



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№1/2011

Главный редактор  
Ю. К. АБАЕВ

**Редакционная коллегия:**

АРНАУТОВ О. В.  
БАРКОВСКИЙ Е. В.  
БЕЛЕЦКИЙ А. В.  
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.  
ВОРОБЕЙ А. В.  
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.  
ЖАРКО В. И.  
КАРПОВ И. А.  
КЕВРА М. К.  
КУБАРКО А. И.  
ЛОБКО П. И.  
МАНАК Н. А.  
ПОТАПНЕВ М. П.  
СМЫЧЕК В. Б.  
СОРОКА Н. Ф.  
СУКАЛО А. В.  
СУКОНКО О. Г.  
ТЕРНОВ В. И.  
ТИТОВ Л. П.  
УЛАЩИК В. С. (зам. гл. редактора)  
ФЕДОТОВА Л. А. (отв.секретарь)  
ХОЛОДОВА Е. А.  
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.  
ШОТТ А. В.

**Редакционный совет:**

ВАСИЛЬКОВ Н. А. (Гомель)  
ДЕЙКАЛО В. П. (Витебск)  
ДЕМИДЧИК Ю. Е. (Минск)  
ДЕРКАЧ Ю. Н. (Витебск)  
ЛИПНИЦКИЙ И. Э. (Минск)  
ЛОСИЦКИЙ И. Г. (Брест)  
ЛЫЗИКОВ А. Н. (Гомель)  
ПИНЕВИЧ Д. Л. (Минск)

СЕМЕНЕНЯ И. Н. (Минск)  
СИКОРСКИЙ А. В. (Минск)  
СНЕЖИЦКИЙ В. А. (Гродно)  
СТОЛЯРОВ А. Ю. (Минск)  
СТРИЖАК А. А. (Гродно)  
ХОДЖАЕВ В. А. (Минск)  
ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)  
ШРУБОВ В. И. (Могилев)



## СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Дорогие коллеги!



В новом году, как и ранее, мы будем стараться привлечь ваше внимание к «злободневным» проблемам медицины. Одна из них – болезни психосоматической природы. Как известно, все люди делятся на здоровых, больных и «практически» здоровых. Подавляющее большинство относится к последним. Больные психическими заболеваниями лечатся у психиатра. Все остальные врачи занимаются лечением телесных недугов. Однако если ни психическое, ни физическое состояние грубо не отклоняется от того, что принято считать нормой, человек становится обитателем «нейтральной полосы». К кому обратиться, если твое тело «практически здорово», но гнетущее чувство отсутствия полноты и радости жизни преследует и заставляет мучительно страдать? К кому обратиться, если на просьбу о помощи отвечают предложением «не брать в голову», а если уже взял, то «выбросить из головы»? Как получилось, что «нейтральная полоса» с ее огромным пограничным населением оказалась ничейной территорией, до которой ни профессиональным «психикам», ни «соматикам» нет дела?

Биологически ориентированная медицина достигла значительных успехов в лечении болезней человеческого организма, уйдя вперед, впрочем, не так уж далеко от ветеринарии. Целые поколения отечественных клиницистов, образованных в духе ортодоксального биологизма, были готовы к тому, чтобы лечить недуги организма человека, не делая разницы между болезнью и страданием. Соответственно этому подмена человеческой личности понятием организма сводила представление о причинах болезней к сфере соматического, а терапевтические возможности – исключительно к инструментально-фармакологическим манипуляциям. Нет ничего удивительного в том, что попытки внедрения идей психосоматической медицины в ее современном понимании в практику здравоохранения до сих пор не встречают поддержки среди врачей-интернистов. В то же время очевидно, что медицина, игнорирующая единство духа и тела, перестает быть наукой о болезнях человека и неизбежно теряет свое нравственное гуманистическое содержание. Робкие призывы «лечить больного, а не болезнь» время от времени раздавались в университетских аудиториях и раньше, однако только в последнее время отечественная медицина получила возможность повернуться лицом к научному изучению психо- и социогенетических аспектов представлений, сформулированных еще И. П. Павловым и Г. Селье. Физическое здоровье, обеспеченное стабильностью гомеостаза, через механизмы нейрогуморальной регуляции может нарушаться и в результате психических потрясений, точно так же, как кризисы социального бытия, опосредованные психикой и нервной системой, могут являться причинами телесных болезней.

Проблема состоит не только в том, что пациент остается один на один с чувством незащищенности, страха и отчаяния. Психологические фрустрации через механизмы стрессовых реакций приводят к развитию различных заболеваний, которые с полным основанием можно назвать социопсихосоматическими. Их перечень содержит десятки наименований, включая сердечно-сосудистые и онкологические, которые в настоящее время фигурируют в качестве основных причин смертности, ряд болезней кожи, пищеварительного тракта, неврозы, алкоголизм, наркомания и др.

Психосоматика является не столько новым разделом медицины или очередной модной теорией, сколько определенным взглядом на предмет ее деятельности, при котором основным объектом изучения становится человек в неповторимом единстве психологического своеобразия и конституциональной уникальности его организма. Разумеется, лечение этих «пограничных» больных требует новых подходов. Врачи-интернисты, зачастую имеющие одностороннее представление о причинах болезней, нередко оказываются беспомощными в этих случаях. С другой стороны, существующие психиатрические учреждения не могут обеспечить необходимых условий для оказания квалифицированной медицинской помощи пациентам с психосоматическими нарушениями. В итоге больной обречен нахождение по замкнутому кругу, что приводит к формированию терапевтически резистентных ипохондрических состояний. Ответственность за возрождение престижа традиционной медицины ложится, прежде всего, на врача и в этом отношении новаторские идеи психосоматической медицины могли бы сыграть позитивную роль. До тех пор пока это не произойдет, вряд ли удастся существенно изменить прогноз у данных больных.

Так нужна ли нам психосоматическая медицина? Хотелось бы узнать мнение клиницистов, сотрудников РНПЦ психического здоровья, организаторов здравоохранения. Ждем ваших откликов, статей и предложений (e-mail: [zdrav@tut.by](mailto:zdrav@tut.by)).

С уважением

Ю. К. Абаев

**Клиническая медицина**

<b>Матиевская Н. В., Цыркунов В. М., Савицкий С. Э., Кузнецов О. Е.</b> Состояние Т-системы лимфоцитов и содержание цитокинов у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС .....	4
<b>Шепелькевич А. П.</b> Особенности костного метаболизма у пациентов с диабетической остеоартропатией стоп .....	10
<b>Почепен О. Н.</b> Перекисное окисление липидов и окислительный стресс у пациентов с тяжелой термической травмой .....	19

**Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология**

<b>Зайцев Е. О.</b> Деятельность Всемирной организации здравоохранения в Беларуси .....	24
<b>Мишаева Н. П., Протас И. И., Игнатьев Г. М., Верещако Н. С., Дракина С. А., Володкович О. И., Семижон О. А., Яшкова С. Е., Стегний В. А.</b> Зараженность иксодовых клещей патогенными для человека возбудителями инфекций в Минске .....	26

**Лекции и обзоры**

<b>Абаев Ю. К.</b> Культура речи врача .....	30
<b>Сорока Н. Ф., Зыбалова Т. С.</b> Диагностика миокардитов .....	35
<b>Нечипоренко А. Н., Бут-Гусаим Л. С.</b> Беременность и роды как факторы риска развития недержания мочи при напряжении .....	40
<b>Василевский И. В.</b> Клинико-фармакологические подходы к уходу за кожей новорожденных и детей грудного возраста ....	46

**Обмен опытом**

<b>Козловский И. В.</b> Патология органов желудочно-кишечного тракта у пациентов с артериальной гипертензией .....	52
<b>Кузьмич Е. А., Змачинский В. А., Миланович Н. Ф., Новоселова Н. А.</b> Применение гемопоэтических факторов роста после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток .....	55
<b>Королик А. К., Кирковский В. В., Карчак Д. И.</b> Экстракорпоральная коррекция дислипидемии .....	60

**В помощь практическому врачу**

<b>Тарасик Л. В., Шорох Г. П., Шорох С. Г., Палеев С. А., Козик Ю. П., Якута И. С., Неверов П. С.</b> Полипозиционное применение препарата «Тахокомб» в хирургическом лечении панкреатогенных кровотечений .....	63
<b>Хурса Р. В., Месникова И. Л.</b> Клиническая эффективность тиотриазолина в комплексной амбулаторной терапии хронических форм ишемической болезни сердца .....	65

**Портрет современника**

Геннадий Ильич Лазюк — основатель медико-генетической службы в Беларуси .....	72
<b>Лазюк Г. И.</b> Становление медико-генетической службы в Беларуси .....	75

**Clinical Medicine**

<b>Matsieuskaya N. V., Tsyrkunov V. M., Savitskiy S. E., Kuznetsov O. E.</b> T-lymphocytes system and cytokines level in HIV/HCV coinfected patients
--

<b>Shepelkevich A. P.</b> Specific features of bone metabolism in patients with diabetic osteoarthropathy of foot
---

<b>Potchepen O. N.</b> Lipid peroxidation and oxidation stress in patients with severe thermal traumas
--

**Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology**

<b>Zaitsev Ye. O.</b> World Health Organization activities in Belarus
---

<b>Mishaeva N. P., Protas I. I., Ignatiev G. M., Vereshchako N. S., Drakina S. A., Volodkovich O. I., Semizhon O. A., Yashkova S. E., Stegny V. A.</b> Contamination of izodidodea with pathogenic for humans agents causing infections in Minsk
--

**Lectures and Reviews**

<b>Abaev Yu. K.</b> Culture of doctor's speaking and writing
<b>Soroka N. F., Zybalova T. S.</b> Myocarditis diagnosis
<b>Nechiporenko A. N., But-Gusaim L. S.</b> Pregnancy and delivery as risk factors of incontinence

<b>Vasilevsky I. V.</b> Clinical and pharmacological approaches to newborn's and infant's skin care
---

**Sharing Experience**

<b>Kozlovsky I. V.</b> Gastrointestinal tract condition in hypertensive patients
<b>Kuzmich E. A., Zmachinsky V. A., Milanovich N. F., Novosyolova N. A.</b> Administration of hemopoietic growth factors after high-dose chemotherapy accompanied by autologous hemopoietic cells transplantation
<b>Korolik A. K., Kirkovsky V. V., Karchak D. I.</b> Extracorporeal correction of dislipidemia

**Help to Practitioner**

<b>Tarasik L. V., Shorokh G. P., Shorokh S. G., Paleyev S. A., Kozik Yu. P., Yakuta I. S., Neverov P. S.</b> Polyposition appliance of Takhocomb in surgical management of pancreaticogenic bleedings
---

<b>Khursa R. V., Mesnikova I. L.</b> Clinical efficiency of Thiotriazoline appliance for complex out-of-hospital therapy of coronary disease chronic forms
--

**Portrait of Contemporary**

Gennady Lazuyk as medical-and-genetic service founder in Belarus
--

<b>Lazuyk G. I.</b> Development of medical-and-genetic service in Belarus
---



Н. В. МАТИЕВСКАЯ, В. М. ЦЫРКУНОВ,  
С. Э. САВИЦКИЙ, О. Е. КУЗНЕЦОВ

## СОСТОЯНИЕ Т-СИСТЕМЫ ЛИМФОЦИТОВ И СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС

Гродненский государственный медицинский университет,  
Гродненская областная клиническая больница

**Цель исследования.** Изучить особенности Т-системы лимфоцитов и цитокинов при коинфекции ВИЧ/ВГС в зависимости от клинической и иммунологической стадии ВИЧ-инфекции.

**Материал и методы.** Изучены особенности клеточно-иммунитета и цитокинового статуса при коинфекции ВИЧ/ВГС в зависимости от клинической иммунологической стадии ВИЧ-инфекции. Исследованы уровни интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10,  $\alpha$ -ФНО,  $\gamma$ -ИФН), а также Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ в крови у больных в 4 группах: 1-я группа — 33 больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС, I-я и II-я клиническая стадия ВИЧ-инфекции; 2-я — 10 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, имеющих III и IV клиническую стадию ВИЧ-инфекции; 3-я — 20 больных с ВИЧ-инфекцией; 4-я группа — 25 пациентов с ВГС-инфекцией. Определение цитокинов проводили методом ИФА («DRG International, Inc.», США), субпопуляций Т-лимфоцитов — на проточном цитофлюориметре («Becton Dickinson», США).

В группе больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС на I и II клинической стадии ВИЧ-инфекции отмечена гиперстимуляция иммунной системы, проявляющаяся более высоким по сравнению с моноинфекцией ВГС уровнем провоспалительных цитокинов, участвующих как в неспецифическом иммунном ответе (ИЛ-8), так и в ИО Th1-типа (ИЛ-2 и  $\gamma$ -ИФН) и Th2-типа (ИЛ-8), что позволяет обеспечить более сильный иммунологический контроль над ВГС-инфекцией, но в то же время приводит к быстрому истощению клеточного звена ИО на III и IV стадии ВИЧ-инфекции и активации системного воспалительного ответа за счет присоединения оппортунистических инфекций.

**Заключение.** Можно предположить, что противовирусная терапия ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных на I и II клинической стадии ВИЧ будет целесообразной и эффективной.

**Ключевые слова:** ВИЧ, ВГС, коинфекция, иммунный ответ, цитокины, взаимосвязь.

Известно, что иммунный ответ (ИО) при ВИЧ-инфекции и при ВГС-инфекции характеризуется разной направленностью защитных механизмов. Так, при ВИЧ-инфекции ИО развивается преимущественно по гуморальному типу, что проявляется активацией факторов типа Th2, продукцией цитокинов, активизирующими и осуществляющими данный тип ИО, в то время как при хронической ВГС-инфекциии ИО реализуется преимущественно по клеточному типу с активацией типа Th1 [1].

Данные многих исследований свидетельствуют, что коинфекция ВИЧ/ВГС является качественно новым состоянием, которое отличается от такого любого из ее составляющей моноинфекции [2]. Считается, что нарушения в ИО на ВГС при коинфекциии ВИЧ/ВГС при-

водят к следующим последствиям: ускорению прогрессирования ВГС-инфекции в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК); увеличению частоты «печеночных» причин смерти; снижению частоты ответа на антивирусную терапию ВГС-инфекции [3].

Особенности ИО при коинфекциии ВИЧ/ВГС связывают с развитием генерализованного иммунодефицита (ИД), обусловленного ВИЧ-инфекцией и приводящего к потере иммунологического контроля над ВГС-инфекцией [2—4].

Результаты предыдущих исследований продемонстрировали, что у части больных с коинфекцией действительно происходит ускорение темпов поражения печени, формирование цирроза печени, отмечается высокая частота «печеночных» причин смерти [5]. В то же время у ряда ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдалась слабовыраженная клинико-биохимическая и морфологическая активность поражения печени [6]. На основании данных наблюдений можно предположить, что существует несколько вариантов ИО при коинфекциии ВИЧ/ВГС, в результате чего формируются разные типы поражения печени. В связи с этим необходим дифференцированный подход к интерпретации результатов как иммунологических, так и морфологических исследований у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС. Известно, что хронический гепатит С (ХГС) сам по себе является иммуносупрессивным фактором и модулирует состояние хронического иммунодефицита (ИД). Однако ИД при ХГС прогрессирует значительно более медленными темпами по сравнению с ИД при ВИЧ-инфекциии [7]. В связи с этим было высказано предположение, что ИО при коинфекциии ВИЧ/ВГС зависит как минимум от стадии ВИЧ-инфекции, а также других причин, приводящих к поражению печени.

Цель исследования состояла в изучении особенностей Т-системы лимфоцитов и цитокинов (интерлейкинов 2, 4, 6, 8, 10,  $\gamma$ -интерферона,  $\alpha$ -фактора некроза опухоли) при коинфекциии ВИЧ/ВГС в зависимости от клинической и иммунологической стадии ВИЧ-инфекции.

### М а т е р и а л и м е т о д ы

Исследование уровней цитокинов, участвующих в реализации неспецифического, клеточного (Th1-тип) и гуморального (Th2-тип) ИО, и показателей лимфоцитов CD4+ и CD8+ выполнено в 4 группах пациентов. В 1-ю группу вошло 33 пациента с коинфекцией ВИЧ/ВГС, у которых установлена I или II клиническая стадия ВИЧ-инфекции и отсутствовали клинико-лабораторные признаки оппортунистических инфекций, во 2-ю группу — 10 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, имеющих III или IV клиническую стадию ВИЧ-инфекции, в 3-ю группу — 20 больных с ВИЧ-инфекцией (I или II клиническая стадия) без ВГС-инфекции, в 4-ю группу — 25 пациентов с ВГС-инфекцией (моноинфекция, ХГС). Для определения клинической стадии ВИЧ

использовали классификацию ВОЗ (2006) [8]. Группу контроля составили 20 здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин). ВИЧ-инфицированные пациенты, включенные в исследование, на момент забора крови не получали антиретровирусную терапию. ВГС-инфекция у всех пациентов диагностирована в виде ХГС умеренной активности по критериям клинических протоколов.

Исследовали уровни следующих цитокинов: интерлейкин-2 (ИЛ-2), ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10,  $\alpha$ -фактор некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО), гамма-интерферон ( $\gamma$ -ИФН), а также показатели Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+. Определение цитокинов проводили методом ИФА (реактивы компании «DRG International, Inc.», США) с использованием автоматического фотометра для микропланшетов с длиной волны 450 нм. Для определения субпопуляций Т-лимфоцитов применяли наборы моноклональных антител CD3+ (Т-лимфоциты); CD3+CD4+ (T-хелперы); CD3+CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты) с двойной меткой («Simultest IMK-Lymphocyte», США). Исследование проводили на проточном цитофлюориметре «Becton Dickinson» («Becton Dickinson», США) согласно инструкции изготовителя.

Все больные обследованы на серологические маркеры HBV и ВГС (ИФА). РНК и генотип ВГС (ПЦР) определяли с использованием тест-систем «Амплисенс» (Россия). Диагноз ВИЧ-инфекции верифицирован определением антител к ВИЧ методом ИФА и иммуноблотинга.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием пакета STATISTICA 5.5.

### Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в 1-ю и 4-ю группу входили пациенты более старшего возраста, в 3-ю — младшего. В 1-й группе распределение пациентов по полу было приблизительно одинаковым, в то время как во 2-й группе преобладали мужчины ( $P<0,05$ ). Существенные различия по полу выявлены также в группах с моноинфекциами ВИЧ и ВГС, причем в 3-й группе значительно преобладали женщины, а в 4-й — мужчины. Преобладание женщин в 3-й группе можно объяснить тем, что в эту группу были включены паци-

енты, инфицированные ВИЧ половым путем, который в последние годы все чаще отмечается в Республике Беларусь, причем в основном среди женщин молодого возраста. В группах лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС (1-я и 2-я группы) отмечена значительная частота передачи ВИЧ при внутривенном введении наркогепараторов.

Как видно из табл. 1, наиболее высокая частота 1-го генотипа ВГС отмечена в 1-й группе больных, во 2-й и 4-й группе преобладали больные с генотипом 3a. Показатель АЛТ был наиболее высоким в группе лиц с моноинфекцией ВГС, при этом различия в 1-й и 4-й группе были достоверные, что подтверждает данные о более низкой биохимической активности гепатита при коинфекции ВИЧ/ВГС [8]. В 3-й группе пациентов показатель АЛТ был наименее высоким.

Одновременное инфицирование ВИЧ и ВГС (коинфекция) зарегистрировано у 16 (48,5%) пациентов в 1-й группе и 3 (30%) — во 2-й. Присоединение ВИЧ-инфекции на фоне имеющейся хронической ВГС-инфекции (суперинфекция ВИЧ) было установлено у 14 (42,4%) пациентов 1-й группы и у 6 (60%) — 2-й. Суперинфекцию ВГС на фоне ВИЧ-инфекции отметили 2 пациента из 1-й группы.

Показатели Т-системы лимфоцитов представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, наиболее высокие уровни лимфоцитов CD4+ выявлены у больных с хронической ВГС-моноинфекцией. В группе лиц с ВИЧ-инфекцией данный показатель был достоверно ниже аналогичного показателя в 4-й группе, однако значительное его снижение зафиксировано у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС и особенно во 2-й группе, в которую входили больные с III или IV клинической стадией ВИЧ-инфекции. Данный факт является закономерным, так как лимфоцит CD4+ представляет для ВИЧ иммунологическую клетку-мишень. В 1-й группе больных отмечены достоверные различия показателя лимфоцитов CD4+ при сравнении с группой лиц с моноинфекцией ВГС, а также с 3-й группой пациентов без коинфекции ВГС. Достоверно более низкие уровни лимфоцитов CD4+ в обеих группах лиц с коинфекцией по сравнению с таковыми при ВИЧ-моноинфекциии свидетельствуют о более выраженных темпах разви-

Таблица 1

### Характеристика наблюдаемых пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Возраст, лет	33,0±7,3***	31,8±1,3	29,0±7,7****,*	34,4±8,1***
Мужчины	16 (48,5%)**	9 (90%)*****	3 (15%) ****	16 (64%)****
Женщины	17 (51,5%)**	1 (10%)*****	17 (85%) ****	9 (36%)****
Потребители инъекционных наркотиков	21 (63,6%)	9 (90%)	0	0
1-й генотип ВГС	19 (57,5%)	1 (10%)	0	9(36%)
Не 1-й генотип ВГС	14 (42,5%)	6 (60%)	0	11(44%)
АЛТ, ЕД/л	92,8±72,0****	85,3±38,7***	26±13,7**	106±54,7*
CD4+, более 200 кл./мкл	9 (27,3)**	7(70%)*****	3 (15%)**	

Здесь и в табл. 2, 3

\* Различия достоверны по сравнению с показателями в 1-й группе,  $P<0,05$ .

\*\* Различия достоверны по сравнению с показателями во 2-й группе,  $P<0,05$ .

\*\*\* Различия достоверны по сравнению с показателями в 3-й группе,  $P<0,05$ .

\*\*\*\* Различия достоверны по сравнению с показателями в 4-й группе,  $P<0,05$ .

Таблица 2

Содержания лимфоцитов CD4+ и CD8+ у пациентов разных групп (mean $\pm$ SD)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
CD4+, %	20,1 $\pm$ 8,3*****	13,6 $\pm$ 8*****	25,5 $\pm$ 9,5*****	44,4 $\pm$ 6*****
CD4+, кл./мкл	322,6 $\pm$ 218,1*****	212,8 $\pm$ 135,4*****	451,1 $\pm$ 247,6 *****	673,2 $\pm$ 280,1*****
CD8+, %	76,7 $\pm$ 130,1****	60,1 $\pm$ 8,6*****	51,3 $\pm$ 12,6*****	28,4 $\pm$ 4,7*****
CD8+, кл./мкл	850,7 $\pm$ 473,7****	834,1 $\pm$ 439,1****	875,0 $\pm$ 366,2****	450,3 $\pm$ 264,7*****
ИРИ	0,4 $\pm$ 0,3*****	0,2 $\pm$ 0,1*****	0,58 $\pm$ 0,35*****	1,6 $\pm$ 0,3*****

Примечание. ИРИ — иммунорегуляторный индекс — соотношение CD4+/CD8+.

тия иммunoсупрессии при коинфекции и негативном влиянии ВГС на течение ВИЧ-инфекции.

Наиболее высокий уровень лимфоцитов CD8+ выявлен в 1-й группе (коинфекция ВИЧ/ВГС), в то время как самый низкий — в 4-й группе (моноинфекция ВГС). Характерно, что относительный показатель лимфоцитов CD8+ был статистически достоверно ниже у больных 2-й группы по сравнению с таковым при моноинфекциии ВИЧ, что также представляется закономерным, так как еще в первые годы изучения ВИЧ была доказана важная роль лимфоцитов CD8+ в контроле над ВИЧ. Было установлено, что высокий уровень лимфоцитов CD8+ зафиксирован у ВИЧ-инфицированных в стадии асимптомной инфекции (АИ) и при отсутствии прогрессирования инфекции [3].

Самый низкий показатель лимфоцитов CD8+ отмечен при ХГС. Было показано, что ХГС прогрессирует в присутствии специфических ЦТЛ, что связывается с нарушением функции лимфоцитов CD8+ при осуществлении эффекторного ответа. Известно, что одним из механизмов нарушения ИО при хронической ВГС-инфекции является нарушение пролиферации ВГС-специфических лимфоцитов CD8+ и снижение синтеза ими  $\gamma$ -ИФН [9].

Показатели уровней цитокинов, участвующих в клеточном и гуморальном ИО, представлены в табл. 3.

К основным провоспалительным цитокинам, участвующим в реализации ИО Th1-типа или клеточного типа, относят ИЛ-2,  $\gamma$ -ИФН и  $\alpha$ -ФНО [9, 10].

ИЛ-2 синтезируется активированными лимфоцитами CD4+, способствует дифференцировке и созреванию Th1 и естественных киллеров (ЕК), участвует в реализации цитотоксического клеточного ответа (ЦКО), стимулирует пролиферацию и рост Т-лимфоцитов, цитотоксичность ЕК.

Как видно из табл. 3, во всех группах пациентов, кроме 2-й, выявлено повышение уровня ИЛ-2 по сравнению с контролем. Однако наиболее значимое увеличение показателя зафиксировано в 1-й группе (ВИЧ/ВГС), в которой уровень ИЛ-2 был достоверно выше по сравнению с показателями в 4-й группе больных. Полученные результаты указывают на более выраженную активность Th1 у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС на ранних стадиях ВИЧ-инфекции по сравнению с таковой при хронической ВГС-моноинфекции.

$\gamma$ -ИФН является истинным лимфокином, продуцируемым активированными Т-лимфоцитами и ЕК, обладает выраженной противовирусной активностью и иммуномодулирующими свойствами.  $\gamma$ -ИФН стимули-

рует ИО Th1-типа, способствует дифференцировке и созреванию лимфоцитов CD8+, реализующих эффекторный ответ на ВГС. Установлено, что  $\gamma$ -ИФН способен быстро ингибировать репликацию ВГС в клетках, снижать уровень вирусной нагрузки ВГС, приводить к эрадикации вируса, не вызывая при этом лизис гепатоцитов и других ВГС-инфицированных клеток (нецитолитический механизм). В настоящее время одним из основных механизмов, обеспечивающих хроническую персистенцию ВГС, считают нарушение дифференцировки и регуляции лимфоцитов CD8+, приводящее к снижению синтеза  $\gamma$ -ИФН, что проявляется слабым ИО Th1-типа, приводящим к индукции апоптоза и ингибированию нецитолитического механизма устраниния ВГС [9]. При прогрессировании ВИЧ-инфекции также доказано снижение синтеза  $\gamma$ -ИФН активированными Т-лимфоцитами [11].

Наиболее высокий уровень  $\gamma$ -ИФН был обнаружен у больных с хронической коинфекцией ВИЧ/ВГС на I и II клинической стадии ВИЧ. Интересным является факт, что у больных 1-й группы уровень  $\gamma$ -ИФН был достоверно выше как при моноинфекциии ВГС, так и при моноинфекциии ВИЧ ( $P<0,05$ ). Данная закономерность также свидетельствует в пользу более выраженного ИО типа Th1 у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС на I и II клинической стадии ВИЧ по сравнению с таковым при моноинфекциии ВГС. В то же время у больных 2-й группы не обнаружено повышения уровня  $\gamma$ -ИФН по сравнению с контролем. Можно предположить, что при прогрессировании ИД при коинфекциии отмечается быстрое истощение факторов клеточного иммунитета, в том числе и продукции  $\gamma$ -ИФН. Интересно, что в 3-й группе больных (ВИЧ) также не отмечено достоверного увеличения уровня  $\gamma$ -ИФН по сравнению с контролем, в то же время обнаружено достоверное различие показателей в 1-й и 3-й группах больных ( $P<0,05$ ), что можно связать с отсутствием влияния ВГС в 3-й группе пациентов.

Отмечена прямая коррелятивная связь (корреляция Спирмена) между показателями ИЛ-2 и  $\gamma$ -ИФН во всех группах пациентов (в 1-й группе  $R=0,4$ ,  $P<0,05$ ; в 3-й —  $R=0,6$ ,  $P<0,04$ ; в 4-й —  $R=0,5$ ,  $P<0,02$ ). Отсутствие коррелятивной связи между уровнями ИЛ-2 и  $\gamma$ -ИФН во 2-й группе пациентов свидетельствует о дисрегуляции клеточных механизмов ИО на III и IV клинической стадии ВИЧ-инфекции.

Таким образом, можно предположить, что у коинфицированных больных с отсутствием клинически манифестирующего ИД иммунологический контроль ВГС-ин-

фекции осуществляется наиболее эффективным образом с повышением синтеза  $\gamma$ -ИФН ВГС-специфическими цитотоксическими лимфоцитами CD8+.

$\alpha$ -ФНО — индуктор локального воспаления, активирует макрофаги и продукцию нитрата азота.  $\alpha$ -ФНО является активным участником защиты против ВГС-инфекции как на стадии неспецифического ИО, так и при адаптивном иммунном ответе как цитокин, синтезируемый ЕК, лимфоцитами ЕК-Т Th1-типа. Наряду с  $\gamma$ -ИФН  $\alpha$ -ФНО участвует в нецитолитическом ИО, который приводит к нарушению репликации ВГС, не вызывая деструкции клеток печени. В то же время избыточный синтез  $\alpha$ -ФНО и ИЛ-8 приводит к повреждению гепатоцитов с образованием некрозов [9, 10].

