недостатки диссертационных работ, причины их отклонения.

Ключевые слова: экспертиза, диссертация, ВАК.

Высшая аттестационная комиссия Республики Беларусь (ВАК) наряду с основной функцией государственного управления системой аттестации научных кадров высшей квалификации проводит экспертизу диссертационных работ в экспертных советах (ЭС), которые формируются из ведущих ученых республики на основании предложений НАН Беларуси, Министерств и иных республиканских органов государственного управления, высших учебных заведений и научных организаций. ЭС осуществляют экспертизу диссертаций, защищенных в советах по защите диссертаций, готовят заключения для Президиума ВАК по вопросам присуждения ученой степени. Президиум ВАК, принимая окончательное решение, также дает свою оценку обсуждаемым работам, которая не всегда совпадает с заключениями ЭС. Таким образом, ЭС и Президиум ВАК продолжают экспертизу, начатую на самых первых этапах прохождения диссертационных работ и завершающую в диссертационном совете.

В данной статье проанализированы недостатки диссертационных работ, которые выявились при их экспертизе в ВАК.

Удельный вес диссертаций медицинского профиля, рассматриваемых ВАК, является одним из самых значимых. Так, в 2006 г. он был равен 17%, в 2007 г. — 16,1%, в 2008 г. — 20,0%, в 2009 — 16,5%, в 2010 — 18,6%. В 2009 г. по количеству присужденных ученых степеней на 1-м месте были технические науки — 17,6% (110 человек), медицинские — на 2-м — 16,5% (103 человека); в 2010 г. на 1-е место вышли медицинские науки — 18,7% (118 человек), технические составили 18,5% (117 человек). Всего ВАК присуждает ученые степени по 285 специальностям в 23 отраслях науки, по медицинской отрасли — 48 специальностей и 2 — по фармацевтической отрасли науки.

На конец 2009 г. в республике действовали 24 медицинских совета по защите диссертаций, из них 20 — докторских. В ВАК создано 5 экспертных сове-

тов медицинского профиля (включая 1 по фармацевтическим наукам), в которых работает 46 человек. Всего в аттестации научных кадров с учетом численности членов советов по защите диссертаций занято более 330 человек. Если учесть, что при проведении предварительной экспертизы диссертаций, в частности, в научном собрании могут участвовать лица, не имеющие ученых степеней, то количество лиц, принимающих участие в обсуждении и экспертизе значительно увеличивается. Несмотря на такие внушительные цифры, проводимая экспертиза оказывается не всегда качественной. В 2010 г. ВАК рассмотрено 130 диссертаций медицинского профиля, из них утверждено 118, отклонено 12 (9,2%).

Некоторые из причин отклонения диссертационных работ ВАК были рассмотрены в статье «Аттестация медицинских кадров высшей квалификации: история, факты, проблемы» («Здравоохранение», 2009 г., № 9, стр. 8—12). Не повторяя того, что уже было отмечено, в данной статье представлены результаты проведенной экспертизы в разрезе основных разделов диссертаций.

В самом начале обсуждения основных причин выявленных недостатков следует отметить, что нередко соискатели при оформлении диссертационных работ берут за основу одну из защищенных диссертаций в данном совете по защите и, соответственно, повторяют ошибки, которые были допущены в диссертации, взятой за образец. В этой связи настоятельно рекомендуется следовать не каким-то образцам, а выполнять требования официальных документов ВАК, в частности «Инструкции по оформлению диссертации, автореферата и публикаций по теме диссертации» в редакции постановления ВАК Республики Беларусь № 2 от 22.02.2006, которая имеется на сайте ВАК (vak.org.by). В данной инструкции приведена структура диссертации и четко указано, как должен оформляться каждый ее раздел, начиная с титульного листа, названия диссертации, введения и заканчивая заключением, библиографическим списком.

Основное достоинство каждой диссертационной работы заключается в ее актуальности, новизне, научной и практической значимости. В разделе «Введение» обсуждаются вопросы, нуждающиеся в дальнейшем изучении, в соответствии с темой диссертации и обосновывается ее актуальность, в обзоре указываются сведения о том, что известно и что делается в мире по данной проблеме. В большинстве же диссертаций приводятся данные о распространенности той или иной патологии в Республике Беларусь, о ее росте, поздней постановке диагноза, недостаточной эффективности проводимого лечения. И на этом основании определяется цель исследования, или по улучшению диагностики, или о более эффективном лечении и т. п. При этом абсолютно умалчивается,

как решается эта проблема в передовых клиниках мира, а ведь под научной новизной понимается приращение знаний. Поэтому этот раздел и называется аналитическим обзором литературы по теме. Из обзора литературы на основании ее анализа и сопоставления с известными данными должна вытекать цель планируемого исследования. Только в случаях использования в зарубежных клиниках весьма дорогостоящих технологий, недоступных для нашего здравоохранения, цель диссертационной работы может заключаться в разработке менее дорогих импортозамещающих технологий, или если в западных технологиях имеется ноу-хау, тема диссертации может быть направлена на разработку (поиск) собственных оригинальных решений. Иными словами, в обзоре в таком случае должно быть четко указано: почему такой-то метод (способ, подход) используемый за рубежом, не может быть применен в нашей практике.

Некоторые диссертационные работы, получившие отрицательную оценку при экспертизе в ВАК, имели принципиальные недоработки, которые должны были выявляться на предыдущих этапах экспертизы. Одна работа отклонена из-за того, что соискатель привел полностью идентичные данные, полученные и опубликованные ранее другими исследователями, и в своей диссертационной работе не указал на этот факт. Другая работа снята с рассмотрения после проведенной экспертизы в профильном экспертном совете по причине того, что предлагаемые автором принципы и методы реформирования здравоохранения не соответствовали научной методологии и принципам доказательной медицины. В одной диссертации полученные результаты и положения, выносимые на защиту, не в полной мере соответствовали поставленной цели исследования. Так, в названии работы, ее цели было заявлено о выявлении патогенетических механизмов развития патологии, а полученные результаты касались только морфологии и частично метаболических изменений, ни в коей мере не раскрывающих и не доказывающих наличие патогенетических связей. Можно согласиться, что не всегда представляется возможным выстроить целостную цепочку патогенетических механизмов развития изучаемой патологии, но тогда не стоит включать это в цель исследования и название работы.

Считаем необходимым обратить внимание соискателей на работы, представленные по 2 специальностям; такие работы в обязательном порядке рассматривают 2 профильных экспертных совета. Одна из диссертационных работ получила положительный отзыв по одной специальности и отрицательный по другой. В этом случае на Президиуме ВАК обсуждался вопрос о возможности присуждения соискателю ученой степени по специальности, положительно оцененной экспертным советом (что в принципе возможно по согласию автора), однако объем научной новизны только по одной специальности не был признан достаточным для уровня докторской диссертации. В ряде работ, особенно при трактовке результа-

тов по смежной специальности, прослеживается недостаточная осведомленность соискателей. В то же время заявляется 2 руководителя. Очевидно, что второй руководитель по своей специальности уделил соискателю мало внимания.

Заслуживает отдельного внимания вопрос по объему исследуемого клинического материала и его статистической обработке. Нередко диссертанты пользуются только доступным для них клиническим материалом, а при экспертизе работы выясняется, что использованная выборка не является репрезентативной и, соответственно, представленные результаты недостоверны. Для предотвращения подобных ошибок следует пользоваться соответствующими статистическими показателями и принципами, определяющими достаточность тех или иных объемов работы для получения достоверных результатов.

О некорректном использовании математического аппарата уже отмечалось в вышеуказанной статье, а именно то, что из примененных формул, расчетов в таких работах нередко не вытекают выводы и положения, выносимые на защиту. И получается, что расчеты сами по себе, да еще и с ошибками, а основная суть работы как бы ни при чем. Этот недостаток свойственен не только медицинским работам, но и работам по другим отраслям науки, в частности по техническим специальностям.

Негативное отношение экспертов вызывает необоснованность, декларативность отдельных выводов и положений. Во многих диссертациях, особенно кандидатских, первое положение, выносимое на защиту носит статистический характер, основанный на локальном, региональном материале с претензией на областной или республиканский уровень. Новизна такого положения, как правило, подвергается сомнению.

Две работы были отклонены Президиумом ВАК по причине того, что они были основаны на результатах использования новых закупленных за рубежом приборов, которые в западных клиниках уже давно с успехом применяются и уже накоплен огромный опыт, результаты которого опубликованы в многочисленных изданиях. Вполне закономерно был поставлен вопрос о наличии научной новизны. Некоторые положения, выносимые на защиту авторами этих диссертаций, полностью повторяли пункты инструкции по использованию, переведенной на русский язык.

Также недопустимым является неполная публикация полученных научных результатов. Это в основном касается «скороспелых» диссертаций, авторы которых говорят, что они не успели опубликовать последние результаты, а ведь это нарушение требований пункта 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», в котором указано, что основные научные результаты диссертации публикуются до начала ее предварительной экспертизы.

Весьма негативным фактом при рассмотрении одной из диссертаций явилось то, что в представлен-

ном аттестационном деле оказалось три совершенно одинаковых отзыва на защищенную диссертационную работу: от официальных оппонентов и оппонировавшей организации. Данная диссертационная работа была возвращена в совет по защите диссертаций, а за недобросовестное отношение к своим обязанностям был отстранен от работы ученый секретарь совета по защите диссертаций и были приняты другие административные меры.

По разделу диссертации «Заключение» большинство экспертов высказывали замечания о перенасыщенности его цифровым материалом, вместо краткого изложения сущности научных результатов диссертации, формулировки их отличительных признаков, как это прописано в пункте 26 «Инструкции по оформлению диссертации и автореферата и публикаций по теме диссертации». Такой подход затрудняет восприятие сущности диссертационного исследования и не дает полного представления о проделанной работе. Также негативно воспринимается факт приведения многочисленных ссылок на свои публикации в конце каждого пункта заключения. Иногда приводится до 20 ссылок, это наводит на мысль о том, что одни и те же результаты публикуются в разных изданиях. Нередко при проверке, это подтверждается и, естественно, такой факт воспринимается негативно.

Во втором подразделе «Заключения» обсуждаются возможности практического применения полученных результатов со ссылками на документы, подтверждающие предмет внедрения. Как правило, представляемые акты внедрения характеризуются однотипностью, хотя выполняются и завершаются в разных учреждениях, без указания эффективности внедренных новшеств. Практически такие акты пишутся под копирку, вставляются только разные цифры обследованных или пролеченных больных. Несмотря на то что акты подписывает главный врач или другое должностное лицо, доверяя они не вызывают и главное то, что в них не указывается, а что дало такое внедрение? Какой эффект от данного внедрения? Какая польза от него? Это равнозначно тому, что при описании научной новизны или положений, выносимых на защиту, постулируется, что проведено изучение, исследование, сравнение и т. д. каких-то явлений, признаков, процессов и т. д., однако не указывается, что в итоге получено. Ведь изучение, исследование — это процесс, он может быть бесконечно долгим, а степень присуждается не за изучение, а за результат. Получая такие заключения, ВАК возвращает их в совет по защите диссертаций для доработки.

Во многих диссертациях вводится специальный раздел с расчетами полученного экономического эффекта от выполненных разработок, причем нередко в виртуальном изложении, то есть постулируется таким образом, что если это будет внедрено, то приведет к такой-то экономии, или, что еще часто используется в медицинских работах, внедрение результатов диссертационного исследования привело к сокращению стационарного лечения (койко-дней) на

2,1 дня, без указания четких критериев выписки. Вполне понятно, что такое сокращение может быть достигнуто за счет административного ресурса.

Приведенные основные недостатки свидетельствуют о том, что их вполне можно избежать при тщательном соблюдении всех правил, изложенных в нормативно-правовых и инструктивных документах, разработанных ВАК, которые размещены на ее сайте и при принципиальном и добросовестном отношении к своим обязанностям всех экспертов, начиная с предварительной экспертизы в организации по месту выполнения диссертационного исследования. Следует отметить, что этому этапу экспертизы ВАК придает решающее значение, так как при профессиональном, принципиальном подходе к ее проведению на ранних этапах прохождения работ можно предотвратить многие неприятности в первую очередь для соискателей, которые, как правило, выявляются на последующих этапах экспертизы.

В резолюции Президента республики А. Г. Лукашенко на представленном отчете о работе ВАК Республики Беларусь в 2008 г. было указано именно на этот момент.

Наконец, при экспертизе диссертационных работ всегда обращается внимание на квалификационную составляющую соискателя, то есть умение четко сформулировать цели и задачи исследования, доступно и последовательно изложить материал, грамотно выстроить графики и рисунки, правильно представить табличный материал, подобрать адекватные статистические методы обработки полученного материала и сделать лаконичные выводы, вытекающие из представленных данных.

В заключение считаем необходимым проинформировать всех соискателей ученых степеней, научных руководителей, консультантов, оппонентов, что по решению Президиума ВАК в 2011 г. на сайте ВАК будут размещаться данные об отклоненных диссертациях: ФИО соискателя, научного руководителя, название работы, учреждение, где выполнена диссертационная работа, ФИО оппонентов и причины отклонения.

Надеемся, что это будет способствовать подготовке полноценных качественных диссертационных работ, расширяющих наши познания в исследуемой области и имеющих практическую значимость.

Поступила 05.05.11.

EXPERTISE OF DISSERTATIONS OF MEDICAL PROFILE AT HIGH ATTESTATION COMMISSION OF THE REPUBLIC OF BELARUS

N. A. Manak

The activities of expert councils of the High Attestation Commission of the Republic of Belarus carrying out expert assessment of dissertations in the medical sphere defended at the councils for dissertations are considered. The main drawbacks of dissertation thesis and the reasons of their rejection are analyzed.

Key words: *expertise, dissertation, High Attestation Commission.*

Адрес для корреспонденции:

Манак Николай Андреевич.
Высшая аттестационная комиссия Республики Беларусь.
220072, г. Минск, пр. Независимости, 66; сл. тел. (8-017) 281-11-57.

В. А. ХОДЖАЕВ, А. С. МЕДВЕДЕВ

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЗДОРОВЛЕНИЮ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Министерство здравоохранения Республики Беларусь,
Институт физиологии НАН Беларуси

В последнее время в Республике Беларусь профилактическая медицина становится важным направлением развития в системе здравоохранения. В статье изложены методологические аспекты процесса оздоровления. Авторы предлагают рассматривать оздоровление как особый вид медицинской помощи, базирующийся на едином реабилитационно-профилактическом подходе.

Ключевые слова: здоровье, оздоровление, методология оздоровления, донозологическая диагностика, донозологическая реабилитация, медицинская реабилитация.

В последнее время в экономически развитых странах в условиях кардинальной модернизации производственных процессов повышение качества трудовых ресурсов человека является едва ли не единственным рычагом экономического роста и материального прогресса. Нарастающие интенсивность и интеллектуализация труда предъявляют повышенные требования к психическим и физическим способностям работника. С учетом «затратности» подготовки квалифицированного специалиста и зависимости эффективности труда от психофизиологического состояния работника в настоящее время экономически выгоднее сохранять и восстанавливать здоровье, развивать психофизиологическую потенцию уже подготовленных квалифицированных специалистов, чем затрачивать средства на подготовку новых. Высокая экономическая эффективность профилактических программ подтверждается соотношением затрат и экономии 1:8. Именно это экономическое следствие предопределяет то, что медицинское обслуживание, санитарно-гигиенические и экологические условия жизни трудоспособного населения начинают рассматриваться в экономически развитых странах как главное условие и основной механизм поступательного развития современной экономики.

В последнее время в Республике Беларусь профилактическая медицина становится важным направлением развития в системе здравоохранения, но в полной мере переход от практики лечения больных к эффективному излечению и профилактике заболеваний еще не стал преобладающим. Между тем уровень общественного здоровья населения остается довольно низким. Растет первичная заболеваемость и финансовые потери общества по медицинским показаниям: производственные и налоговые потери, связанные с недопроизводством продукции; уменьшаются совокупные взносы в страховые фонды, но увеличиваются выплаты страховых социальных пособий больным людям и финансовые затраты на оказание медико-социальной помощи. Однако описан-

ная ситуация в Республике Беларусь не уникальна и в целом повторяет мировую тенденцию. Государство проводит большую работу по повышению уровня здоровья населения, но по различным причинам реальные результаты этого пока еще далеки от желаемого. Каковы же причины данного явления?

Медико-социальные предпосылки для разработки методологии оздоровления

Первой причиной является то, что в последнее время резко изменилась структура и интенсивность «угроз» здоровью людей:

а) возрастает экологическая нагрузка: относительно высок уровень антропогенного загрязнения; во многом еще отмечается неудовлетворительное санитарное состояние городов и населенных пунктов; не везде налажено полноценное обеспечение населения доброкачественными пищевыми продуктами и питьевой водой;

в) возрастает психосоциальная нагрузка: интенсифицируется социальная жизнь общества; увеличивается информационная нагрузка на человека; меняется уклад труда и быта, стереотипы питания (алкоголь, наркотики и т. д.). Именно поэтому в последние 10—15 лет явно прогрессируют социально обусловленные дефекты здоровья: социально-экологическое утомление, стрессогенные дезадаптивные синдромы (синдром хронической усталости).

Второй причиной негативных тенденций в общественном здоровье является отсутствие консолидации всех социальных механизмов общества на решении задачи именно сохранения и приумножения здоровья. Общеизвестен факт, что здоровье человека обуславливает комплекс различных факторов и доля практической медицины в нем составляет 8—10%. Восстановление и сохранение здоровья — результат не столько специальных медицинских, сколько непрерывных идеологических, экономических, медико-социальных и педагогических мероприятий, проведение которых в полном объеме только силами учреждений здравоохранения представляется крайне затруднительным.

Но главной (хотя и неочевидной) причиной малой эффективности усилий по сохранению здоровья является то, что система здравоохранения не в полной мере решает задачу именно сохранения здоровья и улучшения его качества. На фоне приоритетности задачи борьбы с болезнью и нацеленности врача на поиск и лечение патологии вся деятельность по охране здоровья сводится к проведению периодических профосмотров, к выявлению больных и выделению групп риска. Это обстоятельство объясняется не столько слабостью организационно-финансовых механизмов системы здравоохранения в целом или нежеланием врачей заниматься охраной здоровья, сколько традиционным методологическим подходом к пониманию биологической сути болезни и здоровья. Например, общепринято, что отсутствие

симптомов болезни — есть здоровье, а это далеко не так. К сожалению, сегодня у мировой медицинской науки даже нет научно обоснованного четкого и общепризнанного определения состояния здоровья, а также объективной качественной и количественной его оценки.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь уделяет большое внимание вопросам создания новых технологий лечения и профилактики многих заболеваний, однако из-за недостаточной научной методологической проработки самой проблемы здоровья результаты этих усилий общеизвестны. Попытки же решить проблему сохранения здоровья населения только через техническое развитие существующей системы здравоохранения вряд ли будут иметь успех. Современный зарубежный опыт показывает всю бесперспективность прямой финансовой поддержки медицины как отрасли оказания лечебной помощи.

Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод, что существующей системе здравоохранения в настоящих условиях трудно справиться с обозначенными выше проблемами, а специальной общегосударственной системы охраны здоровья здоровых людей не существует. С точки зрения авторов статьи, система здравоохранения населения в условиях рыночной экономики и поиска максимальной экономической эффективности требует перестройки, изменения приоритетов в своей деятельности, новых организационно-методологических и технологических подходов. Причем особенно важно этого добиться без привлечения дополнительного финансирования, только за счет рационального использования уже имеющихся ресурсов. Для этого, по мнению авторов статьи, следует модифицировать структурно-организационную схему видов государственной медико-социальной помощи населению. Идея создания массовой национальной системы охраны здоровья населения страны с выходом на индивидуальное самосознание, образ жизни, оперативный контроль за резервами здоровья, формирование экономической ценности здоровья, систему самооздоровления и эффективного применения здоровьесберегающих технологий, прежде всего на производстве и в быту, должна находиться в фокусе государственной политической доминанты. Но создание эффективной системы охраны здоровья населения страны в определенной степени сдерживается отсутствием современной научно обоснованной концепции сохранения и развития здоровья. Поэтому целью данной статьи является обоснование с современных фундаментальных клинико-физиологических позиций методологии оздоровления как самостоятельного вида медико-социальной помощи сохранения и приумножения здоровья населения страны.

Прежде всего, следует сказать несколько слов о самом термине «оздоровление» и его современном

методологическом и методическом наполнении. Традиционным направлением медико-социальной деятельности в последнее время в области охраны здоровья является оздоровление. С 70-х годов прошлого века и до настоящего времени оздоровление рассматривается как комплекс общеукрепляющих мер для здоровых (условно здоровых) людей с целью восстановления нарушенных функций организма вследствие утомления. Согласно принятой в настоящее время классификации оздоровление подразделяют на 3 типа, каждому из которых соответствует свой объем оздоровительных мероприятий:

- оздоровление методом отдыха;
- оздоровление методом «тренирования»;
- оздоровление методом санаторно-курортного лечения.

Первый тип оздоровления включает в себя отдых, щадящие физические нагрузки (прогулки), воздушные и солнечные ванны, морские и речные купания, зрелищные мероприятия. Считается, что в оздоровлении методом отдыха основную роль играют климатические условия, характер растительности и животного мира, рельефные и эстетические особенности местности.

Второй тип оздоровления включает в себя дозированные физические нагрузки: походы, экскурсии, прогулки, плавание, спортивные и другие тренирующие мероприятия физического характера.

Данные типы оздоровления рекомендованы людям, имеющим функциональные нарушения в деятельности различных органов и систем вследствие производственных, экологических и прочих неблагоприятных влияний. Следует подчеркнуть, что эти два типа оздоровления, как правило, включают в себя минимальный набор специальных медицинских реабилитационно-профилактических мероприятий, поскольку методологической основой данных типов служит тезис о самодостаточности оздоровительных (саногенетических) механизмов в организме и убежденность, что средовых, климатических и социально-психологических факторов вполне достаточно для их активации.

Особо следует сказать о третьем типе оздоровления путем санаторно-курортного лечения. Здесь на первый план выдвигается лечение хронических заболеваний вне обострения. Исходя из современного понимания и научной трактовки понятий «здоровье», «болезнь» и «лечение», вряд ли можно говорить о каком-либо смысловом наполнении тезиса «оздоровление через лечение». *Лечение* — это система медицинских мероприятий, направленных на устранение у больного причины болезни (этиологического фактора) и механизмов развития болезни (патогенеза); *оздоровление* — комплекс мер для здоровых (условно здоровых) людей с целью восстановления нарушенных функций организма. Такие взаимоисключающие определения делают неправомерным утверждение, что санаторно-курортное ле-

чение — метод оздоровления. Но, с другой стороны, процесс лечения с использованием средовых, климато-геофизических и социально-психологических факторов может быть эффективным в условиях санатория и курорта, например, лечение туберкулеза в условиях южно-морской или горной рекреации. Таким образом, следует согласиться с Минздравом Беларуси, что в настоящее время можно говорить только о двух видах оздоровления. Особо следует подчеркнуть, что оздоровление согласно закону Республики Беларусь «О здравоохранении» не отнесено к ведению Минздрава Беларуси.

Несмотря на социальную значимость оздоровления, поскольку оно является на протяжении десятков лет достаточно экономичным и массовым методом укрепления здоровья людей, следует все же признать, что традиционные организационно-методические принципы его построения не позволили кардинально изменить ситуацию с общественным здоровьем в стране. Использование методов, в которых преобладают низкоинтенсивные климато-геофизические, средовые и психосоциальные факторы, большей частью (и сегодня это очевидно) бесперспективно. Оздоровление должно базироваться на активном и целенаправленном высокоинтенсивном воздействии на организм, которое гораздо эффективнее в решении задачи восстановления, сохранения и укрепления здоровья. Но для этого необходима новая методология. Таким образом, следует констатировать, что на сегодняшний день отсутствует современная, научно обоснованная методология оздоровления:

- а) четко не определены цели, задачи и содержание оздоровления;
- б) не разработаны обоснованные параметры определения контингента населения, нуждающегося в оздоровлении;
- в) научно не обоснованы организационно-методические принципы массовой оздоровительной работы со здоровыми (условно здоровыми) людьми;
- г) не создано достаточное количество эффективных методов оздоровления.

В настоящее время (как уже отмечалось выше) нет даже общепринятого, научно обоснованного определения здоровья и методов его объективной качественной и количественной оценки.

Все вышесказанное обуславливает необходимость адаптировать накопленный научный теоретический и практический реабилитационно-оздоровительный потенциал страны к реалиям и задачам сегодняшнего дня. Именно поэтому в Указе Президента Республики Беларусь № 542 от 28.08.2006 «О санаторно-курортном лечении и оздоровлении населения» поставлены задачи по оптимизации, развитию и совершенствованию системы оздоровления населения в Республике Беларусь.

Предлагаемую к обсуждению методологию оздоровления следует рассматривать в качестве научно-го базиса для эффективной реализации комплекса

мероприятий республиканских и региональных органов власти, специализированных реабилитационно-оздоровительных и санаторно-курортных учреждений различной ведомственной подчиненности, направленных на повышение уровня здоровья населения Республики Беларусь. Предлагаемая методология оздоровления сформирована в большей части на существующей нормативно-правовой базе в рамках Концепции санаторно-курортного лечения и оздоровления населения Республики Беларусь, утвержденной Постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 1478 от 4.11.2006.

Методологические основы оздоровления

Рассмотрение методологии оздоровления следует начать с уточнения такого фундаментального медико-биологического понятия, как здоровье. Существует несколько определений этого понятия. В Уставе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) понятие «здоровье» трактуется как состояние человека, которому свойственно не только отсутствие болезней или физических дефектов, но и полное физическое, душевное и социальное благополучие. Это определение трудно назвать научным, поскольку в нем отсутствуют какие-либо указания на закономерности, лежащие в основе состояния здоровья. Согласно Н. Тинбергену и Э. Эгкольту «выраженное благородными словами» определение здоровья в Уставе ВОЗ «находится вне пределов разумения статистиков и ставит в тупик даже философов». Все известные в настоящее время определения здоровья в той или иной степени отражают какую-либо сторону этого фундаментального понятия, однако, по мнению авторов статьи, не учитывают и в полной мере не выделяют главного признака живой биологической системы — ежесекундного динамического ее взаимодействия со средой обитания, формирование активного ответа на воздействия окружающего мира. Именно эта особенность организма лежит в основе приспособляемости (адаптации) к воздействию среды обитания. На протяжении всей биологической эволюции огромное количество факторов различной природы и силы ежесекундно воздействуют на организм человека, инициируя миллионы разнообразных специфических и неспецифических реакций-ответов, которые в процессе жизни поколений генетически закрепляются как видовые реакции. Характер и степень выраженности ответа живого организма обусловлены природой и интенсивностью фактора воздействия среды обитания. И как бы не изменялась вся их совокупность, главный принцип реагирования остается неизменным — стремление к формированию ответа, адекватного по форме, силе и времени воздействия окружающего макро- и микромира. Именно эта адекватность, закрепленная эволюционным отбором, обеспечивает необходимую для выживания организма приспособляемость и поведенческую

эффективность. Кроме того, это является основой сохранения неизменности внутренней среды организма — гомеостаза. Состояние здоровья, по мнению авторов статьи, можно определить как состояние организма, при котором возможна его адекватная реакция на факторы воздействия в соответствии с биологическими возможностями организма (возраст, пол) и условиями окружающей среды.

Исходя из вышеприведенных положений, для оценки уровня здоровья можно использовать классификацию величины адаптационного потенциала Р. М. Баевского.

Физиологическая норма (адекватное реагирование) — организм способен сохранять соответствующую возрасту и полу устойчивость (гомеостаз) в конкретных условиях изменения внешней и внутренней среды. Но в процессе жизнедеятельности может развиваться состояние «напряжения» функциональных систем реагирования организма, или *донозологическое состояние* (*доболезненное, от греч. posos болезнь*) — напряжение механизмов адаптации. Состояние, при котором оптимальные адаптационные возможности организма обеспечиваются более высоким, чем в норме, напряжением регуляторных систем, что ведет к повышенному расходованию функциональных резервов организма. Предельная физиологическая мобилизация систем реагирования может привести к утомлению или формированию *преморбидного (предболезненного) состояния* — истощению механизмов компенсаторно-приспособительного реагирования и появлению неадекватного реагирования. Состояние, которое характеризуется снижением функциональных возможностей организма. Но если пределы возможностей адаптации превзойдены, то следует цепь событий, в результате чего может возникнуть *срыв адаптации* — состояние организма, характеризующееся извращением адаптационного реагирования с формированием в последующем повреждения органов и тканей, то есть развитием патологического состояния. Обычно это состояние сопровождается ограничением приспособляемости организма, снижением или потерей работоспособности.

Для диагностики этих состояний требуется широкий набор объективных методов динамического исследования разнообразных функций организма, однако основы *донозологической диагностики* в настоящее время мало разработаны. Следует особо отметить, что оценка уровня здоровья не является самоцелью, а лишь обосновывает выбор адекватной медико-социальной стратегии его коррекции и сохранения.

Но возникает вопрос, сколько людей может подпадать под эту классификацию? По данным мировой медицинской статистики, 5—7% людей от общей численности населения как в Беларуси, так и за рубежом считаются абсолютно здоровыми (физиологическая норма), а у 55—70% людей имеются начальные

признаки функциональных нарушений: дезадаптационные явления, состояние хронической усталости, утомление и переутомление, снижение умственной и физической работоспособности или 1—2 хронических заболевания в стадии устойчивой ремиссии (по классификации авторов статьи донозологическое или преморбидное состояние). Таким образом, выявлена абсолютная приоритетность задачи возвращения здоровья 70—75% населения.

Возврат к физиологической норме предполагает восстановление механизмов адекватного реагирования организма в процессе его жизнедеятельности. Комплекс мероприятий для достижения этого определяется как *медицинская реабилитация*, особый вид медицинской помощи, качественно отличающийся от лечения. Если лечение направлено на ликвидацию причины и механизмов развития болезни, то медицинская реабилитация ставит целью восстановить утраченные в процессе жизнедеятельности функциональные возможности организма. Поскольку при донозологическом или преморбидном состоянии болезни еще нет, то следует говорить о новом виде реабилитации — *донозологической реабилитации*, которая по целям, принципам и методам проведения кардинально отличается от других хорошо известных видов реабилитации (постнозологическая реабилитация и реабилитация инвалидов).

Реабилитационные мероприятия обязательно должны иметь профилактическую направленность, упреждая формирование механизмов развития болезни. Например, донозологическая реабилитация должна проводиться при транзиторных подъемах уровня липидов или сахара в крови, что является профилактикой развития диабета и атеросклероза. В рамках оздоровления медицинская донозологическая реабилитация неразрывно связана с медицинской профилактикой как два взаимно продолжающих и дополняющих друг друга направления в системе сохранения и коррекции нарушений здоровья (медицинская реабилитация — восстановление функциональных возможностей организма, медицинская профилактика — наращивание функциональных резервов организма). Исходя из вышесказанного следует, что в основу методологии оздоровления необходимо положить единый реабилитационно-профилактический подход.

По мнению авторов статьи, наиболее оптимальная стратегия оздоровления (в соответствии со стратегией ВОЗ) может реализовываться следующими направлениями.

1. *Мониторинг здоровья* — оценка количества и качества здоровья; оценка функциональных резервов организма (резервы здоровья).

2. *Донозологическая диагностика* — обнаружение донозологических и предболезненных состояний, хронических заболеваний в стадии стойкой ремиссии.

3. *Донозологическая реабилитация* — коррекция донозологических и преморбидных состояний,

а также хронических заболеваний в стадии стойкой ремиссии.

4. *Функциональная профилактика* — предупреждение через наращивание функциональных резервов развития донозологических, преморбидных и патологических состояний.

Таким образом, под оздоровлением следует понимать систему медико-социальных мероприятий, направленных на оценку функциональных резервов здоровья (мониторинг здоровья), своевременное выявление донозологических и преморбидных состояний (донозологическая диагностика), реабилитацию донозологических и преморбидных состояний (донозологическая реабилитация) и увеличение функциональных резервов здоровья (функциональная профилактика).

Для построения эффективной системы реализации оздоровительных мероприятий следует определить место оздоровления в структурно-организационной схеме видов медицинской помощи.

Такие виды медицинской помощи, как диагностика болезней, лечение заболеваний, ранняя пост-нозологическая реабилитация и медико-социальная профилактика, целесообразнее реализовывать в учреждениях здравоохранения системы Минздрава Республики Беларусь (поликлиника, больница, профильный санаторий). При этих видах медицинской помощи у пациента имеется патологический процесс (болезнь), который характеризуется наличием причины болезни и механизма ее развития. Патологический процесс, как правило, сопровождается повреждением функциональных систем и потерей работоспособности. Он может привести к инвалидности или гибели больного, что требует формирования особых условий и специальных медицинских мер. Эти виды медицинской помощи могут быть объединены в одну группу по следующим параметрам:

- субъект воздействия — больной человек;
- объект воздействия — патологический процесс (болезнь);
- главная задача — ликвидация патологического процесса;
- основной вид воздействия — лечение.

Такие виды медицинской помощи, как мониторинг здоровья, донозологическая диагностика, донозологическая реабилитация и профилактика целесообразнее осуществлять в рамках процесса оздоровления в учреждениях и организациях реабилитационно-оздоровительной и санаторно-профилактической направленности, поскольку отсутствует патологический процесс (болезнь). Как правило, при этом отсутствуют главные составляющие патологического процесса — причина болезни (этиологический фактор) и механизм развития болезни (патогенез), существенное ограничение жизнедеятельности, — способные привести к инвалидности или гибели пациента. Все приведенные выше виды ме-

дицинской помощи можно объединить по следующим параметрам.

1. Субъект воздействия — здоровый (условно здоровый) человек.
2. Объект воздействия — состояние нормы, донозологическое и преморбидное состояние, хроническое заболевание вне обострения.
3. Главная задача — максимально возможное восстановление адекватности реагирования функциональных систем (здоровья) и увеличение функциональных резервов организма.

4. Основной вид воздействия — донозологические реабилитационно-профилактические мероприятия.

Исходя из качественной разницы характеристик приведенных выше видов медицинской помощи, можно предложить и их организационно-методическое разграничение. Следует признать, что назрела объективная необходимость формирования и интенсивного развития системы медико-социального оздоровления как самостоятельного вида медико-социальной помощи в рамках отдельной отрасли.

Основные положения методологии оздоровления

1. В основе методологии оздоровления лежит определение состояния здоровья как состояния адекватной функциональной достаточности организма.
2. Уровень здоровья следует оценивать по шкале адаптационного потенциала Р. М. Баевского: физиологическая норма, донозологическое и преморбидное состояние, срыв адаптации.
3. Диагностическая программа оздоровления должна быть направлена на количественную и качественную оценку состояния здоровья и функциональных резервов той или иной функциональной системы организма (мониторинг здоровья), своевременное выявление донозологического и преморбидного состояния (донозологическая диагностика).
4. Методология оздоровления должна базироваться на едином реабилитационно-профилактическом подходе (донозологическая реабилитация и функциональная профилактика).
5. Направлениями оздоровления могут считаться мониторинг здоровья, донозологическая диагностика, донозологическая реабилитация и функциональная профилактика.
6. Оздоровление как самостоятельный вид медико-социальной помощи сохранения и приумножения здоровья населения предлагается реализовывать в рамках отдельной отрасли.

Использованная литература

1. Агаджанян Н. А., Баевский Р. М., Берсенев А. П. *Проблемы адаптации и учение о здоровье*.— М., 2006.
2. Баевский Р. М. // *Рос. физиологич. журн.*— 2003.— Т. 89, № 4.— С. 473—488.
3. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколов М. А. *Адаптационные реакции и резистентность организма*.— Ростов н/Д., 1990.
4. Казин З. М., Блинова Н. Г., Литвинова Н. А. *Основы индивидуального здоровья человека*.— М., 2000.

5. Медведев А. С. Основы медицинской реабилитологии.— Минск, 2010.

6. Медведев А. С. Методологические основы системы оздоровления детей.— Минск, 2008.

7. Основные положения методики оздоровления и санаторно-курортного лечения детей, проживающих на территории радионуклидного загрязнения после катастрофы на ЧАЭС: Методич. рекомендации / Отв. ред. Н. Г. Рысь.— Минск, 1997.

8. Ворсина Г. Л., Калюнов В. Н. Основы валеологии и школьной гигиены: Учеб. пособие.— Минск, 2005.

9. Разумов А. Н., Покровский В. И. Здоровье здорового человека.— М., 2007.

10. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Под ред. Д. С. Саркисова.— М., 1987.

11. Судаков К. В. Системное построение функций человека.— М., 1999.

Поступила 14.03.11.

NEW APPROACHES TO BELARUS POPULATION HEALTH PROMOTING

V. A. Khodjaev, A. S. Medvedev

Recently preventive medicine is becoming an important direction in the public health system development in the Republic of Belarus. The article considers the methodological aspects of the health promoting process. The authors suggest that health promoting should be considered a specific type of medical assistance based on a unified rehabilitation-and-prophylactic approach.

Key words: health, health promotion, methodology of health promotion, prenosological diagnosis, prenosological rehabilitation, medical rehabilitation.

Адрес для корреспонденции:

Медведев Аркадий Спартакович.

Институт физиологии НАН Беларуси.

220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; сл. тел. (8-017) 284-16-30.

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Сентябрь

85 лет со дня рождения Евгения Васильевича Бардина (04.09.1926, д. Ново-Сергиевка Оренбургской обл.). Терапевт. Доктор медицинских наук (1976), профессор (1979). Окончил Минский медицинский институт (1953). Ассистент (1956—1966), доцент (1966—1977), профессор (1977—1979) кафедры факультетской терапии; заведующий 3-й кафедрой внутренних болезней (1979—1994), профессор 1-й кафедры внутренних болезней (с 1994 г.) Минского медицинского института. Основное направление научной деятельности — проблемы болезней сердца и сосудов.

Октябрь

175 лет со дня рождения Сигизмунда Карловича Свенцицкого (08(20).10.1836, д. Крестинова Брестской обл. — 08(21).05.1910). Хирург. Доктор медицины (1864). Окончил Петербургскую медико-хирургическую академию (1861). Работал в Минске (1870—1910). Организовал бесплатную амбулаторию для бедных (1879). Основатель внутриполостной хирургии в Беларуси.

90 лет со дня рождения Ивана Нестеровича Усова (13.10.1921, д. Осеродок Могилевской обл. — 19.01.1994). Педиатр. Лауреат Государственной премии Республики Беларусь (1984). Заслуженный деятель науки БССР (1981), заслуженный работник здравоохранения Республики Беларусь (1992). Доктор медицинских наук (1965), профессор (1967). Окончил Бобруйскую фельдшерскую школу (1940), Минский медицинский институт (1951). Участник Великой Отечественной войны. Инспектор районного отдела здравоохранения м. Ляховичи (1940). Аспирант (1951—1954), ассистент (1954—1958), доцент (1958—1967), профессор (1967—1968) кафедры детских болезней; заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней (1968—1971, 1973—1979, 1980—1989) Минского медицинского института. Главный детский нефролог Министерства здравоохранения БССР (1968—1989). Директор научно-практического педиатрического центра Советского Красного Креста в Нью-Дели (Индия) (1971—1973), консультант ВОЗ при Министерстве здравоохранения Монгольской Народной Республики в Улан-Баторе (1979—1980). Профессор 1-й кафедры детских болезней Минского медицинского института (1989—1994). Работал над проблемами биологической роли микроэлементов в организме здорового и больного ребенка, детской нефрологии, лечения диффузных заболеваний почек у детей, клиники и терапии пневмонии, наследственной патологии у детей.

Составители: Н. С. Шумин, А. В. Красовская, Л. В. Хлус — сотрудники Музея истории медицины Беларуси Республиканской научной медицинской библиотеки



Ф. И. ВИСМОНТ

РОЛЬ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Выяснить значимость эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции.

Материал и методы. Объектом исследования были беспородные крысы и кролики, изолированная из организма печень, смешанная кровь, предметом исследования — процессы терморегуляции, детоксикации, активность системы «гипофиз — щитовидная железа», ингибиторов протеиназ крови и температура тела. В работе использованы известные модели эндотоксинемии, эндотоксиновой лихорадки, острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом и депрессии клеток Купфера гадолиния хлоридом, гипер- и гипотиреоза.

Результаты. Показано, что направленность и характер изменений процессов теплообмена, детоксикации и активности системы «гипофиз — щитовидная железа», возникающих под влиянием бактериального эндотоксина, зависят от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции, выраженности эндотоксинемии. При действии в организме эндотоксина в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов детоксикации и системы «гипофиз — щитовидная железа».

Заключение. Характер формирования тиреоидного статуса организма и терморегуляторных реакций у животных при действии бактериального эндотоксина зависит от выраженности эндотоксинемии, состояния детоксикационной функции печени. Недостаточность детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции печени является ключевым фактором в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс.

Ключевые слова: эндотоксинемия, тиреоидный статус, детоксикация, терморегуляция.

Общеизвестно, что ведущим универсальным звеном в патогенезе нарушений жизнедеятельности при экстремальных состояниях организма и различных заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы является токсинемия, выраженность которой во многом предопределяется активностью детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функций гепатоцитов и клеток Купфера.

В последние годы все большее внимание уделяется изучению роли токсинов бактериального происхождения (эндотоксинов) в процессах жизнедеятельности организма. Считается, что в небольших количествах они выполняют функцию «гормона адаптации» [1]. В противном случае, в условиях функциональной недостаточности клеток печени, особенно клеток Купфера, становятся болезнетворным фактором, запускают механизмы развития ряда патологических процессов и болезней [2].

В настоящее время установлено, что печень играет важную роль в образовании и деградации физиологически активных веществ белковой и пептидной природы,

участвующих в регуляции температуры тела. Показана тесная взаимосвязь между функциональной активностью терморегуляторных структур мозга и уровнем в крови так называемых белков острой фазы, синтезируемых гепатоцитами [3]. Выявлено, что от функционального состояния печени зависит и активность процессов метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы, участвующих в регуляции температуры тела [4—6].

Однако изучение роли бактериальной эндотоксинемии, детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функций печени в формировании тиреоидного статуса и регуляции температуры тела не было предметом специального исследования.

Цель работы — выяснить значимость детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции.

Материал и методы

Объектом исследования были беспородные крысы и кролики, изолированная из организма печень, смешанная кровь; предметом исследования — процессы терморегуляции, детоксикации, активность системы «гипофиз — щитовидная железа», ингибиторов протеиназ крови и температура тела. В работе использованы известные модели эндотоксинемии, эндотоксиновой лихорадки, острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl_4) и депрессии клеток Купфера гадолиния хлоридом ($GdCl_3$), гипер- и гипотиреоза. Для создания модели эндотоксинемии, как и лихорадки, использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) пирогенал («Медгамал», НИИЭМ РАМН) или эндотоксин *E. coli* («Sigma», США). О степени эндогенной интоксикации судили по содержанию в крови веществ группы «средних молекул» (СМ), степени токсичности плазмы крови (СТК) и продолжительности наркотического сна (ПНС).

Для определения содержания СМ использовали метод кислотно-этанольного осаждения, разработанный В. М. Моином и соавт. [7], СТК — способ, предложенный О. А. Радьковой и соавт. [8]. О ПНС у крыс (гексенал 100 мг/кг внутривентриально) судили по времени нахождения животных в положении на боку [9].

В плазме крови экспериментальных животных определяли активность ингибиторов протеиназ — α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ); содержание интерлейкинов (ИЛ) методом иммуноферментного анализа, а также гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), три- (T_3) и тетраiodтиронина (T_4) радиоиммунным методом с помощью тест-наборов производства ХОП ИБОХ НАН Беларуси [10].

Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

В опытах на крысах и кроликах показано, что ЛПС в различных дозах оказывает в организме животных неод-

нозначное влияние на процессы терморегуляции и температуру тела у животных. В зависимости от степени выраженности эндотоксинемии может наблюдаться как повышение, так и понижение активности процессов энергообеспечения организма, процессов детоксикации и температуры тела [11, 12]. Так, ЛПС (0,5 мкг/кг), введенный в кровотоки у кроликов или внутрибрюшинно у крыс, вызывал развитие лихорадочной реакции и повышение температуры тела за счет как активации процессов термогенеза, так и уменьшения теплоотдачи. ЛПС в дозе 20 мг/кг и более вызывал эндотоксиновый шок, приводил к снижению температуры тела и развитию гипотермии [12].

Установлено, что эндотоксиновая лихорадка у крыс сопровождалась активацией процессов термогенеза, детоксикации, системы «гипофиз — щитовидная железа», повышением активности ряда ингибиторов протеиназ, влияющих на процессы биосинтеза и деградации важнейших «медиаторов» лихорадки, а именно α_1 -АТ и α_2 -МГ в плазме крови [12, 13]. В выявленных изменениях при эндотоксиновой лихорадке на периферии имеет важное значение повышение содержания ИЛ-6, но не ИЛ-1 β в крови, а также активности системы «гипофиз — щитовидная железа» [12, 14]. У животных с гипо- и гипертиреозом было выявлено, что именно повышение концентрации T_3 в крови имеет важное значение для активации термогенеза и процессов детоксикации [13, 15]. В условиях эндотоксинового шока, выраженной гипотермии и эндотоксинемии имело место угнетение детоксикационной функции печени и тиреотропной функции гипофиза, снижение концентрации T_3 и повышение уровня ИЛ-1 β в крови, но не ИЛ-6 [12].

Таким образом, были основания полагать, что направленность и характер изменений температуры тела в процессах теплообмена и детоксикации, их гормонального и гуморального обеспечения при действии бактериального эндотоксина зависят от выраженности эндотоксинемии.

Как известно, развитие эндотоксинемии зависит не только и не столько от поступления в кровотоки избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности детоксикационной и антиэндотоксиновой защиты. Подтверждение было получено в опытах с введением ЛПС животным с функциональной недостаточностью печени.

Установлено, что у крыс и кроликов угнетение функциональной активности печени, ее детоксикационной функции CCl_4 сопровождалось нарушением терморегуляции и взаимоотношений в системе «гипофиз — щитовидная железа», проявляющимся снижением температуры тела, тиреотропной функции гипофиза и угнетением функциональной активности щитовидной железы. Показано, что развитие гипотермии у животных в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 в значительной степени является следствием понижения концентрации йодсодержащих гормонов в крови, приводящего к снижению активности процессов химической терморегуляции [11, 14].

Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 (приготовленного на подсол-

нечном масле в соотношении 1:1, введен интрагастрально) у крыс (5,0 мл/кг) и кроликов (2,0 мл/кг) гипертермическая реакция на эндотоксин не возникала. Опыты также показали, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции одна и та же доза ЛПС может приводить к повышению температуры тела, не оказывая на нее влияния или вызывая гипотермию [12]. Установлено, что действие ЛПС в условиях предварительной заправки животного CCl_4 усугубляло нарушения в системе «гипофиз — щитовидная железа», вызываемые гепатотропным ядом, сопровождалось значительным снижением активности α_1 -АТ в крови [12, 13]. Депрессия клеток Купфера $GdCl_3$ (10 мг/кг), угнетение их эндотоксинэлиминирующей функции способствовало повышению активности системы «гипофиз — щитовидная железа» на действие эндотоксина и не отражалось на развитии эндотоксиновой лихорадки [14].

Введение в кровотоки α_1 -АТ приводило к повышению температуры тела у крыс и кроликов. Так, инъекция α_1 -АТ в дозе 20 и 10 мг/кг (в боковую вену хвоста) крысам через 60 и 120 мин вызывала повышение ректальной температуры соответственно на 1,0°C ($P < 0,05$, $n=9$) и 0,9°C ($P < 0,05$, $n=8$), 0,6°C ($P < 0,05$, $n=8$) и 0,5°C ($P < 0,05$, $n=8$). Длительность гипертермии составляла 3—4 ч. Введение в кровотоки α_1 -АТ в дозе 1 и 5 мг/кг не оказывало влияния на температуру тела.

Одной из вероятных причин повышения ректальной температуры на введение α_1 -АТ могла быть неспецифическая реакция организма на чужеродный белок. Для подтверждения или исключения такой возможности в специальной серии исследований были проведены опыты с целью выяснить, всегда ли протеины, обладающие и не обладающие антипротеиназной активностью, способны оказывать влияние на температуру тела и процессы терморегуляции. Показано, что введение в краевую вену уха кроликам бычьего альбумина в дозе 20 мг/кг, а также таких ингибиторов протеиназы, как контрикал (10 и 100 мг/кг) и гордокс (10 000 ЕД/кг) влияния на температуру тела не оказывало.

Действие α_1 -АТ в организме сопровождалось повышением активности детоксикационной функции печени и системы «гипофиз — щитовидная железа» [12, 13]. Так, развитие гипертермии у крыс через 120 мин после введения в кровотоки α_1 -АТ (20 мг/кг) сопровождалось снижением СТК и содержания СМ в плазме крови, а также приводило к сокращению ПНС. В условиях системного действия α_1 -АТ (через 120 мин после инъекции ингибитора протеиназы в кровотоки) ПНС у крыс уменьшалась на 20,2% ($P < 0,05$, $n=7$) и составляла $21 \pm 3,5$ мин. Длительность тиопенталового наркоза у кроликов (тиопентал натрия внутривенно 30 мг/кг) на высоте гипертермии, вызываемой α_1 -АТ (через 60 и 120 мин после инъекции α_1 -АТ в дозе 20 мг/кг), сокращалась на 26,5% ($P < 0,05$, $n=6$) и 20,4% ($P < 0,05$, $n=6$) и была равна $14,0 \pm 0,9$ и $15,2 \pm 0,9$ мин соответственно.

В экспериментах на крысах и кроликах установлено, что внутривенное введение α_1 -АТ способно приве-

сти к изменениям не только в эффекторных процессах теплообмена, температуры тела, но и в гормональных механизмах терморегуляции, в частности к сдвигам содержания в крови животных гормонов системы «гипофиз — щитовидная железа».

Выявлено, что системное действие α_1 -АТ (20 мг/кг) наряду с повышением температуры тела сопровождается увеличением в плазме крови уровня ТТГ и T_3 . Действие α_1 -АТ в организме у крыс через 60 и 120 мин после введения в кровоток приводило к повышению уровня ТТГ на 33,3% и 40,6% ($P<0,05$) по сравнению с таковым в контрольной группе. В этих условиях у крыс концентрация T_3 в плазме крови возрастала на 81,8% и 56,3% ($P<0,05$), а содержание T_4 снижалось на 28,3% ($P<0,05$) только на 60 мин действия ингибитора (табл. 1).

В опытах на кроликах ($n=7$) установлено, что системное действие α_1 -АТ (20 мг/кг) через 30 мин после введения ингибитора в кровоток в условиях нарастающей гипертермии сопровождалось повышением уровня ТТГ (на 13,8%; $P<0,05$, $n=7$), T_3 (на 27,8%; $P<0,05$, $n=7$) и снижением концентрации T_4 (на 13,2%; $p<0,05$, $n=7$) в плазме крови, тогда как через 60 мин после инъекции, на фоне повышения температуры тела с $38,6\pm 0,12^\circ\text{C}$ до $39,7\pm 0,11^\circ\text{C}$ ($P<0,001$, $n=7$), содержание ТТГ и T_3 в крови возвращалось к исходным значениям, а уровень T_4 оставался повышенным по сравнению с животными контрольной группы (табл. 2).

Таким образом, есть основания говорить о зависимости тиреоидного статуса организма от активности α_1 -АТ в крови, синтезируемого печенью. По-видимому, изменения теплообмена у крыс и кроликов в условиях системного действия в организме α_1 -АТ, проявляющиеся развитием гипертермии, в значительной степени являются следствием повышения активности системы

«гипофиз — щитовидная железа», в частности концентрации T_3 , приводящего к повышению активности термогенеза, процессов химической терморегуляции.

Полученные данные позволяют полагать, что функциональное состояние печени, прежде всего активность синтезируемого ею α_1 -АТ, имеет важное значение в формировании тиреоидного статуса и в поддержании температуры тела, а также в механизмах ее регуляции.

Известно, что конверсия тетраидтиронина в триодтиронин, в основном происходящая в печени, — одно из ведущих звеньев метаболизма тиреоидных гормонов [4, 5]. В связи с изложенными выше данными представляло интерес выяснить влияние гипо- и гипертиреоза на состояние детоксикационной функции печени, активность α_1 -АТ в плазме крови и формирование терморегуляторных реакций организма у крыс при эндотоксиновой лихорадке.

Установлено, что направленность и характер изменений в процессах энергетического обеспечения организма, теплообмена и детоксикации в условиях действия бактериального эндотоксина зависело от активности системы «гипофиз — щитовидная железа», уровня T_3 в крови [14, 15]. Обнаружено, что α_1 -АТ плазмы крови участвует в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введенным в организм триодтиронином [12, 13]. У крыс с гипертиреозом повышалась, а у крыс с экспериментальным гипотиреозом снижалась активность α_1 -АТ в плазме крови, процессов детоксикации и температура тела. Выявлено, что у крыс с гипертиреозом (ежедневное введение в течение 20 дней на 1% крахмальном растворе триодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг) действие бактериального эндотоксина сопровождалось более выраженной активацией процессов

Таблица 1

Изменение содержания ТТГ, T_3 и T_4 в плазме крови и температуры тела у крыс после внутривенного введения α_1 -АТ в дозе 20 мг/кг

Группа	ТТГ, мМЕ/л	T_3 , нмоль/л	T_4 , нмоль/л	Температура тела, $^\circ\text{C}$
Интактные животные ($n=7$)	$2,7\pm 0,3$	$1,4\pm 0,1$	$49,3\pm 4,2$	$37,2\pm 0,2$
Контрольная, после введения физиологического р-ра:				
через 60 мин ($n=7$)	$3,6\pm 0,3$	$1,1\pm 0,1$	$62,5\pm 5,2$	$37,5\pm 0,1$
через 120 мин ($n=7$)	$3,2\pm 0,4$	$1,6\pm 0,1$	$62,8\pm 4,8$	$37,4\pm 0,1$
Опытная, после введения α_1 -АТ:				
через 60 мин ($n=7$)	$4,8\pm 0,3^*$	$2,0\pm 0,1^*$	$44,8\pm 4,7^*$	$38,5\pm 0,1^*$
через 120 мин ($n=7$)	$4,5\pm 0,2^*$	$2,5\pm 0,1^*$	$50,9\pm 4,3$	$38,1\pm 0,1^*$

* Здесь и в табл. 2 достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе, $P<0,05$.

Таблица 2

Изменение содержания ТТГ, T_3 и T_4 в плазме крови и температуры тела у кроликов после внутривенного введения α_1 -АТ в дозе 20 мг/кг

Группа	ТТГ, мМЕ/л	T_3 , нмоль/л	T_4 , нмоль/л	Температура тела, $^\circ\text{C}$
Контрольная, после введения физиологического р-ра:				
через 30 мин ($n=6$)	$30,5\pm 1,4$	$7,9\pm 0,4$	$64,0\pm 1,1$	$38,6\pm 0,1$
через 60 мин ($n=7$)	$32,0\pm 1,6$	$7,7\pm 0,4$	$68,5\pm 4,4$	$38,6\pm 0,1$
Опытная, после введения α_1 -АТ:				
через 30 мин ($n=7$)	$34,7\pm 1,5^*$	$10,1\pm 0,6^*$	$55,5\pm 2,8^*$	$39,2\pm 0,1^*$
через 60 мин ($n=7$)	$33,0\pm 1,5$	$6,6\pm 0,6$	$68,1\pm 5,0$	$39,7\pm 0,1^*$

детоксикации и теплообразования и что развитие эндотоксической лихорадки протекало с более высокими значениями подъема температуры тела. У крыс с экспериментальным гипотиреозом (ежедневное введение в течение 20 дней на 1% крахмальном растворе тиреостатика мерказолила в дозе 25 мг/кг) развитие лихорадочной реакции на ЛПС характеризуется вялым течением, более низкой активностью процессов детоксикации и энергетического обеспечения организма. Действие в организме бактериального эндотоксина у таких животных не сопровождалось развитием характерных изменений детоксикационной функции печени и содержания T_3 в крови [12].

Следовательно, есть основания заключить, что тиреоидный статус организма и состояние печени, ее детоксикационной функции взаимосвязаны и имеют важное значение в поддержании температурного гомеостаза, а также определяют характер формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина. Выявленные особенности изменения процессов детоксикации и терморегуляции в условиях действия ЛПС при гипо- и гипертиреозе позволяют говорить, что уровень йодсодержащих гормонов в крови, и трийодтиронина в частности, наряду с процессами детоксикации является важным фактором поддержания температурного гомеостаза и патогенеза эндотоксической лихорадки.

Выводы

1. Направленность и характер изменений процессов теплообмена, детоксикации и их гормонального и гуморального обеспечения, возникающих под влиянием бактериального эндотоксина, зависят от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции.

2. Характер формирования тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций у крыс и кроликов на действие бактериального эндотоксина зависит от активности детоксикационной функции печени, выраженности эндотоксинемии. При действии в организме эндотоксина в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического обеспечения организма, детоксикации и системы «гипофиз — щитовидная железа».

3. В изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введением в организм трийодтиронина, участвует α_1 -антитрипсин плазмы крови. У крыс с гипертиреозом повышается, а у крыс с экспериментальным гипотиреозом снижается активность α_1 -антитрипсина в плазме крови, процессов детоксикации и температура тела. Введение в кровотоки α_1 -антитрипсина приводит к активации процессов детоксикации, системы «гипофиз — щитовидная железа» и к повышению температуры тела.

4. Недостаточность детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции печени является ключевой в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев М. Ю. // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 2003.— Т. 29, № 4.— С. 98—109.
2. Яковлев М. Ю. // Успехи соврем. биологии.— 2003.— Т. 3, № 1.— С. 31—40.
3. Гурич А. В. Ингибиторы протеиназ и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе.— Минск, 2003.
4. Kelly G. S. // *Altern. Med. Rev.*— 2000.— № 4.— P. 306—333.
5. Фабри З. И. // *Укр. биохим. журн.*— 1985.— Т. 57, № 2.— С. 84—87.
6. Clark W. G., Lipton J. M. // *Pharmacol. Ther.*— 1983.— Vol. 22, № 1.— P. 249—297.
7. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях: А. с. 1520445 СССР, VRB F №3 3/50 / В. М. Моин и др.— № 4323421/28—14; заявл. 02.11.87; опубл. 07.11.89 // *Открытия. Изобретения.*— 1987.— № 41.— С. 415.
8. Способ определения токсичности в биологических жидкостях: А. с. 1146570 СССР, МКИ G01 №1/28 / О. А. Радькова и др.— № 3458007/28—13; заявл. 18.06.82; опубл. 23.03.85 // *Открытия. Изобретения.*— 1987.— № 41.— С. 415.
9. Парк Д. В. Биохимия чужеродных соединений.— М., 1973.
10. Корягина И. Ю., Зарембский Р. А., Балябина М. Д. // *Лаб. дело.*— 1990.— № 2.— С. 72—73.
11. Висмонт Ф. И. // *Функциональная система организма в норме и при патологии: Сб. науч. трудов / Под ред. В. С. Улащика, А. Г. Чумака.*— Минск, 2008.— С. 80—84.
12. Висмонт Ф. И., Висмонт А. Ф. // *Новости мед.-биол. наук.*— 2008.— № 1—2.— С. 41—46.
13. Висмонт Ф. И., Шуст Л. Г. // *Мед. журн.*— 2006.— № 4.— С. 38—39.
14. Висмонт Ф. И., Грищенко К. Н. // *Здравоохранение.*— 2001.— № 8.— С. 29—31.
15. Висмонт Ф. И., Артюшкевич С. А. // *Белорусский мед. журн.*— 2005.— Т. 13, № 13.— С. 45—47.

Поступила 11.08.10.

ROLE OF ENDOTOXINEMIA IN BODY THYROID STATUS AND THERMOREGULATION FORMATION

F. I. Vismont

Objective. To determine the endotoxemia significance for body thyroid status and thermoregulation formation.

Materials and methods. Outbred rats and rabbits, isolated liver, mixed blood were the objects of the study and the thermoregulation, detoxication processes, pituitary — thyroid gland system, blood proteinase activity and body temperature were the subjects of the study. The endotoxemia, endotoxin fever, the liver acute toxic damage by tetrachloride carbon (and Kupffer's cells depression by gadolinium chloride), hyper- and hypothyroidism known models were used in the work.

Results. It has been shown that the direction and character of changes in the heat exchange processes, detoxication and pituitary — thyroid gland system activity arising under effect of the bacterial endotoxin depend on the liver functional state, detoxicating function, endotoxemia severity. Under the endotoxin's trace concentrations the detoxication processes and pituitary — thyroid gland system activity increases while under a pronounced endotoxemia it reduces.

Conclusion. The character of formation of the animal's body thyroid status and thermoregulation reactions on the bacterial endotoxin effect depends on the endotoxemia pronouncement, the liver detoxicating function state. Lack of the liver detoxicating and endotoxin eliminating functions is the key fact in the transformation of endotoxemia as a physiologic event into a pathogenic process.

Key words: endotoxemia, thyroid status, detoxication, thermoregulation.

Адрес для корреспонденции:

Висмонт Франтишек Иванович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сп. тел. (8-017) 272-63-95.



И. П. ДАНИЛОВ, Л. А. СМИРНОВА, Ж. М. КОЗИЧ,
З. И. КРАВЧУК

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА: ФЕРРИТИН, ТРАНСФЕРРИН, ГЕПСИДИН

РНПЦ гематологии и трансфузиологии, Белорусская
медицинская академия последипломного образования

Рассматривается биологическая роль железа, его участие в метаболических процессах живого организма. Дана характеристика основных маркеров обмена железа (ферритин, трансферрин, гепсидин), показано их клиническое значение в дифференциальной диагностике железодефицитных состояний, в частности анемий.