Как видно из табл. 3, различия показателя  $\alpha$ -ФНО в группах пациентов были недостоверны. Отсутствие значимых различий между уровнями  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови у больных можно объяснить преимущественно местными эффектами данного цитокина при хронических воспалительных состояниях. Известно, что системное влияние  $\alpha$ -ФНО проявляется при септических состояниях, связанных с массивной бактериемией, когда он начинает продуцироваться большим количеством активированных макрофагов, приводя к развитию системного воспалительного ответа [9, 10].

ИЛ-8 является провоспалительным хемотоксическим фактором для лейкоцитов, участвует в реакциях воспаления. Внутрипеченочное повышение уровня ИЛ-8 свидетельствует о выраженной активности воспаления при хронической ВГС-моноинфекциии [9].

Как видно из табл. 3, повышение уровня ИЛ-8 по сравнению с контролем отмечено во всех группах больных, что также отражало воспалительный характер ИО при данных состояниях. Однако наиболее значимые уровни показателя зафиксированы во 2-й группе пациентов (ВИЧ/ВГС), в которой они были существенно выше по сравнению с таковыми в 4-й группе (ВГС) ( $P<0,05$ ). Данный факт свидетельствовал об активации неспецифического ИО во 2-й группе больных, что можно связать с манифестиацией оппортуни-

стических инфекций у пациентов этой группы. Отмечена прямая коррелятивная связь показателя ИЛ-8 с уровнем лимфоцитов CD8+ во 2-й и 3-й группе ( $R=0,9$ ,  $P<0,04$ ;  $R=0,60$ ,  $P<0,02$  соответственно). Кроме того, в 1-й группе больных установлена отрицательная коррелятивная связь уровня ИЛ-8 с ИРИ, который имеет обратную зависимость от показателя лимфоцитов CD8+ ( $R=-0,4$ ,  $P<0,05$ ). Полученные корреляции указывают на более выраженную активность клеточных механизмов ИО, участвующих в реализации хронического воспаления у ВИЧ-инфицированных пациентов в 1, 2 и 3-й группе по сравнению с таковой при моноинфекциии ВГС.

Гуморальный ИО реализуется в результате дифференцировки и созревания Th2, которые посредством сложных клеточных и гуморальных взаимодействий приводят к стимуляции В-лимфоцитов, образованию плазматических клеток, синтезу специфических иммуноглобулинов к широкому спектру антител [11].

К одним из важнейших цитокинов, участвующих в развитии ИО по Th2-типу, относится ИЛ-4. Основной функцией ИЛ-4 считают стимуляцию продукции и синтеза IgG1 и IgE. Кроме того, он является фактором роста тучных клеток [9]. Как видно из табл. 3, повышение уровня ИЛ-4 по сравнению с контролем отмечено во всех группах больных. Характерно, что в 1-й и 3-й группе повышение уровня ИЛ-4 было статистически более значительное при сравнении с данным показателем в 4-й группе ( $P<0,05$ ), что подтверждало активацию гуморального ИО при ВИЧ-инфекции, отсутствовавшую при моноинфекциии ВГС. Этим можно объяснить также отсутствие значимых различий в показателях ИЛ-4 в группах ВИЧ-инфицированных пациентов.

Так как ИЛ-4 синтезируется преимущественно при ИО Th2-типа и оказывает ингибирующее влияние на факторы ИО Th1-типа, к которым относятся лимфоциты CD8+, выявлена отрицательная коррелятивная связь (корреляция Спирмена) показателя лимфоцитов CD8+ и уровня ИЛ-4 в 1-й и 4-й группе ( $R=-0,60$ ,  $P<0,01$  и  $R=-0,80$ ,  $P<0,004$  соответственно).

Таблица 3

## Уровни цитокинов в группах пациентов и в контрольной группе (медиана, пределы)

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
ИЛ-2, Ед./мл	0,7 [0,01—1,2]	2,4***** [0,7—10,5]	1,1 [0,2—3,5]	2,3**** [0—6,6]	1,15**** [0—5,25]
$\gamma$ -ИФН, МЕ/мл	0,5 [0,1—1,1]	1,7***** [0,1—5,6]	1,9**** [0,1—2,8]	0,3* [0,1—2,2]	1,15**** [0,1—2,3]
$\alpha$ -ФНО, пг/мл	46,0 [24—80,1]	30,5**** [15—230]	35 [24—68]	29,5**** [19—41]	33**** [10—48]
ИЛ-8, пг/мл	40,0 [16—78]	170***** [53—650]	222***** [59—245]	60**** [0—600]	110***** [45—230]
ИЛ-4, пг/мл	8 [1—14]	135***** [9,8—250]	186,5***** [53—1000]	135***** [53—285]	85**** [28—267]
ИЛ-6, пг/мл	21,5 [0,01—47]	16***** [5—170]	150***** [10—1200]	7**** [0—19,5]	5**** [0—150]
ИЛ-10, пг/мл	23,5 [2—63]	16 [2—110]	26 [0—95]	13 [0—90]	14 [2—67]

\*\*\*\*\* Достоверность показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе,  $P<0,05$ .

ИЛ-6 относится к провоспалительным цитокинам, участвующим в ИО Th2-типа, продуцируется макрофагами, Т-лимфоцитами, клетками эндотелия, локально стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, обладает выраженным системным эффектами, стимулируя синтез острофазных белков воспаления в печени, и индуцирует лихорадку [10, 11]. В недавних исследованиях было продемонстрировано, что повышенный уровень ИЛ-6 у ВИЧ-инфицированных пациентов строго коррелировал с уровнем вирусной нагрузки ВИЧ, повышением С-реактивного белка. Кроме того, было доказано, что повышенный уровень ИЛ-6 является достоверным биомаркером неблагоприятного исхода при «продвинутой» стадии СПИД, что связано с генерализованным нарушением функции эндотелия сосудов [12]. В связи с этим закономерным было значимое повышение содержания ИЛ-6, обнаруженное во 2-й группе больных (ВИЧ/ВГС) с манифестацией оппортунистических инфекций, находящихся в тяжелом клиническом состоянии на «продвинутой» стадии СПИД. В 1-й группе больных показатель ИЛ-6 не различался достоверно с таким в группе контроля, а в 3-й и 4-й группе был существенно ниже значений в контрольной группе. Полученные результаты можно объяснить стабильным общим состоянием больных, отсутствием клинически значимых острых воспалительных процессов. Таким образом, ИЛ-6 при коинфекции ВИЧ/ВГС является иммунным маркером клинической манифестации СПИД и тяжести клинического состояния.

Отмечена позитивная достоверная корреляция Спирмена между уровнями ИЛ-4 и ИЛ-6 в 1-й группе пациентов ( $R=0,4$ ,  $P<0,05$ ). Данная закономерность подтверждает активацию гуморального ИО при коинфекции ВИЧ/ВГС.

ИЛ-10, относящийся к иммуносупрессорным цитокинам, блокирует активацию макрофагов, тормозит ИО Th1-типа. В недавних исследованиях было показано, что протеины ВГС стимулируют синтез ИЛ-10 в культуре периферических мононуклеарных клеток, причем особенно значительно у больных с ВИЧ-инфекцией, тем самым вызывая нарушение регуляции адек-

ватного ИО и обеспечивая хроническую персистенцию вируса в организме инфицированного пациента [13]. Было показано, что определение ИЛ-10 в системном кровотоке малоинформативно, так как он является короткоживущим цитокином [13, 14]. Этой особенностью можно объяснить тот факт, что уровень ИЛ-10 был в пределах показателей контрольной группы во всех группах пациентов (см. табл. 3), однако в 4-й группе больных выявлена отрицательная коррелятивная связь показателя ИЛ-8 с ИЛ-10 ( $R=-0,60$ ,  $P<0,03$ ), что закономерно, поскольку ИЛ-10 является антагонистом воспалительных реакций и ингибирует продукцию воспалительных цитокинов макрофагами.

Учитывая, что выраженная иммунологическая супрессия (уровень лимфоцитов CD4+ менее 200 кл./мкл) отмечена у 9 (27,3%) пациентов в 1-й группе, были составлены уровни цитокинов и показатели клеточного иммунитета в 2 подгруппах 1-й группы (уровень CD4+ ниже 200 кл./мкл и выше 200 кл./мкл) (табл. 4).

Как видно из табл. 4, уровни цитокинов и лимфоцитов CD8+ достоверно не различались у больных в зависимости от наличия или отсутствия иммунологически подтвержденного (по уровню CD4+) СПИДа.

Характерно, что не отмечено достоверной корреляции (корреляционный анализ Спирмена) между уровнями лимфоцитов CD4+ и цитокинов в сыворотке крови пациентов.

Данный факт можно объяснить тем, что уровни цитокинов отражают наличие и характер воспалительного процесса в организме больного, а не степень снижения содержания лимфоцитов CD4+. Учитывая, что при подборе больных в 1-ю группу ориентировались на клиническую стадию ВИЧ-инфекции (стабильное удовлетворительное состояние пациентов, отсутствие обострения оппортунистических инфекций и т. д.), не было выявлено достоверных различий в уровнях цитокинов у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС в зависимости от наличия или отсутствия выраженной иммунологической супрессии (СПИД).

Обобщая результаты исследований, можно выделить различные варианты ИО в каждой группе больных. Мононинфекция ВГС характеризуется относитель-

Таблица 4

**Уровни цитокинов (медиана, пределы) и показатели Т-системы иммунитета (среднее±SD) у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС в зависимости от степени иммуносупрессии ВИЧ-инфекции**

Показатель	Лимфоциты CD4+		P
	<200 кл./мкл (n=9)	>200 кл./мкл (n=24)	
ИЛ-2, ЕД/мл	4,05 [1,15—5,2]	2,4 [0,7—10,5]	>0,05
γ-ИФН, МЕ/мл	1,8 [0,15—2,5]	1,4 [0,1—5,6]	>0,05
α-ФНО, пг/мл	32 [22—60]	27,5 [15—230]	>0,05
ИЛ-8, пг/мл	185,5 [53—535]	157 [53—650]	>0,05
ИЛ-4, пг/мл	111 [51—215]	137,5 [9,8—250]	>0,05
ИЛ-6, пг/мл	16,5 [5—170]	15 [5—78]	>0,05
ИЛ-10, пг/мл	20 [4—53]	13,8 [2—110]	>0,05
CD4+, %	11±3,8	23,3±7,1	<0,0001
CD4+, кл./мкл	140,5±83,4	386,0±215,4	<0,0002
CD8+, %	59,2±20,0	82,9±151,1	>0,05
CD8+, кл./мкл	828,6±541,1	858,3±461,0	>0,05
ИРИ	0,3±0,27	0,5±0,2	<0,0002

но низкими уровнями лимфоцитов CD8+ и цитокинов, относящихся к ИО типа Th1, что свидетельствует о слабости клеточного ИО и является одной из причин хронической персистенции ВГС. Кроме того, у больных с моноинфекцией ВГС отмечается слабый гуморальный ИО, так как в данной группе наиболее низкий показатель ИЛ-4.

У больных с ВИЧ-инфекцией без коинфекции ВГС отмечено умеренное снижение уровня лимфоцитов CD4+, высокий показатель лимфоцитов CD8+, высокие уровни цитокинов, участвующих в ИО Th2-типа (ИЛ-4), что подтверждает гуморальную направленность ИО.

У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС на I и II клинической стадии ВИЧ-инфекции отмечено снижение показателя лимфоцитов CD4+ и повышение уровня лимфоцитов CD8+ в крови, более высокие показатели цитокинов Th1-типа (ИЛ-2 и  $\gamma$ -ИНФ), высокий уровень ИЛ-4, отражающий активацию гуморального звена иммунитета, по сравнению с таковыми при моноинфекцией ВГС. У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС на III и IV клинической стадии ВИЧ-инфекции отмечено истощение клеточного звена иммунитета, так как уровень цитокинов Th1-типа приближался к данному показателю при моноинфекциии ВГС. Показатель лимфоцитов CD4+ является мало информативным для оценки характера изменений цитокинового статуса при коинфекциии ВИЧ/ВГС.

Таким образом, в группе больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС на I и II клинической стадии ВИЧ-инфекции отмечена гиперстимуляция иммунной системы, проявляющаяся более высоким по сравнению с моноинфекцией ВГС уровнем провоспалительных цитокинов, участвующих как в неспецифическом ИО (ИЛ-8), так и в ИО Th1-типа (ИЛ-2 и  $\gamma$ -ИФН) и Th2-типа (ИЛ-4), обеспечивающих более сильный иммунологический контроль над ВГС-инфекцией. С другой стороны, на III и IV стадии ВИЧ-инфекции происходит истощение клеточного звена ИО и активация системного воспалительного ответа за счет присоединения оппортунистических инфекций. Можно предположить, что противовирусная терапия ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных на I и II клинической стадии ВИЧ будет целесообразной и наиболее эффективной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sung C. C., Boomer J. S., Givens T. S., et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol.— 2000.— Vol. 7, № 2.— P. 200—205.
2. Wodarz D. // J. Gen. Virol.— 2003.— Vol. 84.— P. 1743—1750.
3. Parodi C., Belmonte L., Bare P. // Curr. HIV Res.— 2007.— № 5.— P. 55—67.
4. Lauer G. M., Nguyen T. N., Day C. L., et al. // J. Virol.— 2002.— Vol. 76, № 6.— P. 2817—2826.
5. Матиевская Н. В., Цыркунов В. М., Прокопчик Н. И. // 90-летие здравоохранения Республики Беларусь: Материалы респ. науч.-практ. конф.— Минск, 2009.— С. 435—437.
6. Матиевская Н. В., Цыркунов В. М., Еремин В. Ф. и др. // Мед. панорама.— 2009.— № 7.— С. 10—12.
7. Bansala A., Yuea L., Conway J., et al. // AIDS.— 2007.— Vol. 21.— P. 2387—2397.
8. Доценко М. Л., Карпов И. А. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: Руководство для врачей.— Минск, 2008.
9. Gershwin M. E., Vierling J. M., Manns M. P. Liver Immunology.— Philadelphia, 2003.
10. Larrubia J. R., Benito-Martinez S., Miquel-Plaza J., et al. // Rev. esp. enferm. dig. (Madrid).— 2009.— Vol. 101, № 5.— P. 343—351.
11. Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология.— М., 2000.
12. Kuller L. H., Tracy R., Beloso W., et al. // PLoS Medicine.— 2008.— Vol. 5.— P. 1496—1508.
13. Barrett L., Gallant M., Howley C., et al. // BMC Immunology.— 2008.— № 9.— P. 28—44.
14. Harcourt G., Gomperts E., Donfield S. // Gut.— 2006.— Vol. 55, № 10.— P. 1484—1487.

Поступила 11.02.10.

## T-LYMPHOCYTES SYSTEM AND CYTOKINES LEVEL IN HIV/HCV COINFECTED PATIENTS

N. V. Matsieuskaya, V. M. Tsyrkunov, S. E. Savitskiy, O. E. Kuznetsov

**Objective.** To study peculiarities of the T-lymphocytes and cytokines under HIV/HCV co-infection depending on the HIV infection clinical and immunological stages.

**Material and methods.** The cellular immune response and the associated cytokine profile particularities were studied in HIV/HCV infected patients according to the HIV infection clinical and immunological stages. IL-2, IL-4, IL-8, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , and CD4+, CD8+ T-lymphocytes of blood serum were investigated by ELISA method (DRG International, Inc., USA) and flow cytometry (Becton Dickinson facs caliber, USA) in four groups of patients. The 1st group consisted of 33 patients with HIV/HCV co-infection the HIV infection being at the 1st and the 2nd clinical stages; the 2nd group was formed of ten patients with HIV/HCV co-infection the HIV infection being at the 3rd and the 4th clinical stages; the 3rd group included twenty patients with HIV infection; and the 4th group consisted of 25 patients with HCV infection.

**Results.** The immunity system hyperstimulation manifested by higher than under HCV infection proinflammatory cytokines levels participating both in the non-specific immune response (IL-8) and in Th1 (IL-2, INF- $\gamma$ ) and Th2 (IL-4) immune responses was detected in the 1st group of patients as compared with those in the HCV infected patients. It resulted in a stronger immunity control under HCV infection exhausting the immunity cellular unit quicker at the 3rd and the 4th stages of HIV infection and the systemic inflammatory response activating due to opportunistic infection joining.

**Conclusion.** It was supposed that the HCV infection management in HIV infected patients could be more efficient at the HIV infection 1st and 2nd clinical stages.

**Key words:** HIV, HCV, co-infection, immunity response, cytokines, dependence.

А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ

## ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ОСТЕОАРТРОПАТИЕЙ СТОП

Белорусский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Изучить состояние минеральной плотности кости осевого скелета, количественных ультразвуковых параметров пятонной кости, показателей фосфорно-кальциевого и костного метаболизма у пациентов с острой стадией диабетической остеоартропатии стоп при сахарном диабете 1-го и 2-го типа.

**Материал и методы.** В исследовании участвовало 62 пациента с острой стадией диабетической остеоартропатии, среди которых было 30 человек с сахарным диабетом 1-го типа и 32 — с сахарным диабетом 2-го типа. Группы сравнения составили 299 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и 258 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Средний возраст обследованных составил 50 лет, длительность заболевания — 17 лет.

**Результаты.** Выявлено снижение показателей минеральной плотности кости осевого скелета у пациентов с диабетической остеоартропатией при сахарном диабете как 1-го, так и 2-го типа, преимущественно в области шеек бедра. Отмечено снижение значений параметров количественной ультразвуковой сонометрии пятонной кости пораженной стопы (с острой стадией диабетической остеоартропатии).

**Заключение.** Более низкие показатели костной массы осевого скелета, преимущественно в области шеек бедра и пятонной кости, выявлены у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и с диабетической остеоартропатией.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая остеоартропатия, костные маркеры, диабетическая полинейропатия, минеральная плотность кости, количественная ультразвуковая сонометрия.

Диабетическая остеоартропатия (ДОАП), или стопа Шарко, является одним из наиболее тяжелых осложнений синдрома диабетической стопы, приводящего к инвалидности, снижению трудоспособности, риску ампутаций и летальности пациентов с сахарным диабетом (СД). Кроме того, наличие ДОАП ассоциируется со снижением качества жизни пациентов с диабетом [1—3].

ДОАП — прогрессирующее заболевание костей и суставов, которое характеризуется болевой или безболевой деструкцией костей и суставов конечностей, происходящей на фоне потери сенсорной иннервации [1—3]. В Международном соглашении по диабетической стопе ДОАП определена как «деструкция костей и суставов неинфекционного характера, вызванная диабетической нейропатией» [3].

К приоритетным научным исследованиям относится выделение факторов риска развития ДОАП, в том числе изучение особенностей фосфорно-кальциевого и костного метаболизма у пациентов с ДОАП [2—10].

Цель исследования заключалась в изучении состояния минеральной плотности кости (МПК) осевого скелета, количественных ультразвуковых параметров

пятонной кости, показателей фосфорно-кальциевого и костного метаболизма у пациентов с острой стадией ДОАП стоп при СД 1-го и 2-го типа.

### Материал и методы

Клиническое рандомизированное исследование проводили на базе отделения эндокринологии 1-й городской клинической больницы Минска, кабинета «Диабетическая стопа» Городского эндокринологического диспансера Минска, Республиканской больницы медицинской реабилитации, Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения.

В исследовании приняло участие 62 пациента с острой стадией ДОАП, среди которых было 30 человек с СД 1-го типа и 32 — с СД 2-го типа. Группы сравнения составили 299 пациентов с СД 1-го типа и 258 пациентов с СД 2-го типа. Средний возраст обследованных — 50 [45—58] лет, длительность заболевания — 17 [10—22] лет.

Проведено комплексное клиническое обследование пациентов с оценкой антропометрических данных (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), анкетирование. В ходе анкетирования изучали следующее: наличие травмы нижних конечностей в течение последних 6 мес, ношение тесной обуви, наличие длительной нагрузки на нижние конечности (стоячая работа, длительная ходьба), наличие язвы, деформаций, остеомиелита, ампутаций (в анамнезе), физическая нагрузка в виде ходьбы (количество минут в день).

Диагноз острой стадии ДОАП выставляли на основании осмотра нижних конечностей с выявлением следующего:

- гиперемии, отека;
- повышения кожной температуры (разность температуры более 2°C, измеренная трижды инфракрасным термометром над областью максимальной деформации на пораженной и непораженной стопе);
- деформаций в месте перелома;
- резкого снижения функции стопы [1—4, 11—13].

Для оценки состояния костей и суставов нижних конечностей проводили рентгенографию стоп и голеностопных суставов.

Количественную оценку степени тяжести периферической полинейропатии проводили в соответствии со шкалой Нейропатического дисфункционального счета, разработанной M. J. Young в 1986 г. и рекомендованной Европейской Ассоциацией по изучению диабета (EASD) [2, 3, 6, 7, 11, 14—16].

Общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе «Cell Din 3700» («ABBOTT», США).

Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, холестерин, триглицериды, щелочная фосфатаза, Са, Р) проводили на автоматическом многоканальном биохимическом анализаторе «HITACHI 911» («Roche Diagnostics», Германия) с использованием реагентов «Cortmay» (Польша).

Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили по формуле MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) для мужчин:

$175 \times (\text{Кр, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, лет})^{-0,203}$ ;

для женщин:

$175 \times (\text{Кр, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, лет})^{-0,203} \times 0,742$ ,  
где Кр (мг/дл) = Кр (ммоль/л)  $\times 11,3$  [17].

Оценку компенсации углеводного обмена осуществляли на основании данных гликерированного гемоглобина (НвА1с). Исследование показателей НвА1с выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматизированном анализаторе «D10» для количественного исследования фракций гемоглобина А1с, А2 и F («BIO-RAD», США).

Уровни ионизированного кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) оценивали на анализаторе электролитов «AVL9180» («Roche Diagnostics», Германия) с использованием реагентов («Roche Diagnostics», Германия).

С целью изучения скорости костного обмена определяли уровни биохимических маркеров костного метаболизма (N-MID остеокальцин, СТХ ( $\beta$ -КроссЛапс) методом иммуноферментного электрохемилюминесцентного анализа на иммуноферментной системе «MODULAR E 170» («Roche Diagnostics», Германия) с использованием реагентов («Roche Diagnostics», Германия).

Исследования проводили на базе клинической диагностической лаборатории Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения.

Количественную ультразвуковую сонометрию (КУЗ) пятой кости обеих стоп проводили в Городском центре профилактики остеопороза на базе 1-й Городской клинической больницы Минска. С целью оценки структурно-функционального состояния пятой кости использовали прибор «Achilles InSight» («General Electric Medical Systems», США). Оценивали следующие параметры: скорость проведения ультразвука — SOS; широкополосное затухание ультразвука — BUA; индекс жесткости — STF (Stiffness Index), рассчитанный по формуле:  $\text{STF} = (0,67 \text{ BUA} + 0,28 \text{ SOS}) - 420$  [6, 8, 9, 18].

Состояние МПК оценивали методом двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) осевого скелета на денситометре «Sophos L-XRA» (Франция) в области позвоночника ( $L_{II}—L_{IV}$ ) и шейки бедра (ШБ). Исследовали показатели МПК, Z-критерий, T-критерий. С целью количественной оценки состояния МПК использовали критерии Международного общества клинической денситометрии (ISCD), 2007 [2].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 6.0. Меры центральной тенденции и рассеяния данных рассчитывают при помощи методов описательной статистики; количественные параметры в зависимости от вида распределения представлены в виде среднего значения ( $m$ ) и среднего квадратического отклонения ( $SD$ ) либо в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $LQ—UQ$ ). Анализ соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения проводили с использованием критерия Шапиро—Уилка; при  $P < 0,05$  распределение признака считали отличающимся от нормального. Критическим уровнем

при проверке статистических гипотез принял  $P < 0,05$ . Для анализа различий подгрупп, выделенных по качественным клинико-диагностическим признакам, использовали непараметрические методы Манна—Уитни, Вилкоксона, Фридмана (ANOVA) и Кендала. Различия считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных пациентов с ДОАП представлена в табл. 1.

Средняя длительность СД у обследованных пациентов с ДОАП составила 17 лет. Уровень НвА1с составил 9,55%, что свидетельствует о наличии декомпенсации заболевания на момент обследования пациентов.

Средняя длительность острой стадии ДОАП составила 0,5 года, возраст манифестиации ДОАП — 49 лет. Одним из важных параметров, отражающих наличие воспалительного компонента, при диагностике острой стадии ДОАП является показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ), который у обследованных пациентов составил 33,5 мм/ч (при норме 10—15 мм/ч).

Кожная температура, измеренная на стопе с острой стадией ДОАП, составила в среднем 37,9 [37,8—38,6] °C, тогда как на стопе без ДОАП — 35,4 [35,3—35,5] °C (рис. 1).

Согласно общепринятой анатомической классификации ДОАП, предложенной A. Sanders и R. J. Frykberg в 1991 г., установлена следующая частота встречаемости анатомических классов: I класс — 17,74%; II класс — 46,77%; III класс — 19,35%; IV класс — 12,9%; V класс — 1,61% [1, 2, 19—21].

По результатам анкетирования, включавшего оценку времени, затраченного пациентом на ходьбу в течение недели до развития ДОАП и после постановки диагноза, выявлено достоверное снижение данного показателя (420 [280—420] vs 90 [90—120],  $P < 0,001$ ) (рис. 2).

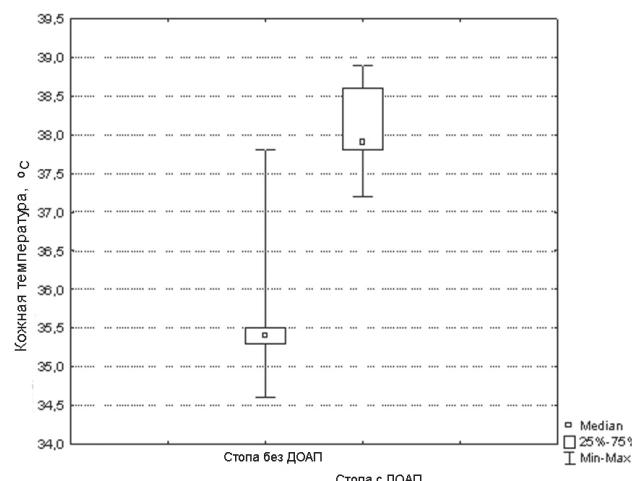


Рис. 1. Кожная температура на непораженной (без ДОАП) и пораженной (с ДОАП) стопе

Таблица 1

## Клиническая характеристика обследованных пациентов с ДОАП

Параметр	Пациенты с ДОАП		Критерий Шапиро—Уилка, Р
	n	m±SD или Me [LQ—UQ]	
Возраст, лет	62	50 [45—58]	0,016
Длительность СД, лет	62	17 [10—22]	0,008
Количество пациентов с СД 1-го/СД 2-го типа, %		48/52	
Количество мужчин/женщин, %		44/56	
Возраст манифестации СД, лет	62	31,82±15,08	0,31
Рост, см	62	170,79±8,43	0,069
Масса тела, кг	62	80 [71—95]	0,002
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	62	27,98±4,88	0,43
Длительность ДОАП, лет	62	0,5 [0—1,0]	<0,001
Возраст манифестации ДОАП, лет	62	49 [43—57]	0,029
Кожная температура на пораженной стопе, °С	62	37,9 [37,8—38,6]	<0,001
Кожная температура на непораженной стопе, °С	61	35,4 [35,3—35,5]	<0,001
СОЭ, мм/ч	62	33,5 [25—42]	0,004
HbA <sub>1c</sub> , %	60	9,55 [8,9—10,05]	<0,001
Количество времени, затраченное на ходьбу, мин/нед до развития ДОАП	62	420 [280—420]	<0,001
после постановки диагноза ДОАП	62	90 [90—120]	<0,001
Суточная доза инсулина, ЕД/сут	58	45,5 [36—54]	0,042
Мочевина, ммоль/л	61	6,8 [6,2—8,9]	<0,001
Креатинин, ммоль/л	60	80 [70—95,5]	<0,001
СКФ, мл/мин	60	74,36 [65,58—91,92]	<0,001
Белок общий, г/л	32	70,9±8,03	0,43
Холестерин, ммоль/л	29	5,47±1,14	0,78
Триглицериды, ммоль/л	24	1,72 [1,1—2,1]	0,019
β-СТХ, нг/мл	47	0,604 [0,34—0,645]	0,03
Остеокальцин, нг/мл	47	14,6 [10,6—20,16]	<0,001
Са, ммоль/л	48	2,2 [2,06—2,3]	0,037
Са <sup>2+</sup> , ммоль/л	35	1,02 [0,95—1,12]	<0,001
МПК (ШБ), г/см <sup>2</sup>	61	0,82 [0,74—0,97]	0,032
Z-критерий	61	-0,52 [-1,2—-0,59]	0,038
T-критерий	61	-1,08±1,55	0,17
МПК (L <sub>II</sub> —L <sub>IV</sub> ), г/см <sup>2</sup>	60	1,06 [0,95—1,2]	0,054
Z-критерий	60	-0,43 [-0,86—-0,55]	0,002
T-критерий	60	-0,55±1,66	0,062
BUA, дБ/МГц пораженная стопа	50	80 [75—86]	<0,001
непораженная стопа	50	98,56±15,26	0,18
SOS, м/с пораженная стопа	50	1510 [1506—1517]	<0,001
непораженная стопа	50	1550,74±24,71	0,23
STF пораженная стопа	51	61 [58—69]	<0,001
непораженная стопа	51	85,1±14,9	0,07
T-критерий пораженная стопа	28	-2,8[-3/-2,55]	<0,001
непораженная стопа	28	-1,46±0,96	0,76
Z-критерий пораженная стопа	28	-2,55 [-2,9/-1,95]	<0,001
непораженная стопа	28	-0,85±1,07	0,84

На основании данных ДРА осевого скелета у обследованных пациентов с ДОАП низкая костная масса выявлена в 60% случаев (остеопороз верифицирован в 18%, остеопения — в 42%). Отмечено достоверное снижение показателей МПК в области ШБ (T-критерий: -1,3 [-1,8—-0,31] vs -0,54 [-2,1/-0,09], P<0,001) в сравнении с позвоночником (рис. 3).