Ключевые слова: железо, ферритин, трансферрин, гепсидин, анемия.

Железо играет важную роль в жизнедеятельности организма человека и животных, являясь составной частью гемопротеинов, металлопротеинов и энзимов. Биологическое значение этого микроэлемента определяется многогранностью его функций, незаменимостью другими металлами и активным участием в клеточном дыхании. Его отличает способность легко окисляться и восстанавливаться, непосредственное участие в реакциях электронного транспорта, включая транспорт электронов в митохондриальной дыхательной цепи клеток, а также в переносе и депонировании кислорода. Важнейшими из указанных ферропротеинов являются ферритин, трансферрин, гемоглобин, гаптоглобин, железо тирозина и катехоламинов.

В организме человека содержится от 3 до 4,5 г железа. Баланс его в организме обычно остается стабильным на протяжении всей взрослой жизни, и потери уравновешиваются усилением абсорбции, не превышая, однако, 3 мг в сутки. Это весьма существенный факт, поскольку у человека отсутствуют механизмы экскреции железа. Поэтому при ослаблении или отсутствии защитных механизмов избыток этого микроэлемента может играть негативную роль, образуя токсические перекисные радикалы, которые повреждают молекулы и мембраны клеток различных тканей. В нормальных условиях все живые организмы снабжены специальными регуляторными механизмами, которые контролируют обмен железа на клеточном и организменном уровнях.

В организме человека железо распределяется следующим образом: больше половины его (57—62%) входит в состав гемоглобина, 5—9% содержится в миоглобине, 25—30% составляют его запасы в депо (макрофаги) и в форме циркулирующего ферритина, 0,1% приходится на трансферрин и 0,5% — на ферменты (цитохромы и пероксидазы).

У млекопитающих обмен железа регулируется его абсорбцией в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки и верхней трети тонкого кишечника. Физиологическая суточная потеря железа незначительна (моча, кал, пот, волосы, слущивающийся эпителий), она может восполняться ежедневным усвоением из пищи 1—2 мг железа. Суточная потребность для эритропоэза не превышает 20—25 мг. В процессе эволюции выработаны механизмы, которые предотвращают избыточное всасывание железа и регулируют его освобождение из макрофагов и ферритина.

Известно, что трехвалентное пищевое железо (Fe^{3+}) в двенадцатиперстной кишке с помощью дуоденальной оксидоредуктазы восстанавливается до двухвалентного (Fe^{2+}) и здесь же в дистальном отделе всасывается основной пул железа (около 70%). Fe^{2+} в эпителиальных клетках слизистой оболочки кишечника соединяется с содержащимся в них белком апоферритином (молекулярная масса 470 000 Да), к которому имеет сильное химическое сродство. В результате образуется ферритин, в котором Fe^{2+} снова переходит в Fe^{3+} . Ферритин является основным белком, депонирующим железо в нетоксической и физиологически доступной форме. При полном насыщении апоферритина железом и превращении его в ферритин наступает так называемая блокада слизистой оболочки, при которой дальнейшее всасывание железа прекращается. Таким образом стенка кишечника депонирует железо и регулирует его всасывание.

Около 80% плазменного железа, поступающего в костный мозг для синтеза гемоглобина в созревающих эритроидных клетках, происходит из макрофагов, которые захватывают отжившие свой срок эритроциты и эффективно осуществляют рециркуляцию железа гемоглобина, возвращая избыток его обратно в плазму, где оно циркулирует в форме трансферрина.

Обмен железа, включая инкорпорацию в созревающие эритроидные клетки, рециркуляцию и абсорбцию, протекает весьма интенсивно. С помощью радиоактивной метки удалось установить, что общее количество железа в плазме крови (около 3 мг) обменивается 10-кратно каждый день. Однако до сих пор этот сложный регуляторный механизм обмена железа игнорируется. В течение длительного времени предполагалось, что абсорбция железа в кишечнике и его мобилизация из депо осуществлялась двумя регуляторными механизмами: депо-регулятор и эритропоэтический регулятор. Депо-регулятор якобы контролирует абсорбцию железа в кишечнике по принципу обратной связи, обеспечивающей стабильный уровень в организме. Регулятор, ответственный за эритропоэз, стимулирует абсорбцию пищевого железа в зависимости от уровня гемоглобина (степень анемии). При анемии с неэффективным кроветворением указанный регулятор увеличивает абсорбцию железа,

независимо от скорости его использования в процессе синтеза гемоглобина, что в конечном итоге ведет к перегрузке организма железом (гемосидероз).

Трансферрин. Большинство ранних работ по метаболизму железа освещало роль трансферрина в процессе доставки железа клеткам и способность клеток его захватывать. Но при этом оставался невыясненным вопрос, как клетка регулирует «экспорт» железа (efflux). И только применение молекулярно-генетических методов позволило проникнуть в эту область метаболизма железа и раскрыть тонкие механизмы его клеточного перемещения [11]. Было установлено, что транспорт железа состоит из двух этапов и означает как его «импорт», так и «экспорт». Первый этап — это процесс включения железа в клетку, второй — высвобождение из клетки для использования в других частях организма. Для того чтобы попасть в клетку, железо преодолевает два липидных биослоя: слизистую оболочку кишечника и клеточную мембрану. Железо, не включившееся в ферритин при всасывании, переносится через клетки слизистой оболочки тонкой кишки и неизбежно появляется в плазме крови в виде связанного с трансферрином трехвалентного элемента. В состав трансферрина входят 679 аминокислот. Его молекулярная масса составляет около 80 000 Да. Это одноцепочный полипептид, построенный из доменов: N-терминального и C-терминального, на которых имеются железосвязывающие участки. В норме в плазме крови содержится в концентрации 2—4 г/л. Концентрация трансферрина повышается при железодефицитных состояниях и снижается при перегрузке организма железом. Существует обратная связь между концентрациями в плазме крови трансферрина и ферритина. Дефицит железа оказывает стимулирующее влияние на синтез трансферрина в печени, а повышенный его уровень производит обратный эффект (по принципу обратной связи). До открытия гепсидина оставалась неясной причина снижения концентрации плазменного трансферрина при воспалительных заболеваниях, включая инфекции, коллагенозы и злокачественные новообразования.

Ферритин. Ферритин — это водорастворимый белок с молекулярной массой 440—400 кДа, способный присоединять до 4500 атомов железа на молекулу, что является одной из его важнейших биологических функций. Ферритин обнаружен в организме всех позвоночных и беспозвоночных, а также в растениях и бактериях. Такая распространенность этого железосодержащего белка свидетельствует о биологической универсальности и важной функциональной роли, которую ферритин выполняет в организме. Молекула ферритина состоит из двух компонентов: белковой «раковины» — апоферритина и кристаллической «сердцевины» в виде коллоидного гидроксида железа. Апоферритин состоит из 24 полипептидных цепей. Олигомерная молекула ферритина пронизана несколькими каналами, по которым железо поступает как внутрь ферритина, так и во внешнее простран-

ство. Полностью насыщенная железом молекула ферритина может содержать до 27% железа от своей молекулярной массы. Только восстановленное железо Fe^{2+} способно двигаться по каналам ферритиновой молекулы, поэтому перемещение ионов железа требует в качестве специального условия присутствия восстанавливающих агентов. Считается, что такими восстанавливающими агентами могут быть клеточные ферментные системы, зависимые от никотиновых и флавиновых нуклеотидов — НАД·Н/НАДФ·Н и ФМН/ФАД. Очень важен тот факт, что для захвата железа необходим молекулярный кислород, причем ферритин обладает ферроксидазной функцией, то есть способностью переносить (по неизвестному механизму) электрон с восстановленного железа Fe^{2+} на кислород, образуя окисленное железо Fe^{3+} . Вторым продуктом этой реакции являются радикалы, закономерно возникающие в результате одноэлектронного восстановления кислорода. Радикалы кислорода являются цитотоксическими агентами разной силы, поэтому в последние годы ферритин рассматривают как белок с выраженными цитотоксической и цитотропной функциями [1, 2].

Ферритин состоит из H- и L-субъединиц, синтез которых детерминируется разными генами. Они имеют разную молекулярную массу (H 22000 Да, L 19000 Да), антигенную и изоэлектрическую характеристики. Различные количественные сочетания H- и L-субъединиц создают большую гетерогенность изоферритинов и таким образом каждый орган имеет свою композицию H- и L-субъединиц, то есть «свой изоферритин» [1]. Так, ферритин печени и селезенки содержит 80—90% L-субъединиц и 10—20% H-субъединиц. Сердце, плацента, фетальные ткани, злокачественные опухоли в своих изоферритинах, наоборот, содержат преимущественно H-субъединицу. В связи с этим H-изоформу ферритина называют фетоплацентарным, онкофетальным, кислым ферритином. Назначение этих органоспецифических ферритинов до конца не выяснено. По крайней мере, ферритин печени служит в качестве депо железа для всего организма [7]. Ферритин синтезируется клетками различных тканей: печени, селезенки, костного мозга, сердечной мышцы, легких, почек, щитовидной железы, плаценты, тонкого кишечника, поджелудочной железы, а также лейкоцитами. Уровень ферритина в сыворотке крови в норме колеблется в широких пределах — от 20 до 300 мкг/л. Оптимальными являются показатели от 40 до 150 мкг/л — для мужчин и 40 — 100 мкг/л — для женщин. Уровень ферритина в сыворотке крови отражает запас железа в организме, так, 1 мкг/л его соответствует 8 мг депонированного железа [5, 6].

Клиническое значение определения уровня ферритина. Измерение уровня ферритина в сыворотке крови проводится с помощью иммуноферментных наборов, в частности отечественного «ИФА-ФЕРРИТИН». Дефицит железа и физиологическую норму можно трактовать однозначно: снижение ферритина

(менее 20 мкг/л) указывает на дефицит железа. Однако в некоторых ситуациях концентрация его может быть очень высокой и не соответствовать истинным запасам железа в организме. Это связано с тем, что ферритин является одним из белков острой фазы воспаления, в связи с чем в последние годы ферритин рассматривают в качестве онкологического маркера, поскольку при воспалении и опухолевом росте показатели его резко возрастают. В настоящее время накоплены данные о регуляторной роли ферритина, и особенно его тяжелой субъединицы — Н-ферритина, в частности, в онкологических процессах. Согласно последним данным Н-ферритин участвует в регуляции клеточной пролиферации и гемопоза [4]. При этом Н-ферритин способен вызывать эффективную гибель пролиферирующих клеток по механизму радикальных процессов. Особое значение имеет тот факт, что цитотоксические механизмы активируются через усиленную продукцию именно Н-ферритина, а не его L-изоформы, которая связана преимущественно с процессами депонирования железа. Однако опубликованные в настоящее время данные носят разрозненный характер, и окончательного ответа на вопрос о причинах аномально высокого содержания ферритина при онкологических процессах, его происхождении и роли не получено. Следовательно, при анализе роли ферритина при онкологических заболеваниях необходимо исследовать содержание как L-, так и Н-субъединицы. Оценивая абсолютное содержание L- и Н-ферритина в сыворотке крови, очень важно понять, какая часть ферритинов секретируется опухолевыми (лейкозными) клетками, а какая выделяется при разрушении клеток, связанном с усиленным апоптозом на фоне противоопухолевой терапии. Повышенные значения ферритина в сыворотке крови наблюдаются при вирусных и лекарственно-индуцированных поражениях печени, инфекциях, других видах воспалительных реакций, например, вызванных эндотоксином, при ревматоидном артрите, болезни Гоше и некоторых неоплазмах. Так, высокий уровень ферритина обнаружен у больных лейкозами [15]. Длительное время механизмы гиперферритинемии при воспалительных и онкологических заболеваниях оставались неясными. Каким образом при этих заболеваниях повышенный уровень ферритина сочетается с выраженной анемией, почему развивается гиперферритинемия? И только открытие гепсидина позволило подойти к ответам на эти вопросы.

Оценка уровня гепсидина в плазме и его экскреции с мочой в сочетании с ферритином, включающим Н- и L-формы, позволят ответить на многие вопросы гематологии и онкологии [13], однако это является темой дальнейших исследований.

Гепсидин. Открытие гепсидина в значительной мере заставило пересмотреть многие позиции указанных регуляторных механизмов. Этот протеин рассматривают как важный гормон, регулирующий обмен железа. Впервые С. Ригеон и соавт. показали связь гепсидина с метаболизмом железа при изучении депонирования желе-

за в печени [12]. Авторами был установлен факт синтеза гепсидина в гепатоцитах, уровень которого колеблется в зависимости от нагрузки организма железом, равно как и при иммуностимуляции (например, адьювантом Фрейда). Авторы определили аминокислотную последовательность в строении как человеческого, так и мышинного гепсидина. В его состав входят 25 аминокислот с четырьмя дисульфидными мостиками. В отличие от других антимикробных пептидов его строение сходно у всех млекопитающих и даже рыб. R. Fleming, W. Sly первыми назвали гепсидин гормоном, регулирующим метаболизм железа [5]. У трансгенных мышей с повышенной экскрецией гепсидина потомство погибло вскоре после рождения от тяжелой железодефицитной анемии, что свидетельствовало о негативной роли гепсидина в транспорте железа через плаценту к плоду. Было также установлено, что гепсидин блокирует абсорбцию алиментарного железа в двенадцатиперстной кишке. Но оставалось неясным, каким образом он также блокирует и мобилизацию железа из депо.

Индукция гепсидина инфекционными, воспалительными и опухолевыми процессами. H. Shike и соавт. обнаружили у рыб, зараженных патогенным стрептококком, резкое увеличение мРНК гепсидина (в 4500 раз) [14]. G. Nicolas, C. Charivet вызывали асептическое воспаление у мышей введением скипидара и обнаружили четырехкратное увеличение мРНК гепсидина и двукратное при этом снижение уровня железа в сыворотке крови [9]. Этот эффект отсутствовал у имбредных гепсидиндефицитных мышей, что подтверждает зависимость гипоферритинемии от гепсидина. Резкое (стократное) увеличение экскреции гепсидина с мочой наблюдается у больных с тяжелыми хроническими заболеваниями. При улучшении состояния и более легком течении уровень гепсидина снижается. Такое же почти 100-кратное увеличение экскреции гепсидина с мочой наступает после частых гемотрансфузий по поводу серповидноклеточной анемии или рефрактерной анемии при миелодиспластическом синдроме. В этих случаях экскреция гепсидина хорошо коррелирует с ферритином, уровень которого увеличивается как при воспалительных заболеваниях, так и при перегрузке организма железом.

В культуре человеческих гепатоцитов показано, что мРНК гепсидина индуцируется липополисахаридами, монокинами, выделенными из моноцитов, интерлейкином-6, но не интерлейкином-1 или фактором некроза опухоли. Добавка к питательной среде небольших концентраций железа значительно снижает количество мРНК гепсидина [11]. Установлено, что синтез гепсидина в гепатоцитах регулируется непрямым образом как содержанием железа в организме, так и инфекционным процессом. Предполагаемый механизм такой зависимости следующий: инфекция, как и липополисахаридные макромолекулы, воздействуют на макрофаги, включая клетки Купфера, индуцируют продукцию интерлейкина-6, который в свою очередь стимулирует мРНК гепсидина.

Еще мало накоплено данных об уровне гепсидина у онкологических больных. D. Weinstein и соавт. нашли повышенное его содержание у 2 пациентов с гепатоаденомой, сопровождавшейся рефрактерной микроцитарной анемией [16]. В этих случаях после удаления опухоли полностью нормализовалась картина крови. Авторы показали, что опухоль автономно экспрессирует мРНК гепсидина и вызывает повышенный синтез данного пептида у онкологических больных. Таким образом, этот механизм лежит в основе рефрактерной анемии у таких больных. Следовательно, увеличение синтеза гепсидина под влиянием воспаления или опухолевого роста тормозит эритропоэз путем истощения запасов железа и подавления его абсорбции в тонком кишечнике. Отсюда становится понятным, что гепсидин является ключевым медиатором анемии хронических заболеваний (anemia of chronic disease), которая по своей распространенности в мире занимает ведущее место.

Супрессия гепсидина при анемии и гипоксии. При этих состояниях, наоборот, угнетается синтез гепсидина и снимается его тормозящий эффект на абсорбцию железа в кишечнике и секвестрацию его из макрофагов, что способствует более активному компенсаторному эритропоэзу. На имбредных мышцах показано, что ограничение поступления пищевого железа автоматически снижает уровень мРНК в гепатоцитах [8]. Такой же эффект наблюдается при экспериментальной гипоксии и гемолитической анемии. Установлено, что угнетение синтеза гепсидина при гемолитической анемии происходит даже после предварительной перегрузки организма животных железом, то есть супрессивное действие анемии на синтез гепсидина превышает стимулирующий эффект перегрузки организма железом. Такая иерархия сигналов вполне объясняет развитие гемохроматоза при гемолитической анемии.

Ферропортин. Этот белок открыт сравнительно недавно вслед за гепсидином. Оказалось, что он регулирует выход железа из клеток. При дефиците ферропортина его выход замедляется, однако сохраняется инкорпорация железа в клетки и ткани. Поэтому ферропортин в настоящее время рассматривают и именуют как ферроэкспортер. До сих пор нет четких данных об участии этого белка в развитии гемосидероза, но, судя по механизму его действия, такое участие, безусловно, имеет место. Пациенты и экспериментальные животные с мутационным изменением ферропортина страдают гемохроматозом различной степени тяжести с перегрузкой железом клеток Купфера печени и макрофагов селезенки. Такая же картина наблюдается при дефиците церулоплазмينا, который ускоряет освобождение железа из макрофагов. Предполагается, что имеются и другие транспортные белки макрофагов, участвующие в обмене железа между ферритином и трансферрином, и в проникновении железа через эндосомальные мембраны клеток.

Сам механизм инкорпорации железа в эритробласты представляется довольно сложным. Максималь-

ное его включение осуществляется при участии указанных выше транспортных белков макрофагов на стадии базофильного эритробласта и таким образом несколько опережает синтез гемоглобина. Но вначале следует рассмотреть взаимосвязь транспортных белков с гепсидином.

Как гепсидин регулирует обмен железа?

Роль гепсидина в регуляции абсорбции алиментарного железа наглядно показана в экспериментах [1]. Так, через 3—6 дней после скармливания животным железodefицитных продуктов уровень гепсидина падал, а всасывание меченого железа (^{59}Fe) резко повышалось. В свою очередь, введение животным синтетического гепсидина снижает абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке и ускоряет освобождение его из макрофагов.

У исследователей давно возникал вопрос, как абсорбция, транспорт, депонирование и утилизация железа, далеко расположенные друг от друга «сайты», регулируются в гомеостазе? Поиски железорегулирующего гормона, который должен объединять эти этапы и привела к открытию гепсидина.

Роль гепсидина в патогенезе гемохроматоза. Врожденный или приобретенный дефицит гепсидина у человека сопровождается развитием гемохроматоза, при котором запасы железа в организме увеличиваются в 5—10 раз по сравнению с нормой и являются серьезной причиной повреждения внутренних органов. A. Roetto, G. Paranicolau обследовали две гомозиготные семьи с тяжелым ювенильным гемохроматозом, члены которых умирали в возрасте до 30 лет независимо от пола, и в обоих случаях наблюдался выраженный дефицит гепсидина [13]. Установлено, что фенотипический его дефицит всегда сопровождается гемохроматозом, однако не все ювенильные гемохроматозы обусловлены только дефицитом гепсидина. Предполагается, что в этих случаях происходят мутационные изменения малоизученного гена хромосомы 1q, который изменяет рецепторную структуру гепсидина, делая его функционально неполноценным. Очень четко выявляется роль гепсидина также в менее тяжелых случаях гемохроматоза. Там, где он обусловлен другими причинами, например, мутацией гена HFE, трансмембранного протеина гистосовместимости, наблюдается качественное или количественное изменение гепсидина. Так как экспрессия гена HFE происходит в макрофагах синусоидальных клеток печени вполне резонно допустить тесную сигнальную связь этих клеток с гепатоцитами синтезирующими гепсидин. Предполагается наличие сенсорных рецепторов к железу в клетках Купфера и в самих гепатоцитах, откуда могут поступать соответствующие сигналы, регулирующие синтез гепсидина [2, 7].

Возможности терапевтического использования гепсидина

Полный дефицит гепсидина, наблюдаемый при ювенильном гемохроматозе, встречается редко. Го-

раздо чаще встречается HFE-зависимый гемохроматоз с частичным дефицитом гепсидина. Во всех этих случаях, плохо поддающихся современному лечению, использование гепсидина, в том числе и синтетического, открывает новые перспективы. Возможно будут использованы его агонисты — низкомолекулярные белки, изучение которых продолжается.

Поскольку гепсидин обладает всеми свойствами гормональных пептидов и цитокинов, то его действие осуществляется через поверхностные клеточные рецепторы. Детальное изучение этого механизма передачи информации приведет к открытию антагонистов гепсидина, которые можно будет использовать для лечения столь часто встречаемой анемии хронических заболеваний и других, рефрактерных и резистентных к терапии эритропоэтином, состояний.

Ведущим гематологическим синдромом, которым дебютируют многие заболевания крови, является анемический синдром. Для скрининга анемического синдрома наибольшее значение имеет показатель L-ферритина, поскольку он наиболее адекватно выявляет дефицит железа, снижение уровня L-ферритина менее 20 мкг/л позволяет диагностировать дефицит железа. Ранее для этого был разработан отечественный набор «ИФА-Ферритин» [15]. Кроме того, L-ферритин является белком острой фазы, его содержание повышается при воспалении и опухолевом росте, в этой связи гиперферритинемия рекомендуется использовать в качестве дополнительного критерия оценки интенсивности воспалительного процесса, а также при пролиферирующих опухолях. Гиперферритинемия обнаружена

также при атаке и рецидиве острого лейкоза, при продвинутых стадиях хронического миелолейкоза и хронического лимфолейкоза, миелодиспластическом синдроме.

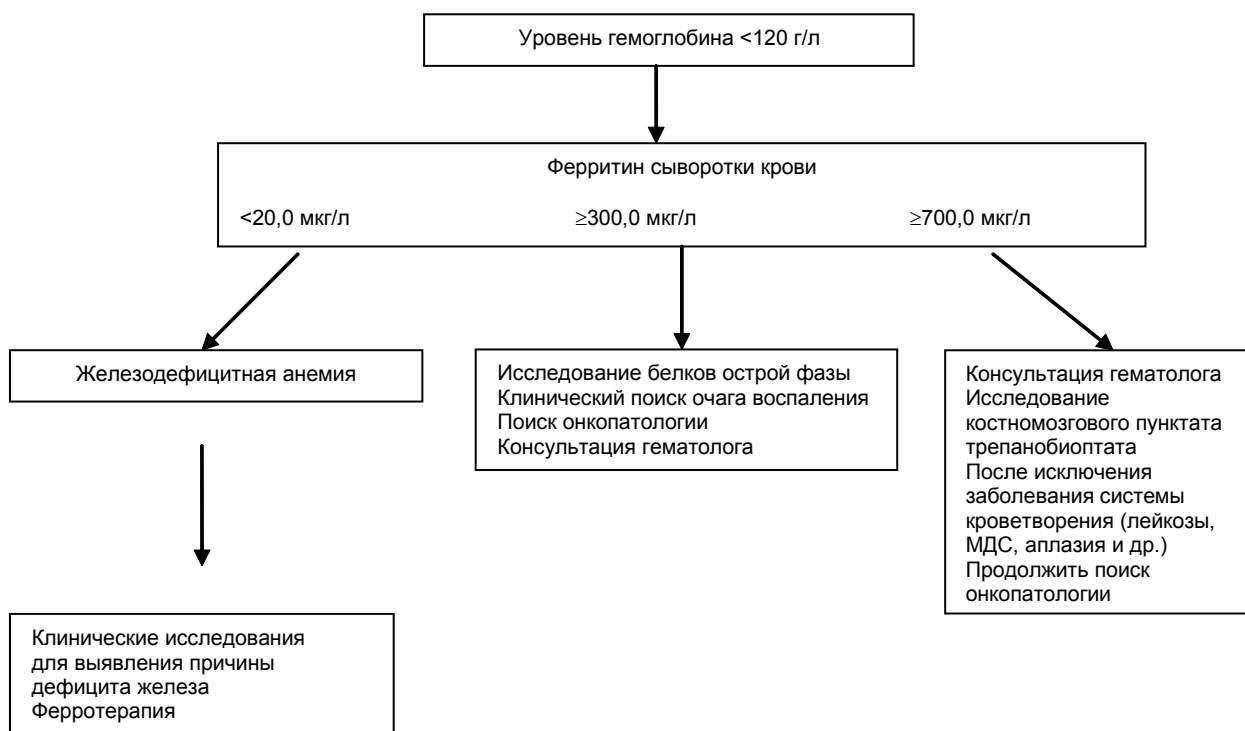
Этот алгоритм скрининга при анемическом синдроме основан на следующих диагностически значимых уровнях L-ферритина: менее 20 мкг/л означает дефицит железа, от 20 до 300 мкг/л — нормальные показатели; более 300 до 700 мкг/л — требуется исключение воспалительного процесса и поиск онкопатологии; более 700 мкг/л — консультация гематолога для исключения заболевания крови, продолжение поиска онкопатологии (рисунок).

Уровень L-ферритина в контрольной группе (50 сывороток крови доноров, без учета пола) составил $77,42 \pm 5,31$ мкг/л (от 40 до 90 мкг/л).

Таким образом, определение исходного уровня L-ферритина, позволяет разделить больных на три группы: с гипоферритинемией (дефицит железа), нормоферритинемией и гиперферритинемией.

Прогнозирование течения заболеваний крови на основе L-ферритина

Перед началом терапии (химиотерапия и гемотрансфузия) оценивают исходный уровень L-ферритина при острых лейкозах. При исходном его уровне более 2000 мкг/л устанавливают плохой прогноз. Затем определяют уровень гликозилированной формы L-ферритина, при его количестве от общего L-ферритина менее 70% устанавливают дополнительный фактор плохого прогноза, оценивают



Алгоритм скрининга на основе показателя L-ферритина при анемическом синдроме

всю совокупность факторов прогноза (общепринятых и по ферритину); принимают решение об объеме (усиление программы полихимиотерапии) специфического лечения лейкоза.

Таким образом, при оценке исходных факторов риска в дебюте острых лейкозов и выборе терапии может быть полезным учет не только цитоморфологических, иммунофенотипических особенностей лейкоза, активности ЛДГ, но и уровня L-ферритина в сыворотке крови в дебюте заболевания перед началом программной полихимиотерапии, а также в процессе лечения. Такой многофакторный подход может быть перспективен для совершенствования терапии острых лейкозов на основе индивидуального прогнозирования ответа на специфическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bekker G. R., Boyer R. A. // *J. Biol. Chem.*— 1986.— Vol. 261.— P. 13182—13185.
2. Balla G., Jacob H. S. // *J. Biol. Chem.*— 1992.— Vol. 267.— P. 18148—18153.
3. Bridle K., Frazer D. // *Lancet.*— 2003.— Vol. 361.— P. 669—673.
4. Coccia E. M. // *Blood.*— 1995.— Vol. 86.— P. 1570—1578.
5. Fleming R., Sly W. // *Proc. Nation. Acad. Sci. USA*, 2001.
6. Ganz T. // *Blood.*— 2003.— Vol. 102.— P. 783—788.
7. Moss D. // *J. Inorg. Chem.*— 1992.— Vol. 47.— P. 219—227.
8. Nemeth E., Valore E., Territo M. // *Blood.*— 2003.— Vol. 101.— P. 2461—2463.
9. Nicolas G., Charivet C. // *J. Clin. Invest.*— 2002.— Vol. 110.— P. 1037—1044.
10. Pak M., Lopez A. et al // *Blood.*— 2006.— Vol. 108.— P. 3730—3735.
11. Park C., Valore E., Waring A. // *J. Biol. Chem.*— 2001.— Vol. 276.— P. 7806—7810.
12. Pigen C., Ilyin G., Courselaud B. // *Ibid.* — P. 7811—7819.
13. Roetto A., Papanicolau G. // *Nature Genet.*— 2003.— Vol. 33.— P. 21—22.
14. Shike H., Lauth X., Westerman M. // *Eur. J. Biochem.*— 2002.— Vol. 269.— P. 2232—2237.
15. Смирнова Л. А. Ферропротеины при лейкозах и анемиях: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук.— Минск, 2005.
16. Weinstein D., Roy C., Fleming R. // *Blood.*— 2002.— Vol. 100.— P. 3776—3781.

Поступила 16.02.11.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF IRON METABOLISM MARKERS: FERRITIN, TRANSFERRITIN, HEPESIDIN

I. P. Danilov, L. A. Smirnova, Zh. M. Kozich, Z. I. Kravchuk

The iron biological role, its participation in the live organism metabolic processes are considered. The major iron metabolism markers (ferritin, transferritin, hepsidin) are characterized, their clinical significance for iron deficiency caused states, anemia particularly, differential diagnosis is shown.

Key words: iron, ferritin, transferritin, hepsidin, anemia.

Адрес для корреспонденции:

Данилов Иван Петрович.
РНПЦ гематологии и трансфузиологии.
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-48-94.

Медицинская литература России

- Вавилова Т. П. **Биохимия тканей и жидкостей полости рта: Учеб. пособие.**— М., 2011.
- Вельтищев Ю. Е., Шаробаро В. Е. **Неотложные состояния у детей: Справочник.**— М., 2011.
- ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение и профилактика: Учеб. пособие для вузов /** В. В. Зверев, М. Н. Бойченко, Е. В. Волчкова и др.— М., 2010.
- ВИЧ-инфекция и СПИД /** Под ред. В. В. Покровского.— М., 2010.
- Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов /** Под ред. Е. К. Гуманенко, И. М. Самохвалова.— М., 2011.
- Волченко Н. Н. **Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей.**— М., 2010.
- Вэйзер Д. С., Стейн Д. Д. **Забота о глазах: Проблемы зрения от синдрома сухого глаза до дегенерации желтого пятна.**— М., 2010.
- Гастроэнтерология и гепатология: Диагностика и лечение: Руководство для врачей /** Под ред. А. В. Калинина, А. Ф. Логинова, А. И. Хазанова.— М., 2011.
- Гипертрофическая кардиомиопатия: Руководство /** Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, В. Ю. Каплунова и др.— М., 2011.
- Гитт В. Д. **Лечение артрозов: Избавление от подпороговых болей, депрессий и усталости.**— М., 2010.
- Гринберг М. С. **Нейрохирургия.**— М., 2010.
- Грэхем-Браун Р., Бурк Дж., Канлифф Т. **Практическая дерматология.**— М., 2011.
- Гуца О. А., Арестов С. О. **Эндоскопическая спинальная хирургия: Руководство.**— М., 2010.
- Детская гастроэнтерология: Руководство /** Т. Г. Авдеева, Ю. В. Рябухин, Л. П. Парменова и др.— М., 2011.
- Детская хирургия: Клинические разборы /** Под ред. А. В. Гераськина.— М., 2011.
- Джанашия П. Х., Шевченко Н. М., Олишевко С. В. **Неотложная кардиология.**— М., 2010.
- Дитмар С., Хольц Ф. Г. **Флюоресцентная ангиография в офтальмологии: Атлас.**— М., 2011.

И. И. ГОНЧАРИК, Т. В. МАЛАЯ

ХРОНИЧЕСКИЙ БЕСКАМЕННЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Белорусский государственный медицинский университет,
6-я городская клиническая больница Минска

Приведены данные о хроническом бескаменном холецистите. Рассматривается его эпидемиология, этиология, патогенез, патоморфология, классификация, клиническая картина, варианты течения, диагноз, лечение, осложнения, профилактика.

Ключевые слова: хронический бескаменный холецистит, этиология, патогенез, клиника, лечение, профилактика.

Хронический бескаменный холецистит (ХБХ; шифр по МКБ-10 — K81) — хроническое воспаление желчного пузыря (ЖП), сопровождающееся фиброзом и воспалительной инфильтрацией его стенок в сочетании с изменением физико-химических свойств и биохимического состава желчи.

Распространенность. Несмотря на то что возможность существования ХБХ длительное время подвергается сомнению, заболевание является нередким в общей структуре патологии органов пищеварения.

Терапевты и педиатры допускают существование ХБХ без конкрементов в ЖП у значительной части населения (примерно у 5%), рассматривая его как вероятную предстадию билиарного сладжа и холелитиаза. Интерес к проблеме ХБХ как в научном, так и в практическом отношении не снижается, поскольку в последнее время очевиден рост заболеваний билиарного тракта, среди которых происходит возрождение ХБХ [4, 6, 8, 36]. ХБХ чаще встречается у женщин, чем у мужчин, соотношение — 1:3, 1:4 соответственно [9, 14, 20].

Этиология. ХБХ — заболевание полиэтиологичное. В его развитии можно выделить несколько основных причин: инфекция; наличие в желчи агентов, раздражающих слизистую оболочку ЖП; пищевая аллергия. В настоящее время инфекционный фактор при этом заболевании, в отличие от острого холецистита, не считается ведущим и играет в патогенезе вторичную роль. Одной из основных причин возникновения ХБХ является раздражение слизистой оболочки различными агентами, к которым относят продукты жарения жиров, химические пищевые добавки, злоупотребление жирной пищей, приводящей к избыточному поступлению желчных кислот, особенно дезоксихолатов, раздражающих слизистую оболочку ЖП. Значение имеют нарушения режима питания, редкие приемы пищи (в том числе лечебное голодание), перенесенные острый холецистит, вирусный гепатит, дисбиоз кишечника, а также нарушение моторики ЖП, особенно гипотонически-гипокинетическая дискинезия [27].

Патогенез. Для развития инфекции в ЖП необходимо сочетание нескольких факторов, среди которых

можно отметить снижение иммунитета, наличие очагов хронической инфекции, период после перенесенного вирусного гепатита и, главное, застой желчи. При застое желчи изменяется ее состав и физико-химические свойства — происходит ее сгущение и повышение концентрации желчных кислот, что раздражает стенки ЖП. Это приводит к нейродистрофическим изменениям в ней и снижает устойчивость к патогенной флоре. Изменения состава желчи и нарушение ее коллоидного равновесия предрасполагают не только к воспалению, но и к образованию билиарного сладжа, а в последующем — и камней в ЖП [3, 7, 10, 13, 21, 22].

Частой причиной развития ХБХ являются врожденные и приобретенные изменения в области шейки ЖП и пузырного протока. К ним относят аномалии желчного протока (S-образный, узкий, извитый, отхождение от боковой стенки пузыря), перегибы шейки ЖП, изменения стенок шейки ЖП и пузырного протока (аденоматоз, аденомиоматоз), локальное воспаление шейки ЖП, длительный рефлекторный спазм сфинктера Люткенса при заболеваниях других органов.

У ряда больных развитие ХБХ (как острого, так и хронического) связано с повреждением стенок ЖП панкреатическими ферментами, забрасываемыми туда при нарушении оттока из ампулы общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку [4, 7, 17, 22]. Нередкой причиной ХБХ могут быть пищевая аллергия и токсические воздействия [8].

Таким образом, в развитии ХБХ основную роль играют гипокинетическая дискинезия с застоем и сгущением желчи, патологические изменения в области шейки ЖП и пузырного протока, изменение общей иммунологической реактивности, наличие очагов хронической инфекции, период после перенесенного вирусного гепатита, изменение физико-химических свойств желчи (повышение уровня сиаловых кислот и общего белка) и нарушение питания [1, 2, 22].

Патоморфология. Хронический холецистит может быть катаральным или гнойным. Редкую форму представляет ксантогранулематозный холецистит.

При хроническом катаральном воспалении стенка ЖП утолщена, уплотнена; слизистая оболочка отечна и гиперемирована, с явлениями кровоизлияний и изъязвлений. При гистологическом исследовании отмечается атрофия слизистой оболочки, утолщение мышечного слоя, утолщение и рубцовые изменения наружного слоя; лимфоцитарная инфильтрация во всех слоях стенки, наличие полиповидных разрастаний эпителия, метаплазия его по пилорическому и/или кишечному типу. В случае кишечной метаплазии клетки приобретают вид бокаловидных. В мышечной оболочке имеет место разрастание соединительной ткани, очаговый склероз. Мышечные волокна фрагментированы, дистрофические изменения вплоть до вакуольной дистрофии. Тем не менее мышечная оболочка утолщена вследствие гипертрофии мышечных волокон [8, 9, 24].

В дальнейшем наблюдается прогрессирующее флегманозное изменение в стенке ЖП. Увеличивается лейкоцитарная инфильтрация. Ходы Люшка, по которым распространяется инфекция, становятся извитыми и достигают субсерозного слоя, их инфильтрация усиливается. В синусах Ашоффа—Рокитанского развивается воспалительный процесс с образованием псевдодивертикулов и кист, что создает благоприятные условия для вялотекущего воспаления. Сформировавшиеся абсцессы могут прорываться в полость брюшины или ЖП. Результатом этих процессов является рубцевание, что приводит к склерозу и сморщиванию стенки. В стенках ЖП может быть поверхностный и глубокий аденоматоз, происходит его деформация. Вокруг ЖП образуются сращения и формируется перихолецистит. Наблюдается нарушение функций ЖП, возможно его отключение (сморщенный ЖП).

Ксантогранулематозный холецистит — редкая форма ХБХ, его особенностью является образование различных по величине фиброзных узлов в стенке ЖП, содержащих гигантские пенные клетки. Эту форму ХБХ необходимо дифференцировать с опухолями ЖП [9, 26, 32].

Классификация ХБХ [32]

1. В зависимости от клинических особенностей:

- а) болевая форма;
- б) диспепсическая форма;
- в) атипичные формы:
 - кардиальный вариант;
 - субфебрильный;
 - неврастенический;
 - диэнцефальный;
 - аллергический вариант.

2. В зависимости от степени тяжести:

- а) легкая;
- б) средняя;
- в) тяжелая.

Клиническая картина ХБХ в основном характеризуется наличием болевого, диспепсического синдромов и общих проявлений [14, 20, 27, 28].

Боль локализуется в области правого подреберья, иногда в эпигастриальной области. Она может быть различной степени выраженности, но в основном носит тупой, ноющий характер, иррадирует в правую половину грудной клетки, поясничную область, правую лопатку, правое плечо, шею справа. Боль усиливается после приема пищи, особенно жирных и жареных блюд, яиц, мороженого, острых закусок. Усиление боли после еды связано с повышением тонуса ЖП и давления в нем в результате выделения холецистокинина. Возникновению боли способствует наличие загибов и перетяжек в области шейки ЖП, отек его слизистой оболочки. В результате таких изменений нарушается выделение пузырной желчи и если при этом накладывается действие холецистокинина, который вызывает сокращение ЖП, то боль может быть достаточно сильной.

Из диспепсических расстройств часто отмечают чувство тяжести в правом подреберье, эпигастриальной области, вздутие живота, тошноту, горький привкус во рту, нарушения стула. Развитие диспепсических явлений связано с нарушением желчеотделения и изменения биохимического состава желчи. Выделение желчи в межпищеварительный период может быть причиной билиарного рефлюкса в желудок, тошноты, горького привкуса во рту. Снижение содержания в желчи желчных кислот приводит к нарушению пищеварения, особенно страдает гидролиз и всасывание жиров. Кроме того, желчные кислоты стимулируют моторику кишок, их дефицит может быть причиной гипотонического запора, а избыток вызывает хологенную диарею [18, 22].

Из общих проявлений при ХБХ возможны слабость, головная боль, периодические ознобы, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боль в суставах, в области сердца, тахикардия [27, 28].

В зависимости от выраженности клинических проявлений заболевания различают легкую, среднюю и тяжелую формы ХБХ.

Для ХБХ легкой степени тяжести характерны редкие и кратковременные обострения в течение 2—3 дней, спровоцированные погрешностями в питании и легко поддающиеся диетологической коррекции.

ХБХ средней степени тяжести протекает с чередованием периодов обострений и ремиссий. Обострения длятся 2—3 нед, с наличием болевого и диспепсического синдромов, положительных пузырных симптомов. Они обычно вызваны погрешностями в еде. Во время обострения у пациентов снижен аппетит, наблюдаются явления интоксикации (слабость, потливость, головная боль). При обследовании обнаруживаются положительные пузырные симптомы (Мерфи, Ортнера, Кера, Гаусмана, Василенко), увеличение активности трансаминаз, в основном АЛТ, щелочной фосфатазы. Биохимические пробы печени во время ремиссии нормализуются.

ХБХ тяжелой формы проявляется непрерывно рецидивирующим течением, отсутствием четких и длительных ремиссий. К клинике ХБХ обычно присоединяется клиника панкреатита, гепатита. Из-за частого болевого и выраженного диспепсического синдрома пациенты вынуждены находиться на строгой диете, что приводит к потере массы тела, развитию астенического синдрома. Нередко заболевание сопровождается затяжным субфебрилитетом. При обследовании выявляют хронический гепатит, иногда — хронический холангит и панкреатит.

Примерно у 20% пациентов ХБХ по своей клинической симптоматике может существенно отличаться от классической формы, проявляться атипичным течением. Многие авторы выделяют кардиальный, субфебрильный, неврастенический, диэнцефальный (гипоталамический) и аллергический варианты [27, 28, 30, 33, 34].

Для кардиального варианта ХБХ характерны тупые боли в предсердечной области, транзиторные нарушения ритма, изменения зубца Т на ЭКГ, напоминающие коронарную недостаточность, хорошая переносимость физических нагрузок, исчезновение этих явлений после холецистэктомии или целенаправленной консервативной терапии.

Субфебрильный вариант проявляется затяжным (более 2 нед) субфебрилитетом с температурой тела в пределах 37—38°C, познабливанием, симптомами интоксикации, которые проходят после успешной терапии.

Неврастеническому варианту присущи симптомы неврастении (эмоциональная лабильность, тревожность, бессонница), вегетососудистой дистонии (колющие боли в сердце, сердцебиение), правосторонняя цефалгия («печеночная мигрень»).

Диэнцефальный (гипоталамический) вариант сопровождается пароксизмами ознобоподобного тремора, лабильностью АД, преходящей пароксизмальной тахикардией, неустойчивостью стула, периодически частыми позывами к мочеиспусканию.

Для аллергического варианта ХБХ характерны симптомы холецистита с коликоподобными приступами, уртикария, крапивница, отек Квинке, мигрень, бронхиальная астма, эозинофилия крови и осадка желчи.

Независимо от вариантов течения ХБХ у пациентов часто наблюдаются психоэмоциональные расстройства различной степени выраженности, обусловленные как соматическими, так и внешними психогенными воздействиями. Не случайно стало нарицательным выражение «желчный характер», характеризующее человека как неуживчивого, раздражительного, конфликтного, желчного (язвительного) [34, 35].

Диагноз. ХБХ трудно диагностировать, поскольку клиническая картина напоминает симптомы других болезненных состояний, особенно синдрома раздраженной кишки и функциональной диспепсии. Учитывают болевой синдром в правом подреберье, положительные симптомы Мерфи, Ортнера, Кера, Гаусмана, Василенко, Мюсси.

Наиболее ценным является симптом Мерфи. Определяют его в положении пациента на левом боку, а также сидя или стоя. Врач располагается справа и позади пациента и во время выдоха осторожно погружает кончики 3—4 согнутых пальцев правой руки, кроме большого, вглубь правого подреберья в точке ЖП (место пересечения наружного края правой прямой мышцы живота с правой реберной дугой). Пациента просят сделать глубокий вдох, при этом легкие расширяются, диафрагма и печень опускаются, и воспаленный ЖП (в случае наличия холецистита) натывается на кончики пальцев врача. Внезапно появляется боль, вынуждающая пациента прервать вдох и отреагировать на нее возгласом или мимикой [33, 34]. Предложены варианты определения симптома Мерфи — боль при введении кисти руки в область правого подреберья на высоте вдоха.

Симптом Ортнера — появление боли при сотрясении воспаленного ЖП в момент удара ребром ладони правой руки по краю реберной дуги.

Симптом Кера — появление боли при обычной глубокой пальпации на выдохе в правом подреберье — в точке ЖП.

Симптом Гаусмана (Ф. О. Гаусман — основатель кафедры госпитальной терапии Белорусского государственного медицинского института) — боль возникает при коротком ударе ребром ладони правой руки ниже реберной дуги на высоте глубокого вдоха в зоне локализации ЖП.

Симптом Василенко — резкая боль при поколачивании кончиком пальца в области ЖП при задержке дыхания на высоте вдоха.

Симптом Мюсси (френикус-симптом) — болезненность в точке диафрагмального нерва (между ножками грудиноключично-сосцевидной мышцы справа).

При дуоденальном зондировании при ХБХ может быть увеличен объем порции В (более 50—70 мл), мутная с хлопьями желчь, значительная примесь слизи, заметное повышение цилиндрического эпителия и перекиси липидов желчи, снижение содержания фосфолипидов и повышение холестерина [18].

Ультразвуковое исследование при ХБХ выявляет перетяжки, деформации, перегибы; утолщение стенок ЖП более 3 мм, неровность контуров, повышение эхогенной плотности за счет воспалительной инфильтрации и развития фиброзной ткани; наличие тени от стенок ЖП в виде нимба вокруг него, который беден эхосигналами; выявление эхографического симптома Мерфи — наличие болезненности при давлении УЗ-датчиком на точку ЖП; обнаружение/отсутствие камней или желчного сладжа, который выглядит как эхопозитивная структура, не дающая акустической тени. Информативность УЗИ в диагностике ХБХ достигает 95% [5, 23, 30, 34, 35].

Лечение. Диету назначают в пределах лечебного стола № 5 и его вариантов (5п — при панкреатите). Основным принципом диеты № 5 является дробный прием пищи (5—6 раз/день) с целью «тренировки» гладкомышечных элементов ЖП и предупреждения стаза пузырной желчи. Диета № 5 — это энергетически полноценный пищевой рацион (2500—2900 ккал) с увеличением доли растительных жиров и включения блюд из нежирных сортов мяса (говядина, птица, кролик) и рыбы в отварном или паровом виде, различных блюд из овсяной и гречневой круп, свежеприготовленного нежирного творога. Необходимо включать блюда, обогащенные пищевыми волокнами (пшеничные отруби, свекла и др.), свежие фрукты и овощи негрубых сортов (тыква, дыня, арбуз, морковь, яблоки и др.). Исключаются жирные и жареные блюда, копчености, маринады и соленья, спиртные и газированные напитки, острые приправы, яичные желтки. Рекомендуются обильное питье. По мере стихания болей диету расширяют [2, 13].

При билиарной патологии первостепенной задачей в лечении является восстановление нормальных процессов образования и оттока желчи. Как известно, желчеобразование — непрерывный процесс. В сутки печень человека вырабатывает 500—1200 мл желчи. Недостаточная выработка желчи печенью или нарушение ее поступления в кишечник приводит к билиарной недостаточности и нарушению пищеварения, что требует тщательной и порой длительной медикаментозной терапии. Основными причинами билиарной недостаточности являются заболевания печени и ЖП, дисфункция сфинктерного аппарата желчных путей, ряд функциональных и органических заболеваний кишечника с нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот — важной составной части желчи [12, 13, 18].

С целью улучшения функции ЖП при ХБХ назначают желчегонные средства, которые способствуют повышению секреции желчи и поступлению ее в кишечник. На этом основании их подразделяют на 2 группы: холеретики — средства, повышающие секрецию желчи за счет стимуляции продукции желчных кислот или органических анионов; холекинетики — средства, стимулирующие сократительную функцию ЖП и способствующие поступлению желчи в двенадцатиперстную кишку. Однако подобное деление является довольно условным, поскольку не существует чистых холеретиков или холекинетики. В зависимости от того, оказывает ли препарат преимущественное влияние на холерез или холекинез, его относят в ту или иную группу [11, 12, 15, 16, 24, 25, 31].

Холеретики подразделяют на 3 группы: средства, содержащие желчные кислоты и желчь; средства химического синтеза; фитопрепараты.

Средства, содержащие желчь и желчные кислоты, наряду с желчью могут содержать экстракты лекарственных растений, высушенные ткани слизистой оболочки тонкой кишки и поджелудочной железы, экстракты чеснока и крапивы. Они увеличивают количество секретируемой желчи и желчных кислот, усиливают внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, увеличивают холатохолестериновый коэффициент, уменьшают процессы гниения и брожения в кишечнике, стимулируют моторику тонкой кишки. Показаны при билиарной патологии с билиарной недостаточностью, гипокинезией ЖП, особенно при сочетании с запором [12, 15, 16, 24, 31].

Аллохол — сгущенная желчь, экстракты чеснока и крапивы, уголь активированный; по 1—2 табл. 3—4 раза/день в течение 1—2 мес.

Холензим — сухая желчь, порошок поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкой кишки; по 1—2 табл. 3 раза/день после еды в течение 2—4 нед.

Лиобил — 0,2 г лиофилизированной сухой бычьей желчи; по 1 табл. за 30 мин до еды, курс 20—25 дней.

Хенофальк — хенодеоксихолевая кислота — первичная желчная кислота; по 1—2 капсулы на ночь, показан при сладже и холестериновой желчнокаменной болезни.

Урсосан — урсодеоксихолевая кислота; по 1—2 капсулы на ночь, действие — холелитолитическое, гепатопротективное, иммуномоделирующее.

Урсофальк — урсодеоксихолевая кислота; по 1—2 капсулы на ночь, действие — холелитическое, гепатопротективное, иммуномоделирующее.

Средства химического синтеза вызывают холеретический, холекинетический эффект, обладают умеренной противовоспалительной (циквалон) и антибактериальной активностью (никодин).

Никодин — производное амида никотиновой кислоты и формальдегида; по 1—2 табл. 3—4 раза/день до еды, курс 10—14 дней.

Гимекромон (одестон) — гимекромон; по 1—2 табл. 3 раза/день до еды, курс 2—3 нед.

Осаламид (оксафенамид) — оксифенилсалициламид; по 1—2 табл. 3 раза/день в течение 15—20 дней.

Фенилентол (фебихол) — по 1 капсуле 3 раза/день.

Бетаин — гранулы; по 1—2 ч. л. на 1/2 стакана воды 3 раза/день.

Циквалон — по 3 табл./день, курс 3—4 нед.

Из фитопрепаратов применяют настои березовых почек, цветков василька синего, бессмертника, травы душицы, кукурузных рылец, плодов шиповника, мяты перечной, корня куркумы, крушины и др. Они оказывают желчегонное, мочегонное, противовоспалительное действие, повышают тонус ЖП, усиливают перистальтику кишечника. Применяют в виде настоев, экстрактов как по отдельности, так и в различных сочетаниях.

Хофитол — эффект обусловлен биологически активными веществами полевого артишока, обладает желчегонным и гепатопротективным действием, увеличивает выделение мочевины и токсинов; по 2—3 табл. 3 раза/день в течение месяца.

Берберина бисульфат — алкалоид берберин, содержащийся в корнях и листьях барбариса; по 1—2 табл. 3 раза/день перед едой, курс 3—4 нед.

Танацехол — сухой экстракт цветков пижмы; по 1—2 табл. 3 раза/день, курс 20—30 дней.

Сибектан — сухой экстракт цветков пижмы, жом плодов расторопши, зверобоя и молодых листьев березы; по 2 табл. 3—4 раза/день, курс 20—30 дней.

Холосас — экстракт из плодов шиповника; по 1 ч. л. 2—3 раза/день, за 30 мин до еды.

Холафлюкс — экстракт листьев шпината, плодов чертополоха, лапчатки гусиной, чистотела, тысячелистника, корня солодки, ревеня, корня одуванчика, куркумы, алоэ; по 1 ч. л. на стакан горячей воды, 3 раза/день, перед едой.

Олиметин — масло мяты перечной, терпентина, аира, оливковое, сера; действие желчегонное, спазмолитическое, мочегонное и противовоспалительное; по 2 капсулы 3—4 раза/день.

Гепабене — экстракт дымянки и расторопши; действие желчегонное, спазмолитическое, гепатопротективное; по 1 капсуле 3 раза/день во время еды.

Гепатофальк планта — экстракт расторопши, корневища куркумы, травы и корня чистотела; действие желчегонное, гепатопротективное, спазмолитическое; по 2 капсулы 3 раза/день в течение 1—3 мес.

Фламин — сумма флавонов бессмертника; по 1—2 табл. 3—4 раза/день, курс 20—40 дней.

Холекинетики стимулируют сократительную функцию ЖП и способствуют поступлению желчи в двенадцатиперстную кишку. К ним относят: магния сульфат, карловарскую соль, соль Барбара, ксилит, сорбит, маннит, фруктозу и растительные масла [11, 12, 15, 19, 24].

Магния сульфат — порошок для приема внутрь; действие — желчегонное, слабительное, гипотензивное, антиаритмическое, седативное, спазмолитическое, противосудорожное; по 10—30 г на 1/2 стакана воды, 2—3 раза/день.

Ксилит — пятиатомный спирт из хлопковой шелухи, порошок; по 20 г на 100 мл воды натошак.

Сорбит (сорбитол) — многоатомный спирт, полученный при гидрировании глюкозы; порошок, гранулы; по 2 ч. л. в 100 мл воды, за час до и через час после еды, 2—3 раза/день.

Наилучшие холекинетические результаты дают карловарская соль (искусственная или натуральная гейзерная) и соль Барбара, которую изготавливают из трускавецкой воды типа нафтуса. Данные соли применяют по 1 ч. л., растворенной в стакане теплой воды, за час до еды 3 раза/день в течение 10 дней. Если у пациента имеются запоры из-за атонии кишечника, то дозу необходимо увеличить в 2 раза [2].

Широко используют тюбажи: простой — холекинетик (например сорбит); 2—3 ч. л. растворяют в стакане горячей воды, выпивают натошак и ложатся на правый бок, приложив подушку или свернутое полотенце к правому подреберью; сложный — 15—20 г магния сульфата или другой соли в 100 мл воды; приняв холекинетик, пациент ложится на 40 мин на правый бок, затем, приняв 15—20 г сорбита, растворенного в 100 мл воды, лежит еще 40 мин. Тюбажи выполняют вначале ежедневно в течение 3—5 дней, затем 2 раза/нед, а в последующем — еженедельно, длительно. Они обладают самым мощным холекинетическим действием.

Антибактериальная терапия при ХБХ показана только при выраженном обострении [29, 30].

Рекомендуются варианты антибиотического лечения:

1) ципрофлоксацин (ципробай, ципролет) внутрь по 500—750 мг 2 раза/день в течение 10 дней;

2) доксициклин (вибрамицин) внутрь или внутривенно капельно по 100—200 мг/сут в зависимости от тяжести заболевания в течение 7—14 дней. Препарат внутрь применяют за час до еды или через 2—3 ч после еды;

3) септрин (бактрим, бисептол, сульфатон) — по 480—960 мг 2 раза/сут с интервалом 12 ч, курс 10 дней;

4) цефалоспорины для приема внутрь, например цефуроксим аксетил (зиннат), — по 250—500 мг/сут, после еды, курс 10—14 дней;

5) фуразолидон — по 0,1 г 3 раза/сут в течение 10 дней;

6) кларитромицин (фромилид) — внутрь по 250 мг 4 раза/сут в течение 7—10 дней.

Для снятия болей применяют холинолитики (атропин, платифиллин, метацин, хлорозил, тропацин) и спазмолитики (дротаверин, дюспаталин, бускопан, спазган, папаверин и др.).

По показаниям используют симптоматическую лекарственную терапию с применением прокинетиков: домперидон (мотилиум, мотилак, пассажикс) — 10 мг 3 раза/день внутрь; пиноверия бромид (дицетел) — 50 мг 3 раза/день; тримебутин (дебридат) — 100—200 мг 3 раза/день; метеоспазмил — по 1 капсуле 3 раза/день; мебеверин (дюспаталин) — по 1 капсуле 2 раза/день за 20 мин до еды.

При необходимости применяют ферментные препараты: панкреатин, мезим, фестал, пензитал, креон, панцитрат или другой полиферментный препарат, принимаемый в течение 2—3 нед перед едой (1—2 дозы).

В случае появления изжоги назначают маалокс, фосфалюгель, протаб, или другой антацидный препарат спустя 1,5—2 ч после еды (1 доза).

В фазе затухающего обострения или ремиссии пациентам с ХБХ назначают физиотерапевтические методы (аппликации парафина, озокерита, теплая грелка, УВЧ на область правого подреберья). При стойком болевом синдроме показана диадинамическая терапия или амплипульстерапия. Хороший эффект отмечен при применении микроволновой терапии и ультразвука.

В период ремиссии рекомендуют лечебную физкультуру, упражнения для мышц туловища с постепенной нагрузкой на мышцы передней брюшной стенки. Все это предупреждает желчезастойные явления, повышает тонус ЖП.

Осложнения при ХБХ наблюдаются редко [2, 5, 6, 9]:

— «отключенный» (нефункционирующий) ЖП формируется как следствие длительной обструкции ЖП (отек, скопление слизи, спазм пузырного протока);

— перихоледохеальный лимфаденит;

— перфорация;

— пенетрация с образованием свища в соседние органы (двенадцатиперстная кишка, печеночный изгиб толстой кишки). В этих случаях показано оперативное лечение.

Профилактика обострений ХБХ включает: частое дробное питание с достаточным количеством растительной клетчатки, ограничение в рационе жареных и жирных блюд, длительное использование желчегонных средств, физкультура, своевременное лечение заболеваний желудка, кишечника, очаговой инфекции, аллергозов, кишечного дисбактериоза [27, 34].

Таким образом, в настоящее время изменилось понимание сущности ХБХ, открылись большие воз-

возможности в диагностике и успешном лечении его с длительным применением желчегонных средств на ранних начальных стадиях заболевания, когда можно максимально помочь пациенту, предотвратив прогрессирование, возникновение билиарного сладжа и желчнокаменной болезни. Определены конкретные меры по профилактике обострений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астамов В. Л., Саморуков Ю. Н. // *Сиб. вестн. гастроэнтерологии и гепатологии*.— 2006.— № 20.— С. 145—146.
2. Валенкевич Л. Н., Яхонтова О. И. *Болезни органов пищеварения*.— СПб., 2006.
3. Вахрушев Я. М. *Желчнокаменная болезнь*.— М., 2004.
4. Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А. // *Терапевт. арх.*— 2010.— № 1.— С. 8—11.
5. Визир В. А., Приходько И. Б. *Ультразвуковая диагностика: Руководство*.— Винница, 2007.
6. *Внутренние болезни: Учебник* / Под ред. Н. А. Мухина, В. С. Моисеева, А. И. Мартынова.— М., 2009.— Т. 2.
7. Дадави С. А., Ветшев П. С., Шулуто А. М., Прудков М. И. *Желчнокаменная болезнь*.— М., 2009.
8. Запруднов А. М., Харитонова Л. А. *Билиарная патология у детей*.— М., 2008.
9. Иванченкова Р. Л. *Хронические заболевания желчевыводящих путей*.— М., 2006.
10. Ильченко А. А. *Желчнокаменная болезнь*.— М., 2004.
11. Ильченко А. А. // *Новая аптека*.— 2005.— № 4.— С. 24—29.
12. Ильченко А. А. *Фармакотерапия при заболеваниях желчного пузыря и желчных путей*.— М., 2009.
13. Ильченко А. А., Морозов И. А., Хомерики С. Г., Орлова Ю. Н. *Холестероз желчного пузыря: Руководство*.— М., 2007.
14. *Клиническая гастроэнтерология* / Под ред. Г. И. Бурчинского.— Киев, 1978.
15. *Клиническая фармакология по Гудману и Гилману* / Под ред. А. Г. Гилмана.— М., 2006.— Т. 1.
16. *Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учебник* / Под ред. В. Г. Кукеса. А. К. Стародубцева.— М., 2009.
17. Кукош М. В., Власов А. П. *Острый холецистит*.— М., 2009.
18. Максимов В. А., Чернышев А. Л., Тарасов К. М. *Билиарная недостаточность*.— М., 2008.
19. Немцов М. Л. *Лечение заболеваний желчевыводящих путей методом форсированного слепого дуоденального зондирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*.— Смоленск, 1997.
20. Ногаллер А. М. // *Терапевт. арх.*— 1976.— № 3.— С. 129—138.
21. Окорочков А. Н. *Диагностика болезней внутренних органов*.— М., 2005.
22. Петухов В. А. *Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения*.— М., 2003.
23. *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике* / Под ред. В. В. Митькова.— М., 2006.
24. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практик. врачей* / Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной.— М., 2007.
25. *Руководство по рациональному использованию лекарственных средств* / Под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, Р. У. Хабриева.— М., 2006.
26. Савельев В. С., Петухов В. А. *Холестероз желчного пузыря*.— М., 2002.
27. Скуя Н. А. *Хронические заболевания желчных путей*.— Л., 1972.
28. *Справочник по гастроэнтерологии* / Под ред. И. Н. Броновца, И. И. Гончарика.— Минск, 1997.
29. Сторожаков Г. И., Чукаева И. И., Александров А. А. *Политрическая терапия*.— М., 2009.
30. Фомина И. Г. *Внутренние болезни: Учебник*.— М., 2008.
31. Харкевич Д. А. *Фармакология: Учебник*.— М., 2009.
32. Харченко Н. В., Анохина Г. А., Опанасюк Н. Д. и др. *Клиническая гастроэнтерология*.— Киев, 2000.
33. Циммерман Я. С. *Хронический холецистит и хронический панкреатит*.— Пермь, 2001.
34. Циммерман Я. С. *Клиническая гастроэнтерология*.— М., 2009.
35. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей: Практич. руководство*.— М., 1999.
36. Ehlin A. G., Montgomery S. V., Ekborn A., et al. // *Gut*.— 2003.— Vol. 52, № 8.— P. 1117—1121.

Поступила 21.06.10.