С целью оценки прочности костных структур стопы была проведена КУЗ пятой кости обеих стоп. Среди наиболее распространенных методов костной денситометрии (рентгеновская абсорбциометрия, количественная компьютерная томография) ультразвуковой метод обладает целым рядом преимуществ [1, 2, 9]. К ним следует отнести невысокую по сравне-

нию с другими методами стоимость, портативность, отсутствие ионизирующего излучения. Производство и внедрение в клиническую практику ультразвуковых денситометров начались с конца 1980-х годов и продолжаются до настоящего времени при постоянном усовершенствовании аппаратуры. В результате перекрестных проспективных исследований установлена высокая диагностическая ценность КУЗ для прогнозирования остеопоротических переломов [2, 3]. Параметры, определяемые с помощью ультрасонометрии, позволяют судить не только о МПК, но и о ее эластичности и порозности [9]. Частота ультразвуковых волн, которые используются в денситометрах подобного типа, колеблется от 20 кГц до 100 МГц.

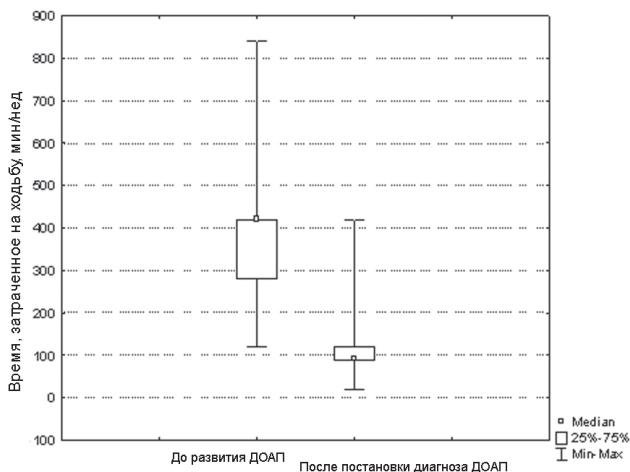


Рис. 2. Время, затраченное на ходьбу пациентами с СД до развития ДОАП и после постановки диагноза ДОАП (результаты анкетирования)

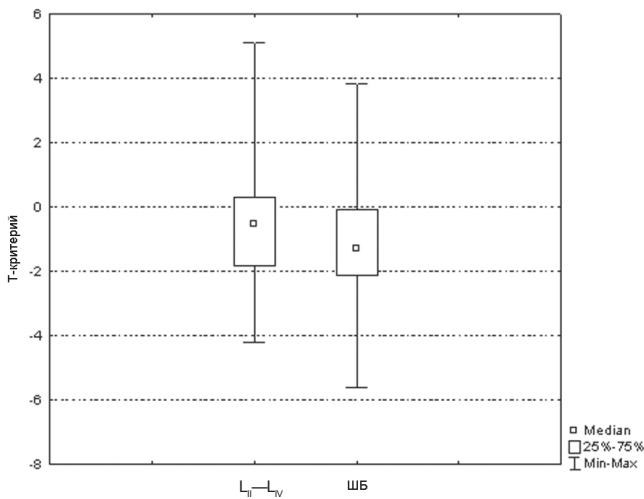


Рис. 3. Значения Т-критерия в области позвоночника ( $L_{II}-L_{IV}$ ) и ШБ у пациентов с ДОАП

Характеристики ультразвуковой волны при прохождении ее через кость изменяются в зависимости от состояния костной ткани. Основными параметрами ультрасонометрии являются SOS и BUA. SOS отражает объемную МПК и эластичность костной ткани, а BUA ассоциируется с плотностью состава и структурой трабекул, для упрощения клинической интерпретации полученных данных рассчитывается STF [2, 9].

Результаты КУЗ пятой кости свидетельствуют о наличии достоверного снижения показателей SOS, BUA, STF пораженной (с острой стадией ДОАП) стопы в сравнении с непораженной (без острой стадии ДОАП) стопой (рис. 4—6).

Учитывая методологическую возможность расчета Т- и Z-критериев по данным параметров КУЗ пятой кости обеих стоп только у женщин с ДОАП, был проведен сравнительный анализ данных показателей между пораженной и непораженной конечностями (рис. 7, 8).

С целью оценки возможных регионарных особенностей снижения костной массы было проведено срав-

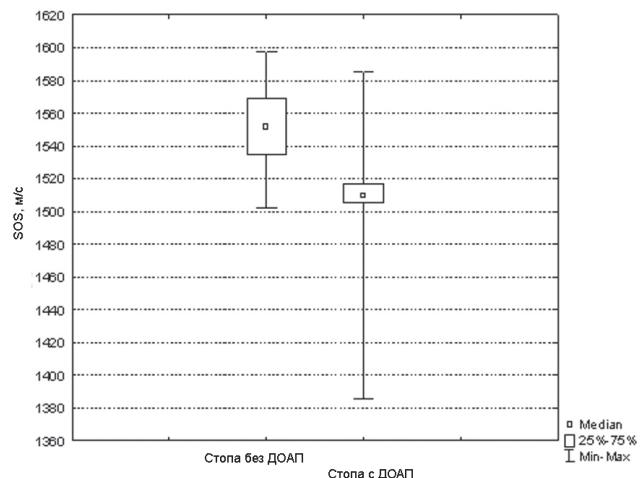


Рис. 4. Значения SOS на непораженной (без ДОАП) и пораженной (с ДОАП) стопе

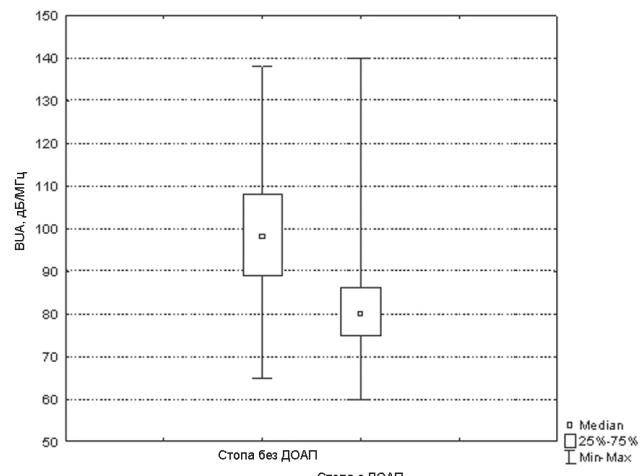


Рис. 5. Значения BUA на непораженной (без ДОАП) и пораженной (с ДОАП) стопе

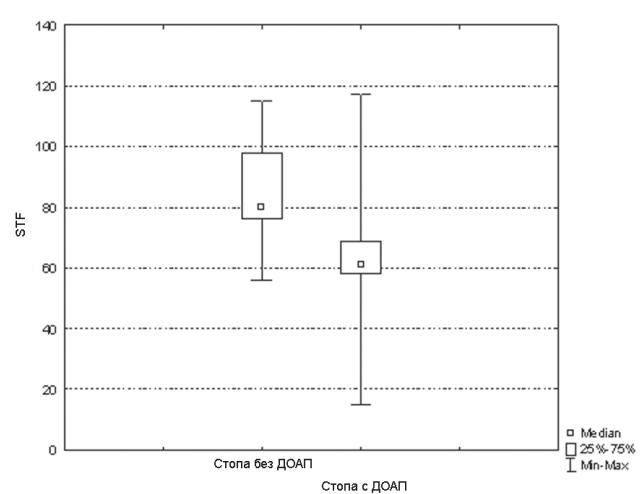


Рис. 6. Значения STF на непораженной (без ДОАП) и пораженной (с ДОАП) стопе

нение расчетных параметров Т- и Z-критериев пятой кости пораженной конечности, области позвоночника и ШБ у женщин с ДОАП стоп (рис. 9—12).

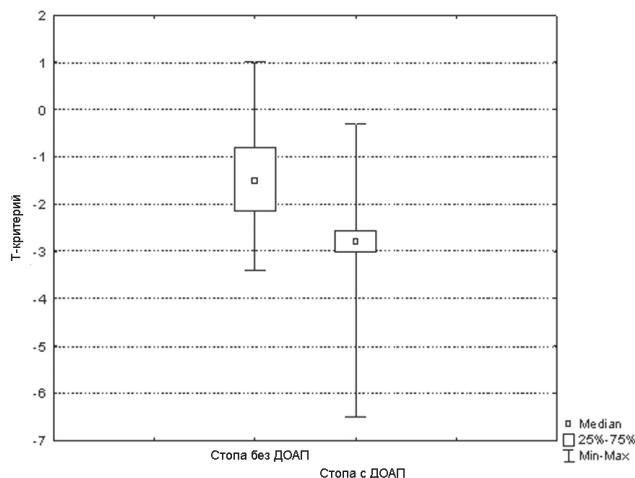


Рис. 7. Показатели Т-критерия на непораженной (без ДОАП) и пораженной (с ДОАП) стопе у женщин с ДОАП

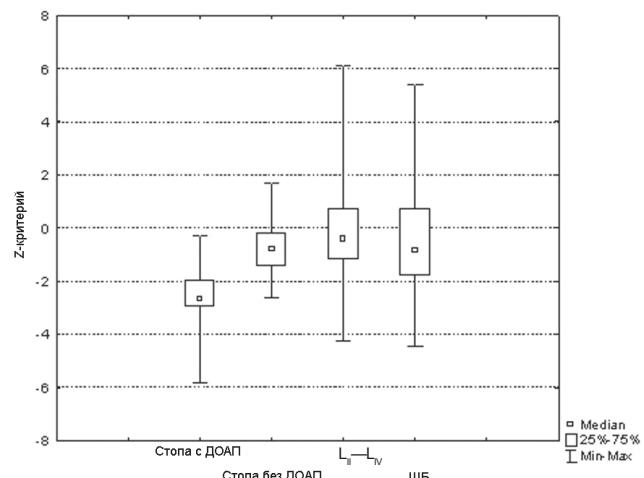


Рис. 10. Значения Z-критерия пораженной (с ДОАП) стопы, в области позвоночника ( $L_{II}-L_{IV}$ ) и ШБ у женщин с ДОАП

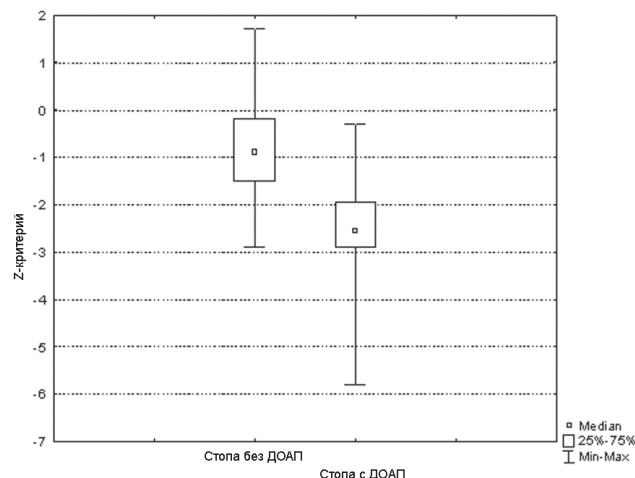


Рис. 8. Значения Z-критерия на непораженной (без ДОАП) и пораженной (с ДОАП) стопе у женщин с ДОАП

Таким образом, у обследованных пациентов с острой стадией ДОАП выявлена высокая частота встре-

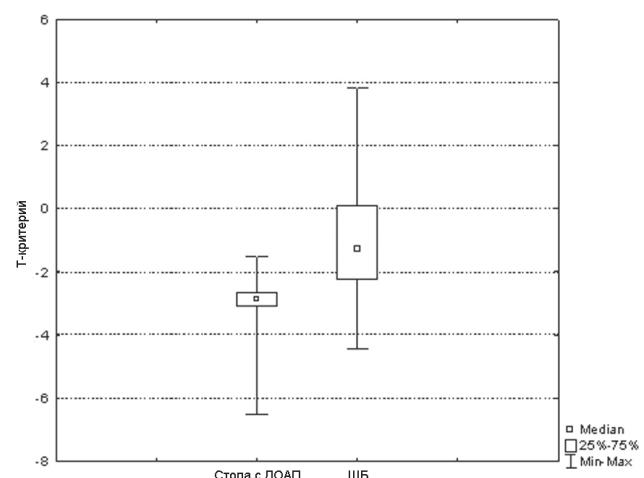


Рис. 11. Показатели Т-критерия пораженной (с ДОАП) стопы и в области ШБ у женщин с ДОАП

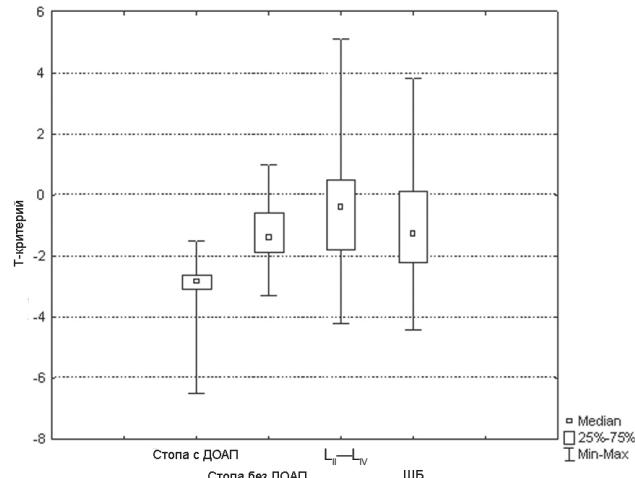


Рис. 9. Показатели Т-критерия пораженной (с ДОАП) стопы, в области позвоночника ( $L_{II}-L_{IV}$ ) и ШБ у женщин с ДОАП

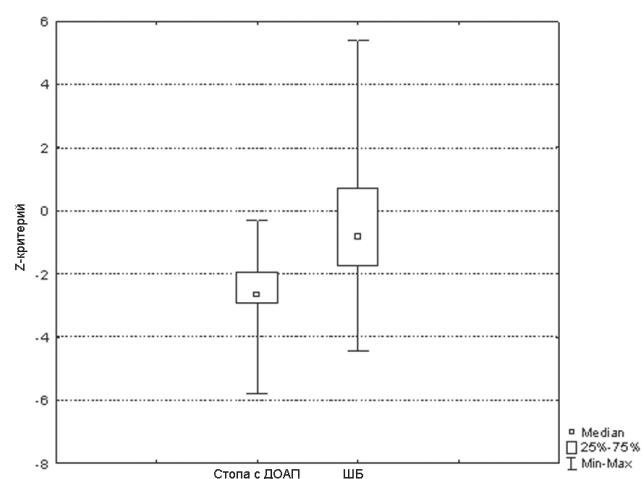


Рис. 12. Значения Z-критерия пораженной (с ДОАП) стопы и в области ШБ у женщин с ДОАП

чаевости низкой костной массы осевого скелета (60%), преимущественно в области ШБ. У женщин с ДОАП отмечена наиболее выраженная потеря кост-

ной массы в области пятоной кости пораженной стопы. Кроме того, полученные данные подтверждают наличие сниженной прочности костных структур пораженной стопы в сравнении со стопой без острой стадии ДОАП, что может быть использовано в рамках комплексной диагностики ДОАП стоп у пациентов с СД.

**ДОАП у пациентов с СД 1-го типа.** Клиническая характеристика обследованных пациентов с СД 1-го типа и острой стадией ДОАП, а также группы сравнения (пациенты с СД 1-го типа без ДОАП) представлена в табл. 2.

У пациентов с ДОАП и СД 1-го типа в сравнении с группой без ДОАП отмечены более выраженные потери костной плотности (Z-критерий), как в области позвоночника (-1,02 [-2,0—0,1] vs -0,34 [-1,13—0,46], P=0,02), так и в области ШБ (-0,5[-1,42—0,31] vs -0,03 [-0,9—0,77], P=0,41).

Кроме того, у пациентов с ДОАП выявлено повышение уровня β-СТХ (0,96 [0,8—1,21] vs 0,56 [0,31—0,71], P<0,001) на фоне снижения показателей как общего кальция (2,15±0,17 vs 2,31±0,18, P<0,001), так и ионизированного (1,0 [0,84—1,1] vs 1,11 [1,05—1,17]).

Полученные результаты согласуются с данными A. Jirkovska и соавт., изучавшими состояние МПК осевого скелета и маркеров костного метаболизма у пациентов с ДОАП. В ходе исследования у 16 пациентов с острой стадией ДОАП выявлено снижение

МПК (Т-критерий) в области ШБ, повышение маркера костной резорбции СТХ (8,49±4,37 vs 3,92±2,55 нг/мл; P<0,001) в сравнении с контролем [22].

**ДОАП у пациентов с СД 2-го типа.** Клиническая характеристика обследованных пациентов с ДОАП и без ДОАП при СД 2-го типа представлена в табл. 3.

У пациентов с ДОАП и СД 2-го типа в сравнении с группой без ДОАП отмечены более выраженные потери костной плотности (Z-критерий) как в области позвоночника (-0,38 [-0,81—-1,27] vs 0,98 [0,13—2,02], P=0,02), так и в области ШБ (-0,39 [-0,77—-0,83] vs 1,31 [0,42—2,12], P=0,001).

Результаты сравнительного анализа показателей МПК осевого скелета, параметров КУЗ пятоной кости пораженной и непораженной стопы у пациентов с СД 1-го и 2-го типа представлены в табл. 4.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии более выраженного снижения МПК в области ШБ у пациентов с СД 1-го типа (Z-критерий: -1,02 [-2,0—-0,1] vs -0,39 [-0,77—-0,83], P=0,006) в сравнении с СД 2-го типа (рис. 13).

Кроме того, выявлены более низкие показатели BUA у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с СД 2-го типа, как на пораженной стопе (78 [70—80] vs 82,0 [77—96, P=0,003]), так и на непораженной (97 [87—100] vs 103 [94—110,5], P=0,045) (рис. 14, 15).

Получены более низкие значения индекса STF у пациентов с СД 1-го типа на стопе без ДОАП (78,5

Таблица 2

**Клиническая характеристика обследованных пациентов с ДОАП и без ДОАП при СД 1-го типа**

Показатель	СД 1-го типа с ДОАП		Критерий Шапиро—Уилка, Р <sub>1</sub>	СД 1-го типа без ДОАП		Критерий Шапиро—Уилка, Р <sub>2</sub>	P
	n	m±SD или Me [LQ—UQ]		n	M±SD или Me [LQ—UQ]		
Возраст, лет	30	44,05 [34—48]	0,046	299	34 [26—41]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
Длительность СД 1-го типа, лет	30	19,0 [14—28]	0,018	219	12 [6—19]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
Возраст манифестации СД 1-го типа, лет	30	19,27±8,37	0,87	219	20 [13—29]	<0,001	0,61
Рост, см	30	168,5 [165—176]	0,028	292	168,56±9,09	0,267	0,28
Масса тела, кг	30	73,73±14,14	0,48	292	68 [60—79]	<0,001	0,16
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30	25,25±4,02	0,082	292	23,9 [21,67—26,61]	<0,001	0,32
Длительность ДОАП, лет	30	0,5 [0—1,0]	<0,001	—	—	—	—
Возраст манифестации ДОАП, лет	30	40,17±9,34	0,07	—	—	—	—
HbA1 <sub>C</sub> , %	29	9,63±0,88	0,83	—	—	—	—
Суточная доза инсулина, ЕД/сут	29	47,79±13,84	0,07	184	49,06±14,59	0,068	0,51
Мочевина, ммоль/л	30	7,25 [5,9—10,6]	<0,001	240	5,5 [4,2—6,4]	0,025	<b>&lt;0,001</b>
Креатинин, ммоль/л	29	81,0 [70—94]	<0,001	240	90,62 [73,5—103]	<0,001	0,37
СКФ, мл/мин	29	76,53 [66,2—92,66]	0,002	240	76,14 [60,03—89,59]	<0,001	0,52
Белок общий, г/л	25	69,54±7,33	0,62	109	69,84±5,51	0,15	0,52
Холестерин, ммоль/л	13	5,33±1,17	0,98	225	4,9 [4,3—5,7]	<0,001	0,37
Триглицериды, ммоль/л	13	1,5±0,8	0,13	115	0,95 [0,7—1,48]	<0,001	0,08
β-СТХ, нг/мл	19	0,96 [0,8—1,21]	0,002	34	0,52±0,25	0,35	<b>&lt;0,001</b>
Остеокальцин, нг/мл	19	12,2 [10,16—16,7]	<0,001	34	17,15±7,09	0,33	0,14
Са, ммоль/л	21	2,15±0,17	0,14	84	2,31±0,18	0,53	<b>&lt;0,001</b>
Са <sup>2+</sup> , ммоль/л	16	1,0 [0,84—1,1]	0,004	20	1,11±0,07	0,53	<b>0,003</b>
МПК (ШБ), г/см <sup>2</sup>	29	0,81±0,17	0,16	209	0,87 [0,77—0,94]	0,003	0,15
Z-критерий	29	-1,01±1,67	0,55	209	-0,34 [-1,13—0,46]	0,002	<b>0,02</b>
МПК (L <sub>II</sub> —L <sub>IV</sub> ), г/см <sup>2</sup>	29	1,05±0,17	0,62	275	1,08 [0,99—1,19]	0,015	0,42
Z-критерий	29	-0,68±1,33	0,18	275	-0,03 [-0,9—0,77]	0,004	<b>0,041</b>

Примечание. Р — достоверность различий показателей в группах пациентов с ДОАП и без ДОАП при СД 1-го типа.

Таблица 3

## Клиническая характеристика обследованных пациентов с ДОАП и без ДОАП при СД 2-го типа

Показатель	СД 2-го типа с ДОАП		Критерий Шапиро—Уилка, $P_1$	СД 2-го типа без ДОАП		Критерий Шапиро—Уилка, $P_2$	P
	n	m±SD или Me [LQ—UQ]		n	m±SD или Me [LQ—UQ]		
Возраст, лет	32	56,53±6,03	0,19	258	57,0±8,93	0,38	0,74
Длительность СД, лет	32	12,95±8,45	0,14	233	7,0 [3,0—13,0]	<0,001	<b>0,002</b>
Возраст манифестации СД, лет	32	43,59±9,3	0,62	233	48,98±9,61	0,35	<b>0,004</b>
Рост, см	32	171±10,03	0,29	258	162 [158—168]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
Масса тела, кг	32	86,5 [75—99]	0,002	258	85 [76—96]	<0,001	0,44
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32	30,54±4,22	0,74	258	32,17 [28,7—35,8]	<0,001	0,06
Длительность ДОАП, лет	32	0,5 [0—1,0]	<0,001	—	—	—	—
Возраст манифестации ДОАП, лет	32	56,03±6,07	0,12	—	—	—	—
HbA <sub>1c</sub> , %	31	9,2 [8,3—9,8]	0,003	—	—	—	—
Суточная доза инсулина, ЕД/сут	29	46,3±15,27	0,397	75	48 [40—60]	0,02	0,58
Мочевина, ммоль/л	31	6,8 [6,4—8,2]	<0,001	175	5,5 [4,6—6,6]	0,002	<b>&lt;0,001</b>
Креатинин, ммоль/л	31	78 [70—96]	<0,001	187	92 [79—102]	0,002	<b>0,009</b>
СКФ, мл/мин	31	76,24±22,04	0,78	187	58,29 [52,6—68,45]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
Холестерин, ммоль/л	16	5,57±1,15	0,13	190	5,9±1,16	0,25	0,52
β-СТХ, нг/мл	28	0,605 [0,427—0,637]	<0,001	—	—	—	—
Остеокальцин, нг/мл	28	16,29±5,52	0,07	—	—	—	—
Са, ммоль/л	27	2,16±0,25	0,123	28	2,21±0,22	0,87	0,55
Са <sup>2+</sup> , ммоль/л	19	1,02 [0,98—1,18]	0,03	14	1,07±0,09	0,46	0,65
МПК (ШБ), г/см <sup>2</sup>	32	0,86±0,21	0,078	212	0,88±0,15	0,65	0,46
Z-критерий	32	-0,39 [-0,77—-0,83]	0,003	212	1,27±1,23	0,36	<b>&lt;0,001</b>
T-критерий	32	-0,74 [-1,88—-0,41]	0,027	212	-0,27±1,42	0,69	0,06
МПК ( $L_{II}$ — $L_{IV}$ ), г/см <sup>2</sup>	31	1,09±0,24	0,052	254	1,06 [0,95—1,18]	0,03	0,91
Z-критерий	31	-0,38 [-0,81—-1,27]	0,002	254	0,98 [0,13—2,02]	<0,001	<b>0,001</b>
T-критерий	31	-0,29±1,93	0,057	254	-0,25 [-1,33—-0,69]	0,039	0,53

Примечание. Р — достоверность различий показателей в группах пациентов с ДОАП и без ДОАП при СД 2-го типа.

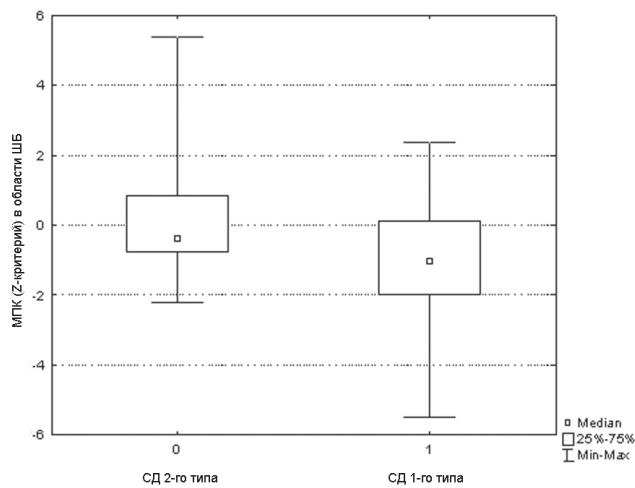


Рис. 13. Показатели МПК в области ШБ у пациентов с СД 1-го и 2-го типа и наличием ДОАП

[75,0—80,0] vs 90,0 [85,0—99,0], P=0,001) в сравнении с СД 2-го типа (рис. 16).

В исследовании N. L. Petrova и соавт. также было отмечено более выраженное снижение показателей КУЗ пятончной кости у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с СД 2-го типа [23].

Таким образом, полученные результаты сравнительного анализа показателей МПК осевого скелета, КУЗ пятончной кости пораженной и непораженной конечности в зависимости от типа СД свиде-

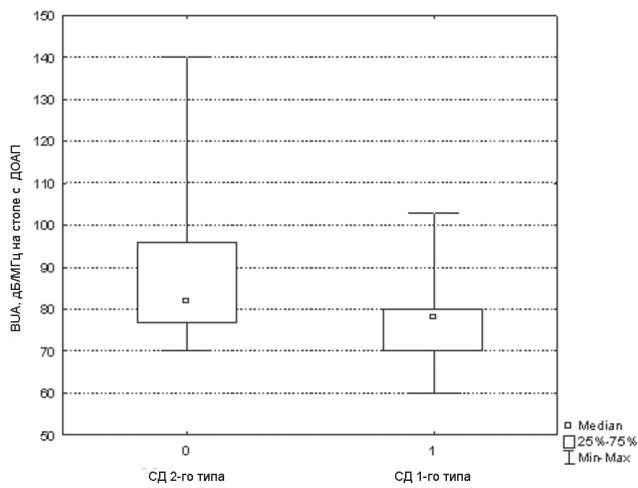


Рис. 14. Значения BUA на стопе с ДОАП у пациентов с СД 2-го и 1-го типа

тельствуют о наличии более низких показателей костной массы осевого скелета, преимущественно в области ШБ и пятончной кости у пациентов с СД 1-го типа и ДОАП.