CHRONIC NOT CALCULOUS CHOLECYSTITIS

I. I. Goncharik, T. V. Malaya

Some data about chronic not calculous cholecystitis are presented. The pathology epidemiology, etiology, pathogenesis, pathomorphology, classification, clinical course, course variants, diagnosis, management, complications, prophylaxis are considered.

Key words: chronic not calculous cholecystitis, etiology, pathogenesis, clinical course, management, prophylaxis.

Адрес для корреспонденции:

Гончарик Иван Иосифович.

Белорусский государственный медицинский университет, 220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 230-46-39.

Медицинская литература России

- Лебедев Н. В., Климов А. Е. **Язвенные гастродуоденальные кровотечения**.— М., 2010.
- Левин О. С. **Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии: Справочник**.— М., 2011.
- Лекарственные средства в терапевтической стоматологии: Учеб. пособие для врачей-стоматологов** / А. С. Оправин, Н. А. Назаренко, Т. В. Вилова и др.— Архангельск, 2010.
- Лекарственные средства: Новейший справочник** / Авт.-сост. И. И. Павлова.— М., 2011.
- Лучевая диагностика. Голова и шея** / У. Меддер, М. Конен, К. Андерсен и др.— М., 2010.
- Мартынов А. И., Пинегин Б. В., Ярилин А. А. **Оценка иммунного статуса человека в условиях воздействия химического и биологического факторов: Пособие** / Под общ. ред. Р. М. Хайтова.— М., 2011.
- Метаболический синдром** / Под ред. В. Фонсеки.— М., 2011.
- Мильхович С. К., Данн-Лонг Б. **Сахарный диабет**.— М., 2011.
- Нейропротекция: Модели, механизмы. Терапия** / Под ред. М. Бэра.— М., 2011.



А. В. КОПЫТОВ, В. Г. ОБЪЕДКОВ,
Е. И. СКУГАРЕВСКАЯ

КОГНИТИВНАЯ МОДЕЛЬ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Разработать модель, отражающую риск формирования алкогольной зависимости у мужчин с разным возрастом начала заболевания. Сформировать на основе анализа построенной модели симптомокомплекс, определяющий риск возникновения зависимости от алкоголя, его связь с возрастом начала употребления алкоголя.

Материал и методы. Проведено нейропсихическое обследование 441 человека, проходившего лечение и осмотр в РНПЦ психического здоровья. Из них 271 пациент страдал алкогольной зависимостью, 170 вошли в контрольную группу клинически здоровых лиц. Страдающие алкоголизмом обследованные мужчины составили 2 группы: основную (155 человек подросткового и молодого возраста с ранним алкоголизмом) и группу сравнения (116 человек достоверно более старшего возраста со сформированной зависимостью в зрелом возрасте).

Результаты. Разработана регрессионная модель риска алкогольной зависимости для ранней алкоголизации.

Заключение. Прогностически значимыми факторами высокого риска формирования зависимости от алкоголя у подростков и молодых людей является когнитивная дисфункция, низкий социальный интеллект, алкогольная наследственность, низкий уровень образования.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, мужской пол, социальный интеллект, нейрокогнитивная дисфункция, прогностическая модель риска.

Согласно статистическим данным 20—30% от всех госпитализаций и затрат здравоохранения могут быть отнесены к проблемам злоупотребления алкоголем. Увеличение потребления алкоголя на душу населения, которое неуклонно растет, приводит к снижению периода трудоспособности, особенно в странах с высокими показателями потребления спиртного [17, 19]. Алкоголизм — сложное заболевание, обусловленное влиянием биологических, психологических и социальных факторов. Представление об алкоголизме как о болезни вовсе не означает, что алкоголизм вызван какой-то одной причиной, на которую должно быть направлено лечение. Как и при большинстве заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.), поведение больного сильно влияет на течение болезни.

Знания о факторах, которые способствуют потреблению алкоголя и формированию алкогольной зависимости, расширяются быстро. Исследователи идентифицируют различные характеристики, влияющие на индивидуальные особенности для риска возникновения алкогольной зависимости. Одни исследования иногда оспаривают результаты других, особенно когда речь идет об интегративной модели риска, включаю-

щей наследственный эндотип и дополнительные «экологические» вредности. Это касается в основном промежуточных фенотипов метаболизирующих алкоголь ферментов, уровней реакций на алкоголь, особенностей поведенческой активности, эмоционально-аффективной сферы, дополнительных социальных факторов жизни, влияющих на алкогольное поведение [18]. В современных условиях данная проблема приобретает особую значимость у молодежи.

Для разработки более эффективной политики по уменьшению потребления спиртного среди населения, важно получить дальнейшую возможность проникновения в суть патогенетических механизмов.

Широко признана потребность не только в объективных методах выявления злоупотребления алкоголем в ранней фазе формирования зависимости, но и в изучении их качественных характеристик [2]. Для практического здравоохранения важны исследования, по результатам которых может быть создана научно обоснованная база для раннего выявления и проведения дифференцированного подхода к лечебно-профилактическим и реабилитационным мероприятиям с учетом верифицированных этиопатогенетических особенностей.

Возможно, в условиях усиления борьбы с употреблением алкоголя и его последствиями целесообразно найти способ, позволяющий с высокой долей вероятности прогнозировать риск развития синдрома зависимости от алкоголя, чтобы в перспективе разработать систему мер, направленную на его профилактику в группах высокого риска. Разработка научно обоснованного прогноза риска развития синдрома зависимости от алкоголя представляется достаточно сложной задачей вследствие многофакторной детерминации этого явления [8]. Кроме того, в формировании упомянутого риска принимает участие большое количество разных по своей природе и происхождению факторов, спектр которых может отличаться в различных популяционных группах [9]. Следует отметить, что на сегодняшний день в качестве биологических маркеров формирования алкогольной зависимости в молодом и подростковом возрасте рассматриваются генетические полиморфизмы некоторых подтипов рецепторов, участвующих в обмене нейромедиаторов, нарушения обмена триптофана (аминокислота — предшественник серотонина), неспособность мозга окислять альдегиды, нарушения ферментативного обмена в процессах утилизации этанола [12]. Остальные биологические маркеры связаны в основном с последствиями острой или хронической алкогольной интоксикации или ее соматическими последствиями. В литературе мало исследований, посвященных изучению когнитивной организации мозга в качестве одного из биологических предикторов, оказывающих влияние на реализацию скрытых поведенческих

паттернов, которые участвуют в реализации аддиктивного (в том числе алкогольного) поведения. Унаследованные (в большей степени ассоциируется с ранним алкоголизмом) когнитивные способности могут рассматриваться и как факторы риска, и как протективные факторы при формировании данной патологии.

В настоящем исследовании изучали влияние ряда факторов на риск возникновения синдрома зависимости от алкоголя среди мужчин. При этом в качестве одного из возможных факторов риска изучали метакогнитивные способности интеллекта, в современной нейропсихологии получившие название «социального интеллекта» [1].

Понятие «социальный интеллект» для клинической наркологии является относительно новым и малоизученным. Впервые этот термин предложил Э. Торндайк в 1920 г.; он означал «общую способность понимать людей и действовать или поступать мудро в отношении других» [10]. Э. Торндайк различал общий (или абстрактный) и социальный интеллект, утверждая, что они имеют различные источники и механизмы развития. По мнению американского психолога Г. Олпорта, социальный интеллект обеспечивает способность к социальной адаптации субъекта [5]. Е. С. Михайлова в руководстве по использованию методики социального интеллекта Дж. Гилфорда и М. Салливена ссылается на точку зрения Г. Олпорта, который в 1937 г. связывал социальный интеллект со способностью предвидеть и прогнозировать наиболее вероятные и логичные реакции других людей [5]. Системное определение социальной компетентности, которое часто цитируют в англоязычной литературе, дал М. Е. Ford, рассматривающий ее как «способность достижения социально значимых целей в конкретном культурном контексте с использованием допустимых средств для решения стоящих на данный момент задач развития» [12]. В конце XX века понятие «социальный интеллект» вышло за пределы только клинической психологии и стало широко применяться в клинической нейропсихологии через призму структурно-функциональной организации головного мозга. Социальная компетентность обусловлена состоянием исполнительских (регуляторных) функций и связана с системой, осуществляющей контроль и регулирование работы различных модулей, включенных в восприятие и действие в социальном окружении [13, 16]. Одно из основных требований к работе этой системы — необходимый уровень гибкости, позволяющий адаптировать собственное поведение в ходе восприятия, действий (включая собственные) и коммуникации. Этот аспект нейрокогнитивного функционирования причинно связывают с «гипофронтальностью», обусловленной нарушениями в лобных отделах коры головного мозга [1]. Дефицит в обозначенных выше функциях называется социально-когнитивным. Прямым результатом социально-когнитивной дисфункции является нарушение социальной перцепции (осознание контекстуальных нюансов текущих событий), ко-

торое проявляется в неспособности ранжировать по степени значимости текущие события и свое место в них [15].

Цель исследования — разработать модель, отражающую риск формирования алкогольной зависимости у мужчин, имеющих разный возраст начала заболевания; сформировать на основе анализа построенной модели симптомокомплекс, определяющий риск возникновения зависимости от алкоголя, его связь с возрастом начала употребления алкоголя. При этом в прогностической модели интересовало место когнитивной гибкости, рассматриваемой в современной клинической нейропсихологии как эквивалент социальному интеллекту. Исследование только лиц мужского пола, страдающих алкогольной зависимостью, осуществлялось в связи с более общим контекстом проводимых исследований раннего алкоголизма, который достоверно чаще встречается у мужчин, а также в связи с наличием достаточно глубоких гендерных различий в структурно-функциональной организации работы головного мозга.

Материал и методы

Провели одномоментное поперечное исследование методом «случай—контроль». Обследовали 441 человека, которые проходили лечение и осмотр в наркологических диспансерах и психиатрических стационарах республики. Из них 271 человек страдал алкогольной зависимостью, остальные 170 составили контрольную группу клинически здоровых лиц. В группу здоровых включали лиц после заключения об отсутствии психических нарушений, которое выносили комиссионно после результатов стационарного обследования. Страдающие алкоголизмом обследованные мужчины составили 2 группы: основную (155 человек подросткового и молодого возраста с ранним алкоголизмом) и группу сравнения (116 человек достоверно более старшего возраста со сформированной зависимостью в зрелом возрасте).

Диагностику алкогольной зависимости проводили в соответствии с критериями МКБ-10, скрининг-теста AUDIT для выявления нарушений, связанных с употреблением алкоголя [7]. Основные сведения об алкогольной зависимости собирали посредством Белорусского индекса тяжести аддикции для клинического применения и обучения («Б-ИТА», версия 2.3-3.01.2001) [6]. Обследование проводили не ранее, чем через 10 дней после последнего употребления алкоголя, при отсутствии клинических признаков состояния отмены.

Пациенты основной и контрольной групп достоверно не отличались по возрасту — $21,35 \pm 0,46$ года и $20,68 \pm 0,38$ года соответственно, представители группы сравнения были старше — $35,51 \pm 1,06$ года ($P < 0,05$). Основная и группа сравнения отличались по длительности заболевания ($4,46 \pm 0,84$ года и $9,50 \pm 2,21$ года; $P < 0,05$). Все группы между собой достоверно не отличались по количеству лет, прове-

денных в образовании: основная — $11,4 \pm 2,36$ года; группа сравнения — $12,96 \pm 2,01$; контрольная — $11,04 \pm 2,02$ года ($P > 0,05$).

Из исследования исключили пациентов с острыми и хроническими соматическими заболеваниями, выраженной депрессивной симптоматикой на момент исследования, выраженными когнитивными нарушениями, острыми и хроническими психическими заболеваниями, регулярным или эпизодическим употреблением (в последние 30 дней до обследования) медицинских препаратов или иных веществ, прямо или опосредованно влияющих на ЦНС.

Исследование когнитивной гибкости проводили с использованием Висконсинского теста сортировки карточек. Он относится к категории нейропсихологических тестов, чувствительных к лобной дисфункции E. A. Berg, результаты которого отражают когнитивную гибкость испытуемых [14]. Учитывая, что данный тест прежде не применяли в отечественной науке, приведем его краткое описание. Метод, по определению, имеет «свою философию», заключающуюся в базовой предпосылке о том, что все мы постоянно контактируем с явлениями разного формата, каковыми являются число, цвет, форма. Висконсинский тест сортировки карточек как бы моделирует данное обстоятельство, проводя мониторинг того, как человек «откликается» на изменчивость внешнего мира. Испытуемый видит перед собой 4 карточки с разным числом фигурок различной формы и цвета. Внизу этих 4 карточек появляется одна, называемая «опорной». Испытуемого просят указать на одну из четырех, с которой он обнаружит сходство по одному из трех признаков (количество, цвет, форма). Естественно, что такое сходство может быть найдено со всеми предъявленными карточками. Специфика теста заключается в том, что сходство в режиме реального времени является регламентируемым и иногда меняется. Эти изменения условий «игры» требуют от испытуемого быстрой перестройки, то есть мыслительной гибкости. Предполагается, что смена условий происходит через каждые 10 правильно указанных карточек (о чем испытуемому не сообщают). Эти 10 правильных ответов называются «категорией»: категория цвета, числа, формы. Тестирование завершается при достижении или максимального значения 6 категорий (Categories Completed), или максимально возможного (128) предъявления карточек (Trials Administered). Наиболее удачный результат — полное прохождение 6 категорий при 60 предъявленных карточках, что маловероятно из-за присутствия элемента случайности при изменении условия. Этот элемент случайности реализуется при предъявлении более 60 карточек, но при обязательном их соответствии 6 категориям.

Таким образом, существует 2 неравнозначных главных маркера прохождения теста: Categories Completed (CC) и Trials Administered (Num). В зависимости от когнитивного стиля один из них становится

доминирующим, а второй — дополняющим. Первый маркер предполагает прохождение теста за 6 категорий, второй предусматривает завершение испытания при предъявлении 128 карточек, вне зависимости от числа пройденных категорий и качества ответов. Последний маркер развивается при неспособности либо несвоевременной адаптации к изменяющимся условиям задачи, что отражает недостаточную гибкость мышления. И при первом (удачном), и при втором (крайне неудачном) сценарии испытуемый может сделать разные по содержанию ошибки, по которым можно судить об особенностях мыслительной деятельности. Висконсинский тест сортировки карточек диагностически многогранен в контексте изучения особенностей мыслительных процессов и исполнительской функции у человека.

Для детализации процессов мышления вводится ряд дополнительных параметров: Trials to Completed (TCom) — число карточек, пройденных тестируемым для завершения первой категории; отражает сообразительность, обучаемость, быстроту «схватывания» условий игры. Perseverative Errors (PErr) — количество ошибок, обусловленных фиксацией на прежнем задании; фактически отражает обстоятельность мышления. Большое количество этих ошибок свидетельствует о застреваемости, обстоятельности, ригидности мышления. Failure to Maintain Set (Fms) — ошибки удержания счета, которые появляются после того, как тестируемый экспериментальным или когнитивным способом нашел правило сортировки карточек, актуальное в данное конкретное время, но не смог им воспользоваться и довести серию правильных решений до конца, «сбился». Количество этих ошибок отражает актуальное состояние высших корковых функций, а именно способность следовать правилам, говорит о соскальзываемости, побочных ассоциациях, отвлекаемости. Nonperseverative Errors (NoPErr) — неперсеверативные ошибки (в пределах одной категории).

Distraction Errors (DErr) — ошибки, возникающие при случайной сортировке карточек без правил. Случайные ошибки регистрируются после любых 5 неправильных ответов и свидетельствуют о неспособности справиться с заданием, об очень «грубой» патологии или выполнении теста «вслепую», бездумно.

Для решения поставленной задачи выбрали метод регрессионного анализа. В качестве зависимой переменной ввели переменную AD (алкогольная зависимость), характеризующую наличие либо отсутствие у обследуемого синдрома зависимости от алкоголя. Поскольку данная переменная имеет дихотомический характер, использовали метод бинарной логистической регрессии. Набор независимых переменных x_1, x_2, \dots, x_n сформировали на основе результатов предыдущих исследований [3, 4]. Полный набор переменных представлен следующим образом: AD — классификационный признак; NasI — наследственная отягощенность; Educ — образование; Begin — возраст начала систематического потребления; CC

— пройденные категории; Num — общее количество использованных карточек; TCom — количество карточек, использованных для завершения первой категории; PErr — количество персеверативных ошибок; NoPErr — количество неперсеверативных ошибок; Fms — количество ошибок удержания счета; DErr — количество случайных ошибок.

Результаты исследования обрабатывали при помощи статистической программы SPSS 17.0.

Результаты и обсуждение

В бинарной логистической регрессии вероятность наступления события рассчитывается по формуле: $P=1/1+e^{-z}$, где $z=b_1*x_1+b_2*x_2+b_n*x_n+a$; x — значения независимых переменных, b — коэффициенты, расчет которых является задачей регрессии, a — константа. Согласно теории вероятности событие вероятнее наступит, если числовое значение по результатам уравнения регрессии $P>0,5$, а $P<0,5$ указывает на то, что модель не работает, то есть не предсказывает событий, и переменные x_1, x_2, x_n не являются предикторами. Если регрессионная модель работает, важно оценить ее качество. Качество бинарной логистической регрессии оценивают рядом параметров: R — квадрат Наделькеркса, указывает на ту часть дисперсии, которую можно объяснить с помощью логистической регрессии; Percentage Correct (PC, процентный показатель верных показателей), рассчитывается исходя из предсказанных значений классификационного признака на основании верных, ложноположительных и ложноотрицательных ответов. Если модель работает, становится важным уточнить числовые значения и статистическую значимость коэффициентов регрессии для выяснения конкретных предикторов и их вклада в предсказание событий.

Было построено 3 вида моделей: 1) общая модель без учета фактора возраста начала систематического потребления алкоголя: $R^2=31,86$, $PC=36,2$, $P=0,0014$; 2) модель формирования синдрома зависимости для мужчин в среднем возрасте: $R^2=36,72$, $PC=41,3$, $P=0,07$; 3) модель формирования синдрома зависимости для мужчин в подростковом и молодом зрелом возрасте: $R^2=71,61$, $PC=62,5$, $P=0,0005$.

Общая модель без учета фактора возраста начала систематического потребления алкоголя и модель формирования синдрома зависимости для мужчин в среднем возрасте обладают низкой прогностической значимостью. Регрессионная модель для мужчин в подростковом и молодом зрелом возрасте, напротив, обладает высокой прогностической значимостью. Ниже приводятся значения b -коэффициентов и их статистическая значимость: $Nasl$ — $b=5,675$ ($t=-1,37$), $P=0,017$; $Educ$ — $b=3,912$ ($t=1,54$), $P=0,048$; Num — $b=4,063$ ($t=1,39$), $P=0,044$; $TCom$ — $b=3,054$ ($t=0,95$), $P=0,153$; $PErr$ — $b=3,808$ ($t=-0,19$), $P=0,051$; $NoPErr$ — $b=1,939$ ($t=1,64$), $P=0,164$; Fms — $b=3,512$ ($t=1,29$), $P=0,061$; $DErr$ — $b=8,502$ ($t=1,10$), $P=0,004$.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать важные научно обоснованные выводы. Детерминация синдрома зависимости от алкоголя в разных популяционных группах широко варьирует. Из этого следует, что к каждой из таких групп необходимо подбирать особый подход при разработке мероприятий по профилактике зависимости от алкоголя. Когнитивная дисфункция и низкие показатели социального интеллекта (по результатам Висконсинского теста сортировки карточек) у подростков прогностически значимы для предсказания высокого риска формирования зависимости от алкоголя. Вероятно, это связано с тем, что в подростковом возрасте происходит процесс формирования социальных навыков и умений, необходимых для успешного функционирования в обществе. По значениям b -коэффициентов и уровню их значимости в построенной регрессионной модели наиболее высокими прогностически неблагоприятными признаками (предикторами) алкогольной зависимости следует считать большое количество персеверативных ошибок, неспособность справиться в Висконсинском тесте сортировки карточек с задачей сортировки рационально, путем набора 6 категорий и выполнение тестового задания без всяких правил, что влечет за собой критическое увеличение ошибок сортировки без правил. Если при этом обнаруживается наследственная отягощенность алкогольной зависимостью и низкий уровень образования, подросток или молодой человек мужского пола должен быть вовлечен в профилактические мероприятия, поскольку имеет очень высокий риск развития синдрома зависимости. Важно отметить, что и сами мероприятия по профилактике в рассматриваемой популяционной группе необходимо проводить с опорой на развитие социальной перцепции и интеллекта.

Полученные результаты объясняются, с нашей точки зрения, тем, что социальная ситуация развития в переходном подростковом возрасте имеет ряд важных особенностей, которые влияют на формирование социальной компетентности подростка. В этот период остро стоит вопрос самооценки, оценивания себя и других, обретения уверенности в себе, формирования развитого самосознания, самоуважения, самодостаточности, которые помогают человеку принимать решения, совершать самостоятельные поступки. В период полового созревания повышается активность подростка, происходит стимулирование психических и физических возможностей, создаются условия для возникновения — ощущения взрослости и самостоятельности. Полученные результаты свидетельствуют, что если в этом процессе имеет место дефицитность, образующаяся ниша почти неизбежно замещается систематическим потреблением алкоголя. Зависимость от алкоголя, являясь одним из видов дезадаптации, приводит к нарушению процессов социализации подростка и затрудняет переход к самостоятельной жизни в обществе. Процесс усвоения социальных ролей, связанный с ростом самостоя-

тельности, налаживанием партнерских отношений с окружающими людьми, искажается под влиянием алкоголизации, что затрудняет его дальнейшую социализацию. Такой подросток нуждается в специальной помощи, которая должна быть сообразной имеющейся степени выраженности социального дефекта в каждом индивидуальном случае, поэтому определение уровня социальной компетентности является необходимым для построения психокоррекционной работы с каждым подростком с высоким риском алкогольной зависимости. Висконсинский тест сортировки карточек можно использовать как действенный инструмент оценки метакогнитивных способностей, а его результаты — как прогностически значимые для определения риска синдрома зависимости среди подростков и молодых мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

- Егоров А. Ю. *Нейропсихология девиантного поведения*.— СПб., 2006.
- Егоров А. Ю., Изумнов С. А. *Клиника и психология девиантного поведения*.— СПб., 2010.
- Копытов А. В., Савицкая А. Н. // *Мед. журн.*— 2009.— № 1.— С. 4—9.
- Копытов А. В., Базыльчик С. В., Савицкая А. Н. *Диагностика факторов риска алкогольной аддикции среди несовершеннолетних: Инструкция по применению*.— Минск, 2009.
- Михайлова Е. С. *Методика исследования социального интеллекта. Адаптация теста Дж. Гилфорда и М. Салливана: Руководство по использованию*.— СПб., 1996.
- Позняк В. Б. *Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI) // Белорусский наркологический проект [Электронный ресурс]*.— 2001.— Режим доступа: <http://www.beldrug.org>.— Дата доступа: 25.11.2010.
- Позняк В. Б. *Учебное пособие по наркологии для студентов медицинских институтов // Под ред. В. Б. Позняка*.— Минск, 1997.
- Тархан А. У. // *Вопросы наркологии*.— 2001.— № 4.— С. 60—67.
- Тархан А. У. *Нейропсихологическая диагностика минимальной мозговой дефицитности у больных с алкогольной зависимостью: Методич. рекомендации*.— СПб., 2008.
- Чеснокова О. Б. // *Вопр. психологии*.— 2005.— № 6.— С. 35—45.
- Шабанов П. Д., Калишевич С. Ю. *Биология алкоголизма*.— СПб., 1998.
- Allen J. P., Weissberg R. P., Hawkins J. A. // *J. Develop. Psychol.*— 1989.— Vol. 25.— P. 458—464.
- Baddeley A., Sala D. S. // *Working Memory and Executive Control. Philosophical Transactions of the Royal Society*.— London, 1996.— P. 1397—1404.
- Berg, E. A. // *J. Gen. Psychol.*— 1948.— Vol. 39.— P. 15—22.
- Cowan N. // *Psychol. Bull.*— 1988.— Vol. 104.— P. 163—191.
- Franklin J. E., Frances R. J. // *Textbook of Neuropsychiatry*.— The American Psychiatric Press, 1992.
- Room R., Babor T., Rehm J. // *Lancet*.— 2005.— Vol. 365, № 9458.— P. 519—530.
- Schuckit M. A. // *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*.— Baltimore, 2002.— P. 1399—1411.
- Shkolnikov V., McKee M., Leon D. A. // *Lancet*.— 2001.— Vol. 357, № 9260.— P. 917—921.

Поступила 25.03.11.

COGNITIVE MODEL OF RISK FOR ALCOHOL DEPENDENCE DEVELOPMENT IN YOUNG AGE

A. V. Kopytov, V. G. Obiyedkov, E. I. Skugarevskaya

Objective. To develop a model reflecting the risk for alcohol dependence formation in men the ages when the disease started being different. To determine basing on the analysis of model made the complex of symptoms predetermining the risk for alcohol dependence formation depending on age the alcohol intake was begun.

Materials and methods. Four hundred and forty one subjects being treated and examined physically in the Republican Scientific and Practical Center of Psychic Health were examined neuropsychically. Among them 271 patients suffered from alcohol abuse, 170 persons entered the control group of clinically healthy subjects. The men suffering from alcoholism examined formed two groups: the basic group (155 adolescents and young people with early alcoholism) and the group of comparison (116 subjects reliably older the alcohol abuse formed in a mature age).

Results. A regression model of risk for alcohol dependence in case early alcoholization was elaborated.

Conclusion. Cognitive dysfunction, low social intellect, alcohol hereditary predisposition, education low level were determined to be factors significant for prognosis.

Key words: alcohol dependence, masculine gender, social intellect, neurocognitive dysfunction, prognostic model for risk.

Адрес для корреспонденции:

Копытов Андрей Васильевич.
Белорусский государственный медицинский университет.
220053, г. Минск, Долгиновский тракт, 152; сл. тел. (8-017) 289-81-81.

С. Л. ВОСКРЕСЕНСКИЙ, А. Ч. ФЕДОРКОВ, Т. М. ЮРАГА

СУТОЧНАЯ ЦИКЛИЧНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ У НЕБЕРЕМЕННЫХ И БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Цель исследования. Установить суточные биоритмы изменения метаболической активности соединительной и мышечной ткани у беременных и небеременных женщин.

Материал и методы. У 13 небеременных, 9 беременных в I триместре и у 10 женщин за 3 дня до начала срочных спонтанных родов определяли основные продукты метаболизма соединительной и мышечной ткани: гидроксипролин, креатинин, мочевина, кальций, фосфор в моче, которую собирали в разное время суток: утро, обед, вечер, ночь.

Результаты. Установлено наличие суточной цикличности метаболической активности в соединительной и мышечной ткани у небеременных женщин и беременных накануне родов. У небеременных максимальные уровни катаболических процессов отмечались в ночное и утреннее время (ночной и утренний хронотип), у беременных накануне родов — исключительно вечерний хронотип.

Заключение. Причины инверсии хронотипов нуждаются в дальнейшем исследовании, однако их учет может иметь большое значение в успешности самопроизвольных родов, а также родовозбуждений и стимулирующей сократительной деятельности матки.

Ключевые слова: суточная цикличность, соединительная ткань, мышечная ткань, готовность к родам, гидроксипролин, креатинин, мочевина, фосфор, кальций.

Кроме месячных циклов в функции репродуктивной системы женщин прослеживаются и суточные ритмы. Так, установлено, что пик выброса лютеинизирующего гормона приходится на ночное время. При этом в 48% случаев он происходит между 4.00—8.00 ч, в 37% — между 0.00 и 4.00 ч [19, 28]. Предполагается, что овуляция наступает спустя 1—2 сут (24—48 ч) [3, 9, 19].

Время начала родов и время рождения ребенка также связаны с суточной цикличностью. Сократительная деятельность матки после 28 нед беременности существенно возрастает в вечернее и ночное время с пиком активности в интервале времени 20.30—2.00 [22, 29]. Самопроизвольный разрыв плодных оболочек чаще происходит между 0.00 и 4.00 ч [18]. Наиболее часто при одноплодной беременности роды начинаются между 0.00 и 8.00 ч с пиком — 1.00—2.00 ч [5, 6, 8, 11, 23]. При многоплодной беременности, в частности двойней, роды также начинаются между 0.00 и 8.00 ч [20]. Первые самопроизвольные роды чаще завершаются между 13.00 и 14.00, повторные — между 8.00 и 12.00 [8, 27]. Предполагается, что плод генерирует свои импульсы цикличности [12, 24]. При этом важным синхронизатором взаимодействия двух разных организмов выступает материнский ме-

латонин. Колебания его уровня сигнализируют о смене дня и ночи, что настраивает биологические ритмы плода на 24-часовой цикл [7, 24, 26].

Приведенными данными не исчерпывается накопленная информация о наличии суточных ритмов у женщин во время беременности. Однако основная ее часть описывает или макропроцессы в течении беременности, родов, или колебания гормонального фона. Биохимической составляющей циклических процессов уделяется гораздо меньше внимания, хотя во время гестации происходят значительные сдвиги как в количественном, так и качественном отношении со стороны соединительной ткани в целом, а также мышечного аппарата матки. Оба вида ткани являются органообразующими.

В процессе гестации увеличивается масса тела женщины, более чем в 10 раз возрастает объем миометрия, изменяется эластичность всего связочного аппарата, меняется плотность костей [4, 16, 17, 21]. Все это является отражением существенных сдвигов в обмене веществ в соединительной ткани и мышечном аппарате репродуктивной системы женщины. При том, что отмеченные процессы являются нормой и служат материалом для иллюстрации особенностей гравидарного периода, их влияние на течение беременности исследовано недостаточно. Это, в частности, относится к колебаниям экскреции основных метаболитов обеих видов тканей. Последние могут наглядно представлять общие хронобиологические процессы во время беременности.

Цель исследования: установить существование суточных биоритмов изменения метаболической активности соединительной и мышечной ткани у небеременных и беременных женщин путем исследования экскреции с мочой их основных метаболитов.

Материал и методы

Исследование проведено у 13 небеременных (1-я группа), 9 беременных женщин в I триместре (2-я группа) и у 10 в III триместре за 3 дня до начала срочных спонтанных родов (3-я группа). Все обследованные пациентки были в возрасте от 17 до 46 лет.

В исследование не включены женщины, имевшие острые и хронические воспалительные процессы с клиническими и/или лабораторными проявлениями заболевания, а также с иммунопатологическими, ревматическими и системными заболеваниями соединительной и мышечной ткани.

Биоматериалом для исследования была выбрана моча как «среда сбора» маркеров метаболизма всего организма в целом за длительный (несколько часов) промежуток времени, предшествующий сбору материала.

В качестве показателей суточных биоритмов у беременных использовали продукты метаболизма соединительной и мышечной ткани, обмен которых хорошо изучен: гидроксипролин (свободный, связанный

и общий), креатинин (Cr), мочевины (U), кальций (Ca) и фосфор (P). Метаболические процессы в соединительной ткани отражали уровни гидроксипролина (Hr), P и Ca, в мышечной ткани — содержание Cr, в соединительной и мышечной ткани одновременно — U. Элементами, уточняющими направленность метаболизма, выступали уровни связанного гидроксипролина (Hr-b) — образование коллагена — и уровни свободного гидроксипролина (Hr-f) — его распад.

Лабораторный этап выполняли в ЦНИЛ БелМАПО. Уровни Hr (свободный и общий) определяли фотометрическим методом при длине волны 550—560 нм в соответствии с рекомендациями П. Н. Шараева и В. В. Гапузова [1, 2]. Уровень связанного Hr вычисляли как разность концентраций общего и свободного Hr. Содержание Cr, U, Ca и P в моче определяли с помощью стандартных наборов «Vital Diagnostics» (Санкт-Петербург).

Мочу для исследования собирали в 6.00—12.00 (утро), 12.00—18.00 (обед), 18.00—24.00 (вечер), 24.00—6.00 (ночь) у небеременных в I фазе цикла, у беременных в сроки согласно ранее описанным группам.

Достоверность различий рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Краскела—Уоллиса. За минимальный порог достоверности принимали $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что концентрация P, Cr, U, Hr в моче у небеременных женщин изменялась в течение суток. Пик экскреции приходился на пробы, взятые ночью и утром, а минимум — в обеденное и вечернее время. Так, максимум и минимум концентрации P составил $8,4 \pm 0,8$ ммоль/л утром и $3,4 \pm 0,6$ ммоль/л в обед; Cr — $14 \pm 2,3$ мкмоль/л утром и $6,5 \pm 1,1$ мкмоль/л вечером; мочевины — 304 ± 29 ммоль/л ночью и 225 ± 25 ммоль/л вечером, общего гидроксипролина — $66 \pm 8,8$ мкмоль/л утром и $29 \pm 3,9$ мкмоль/л вечером. Содержание свободного и связанного Hr изменялось синхронно общему и различалось только количественно (таблица). В то же время существенных изменений ($P > 0,05$) концентрации Ca в моче небеременных женщин на протяжении суток выявлено не было.

С наступлением беременности наметилось два направления в изменении характера экскреции исследуемых показателей. Первое было связано с количественным выделением метаболитов: P, Cr, Ca, а второе — с временными смещениями максимумов и минимумов (Hr, U) их выделения с мочой (рисунок).

Интенсивность выделения Cr с наступлением беременности уменьшалась. Максимумом потери этого ингредиента составил $8,6 \pm 1,0$ мкмоль/л в I триместре гестации, против $14,2 \pm 2,3$ мкмоль/л у небеременных, минимум — $4,3 \pm 0,6$ мкмоль/л против $6,5 \pm 1,1$ мкмоль/л. В отличие от интенсивности выделения Cr потери Ca возросли в 2 раза ($P < 0,05$). Их пик

приходился на обеденное время ($4,6 \pm 0,7$ ммоль/л) и превышал таковой у небеременных ($2,3 \pm 0,5$ ммоль/л). Минимум ($1,8 \pm 0,3$ ммоль/л) отмечался ночью и был таким же, как у небеременных вечером ($1,8 \pm 0,3$ ммоль/л). При этом экскреция Ca характеризовалась отчетливо выраженной цикличностью, которая раньше отсутствовала (см. рисунок).

С наступлением беременности суточные потери с мочой P и Hr (общий, связанный и свободный) существенно не изменялись. Однако выделение P утратило выраженную ранее суточную цикличность. Различие между максимумом и минимумом его выделения в различное время суток была статистически недостоверной ($P > 0,05$). Размах колебаний составил $4,9 \pm 0,7$ — $6,8 \pm 0,6$ ммоль/л. Экскреция Hr наоборот сохранила, но существенно изменила свой суточный ритм. Максимум экскреции приходился на время утро-обед ($42 \pm 9,5$ мкмоль/л — общий Hr, $35 \pm 8,4$ мкмоль/л — связанный и $8,9 \pm 1,5$ мкмоль/л — свободный), минимум — на ночное время ($17 \pm 2,9$ мкмоль/л — общий Hr, $13 \pm 2,6$ мкмоль/л — связанный и $3,6 \pm 0,6$ мкмоль/л — свободный).

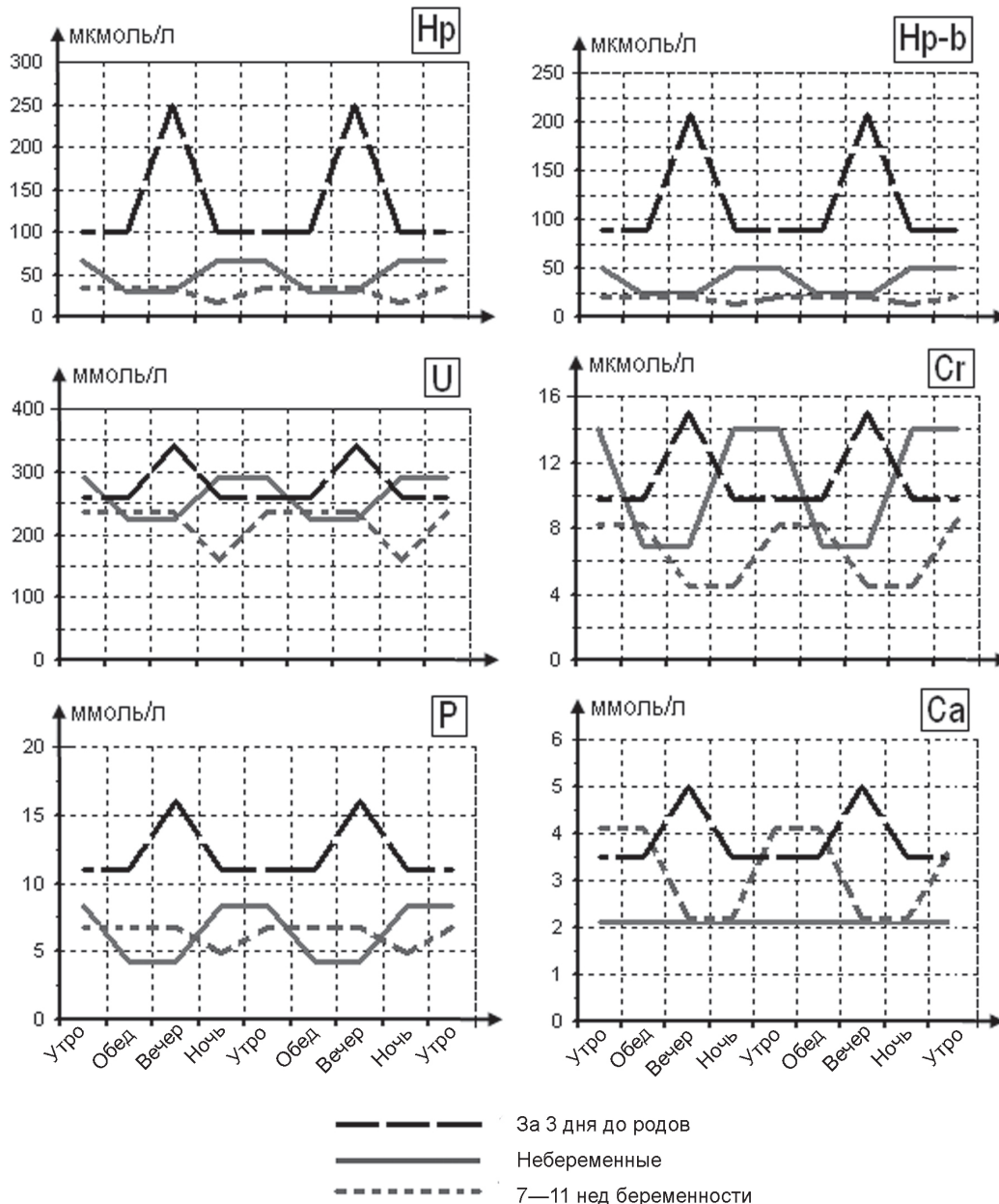
Накануне родов наметившиеся тенденции в изменении хронотипов и интенсивности метаболизма приобрели заверченный характер. Для всех исследованных показателей максимум экскреции приходится на вечернее время. При этом существенно увеличилась интенсивность выделения Hr (общего, связанного и свободного). Максимум концентрации общего Hr стал достигать 250 ± 31 мкмоль/л, при минимуме 110 ± 19 мкмоль/л. Параллельно общему Hr изменялись концентрации связанного (208 ± 24 мкмоль/л и 87 ± 22 мкмоль/л) и свободного ($42 \pm 9,4$ мкмоль/л и $21 \pm 4,5$ мкмоль/л).

Аналогичным образом к сроку родов изменилось выделение P с мочой. Отмечено существенное увеличение его содержания в моче как по отношению к небеременным, так и беременным: наибольшая концентрация — $16 \pm 1,5$ ммоль/л, наименьшая — $11 \pm 1,4$ ммоль/л.

Максимум концентрации Cr накануне родов был отмечен в вечернее время и составил $15 \pm 1,4$ мкмоль/л при минимуме $7,9 \pm 1,4$ мкмоль/л. Содержание U и Ca также был максимальным в вечернее время — соответственно 343 ± 23 ммоль/л и $5,0 \pm 0,5$ ммоль/л, при минимуме 239 ± 40 ммоль/л и $3,0 \pm 0,6$ ммоль/л.

Выделение U у небеременных женщин имело выраженный циклический характер, который сохранялся с наступлением беременности, но сместился по фазе. У небеременных женщин максимум ее экскреции приходился на утро, в начале беременности — на обед, а перед родами — на вечер.

Проведенное исследование выявило наличие суточной цикличности в метаболической активности соединительной и мышечной ткани у небеременных женщин [10, 13]. Максимум ее активности приходился на утреннее время, минимум — на вечернее. В целом, это согласуется с типичным образом жизни человека.



Суточные колебания экскреции продуктов метаболизма соединительной и мышечной тканей с мочой

С наступлением беременности интенсивность метаболических процессов изменялась неоднозначно. Существенно увеличилось выделение Ca, уменьшилось Cr, экскреция остальных исследуемых веществ осталась прежней. Это ожидаемый результат. Гравидарная перестройка — это качественно новое состояние и, естественно, ей должны соответствовать разные уровни активности метаболических процессов как в соединительной, так и мышечной ткани [17, 21, 25]. Поэтому в начале беременности количественные показатели активности тех или иных метаболических процессов могут иметь разные цифровые значения.

Сравнение интенсивности выделения метаболитов соединительной (Hr) и мышечной ткани (Cr) накануне родов показывает, что интенсивность обменных про-

цессов в первой существенно выше, чем во второй. Так, по отношению к небеременным женщинам содержание Hr накануне родов увеличивается приблизительно в 5 раз, Cr — в 2 раза.

Концентрация Hr в моче отражает процессы распада коллагена, одного из важнейших белков, определяющих механическую прочность соединительной ткани [21, 25]. Структурная перестройка коллагена в шейке матки является биохимической основой так называемого процесса ее созревания. Она повышает эластичность всего связочного, фасциального аппарата в целом и родового канала в частности [21, 25]. Интенсификация процесса преобразования коллагена, о чем можно судить по увеличению выделения Hr накануне родов, может указывать на опреде-

ленную готовность организма беременной к завершению процесса гестации.

Неочевидным результатом исследования явился сдвиг во времени максимумов и минимумов метаболической активности (Нр общий, связанный и свободный, Cr, U). В I триместре он был минимальный и составлял несколько часов. Однако сдвиг во времени стал несомненным накануне родов, когда суточные максимумы и минимумы практически инвертировались. При этом формирование новой цикличности могло происходить путем временного сдвига максимумов и минимумов экскреции (Нр, Cr, U), через период временной дезорганизации (Р) имевшейся ритмичности, а также за счет ее образования (Са). Но в любом случае перед родами, то есть ко времени окончания процесса гестации, они становились явными и совершенно отличными от тех, которые были у небеременных женщин.

Сформировавшийся вечерний хронотип катаболических процессов в соединительной и мышечной ткани у беременных женщин может быть признаком доношенной беременности и готовности к родам. Можно полагать, что подготовка организма женщины к родам связана не только с преобразованием соединительной и мышечной ткани («созревание» шейки матки, обеспечение пластичности тканей родового канала и пр., накопление соединений, необходимых для сократительной активности матки: АТФ, креатининфосфата, гликогена и др.), но и с циклической синхронностью биохимических процессов в этих тканях.

В настоящее время причина различия хронотипов у небеременных женщин и беременных не вполне ясна. Очевидно только то, что это биологически целесообразная реакция, и что она связана с вынаши-

ванием беременности и ее завершением, то есть родами. Существенное увеличение уровней показателей метаболизма в соединительной и мышечной ткани накануне родов в вечернее время согласуется с понятием аллостаза, определяющего способность организма к кратковременному увеличению жизненных ресурсов для достижения нового состояния [14, 15]. В данном случае к переходу из гестационного в новое состояние — роды. Возможно, что часть неуспешных родовозбуждений, стимуляций родовой деятельности связаны с игнорированием цикличности биохимических процессов у беременных и рожениц. Причины инверсии хронотипов нуждаются в дальнейшем исследовании, однако можно предположить, что их учет имеет большое значение в успешности самопроизвольных родов, а также родовозбуждений и стимуляций сократительной деятельности матки.

Выводы

1. Метаболическая активность соединительной и мышечной ткани у небеременных женщин имеет суточную цикличность. Она изменяется при беременности как по интенсивности экскреции метаболитов, так по времени максимумов и минимумов их активности. У небеременных максимальные уровни катаболических процессов отмечаются в ночное и утреннее время (ночной и утренний хронотип), у беременных накануне родов — исключительно вечерний хронотип.

2. Формирование новой цикличности может происходить путем временного сдвига максимумов и минимумов экскреции (гидроксипролин, креатинин, мочевины), через период временной дезорганизации (фосфор) имевшейся ритмичности, а также за счет ее

Изменение содержания свободного, связанного и общего Нр, Р и Са, Cr, U в моче беременных женщин в течение суток

Показатель	Группа	Ночь	Утро	Обед	Вечер
Нр общий, мкмоль/л	1-я	59±10,8	66±8,8	29±4,5	29±3,9
	2-я	17±2,9	32 ±6,5	42±9,5	26±5,7
	3-я	113±29	110±19	111±17	250±31
Нр свободный, кмоль/л	1-я	11±1,8	16±1,6	7,3±1,2	7,6±0,9
	2-я	3,6±0,6	8,9±1,5	7,6±1,5	6,4±1,3
	3-я	26±8,7	21±4,5	22±3,6	42±9,4
Нр связанный, мкмоль/л	1-я	47±9,0	50±7,8	19±3,8	21±3,4
	2-я	13±2,6	23±5,6	35±8,4	19±4,5
	3-я	87±22	89±15	89±15	208±24
Cr, мкмоль/л	1-я	13±2,9	14±2,3	7,4±1,4	6,5±1,1
	2-я	4,3±0,6	8,6±1,0	7,7±1,0	4,8±0,6
	3-я	7,9±1,4	10,5±1,0	9,1±0,8	15±1,4
U, мкмоль/л	1-я	304±29	290±36	226±30	225±25
	2-я	157±19	264±27	256±27	189±20
	3-я	239±40	276±25	244±17	343±23
P, мкмоль/л	1-я	8,0±0,9	8,4±0,8	3,4±0,6	5,3±0,6
	2-я	4,9±0,7	6,8±0,6	5,8±0,7	6,7±0,7
	3-я	12±1,6	11±1,4	11±1,3	16±1,5
Ca, мкмоль/л	1-я	2,2±0,4	1,9±0,3	2,3±0,5	1,8±0,3
	2-я	1,8±0,3	3,6±0,6	4,6±0,7	2,5±0,4
	3-я	3,0±0,6	3,4±0,4	3,8±0,5	5,0±0,5

образования (кальций). Но в любом случае перед родами, то есть ко времени окончания процесса гестации, они становились явными и совершенно отличными от тех, которые были у небеременных женщин.

3. Сформировавшийся вечерний хронотип катаболических процессов в соединительной и мышечной ткани у беременных женщин может быть признаком доношенной беременности и готовности к родовому процессу. Можно полагать, что подготовка организма женщины к родам связана не только с преобразованием соединительной и мышечной ткани, но и с циклической синхронностью биохимических процессов в этих тканях.

4. Учет причин инверсии хронотипов может иметь большое значение в успешности самопроизвольных родов, а также родовозбуждений и стимуляций сократительной деятельности матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гапузов В. В. // Лаб. дело.— 1990.— № 10.— С. 43—45.
2. Шареев П. Н. // Лаб. дело.— 1990.— № 12.— С. 23—25.
3. Boden M. J., Boden M. J., Kennaway D. J. // *Reproduction*.— 2006.— Vol. 132, № 3.— P. 379—392.
4. Ulrich U. et al. // *Arch. Gynecol. Obstetr.*— 2003.— Vol. 268.— P. 309—316.
5. Cooperstock M., England J. E., Wolfe R. A. // *Obstetr. Gynecol.*— 1987.— Vol. 70, № 6.— P. 852—855.
6. Cooperstock M., England J. E., Wolfe R. A. // *Obstetr. Gynecol.*— 1987.— Vol. 69, № 6.— P. 936—941.
7. Davis F. C., Mannion J. // *Am. J. Physiol.*— 1988.— Vol. 255, № 3.— P. 439—448.
8. Cagnacci A. et al. // *Am. J. Obstetr. Gynecol.*— 1998.— Vol. 178, № 1.— P. 140—145.
9. Khattab A. F., Mustafa F. A., Taylor P. J. // *Hum. Reprod.*— 2005.— Vol. 20, № 9.— P. 2542—2545.
10. Leino A., Impivaara O., Kaitsaari M. // *Clin. Chem.*— 1996.— Vol. 42, № 12.— P. 2037—2039.
11. Lindow S. W., Jha R. R., Thompson J. W. // *BJOG*.— 2000.— Vol. 107, № 9.— P. 1145—1148.
12. Ohta H. et al. // *PLoS One*.— 2008.— Vol. 3, № 7.— P. e2601.
13. Mautalen C. A. // *J. Lab. Clin. Med.*— 1970.— Vol. 75, № 1.— P. 8—11.
14. McEwen B. S. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1998.— Vol. 840.— P. 33—44.
15. McEwen B. S., Stellar E. // *Arch. Intern. Med.*— 1993.— Vol. 153, № 18.— P. 2093—2101.
16. Oliveri B. et al. // *Nutrition*.— 2004.— Vol. 20.— P. 235—240.
17. Morrione T. G., Seifter S. // *J. Exp. Med.*— 1962.— Vol. 115.— P. 357—365.
18. Ngwenya S., Lindow S. W. // *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biology*.— 2004.— Vol. 112, № 2.— P. 151—153.
19. Cahill D. J. et al. // *Fertil. Steril.*— 1998.— Vol. 70, № 1.— P. 56—59.
20. Rabindran R., Kanwar S., Lindow S. W. // *BJOG*.— 2010.— Vol. 117, № 13.— P. 1656—1657.
21. Rechberger T., Uldbjerg N., Oxlund H. // *Obstetr. Gynecol.*— 1988.— Vol. 71, № 4.— P. 563—567.
22. Germain A. M. et al. // *Am. J. Obstetr. Gynecol.*— 1993.— Vol. 168, № 4.— P. 1271—1277.
23. Seron-Ferre M., Ducsay C. A., Valenzuela G. J. // *Endocr. Rev.*— 1993.— Vol. 14, № 5.— P. 594—609.
24. Seron-Ferre M., Valenzuela G. J., Torres-Farfan C. // *Birth Defects Res. C. Embryo Today*.— 2007.— Vol. 81, № 3.— P. 204—214.
25. Uldbjerg N. et al. // *Gynecol. Obstetr. Invest.*— 1985.— Vol. 20.— P. 68—73.
26. Akiyama S. et al. // *Tohoku J. Exp. Med.*— 2010.— Vol. 221, № 4.— P. 287—298.
27. Mancuso P. J. et al. // *Obstetr. Gynecol.*— 2004.— Vol. 103, № 4.— P. 653—656.
28. Kerdelhue B. et al. // *Neuroendocrinol.*— 2002.— Vol. 75, № 3.— P. 158—163.
29. Zahn V., Hattensperger W. // *Z. Geburtshilfe Perinatol.*— 1993.— Bd 197, № 1.— S. 1—10.

Поступила 07.06.11.

TWENTY-FOUR-HOUR RHYTHM CHANGES OF METABOLIC ACTIVITY CONNECTIVE AND MUSCULAR TISSUES OF PREGNANT AND NON-PREGNANT WOMEN

S. L. Voskresensky, A. Ch. Fedorkov, T. M. Yuraga

Objective. To determine the twenty-four-hour biorhythm changes of metabolic activity in connective and muscular tissues of pregnant and non-pregnant women.

Materials and methods. The main products of the connective and muscular tissue metabolism: urine hydroxyproline, creatinine, urea, calcium, phosphorus levels were determined the urine being collected at various day time: in the morning, at midday, in the evening, at night – in thirteen non-pregnant women, in nine pregnant women during the trimester I and in ten women three days before the spontaneous deliveries.

Results. Twenty-four-hour rhythm changes of metabolic activity in connective and muscular tissues of non-pregnant women and of pregnant women on the day before the delivery were revealed. The non-pregnant women demonstrated the catabolic processes maximum at night and in the morning (the night and morning chronotype), the pregnant women – only the evening chronotype on the day before the delivery.

Conclusion. The chronotypes inversion causes need further studying however taking them into consideration may be of a great value for the abortion successful completion as well as for the labor induction and the uterus contraction stimulation.

Key words: twenty-four-hour rhythm changes, connective tissue, muscular tissue, readiness for delivery, hydroxyproline, creatinine, urea, calcium, phosphorus.

Адрес для корреспонденции:

Воскресенский Сергей Львович.
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.
220015, г. Минск, Староборисовский тракт, 16;
сл. тел. (8-017) 263-41-32.



Ю. И. АВЕРКИН, С. Э. САВИЦКИЙ, Ю. И. БОБКО,
И. В. ВЕЯЛКИН

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В БЕЛАРУСИ

РНПЦ онкологии и медицинской
радиологии им. Н. Н. Александрова,
Гродненская областная клиническая больница

Цель исследования. Оценить риск развития метакронных первично-множественных опухолей молочной железы, разработать методы целенаправленной диспансеризации.

Материал и методы. Были проанализированы данные о 345 больных с первично-множественными опухолями молочной железы, получавших лечение в онкологических учреждениях республики с 2000 по 2010 г. Временной интервал в 12 мес был принят критерием метакронного характера опухолевого процесса.

Результаты. Выявлено, что в Беларуси одинаково распространен как синхронный, так и метакронный тип опухолей, что является региональной особенностью. Метакронный вариант новообразований чаще наблюдался у пациентов в возрасте 40—50 лет. Последующие опухоли, как правило, диагностировали в течение 48—55 мес после обнаружения опухоли рака молочной железы.

Заключение. Все пациентки, радикально пролеченные по поводу рака молочной железы, представляют собой группу повышенного риска возникновения метакронных злокачественных опухолей молочной железы. Целесообразно увеличить кратность диспансерных визитов и частоту инструментальных исследований в течение 4—5 лет после манифестации первой опухоли.

Ключевые слова: первично-множественный рак, молочная железа, распространенность, диспансеризация.

Рак молочной железы (РМЖ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин во всем мире. За последние 40 лет в Республике Беларусь число ежегодно выявляемых новых случаев РМЖ увеличилось в 4,8 раза — с 772 в 1970 г. до 3737 в 2009 г. За этот же период грубый интенсивный показатель первичной заболеваемости (число заболевших на 100 тыс. женщин) вырос в 4,6 раза (с 15,8 до 72,4), а стандартизованный показатель (нивелирующий влияние на величину показателя произошедших за это время изменений в возрастной структуре женского населения) увеличился в 3,5 раза — с 13,0 до 45,1. Кроме того, в последние годы в структуре онкологической заболеваемости почти в 10 раз возросла частота первично-множественных опухолей (ПМО). Их удельный вес достиг уже 13,2% [1].

Первое документированное наблюдение ПМО — выявленный Авиценной случай двустороннего поражения молочных желез. J. Pearse в 1793 г. описал больную, у которой последовательно развились рак правой, затем левой молочной железы, после чего — рак матки.

В XIX веке появились отдельные сообщения о ПМО и в европейской литературе. В 1869 г. T. Billrot впервые описал больного, у которого рак желудка был диагностирован после удаления эпителиомы наружного слухового прохода. Однако сам факт возникновения ПМО еще более 40 лет считался не более чем случайностью, пока в 1932 г. S. Warren и O. Gates не обобщили данные о 1259 верифицированных случаях ПМО, описанных в литературе другими авторами, и результаты их собственных наблюдений.

По современным представлениям, первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) — это одновременное или поочередное образование развивающихся независимо друг от друга очагов злокачественного роста.

Большинство авторов в настоящее время придерживаются положения, предложенного S. Warren и O. Gates и впоследствии подтвержденного Н. Н. Петровым (1947). Единственное и обязательное требование — опухоли должны иметь доказанную первичность, не быть метастатическими (занесенными по току лимфы, крови или серозным полостям, развившимися от соприкосновения).

Классически ПМЗО по времени возникновения разделяются на синхронные (одновременно) и метакронные (через определенные промежутки времени). Синхронно-метакронный и метакронно-синхронный типы могут встречаться при тройной и более комбинации.

Результаты исследований, посвященных проблеме диагностики и лечения ПМЗО, весьма разноречивы. Это объясняется использованием различных источников информации и отсутствием унифицированного метода расчета показателей. Данные одних авторов основываются на клиническом материале, других — на результатах патологоанатомических вскрытий. Существует также высокая вероятность диагностической ошибки, когда метакронная опухоль может быть расценена как метастаз первичной.

Основная причина ошибок состоит в том, что после выявления одной злокачественной опухоли врач исключает возможность наличия или появления другой [1]. При первично-множественных синхронных злокачественных новообразованиях вторая опухоль при обследовании не диагностируется у 25,3% женщин [2].

Выявление и регистрация первично-множественных новообразований происходит следующим образом:

- 1) обнаружение одновременно существующих опухолей;
- 2) выявление опухоли и установление ретроспективно по анамнестическим данным факта первого новообразования;
- 3) обнаружение последующей опухоли происходит при диспансерном наблюдении, что требует длитель-

ной и качественной диспансеризации онкологических больных.

Особое место в объяснении природы ПМО отводится наследственным синдромам, при которых само понятие «синдром» складывается из закономерного сочетания различных неоплазий у одного индивидуума.

По данным ряда авторов, 50% больных с ПМЗО имеют повторные случаи злокачественных опухолей в семьях. Частота злокачественных опухолей среди родственников первой степени родства больных ПМЗО, по мнению авторов, в 7 раз превышает популяционную частоту этих заболеваний.

Приводятся данные о более чем 100 наследственных опухолях и синдромах, сопровождающихся развитием злокачественных новообразований. Среди них по крайней мере 33 заболевания и синдрома сопряжены с развитием ПМЗО, из которых 28 — сопровождаются облигатным или факультативным развитием злокачественных опухолей. К таким относятся синдромы Линча, семейного полипоза кишечника, Гарднера, Пейтца—Егерса, Гиппеля—Линдау и др.

В 1990—1995 г. были выявлены мутации разных генов, имеющие прямое отношение к возникновению рака яичников и молочной железы. Это гены-супрессоры BRCA1 и BRCA2, локализующиеся на длинном плече хромосомы 17 и 13 соответственно, в норме контролирующей клеточный рост ткани яичников и молочной железы [3—5]. Имеются данные, что те носительницы патологического гена BRCA1, в чьем личном анамнезе был РМЖ, подвержены чрезвычайно высокому риску (65%) развития первичного рака контрлатеральной молочной железы [6].

В 2005 г. российскими исследователями в 50% случаев синхронного РМЖ выявлены мутации в генах BRCA1, BRCA2, а при сочетании этого признака наследственного заболевания с раком яичников у кровных родственников больной герминальные мутации в генах репарации ДНК выявляются в 100% случаев [7]. По мере накопления информации о генетических аспектах злокачественных новообразований молочных желез стал актуальным вопрос о корреляции между наличием герминальных мутаций в генах BRCA1, BRCA2, механизмами канцерогенеза и морфологическими характеристиками опухолей и, следовательно, особенностями лечения таких пациенток.

S. Kinohita и соавт. пришли к выводу, что генетические изменения и механизм канцерогенеза при одностороннем и двустороннем РМЖ различны [8]. E. Ozer и соавт., исследовав прогностическую значимость мутаций гена p53 при синхронном РМЖ, пришли к выводу, что выраженная степень мутации, особенно в сочетании с экспрессией Ki-67 (маркером опухолевой клеточной пролиферации), является фактором неблагоприятного прогноза при синхронном раке и может предсказать развитие метакронного рака в контрлатеральной молочной железе [9]. Исследователи Техасского университета, анализируя ретро-

спективные данные о 491 пациентке, получавшей лечение по поводу РМЖ в 1997—2006 г., пришли к выводу, что морфологическая характеристика опухолей у носительниц BRCA2 существенно не отличается от таковых в группе со спорадическим РМЖ, в то время как среди 56 больных с мутацией BRCA1 у 32 (57%) пациенток были выявлены триплет-негативные опухоли низкой степени злокачественности [10].

Анализируя литературные данные, можно предположить, что морфологические особенности опухолей у больных первично-множественным РМЖ, носительниц BRCA1 и BRCA2, определяют чувствительность к химиопрепаратам. Е. И. Имянитов приводит сведения о хорошей чувствительности этих больных к химиопрепаратам антрациклиновой группы и платины, в то время как применение таксанов не приводит к ожидаемому терапевтическому эффекту [11].

Совершенствование методов своевременной диагностики, выявление особенностей или закономерностей возникновения и клинического течения ПМЗО молочных желез, учет морфологических особенностей опухоли, усовершенствование методов комплексного лечения способствуют улучшению результатов лечения и, как следствие, увеличению продолжительности жизни больных [12].

Материал и методы

В Республике Беларусь канцер-регистр начал полноценно функционировать с 1991 г. В этот год зарегистрировали 1210 случаев (4,4% от числа выявленных в 1991 г. злокачественных новообразований). За последние 10 лет количество возросло с 2775 в 1998 г. до 5292 в 2009 г. Наличие злокачественного новообразования любой локализации сопряжено с риском развития ПМЗО молочной железы, причем как для женщин (55—85%), так и для мужчин (около 6%) [13]. На долю РМЖ среди всех первично-множественных опухолей приходится 8—21,9% [1].

Были проанализированы данные о 345 больных ПМЗО молочной железы, получавших лечение в онкологических учреждениях Республики Беларусь с 2000 по 2010 г. Критерием метакронного характера опухолевого процесса был принят временной интервал в 12 мес. Несмотря на то что большинство авторов, исследовавших проблему развития ПМЗО, рекомендуют использовать для дифференцировки синхронных и метакронных процессов промежутки в 6 мес, по нашему мнению, этот критерий некорректен в отношении РМЖ. Ввиду того, что молочная железа является органом наружной локализации, учитывая высокую диагностическую эффективность инструментальных методов исследования, выявление второй опухоли молочной железы в сроки менее года можно объяснить скорее дефектом обследования, нежели действительно вновь развившимся самостоятельным опухолевым процессом.