#### Выводы

- На основании данных ДРА осевого скелета у обследованных пациентов с ДОАП выявлена высокая частота встречаемости (60%) низкой костной массы, преимущественно в области ШБ. У женщин с

Таблица 4

**Значения показателей МПК осевого скелета и КУЗ пятитонной кости пораженной и непораженной стопы у пациентов с СД 1-го и 2-го типа**

Показатель	СД 1-го типа с ДОАП		Критерий Шапиро—Уилка, Р <sub>1</sub>	СД 2-го типа с ДОАП		Критерий Шапиро—Уилка, Р <sub>2</sub>	P
	n	m±SD или Me [LQ—UQ]		n	m±SD или Me [LQ—UQ]		
МПК (ШБ), г/см <sup>2</sup>	29	0,81±0,17	0,16	32	0,86±0,21	0,078	0,38
Z-критерий	29	-1,01±1,67	0,55	32	-0,39 [-0,77—-0,83]	0,003	<b>0,006</b>
T-критерий	29	-1,45±1,54	0,58	32	-0,74 [-1,88—-0,41]	0,027	0,14
МПК (L <sub>II</sub> —L <sub>IV</sub> ), г/см <sup>2</sup>	29	1,05±0,17	0,62	31	1,09±0,24	0,052	0,92
Z-критерий	29	-0,68±1,33	0,18	31	-0,38 [-0,81—-1,27]	0,002	0,12
T-критерий	29	-0,84±1,29	0,26	31	-0,29±1,93	0,057	0,55
ВУА, дБ/МГц							
пораженная стопа	26	76,77±11,59	0,2	24	82 [77—96]	<0,001	<b>0,003</b>
непораженная стопа	26	94,65±26,09	0,16	24	103 [94—110,5]	0,66	<b>0,045</b>
SOS, м/с							
пораженная стопа	26	1509,5 [1504—1517]	<0,001	24	1510,0 [1508,5—1527,5]	<0,001	0,28
непораженная стопа	26	1547,96±25,47	0,28	24	1553,75±24,03	0,145	0,35
STF							
пораженная стопа	26	60,5 [59—66]	<0,001	25	61 [58—85]	0,002	0,39
непораженная стопа	26	79,35±9,17	0,002	25	90 [85—99]	0,044	<b>0,001</b>
T-критерий							
пораженная стопа	15	-2,8 [-3,2/-2,4]	0,009	13	-3,0 [-3,0/-2,8]	0,002	0,28
непораженная стопа	15	-1,45±1,1	0,78	13	-1,48±0,82	0,15	0,66
Z-критерий							
пораженная стопа	15	-2,7 [-2,9/-2,4]	<0,001	13	-2,02±0,88	0,099	0,05
непораженная стопа	15	-1,08±1,22	0,78	13	-0,58±0,85	0,032	0,1

При мечани е. Р — достоверность различий показателей в группах пациентов с ДОАП и без ДОАП при СД 1-го типа.

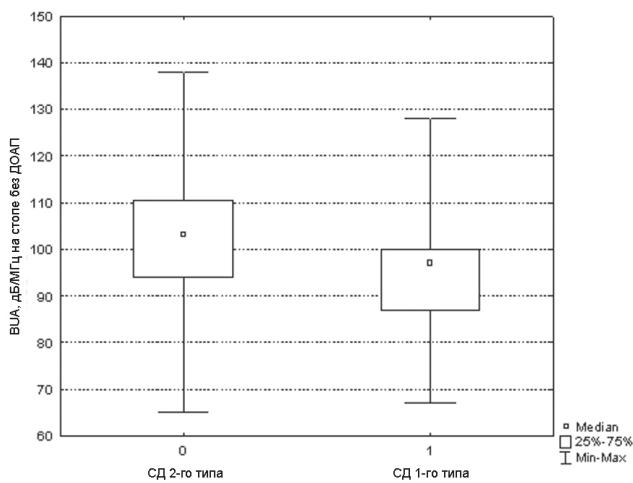


Рис. 15. Значения ВУА на стопе без ДОАП у пациентов с СД 2-го и 1-го типа

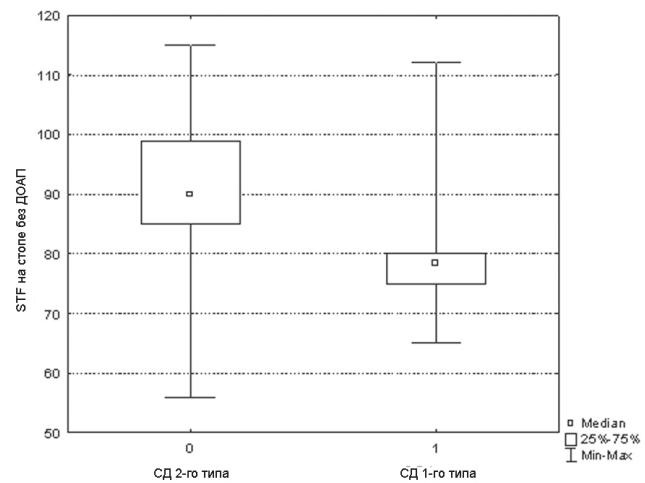


Рис. 16. Значения STF на стопе без ДОАП у пациентов с СД 2-го и 1-го типа

ДОАП при сравнении показателей МПК (T-критерий, Z-критерий) осевого скелета и пятитонной кости пораженной и непораженной стопы наиболее выраженная потеря костной массы выявлена в области пятитонной кости стопы с острой стадией ДОАП.

2. Результаты исследования КУЗ пятитонной кости у пациентов с ДОАП свидетельствуют о снижении прочности костных структур пораженной стопы в сравнении со стопой без острой стадии ДОАП, что может быть использовано при комплексной диагностике ДОАП стоп у пациентов с СД.

3. Данные сравнительного анализа показателей МПК осевого скелета у пациентов с ДОАП и СД как 1-го, так и 2-го типа в сравнении с группами без

ДОАП свидетельствуют о наличии более выраженной потери костной плотности (Z-критерий) как в области позвоночника, так и в области ШБ. Кроме того, у пациентов с ДОАП и СД 1-го типа выявлено повышение маркера костной резорбции ( $\beta$ -СТХ) на фоне снижения уровня как общего, так и ионизированного кальция.

4. Полученные результаты сравнительного анализа показателей МПК осевого скелета, КУЗ пятитонной кости пораженной и непораженной конечности в зависимости от типа СД свидетельствуют о наличии более низких показателей костной массы осевого скелета, преимущественно в области ШБ и пятитонной кости у пациентов с СД 1-го типа и ДОАП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Удовиченко О. В., Анциферов М. Б. // Леч. врач.— 2002.— № 5.— С. 3—6.
2. Шепелькевич А. П., Ромейко Д. И. // Здравоохранение.— 2003.— № 9.— С. 51—56.
3. International Consensus on the Diabetic Foot / International Working Group on the Diabetic Foot.— Amsterdam, 1999.
4. Jude E. B., Selby P. L., Burgess J., et al. // Diabetologia.— 2001.— Vol. 44, № 7.— P. 2031—2036.
5. Rajbhandari S. M., Jenkins R. C., Davies C., Tesfaye S. // Diabetologia.— 2002.— Vol. 45, № 9.— P. 1085—1096.
6. Frykberg R. G., Armstrong D. G., Guirini J., et al. // J. Foot Ankle Surg.— 2000.— Vol. 39 (Suppl. 5).— P. S1—S60.
7. Nather A., Bee C. S., Huak C. Y., et al. // Sci. Direct.— 2008.— Vol. 22 (Suppl. 2).— P. 145—151.
8. Holland E., Land D., McIntosh S., et al. // Pract. Diabet.— 2002.— Vol. 19, № 5.— P. 137—138.
9. Krieg M. A., Barkmann R., Gonnelli S., et al. // J. Clin. Densitom.— 2008.— Vol. 11, № 1.— P. 163—187.
10. Ryan A., Foster A., Edmonds M. // Diabet. Med.— 2000.— Vol. 18 (Suppl. 2).— P. 82.
11. Sinha S., Munichoodappa C. S., Kozak G. P. // Medicine (Baltimore).— 1972.— Vol. 51.— P. 191—210.
12. Petrova N. L., Edmonds M. E. // Diabet. Metab. Res. Rev.— 2008.— Vol. 24 (Suppl. 1).— P. S58—S61.
13. Mabilieau G., Petrova N. L., Edmonds M. E., Sabokbar A. // Diabetology.— 2008.— Vol. 58.— P. 1035—1040.
14. Chantelau E., Richter A., Ghassem-Zadeh N., Poll W. // Arch. Orthop. Trauma Surg.— 2007.— Vol. 127.— P. 171—177.
15. Chantelau E., Richter A., Schmidt-Grigoriadis P., Sherbaum W. A. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.— 2006.— Vol. 114.— P. 118—123.
16. Piaggetti A., Rizzo L., Golia D., et al. // Diabet. Res. Clin. Pract.— 2002.— Vol. 58 (Suppl. 1).— P. 1—9.
17. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H., et al. // Ann. Intern. Med.— 2009.— Vol. 150 (Suppl. 9).— P. 604—612.
18. Fabrin J., Larsen K., Holstein P. E. // Diabet. Care.— 2000.— Vol. 23, № 6.— P. 796—800.

19. Basu S., Chryssikos T., Haseni M., et al. // Nucl. Med. Commun.— 2007.— Vol. 28 (Suppl. 6).— P. 465—472.
20. Giurato L., Ucciali L. // Nucl. Med. Commun.— 2006.— Vol. 27 (Suppl. 9).— P. 745—749.
21. Soysal N., Ayhan M., Guney E., et al. // Neuro. Endocrinol. Lett.— 2007.— Vol. 28 (Suppl. 5).— P. 556—559.
22. Jirkovska A., Kasalicky P., Boucek P., et al. // Diabet. Med.— 2001.— Vol. 18, № 6.— P. 495—500.
23. Petrova N. L., Forest A. V. M., Edmonds M. E. // Diabet. Med.— 2005.— Vol. 22.— P. 756—761.

Поступила 26.08.10.

#### SPECIFIC FEATURES OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH DIABETIC OSTEOARTROPATHY OF FOOT

A. P. Shepelkevich

**Objective.** To study the axial skeleton bone mineral density values, the quantitative ultrasound values of calcaneus, the phosphorus and calcium and bone metabolism values in patients suffering from diabetes mellitus type 1 and 2 in the acute stage of diabetic osteoarthropathy of foot.

**Materials and methods.** Sixty two patients in the acute stage of diabetic osteoarthropathy including thirty persons with diabetes mellitus type 1 and thirty two ones with diabetes mellitus type 2 participated in the study. The groups of comparison were formed of 299 patients with diabetes mellitus type 1 and 258 patients with diabetes mellitus type 2. The patients' mean age was 50 years, the disease duration — 17 years.

**Results.** The axial skeleton bone mineral density values in patients with diabetic osteoarthropathy were determined to be reduced both in case diabetes mellitus type 1 and type 2 dominating in the region of the femoral neck. The calcaneus sonographic quantitative values were found to be reduced in the impaired foot (acute stage of diabetic osteoarthropathy).

**Conclusion.** The axial skeleton bone mass values were found to be lower, mainly in the region of the femoral neck and the calcaneus, in patients suffering from diabetes mellitus type 1 having diabetic osteoarthropathy.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic osteoarthropathy, bone markers, diabetic polyneuropathy, bone mineral density, quantitative ultrasound sonometry.

## Медицинская литература России

- Давыдов М. И., Ганцев Ш. Х. **Онкология: Учебник для вузов**.— М., 2010.
- Данилова Л. А. **Анализы крови и мочи**.— СПб., 2010.
- Деменции: Руководство для врачей** / Н. Н. Яхно и др.— М., 2010.
- Диагностический справочник: Анатомия и физиология**.— М., 2010.
- Дистлер В., Рин А. **Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии: 62 иллюстрации, 14 таблиц**.— М., 2010.
- Епифанов В. А., Епифанов А. В. **Восстановительное лечение при заболеваниях и повреждениях позвоночника**.— М., 2010.
- Железнова Е. В., Калинин В. В. **Эпилепсия у женщин (нейропсихоэндокринный аспект)**.— М., 2010.
- Жулев Е. Н. **Несъемные протезы: теория, клиника и лабораторная техника**.— М., 2010.
- Интенсивная терапия: Современные аспекты**.— М., 2010.
- Экономика здравоохранения: Учеб. пособие для вузов** / Под общ. ред. А. В. Решетникова.— М., 2010.
- Южаков С. Д. **Лекарственные средства: Полный словарь-справочник 2010**.— М., 2010.
- Ющенко Г. В. и др. **Кишечные инфекции. Эпидемиология и профилактика: Учеб. пособие для врачей**.— М., 2009.
- Ющук Н. Д., Янушевич О. О., Ярема И. В. **Компьютерные визуализированные тестовые задания по специальности 060101 «Лечебное дело»: Учеб. пособие для вузов: В 3 т.**— М., 2009.
- Ярема В. И., Янушевич О. О. **Хирургия новообразований головы и шеи: Руководство для врачей: Учеб. пособие для вузов**.— М., 2009.

О. Н. ПОЧЕПЕНЬ

## ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Республиканский ожоговый центр Минска

**Цель исследования.** Изучить состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантного комплекса в зависимости от тяжести течения ожоговой травмы с учетом оксигенации, перфузии и уровня гликемии.

**Материал и методы.** Обследовано 80 пациентов в возрасте от 16 до 55 лет с площадью ожогов от 35 до 70%, проходивших лечение в палате интенсивной терапии и реанимации и отделении интенсивной терапии и реанимации для тяжелообожженных Республиканского ожогового центра в 2006—2008 гг. Наряду с общеклиническими исследованиями проведен мониторинг гемодинамических, респираторных, метаболических, биохимических показателей. Исследованы показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ): диенокетоны (ДК-233) и диенокононьюгаты (ДК-278), малоновый диальдегид (МДА). Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по уровню концентрации витаминов А и Е, а также по суммарной антиоксидантной активности водорасторимых (ACW) и жирорастворимых (ACL) факторов крови. Больных группировали ретроспективно, в зависимости от течения и исхода синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) (неосложненное течение ССВО — 27 пациентов, сепсис — 30, умершие — 30 пациентов).

**Результаты.** В острый период (1—3-и сутки) важными причинами активации ПОЛ и угнетения АОЗ (наряду с генерализацией воспаления) были нарушения кровообращения и тканевая гипоксия. У больных с благоприятным течением ССВО поддерживался баланс между активацией ПОЛ и активностью АОЗ. Высокая активность ПОЛ и накопление МДА у больных с благоприятным исходом в острый период сопровождались одновременной активацией ACW и ACL. У больных с сепсисом значительный рост активности ПОЛ (МДА  $8,83 \pm 0,02$  мкмоль/л, уровень ДК-233 в 2 раза, ДК-278 почти в 3 раза выше нормы) не сопровождался компенсаторным ростом активности АОЗ на фоне выраженного дефицита редокс-витаминов. Повышение ACW ( $21,0 \pm 9,43$  мкмоль/л) и ACL ( $18,15 \pm 0,89$  мкмоль/л) не компенсировало рост МДА и диенокетонов. Снижение уровня гликемии коррелировало со снижением уровня МДА ( $r=+0,57$ ) и ДК-233 ( $r=+0,38$ ), ДК-278 ( $r=+0,35$ ).

Выявленная связь подтверждает важность роли гипергликемии в активации свободнорадикального окисления.

**Заключение.** Гипергликемия как на фоне гипоксемии, так и на фоне адекватной доставки кислорода и артериализации венозной крови усиливает активность ПОЛ и угнетает АОЗ. Выявлена связь между гипергликемией, гиперплактатемией и активацией ПОЛ.

**Ключевые слова:** термическая травма, активные формы кислорода, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, стрессовая гипергликемия.

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) протекают в организме постоянно. В нормальных условиях не менее 5% всех переносимых по дыхательной цепи электронов идет на образование активных форм кислорода (АФК): супероксида, перекиси водорода, гидроксильных радикалов. АФК участвуют в переносе электрона, обновлении состава липидов биомембран, окислительного фосфорилирования в

митохондриях, митогенезе, апоптозе, проведении нервного импульса и др. [1—3]. Главной функцией АФК является активация синтеза эйказаноидов (простагландинов и лейкотриенов) [4]. АФК необходимы для обеспечения воспаления и иммунитета. Функционирующая клетка мониторирует и регулирует внутриклеточный редокс-потенциал благодаря системе антиоксидантной защиты (АОЗ) [5]. К этой системе относятся различные вещества липидной и нелипидной природы: витамины А и Е, мочевая, тиоктовая или α-липоевая и аскорбиновая кислоты, коэнзим Q, каротиноиды, билирубин, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза [6].

Любое повреждение клеточных мембран (специфическое, в частности микробным фактором, неспецифическое (ишемия/реперфузия), механическое, термическое) сопровождается стимуляцией фагоцитоза и образованием АФК (синглентный кислород, перекись, нитрит азота, гидроксильные радикалы) в фагоцитирующих клетках [7—10]. Кроме перечисленных факторов, важное значение имеет стрессовая гипергликемия.

Стressовая гипергликемия способствует образованию АФК и стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF-α), усиливая экспрессию гемоксигеназы-1, индуцибелльных стресс-протеинов [11—13].

Обширные ожоги кожи сопровождаются многократным увеличением образования АФК, обладающих выраженным деструктивным действием по отношению к тканям организма. Дисбаланс в системе ПОЛ—АОЗ является одним из механизмов формирования синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [14].

Учитывая многофакторность влияния обширных ожогов (термическое повреждение, гипоксемия, ишемия/реперфузия на фоне ожогового шока, нейтрофильная активация, гипергликемия) на образование, активацию ПОЛ и АФК, представлялось целесообразным изучить состояние процессов ПОЛ и антиоксидантного комплекса в зависимости от тяжести ожоговой травмы с учетом оксигенации и перфузии.

### Материал и методы

Обследовано 80 пациентов с площадью ожогов от 35 до 70%, проходивших лечение в 2006—2008 гг. в палате интенсивной терапии и реанимации и отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) для тяжелообожженных Республиканского ожогового центра (РОЦ). Для унификации тяжести состояния использованы индекс тяжести поражения (ИТП), учитывающий площадь глубоких ожогов, и система SAPS (более 15 баллов ожидается 70% летальность). Прогноз считался неблагоприятным, если ИТП превышал 100 ед. В исследуемую группу вошли пациенты в возрасте от 16 до 55 лет с ИТП от 40 до 180 ед. Всем больным при поступлении проведена экстренная коррекция волемических, гидроионных, гемодинамических и респираторных нарушений со-

гласно разработанному протоколу. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) продолжительностью от 5 до 95 сут была необходима 33 больным. Хирургическое лечение (некрэктомия, аутодермопластика) проведено всем больным этой группы. Наряду с общеклиническими исследованиями проведен мониторинг гемодинамических, респираторных, метаболических, биохимических показателей.

Для решения поставленной задачи спектрофотометрическим методом с использованием прибора «СФ-46» (Россия) исследованы показатели ПОЛ: диенокетоны (ДК-233) и диеноконьюгаты (ДК-278) — первичные продукты ПОЛ, малоновый диальдегид (МДА) — конечный продукт ПОЛ. Состояние АОЗ оценивали по уровню концентрации витаминов А и Е, а также по суммарной антиоксидантной активности водорастворимых (ACW) и жирорастворимых (ACL) факторов крови. Измерение проводили на анализаторе антиоксидантов и свободных радикалов «PHOTOCHEM» (Германия) в ЦНИЛ БелМАПО.

Уровень альфа-токоферола и ретинола в сыворотке крови исследовали в одной пробе методом спектрофлюориметрии («HITACHI», Япония) в ЦНИЛ БелМАПО.

Концентрацию лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяли кинетическим методом с помощью автоматического анализатора «Dialab Autolyzer» (Австрия) с использованием диагностических наборов «Cormay Diana» (Польша) в ЦНИЛ БелМАПО.

Концентрацию глюкозы, лактата, а также показатели газов крови определяли в клинической центральной лаборатории («Statprofile CCX», «NovaBiomedical», США) глюкозооксидазным методом.

В качестве маркера тканевой перфузии использовали уровень лактата в артериальной крови, показатель сатурации венозной крови ( $\text{ScvO}_2$ ), взятой из подключичной вены. Оксигенацию оценивали по уровню парциального напряжения кислорода в артериальной крови ( $\text{paO}_2$ ) и респираторному индексу (RI), рассчитанному как соотношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к процентному содержанию кислорода в подаваемой дыхательной смеси ( $\text{paO}_2 / \text{FiO}_2$ ).

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) определяли по наличию 2 и более признаков из перечисленных R. Bone (1992). О сепсисе свидетельствовало наличие положительных критериев ССВО в сочетании с верификацией возбудителя патогенной флоры в крови. Положительная гемокультура (золотистый стафилококк — 14%, синегнойная бактерия — 9%) верифицирована у 41% больных.

Ретроспективно, в зависимости от течения и исхода ССВО, были выделены 1-я группа — 27 пациентов с благоприятным течением ССВО (общая продолжительность лечения составила  $45,3 \pm 3,5$  сут); 2-я группа — 30 пациентов, у которых развился сепсис ( $68,7 \pm 12,2$  сут); 3-я группа — 23 пациента, погибших на фоне сепсиса в первые 10—14 сут. Больные обследованы на 1-е, 7-е и 21-е сутки от начала заболевания.

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических методов (STATISTICA 6.0). Сравнительный анализ количественных признаков в независимых выборках проводили с помощью критерия Манна—Уитни, в зависимых выборках — с использованием критерия Уилкоксона.

Таблица 1

**Динамика основных гемодинамических, метаболических и респираторных показателей в зависимости от тяжести и исхода ожоговой травмы**

Показатель	1-я группа			2-я группа			3-я группа	
	1-е сутки	7-е сутки	21-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	21-е сутки	1-е сутки	7-е сутки
SAPS, балл	8	6	4	12*	10*	8*	17	24**
ИТП, ед.	54,5±11,2			88,5±9,2			115,3±23,5	
САД, мм рт. ст.	110,2±12,3	102,5±10,3	98,3±9,5	85,2±8,7*	104,3±12,2	98,3±8,9	78,2±6,7**	67,2±2,34**
ЦВД, см водн. ст.	0	3,4±1,2	5,6±1,3	0	8,8±1,2	6,5±1,2	0	0
Температура тела, °C	35,5±0,2	37,5±0,5	36,5±0,3	35,3±0,12	38,2±0,87	37,2±0,78	35,8±0,67	39,1±1,34
Гликемия, ммоль/л	8,65±0,82	6,12±0,67	5,34±0,78	9,22±1,12	7,89±1,43*	6,39±2,23	9,4±1,23	13,2±4,3**
Лактат, ммоль/л	3,2±0,67	1,45±0,78	1,13±0,34	4,23±1,03*	2,23±0,12*	1,34±0,08	4,78±1,2	6,78±1,08**
ЛДГ, ЕД/л	534,2±12,3	345,2±32,3	213,2±12,2	567,2±35,2*	1232,2±35,2*	456,2±13,6*	1303,3±23,4**	145,2±14,2**
pH	7,25±0,12	7,37±0,04	7,38±0,05	7,21±0,03*	7,38±0,08	7,34±0,06	7,16±0,05**	7,11±0,02**
PvO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	36,2±1,12	56,7±12,2	58,3±10,2	31,5±3,34	76,5±12,2*	68,2±8,4	26,8±11,2	65,4±8,98**
PvCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	48,2±0,09	37,5±0,34	38,3±0,21	52,2±1,21	31,2±1,23*	33,3±2,41*	49,2±0,08	26,4±1,02**
ScvO <sub>2</sub> , %	45,2±4,8	70,3±9,8	75,3±6,7	36,5±7,2*	88,3±3,87*	78,2±10,6	32,3±9,8	87,2±6,98**
SpO <sub>2</sub> , %	96,2±1,3	97,2±1,3	96,3±1,3	95,2±1,3	97,2±1,3	97,3±1,3	93,2±2,3	91,2±7,3*
BE, ммоль/л	-5,6±0,81	-2,0±0,12	-1,7±0,09	-7±1,56*	-3,5±1,21*	-2,5±0,09*	-12,2±2,34**	-10,9±2,21**

\* Здесь и в табл. 2 достоверность различий показателей в 1-й и 2-й группе ( $P < 0,05$ ); \*\* достоверность различий показателей в 1-е и 7-е сутки у больных с неблагоприятным исходом ( $P < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

У пациентов с благоприятным течением заболевания в 1-е сутки наблюдалась активация ПОЛ на фоне сниженной антиоксидантной активности ACW ( $P<0,001$ ), ACL ( $P<0,0001$ ), витаминов А и Е (табл. 1, 2).

При этом уровень гликемии и лактата был значительно выше нормы ( $P<0,01$ ) и коррелировал с тяжестью состояния.

Указанные изменения в системе АОЗ—ПОЛ наблюдались на фоне централизации кровообращения, связанной с дефицитом объема циркулирующей крови, низким центральным венозным давлением (0—1 см водн. ст.), умеренной гипоксемией ( $\text{paO}_2$  74 [65—78] мм рт. ст.) и снижением RI до 0,32 [0,28—0,33], низкой  $\text{ScvO}_2$  (33 [32—35]%). Нарушения периферической перфузии (гипотермия, положительный синдром «бледного пятна», олигурия, угнетение перистальтики кишечника) и оксигенации закономерно сопровождались гипергликемией, высоким уровнем лактата и декомпенсированным метаболическим ацидозом.

К 7-м суткам, несмотря на почти двукратный рост активности ACW и ACL, сохранялась высокая активность ПОЛ (МДА  $8,1\pm0,09$  мкмоль/л, уровень ДК-233 и ДК-278 почти в 2 раза выше нормы) на фоне низкого содержания витаминов А и Е.

Уровень гликемии и лактата был меньше, чем в 1-е сутки, но оставался повышенным и это повышение не было связано с гипоксемией.

К 21-м суткам наблюдалось снижение активности ПОЛ на фоне роста ACW, ACL и редокс-витаминов ( $P<0,05$ ).

У пациентов, перенесших сепсис (2-я группа), в 1-е сутки основными причинами активации ПОЛ и угнетения АОЗ, так же как и в 1-й группе, отмечались нарушения кровообращения и тканевая гипоксия. Однако к 7-м суткам наблюдался значительный рост активности ПОЛ (МДА  $8,83\pm0,02$  мкмоль/л, уровень ДК-233 в 2 раза, ДК-278 почти в 3 раза выше нормы) на фоне выраженного дефицита редокс-витаминов. Повышение ACW ( $21,0\pm9,43$  мкмоль/л) и ACL ( $18,15\pm0,89$  мкмоль/л) не компенсировало рост МДА и диенокетонов.

Такая динамика ПОЛ—АОЗ не была связана с тканевой гипоксией, более того, у всех пациентов наблюдался гипердинамический режим кровообращения ( $\text{ScvO}_2$   $88,3\pm3,8\%$ ), «роскошная перфузия», артериализация венозной крови ( $\text{PvO}_2$   $76,5\pm12,2$  мм рт. ст.). На этом фоне отмечался повышенный уровень гликемии ( $7,89\pm1,43$  ммоль/л), лактата ( $2,23\pm0,12$  ммоль/л), уровень ЛДГ ( $1232,2\pm35,2$  ЕД/л) превышал норму почти в 10 раз.

Этот факт можно объяснить тем, что высокий уровень лактата в результате активации цикла Кори наблюдается не только на фоне анаэробного гликогенолиза, но является адаптивным механизмом энергопродукции как в глюкозозависимых, инсулиновезисимых тканях, так и в инсулиновезисимых на фоне инсулинорезистентности [15]. Лактат как наиболее доступный субстрат образуется из глюкозы в результате гликогенолиза и ресинтезируется в глюкозу из лактата в цикле Кори. Цикл Кори — это своеобразный энергетический трансфер от жировой ткани к мышцам, когда затруднено окисление жира (нарушена перфузия жировой ткани). В норме продукция глюкозы в цикле Кори не превышает 10%, но у тяжелообожженных достигает 30%. Это важнейший механизм энергообразования на фоне повреждения периферического метаболизма глюкозы и инсулинорезистентности.

Выявлен высокий уровень корреляции ( $r=+0,37$ ) между ACW и ЛДГ, что подтверждает связь углеводного обмена и АОЗ ( $P<0,05$ ).

Снижение уровня гликемии коррелировало со снижением уровня МДА ( $r=+0,57$ ) и ДК-233 ( $r=+0,38$ ), ДК-278 ( $r=+0,35$ ). Выявленная связь подтверждает важность роли гипергликемии в активации свободнорадикального окисления [16, 17]. Гипергликемия может быть причиной генерации АФК в результате активации гликогенолиза и окислительного фосфорилирования. Глюкоза в цитозоле метаболизируется до пирувата, который трансформируется в ацетил-КоА, после чего, в присутствии кислорода, в результате окислительного фосфорилирования генерируется АТФ. В норме около 2—5%  $O_2$ , используемого митохондриями, превращается в супероксид, который инактивируется СОД. Когда в

Таблица 2

**Динамика основных показателей ПОЛ—АОК в различных группах пациентов в зависимости от тяжести и исхода ожоговой травмы**

Показатель	1-я группа			2-я группа			3-я группа	
	1-е сутки	7-е сутки	21-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	21-е сутки	1-е сутки	7-е сутки
МДА, мкмоль/л	7,34±0,21	8,1±0,09*	6,18±0,03	8,31±0,01*	8,51±0,02	7,11±0,01*	8,66±0,08	9,2±1,3**
ДК-233, усл. ед.	1,72±0,06	1,38±0,04	1,34±0,02	1,71±0,04	2,38±0,028*	2,44±0,04*	2,038±0,74**	2,97±0,66**
ДК-278, усл. ед.	0,22±0,02	0,18±0,01	0,24±0,03	0,24±0,05	0,36±0,05*	0,31±0,04*	0,34±0,03**	0,46±0,04**
Витамин А, мкмоль/л	3,5±1,2	4,19±1,18	6,8±1,54	1,15±0,08*	1,9±0,09*	2,3±0,75*	0,65±0,02**	0,32±0,12**
Витамин Е, мкмоль/л	6,61±1,12	7,2±1,03	12,1±1,3	3,61±0,88*	1,9±0,56*	2,5±0,61*	2,75±0,34**	1,51±0,13**
ACL, мкмоль/л	6,5±1,42	12,62±0,84	11,06±2,1	7,02±1,47*	18,15±0,89*	13,41±0,92*	2,89±1,19**	3,39±0,51**
ACW, мкмоль/л	7,8±1,01	9,75±1,12	14,8±1,41	8,63±1,08*	21,0±9,43*	17,81±12,7*	3,85±3,01**	4,62±0,11**

клетку поступает избыточное количество глюкозы, образуется больше пирувата и активируется окислительное фосфорилирование с образованием высокого содержания супероксида и пероксинитрита [18]. Эти продукты могут блокировать системы АОЗ, митохондриальное дыхание и способствовать клеточному апоптозу [19]. Представляется логичным, что на фоне купирования гипергликемии и восстановления периферической утилизации глюкозы (в частности, в мышечной ткани) снижается образование АФК [20].

Представленные факты доказывают, что гипергликемия, как на фоне гипоксемии, так и на фоне адекватной доставки кислорода и артериализации венозной крови усиливает активность ПОЛ и угнетает АОЗ. Нарушение потребления глюкозы в инсулинозависимых тканях сопровождается угнетением процесса восстановления  $O_2$ , образования АТФ, накоплением активных форм кислорода и формированием так называемого субстратного дисэргоза. Это положение подтверждается выраженной гипокапнией как у больных с сепсисом, так и у умерших пациентов на фоне сепсиса. В инсулиновозависимых тканях глюкоза поступает в избыточном количестве, что активирует окислительное фосфорилирование с образованием высокого содержания АФК [21]. В обоих случаях блокируется митохондриальное дыхание, что потенцирует наработку эйказаноидов и провоспалительных медиаторов, в результате чего усиливается клеточный апоптоз и полиорганская недостаточность. Таким образом, нарушение утилизации глюкозы, гипергликемия, инсулинерезистентность и, как следствие, формирование субстратного дисэргоза на фоне адекватной оксигенации и перфузии является одной из важнейших причин активации ПОЛ и формирования СПОН.

Безусловно, что первопричиной СПОН является генерализация воспаления, вначале неспецифическая, а затем и микробная нейтрофильная активация. Однако формирующаяся при этом гипергликемия и инсулинерезистентность замыкают «порочный» метаболический круг.

Активность ДК-233 ( $2,68 \pm 0,04$  усл. ед.) и ДК-278 ( $0,31 \pm 0,04$  усл. ед.) сохранялась высокой (в 2—3 раза выше нормы) даже к 21-м суткам на фоне снижения уровня МДА. Вероятно, восстановление уровня МДА как вещества, обладающего наибольшей цитотоксичностью по сравнению с диенокетонами, происходит быстрее. К этому времени тяжесть состояния по SAPS не превышала 8—9 баллов и наблюдалось 2—3 признака ССВО. В этот период некроз был удален, однако практически у всех больных этой группы ожоговые раны не были закрыты. Возможно, большая раневая поверхность и продолжающееся воспаление и были причинами сохраняющегося высокого уровня диенокетонов.

У всех больных к 21-м суткам отмечали очень низкий уровень редокс-витаминов, что свидетельствовало, с одной стороны, об их высоком потреблении, с другой — о сниженных синтезах. Эти данные подтверждают необходимость проведения антиоксидантной терапии всем больным с обширными ожогами, в том числе и после перевода из ОИТР (рис. 1, 2).

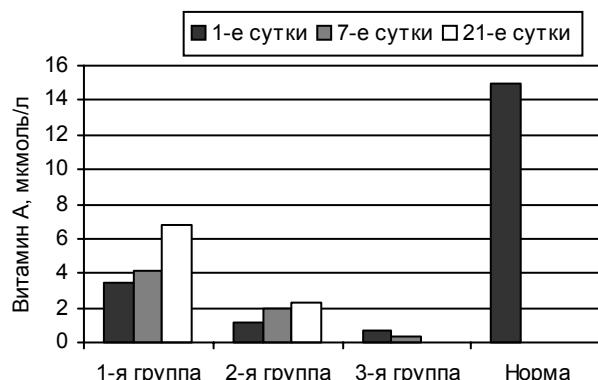


Рис. 1. Содержание витамина А в зависимости от тяжести течения ожоговой травмы и длительности болезни

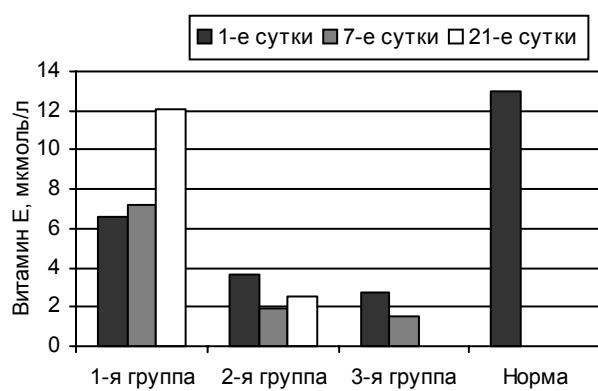


Рис. 2. Содержание витамина Е в зависимости от тяжести течения ожоговой травмы и длительности болезни

В группе умерших в 1-е сутки отмечали высокий уровень МДА, диенокетонов и резко сниженную антиоксидантную активность как ACW ( $P < 0,001$ ), так и ACL ( $P < 0,0001$ ), редокс-витаминов, которые были обусловлены комплексом повреждающих факторов: гипоксемией ( $RI 0,24 \pm 0,3$ ) гиповолемией (ЦВД 0 см водн. ст.) и низкой  $ScvO_2$  (35%).

Однако нарушения гемодинамики, периферической перфузии (гипотермия, положительный синдром «бледного пятна», олигурия) и оксигенации, сниженная доставка кислорода сопровождались более выраженными нарушениями аэробного окисления глюкозы. Уровень лактата, достигающий  $4,8 [3,5-5,2]$  ммоль/л, сопровождался повышением ЛДГ —  $1323 [933-17730]$  ЕД/л и был значительно выше, чем в группе выживших.

В отличие от группы выживших пациентов динамического снижения уровня МДА и компенсаторного повышения уровня ACW и ACL не наблюдалось. Напротив, отмечалось снижение антиоксидантной активности вплоть до полной депрессии.

У всех больных на протяжении наблюдения отмечалась гипергликемия. В течение суток уровень гликемии колебался от 6,0 до 25 ммоль/л.

Важной причиной гиперактивации ПОЛ и неэффективности проводимой терапии было генерализованное воспаление, которое проявлялось 4 признаками ССВО [22]. Уже к 7-м суткам отмечалась декомпенсация системы АОЗ. Уровень ACW и ACL был очень низ-

ким, у 7 больных выявлялись нулевые значения этих показателей.

Интересно, что на фоне продолжающегося роста лактата перед смертью не наблюдалось соответствующего повышения уровня ЛДГ. У 7 больных уровень ЛДГ не превышал 70 ЕД/л, что почти в 3 раза ниже нормы. Возможно, такая «депрессия» синтеза фермента была связана с грубым нарушением функции печени. У этих же больных отмечалось угнетение белковосинтезирующей и мочевиносинтезирующей функции печени.

Таким образом, у пациентов, погибших на фоне обширных ожогов, активация ПОЛ и истощение системы АОЗ были связаны как с нарушением газообмена, транспорта кислорода, так и с грубыми нарушениями метаболизма.

### Выводы

1. В острый период термической травмы (1—3-и сутки) важными причинами активации ПОЛ и угнетения АОЗ (наряду с генерализацией воспаления) были нарушения кровообращения и тканевая гипоксия. У пациентов с благоприятным течением ССВО поддерживался баланс между активацией ПОЛ и активностью АОЗ. Высокая активность ПОЛ и накопление МДА у больных с благоприятным исходом в острый период сопровождалась одновременной активацией АСВ и АСЛ.

2. У больных с сепсисом увеличение активности ПОЛ (МДА  $8.83 \pm 0.02$  мкмоль/л, уровень ДК-233 в 2 раза, ДК-278 почти в 3 раза выше нормы) не сопровождалось компенсаторным ростом активности АОЗ на фоне выраженного дефицита редокс-витаминов. Повышение АСВ ( $21.0 \pm 9.43$  мкмоль/л) и АСЛ ( $18.15 \pm 0.89$  мкмоль/л) не компенсировало рост МДА и диенокетонов.

3. Гипергликемия как на фоне гипоксии, так и на фоне адекватной доставки кислорода и артериализации венозной крови усиливает активность ПОЛ и угнетает АОЗ.

4. Выявлена связь между гипергликемией, гиперлактатемией и активацией ПОЛ. Снижение уровня гликемии коррелировало со снижением уровня МДА ( $r=+0.57$ ) и ДК-33 ( $r=+0.38$ ), ДК-278 ( $r=+0.35$ ). Выявленная связь подтверждает важность роли гипергликемии в активации свободнорадикального окисления.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Lovat R., Preiser J. C. // Curr. Opin. Care.—2003.—Vol. 9.—P. 266—270.
2. Puigserver P., Rhee J., Donivan J., et al. // Nature.—2003.—Vol. 423.—P. 550—555.
3. Мальцев Г. Ю., Васильев А. В. // Вопр. мед. химии.—1994.—№ 2.—С. 92—95.
4. Perner A., Nielsen S. E., Rask-Madsen J. // Inten. Care Med.—2003.—Vol. 29.—P. 642—645
5. Pinsky M. R. // Crit. Care Med.—2003.—Vol. 31.—P. 2697—2698.
6. Меньшикова Е. Б. Оксидативный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты.—М., 2006.
7. de Werra I., Jaccard C., Corradin S. B., et al. // Crit. Care Med.—1997.—Vol. 25.—P. 607—613.
8. Тарасов Н. И., Тепляков А. Т., Малахович Е. В. и др. // Терапевт. арх.—2002.—№ 12.—С. 12—15.
9. Львовская Е. И. Нарушение процессов липидной пероксидации при термической травме и патогенетическое об-

основание лечения антиоксидантами из плазмы крови: Автотиф. дис. ... канд. мед наук.—М., 1998.

10. Babior B. M. // Am. J. Med.—2000.—Vol. 109.—P. 33—44.

11. Caysee I. B. Липидный дистресс-синдром в патогенезе острого повреждения легких при хирургическом эндотоксикозе и его коррекция: Автотиф. дис. ... д-ра мед. наук.—Саранск, 2007.

12. Grimble R. F. // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.—2002.—Vol. 5.—P. 551—559.

13. Dandona P., Aljada A., Mohanty P., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.—2001.—Vol. 86.—P. 3257—3260.

14. Hansen T. K., Thiel S., Wouters P. J., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.—2003.—Vol. 88.—P. 1082—1088.

15. McCowen K. C., Malhotra A., Bistrian B. R. // Crit. Care Clin.—2001.—Vol. 17.—P. 107—124.

16. Marette A. // Metab. Iss. Clin. Nutr.—2004.—Vol. 9.—P. 23—25.

17. Krogh-Madsen R., Moleer K., Dela F., et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.—2004.—Vol. 286, № 5.—P. 766—772.

18. Aulak K. S., Koeck T., Crabb J. W. Stuehr D. J. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.—2004.—Vol. 286.—P. H30—H38.

19. Erner A., Nielsen S. E., Rask-Madsen J. // Intens. Care Med.—2003.—Vol. 29.—P. 642—645.

20. Van den Berghe, G., Schoonheydt K., Vecx P., et al. // Program and Abstr. of the 86<sup>th</sup> Annual Meeting of the Endocrine Society.—New Orleans, 2004.—Abstr. OR8-2.—P. 79.

21. Wolfe R. R., Jahoor F., Herndon D. N., Miyoshi H. // Surgery.—1991.—Vol. 110.—P. 54—67.

22. Мухачева С. Ю., Руднов В. А., Голян С. Л., Кадочников Г. Д. // Интенсив. терапия.—2005.—№ 3.—С. 17—22.

Поступила 15.09.10.

### LIPID PEROXIDATION AND OXIDATION STRESS IN PATIENTS WITH SEVERE THERMAL TRAUMAS

O. N. Potchepen

**Objective.** To study the lipid peroxidation processes and antioxidant complex state depending on the thermal trauma severity considering oxygenation, perfusion and glycemia levels.

**Materials and methods.** Eighty patients aged 16 to 55 years the burns area being 35% to 70% treated in the Unit for intensive therapy and resuscitation for seriously ill patients of the Republican Burn Center in 2006—2008 were examined. In addition to the general clinical assays a dynamic monitoring of the hemodynamic, respiratory, metabolic, biochemical indices was performed. The following values of the lipid peroxidation (LPO) such as dienketones (DK-233) and dienconjugates (DK-278), malone dialdehyde (MDA) were studied. The antioxidant protection (AOP) state was assessed by the vitamins A and E levels as well as by the total antioxidant activity of the blood water soluble (ACW) and lipid soluble (ACL) factors. The patients were grouped retrospectively depending on the course and outcome of the response to the systemic inflammatory syndrome (RSIS) (the RSIS uncomplicated course — 27 patients, sepsis — 30 patients, died patients — 30 ones).

**Results.** During the acute period (the 1st—3rd day) the blood circulation disorders and tissue hypoxia were important causes for LPO activation and AOP suppression. In the patients with a favorable RSIS course the LPO activation and AOP activity were balanced. The LPO high activity and the MDA accumulation in patients with favorable outcomes during the acute period were accompanied by a simultaneous ACW and ACL activation. The patients having sepsis demonstrated a significant increase of the LPO activation (MDA  $+8.83 \pm 0.02$  μM/L, DK-233 by 2 times, DK-278 almost 3 times exceeding the norm) not accompanied by a compensating increase of the AOP activity on the background of a pronounced deficiency of redox vitamins. The ACW ( $21.0 \pm 9.43$  μM/L) and the ACL ( $18.15 \pm 0.89$  μM/L) values increase did not compensate the MDA and dienconjugate levels increasing. The glycemia level reduction correlated with the MDA ( $r=0.57$ ) and the DK-233 ( $r=0.35$ ) levels reduction. The association revealed confirmed the hyperglycemia importance for activating the free radicals oxidation.

**Conclusion.** Hyperglycemia both on the background of hypoxia and on the background of the oxygen adequate delivery and the venous blood arterilization increase the LPO activity and suppress the AOP. The hyperglycemia, hyperlactatemia and LPO activation are determined to be interrelated.

**Key words:** thermal trauma, oxygen active forms, lipid peroxidation, antioxidant protection, stress induced hyperglycemia.



Е. О. ЗАЙЦЕВ

## ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В БЕЛАРУСИ

Страновое Бюро ВОЗ в Республике Беларусь

*Описана структура и направления деятельности Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Приведены ориентиры, которые ВОЗ предлагает для планирования сотрудничества с национальными системами здравоохранения, и дана их подробная характеристика. Представлена история работы представительства ВОЗ в Беларуси, перечислены крупные проекты, реализованные в республике с начала его работы. Приведены направления сотрудничества с Министерством здравоохранения Республики Беларусь на 2010–2011 гг.*

**Ключевые слова:** Всемирная организация здравоохранения, национальные системы здравоохранения, направления сотрудничества.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) работает с 1948 г. ВОЗ — это одно из агентств ООН. Цель ВОЗ — достижение наивысшего уровня здоровья для каждого человека без различия расы, религии, политических убеждений, экономического и социального положения. Членами ВОЗ являются 193 страны. Организация работает с национальными правительствами и международными агентствами, ставя целью сокращение смертности, установление норм и стандартов в области здравоохранения, предоставляет странам техническую поддержку, а также следит за ситуацией в области здравоохранения и оценивает динамику ее изменения.

Всемирную организацию здравоохранения возглавляет генеральный директор. Доктор Маргарет Чен является генеральным директором ВОЗ с 2006 г. Всемирная ассамблея здравоохранения — высший орган ВОЗ, принимающий решения. Ее ежегодные сессии, в работе которых принимают участие делегации из всех государств-членов ВОЗ, проводятся обычно в мае в штаб-квартире, которая находится в Женеве. Главная функция ассамблеи здравоохранения — определение общих политических направлений деятельности организации. Ассамблея назначает генерального директора, контролирует финансовую политику организации, а также рассматривает и утверждает проект программного бюджета.

Штатные работники ВОЗ называются секретарями, в его состав входит около 8000 сотрудников, работающих в штаб-квартире, шести региональных бюро и в страновых офисах. Республика Беларусь относится к Европейскому региональному бюро (ЕРБ ВОЗ). Европейское бюро, штаб-квартира которого находится в Копенгагене, объединяет 53 государства Европейского региона, включая все страны СНГ.

Полезно знать, что Европейское региональное бюро предоставляет независимую статистическую информацию по основным показателям здоровья для всех 53 государств-членов. Европейская база данных «Здоровье для всех» (БД ЗДВ) является основным источником информации о здоровье населения в Европейском регионе ВОЗ с момента ее создания в середине 1980-х годов. Эта база обновляется каждые два года и содержит около 600 показателей за период с 1970 г. Ссылка на БД ЗДВ: <http://www.euro.who.int/hfadb>.

Европейская обсерватория по системам и политике здравоохранения является частью Европейского бюро и постоянно издает аналитические материалы по развитию и реформированию в секторе здравоохранения, в том числе обзоры систем здравоохранения различных стран. Такой обзор по Беларуси недавно был подготовлен белорусскими специалистами и экспертами ВОЗ, и его можно найти на сайте обсерватории: <http://www.euro.who.int/observatory>.

При планировании новых мероприятий или направлений сотрудничества в странах ВОЗ ориентируется на конечные цели и функционирование системы здравоохранения. В целом при рассмотрении любых реформ или нововведений ВОЗ предлагает принимать во внимание, в какой мере эти изменения способствуют достижению конечных целей системы здравоохранения и насколько они способны улучшить ее функции (рис.). Хотя улучшение здоровья, безусловно, является главной целью, она не единственная. ВОЗ определяет следующие общие цели для любой системы здравоохранения:

- улучшение показателей здоровья (наличие хорошей системы здравоохранения способствует улучшению здоровья всех групп населения);
- улучшение отзывчивости к требованиям населения (уважение достоинства и мнения пациентов, со-

### Функции системы

- Предоставление услуг
- Создание ресурсов
- Финансирование
- Направляющее руководство и координация

### Цели

- Здоровье (уровень и справедливость распределения)
- Отзывчивость к требованиям населения
- Финансовая защищенность и справедливое распределение финанс

блодение конфиденциальности, возможность выбора врача, учет специальных потребностей пациента);

- соблюдение справедливости при распределении финансовых ресурсов, обеспечение защиты каждого от финансового риска.

Под отзывчивостью системы здравоохранения к требованиям, нуждам населения подразумеваются такие аспекты, как уважение достоинства пациентов, индивидуальный подход к каждому, соблюдение конфиденциальности, право на посещение родственников, на информацию о рисках, связанных с лечением, учет потребностей всех групп населения.

Финансовая защищенность и справедливое распределение финансовых ресурсов означает право на необходимое медицинское обследование и лечение независимо от доходов пациента. При эффективно работающей системе здравоохранения он не должен продавать квартиру, оказываться за чертой бедности, чтобы оплатить дорогостоящее лечение, но каждый должен и вкладывать средства в систему здравоохранения согласно доходам.

Достижению целей способствуют четыре ключевые функции системы здравоохранения. Прежде всего это **оказание услуг** как отдельным пациентам, так и обществу в целом. Системы здравоохранения предоставляют населению самые разные услуги — это консультации и лечение, профилактическая работа и продвижение здорового образа жизни, вакцинация.

**Создание ресурсов** предполагает такие аспекты, как обучение, повышение квалификации врачей, медсестер — кадров здравоохранения, их мотивирование к работе, планирование потребности у населения в определенных кадрах, чтобы не было слишком много, например, хирургов или врачей общей практики. К созданию ресурсов относится и планирование, закупка необходимого медицинского оборудования, эффективных лекарственных препаратов и расходных материалов исходя из нужд населения.

**Финансирование** включает в себя как пути получения денег (посредством налогообложения, медицинского страхования), так и стратегическое и обоснованное распределение — закупку необходимых услуг и ресурсов.

**Направляющее руководство и координация** — это функция, аспектами которой являются политика в области здравоохранения, межсекторальное взаимодействие, информационные системы.

Подход, при котором анализируется соотношение функций и результатов здравоохранения, называют рамочным. Рамочный подход помогает оценить, насколько эффективна и сбалансирована деятельность системы здравоохранения в общем или будет ли вводимая реформа способствовать достижению цели, как

это отразится на функциях и что еще необходимо изменить в системе.

Такой подход к улучшению функций систем здравоохранения использует ВОЗ в том числе при работе со странами. Европейское региональное бюро ВОЗ и Министерство здравоохранения Республики Беларусь работают в рамках двухгодичных соглашений (планов) сотрудничества.

Страновое Бюро в Беларуси открылось в апреле 1994 г. С начала его работы в республике было реализовано несколько крупных проектов, в частности «Пропаганда, поощрение и поддержка грудного вскармливания» и «Медицинская помощь детям, пострадавшим от катастрофы на Чернобыльской АЭС, путем внедрения и развития телемедицины». В настоящее время в Страновом офисе ВОЗ работает 4 сотрудника.

В рамках двухгодичного плана сотрудничества в 2010—2011 гг. с Беларусью определены следующие направления:

- кадровые ресурсы для здравоохранения, включая стратегическое планирования кадров, подходы к обучению на до- и последипломном уровнях, дистанционное обучение;
- механизмы финансирования системы здравоохранения, включая финансирование первичного звена;
- разработка национальных счетов здравоохранения;
- управление качеством лекарственных средств;
- расширение эпиднадзора, профилактики и лечения основных неинфекционных заболеваний, включая контроль за основными факторами риска, такими как табакокурение и злоупотребление алкоголем;
- профилактика насилия и травматизма;
- пропаганда здорового образа жизни среди населения, проживающего на территориях, пострадавших от аварии на ЧАЭС;
- обеспечение безопасности окружающей среды для здоровья;
- усиление возможностей системы здравоохранения по эпиднадзору и борьбе с инфекционными заболеваниями, включая контроль ВИЧ/СПИДа и туберкулеза.

Поступила 28.07.10.

#### WORLD HEALTH ORGANIZATION ACTIVITIES IN BELARUS

Ye. O. Zaitsev

The World Health Organization (WHO) structure and activity directions are described. The orientations suggested by WHO for planning cooperation with national public health systems are given being characterized in detail. The history of WHO Office in Belarus is presented, significant projects having been realized in the republic since the Office work beginning are named. The directions for cooperating with Ministries of Public Health are suggested for 2010—2011.

**Key words:** World Health Organization, national public health systems, directions for cooperation.

Н. П. МИШАЕВА, И. И. ПРОТАС, Г. М. ИГНАТЬЕВ,  
Н. С. ВЕРЕЩАКО, С. А. ДРАКИНА, О. И. ВОЛОДКОВИЧ,  
О. А. СЕМИЖОН, С. Е. ЯШКОВА, В. А. СТЕГНИЙ

## ЗАРАЖЕННОСТЬ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ ПАТОГЕННЫМИ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ИНФЕКЦИЙ В МИНСКЕ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, Городская инфекционная клиническая больница Минска, Минский городской центр гигиены и эпидемиологии, Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья

**Цель работы.** Изучить зараженность иксодовых клещей патогенными для человека возбудителями инфекций в Минске. Оценить риск заражения горожан клещевыми микст-инфекциами.

**Материал и методы.** В лесных массивах Минска собрано 344 клеща *I. ricinus* и *D. reticulatus* для исследования на носительство возбудителей клещевого энцефалита, Лайм-боррелиоза, гранулоцитарного анаплазмоза человека, бабезии.

**Результаты.** В иксодовых клещах белорусской популяции выявлено 4 вида боррелий, при этом 34 клеща содержали по одному, 8 — по два вида боррелий. Один клещ был носителем одновременно двух возбудителей (анаплазмы+боррелии), второй — трех возбудителей (анаплазмы+боррелии+бабезии).

В крови жителей Минска, имевших в анамнезе присасывание клещей, выявлены одновременно антитела к КЭ+ЛБ (16 человек), к ЛБ+ГАЧ (7), к КЭ+ГАЧ (1). В одном случае выявлены антитела сразу к 3 инфекциям (КЭ+ЛБ+ГАЧ).

**Заключение.** Индивидуальное исследование клещей *I. ricinus* на одновременное носительство вирусов и бактерий показало зараженность их вирусом клещевого энцефалита, боррелиями, анаплазмами, эрлихиями, бабезиями и риккетсиами.

**Ключевые слова:** мегаполис, иксодовые клещи, зараженность зеленых зон, присасывание клещей, клещевые микст-инфекции.

В связи с глобальным потеплением климата в последние годы в Беларуси резко возросла численность иксодовых клещей, зараженных патогенными для человека агентами. Отмечен рост численности клещей в больших городах (мегаполисах) и в их окрестностях. Ежегодно растет число лихорадящих больных, связанных с присасыванием иксодовых клещей, из них более 50% остаются неверифицированными [1].

Особую обеспокоенность медиков вызывает тот факт, что один клещ может быть заражен несколькими патогенными для человека агентами разных систематических групп (вирусы, бактерии, простейшие), причем множественное заражение клещей является правилом, а не исключением [2]. Это происходит благодаря обмену разными видами возбудителей при кровососании клещей разных стадий развития на различных видах животных. В 2004 г. выявили носительство одним клещом *I. persulcatus* семи патогенных агентов [3]. Как полагает Э. И. Коренберг, любое заболевание, возникшее в результате присасывания

клеша, следует рассматривать как потенциальную микст-инфекцию [4].

Цель исследования — изучить зараженность иксодовых клещей патогенными для человека возбудителями инфекций в Минске и оценить риск заражения горожан клещевыми микст-инфекциами при присасывании мультизарраженных клещей.

### Материал и методы

Клещей для исследования собирали в лесных массивах Минска, а также в курортно-санаторной зоне вокруг Заславского водохранилища (Минское море) — местах активного отдыха жителей и гостей столицы.

Исследовано 344 клеща *I. ricinus* и *D. reticulatus* на наличие возбудителей клещевого энцефалита (КЭ), клещевых боррелиозов и риккетсиозов, анаплазмоза, эрлихиоза, бабезии, туляремии. Использовали методы ПЦР (полимеразная цепная реакция), биопробы, РИФ (реакция иммунофлюоресценции). Клещей исследовали индивидуально (методы ПЦР, РИФ) или в пуле (метод биопробы). Для обнаружения РНК вируса КЭ и ДНК анаплазм и эрлихий использовали метод гнездовой ПЦР и ПЦР в реальном времени, на носительство бабезий и боррелий — метод Reverse Line Blot hybridization.

Работу проводили в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, верификацию выделенных штаммов — в Шведском институте контроля за инфекционными болезнями с участием профессора И. Головневой и в Институте иммунологии Великого Княжества Люксембург с участием профессора К. Мюллера в соответствии с договором о научном и образовательном сотрудничестве.

Для изучения зараженности *I. ricinus* вирусом КЭ и боррелиями от самок клещей получили потомство. Для этого голодных самок сначала накормили на крыльях, а затем, напитавшихся, поместили в гигрокамеры (пробирки с дифференцированной влажностью), где они через 14,2 дня сделали яйцекладки. Из кладок через 16,1 дня появились личинки, часть из которых исследовали на носительство возбудителей указанных выше инфекций.

Для исследования на КЭ из личинок готовили 10% суспензию (50 личинок на 1 мл физраствора с 10% эмбриональной телячьей сывороткой) и заражали новорожденных белых мышей интрацеребрально в объеме 0,03 мл. Исследовали личинки от 34 самок.

Для исследования клещей на носительство боррелий готовили мазки из голодных личинок (по 3 экземпляра на мазок) или нимф (по 1 экземпляру) клещей. Мазки после высыхания обрабатывали иммунофлюоресцирующей сывороткой и просматривали под микроскопом «Микмед-2». Для выявления боррелий использовали набор (Immunofluorescence Kit for Detection of Lyme disease), разработанный в нашем институте. На носительство боррелий исследовали потомство 22 самок.

Исследовали (в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии) сыворотки больных на наличие антител к КЭ,

Лайм-боррелиозу (ЛБ), гранулоцитарному анаплазму (ГАЧ) и моноцитарному эрлихиозу человека (МЭЧ). Сыворотки крови от лихорадящих больных и лиц, имевших в анамнезе укус клеща, получали из Городской инфекционной клинической больницы. Всего собрали и исследовали 124 сыворотки.

### Результаты и обсуждение

За 2009 г. активность клещей *I. ricinus* возросла более чем в полтора раза. Отмечен рост заклещевленности зон отдыха и территорий детских оздоровительных учреждений (на 3% и 6,6% соответственно), увеличилось число нападений клещей на людей (на 48%), заболеваемость ЛБ возросла на 36%, в том числе в Минске — более чем в 2 раза (со 120 до 248 случаев).