Методом обратной стандартизации было определено ожидаемое количество случаев возникновения

метахронных опухолей молочной железы в группе пролеченных больных РМЖ, состоящих на учете на конец 2009 г. Расчеты проводили, исходя из средних регистрируемых показателей по возрастной заболеваемости РМЖ в республике.

Результаты и обсуждение

При сравнении ожидаемого и наблюдаемого количества метахронных опухолей молочной железы у больных с первичным РМЖ, выявленных в 1991—2009 гг., обнаружено, что реальное число случаев развития метахронного рака (723) в 3 раза превысило предполагаемый результат (рис. 1).

С 2000 по 2010 г. в Беларуси было выявлено 345 случаев первично-множественного РМЖ. Из них у 173 пациенток опухолевый процесс носил метахронный характер, а у 172 выявлено синхронное поражение молочных желез. Подобное распределение синхронного и метахронного типов РМЖ является региональной особенностью и расходится с литературными данными, в которых указывается на преобладание метахронного типа опухоли (69,6%) над синхронным (22,7%) [14].

Средний возраст больных, страдающих метахронным РМЖ, составил 51 год, в то время как у пациенток с синхронным вариантом опухоли — 61 год (рис. 2).

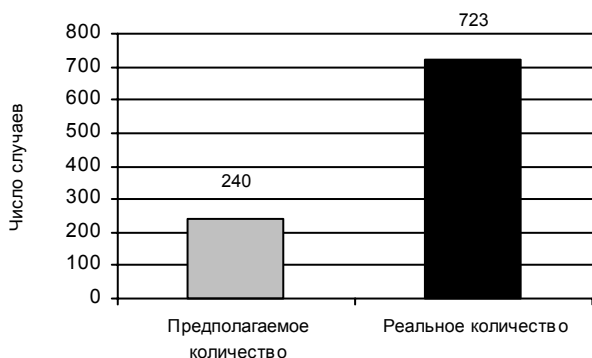


Рис. 1. Предполагаемое и реальное количество случаев первично-множественных синхронных и метахронных злокачественных заболеваний

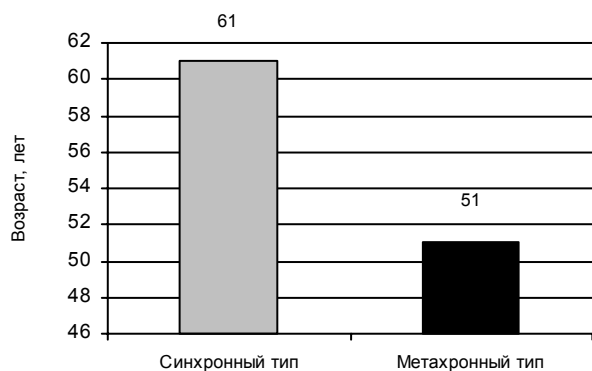


Рис. 2. Средний возраст пациенток с синхронными и метахронными злокачественными заболеваниями

Анализируя частоту развития метахронных процессов в различных возрастных группах, выявили, что преобладающее количество подобных опухолей возникало у пациенток в возрасте 41—51 года (рис. 3).

Не прослеживается зависимость временного интервала между обнаружением первой и второй опухоли от возраста (рис. 4). Как правило, вторую опухоль диагностировали в течение 48—55 мес после выявления первичного РМЖ, то есть во время диспансерного наблюдения (согласно приказу Министерства здравоохранения РБ № 80 посещать специалистов следует 1 раз в 12 мес).

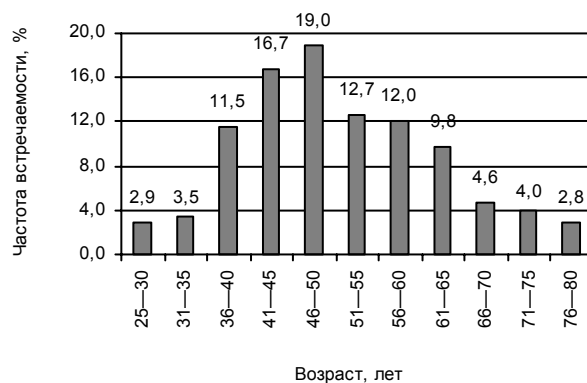


Рис. 3. Частота встречаемости метахронного рака молочной железы у пациенток различных возрастных групп

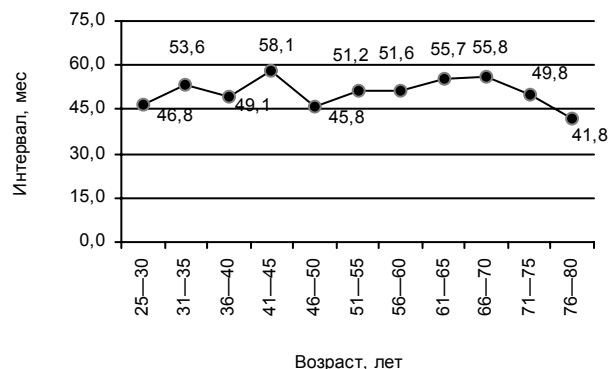


Рис. 4. Временной интервал между манифестацией опухолей при метахронном раке молочной железы у пациенток различных возрастных групп

Ввиду относительно высокой стоимости лабораторного скрининга и отсутствия технических возможностей для его тотального проведения всем больным РМЖ наследственный характер опухоли можно предположить по ряду косвенных признаков, в число которых входит первично-множественный характер опухолевого процесса. Чтобы исключить носительство патологического гена BRCA и определить оптимальную тактику лечения, целесообразно проводить генетическое тестирование.

Значительный удельный вес метахронных ПМЗО с локализацией обеих опухолей в молочных железах делает особенно актуальной проблему диспансери-

зации больных, излеченных от РМЖ. Необходимо выработать особые тактические подходы к диагностике и лечению первично-множественных форм РМЖ, разработать критерии определения групп риска их развития и диспансеризации больных.

В настоящее время анализируются результаты лечения больных ПМЗО молочных желез, проходивших специальное лечение по поводу первично-множественного РМЖ в 2000—2010 гг. Планируется обследовать этих пациенток на наличие мутаций BRCA1 и BRCA2 и изучить клинико-морфологические особенности опухолевого процесса.

Выводы

1. Выявлены характерные для Республики Беларусь особенности распространения метакронного и синхронного первично-множественного рака молочной железы (1:1).

2. Установлена зависимость типа рака молочной железы от возраста больных: у пациенток 40—50 лет чаще наблюдают метакронный вариант заболевания.

3. Целесообразно увеличить кратность диспансерных визитов и частоту инструментальных исследований в течение 4—5 лет после манифестации первой опухоли у больных раком молочной железы всех возрастных групп.

4. Все пациентки, радикально пролеченные по поводу раком молочной железы, представляют собой группу повышенного риска возникновения метакронных злокачественных опухолей молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оптимизация диагностики первично-множественных синхронных злокачественных новообразований и раннего выявления метакронных опухолей: Инструкция по применению / Под ред. Залуцкого И. В.— Минск, 2009.
2. Сельчук В. Ю. // Рос. онкологич. журн.— 2001.— № 3.— С. 18—21.
3. Eden J. A., Bush T., Nano S., et al. // *Menopause*.— 1995.— № 2.— P. 67—72.
4. Ford D., Easton D. F., Peto J. // *Am. J. Hum. Genet.*— 1995.— № 57.— P. 1457—1462.
5. Muto M. G., Cramer D. W., Tangir L., et al. // *Cancer Res.*— 1996.— № 6.— P. 1250—1252.
6. Paterson J. M. // *Dis. Markers*.— 1998.— Vol. 13, № 4.— P. 261—274.

7. Бит-Сава Е. М. Клинические и генетические аспекты наследственного рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 2005.

8. Kinohita S., Ueda M., Enomoto K. // *Cancer*.— 1995.— Vol. 76, № 12.— P. 2504—2509.

9. Ozer E., Canda T., Kuyucuolu F., et al. // *Cancer letters*.— 1998.— № 1—2.— P. 101—106.

10. Deann P. Athley, Constance T. Albaracin. V Морфологические свойства РМЖ в зависимости от наличия или отсутствия BRCA1 и BRCA2— мутаций // Техасский Университет.— 2006.— P. 491.

11. Имянитов Е. Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку.— СПб., 2010.

12. Филюшкина И. Ю., Иванов В. М., Буйденко Ю. В. Синхронный рак молочных желез: клиника, диагностика, лечение, прогноз // <http://netoncology.ru/press/articles/561/1968/>.

13. Hammond G. L., Bocchinfuso W. P. // *Horm Res.*— 1996.— Vol. 45 (3—5)— P. 197—201.

14. Сельчук В. Ю. Первично-множественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1994.

Поступила 19.05.11.

PRIMARY MULTIPLE CANCER OF BREAST IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Yu. I. Averkin, S. E. Savitsky, Yu. I. Bobko, I. V. Veyalkin

Objective. To evaluate the risk for developing metachronic primary multiple tumors of breast, to elaborate methods for target prophylactic medical examination.

Materials and methods. The data concerning 345 patients having primary multiple tumors of breast treated at the republican oncologic institutions in 2000 – 2010 were analyzed. The time interval equal to 12 months was accepted as a criterion for the timorous process metachronic character.

Results. It was determined that both types of tumors – the synchronous and the metachronic – occurred with a similar frequency. The neoplasm metachronic variant was observed more frequently in patients aged 40 – 50. Subsequent tumors were used to be found within 48 – 55 months after the breast tumor had been diagnosed.

Conclusion. Every patient having received radical treatment for breast cancer should be referred to the group of a higher risk for metachronic breast malignant tumors development. It is advisable for those women to visit the oncologist and to be exposed to instrumental examinations during the 4 – 5-year period after the first tumor had manifested more often.

Key words: primary multiple cancer, breast, prevalence, prophylactic medical examination service.

Адрес для корреспонденции:

Бобко Юрий Иванович.

Гродненская областная клиническая больница.

230017, Гродно, бульвар Ленинского комсомола, 52;

сл. тел. (8-0152) 41-84-23.

А. В. ВАСИЛЕВСКИЙ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ III СТАДИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОДОЗНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова

Цель исследования. Оценить результаты лечения больных резектабельным раком молочной железы с использованием высокодозной полихимиотерапии и традиционных схем лечения.

Материал и методы. В исследование включены 103 пациентки с впервые выявленным раком молочной железы III стадии. Больные в контрольной группе (54 человека) прошли 6 курсов традиционной полихимиотерапии, в основной группе (49 женщин) — 3 однодневных курса традиционной полихимиотерапии с последующим курсом высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией стволовых клеток предшественников гемопоэза.

Результаты. Разработанная схема лечения с использованием высокодозной полихимиотерапии в адъювантном режиме повышает показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости. Доказана возможность использования ряда молекулярно-биологических факторов прогноза для определения группы пациенток с заведомо высоким риском возврата болезни. Установлено, что применение высокодозной полихимиотерапии приводит к увеличению выживаемости при отборе больных по такому признаку, как большое количество (15 и более) пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов.

Ключевые слова: рак молочной железы, высокодозная полихимиотерапия, стволовые клетки предшественники гемопоэза.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения в странах Европы и Северной Америки [5, 12, 22].

Несмотря на успехи в лечении данной патологии, достигнутые благодаря применению современных химиотерапевтических и гормональных препаратов, одногодичная летальность в экономически развитых странах составляет 6,8%. При анализе статистических данных наблюдается стойкая тенденция увеличения числа вновь диагностируемых случаев РМЖ на 3—3,5% ежегодно [2, 4, 9, 10].

Доказано, что микроскопические очаги опухолевого роста за пределами пораженного опухолью органа появляются на самых ранних этапах развития опухолевого процесса. Впоследствии эти микроочаги, локализуясь далеко за пределами молочных желез, во многом определяют фатальный исход заболевания. Возможность уничтожения этих очагов в процессе противоопухолевого лечения определяет успех или неудачу проводимой терапии [6, 8, 10].

За последние 20 лет был накоплен значительный опыт использования высокодозной полихимиотерапии (ВПХТ) с трансплантацией стволовых клеток предше-

ственников гемопоэза (ТСКПГ) при лечении больных с прогностически неблагоприятными формами РМЖ [11, 23]. Применение ВПХТ в качестве адъювантной терапии обещало большие перспективы [11, 16, 17, 19].

Сегодня представлены материалы 14 исследований адъювантного применения ВПХТ у больных РМЖ, но оценить полученные данные проблематично: как минимум 10 разных схем ВПХТ использовали для лечения пациенток в основных группах протоколов. Кроме этого, стандартные схемы полихимиотерапии в контрольных группах тоже были весьма разнообразны. В 6 исследованиях (в сумме 2702 больных, проведенных по однотипной схеме) наблюдалось увеличение показателей безрецидивной выживаемости (БРВ) в группах с использованием ВПХТ, однако только в одном из них различия были статистически значимы [16, 17, 19].

В последнее время появились данные, свидетельствующие о повышенной чувствительности карциномы молочной железы к цитостатикам из группы антрациклинов с эскалацией дозы при амплификации в опухоли гена топоизомеразы II α . При этом необходимо отметить, что амплификация гена топоизомеразы II α наблюдается в 30—40% опухолей при положительном статусе HER-2/neu, в то время как при отрицательном статусе HER-2/neu она составляет лишь 1—10% [24, 26]. Этим объясняются неудовлетворительные результаты лечения в группе больных так называемым триплет-негативным РМЖ, когда в опухоли нет рецепторов к эстрогенам и прогестерону и статус HER-2/neu отрицательный [17, 20]. В свою очередь, по результатам двух исследований, в которых выявлено достоверное улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости (ОВ) при применении ВПХТ, содержавшей алкилирующие химиопрепараты в группе пациенток с триплет-негативными опухолями, можно рассматривать перспективность использования данного вида химиотерапии у больных РМЖ [17, 20, 21, 25].

Ряд авторов отмечают необходимость дополнительно оценить результаты исследований ВПХТ у больных операбельным РМЖ с использованием новых прогностических факторов, таких как статус HER-2/neu, мутантный онкопротеин p53, bcl-2 [1, 3, 7, 13—19].

Материал и методы

В исследование включены 103 пациентки с впервые выявленным РМЖ III стадии, проходившие лечение на базе онкомаммологического отделения РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова и отделения пересадки костного мозга РНПЦ трансплантации органов и тканей в период с января 1997 по июнь 2001 г. Средний возраст женщин — 45,8 года.

Больные были разделены на две группы: основную, включавшую 49 женщин, и контрольную, состоявшую из 54 пациенток. Сравнивали схемы адъювантной химиотерапии: 6 курсов ПХТ FAC (контрольная группа) и 3 однодневных курса ПХТ FAC с последующим курсом ВПХТ и ТСКПГ (основная группа).

Результаты лечения больных резектабельным РМЖ с наличием 10 и более метастатических подмышечных лимфатических узлов оценивали на протяжении 57 и 123 мес (медиана наблюдения составила 82 мес).

У больных, включенных в исследование, дополнительно определяли экспрессию гормональных рецепторов опухолей (рецепторы эстрогена (ER) и прогестерона (PR)), пролиферативного протеина Ki-67, HER-2/neu, супрессорного мутантного протеина p53, онкопротеина bcl-2, для чего использовали иммуногистохимический метод с применением наборов «DAKO Cytomation» (En Vision и LSAB). Кривые выживаемости сравнивали с помощью Log-rank test (P).

Результаты и обсуждение

Достигнутые показатели ОВ и БРВ, вне зависимости от вида проведенного лечения, сопоставимы с результатами крупных клиник в экономически развитых странах.

Показатель 1-годовой ОВ для всех 103 пациенток, включенных в исследование, составил $92,2 \pm 2,6\%$, 3-летней — $69,8 \pm 4,5\%$, 5-летней — $47,0 \pm 5,0\%$. Причиной смерти во всех случаях было зарегистрировано основное заболевание. Местные рецидивы наблюдались у небольшого числа пациенток и в целом незначительно влияли на течение и исход заболевания. Средняя продолжительность жизни больных после появления отдаленных метастазов составила 11,8 мес.

При сравнении показателей ОВ в зависимости от вида адъювантного лечения было выявлено некоторое улучшение их у больных, получавших ВПХТ. Так, 3-летняя ОВ в основной и контрольной группах составила $75,5 \pm 6,1\%$ и $64,7 \pm 6,5\%$, 5-летняя — $55,1 \pm 7,1\%$ и $39,5 \pm 6,8\%$ соответственно. Однако различие показателей между группами не является статистически значимым ($P=0,086$).

Был проведен сравнительный анализ ОВ и БРВ больных основной и контрольной групп в зависимости от количества метастатических регионарных лимфатических узлов. В группе, включавшей больных с 10—14 метастатическими лимфоузлами, не было выявлено статистически значимой разницы показателей.

В группе пациенток с 15 и более метастатическими ипсилатеральными подмышечными лимфоузлами наблюдали существенные различия показателей БРВ (лучшие — в основной) (рис. 1). Так, 3-летняя БРВ в основной и контрольной группах составила $54,2 \pm 10,2\%$ и $28,0 \pm 9,0\%$, 5-летняя — $41,7 \pm 10,1\%$ и $12,0 \pm 6,5\%$ соответственно ($P=0,014$).

Тенденция сохранялась и для показателей ОВ (рис. 2). Так, 3-летняя ОВ в основной и контрольной группах составила $62,5 \pm 9,9\%$ и $48,0 \pm 10,0\%$, 5-летняя ОВ — $41,7 \pm 10,1\%$ и $16,0 \pm 7,3\%$ соответственно ($P=0,037$).

То что ВПХТ оказывает значительно более сильное токсическое действие на организм — очевидный факт, поэтому сравнительный анализ токсичности примененных схем адъювантной ПХТ не проводили. Тем не менее необходимо отметить, что в основной груп-

пе не было летальных случаев в течение 100 суток со дня, когда проводили ТСКПГ.

Сравнительная оценка показателей БРВ и ОВ в основной и контрольной группах больных не выявила существенного преимущества схемы адъювантной терапии, включавшей ВПХТ. Решено было детально проанализировать схемы лечения с учетом дополнительных факторов риска. Определяли рецептор HER-2/neu, факторов bcl-2, p53, Ki-67, а также повторно исследовали гормонорецепторный статус опухоли с помощью общепринятой в современной клинической практике иммуногистохимической методики.

Рецепторы к эстрадиолу были определены у 68 больных, в 35 случаях исследование не было проведено из-за плохого качества морфологических препаратов. Показатели ОВ в основной и контрольной группах фактически не различаются при отрицательном и положительном статусах ER ($P=0,059$ и $P=0,585$ соответственно). В то же время имеется существенное различие по показателю БРВ в основной группе у больных с отрицательным статусом ER: 3-летняя БРВ составила

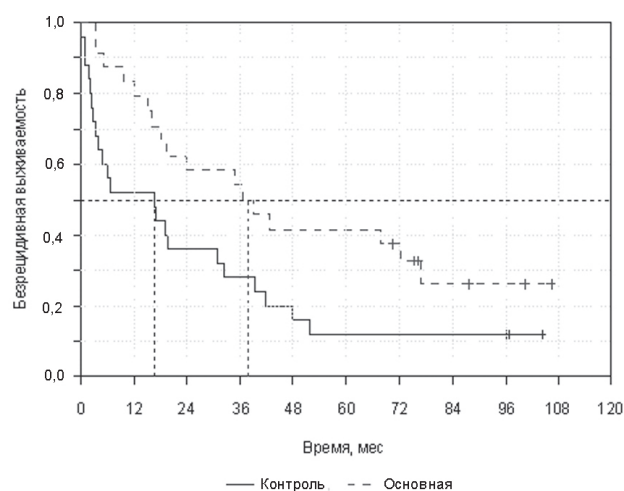


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ с 15 и более метастатическими подмышечными лимфоузлами в основной и контрольной группах (Log-rank test, $P=0,014$)

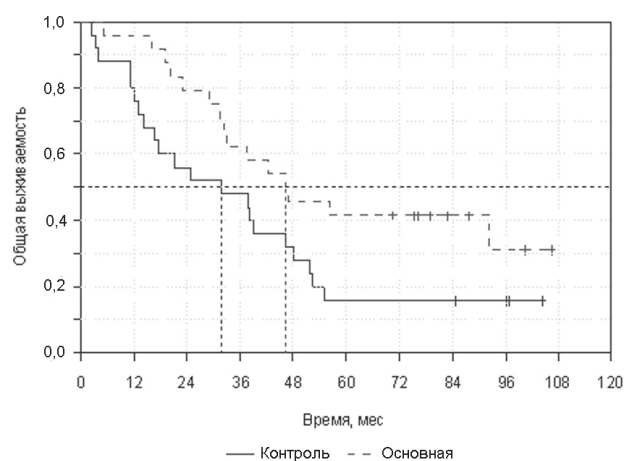


Рис. 2. Общая выживаемость больных РМЖ с 15 и более метастатическими подмышечными лимфоузлами в основной и контрольной группах (Log-rank test, $P=0,037$)

53,3±12,9% (в контрольной — 7,7±7,4%), 5-летняя БРВ — 46,7±12,9% (в контрольной — 0%). Различие статистически значимо ($P=0,010$). Примечательно, что ни одна из больных из контрольной группы с отрицательным статусом ER не прожила без возврата болезни более 4 лет. При положительном статусе ER различие в группах по БРВ практически нивелируется: 3-летняя БРВ в основной группе — 63,2±11,1%, в контрольной — 61,9±10,6%, 5-летняя БРВ — 57,9±11,3% и 42,9±10,8% соответственно ($P=0,598$).

Похожая картина наблюдалась при анализе показателей ОБ в группах при дополнительном распределении больных в зависимости от содержания в опухоли рецепторов к прогестерону, которые были определены у 71 пациентки, в 32 случаях исследование не было выполнено из-за низкого качества морфологических препаратов. Не получено различий в показателях ОБ в зависимости от вида адъювантной ПХТ как у больных с положительным статусом PR ($P=0,836$), так и у больных с отрицательным статусом PR ($P=0,438$). Нет статистически значимой разницы и по показателю БРВ, как это наблюдалось в случае с эстрогенорецепторным статусом. У больных основной группы имеется незначительное преимущество, более выраженное при положительном рецепторном статусе PR, однако в обоих случаях разница не была статистически значимой — $P=0,580$ при положительном статусе и $P=0,361$ при отрицательном.

Рецептор HER-2/neu, являющийся в клинической практике показателем чувствительности опухолевых клеток к действию препарата трастазумаб, признан в последнее время значимым фактором прогноза РМЖ. В исследовании определение данного белка-рецептора было выполнено у 71 пациентки. ОБ в основной группе больных с отрицательным статусом HER-2/neu была незначительно выше в периоде наблюдения до 3 лет и затем в периоде свыше 4 лет ($P=0,491$). При положительном статусе HER-2/neu показатели ОБ в группах практически не различались ($P=0,177$). Показатели 3-летней БРВ у больных с отрицательным статусом HER-2/neu в основной и контрольной группах составляли 65,4±9,3% и 50,0±9,4%, 5-летней — 57,7±9,7% и 35,7±9,1% соответственно ($P=0,299$), БРВ у больных с положительным статусом HER-2/neu также не имела статистически значимых различий ($P=0,127$).

В исследовании выполнен анализ ОБ и БРВ больных в зависимости от наличия или отсутствия пролиферативного маркера Ki-67, онкопротеина bcl-2 и мутантного белка p53. Влияние каждого из вышеуказанных факторов на результаты лечения оценивалось как по отдельности, так и в совокупности.

В случае когда маркер Ki-67 был отрицательным ($P=0,015$), 5-летняя ОБ в основной группе составила 59,1±10,5%, в контрольной — 20,8±8,3%. При положительном его значении разница показателей не была статистически значимой ($P>0,05$).

У больных с отрицательным статусом bcl-2 5-летняя ОБ в основной группе составляла 71,4±9,9%, конт-

рольной — 18,2±8,2% ($P=0,0004$). У пациенток с положительным статусом bcl-2 показатель не различался в зависимости от вида адъювантного лечения ($P=0,898$).

Аналогичная картина наблюдалась и при разделении больных в зависимости от статуса p53. Приведенные выше данные подтверждаются результатами, полученными при совокупной оценке всех трех маркеров на предмет выявления различий показателей ОБ в группах, получавших различное адъювантное лечение.

Так, если все три показателя были отрицательными, что наблюдалось у 32 больных в обеих группах, то имелось статистически значимое ($P=0,001$) преимущество по показателю БРВ в пользу группы, где проводилась ВПХТ (рис. 3). В основной группе 3-летняя БРВ составила 86,7±8,8%, в контрольной — 35,3±11,6%, 5-летняя БРВ — 73,3±11,4% и 17,6±9,2% соответственно.

Тенденция сохранялась для показателей ОБ: 3-летняя ОБ в основной и контрольной группах составила 86,7±8,8% и 64,7±11,6%, 5-летняя — 80,0±10,3% и 33,6±11,8% соответственно ($P=0,017$) (рис. 4).

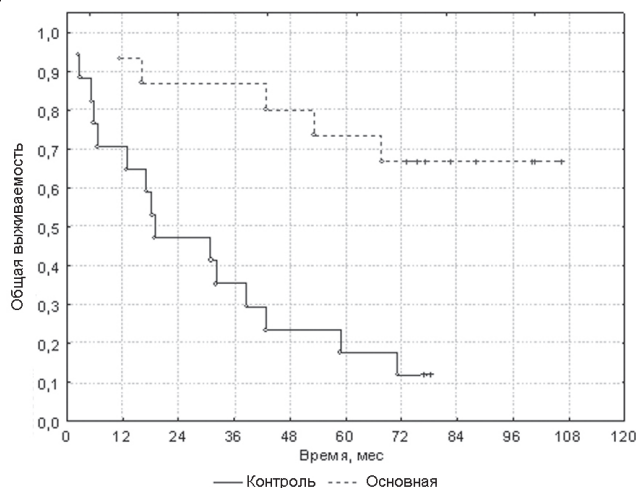


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ с p53, bcl-2, Ki-67 отрицательным статусом в зависимости от вида проведенной адъювантной терапии (Log-rank test, $P=0,001$)

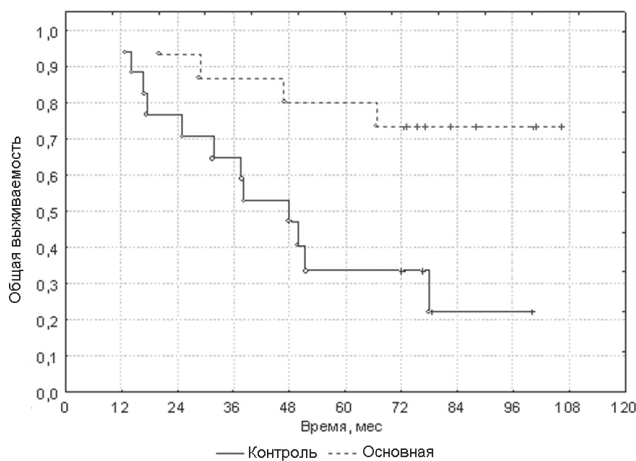


Рис. 4. Общая выживаемость больных РМЖ с p53, bcl-2, Ki-67 отрицательным статусом в зависимости от вида проведенной адъювантной терапии (Log-rank test, $P=0,017$)

Выводы

1. Разработанная схема лечения больных РМЖ III стадии с использованием высокодозной полихимиотерапии в адъювантном режиме удовлетворительно переносится пациентками и приемлема для клинического применения. Показатель летальности в течение 100 дней после проведения трансплантации стволовых клеток предшественников гемопоэза равен 0.

2. Адъювантная высокодозная полихимиотерапия повышает показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных РМЖ III стадии с 15 и более метастатическими подмышечными и ipsilateralными лимфатическими узлами на 29,7% и 25,7% ($P=0,014$ и $P=0,037$) соответственно. Количество метастатических подмышечных и ipsilateralных лимфатических узлов может быть одним из критериев отбора больных для проведения адъювантной высокодозной полихимиотерапии.

3. Оценка прогностического значения гормонорецепторного статуса опухолевых клеток и рецепторного статуса HER-2/neu у больных РМЖ III стадии в зависимости от вида применявшейся адъювантной химиотерапии не выявила статистически значимого влияния на общую выживаемость больных. Отмечено лишь статистически достоверное ($P=0,010$) незначительное увеличение безрецидивной выживаемости у больных, получавших высокодозную полихимиотерапию, в сравнении с группой контроля при отрицательном эстрогенорецепторном статусе.

4. Молекулярно-биологические факторы bcl-2, Ki-67, мутантный белок p53 являются дополнительными критериями отбора больных при определении показаний для проведения высокодозной полихимиотерапии. Отмечается улучшение показателя 5-летней безрецидивной и общей выживаемости на 51,4% и 22% ($P=0,001$ и $P=0,017$) соответственно в группе больных, прошедших высокодозную полихимиотерапию, при отсутствии онкопротеинов bcl-2, Ki-67 и мутантного протеина p53.

ЛИТЕРАТУРА

1. Широкий В. П. // Маммология.— 2006.— № 1— С. 80—83.
2. Гарин А. М. // Материалы IX Российского онкологического конгресса.— М., 2005.— С. 22—24.
3. Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. // Маммология.— 2005.— № 1.— С. 65—69.
4. Комарова Л. Е. // Маммология.— 2006.— № 3.— С. 5—10.
5. Летягин В. П. // Новое в терапии рака молочной железы / Под ред. Н. И. Переводчиковой.— М., 1998.— С. 32—35.
6. Летягин В. П., Высоцкая И. В. // Совр. онкология.— 2005.— Т. 7, № 3.— С. 153—155.
7. Миль Е. М., Мышлякова О. В., Микаэлян С. Г. // Клинич. геронтология.— 2005.— Т. 1, № 3.— С. 15—20.
8. Моисеенко В. М. // Практич. онкология.— 2002.— № 9.— С. 6—13.
9. Волченко А. А., Летягин В. П., Погодина Е. М. и др. // Маммология.— 2006.— № 1— С. 53—56.

10. Рак молочной железы / Под ред. Н. Е. Кушлинского, С. М. Портного, К. П. Лактионова.— М., 2005.

11. Птушкин В. В., Лактионов В. П., Портной С. М. и др. // Вопр. онкологии.— 1998.— № 4.— С. 422—426.

12. Семиглазов В. Ф., Нургазиев К. Ш., Арзуманов А. С. Опухоли молочной железы / Под ред. В. Ф. Семиглазова.— Алма-Аты, 2001.

13. Миль Е. М., Корман Д. Б., Мышлякова О. В., Микаэлян С. Г. // Вопр. онкологии.— 2006.— № 2.— С. 159—163.

14. Щербаков А. М., Герштейн Е. С., Анурова О. А., Кушлинский Н. Е. // Маммология.— 2006.— № 3.— С. 63—68.