Среди 43 обследованных загородных оздоровительных учреждений, в 31 объекте, а также на внутренней территории 23 объектов обнаружили клещи. На территории Минска и в зонах массового отдыха на укусы клещей ссыпалось 1178 человек (в 2008 г. — 925 человек), из них 31 человек пострадал во время пребывания в детских загородных оздоровительных лагерях (в 2008 г. — 18 человек). Всего за 2009 г. в учреждения здравоохранения Минска с жалобами на присасывание клещей обратилось 9742 человека (в 2008 г. — 7293 человека; рост составил 35,8%), среди которых 2684 — в возрасте до 17 лет.

Зараженность боррелиями клещей, отловленных на флаг в природных биотопах, составила 8,1% (на 2,8% выше по сравнению с 2008 г.). Зараженные боррелиями клещи были обнаружены на территории и в окрестностях детских загородных оздоровительных лагерей «Волна», «Родничок» (Московский ЦГЭ), «Зарница» (Октябрьский ЦГЭ), «Полочанка» (Первомайский ЦГЭ), «Маяк» (Советский ЦГЭ), «Борок» (Фрунзенский ЦГЭ), «Зеленый бор» (Центральный ЦГЭ).

В черте города клещи рода *Ixodes* найдены в зеленых зонах по ул. Стебенева, Тикоцкого, Калиновского, Никифорова, Руссиянова, Скорины, в лесопитомнике по ул. Пономаренко, в зоне отдыха Дрозды, в лесных массивах Слепянки, Степянки, в Ботаническом саду, Севастопольском парке, лесном массиве между ул. Мирошниченко и Цнянским водохранилищем.

щем, в пригородных лесных массивах у поселка Сосны, у водохранилища Заславское, Крыница, Дрозды.

Зараженные боррелиями клещи в черте города были выявлены в Севастопольском парке, Ботаническом саду, лесном массиве между Цнянским водохранилищем и ул. Мирошниченко. После укусов клещей на территории Минска заболел ЛБ 31 человек (в 2008 г. — 12 человек; рост в 2,6 раза). Заражение произошло на территории Северного поселка (2 случая), Большого Стиклева (1), в парке 50-летия Октября (1), Севастопольском парке (1), парке Дружбы народов (1), Шабанах (1), поселке Сосны (7), Лошицком парке (1), лесопосадках вдоль ул. Лошицкая (1), зеленой зоне Слепянской водной системы в р-не Серебрянки (1), парке по ул. Корженевского (1), Степянке (2), Уручье, по ул. Героев 120-й дивизии (2), ул. Тикоцкого, Зеленый Луг (2), лесном массиве вдоль ул. Мирошниченко и Цнянским водохранилищем (2), пр. Независимости (1). В 4 случаях заболеваний ЛБ жителей Минска место присасывания клещей не установлено. Иногда пострадавшие ссыпались на присасывание клещей после посещения парков Победы, им. Челюскинцев, Лошицкого, Медвежино, 50-летия Октября, 900-летия Минска, зеленой зоны Слепянской водной системы, ул. Герасименко, однако при энтомологических обследованиях этих объектов клещи не были обнаружены. В 2009 г. выявлены новые зоны активного нападения клещей: в районе ул. Голодеда, Уборевича и на Чижовском кладбище, где за сезон произошло по 8 случаев присасывания клещей.

Исследование клещей (34 самки *I. ricinus*) на зараженность вирусом КЭ методом биопробы дало положительный результат в одном случае (2,9%). При использовании метода ПЦР в реальном времени РНК вируса КЭ выявили у 7 из 178 исследованных клещей (3,8%) (табл. 1). При исследовании клещей *D. reticulatus* на вирус КЭ результаты были отрицательные.

Из данных табл. 1 следует, что процент инфицированности клещей *I. ricinus* боррелиями довольно высокий — от 18,2% (РИФ) до 35% (метод гнездовой ПЦР). Анаплазмы обнаружены методом ПЦР в реальном времени в 4,1% случаев, методом гнездовой

Таблица 1

**Патогенные агенты, выявленные различными методами при индивидуальном исследовании голодных клещей *I. ricinus***

Возбудители инфекций	Метод исследования	Количество клещей	Из них положительных	%
Анаплазмы ( <i>A. phagocytophilum</i> )	ПЦР в реальном времени	177	8	4,1
	Гнездовая ПЦР	52	8	15,4
Бабезии ( <i>Babesia spp.</i> )	ОЛБГ*	178	2	1,1
Боррелии ( <i>Borrelia</i> )	ОЛБГ	177	38	21,4
	МФА	115	21	18,2
	Гнездовая ПЦР	40	14	35,0
Вирус КЭ ( <i>Tick-borne encephalitis virus, TBE</i> )	Метод биопробы	34	1	2,9
	ПЦР в реальном времени	178	7	3,8
Риккетсии	Гнездовая ПЦР	38	1	2,6
Туляремийные микробы ( <i>Francisella tularensis</i> )	Гнездовая ПЦР	16	0	0
Эрлихии ( <i>Ehrlichia spp.</i> )	ПЦР	58	1	1,7

\*ОЛБГ — обратная линейная блот-гибридизация.

ПЦР — в 15,4%. Инфицированность клещей бабезиями составила 1,1%, риккетсиями — 2,6%, эрлихиями — 1,7%.

Чаще клещи заражены боррелиями (66% от числа зараженных клещевыми инфекциями), на втором месте — КЭ и анаплазмоз (по 15%) (рис. 1). Инфицированность клещей эрлихиями, риккетсиями и бабезиями составляет в среднем 4%.

Дальнейшие исследования показали, что в одном клеще могут содержаться разные виды боррелий. Данные табл. 2 свидетельствуют о выделении различных видов боррелий или их сочетаний из голодных имаго клещей. В клещах *I. ricinus* встречается 4 вида боррелий (*B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana* и *B. lusitaniae*), из которых наиболее распространены *B. afzelii* (табл. 2). Этот вид боррелий обнаружен в 12 клещах, при этом 34 клеща имели зараженность одним видом боррелий, 8 клещей — двумя видами.

Кроме того, наблюдали смешанную инфекцию в организме клещей:

1) один самец *I. ricinus* был заражен 2 патогенами (*Anaplasma phagocytophilum* + *Borrelia s.l.*)

2) одна самка *I. ricinus* была заражена 3 патогенами (*Anaplasma phagocytophilum* + *Babesia spp.* + *B. garinii*).

Присасывание мультизараженных клещей к человеку могло вызвать как моно-, так и микст-инфекцию. В Минске заболеваемость жителей ЛБ намного выше (в 10—17 раз), чем КЭ, в 2009 г., по сравнению с предыдущим годом, заболеваемость выросла более чем в 2 раза (120 и 248 случаев соответственно) (рис. 2). Это можно объяснить тем, что под названием «Болезнь Лайма» скрывается группа этиологически са-

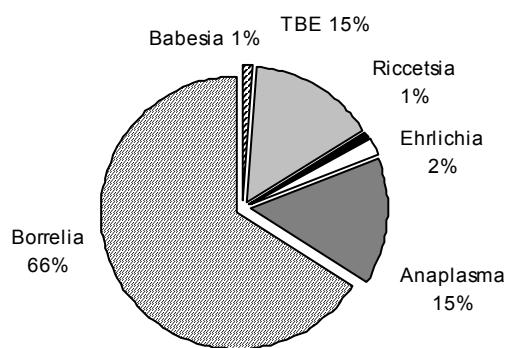


Рис. 1. Удельный вес клещевых инфекций среди зараженной части популяции клещей *I. ricinus*

Таблица 2  
Зараженность клещей *I. ricinus* боррелиями

Вид боррелий или их сочетание	Количество зараженных клещей	%
<i>Borrelia s.l.</i>	13	30,95±7,13
<i>B. garinii</i>	12	28,57±6,97
<i>B. afzelii</i>	7	16,67±5,75
<i>B. afzelii+B. garinii</i>	1	2,38±2,35
<i>B. afzelii+B. lusitaniae</i>	7	16,67±5,75
<i>B. valaisiana</i>	2	4,76±3,28
Всего...	42	100,0

мостоятельных иксодовых клещевых боррелиозов, поэтому уровень выявляемой заболеваемости ЛБ уже намного превышает аналогичные показатели для КЭ.

Заболеваемость ЛБ, вызванная укусом иксодид, часто сопровождается развитием смешанной инфекции, так как, кроме боррелий, в клещах присутствуют и другие патогенные для человека возбудители, как было указано выше. При серологическом исследовании 124 сывороток крови жителей Минска, имевших в анамнезе присасывание клещей, антитела к ЛБ обнаружены у 62 пациентов, к КЭ — у 8, к ГАЧ — у 11 пациентов (рис. 3). Как видно, число больных, перенесших ЛБ в виде моно- или микст-инфекций, превышает 80% от числа лиц, заразившихся в результате присасывания мультизараженных иксодовых клещей. Кроме того, у 24 больных были обнаружены антитела к 2—3 инфекциям: 16 из них перенесли вирусно-бактериальную микст-инфекцию КЭ+ЛБ, при этом один случай закончился летально, 7 — смешанную бактериальную ЛБ+ГАЧ, у одного больного зарегистрирована КЭ+ГАЧ, у другого — тройная инфекция (КЭ+ЛБ+ГАЧ).

Наблюдения за клиническим течением смешанных клещевых микст-инфекций (таких как КЭ+ЛБ) показали, что в результате присасывания мультизараженного клеща у человека может развиться как моноинфекция, так и различные варианты микст-инфекций. Ниже приведены 2 варианта микст-инфекций у пациентов.

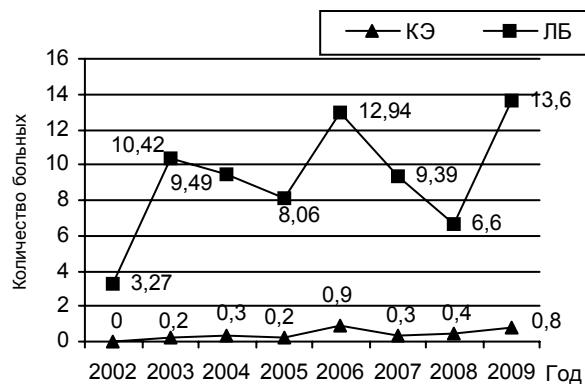


Рис. 2. Динамика заболеваемости жителей Минска Лайм-боррелиозом и клещевым энцефалитом за 2002—2009 гг.

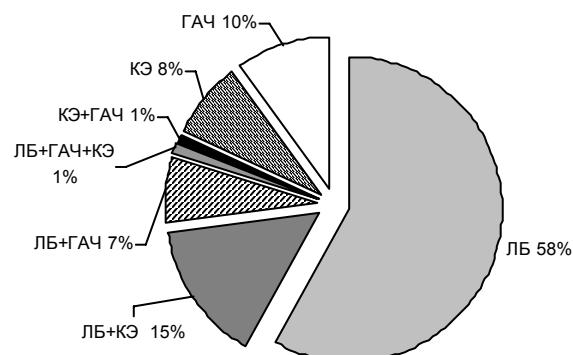


Рис. 3. Клещевые вирусно-бактериальные инфекции у жителей Минска

**Наблюдение 1.** Б о л ь н а я Т., 63 года, госпитализирована 2.10.2008 с жалобами на общую слабость, повышение температуры до 38°C по вечерам, болезненность в коленных суставах. Анамнез: присасывание клеща в сентябре в области брюшной полости справа. На месте присасывания обнаружена эритема, которая сохранялась в течение месяца. При поступлении температура у пациентки нормальная, однако сохранялась общая слабость. Отмечалось легкое напряжение мышц затылка. В цереброспинальной жидкости от 06.10.08 выявлен цитоз  $120 \cdot 10^6/\text{л}$  (95% лимфоциты). Спустя 2 нед ликвор санировался. В сыворотке крови обнаружены антитела к КЭ, ЛБ, а также к *A. phagocytophilum*. На основании результатов серологического исследования можно сделать вывод, что пациентка перенесла тройную микст-инфекцию (КЭ+ЛБ+ГАЧ). Об этом свидетельствует тенденция к пролонгации инфекционного процесса, несмотря на отсутствие общеинфекционных проявлений, а также повышение уровня трансамина и снижение уровня креатинина в крови, характерные для ГАЧ. Однако нельзя исключить возможность инаппаратного протекания одной из трех инфекций. Через месяц интенсивного лечения пациентка выписана со значительным улучшением состояния.

**Наблюдение 2.** Б о л ь н о й С., 53 года. В апреле 2009 г. снял с себя присосавшегося клеща в области поясницы. Заболевание развивалось постепенно. В ноябре начал ощущать слабость в ногах, затруднения при ходьбе. Постепенно нарастали парезы нижних конечностей. Госпитализирован 14.01.10 с двусторонним вялым парезом сгибателей и разгибателей стоп. Исследование сыворотки крови больного показало наличие антител в диагностических титрах одновременно к ЛБ и ГАЧ.

В данном случае речь идет о бактериальной микст-инфекции (ЛБ+ГАЧ). Клинически это проявилось развитием дистального парапареза (ниже колена) аксонального типа с легкими сенсорно-моторными нарушениями. Учитывая, что парезы начали развиваться спустя 7 мес после укуса клеща, речь может идти о миелополинейропатии (поздний синдром Баннварта). Прошел курс антибиотикотерапии (цефтриаксон), после чего процесс стабилизировался. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

#### Выводы

1. Индивидуальное исследование клещей *I. ricinus* на одновременное носительство вирусов и

бактерий показало зараженность их вирусом КЭ, боррелиями, анаплазмами, эрлихиями, бабезиями и риккетсиами.

2. В иксодовых клещах белорусской популяции выявлено 4 вида боррелий (*B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana* и *B. lusitaniae*). Чаще всего встречалась *B. afzelii*. Среди клещей с положительными реакциями на боррелиоз 34 клеща содержали по одному виду боррелий, 8 — по два вида.

3. Выявлена смешанная бактериальная инфекция в организме клещей. Один клещ *I. ricinus* содержал одновременно 2 возбудителя (*Anaplasma phagocytophilum+Borrelia s.l.*), второй — 3 возбудителя (*A. phagocytophilum+B. garinii + Babesia spp.*).

4. В результате исследования 124 сывороток крови лиц, имевших в анамнезе присасывание клещей, установлено, что в 24 случаях отмечена клещевая двойная микст-инфекция: КЭ+ЛБ (16 случаев), ЛБ+ГАЧ (7), КЭ+ГАЧ (1), а в одном случае — тройная инфекция (КЭ+ЛБ+ГАЧ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вельгин С. О., Дракина С. А., Щерба В. В., Протас И. И. // Журн. эпидемиологии и инфекционных болезней.— 2007.— № 3.— С. 38—41.
2. Alekseev A. N., Dubinina H. V., Van de Pol I., Schouls L. M. // J. Clin. Microbiol.— 2001.— Vol. 39, № 6.— P. 2237—2242.
3. Alekseev A. N., Dubinina H. V., Jushkova O. V. // Int. J. Med. Microbiol.— 2004.— Vol. 293 (Suppl. 37).— P. 104—108.
4. Korenberg E. I. // Int. J. Med. Microbiol.— 2004.—Vol. 293 (Suppl. 37).— P. 80—85.

Поступила 21.09.10.

#### CONTAMINATION OF IXODIDODEA WITH PATHOGENIC FOR HUMANS AGENTS CAUSING INFECTIONS IN MINSK

N. P. Mishaeva, I. I. Protas, G. M. Ignatiev, N. S. Vereshchako, S. A. Drakina, O. I. Volodkovich, O. A. Semizhon, S. E. Yashkova, V. A. Stegny

**Objective.** To study ixodidodea infecting with agents pathogenic for human beings in Minsk. To evaluate the risk for contaminating city residents with tick caused mixed infections.

**Materials and methods.** Three thousand and forty four ticks *I. ricinus* and *D. reticulatus* were gathered in Minsk forests for studying a possibility of carrying pathogenic agents causing encephalitis (TE), Lyme borreliosis (LB), human granulocytic anaplasmosis (HGA), babesiosis.

**Results.** Four types of borrelia were determined in the Belarus ixodidodea population 34 ticks carrying one and eight ticks — two types of borrelia. One tick carried two different pathogenic agents (anaplasms + borrelia), the other — two different types (anaplasms + borrelia + babesia). Antibodies to TE + LB (16 persons), to LB + HGA (7 persons), to TE + HGA (1 person) were determined in Minsk residents' blood having had tick sucked in the anamnesis.

**Conclusion.** An individual studying of ticks *I. ricinus* and *D. reticulatus* for simultaneous carriage of viruses bacteria showed that they were infected with viruses of tick-caused encephalitis, borrelia, anaplasma, erlichia, babesia and rickettsia.

**Key words:** megalopolis, ixodidodea, tick contamination of green areas, tick sucking, tick caused mixed infections.



Ю. К. АБАЕВ

**КУЛЬТУРА РЕЧИ ВРАЧА**

Белорусский государственный медицинский университет

*В статье обсуждается проблема культуры речи врачей в современных условиях. Приводится ряд наиболее часто встречающихся случаев неправильного употребления слов и терминов.*

**Ключевые слова:** культура речи, неправильное употребление.

Речь — важнейший фактор восприятия и оценки человека. Культура речи — это владение словом, языком [1—6].

К хорошей речи, кроме правильности, предъявляется множество требований: простота и ясность, логичность и точность, информативность и сжатость, богатство и разнообразие, благозвучие и интонационная выразительность [7—11]. Н. М. Карамзин, много сделавший для развития и обогащения русского литературного языка, писал: «В шесть лет можно выучиться всем главным языкам, но всю жизнь надобно учиться своему природному» [12].

Языковые стилистические, смысловые ошибки и погрешности, встречающиеся в медицинской среде, часто воспринимаются и усваиваются врачами без должной критики, вызывая неблагоприятное впечатление у коллег и пациентов [13, 14]. Ошибки, допускаемые медиками, можно разделить на две группы. К первой относятся те, которые встречаются в общей печати и выступлениях представителей различных профессий. Это неправильные ударения, манерность, вульгаризмы, слова-паразиты, бессмысленные словосочетания, канцеляризмы, речевые штампы, некритическое отношение к семантике и т. д. Сегодня ни одно выступление (устное или печатное) не обходится без таких примеров канцелярско-бюрократического стиля, как «следует указать», «на основании вышеизложенного приходим к нижеследующим выводам», «принимая во внимание все высказанное», «нацелить внимание на...» и т. п. Выступающие любят «освещать проблемы», «поднимать вопросы» и совершают другие не менее значительные поступки. Это касается и слов-паразитов: так сказать, как бы, скажем, значит, то есть, ну, вообще и др. [15].

Ко второй группе ошибок относится язык медицинских документов, научных публикаций и выступлений, где наблюдаются тенденции двоякого рода. Здесь, с одной стороны, большую роль играет сила привычки, поэтому критика устаревших или потерявших свое значение терминов вызывает протест и рассматривается как «покушение» на традиции, а с другой — некоторые «новаторства» воспринимаются с необыкновенной легкостью, быстро усваиваются и распространяются [16—19].

В отзыве о диссертации претенденту на докторскую степень было указано: не следует писать «терапевтическое лечение», поскольку терапия и есть лечение. Соискатель не согласился с замечанием, возразив, что существует термин «хирургическое лечение». Да, к сожалению, так говорят и даже пишут в медицинских журналах. Но если можно говорить «хирургическое лечение», почему нельзя сказать педиатрическое (гинекологическое, психиатрическое и др.) лечение? Однако способы введения лекарств, физиотерапевтические процедуры, диетический режим и другие стандартные лечебные воздействия принципиально не отличаются в разных по профилю отделениях и больницах. И хирурги не всегда прибегают к операции, применяя альтернативные методы лечения. Следовательно, правильно говорить «консервативное лечение», то есть неоперативное. Хотя данный термин и не отражает в полной мере ситуацию, однако его можно использовать как противопоставление оперативному лечению.

Вполне привычными являются словосочетания: «лечение гипертонической (язвенной, мочекаменной) болезни», «лечение пневмонии (бронхиальной астмы, язвы желудка)» и даже «лечение камней мочевого (желчного) пузыря, рака желудка, опухоли кишечника» и т. д. Двусмысленность этих выражений не всегда осознается. Зачем лечить камни, рак, опухоль? Наоборот, нужно избавлять от них больного! Часто говорят «декомпенсация сердца» вместо «недостаточность сердца». Декомпенсироваться может то, что способно компенсироваться. В медицине это функция, патологический процесс. Например, компенсация (декомпенсация) порока сердца, стеноза привратника желудка, ацидоза и т. д.

Характеризуя пульс больного, нередко пишут: «ритм правильный, неправильный», «ритм ускоренный, замедленный». Ритм — равномерное с определенной последовательностью чередование явлений. Если чередование не последовательное, закономерно не повторяется на каком-то отрезке времени, то ритм нарушается, появляется аритмия. Ритм пульса может сохраняться или нарушаться независимо от его частоты. Следовательно, называть ритм правильным или неправильным, частым или редким, ускоренным или замедленным неправильно по существу. Что касается темпа, частоты пульса, то он может быть частым (учащенным), редким (уреженным), а определения «замедленный» и «ускоренный», «скорый», «медленный» характеризуют иное качество пульса. Наконец, нужно ли писать «пульс 80 ударов в минуту», поскольку и без слова «ударов» понятно, что речь идет о пульсе (*pulsus* — удар, волна) [13].

В устной речи встречаются «новые» никакими классификациями не предусмотренные «области» — область грудной клетки, межреберья, сустава, бедра, живота и т. д. Вместо «ранения в живот (бедро,

сустав)» или вместо «боли в грудной клетке (животе)» стали говорить «ранение (боль) в области грудной клетки (живота и т. д.)». К сожалению, эти «области» проникают в научную медицинскую литературу. Другой пример: вместо принятого обозначения «телосложение нормостеническое (астеническое, гиперстеническое)» часто пишут ничего не означающее «телосложение правильное».

В настоящее время отказались от термина «питание», заменив его «упитанностью». Если принять данное обозначение, несмотря на явно «зоологическое» его происхождение (используется в практике скотоводов и мясоторговли), то возникает вопрос, как заменить привычные термины «гипотрофия», «дистрофия», «атрофия», производные от слова «питание» — *trophe*?

Следует упомянуть о неоправданном словотворчестве. Да, язык развивается, изменяется. Одни слова устаревают, другие приобретают иной смысл, появляются новые. Однако в выступлениях и печати встречаются слова, применение которых не обусловлено необходимостью и часто вызывает недоумение, например невротизация (образование нервов опухоли), гипнотарий (по аналогии с солярием), гипнабельность, диссертабельность, миниатюризация, озлокачествление, находиться на излечении (вместо — лечении), облечивание больных, проэпидемичивание населения и т. д.

Это же касается неудачных фраз и неправильных оборотов речи. Например, «маскообразное выражение с частичной атрофией мышц предплечья и правой кисти», «инфилтрат в пятом межреберье правого легкого», «гиперлейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг влево, увеличивающийся с нарастанием тяжести больного». И таких примеров можно привести множество. Нередко авторы в настоящем времени описывают давно прошедшие события: «у наблюдавших нами больных», «обследуемых нами больных», «проводимые нами исследования».

Среди множества орфографических ошибок обращают на себя внимание некоторые, ставшие типичными. Трудно понять, почему говорят и пишут: «вследствии», «обоих рук», «в течении» и др. Слишком часто искажаются медицинские термины «лапаротомия», «инфицировать», «томпон» и др. Нередко врачи видят перед собой не больного и даже не человека, а случаи, например «наши данные состоят из 24 абсцессов и 4 гангрен», «вскрытие несчастных случаев показало сильно раздутые легкие» или «необходимо ознакомить врачей с требованиями, которые предъявляются к глазу, желающему подвернуться операции».

Часто наблюдается вредное многословие: «Принимая во внимание наличие потери эластичности со стороны сосудов...» Автор не почувствовал никакого неудобства от « наличия потери», да еще « со стороны ». Между тем, без « наличия » и без « со стороны » фраза становится вполне приемлемой. Или: « Со стороны (?) анализа мочи явления мало меняются ». Иной автор простые вещи излагает замысловатым вычур-

ным языком, желая придать большую «весомость» написанному, например « в отделяемом имеется значительное присутствие крови ».

Часто встречаются тавтологии и амплификации — излишнее применение нескольких сходных определений: « Вопрос этот окончательно и абсолютно еще не выяснен », « Подтверждает эту связь с ясной очевидностью » и т. п. Если в художественной литературе повторением пользуются для усиления значения той или иной мысли, то в научной статье или выступлении плеоназмы (излишества) не оправданы. Поэтому выражения «весь организм в целом», «после предшествующего» уместны не более, чем « лечение химиотерапией ».

Нужно приветствовать стремление врачей обогатить свою речь образными выражениями, метафорами, яркими эпитетами, придающими тексту убедительность, однако изобразительные и выразительные средства языка надо выбирать со вкусом и уменьем.

Нередко забывают, если в одном предложении используется несколько глаголов, то их надо согласовывать по виду. « Приходилось приложить... » — здесь автор не почувствовал, что фраза построена по типу « будем посмотреть ». Согласно правилам стилистики не следует ставить подряд несколько существительных в одном и том же падеже. Нельзя писать: « Необходимость изучения влияния присутствия микробов » или « Идя по пути исследования применения действия антиоксидантов ». Во многих выступлениях и рукописях бросается в глаза бедность словаря, неумение подобрать синонимы. Зададут какой-нибудь автор « наблюдался » или « отмечается » и глагол повторяется с неутомимым, но утомляемым постоянством десятки раз.

Фонетическая сторона также не безразлична для литературной речи. Понятно, научные работы не поэзия, однако минимальные требования к звуковой организации языка необходимы и для них. И если здесь не обязательна эвфония, то во всяком случае не должно быть и какофонии.

Многие лингвистические ошибки являются следствиемспешности [20].

В русском языке немало иноязычных элементов. Медицинские работы особенно насыщены иностранными словами [21—24]. Иноязычными терминами медицинская наука пользуется в силу необходимости, однако некоторые авторы считают нужным слишком часто употреблять иностранные слова (пусть даже в ущерб точности и ясности). Так, в последние годы вместо понятного всем определения «экстренная» хирургия стали говорить «ургентная», вместо чувствительность — сенситивность, вместо удаление — аблация. Приведем примеры неоправданного употребления иноязычных терминов: паттерн (модель), экзациербация (обострение), коморбидность (сочетание), преваленс (общая заболеваемость), инцидент (первичная заболеваемость), вапоризация (испарение), предиктор (предсказатель), валидность (обоснованность), эрадикация (ликвидация). Все чаще встреча-

ются симультанные (синхронные) операции, ассоциированные (сопутствующие) вмешательства, пилотные (пробные) исследования, эскалационное и даже флюктуирующее лечение.

Увлекаясь терминологическим «протезированием» выступлений, статей и рукописей, мы забываем сканное крупнейшим языковедом Р. Ф. Брандтом: «...всякий человек (в разговоре, а еще более на письме) должен дорожить правильностью, точностью, простотой и ясностью своей речи — одно из средств к достижению этих качеств есть строгая разборчивость в употреблении иностранных слов: только при таком употреблении слова эти являются не лишним балластом, а полезным дополнением родного языка» [25].

Идея облекается в слово, и это слово по возможности должно быть максимально понятным. Сегодня в любой точке планеты слова «компьютер», «принтер», «факс», «телефон», «файл» будут поняты однозначно. Такие заимствования приемлемы и полезны.

К сожалению, чрезмерное употребление иностранного словесного балласта во многих случаях можно объяснить желанием маскировать отсутствие собственных глубоких мыслей, поэтому читатель вместо того, чтобы открыть для себя нечто полезное, перенимает у своего коллеги лишь новые мудреные словечки. Единственными почитателями таких трудов являются сами их авторы.

Наши образованные предшественники, ученые-медицины XIX века, владевшие иногда несколькими иностранными языками, старались не пускать чужое слово в обиход, высказываясь следующим образом: «Иностранное слово не вправе идти против обычая приютившего его языка» [цит. по 26]. С. Я. Маршак подчеркивал: «Мы должны берегать язык от засорения, помня, что слова, которыми мы пользуемся сейчас, — с придачей некоторого количества новых — будут служить многие столетия после нас для выражения еще неизвестных нам идей и мыслей» [27].

Конечно, заимствований иностранных слов нельзя избежать полностью, их использование имеет и положительное значение.

По мнению известного лингвиста С. К. Булича, «в огромном большинстве случаев заимствование чужих слов обусловливается заимствованием новых предметов или идей, то есть в большинстве случаев заимствование языковое имеет ближайшей причиной заимствование культурное» [28]. Только вескими причинами, а не легкомысленным модничаньем и копированием стиля авторитетов оправдывается употребление иностранной лексики.

Если всякий культурный человек обязан правильно владеть речью, то для научного работника умение точно и ясно излагать свои мысли имеет исключительное значение [29—39]. К сожалению, среди ученых-медиков встречаются лица, небрежно или несамокритично относящиеся к своей речи.

Важным условием ясности замысла автора является требование писать так, чтобы все время была видна принятая схема, — в этом заключается глав-

ное отличие научного текста от художественного [40—43]. В изложении научной работы недопустимы расплывчатость и многословие [44]. К сожалению, точно и доступно излагать свои мысли умеют далеко не все.