15. Божок А. А., Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. и др. // Совр. онкология.— 2005.— № 1.— С. 4—9.

16. Tallman M. S. et al. // N. Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 349, № 1.— P. 17—26.

17. Rodenhuis S. et al. // Ann. Oncol.— 2006.— Vol. 17, № 4.— P. 588—596.

18. DiLeo A. et al. // Breast Cancer Res. Treat.— 2004.— Vol. 86, № 3.— P. 197—206.

19. Coombes R. C. et al. // Ann. Oncol.— 2005.— Vol. 16, № 5.— P. 726—734.

20. DeGiorgi U. et al. // Ann. Oncol.— 2007.— Vol. 18, № 1.— P. 202—203.

21. Brenton J. D. et al. // J. Clin. Oncol.— 2005.— Vol. 23, № 29.— P. 7350—7360.

22. Parkin D. M. // J. Clin. Oncol.— 2005.— Vol. 23, № 7.— P. 74—108.

23. Peters W. P. et al. // J. Clin. Oncol.— 2005.— Vol. 23, № 10.— P. 2191—2200.

24. Knoop A. S. et al. // J. Clin. Oncol.— 2005.— Vol. 23, № 30.— P. 7483—7490.

25. Nitz U. A. et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.— 2006.— Vol. 24, № 17.— P. 665.

26. Tanner M. et al. // J. Clin. Oncol.— 2006.— Vol. 24, № 16.— P. 2428—2436.

Поступила 19.05.11.

COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH RESECTABLE BREAST CANCER GRADE III APPLYING HIGH DOSE POLYCHEMOTHERAPY

A. V. Vasilevsky

Objective. To assess the outcomes of treating patients with resectable breast cancer applying high dose polychemotherapy and traditional therapeutic schemes.

Materials and methods. One hundred and three patients the breast cancer grade III diagnosed for the first time were included in the study. The patients in the control group ($n = 54$) were exposed to 6 courses of the traditional polychemotherapy, those in the basic group ($n = 49$) underwent 3 one-day courses of the traditional polychemotherapy followed by a course of high dose polychemotherapy with stem cells – hemopoiesis predecessors – transplantation.

Results. The treatment scheme developed supposing application of high dose polychemotherapy in the adjuvant regime increases the 5-year relapse free survival and the total survival rate. It has been proved that a number of molecular-biological predicting factors may be used for separating groups of patients at a high risk of the disease recurrence. It has been determined that high dose polychemotherapy appliance leads to the survival increase when the patients are selected by such a sign as a large number (15 or more) regional lymph nodes with metastases.

Key words: breast cancer, high dose polychemotherapy, stem cells – hemopoiesis predecessors.

Адрес для корреспонденции:

Василевский Алексей Валерьевич.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. 223040, п/о Лесной-2; сл. тел. (8-017) 202-46-17.

Мудрость тысячелетий



- ♦ Без здоровья невозможно и счастье.
В. Г. Белинский
- ♦ Без многого человек может обойтись, только не без здоровья.
Л. Берне
- ♦ Единственная красота, которую я знаю, — это здоровье.
Г. Гейне
- ♦ Здоровье — мудрых гонорар.
П. Беранже
- ♦ Здоровье — это когда каждый день — лучший.
Ф. Адамс
- ♦ Здоровье человека — счастье. Высшее счастье заключено в превосходной мудрости. Человеческое счастье раскрывается в благоразумии и добродетели. Наслаждение человека — в деятельности, а физическое состояние должно сочетаться с душевной активностью.
Аристотель
- ♦ Кто здоров, тот и молод.
Г. Дж. Бон
- ♦ Мудрость и искусство, слава и богатство — ничто, если нет здоровья.
Герофил
- ♦ Существуют тысячи болезней, но здоровье только одно.
Л. Берне
- У женщины, как опыт учит нас, здоровье с красотой неразделимы.
Лопе де Вега
- ♦ Человек должен знать, как помочь себе самому в болезни, имея в виду, что здоровье есть величайшее богатство человека.
Гиппократ
- ♦ Блаженство тела состоит в здоровье, блаженство ума — в знании.
Фалес
- ♦ Богатство и слава — это ерунда, если нет здоровья!
Эд Уинн
- ♦ Болезнь одна лишь заразительна, здоровье не заразительно...
Р. Я. Чаадаев
- ♦ Будь моя воля, я сделал бы заразительным здоровье вместо болезни.
Р. Г. Интерсолл
- ♦ Добродетель есть здоровье души, здоровье — добродетель тела.
П. Прудон
- ♦ Жизнь не в том, чтобы жить, а жить, творя и быть здоровым.
Марциал
- ♦ Здоровая душа может придать привлекательности самым обыденным занятиям, точно также как здоровое тело может найти хорошими самые обыкновенные яства.
Ж. Ж. Руссо
- ♦ Здоровые люди — это самый ценный капитал государства.
Я. Коллет
- ♦ Здоровый человек — самое драгоценное произведение природы.
Т. Карлейль
- ♦ Здоровье — великое дело как для того, кто им пользуется, так и для других.
Т. Карлейль
- ♦ Здоровье дороже золота.
В. Шекспир
- ♦ Здоровье — драгоценность, и притом единственная, ради которой действительно стоит не только не жалеть времени, сил трудов и всяких благ, но и жертвовать частицей самой жизни, поскольку без него она становится нестерпимой и унижительной.
М. Монтень
- ♦ Здоровье — это ведь не пилюля, которую можно проглотить, с тем чтобы потом уже ни о чем больше не беспокоиться. Пусть для моих тяжелых на подъем современников это прозвучит чересчур строго, но здоровье — это та вершина, которую каждый должен преодолеть сам.
В. Шененберг



АЛЕКСЕЙ НИКИФОРОВИЧ НИКИФОРОВ (к 75-летию со дня рождения)



В сентябре отмечает 75-летие профессор кафедры детской хирургии Белорусского государственного медицинского университета Никифоров Алексей Никифорович.

Родился он 15 сентября 1936 г. в д. Щелбово Суражского района Витебской области. Тяжелые времена военного лихолетья отразились на судьбе Алексея, мальчик рано остался сиротой, жил у дяди, помогал вести хозяйство, воспитывать младших детей, работал в колхозе.

После окончания Суражской средней школы в 1954 г. Алексей поступил в Витебский государственный медицинский институт на лечебный факультет. На последних курсах работал фельдшером на станции скорой помощи в Витебске. Навсегда в памяти останутся годы учебы и однокурсники, среди которых Г. Плучков, М. Пяткевич, В. Кривенышев, Г. Козлов, В. Васильев, В. Держицкий, внесшие значительный вклад в здравоохранение Белорусской и других республик СССР.

С 1960 по 1962 г. А. Н. Никифоров работал хирургом Ляховичской районной больницы, исполнял обязанности главного врача, отвечал за онкологическую службу района.

С 1962 по 1965 г. Алексей Никифоров — аспирант кафедры общей хирургии Минского государственного медицинского института (МГМИ). Научным руководителем был Т. Е. Гнилорыбов, которого юбиляр всегда с почитанием и восторгом вспоминает: «Учитель — это не тот, кто учит, а тот

— у кого учатся». У него было особое отношение к аспирантам: обучал их писать доклады и статьи, проводить экспериментальные исследования, участвовать в конференциях, съездах, пленумах.

После окончания аспирантуры Алексей Никифоров в течение года работал врачом вивария в 3-й клинической больнице Минска, одновременно дежурил в хирургическом стационаре. После защиты кандидатской диссертации (тема «Сравнительные данные о применении лавсановой и капроновой сеток для аллопластики грыж») с 1966 г. А. Н. Никифоров — ассистент кафедры общей хирургии МГМИ.

Полученный во время работы с Т. Е. Гнилорыбовым опыт, приобретенные в клинике практические и научные навыки позволили Алексею Никифорову внести весомый вклад в детскую колопроктологию и гепатологию. Он основал школу детских проктологов, гепатологов (под его руководством защищено 2 докторские и 3 кандидатские диссертации).

С 1969 г. А. Н. Никифоров работал ассистентом на кафедре детской хирургии МГМИ (организована в 1969 г., зав. О. С. Мишарев). Основной задачей, стоявшей перед кафедрой, было создание полноценной клинической базы для оказания высококвалифицированной помощи детям и обучения студентов основам детской хирургии. Детский хирургический центр (ДХЦ) сегодня пользуется известностью не только в Минске, но и далеко за его пределами.

В 1986 г. Алексею Никифоровичу присвоено звание доцента, он избран на должность доцента кафедры детской хирургии. В 1995 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Хирургическое лечение болезни Гиршпрунга у детей», через год избран профессором кафедры детской хирургии БГМУ.

С 1995 по 2004 г. А. Н. Никифоров — главный хирург Министерства здравоохранения Республики Беларусь, руководитель ДХЦ. В практику были внедрены новые методы исследований, оригинальные операции у детей, в частности при болезни Гиршпрунга, хирургического лечения новорожденных с врожденными аноректальными пороками развития. Первым в республике он начал оперировать опухоли печени у детей. В 1998 г. выполнил первую аллопластику после тотального удаления толстой кишки, годом позже — первую лапароскопическую аппендэктомию. Неоднократно выезжал по линии санавиации во все точки страны для проведения экстренных операций. В 1999 г. впер-

вые в Беларуси не было отмечено смертей детей от острого аппендицита.

С 1997 г. по настоящее время Алексей Никифорович — председатель Совета по защите докторских диссертаций по детской хирургии. Активно участвует в общественной работе института, будучи заместителем декана педиатрического факультета по лечебной работе, он регулярно анализирует и организывает лечебную работу на кафедрах.

А. Н. Никифоров не только сохранил научные и педагогические традиции своего учителя Т. Е. Гнилорыбова, но и значительно развил их. Постоянно совершенствует учебный процесс, является автором 180 печатных работ, 2 учебных пособий, 4 рацпредложений, 2 патентов.

Алексей Никифорович — прекрасный клиницист, хирург, врач высшей категории, хорошо знающий другие дисциплины. Клинические разборы А. Н. Никифорова — уникальная школа клинического и педагогического мастерства. Стимулирует студентов и сотрудников развивать клиническое мышление, умение принимать решение у постели больного. На практических занятиях заставляет будущих врачей думать, самостоятельно находить ответы на вопросы, ставить для себя профессиональные рубежи и достигать их, за что студенты ему очень благодарны. Как чуткий психолог, он понимает душу, умеет поддержать и направить начинающего врача, молодого ученого.

И сегодня Алексей Никифорович активно участвует в лечебной работе: оперирует сложных больных, курирует и консультирует пациентов, участвует в консилиумах и клинических конференциях, пытается расширить клиническую базу кафедры, оперируя больных в РНПЦ детской онкологии и гематологии. Совместно с врачами он внедряет в практическое здравоохранение новые современные технологии, оптимизирующие лечебно-диагностический процесс.

Преданность науке, личное обаяние, общительность, умение оказать дружескую поддержку и помощь, высокая духовная культура А. Н. Никифорова снискали авторитет и уважение коллег, пациентов и искреннюю признательность многочисленных учеников.

Сотрудники кафедры детской хирургии БГМУ сердечно поздравляют Алексея Никифоровича со славным юбилеем, желают ему крепкого здоровья, благополучия, творческих успехов, оптимизма, достойных учеников и долгих лет активного труда!



А. В. СИКОРСКИЙ, С. Л. КАБАК, Е. И. ГУДКОВА

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА (к 90-летию образования)

Белорусский государственный медицинский университет

Белорусский (Минский) государственный медицинский университет (БГМУ) — старейшее высшее медицинское учреждение образования Республики Беларусь, основанное в 1921 г. как медицинский факультет Белорусского государственного университета. В настоящее время БГМУ — самый крупный медицинский вуз страны, в котором на лечебном, педиатрическом, стоматологическом, медико-профилактическом, военно-медицинском факультетах и медицинском факультете иностранных учащихся обучается более 6,5 тыс. отечественных и зарубежных студентов. В 2001 г. по результатам аттестации и аккредитации вуз получил статус профильного университета и звание ведущего вуза в национальной системе медицинского образования республики.

БГМУ располагает мощным интеллектуальным потенциалом для выполнения научно-исследовательской работы (НИР). На протяжении последних 10 лет в его штат входят четверть докторов и треть кандидатов наук, работающих в учреждениях, осуществляющих научную деятельность в системе Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Научные исследования в университете выполняются на кафедрах, а также в научных лабораториях и группах Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ), в которых работают как штатные научные работники, так и преподаватели кафедр.

Анализ изменений кадрового состава БГМУ за последние 20 лет свидетельствует о том, что на фоне увеличения абсолютного количества преподавателей (примерно на 40%), суммарное число докторов и кандидатов наук никогда не опускалось ниже 50% от общей численности профессорско-преподавательского состава (таблица). Эти цифры сопоставимы с данными об острепенности преподавателей Белорусского государственного университета — ведущего вуза в национальной системе образования.

В БГМУ проводят фундаментальные и прикладные научные исследования в области естественных и медицинских наук, осуществляют клиническую апробацию их результатов и готовят научных работников высшей квалификации (кандидатов и докторов наук). На долю фундаментальных научных исследований приходится около 34% от общего объема финансирования НИР. Результаты кафедральной НИР составляют основу монографий,

статей в журналах и сборниках работ, тезисов докладов. На протяжении уже более 10 лет один преподаватель в год публикует, в среднем, две работы (статья и тезисы доклада), как и сотрудники научных организаций медико-биологического отделения НАН Беларуси, которые при этом в рамках своих должностных обязанностей не занимаются ни педагогической, ни лечебной работой.

Результаты научных исследований, выполняемых сотрудниками университета, находят применение в практическом здравоохранении: оформляются заявки на изобретения и рационализаторские предложения (по 30 заявок ежегодно); разрабатываются опытные образцы приборов, аппаратов, инструментов, наборов диагностических тестов; создаются и утверждаются инструкции на новые методы диагностики, лечения, реабилитации и профилактики заболеваний; проводятся конференции, рабочие семинары; полученные результаты НИР включены в лекции и лабораторные занятия со студентами. Каждый год на базе БГМУ проходят около 50 научных и научно-практических мероприятий городского, областного, республиканского и международного уровня. Университет издает два журнала — «Медицинский журнал» (главный редактор — профессор Т. Н. Войтович) и «Военная медицина» (главный редактор — профессор С. Н. Шнитко). Все статьи можно свободно найти в интернете.

Основные направления научной деятельности БГМУ соответствуют профилю подготовки врачей на лечебном, педиатрическом, стоматологическом, медико-профилактическом и военно-медицинском факультетах. Они охватывают широкий круг научных проблем клиники внутренних и хирургических болезней, педиатрии, стоматологии, профилактической медицины, охраны окружающей среды и военно-медицинского дела. Перечисленные направления НИР соответствуют приоритетам научной деятельности в Республике Беларусь на 2011—2015 г. (Указ Президента Республики Беларусь № 378 от 22 июня 2010 г. «Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения, лекарственных и иммунобиологических препаратов, клеточных и молекулярно-биологических технологий»).

В БГМУ исторически сложился десяток научно-педагогических школ: морфологическая, хирургическая, педиатрическая, фармакологическая, школа общей и биологической химии, патологоанатомов, стоматологов и челюстно-лицевых хирургов, микробиологов и иммунологов, инфекционистов. Представители этих школ вносят существенный вклад в развитие и совершенствование педагогического процесса в других учебных и научных учреждениях республики.

На рубеже веков ряд сотрудников были удостоены Государственной премии Республики Беларусь, получили звание «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь» или были избраны в состав НАН Беларуси.

Лауреатом Государственной премии Республики Беларусь в 1998 г. стала Т. С. Морозкина (цикл работ «Решение проблемы повышения эффективности лечения онкологических больных путем разработки и внедрения в клиническую практику новых способов лучевой терапии»); в 2000 г. — Т. А. Бирич и Е. В. Барковский (цикл работ «Механизмы развития, методы

Профессорско-преподавательский состав БГМУ

Год	Доктора наук		Кандидаты наук		Без степени		Всего ...
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1990	64	10	340	51	264	39	668
1995	75	10	386	53	268	37	729
2000	85	11	381	51	279	37	745
2005	90	11	426	50	335	39	851
2010	88	8	467	44	498	47	1053

и средства лечения глаукомы, катаракты, фотоповреждений сетчатки глаза»; в 2005 г. — С. И. Третьяк, А. В. Прохоров, В. А. Горанов, А. С. Леонтьук и В. В. Руденок (работа «Новый метод хирургического лечения инсулинзависимого сахарного диабета путем ксенотрансплантации островковых клеток в сосудистое русло реципиента (экспериментально-клиническое исследование)»).

Звание «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь» в 1996 г. получил профессор Ф. В. Олешкевич, в 1997 г. — профессора О. П. Чудаков, Е. Д. Черствый, Н. З. Ягвдик и Г. Ф. Пучков, в 1999 г. — профессор В. К. Кухта, в 2002 г. — профессор А. В. Сукало, в 2008 г. — профессор С. И. Третьяк.

Членами-корреспондентами НАН Беларуси были избраны профессор Ф. И. Висмонт (2004), Ю. Е. Демидчик и А. В. Сукало (2009).

Стипендии Президента Республики Беларусь талантливым молодым ученым получали и получают: А. М. Лукьянов, В. Е. Палок, Е. А. Григоренко (2011); О. А. Скугаревский, А. В. Бутвиловский, А. Н. Доста, Д. Н. Наумович (2010); О. В. Петракова, С. П. Рубникович (2009); С. С. Наумович, А. Л. Барабанов, В. Г. Богдан, И. Л. Котович, С. В. Шахрай (2008); С. А. Алексеев, Э. А. Доценко, С. А. Игумнов, Н. А. Бизунок, А. В. Борисов, А. И. Лемешевский, А. С. Портянко, В. Я. Хрыщанович (2007).

Персональные надбавки за выдающийся вклад в социально-экономическое развитие республики по разделу «наука» в 2008 г. установлены профессорам Л. Н. Марченко и А. В. Строчкому.

В университете постоянно ведется системная подготовка научных работников высшей квалификации. С 2001 по 2010 г. соискателями и аспирантами БГМУ было защищено 34 докторских и 279 кандидатских диссертаций (значительная часть — аспирантами). За 10 лет аспирантуру окончили 148 человек (117 — очная форма, 31 — заочная); 35 (24%) аспирантов защитили диссертацию до окончания срока обучения. В последние годы досрочно защитили диссертацию М. Л. Лапотко, А. Р. Ромбальская, К. М. Галарса-Мальдонадо, Г. Н. Романов, Е. А. Третьякович, А. Е. Киселева, А. В. Бутвиловский. Большинство остальных аспирантов (в разные годы от 60 до 80%) прошли предварительную экспертизу работы в период обучения. Например, в 2010 г. из 14 очных аспирантов 3 человека досрочно защитили диссертацию, а еще 8 аспирантов прошли предварительную экспертизу (эффективность подготовки в аспирантуре составила 79%). К июню 2011 г. уже 9 аспирантов из выпуска 2010 г. успешно защитили диссертации.

С 2010 г. в университете реализуется международный проект, не имеющий аналогов в республике, по обучению сотрудников БГМУ в аспирантуре Каролинского института (Стокгольм, Швеция). Участвующие в проекте аспиранты выполняют диссертационные исследования в области патологической анатомии (А. Межеевский), эпидемиологии неинфекционных заболеваний (А. Пыко), стоматологии (А. Витт) и ревматологии (А. Харламова). По взаимной договоренности часть научного исследования они выполняют в Беларуси и обязуются после защиты диссертации продолжить педагогическую и научно-исследовательскую работу в БГМУ.

На базе университета созданы (1995) и активно функционируют советы по защите диссертаций. С 1995 по 2000 г. при Минском государственном медицинском институте функционировало 8 таких советов по 24 специальностям. За 5 лет в них было защищено 177 кандидатских и 34 докторские диссертации. Первую докторскую диссертацию в 1995 г. защитил А. В. Сукало (педиатрия). В последующем из числа сотрудников университета в советах при МГМИ диссертации защищали: Ю. К. Малевич и Г. А. Лукашевич (1996; акушерство и гинекология), В. В. Дмитриев (1997; педиатрия); Т. Н. Терехова (1999; стоматология); И. А. Карпов (2000; инфекционные болезни), Б. А. Слукса (2000; гистология, цитология, эмбриология); Л. Н. Дедова (2000; стоматология).

С 2001 по 2005 г. при БГМУ функционировало 9 советов по 23 специальностям. Было защищено 202 кандидатские и 36 докторских диссертаций. Среди них сотрудники университета:

С. А. Наумович (2001; стоматология); В. В. Руденок (2002; гистология, цитология, клеточная биология), Л. Ф. Можейко (2002; акушерство и гинекология), М. К. Кевра (2004; фармакология, клиническая фармакология), И. И. Гунько (2004; стоматология).

С 2006 по 2010 г. при БГМУ свою деятельность осуществляли 10 советов по защите диссертаций по 22 специальностям. За этот период в них 301 человек защитил кандидатскую диссертацию и еще 31 — докторскую. В том числе сотрудники университета: 2005 г. — И. В. Токаревич (стоматология), Ю. К. Абаев (детская хирургия); 2007 г. — В. Н. Сидоренко (акушерство и гинекология), В. С. Кипель (хирургия), С. А. Жидков (хирургия), В. И. Аверин (детская хирургия); 2008 г. — С. В. Губкин (внутренние болезни), О. А. Скугаревский (психиатрия); 2010 г. — А. М. Лукьянов (кожные и венерические болезни); 2011 г. — А. А. Татур (хирургия).

За 15 лет общее количество защищенных кандидатских диссертаций увеличилось почти в 2 раза, тогда как число докторских диссертаций осталось практически на том же уровне. Ряд сотрудников университета награждены почетной грамотой Высшей аттестационной комиссии (ВАК): Ф. И. Висмонт, Т. Н. Войтович, Г. И. Герасимович, Ю. Е. Демидчик, С. Л. Кабак, Г. И. Кравцова, А. С. Ластовка, С. И. Леонович, Э. М. Мельниченко, Н. П. Митьковская, Т. С. Морозкина, С. А. Наумович, М. К. Недзьведь, Л. А. Олешкевич, Ф. В. Олешкевич, Г. Ф. Пучков, А. В. Сикорский, Н. Ф. Сорока, А. Д. Таганович, С. И. Третьяк, Н. Е. Филипович, Е. Д. Черствый, О. П. Чудаков.

В соответствии с решениями I Съезда ученых Республики Беларусь, начиная с 2009 г., ВАК Республики Беларусь ежегодно проводит конкурс на лучшую диссертацию года. Лауреатом конкурса в 2009 г. стала О. А. Юдина, защитившая диссертацию на тему «Морфологическая и клиническая характеристика малых аномалий сердца» (14.00.15 — патологическая анатомия, 14.00.06 — кардиология). Научные руководители д.м.н., профессора Е. Д. Черствый, Е. Л. Трисветова. В 2010 г. лучшей диссертацией признана работа И. А. Варонько «Реактивные хлимиодиоиндуцированные артропатии: диагностика, варианты течения, дифференцированная терапия» (14.01.22 — ревматология). Научный руководитель д.м.н., профессор Н. Ф. Сорока.

В разные годы стипендии Президента Республики Беларусь получали следующие аспиранты: В. В. Хрусталева (2011; кафедра общей химии) и Д. А. Ключко (2011; кафедра военно-полевой хирургии), Е. А. Черноус (2010; кафедра биологии), А. П. Трухан (2010; кафедра военно-полевой хирургии), Е. В. Новикова (2010; кафедра акушерства и гинекологии), Н. Н. Рубахова (2009; кафедра акушерства и гинекологии), С. Н. Козарезов (2009; 2-я кафедра детских болезней), И. В. Патеюк (2009; 3-я кафедра внутренних болезней).

Штат преподавателей и научных сотрудников БГМУ традиционно формируется из выпускников, которые в годы учебы активно занимались научно-исследовательской работой.

Студенческое научное общество (СНО) было создано в 1946 г. на базе 13 студенческих научных кружков, объединивших 211 человек. В настоящее время более 3000 студентов (свыше 50% от всех зачисленных в вуз) участвуют во всех формах НИР. Билет № 1 члена СНО получил в свое время Н. Е. Савченко, который в последующем был министром здравоохранения, академиком АН БССР, профессором, заведующим кафедрой урологии Минского государственного медицинского института. Еще двое активных участников СНО становились министрами здравоохранения — В. С. Улащик и И. Б. Зеленкевич.

Первым научным руководителем СНО был академик АН БССР, заведующий кафедрой нормальной анатомии профессор Д. М. Голуб, с 1999 по 2010 г. общество возглавил его ученик, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии А. С. Леонтьук; в настоящее время — лауреат Государственной премии Республики Беларусь, заведующий кафедрой общей химии, профессор Е. В. Барковский — в прошлом активный член СНО.

С 1946 г. в университете ежегодно проходит студенческая научная конференция (на протяжении последних 20 лет участвуют за-

рубежные гости). С каждым годом увеличивается число секций и количество участников. В рамках 65-й научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию БГМУ, была организована работа 87 секций, на которых заслушаны доклады от 1200 авторов. В конференции участвовали 65 представителей других медицинских вузов Беларуси, России, Молдовы и Казахстана. Гости конференции сделали 42 научных доклада. В этом году секция конференции «Радиационная медицина и экология» была посвящена 25-летию аварии на Чернобыльской АЭС.

Студенты БГМУ активно участвуют в научных конференциях в других городах республики и странах СНГ (в ведущих медицинских университетах России и Украины), а также в Республиканском конкурсе научных работ студентов вузов Республики Беларусь. Количество студентов БГМУ — участников медицинской секции конкурса всегда превосходит число представителей других медицинских высших заведений.

Работы студентов БГМУ неизменно получают высокую оценку жюри. По результатам конкурса 2010 г., 47 работ, представленных мединститетом, и 51 работа из БГУ получили первую категорию (следует учесть, что в БГУ обучается в несколько раз больше студентов, чем в БГМУ).

С 2004 г. из научных работ, получивших первую категорию, определяются лучшие, их авторам присваивается звание «Лауреат конкурса»: А. В. Бутвиловский (2004); Т. В. Пинчук и Е. В. Солдод (2005); А. Г. Беловешкин, А. Р. Жабинская и О. А. Новаковская (2006); А. Ф. Висмонт, Т. И. Гунько, А. В. Ланевич, Е. В. Солдод и В. В. Хрусталева (2007); Ю. И. Линник, М. В. Малькевич и М. В. Пучинская (2008); А. В. Давыдов, Н. С. Кабак, В. И. Кириллова, Е. О. Полякова и И. Б. Потепенко (2009); М. В. Пучинская, Р. В. Фарнин, А. Ю. Шакун и С. Н. Шубина (2010).

После окончания университета 5 лауреатов конкурса студенческих научных работ поступили в аспирантуру (А. В. Бутвиловский, А. Г. Беловешкин, А. Ф. Висмонт, Т. И. Гунько, В. В. Хрусталева). А. В. Бутвиловский успешно защитил кандидатскую диссертацию, запланировал и в настоящее время выполняет диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

В разные годы Министерством образования Республики Беларусь за подготовку научных работ студентов, ставших лауреатами конкурса или получивших первую категорию, поощрены М. В. Чичко, В. Э. Бутвиловский и А. И. Кубарко.

Студенты БГМУ неоднократно становились победителями Международных студенческих олимпиад по стоматологии и хирургии (Смоленск, Москва), признавались победителями открытого конкурса на лучшую работу по естественным, техническим и гуманитарным наукам, организованного Министерством образования и науки России. В 2009 г. дипломом открытого конкурса была награждена Ю. А. Котова, в 2007 г. медаль «За лучшую научную работу» получил А. Ф. Висмонт. В 2009 г. лауреатами премии имени В. Ф. Купревича, присужденной в честь 80-летия НАН Беларуси, стали А. В. Бутвиловский и Н. С. Кабак. В университете ежегодно проводится 8 олимпиад: по общей стоматологии, ортодонтии, стоматологии детского возраста, терапевтической стоматологии, микробиологии, педиатрии, терапии и хирургии.

Студенты БГМУ также успешно принимают участие в международных олимпиадах. В 2009 г. стали победителями во Всероссийской межвузовской студенческой олимпиаде по технике хирургических операций (Москва), в которой участвовали представители 16 медицинских вузов России и Беларуси, демонстрировавшие мастерство в умении накладывать различные швы и вязать хирургические узлы (в 5 конкурсах завоевали 2 первых, 1 второе и 2 третьих места).

В 2010 г. состоялась VII Международная студенческая олимпиада БГМУ по ортопедической стоматологии, в которой приняли участие студенты из Московского государственного медицинского стоматологического университета, Киевского национального медицинского университета, Смоленской государственной медицинской академии и Витебского государственного медицинского университета. На базе 1-й кафедры терапевтической стоматологии университета состоялся региональный этап Международного конкурса CERAM X CASE CONTEST 2010/2011, организованного Представительством компании «Дентсплай» в Республике Беларусь.

В 2004 г. СНО университета было награждено поощрительной премией Специального фонда Президента Республики Беларусь по социальной поддержке одаренных учащихся и студентов.

Объем финансирования научных исследований, выполняемых в лабораториях и научных группах ЦНИЛ БГМУ, постоянно увеличивается. Только за последние 5 лет он возрос почти в 2 раза: с 1 768,3 млн руб. в 2005 г. до 3 646,4 млн руб. в 2010 г. За этот период общая сумма финансирования хоздоговорной тематики увеличилась на 36%. Анализ динамики финансирования по годам свидетельствует об увеличении его объема, прежде всего за счет роста количества выполняемых заданий.

На протяжении более 10 лет БГМУ, единственный вуз среди учреждений образования республики, являлся головной организацией, исполнителем работ по подпрограмме «Терапия» Государственной научно-технической программы «Лечебные и диагностические технологии» (научный руководитель профессор А. С. Федулов) и Государственной комплексной программы научных исследований «Современные технологии в медицине» (научный руководитель профессор С. Л. Кабак).

Университет располагает современным оборудованием: за счет средств, выделяемых Государственным комитетом по науке и технологиям на укрепление материально-технической базы научных учреждений республики, БГМУ только за последние 5 лет закуплено современное исследовательское оборудование на сумму более 1 млрд руб., в том числе лаборатории для молекулярно-биологических и морфологических исследований, комплекс оборудования для проведения биохимических и иммунологических методик, полианализатор физиологических реакций у экспериментальных животных (физиологическая платформа), микробиологический и гематологический анализаторы, программно-аппаратный комплекс для оценки метаболизма и тредбан для экспериментальных животных, проточный цитофлуориметр.

*Поздравляем всех сотрудников и студентов Белорусского государственного медицинского университета, а также всех его выпускников с юбилеем **ALMA MATER!***

© «Здравоохранение», 2011

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Компьютерная верстка: Наталья Гелжец

Подписано в печать с оригинал-макета 31.08.2011.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 8,0+1,0 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 7,44.

Уч.-изд. л. 10. Тираж 2218 экз. Зак.

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: 226-21-66, 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

Республиканское унитарное предприятие

«Издательство «Белорусский Дом печати»

ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.

Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.