Приведем примеры, в которых из-за небрежности фраза имеет ложный смысл: «В опытах над мышами наблюдался отек хвоста, который отсутствовал у других авторов», «Впервые в 1917 г. перелита кровь больным, умиравшим от газовой гангрены с блестящим успехом».

В художественной литературе бедность языка снижает эмоциональное воздействие, поэтому так важно избегать повторения слов [2]. Однако к научному изложению это относится не всегда. Нельзя безоговорочно согласиться с мнением Б. П. Вейнберга: «В научной работе не менее чем в художественном произведении надо избегать повторения одних и тех же слов, если их можно с одинаковым успехом заменить поочередно различными синонимами» [45]. Точных синонимов может не существовать, и у читателя появится мысль, что за изменением слова кроется изменение содержания. Поэтому в научном тексте, повторно используя какое-либо понятие, нужно называть его тем же словом. Читатель ждет от автора максимальной организованности, замечая любое изменение (даже порядок слов сложного термина), он тут же ищет такую особенность в смысловом содержании, которая объяснила бы замеченное отличие.

Некоторые обороты, перенесенные из повседневной речи в научную литературу, также следует признать неудачными, например «фармацевтическая фирма применила известным образом обработанный материал». Здесь слово «известным» имеет значение «неизвестным». Подобно этому во фразе «новое свойство данного химического соединения вызвано определенным изменением внутреннего строения» слово «определенным» имеет смысл «каким-то», то есть неопределенным.

Основными принципами, которыми следует руководствоваться при написании научной работы, должны быть простота и точность. Не надо бояться использования необычного слова, если оно лучше другого может выразить мысль. Приемлемы даже разговорные выражения, если они выразительны, но жаргона (в том числе принятого в клиниках и лабораториях) следует избегать, хотя, разумеется, не ценой излишнего многословия и туманности изложения. Сочетание «острый живот» лингвистически неверно, но при неоднократном упоминании в письменном тексте ему трудно найти более подходящую замену, чтобы она не звучала надуманно.

В медицине широко используются лексические элементы, заимствованные из древних классических языков — греческого и латинского, — хотя в последние 100 лет в медицинскую науку все чаще проникают термины из современных европейских и реже восточных языков. Термины — это язык науки, поэтому они должны быть интернациональны и не замыкаться в рамках одного языка, каким бы распространенным он ни был [18, 19, 22].

Однако иногда наблюдаются некритические языковые заимствования. Так, термин «острый инфаркт миокарда», перенесенный из английского языка, по сути ошибочен, так как «хронического инфаркта миокарда», как известно, не существует. Вероятно, нужно пользоваться термином «инфаркт миокарда», тем более что выделяется остройшая и острые его стадии, которые, перекликаясь с «острым инфарктом миокарда», создают ненужную путаницу.

«Сердечный блок» — другой некритически заимствованный термин. Английское «block» переводится на русский язык как «препятствие, затор» и соответствует значению слова «блокада» (перерыв связи, закрытие пути). В то же время слово «блок» применяется в русском языке для обозначения специального приспособления в виде колеса с желобом по окружности, используемого для подъема тяжестей с помощью шебкой тяги. Следовательно, правильно пользоваться термином «сердечная блокада», а не «сердечный блок».

До сих пор в научных публикациях встречается термин-гибрид «этиопатогенез». Он неприемлем потому, что объединяет два разнородных понятия. Этиология отражает причины возникновения болезней, а патогенез — механизмы их развития. Объединение этих понятий в единый термин приводит к смешению причины и следствия и представляет собой пример уродливого «терминологического кентавра».

В названии болезней, этиология которых не выяснена, часто используют термины близкие, но не тождественные по значению: «идиопатический» (*idiopathicus* — развивающийся без видимых причин), «криптогенный» (*criptogenes* — скрытый, неизвестный), «эссенциальный» (*essentialis* — первичный, основной). Примерами могут служить названия таких болезней, как «идиопатический гемохроматоз», «криптогенный цирроз печени», «эссенциальная артериальная гипертензия» и др.

Неотъемлемой принадлежностью научного языка являются неологизмы, хотя существует в целом оправданное их неприятие. Иллюстрацией служат многочисленные клинические синдромы, представляющие собой незначительные видоизменения известных заболеваний.

Синдром, ранее характеризовавшийся тремя основными симптомами и вновь наблюдающийся с четвертым, очень редко заслуживает переименования. Если же новые названия все же даются, они должны соответствовать определенным лингвистическим принципам. Произвольным буквенным сочетаниям или имени автора следует предпочесть термин, заключающий в себе свое собственное объяснение, еще желательно, чтобы его несложно было переводить на другие языки. Вот почему лучше начать с поиска греческих и латинских корней, широко используемых в биологии [36]. Некоторые поборники чистоты языка протестуют против терминов, в которых участвуют латинские и греческие корни. Таких гибридов действительно следует избегать, но не ценой надуманности.

Например, куда предпочтительнее говорить «адренотропный», а не «эпинефротропный».

Работа над словом вызывает обилие трудностей, с которыми сталкивается всякий автор.

Автору все им написанное кажется значительным и ценным, поэтому он не решается сократить рукопись. Неумение сократить второстепенное указывает на неспособность автора оценить существенное: «*Saepe stilum veritas* — чаще зачеркивай написанное» (Гораций).

Требовать от себя безупречного изложения сразу неверно. Мастерство обнаруживается в критическом отношении к написанному, недовольстве, исправлениях и переделках.

Упражнение в изложении своих мыслей кажется излишним, раз человек умеет разговаривать, хотя в действительности это важный и необходимый раздел работы для любого автора. Между тем, умению хорошо излагать свои мысли уделяется недостаточно внимания. Именно изложение преподносит научное исследование, и недостатки здесь могут не только снизить эффективность проделанной работы, но и негативно охарактеризовать автора [46]. Для тренировки полезны задания типа «изложите ясно свою мысль». При этом не требуется оригинальность взглядов, необходимо лишь четко определить суть исследования. Целесообразны упражнения по устранению расплывчатых оборотов речи, неудачных слов и выражений. Простой и ясный стиль изложения — плод неустанного труда, результат большой и упорной работы.

Молодые авторы нередко жалуются на то, что никто не учил, как надо писать. Кто же виноват в том, что научные работники начинают писать, не имея представления о сложности научно-литературной работы? Есть ли в медицинских вузах дисциплина, изучающая научное творчество как процесс, частью которого является литературное оформление научных работ? Такого предмета нет ни в медицинских вузах, ни в учебных планах для аспирантов и никакая смежная дисциплина не занимается этим вопросом. Надо ли доказывать, что изучение особенностей научного творчества принесло бы молодым ученым-медикам практическую пользу, воспитало бы чувство ответственности и любви к слову, помогло бы им овладеть формой изложения научного материала. Однако независимо от того, станет ли научное творчество объектом специального изучения или нет, уже сейчас необходимо отказаться от ложной мысли о том, что научную работу можно «хорошо написать» без всякого труда и особых хлопот.

Помочь молодому исследователю освоить методику и технику научно-литературной работы обязаны в первую очередь научные руководители. К сожалению, неудовлетворительное литературное оформление медицинских работ носит характер массового явления. Может быть, это следствие не столько неграмотности, сколько небрежности авторов. Недоработанная рукопись — проявление неуважения к своему труду, печатному слову, к редакции журнала и

читателям. Качественное оформление научной работы — непростая задача. Только упорным трудом при наличии необходимых знаний языка и литературы достигается совершенство в изложении, которое любую сложную мысль делает понятной.

Культура речи и навык работы со словом являются важными качествами, характеризующими врача. И дело не только во впечатлении, которое производит речь. Слова — это оболочка мыслей. Если слова выбраны неудачно, самые ценные мысли так и останутся невысказанными. Язык — это орудие мышления и пользоваться этим сложным орудием нужно умело.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенов В. Н. Искусство художественного слова.— М., 1962.
2. Альбала Л. Искусство писателя.— Пг., 1924.
3. Бельчиков Н. Ф. Пути и навыки литературоведческого труда.— М., 1975.
4. Голуб И. Б., Розенталь Д. Э. Секреты хорошей речи.— М., 1993.
5. Ожегов С. И. Словарь русского языка.— М., 1986.
6. Писарев Д. И. Промахи незрелой мысли.— М.—Пг., 1923.
7. Былинский К. И. Основы и техника литературной правки.— М.—Л., 1945.
8. Гречь Н. Чтения о русскомъ языке.— СПб., 1840.
9. Лихтенштейн Е. С. Редактирование научной книги.— М., 1957.
10. Мильчин А. Э. Методика и техника редактирования текста.— М., 1972.
11. Сеченов И. М. Автобиографические записки.— М., 1952.
12. Карамзинъ Н. М. Пантеонъ иностранной словесности.— М., 1798.
13. Шамарин П. И. // Казан. мед. журн.— 1966.— № 1.— С. 96—98.
14. Шапиро Г. Д. // Казан. мед. журн.— 1940.— № 5.— С. 74—88.
15. Сопер П. Л. Основы искусства речи.— М., 1964.
16. Бабский Е. Б. И. П. Павлов.— М., 1949.
17. Рейнберг С. А. Как работать над медицинской диссертацией.— М., 1945.
18. Фролькис А. В. // Перм. мед. журн.— 1995.— № 4.— С. 91—92.
19. Циммерман Я. С. // Перм. мед. журн.— 1995.— № 1—2.— С. 62—68.
20. Толстой Л. Н. Полн. собр. соч.— М., 1937.— Т. 46.
21. Арнаудов Г. Д. Медицинская терминология.— София, 1964.
22. Лещинский Л. А. // Перм. мед. журн.— 1995.— № 4.— С. 89—91.
23. Циммерман Я. С. // Клин. мед.— 1998.— № 3.— С. 58—62.
24. Энциклопедический словарь медицинских терминов.— М., 1984.
25. Брандтомъ Р. Ф. Несколько замечаний объ употреблениі иностранныхъ словъ.— М., 1882.
26. Сериков Г. В. // Вышэйшая школа.— 2008.— № 4.— С. 68—70.
27. Маршак С. Я. Воспитание словом.— М., 1961.
28. Буличъ С. Заимствованные слова и ихъ значеніе для развитія языка.— Варшава, 1885.
29. Берков П. Н. Введение в технику литературоведческого исследования.— Л., 1955.
30. Воблык К. Г. Организация труда научного работника.— Киев, 1949.
31. Лериш Р. Воспоминания о моей минувшей жизни.— М., 1966.
32. Менделеев Д. И. Заветные мысли.— СПб., 1903—1904.
33. Остwaldъ В. Великие люди.— СПб., 1910.
34. Приходько П. Т. Азбука исследовательского труда.— Новосибирск, 1979.
35. Региорер Е. И. Развитие способностей исследователя.— М., 1969.
36. Селье Г. От мечты к открытию: Как стать ученым.— М., 1987.
37. Тимирязев К. А. Сочинения.— М., 1939.— Т. 9.
38. Пушкин А. С. Полное собрание сочинений.— М., 1951.— Т. 7.
39. Некрасов Н. А. Полное собрание сочинений и писем.— М., 1948.— Т. 2.
40. Мозм С. Подводя итоги.— М., 1957.
41. Почечуев А. В. Вычитка рукописи.— М., 1947.
42. Русс О. В. Что нужно знать о корректуре.— М., 1975.
43. Рыбникова М. А. Введение в стилистику.— М., 1937.
44. Тимирязев К. А. Каким требованиям должна удовлетворять диссертация на степень доктора.— М., 1904.
45. Вейнберг Б. П. Опыт методики научной работы и подготовки к ней.— М., 1928.
46. Глухов В. В. Подготовка и проведение защиты диссертации.— СПб., 2001.

Поступила 02.09.09.

## CULTURE OF DOCTOR'S SPEAKING

**Yu. K. Abaev**

The problem of doctor's speaking culture under the current conditions is discussed. A number of examples of words and terms incorrect appliance observed most often.

**Key words:** culture of speaking, incorrect appliance.

Н. Ф. СОРОКА, Т. С. ЗЫБАЛОВА

## ДИАГНОСТИКА МИОКАРДИТОВ

Белорусский государственный медицинский университет

*Представлены современные методы диагностики миокардитов. Подробно описаны клинические признаки миокардитов, подчеркнута большая вариабельность и малая специфичность клинической картины заболевания. Представлена диагностическая значимость инструментальных методов (ЭКГ, эхокардиография), изложены возможности лучевых и радионуклидных методов диагностики (рентгенография, сцинтиграфия миокарда, магнитно-резонансная томография). Приводятся данные относительно диагностической значимости при миокардах лабораторных показателей, которые не являются специфичными. Подробно описана роль эндомиокардиальной биопсии с последующей световой микроскопией в сочетании с иммуногистологическим исследованием биоптата и применением молекуллярно-биологических технологий.*

**Ключевые слова:** миокардит, методы диагностики.

Диагностика миокардита представляет одну из наиболее сложных задач для врача-терапевта. Существенные трудности в установлении диагноза и отсутствие общепринятых диагностических критерииов миокардита нередко являются причиной диагностических ошибок. К тому же миокардит часто протекает субклинически, поэтому пациенты редко обращаются за медицинской помощью в течение острого периода заболевания [1]. Миокардит имеет определенную стадийность развития, когда на каждой стадии меняются патогенетические механизмы, а переходы из одной стадии в другую не являются четко очерченными. Это обуславливает дополнительные трудности в диагностике.

**Клиническая диагностика.** Диагноз миокардита в большинстве случаев основан на неспецифических клинических признаках. Клиническая картина заболевания очень вариабельна и малоспецифична. Считают, что основными причинами варьирования клинических признаков являются особенности этиологического фактора, степень и протяженность зоны воспалительного поражения сердца, локализация очага поражения в миокарде, а также наличие и выраженность кардиосклероза [2]. Спектр клинических проявлений при миокардите изменяется от минимальных симптомов до острой и крайне тяжелой сердечной недостаточности. Так, у 70—80% пациентов миокардит проявляется недомоганием, усталостью, легкой одышкой и миалгией. Небольшое число пациентов дают острую клиническую картину с молниеносным развитием застойной сердечной недостаточности на фоне миокардиального некроза. Известно, что поражение передней стенки левого желудочка приводит к более выраженным нарушениям гемодинамики, чем поражение других камер или отделов сердца. Воспалительные изменения в области синусового узла могут быть причиной возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий и суправентрикулярной экстракси-

столии, при локализации воспалительного процесса в области атриовентрикулярного узла появляются атриовентрикулярные блокады. В единичных случаях маленькие и точечные очаги воспаления в электрически чувствительных зонах могут вызвать внезапную смерть даже без наличия других симптомов миокардита [3].

Особый интерес, на наш взгляд, представляют данные, полученные при исследовании случаев внезапной смерти у пациентов в возрасте от 9 до 39 лет за 10-летний период (с 1976 по 1985 г.) [4]. Причиной внезапной смерти у 73% пациентов стали заболевания сердца, среди которых на долю миокардита пришлось 22%. Продромальные симптомы были отмечены у 54% пациентов. В возрасте до 20 лет наиболее частым продромальным симптомом было головокружение (16%), в возрасте после 20 лет — боли в грудной клетке (25%). В 49% случаев внезапная смерть произошла во время обычной ежедневной деятельности, в 23% — во время сна, в 23% случаев — на фоне физической нагрузки, в 6% — эмоционального расстройства.

Самые распространенные жалобы при миокардите — лихорадка, слабость, утомляемость, одышка, сердцебиение, нарушения ритма сердца. Более чем у половины пациентов с миокардитом отмечается предшествующий вирусный синдром — респираторные проявления, высокая температура, головные боли. Появление сердечных симптомов наблюдается преимущественно через 1—2 нед после острой виреемии, то есть в подострой фазе элиминации вируса. Довольно часто встречаются дискомфорт и разнообразные боли в грудной клетке, для которых характерно этапное развитие: в первые дни заболевания боль кратковременная, затем, через несколько дней, она становится постоянной. Интенсивность боли при миокардите обычно не меняется в течение суток. В отличие от боли ишемического характера она не провоцируется физическими и эмоциональными нагрузками. Однако если у больного имеется миоперикардит, часто отмечается усиление боли при глубоком вдохе и подъеме вверх левой руки.

Всегда существует необходимость дифференциальной диагностики миокардита и инфаркта миокарда у пациентов с выраженным болевым синдромом. В одно из исследований были включены 45 пациентов с предполагаемым инфарктом миокарда и нормальной коронарной ангиограммой [5]. Всем пациентам дополнительно были проведены сцинтиграфия сердца с исследованием антимиокардиальных антител, меченных индием-111, и магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда с контрастированием парамагнитными контрастирующими препаратами. В результате проведенных исследований инфаркт миокарда подтвердили только у 2 (4%) пациентов. Считали причиной инфаркта миокарда у этих пациентов длительный вазоспазм или спонтанную реперфузионную коронарную окклюзию. На основании данных сцинтиграфии и МРТ сердца диагноз диффузного миокардита был выставлен у 17 (38%) пациентов, очагового миокардита — у 18 (40%).

У 8 (18%) пациентов результаты сцинтиграфии и МРТ сердца были отрицательными. Повторное обследование (через 6 мес) у 81% пациентов с миокардитом показало полное функциональное восстановление левого желудочка.

Данные физикального обследования у пациентов могут колебаться от близких к норме до изменений, характерных для тяжелой сердечной недостаточности. У 24—33% больных миокардит может протекать малосимптомно [1]. Чаще всего наблюдаются тахикардия, тахипноэ, приглушенность I тона, систолический шум над верхушкой. Артериальное давление зависит от степени поражения миокарда и активности периферических компенсаторных механизмов. Артериальная гипотония характерна для тяжелого поражения миокарда и свидетельствует о плохом прогнозе. При незначительном поражении миокарда и в случае достаточной периферической компенсации систолическое давление может повышаться, а диастолическое давление либо повышается, либо существенно не меняется. При диффузном распространении воспаления могут наблюдаться классические признаки застойной сердечной недостаточности — набухание шейных вен, периферические отеки, кардиомегалия, застойные хрипы в легких, асцит и т. д.

Таким образом, диагностический поиск при миокардите включает тщательный анализ анамнеза заболевания, когда особое внимание уделяют выяснению связи кардиальных симптомов с предшествующими эпизодами респираторных, вирусных или бактериальных инфекций и лихорадки неясной этиологии [6]. Следует также пристально расспросить пациента о контактах с токсическими веществами, имевших место пищевых отравлениях, а также обо всех принимаемых лекарственных препаратах, в том числе наркотических.

**Инструментальная диагностика.** Предварительный диагноз необходимо подтвердить инструментальными методами. Изменения на электрокардиограмме при миокардите являются неспецифическими и могут совпадать с таковыми при других заболеваниях сердца [7]. Самыми ранними и наиболее частыми, помимо синусовой тахикардии, являются изменения зубца Т в виде его уплощения, двуфазности или инверсии, часто наблюдается смещение интервала ST, реже — остроконечный гигантский зубец Т. Считают, что появление атриовентрикулярной блокады, желудочковой аритмии, а также изменений интервала ST и зубца Т, схожих с таковыми при миокардиальной ишемии или перикардите (псевдоинфарктная картина), может указывать на плохой прогноз [8]. Изменения на электрокардиограмме чаще появляются в отведениях  $V_1$ — $V_6$ , реже во II, III, aVF, I и aVL-отведениях. Есть мнение, что если во время вирусной инфекции на электрокардиограмме регистрируются нарушения возбудимости и проводимости, это свидетельствует о присоединившемся миокардите.

Эхокардиография проводится для исключения других причин сердечной декомпенсации (врожденных

и приобретенных клапанных пороков сердца, амилоидоза и др.), а также определения степени миокардиальной дисфункции [9]. Нередко выявляется снижение систолической функции миокарда, а при тяжелых формах миокардита — локализация и распространенность воспалительного процесса (нарушение движения стенок, истончение стенок, перикардиальный выпот) [10]. Интересными, на наш взгляд, являются данные, полученные исследователями, изучавшими особенности эхокардиографических изменений у 41 пациента с различными клиническими проявлениями гистологически доказанного миокардита [11]. Структура клинических проявлений была следующей: одышка как проявление хронической сердечной недостаточности (ХСН) (63%), атриовентрикулярная блокада (17%), боли, подобные на стенокардию (15%), суправентрикулярные нарушения ритма (5%). Как показали результаты исследования, дисфункция левого желудочка чаще без или с незначительной дилатацией его полости была отмечена у 64% пациентов, большинство из этих пациентов (88%) имели клинические признаки ХСН. Пациенты с атриовентрикулярной блокадой и болями, подобными на стенокардию, в большинстве случаев имели сохраненную функцию левого желудочка. Правожелудочковая дисфункция была представлена в 23% случаев. Дополнительно гипокинез различных участков левого желудочка был выявлен у 64% пациентов, локальный гиперкинез — у 24% больных, асимметричная «гипертрофия» стенок левого желудочка (иногда обратимая) — у 20% пациентов. В 15% случаев при эхокардиографическом исследовании были обнаружены вентрикулярные тромбы различной локализации. На основании полученных данных исследователи сделали вывод о полиморфности и неопределенности эхокардиографических изменений при миокардитах. Эхокардиографическая картина при миокардите может быть схожей с таковой при дилатационной кардиомиопатии, а также ишемической болезнью сердца. Полагают, что результаты эхокардиографии с целью подтверждения диагноза миокардита могут быть использованы при выборе пациентов для проведения эндомиокардиальной биопсии.

Рентгенологически примерно у половины больных миокардитом обнаруживается увеличение левых размеров сердца, в первую очередь левого желудочка, гораздо реже правых отделов или правых и левых отделов сердца. В легких можно выявить умеренно выраженный венозный застой, широкие корни, усиление венозного рисунка.

**Лабораторные показатели** при миокардите не являются специфичными. В большинстве случаев их изменение указывает не на степень и выраженность местного воспалительного процесса в миокарде, а на еще не закончившееся основное инфекционное заболевание. Лабораторные данные могут характеризоваться повышением СОЭ, лейкоцитозом за счет лимфоцитоза, эозинофилией. Наиболее выраженный лейкоцитоз и токсическая зернистость нейтрофилов ха-

рактерны для бактериальных миокардитов. Умеренно повышается уровень острофазовых показателей, появляются антимиокардиальные антитела. Нередко отмечается увеличение реакции торможения миграции лимфоцитов, показателя повреждения нейтрофилов, теста дегрануляции базофилов [12].

Доказательством кардиомионекроза может быть повышение активности в крови кардиоселективных ферментов и белков. В настоящее время тропонин I считают высокоспецифичным сывороточным маркером повреждения сердца [13]. Большая часть сердечного тропонина I, регулирующего кальцийопосредованное взаимодействие актина и миозина, физически связана с сократительным аппаратом кардиомиоцита. После повреждения миокарда тропонин медленно выделяется в сыворотку крови, где может обнаруживаться в течение 14 сут, что обеспечивает более широкие диагностические возможности по сравнению с выявлением в крови повышенных уровней кардиоспецифичных ферментов, в первую очередь МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК). Так, в одном из исследований изучали содержание тропонина I и МВ-КФК в сыворотке крови у 53 пациентов с гистологически подтвержденным миокардитом [13]. Как показали полученные результаты, у 18 (34%) пациентов был обнаружен повышенный уровень тропонина I и только у 3 (5,7%) больных — МВ-КФК.

Тропонин I при миокардите имеет высокую специфичность (80%), но, к сожалению, ограниченную чувствительность (35%).

Повышенный уровень кардиоспецифических ферментов в острой фазе миокардита в совокупности с соответствующими изменениями ЭКГ может повлечь ошибочную диагностику инфаркта миокарда.

**Эндомиокардиальная биопсия.** Согласно современным представлениям, одним из наиболее информативных лабораторных методов в диагностике миокардита является эндомиокардиальная биопсия с последующей световой микроскопией в сочетании с иммуногистологическим исследованием биоптата и применением молекулярно-биологических технологий — полимеразной цепной реакции (ПЦР) или гибридизации *in situ* [15]. Результаты ПЦР позволяют идентифицировать вирусный геном в эндомиокардиальных биоптатах, что важно для дифференциального диагноза вирусного и аутоиммунного миокардита. Необходимость эндомиокардиальной биопсии для диагностики вирусного миокардита была продемонстрирована в клинических исследованиях. Так, в одном из них изучали эндомиокардиальные биоптаты с последующей ПЦР у 34 пациентов детского возраста с предполагаемым острым миокардитом и у 17 пациентов группы контроля [16]. Группу контроля составили 14 больных с врожденными заболеваниями сердца и 3 пациента с гипертрофической кардиомиопатией. В результате исследования вирусный геном был обнаружен в 26 (68%) образцах, из них в 15 биоптатах — адено-вирусный геном, в 8 — энтеровирусный, в 2 — геном вируса простого герпеса, в 1 — цитомегалови-

руса. В группе контроля все образцы были отрицательные.

В современных условиях эндомиокардиальную биопсию можно повторять многократно. Эндомиокардиальный биоптат можно взять из правого или левого желудочка, или же из межпредсердной перегородки. Осложнения от данной процедуры в специализированных центрах довольно редки. Считают, что для морфологического исследования миокарда необходимо получить не менее 3 биоптатов (стандартно от 4 до 5 образцов). Чувствительность метода повышается при многократной биопсии [15].

К сожалению, эндомиокардиальная биопсия не дает полной гарантии постановки диагноза. С одной стороны, при очаговом процессе высока вероятность забора неизмененного участка миокарда и получения ложноотрицательного результата. С другой стороны, немало сложностей существует в интерпретации данных, и полученный ложноположительный результат может быть обусловлен, например, трудностями при дифференцировке лимфоцитов (в норме в небольшом количестве присутствующих в миокарде) с другими клетками [15, 16]. Кроме того, миокардиальный некроз, характерный для активного миокардита, можно определить только в первые 7—10 дней от начала заболевания.

При оценке результатов биопсии, как правило, используют Далласские (1987) и Марбургские (1996) диагностические критерии [17, 18]. При первичной биопсии можно диагностировать острый миокардит, который рассматривается как активный миокардит, хронический миокардит — как пограничный или заживающий миокардит, а также отсутствие миокардита. При исследовании миокардиальных биоптатов обнаружение воспалительной клеточной инфильтрации (не менее 3—5 лимфоцитов в поле зрения), некроза или дегенерации прилегающих кардиомиоцитов позволяет говорить о достоверном миокардите. Выявление клеточной инфильтрации и неизмененных кардиомиоцитов ставит диагноз миокардита под сомнение. Согласно критериям гистологической диагностики, для острого миокардита характерно выявление диффузного или фокусного инфильтрата с обязательным определением миокардиального некроза и/или миокардиальной дегенерации и с наличием или отсутствием фиброза. При хроническом миокардите воспалительный инфильтрат слишком разбросанный, миокардиальный некроз и дегенерация обычно не выражены, фиброз может отсутствовать или быть в наличии и подлежит оценке и классификации. Подтверждение хронического воспаления требует чувствительной иммуногистологической техники с подсчетом инфильтрирующих миокард лимфоцитов [19]. Значительно легче определить острое воспаление миокарда, когда кроме инфильтрирующих лимфоцитов в нем можно также выявить повышенную экспрессию гомогенно распределенных адгезивных молекул эндотелиальных клеток [20].

При последующих биопсиях можно диагностировать прогрессирующий (персистентный) миокардит

с признаками острого или хронического воспаления, разрешающийся (заживающий) миокардит, при котором иммунологический процесс более вялый, чем при первичной биопсии, и разрешившийся (вылеченный) миокардит с наличием или отсутствием фиброза [17, 18].

На основании информации, полученной с помощью эндомиокардиальной биопсии, в зависимости от патогенетического механизма можно выделить следующие типы миокардита, а также воспалительной кардиомиопатии [19]:

- вирусный миокардит (наличие вируса и воспаления при отсутствии аутоантител к миокарду);
- вирусный и аутоиммунный миокардит (наличие вируса и воспаления, а также аутоантител к миокарду);
- аутоиммунный миокардит (наличие воспаления и аутоантител к миокарду при отсутствии вируса);
- воспалительная кардиомиопатия (наличие воспаления при отсутствии вируса и аутоантител к миокарду);
- идиопатическая кардиомиопатия (отсутствие вируса, воспаления и аутоантител к миокарду);
- персистенция вируса в миокарде (наличие вируса при отсутствии воспаления и аутоантител к миокарду).

Однако и сегодня, несмотря на комбинацию гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологического методов анализа, нельзя точно ответить на вопрос, что первично, кардиотропная вирусная инфекция как основной фактор развития миокардита или аутоиммунные механизмы во время вирусной инфекции вторично влияют на миокард с развитием и прогрессированием заболевания?

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов эндомиокардиальная биопсия в настоящее время показана пациентам с сердечной недостаточностью в следующих ситуациях [14]:

- необъяснимая вновь возникшая сердечная недостаточность в течение более 2 нед при нормальном или дилатированном левом желудочке с нарушениями гемодинамики;
- необъяснимая вновь возникшая сердечная недостаточность в течение от 2 нед до 3 мес при дилатированном левом желудочке и вновь возникшими желудочковыми аритмиями, атриовентрикулярной блокадой типа Мобитц II 2—3 степени или недостаточной эффективностью обычной терапии в течение 1—2 нед;
- необъяснимая сердечная недостаточность, связанная с дилатационной кардиомиопатией любой продолжительности, которая ассоциируется с подозрением на аллергическую реакцию с эозинофилией;
- в исключительных случаях при необъяснимой желудочковой аритмии.

**Лучевые и радионуклидные методы диагностики.** Выявление изменений в тканях, обусловленных миокардитом, возможно с помощью томографии и сцинтиграфии миокарда. Изотопное исследование

сердца с галлием-67, технецием-99 и моноклональными антителами к актомиозину, меченными индий-111, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография позволяют визуализировать зоны повреждения и некроза миокарда и, согласно современным представлениям, являются перспективными.

Радиоизотопные методы основаны на отслеживании естественной миграции лейкоцитов в места воспаления и нагноения. Галлий-67 обладает аффинностью к нейтрофилам, моноцитам и активированным Т-лимфоцитам, которые способны мигрировать в воспалительные очаги, поэтому галлий накапливается в очагах воспаления, делая их радиологически определяемыми [21]. Он первым из радиоизотопных препаратов был использован для диагностики миокардита. Следующим этапом в визуализации воспалительных инфильтратов миокарда явилось использование меченых радионуклидами лейкоцитов (технеций-99) и антимиозиновых антител (индий-111) [22]. В одном из клинических исследований было проведено сопоставление результатов изотопного сканирования миокарда с данными гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов у 65 пациентов с клинически выраженным миокардитом [23]. В качестве радиоактивной метки антимиокардиальных антител использовали индий-111. Сцинтиграфия показала очаги воспаления у 36 (55%) пациентов, иммуногистологический анализ (ПЦР) подтвердил наличие миокардита у 31 (86%) из них. В 45% (29 человек) случаев в результате радиоизотопного сканирования не выявлялись ни лейкоцитарная инфильтрация в миокарде, ни нарушение перфузии, тогда как у 59% (17 человек) из них данные иммуногистохимического исследования биоптатов были положительными и свидетельствовали о наличии миокардита. Гистологический анализ биоптатов без ПЦР показал миокардит только у 9 пациентов, из которых у 6 при радиоизотопной диагностике сердца был выявлен воспалительный инфильтрат. Таким образом, сцинтиграфия с антимиокардиальными антителами, меченными индием-111, способна выявить признаки воспаления миокарда даже при отрицательных результатах эндомиокардиальной биопсии. Недостатком этого метода является относительно низкая чувствительность при высокой специфичности.

Магнитно-резонансная томография миокарда с контрастированием парамагнитными контрастирующими препаратами также используется для визуальной диагностики воспалительных процессов. Парамагнитные контрасты (соединения гадолиния) накапливаются во внеклеточной жидкости, вызывают изменение интенсивности МР-сигнала, показывая воспалительный отек. Подобным образом можно судить не только о наличии, но и о локализации, и протяженности воспаления в миокарде. Сопоставление результатов эндомиокардиальной биопсии с ПЦР и МРТ сердца с контрастированием показали высокую чувствительность и диагностическую точность магнитно-резонансной то-

мографии у пациентов с острым и хроническим миокардитом [24, 25]. Диагностическая ценность метода может быть повышена при использовании контрастной МРТ во время проведения эндомиокардиальной биопсии с целью прицельного взятия биоптатов [26].

В настоящее время перечень исследований в программе обследования пациента при подозрении на миокардит определяется четкостью и выраженностью клинической картины заболевания, а также техническими возможностями конкретного медицинского учреждения. Необходимо отметить, что результаты лабораторных и инструментальных методов исследований могут не соответствовать клинической картине воспаления миокарда, что нередко затрудняет дифференциальную диагностику миокардитов с другими заболеваниями сердца.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Olinde K. D., O'Connell J. B. // Annu. Rev. Med.— 1994.— Vol. 45.— P. 481.
2. Mahrholdt H., Wagner A., Deluig C. C., et al. // Circulation.— 2006.— Vol. 114.— P. 1581.
3. Eckart R. E., Scoville S. L., Campbell C. L., et al. // Ann. Intern. Med.— 2004— Vol. 141.— P. 829.
4. Drory Y., Turetz Y., Hiss Y., et al. // Am. J. Cardiol.— 1991.— Vol. 68.— P. 1388.
5. Sarda L., Colin P., Boccardo F., et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 2001.— Vol. 37.— P. 786.
6. Lieberman E. B., Hutchins G. M., Herskowitz A., et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 1991.— Vol. 18.— P. 1617.
7. Wang K., Asinger R. W., Marriott H. J. // N. Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 349.— P. 2128.
8. Dec G., Waldman H., Southern J., et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 1992.— Vol. 20.— P. 85.
9. Mendes L. A., Picard M. H., Dec G. W., et al. // Am. Heart J.— 1999.— Vol. 138.— P. 303.
10. Felker G. M., Boehmer J. P., Hruban R. H., et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 2000.— Vol. 36.— P. 227.
11. Pinamonti B., Alberti E., Cicalotto A., et al. // Am. J. Cardiol.— 1988.— Vol. 62.— P. 285.
12. Бойцов С. А., Дерюгин М. В. // Consilium Medicum.— 2002.— № 4.— С. 117–124.
13. Smith S. C., Ladenson J. H., Mason J. W., et al. // Circulation.— 1997.— Vol. 95.— P. 163.
14. Cooper L. T., Baughman K. L., Feldman A. M., et al. // Circulation.— 2007.— Vol. 116.— P. 2216.
15. Hauck A. J., Kearney D. L., Edwards W. D. // Mayo Clin. Proc.— 1989.— Vol. 64.— P. 1235.
16. Martin A. B., Webber S., Fricker F. J., et al. // Circulation.— 1994.— Vol. 90.— P. 330.
17. Aretz H. T., Billingham M. E., Edwards W. D., et al. // Am. J. Cardiovasc. Pathol.— 1987.— Vol. 1.— P. 3.
18. Wu L. A., Lapeyre A. C., Cooper L. T. // Mayo Clin. Proc.— 2001.— Vol. 76.— P. 1030.
19. Kuhl U., Pauschinger M., Noutsias M., et al. // Circulation.— 2005.— Vol. 111.— P. 887.
20. Noutsias M., Seeberg B., Schultheiss H. P., et al. // Circulation.— 1999.— Vol. 99.— P. 2124–2131.
21. O'Connell J. B., Henkin R. E., Robinson J. A., et al. // Circulation.— 1984.— Vol. 70.— P. 58.
22. Yasuda T., Palacios I. F., Dec G. W., et al. // Circulation.— 1987.— Vol. 76.— P. 306.
23. Kuhl U., Lauer B., Souvatzoglou M., et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 1998.— Vol. 32.— P. 1371.
24. Abdel-Aty H., Boye P., Zagrosek A., et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 2005.— Vol. 45.— P. 1815.
25. Gutberlet M., Spors B., Thoma T., et al. // Radiology.— 2008.— Vol. 246.— P. 401.
26. Mahrholdt H., Goedecke C., Wagner A., et al. // Circulation.— 2004.— Vol. 109.— P. 1250.

Поступила 20.07.10.

## MYOCARDITIS DIAGNOSIS

N. F. Soroka, T. S. Zybalova

The current methods for myocarditis diagnosis are presented in the article. The myocarditis clinical manifestations are described in detail, the disease clinical picture high variability and low specificity are stressed. The instrumental methods (ECG, echocardiography) diagnostic significance is reflected, the possibilities of the radiological and radionuclide based methods in diagnosis (X-ray examination, myocardium scintigraphy, magnet and resonance tomography) are described. Data concerning the diagnostic value of laboratory parameters not specific for myocarditis is presented. The role of endomyocardial biopsy followed by light microscopy study combined with immunohistological bioplate study and molecular and biological technologies appliance is described in detail.

**Key words:** myocarditis, methods of diagnosis.

## Медицинская литература России

- Акимов А. Г., Обрезан А. Г. **Лечение хронической сердечной недостаточности: Современные российские и международные рекомендации.**— СПб., 2010.
- Александрович Ю. С., Гордеев В. И., Пшенисов К. В. **Неотложная педиатрия: Учеб. пособие для вузов.**— СПб., 2010.
- Альтшуллер В. Б. **Алкоголизм.**— М., 2010.
- Артамонов Р. Г. **Основы клинической диагностики в педиатрии: Учеб. пособие.**— М., 2010.
- Атлас по судебной медицине / Под ред. Ю. И. Пиголкина.**— М., 2010.
- Барановский А. Ю., Логунов К. В., Протопопова О. Б. **Болезни оперированного желудка. Профилактика и лечение: Совместимая позиция терапевта и хирурга: Руководство для врачей.**— СПб., 2010.
- Барашнев Ю. И., Бахарев В. А. **Эмбриофетопатии: Диагностика и профилактика аномалий центральной нервной системы и скелета.**— М., 2010.
- Белоусов Ю. Б. **Клиническая фармакология и фармакотерапия.**— М., 2010.
- Блинков И. Л., Хазина Л. В. **Биологические основы структурно-резонансной электро- и электромагнитной терапии.**— М., 2010.

А. Н. НЕЧИПОРЕНКО, Л. С. БУТ-ГУСАЙМ

## БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ ПРИ НАПРЯЖЕНИИ

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Гродно

*Рассмотрена проблема недержания мочи, обусловленная беременностью и родами, а также причины развития данной патологии. Показано, что роды естественным путем могут вызывать у женщины недержание мочи.*

**Ключевые слова:** беременность, роды, недержание мочи.

Ведущими факторами, способствующими появлению недержания мочи при напряжении (НМпН) у женщин, в настоящее время считаются беременность и роды естественным путем. Встает вопрос: недержание мочи (НМ), возникающее после естественных родов, является результатом беременности или зависит от вида родоразрешения и вызываемых им изменений в тканевых структурах тазового дна? Ответ на эти вопросы мы попытались найти, проведя обзор иностранной литературы, посвященной данной проблеме.

Приводимые в публикациях сведения рассматриваются через призму интегральной теории, основным положением которой является тесная связь между положением тазовых органов и их функцией.

### Тканевые структуры дна таза

Дно таза представляют мышцы, фасции и связки, замыкающие выход малого таза (*apertura pelvis inferior*). На дне таза располагаются мочевой пузырь, влагалище, прямая кишка, физиологическое положение которых обеспечивается мышцами, фасциями и связками тазового дна.

Основной связок и фасций является соединительная ткань, которая состоит из коллагена, эластина, гладкомышечных волокон, фибробластов и кровеносных сосудов [1, 2]. Пространственная организация волокон коллагена придает соединительной ткани дна таза высокую механическую прочность [3]. Потеря прочности соединительных структур тазового дна происходит в результате замещения коллагена типа I коллагеном типа III в процессе восстановления поврежденных фиброзных структур тазового дна после естественных родов или в результате структурных изменений коллагена у женщин в постменопаузе [4, 5]. Определенное значение в метаболизме коллагена имеют врожденные изменения, что в настоящее время определяется как дисплазия соединительной ткани.

В процессе естественных родов может произойти повреждение соединительной ткани, проявляющееся впоследствии повышенной растяжимостью фасций и связок [3]. Развивается несостоятельность тазово-

го дна в виде опущения или выпадения внутренних половых органов и/или расстройств мочеиспускания, и в частности НМпН.

На протяжении последних 30 лет проводились попытки объяснить механизм возникновения НМпН у женщин [6, 7]. Наиболее полно причины и механизмы развития не только НМпН, но и нарушений функции прямой кишки и половой системы у женщин объясняет интегральная теория [8—10].

Приведем основные положения интегральной теории, объясняющей возникновение расстройств функции тазовых органов как следствие несостоятельности соединительных структур тазового дна.

### Интегральная теория механизма удержания мочи у женщин и развития НМпН

Предложенная P. Petros и U. I. Ulmsten в 1990 г. теория основана на тесной связи анатомии и функции мягкотканых структур малого таза (мышцы и связки дна таза и дистальных отделов мочеполовой системы) [8]. Термин «интегральная» обозначает единое целое, что указывает на то, что таз женщины представляет физиологическую систему взаимосвязанных анатомически и функционально тканевых структур.

Потеря органами малого таза физиологического положения влечет за собой функциональные расстройства этих органов. Согласно положениям интегральной теории, функциональные расстройства тазовых органов главным образом возникают в силу повреждений фиброзно-мышечных структур тазового дна и стенок влагалища.

Упрощая сложную функцию мягкотканых структур тазового дна, можно сказать, что сокращающиеся мышцы тазового дна натягивают фасции и связки, что способствует стабилизации положения тазовых органов, особенно в момент физического напряжения, вызывающего повышение внутрибрюшного давления. Кроме того, фиброзные структуры (лобково-уретральные связки и лобково-шеечная фасция) формируют мощную тканевую подпорку для уретры и шейки мочевого пузыря. Отсюда вытекает принципиальное положение о том, что при повреждении мышц, фасций или связок тазового дна будут наблюдаться расстройства замыкательных механизмов уретры, прямой кишки и расстройства функции влагалища.

Основную роль в механизме удержания мочи авторы интегральной теории отводят взаимодействию активных и пассивных структур диафрагмы таза (мышц, фасций и связок). На рис. 1 приведено пространственное изображение тканевых структур тазового дна и их функции, которые обеспечивают удержание мочи и кала.

Согласно интегральной теории P. Petros и U. Ulmsten, механизм удержания мочи у здоровых женщин представляется следующим образом. Передняя стенка влагалища и лобково-шеечная фасция, расположенная под уретрой, шейкой мочевого пузыря и дном мочевого пузыря, представляют тканевую опору этих образований, благодаря тесным связям с

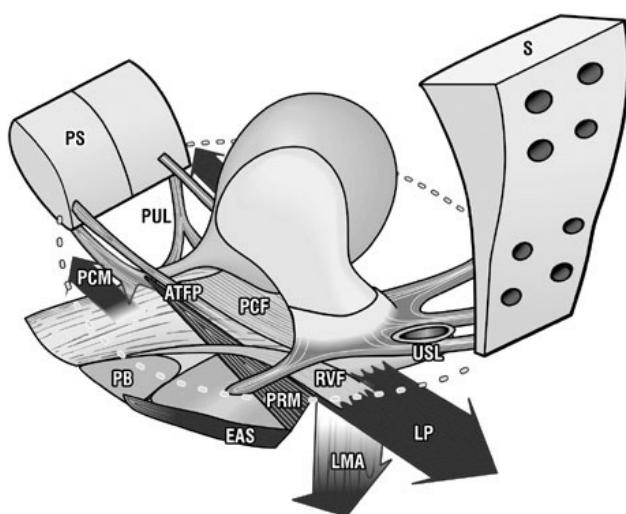


Рис. 1. Схема, отражающая действие сокращающихся мышц тазового дна на связки и фасции, формирующие механизм удержания мочи и кала [8]: стрелки соответствуют направлению действия сил, вызванных сокращающимися мышцами, которые усиливают замыкательный механизм уретры и прямой кишки, они обозначены соответственно названию мышцы. Костные элементы: PS — лобковый симфиз; S — крестец. Подвешивающие связки: PUL — лобково-уретральные связки; ATPF — сухожильная дуга тазовой фасции; USL — крестцово-маточные связки. Мышцы: PCM — лобково-копчиковая мышца; LP — мышца, поднимающая задний проход; LMA — продольная мышца сфинктера прямой кишки; PRM — лобково-прямокишечная мышца. Поддерживающие фасции: PCF — лобково-шеечная фасция; RVF — прямокишечно-влагалищная фасция. Точки фиксации промежности: PB — сухожильный центр промежности; EAS — наружный сфинктер прямой кишки

мышцами тазового дна и особенно с лобково-копчиковой частью мышцы, поднимающей задний проход.

Во время физического напряжения (кашель, чихание, поднятие тяжестей) лобково-копчиковая мышца (PCM) тянет вперед часть передней стенки влагалища, расположенную под уретрой, смыкая и блокируя уретру, в то время как крестцово-маточные связки (USL)

противодействуют смещению стенки влагалища вперед, удерживая ее проксимальный отдел на месте, а растягивающиеся в сторону сфинктера прямой кишки волокна мышцы, поднимающей задний проход (LP) и обеспечивающей сокращение продольных волокон сфинктера прямой кишки (LMA), тянут проксимальный отдел влагалища вниз. Мочевой пузырь при этом тоже смещается вниз, образуя перегиб («колено») уретры, что при сокращении сфинктеров вызывает полное замыкание шейки мочевого пузыря и просвета уретры (рис. 2).

Таким образом, в результате взаимодействия противояг, возникающих при сокращении мышц тазового дна (лобково-копчиковая мышца, мышца, поднимающая задний проход, и продольная мышца сфинктера прямой кишки), действующих на уретру и шейку мочевого пузыря через натяжение лобково-шеечной фасции и стенок влагалища, уретра и шейка мочевого пузыря получают дополнительное давление снизу и просвет уретры замыкается (см. рис. 1). Это в сочетании с сокращением сфинктера уретры и обеспечивает давление в ней, превышающее давление в мочевом пузыре.

В случае функциональной несостоятельности мышц, фасций или связок тазового дна по причине нарушения иннервации и/или структурных повреждений не создается эффект противояг и не формируется «колено» уретры (см. рис. 2). В этом случае наблюдается НМпН.

С учетом сказанного становится понятным механизм антистрессовой операции в виде подуретральной синтетической петли. Синтетическая лента, создавая опору и обеспечивая неподвижность для средней части уретры, способствует образованию «колена» уретры в этом месте в момент повышения внутренбрюшного давления при смещении шейки мочевого пузыря и проксимальной уретры вниз. Пассивное сужение просвета уретры, за счет подуретральной петли, при активном сокращении сфинктера уретры

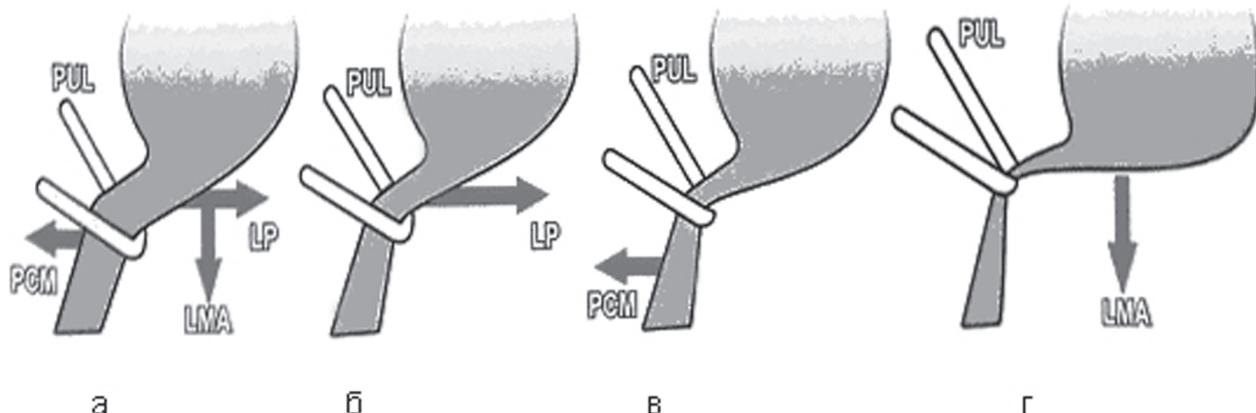


Рис. 2. Схема механизма замыкания просвета уретры при физическом напряжении при условии состоятельности PUL:  
а — три направления действия сил, вызванных сокращением мышц PCM, LP и LMA; LP тянет проксимальный отдел влагалища и мочевой пузырь назад, при этом уретра остается неподвижной, однако сокращается ее задняя стенка;  
б — PCM тянет переднюю стенку влагалища и уретру вперед, вызывая тем самым сужение ее просвета;  
в — LMA тянет проксимальный отдел влагалища и шейку мочевого пузыря вниз, что приводит к образованию «колена» уретры и окончательному замыканию ее просвета

обеспечивает континенцию в момент внезапного повышения внутрибрюшного давления.

В свете представленных механизмов, обеспечивающих удержание мочи у женщин, становится понятным, почему беременность и естественные роды могут способствовать возникновению НМпН [10].

### Влияние беременности и родов на возникновение НМпН

Гормональные сдвиги в организме беременной женщины и давление беременной матки на дно таза могут способствовать возникновению НМпН в силу структурных и анатомических изменений в фиброзно-мышечных тканях тазового дна. Кроме того, временное появление НМпН во время беременности может быть связано с врожденной предрасположенностью, с нейрогенной дисфункцией, с увеличением суточного диуреза и уменьшением емкости мочевого пузыря [12, 13]. Обычно у здоровых женщин, у которых после родов отмечалось НМпН, через 3–6 мес эти расстройства проходят [17, 37].

Во многих сообщениях отмечается, что одним из факторов, способствующих развитию НМпН, является возраст женщин при первой беременности, однако первые роды и в молодом возрасте не исключают развитие НМ [36–38].

У женщин в возрасте старше 35 лет чаще возникает НМ после родов, чем у женщин, рожавших в более молодом возрасте [40]. По данным A. Thom и соавт., факторами риска развития НМ в старшем возрасте женщины являются раса, количество родов, а также гистерэктомия, выполненная до 45-летнего возраста [45].

Сведения, приводимые в литературе о послеродовом НМ, достаточно противоречивы. Так, в исследованиях R. Pregazzi и соавт. симптомы НМпН отмечались у 11,7% женщин в родах и в послеродовый период, причем отмечена большая разница между пациентками, рожавшими первый раз, и многорожавшими (соответственно 8,2% и 20,2%) [40].

L. Dolan и соавт. показали, что у 2/3 женщин, у которых появились симптомы НМпН во время первой беременности, манифестные формы НМ повторно появляются через 15 лет, в то же время в случаях наличия предродовых проблем в виде НМ риск ее развития через 15 лет возрастал двукратно [23].

Надо полагать, что очаговые повреждения фиброзно-мышечных структур тазового дна, участвующих в механизме удержания мочи, возникшие во время родов, в течение какого-то времени компенсируются другими компонентами этого механизма: силой сфинктера уретры при достаточной эстрогенной насыщенности тканей тазового дна и слизистой уретры при условии отсутствия инфекции и достаточном тонусе мышц тазового дна. Но с течением времени наступает декомпенсация этих компенсаторных механизмов (возрастной эстрогенный дефицит с атрофией эпителия слизистой уретры, нарушение кровообращения в тканях тазового дна, перенесенные заболевания ор-

ганов таза, операции и т. д.), что и проявляется развитием манифестных форм НМ [1, 36, 37, 39–42, 44, 53, 56].

С точки зрения интегральной теории возникновение НМпН у беременных можно объяснить давлением беременной матки на мышцы тазового дна, что ослабляет их сократительную способность. Это в свою очередь приводит к неадекватному натяжению фасций и связок и ослаблению пассивного компонента механизма удержания мочи.

НМпН, возникающее в послеродовый период, может быть следствием анатомических повреждений мышц, фасций, связок и нервов дна таза, вызванных продвижением плода по родовым путям, а также акушерскими пособиями и операциями.

Продвижение головки плода по родовым путям представлено на рис. 3 (круги пунктирными линиями схематически отображают положение головки плода в родовых путях соответственно отделам тазового дна).

В результате естественных родов может произойти повреждение соединительнотканых структур с последующей потерей ими исходной прочности. Следующим этапом каскада этих повреждений явится опущение или выпадение внутренних половых органов и/или органов мочевой системы и прямой кишки (табл.).

Одной из причин возникающего во время беременности и в послеродовый период ослабления фиброзно-мышечных структур дна таза и нарушения функции мочевого пузыря в виде НМпН могут быть изменения

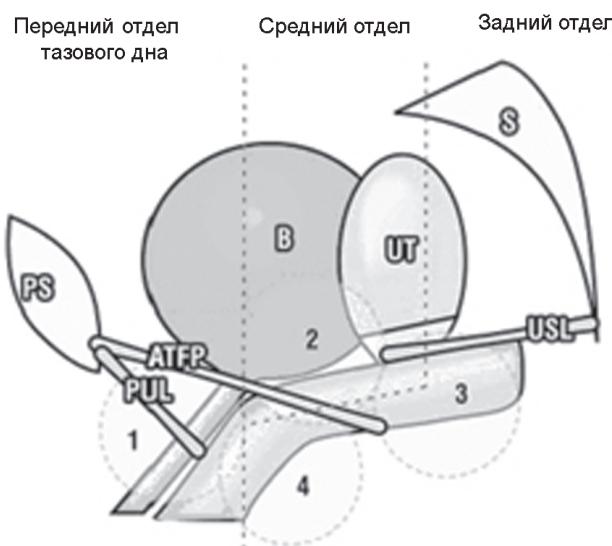


Рис. 3. Схема продвижения головки плода по родовым путям и зоны возможного повреждения фиброзно-мышечных структур в заднем, среднем и переднем отделах тазового дна в процессе естественных родов [10]. Цифрами обозначены положения головки плода в родовых путях и зоны возможного повреждения фиброзно-мышечных структур тазового дна в трех его отделах. PS — лобковый симфиз; B — мочевой пузырь; S — крестец; UT — матка; PUL — лобково-уретральные связки; ATP — сухожильная дуга тазовой фасции; USL — крестцово-маточные связки

### Зависимость клинических проявлений от повреждений разных отделов тазового дна

Передний отдел тазового дна	Средний отдел тазового дна	Задний отдел тазового дна
Дефекты в фиброзных структурах тазового дна		
Несостоятельность лобково-уретральных связок и наружной связки уретры с образованием уретроцеле	Дефект в лобково-шеечной фасции и/или в сухожильных дугах тазовой фасции с образованием цистоцеле и паравагинального дефекта лобково-шеечной фасции	Несостоятельность крестцово-маточных связок, сухожильного центра промежности, дефект прямокишечно-влагалищной фасции с образованием энteroцеле, опущением/выпадением влагалища и матки
Дефекты статики тазовых органов		
НМпН	Обструктивное мочеиспускание	
Недержание мочи в вертикальном положении	Поллакиурия, частые позывы на мочеиспускание	
Гиперактивность мочевого пузыря		Никтурия
Недержание газов и кала		Недержание газов и кала
		Тазовые боли

в структуре соединительной ткани [14—18]. В ряде исследований показано, что во время беременности и в ранний послеродовый период развиваются преходящие изменения коллагена соединительной ткани дна таза, что отражается на состоянии поддерживающего/подвешивающего аппарата органов малого таза. Так, в исследованиях H. Dietz и соавт. у беременных женщин отмечено увеличение подвижности органов малого таза по сравнению с не беременными женщинами [19]. В ранние сроки беременности у женщин при УЗИ выявлено опущение передней стенки влагалища и шейки мочевого пузыря по сравнению с не беременными [20].

U. Peschers и соавт. показали, что шейка мочевого пузыря значительно опущена у женщин, рожавших естественным путем по сравнению с не рожавшими женщинами и женщинами, перенесшими кесарево сечение [21, 22].

Изменения в структуре соединительной ткани в период беременности отметил и C. Landon [16]. Тазовая фасция становится более растяжимой, а у женщин, у которых до беременности отмечались эпизоды НМ, расстройство мочеиспускания может стать постоянным. В этой группе женщин риск развития НМпН в послеродовый период возрастает в 2 раза [23].

Таким образом, патологические изменения в структуре коллагена лежат в основе нарушения сократительной способности мышц тазового дна и являются причиной потери фасциальными структурами необходимой прочности. Все это приводит к нарушениям пассивного компонента механизма удержания мочи. Достаточная функция активного компонента механизма удержания мочи в течение какого-то времени обеспечивает континенцию, но со временем наступает его декомпенсация, что проявляется манифестными формами НМ.

В других исследованиях отмечается снижение упругости мышц тазового дна во время беременности, что может быть связано как с врожденной дисплазией соединительной ткани, так и с нарушением иннервации мягких тканей тазового дна [24—27].

Нарушения иннервации тканей дна таза выявлено примерно у 80% женщин после первых родов естественным путем. Электрофизиологические исследования показали, что такие факторы, как продолжитель-

ный второй период родов, большая масса ребенка, диаметр головки, могут быть причиной частичной денервации тканей дна таза [28—30]. Так, установлено, что электропроводимость срамного нерва была снижена на 42% у всех женщин после родов естественным путем, в то время как после кесарева сечения ни у одной женщины нарушений его проводимости не отмечено [29]. По-видимому, нарушение проводимости срамного нерва у женщин после родов вызвано давлением плода на нервные волокна, иннервирующие мышцы, принимающие участие в удержании мочи. В первую очередь это относится к мышце, поднимающей задний проход, которая поднимает лобково-шеечную фасцию с прикрепленным к ней пузирно-уретральным сегментом [28, 31].

В процессе родов может произойти повреждение не только лобково-шеечной и/или прямокишечно-влагалищной фасции, но также и мышцы, поднимающей задний проход, и сфинктера прямой кишки [19, 32—35]. Повреждению фиброзно-мышечных структур тазового дна во время естественных родов способствуют продолжительный второй период родов и большая масса ребенка (4000 г и более), что отмечается как факторы, способствующие развитию НМпН после родов [14, 45, 50—53].

### Влияние акушерских пособий на развитие НМ

В ряде случаев послеродовое НМ, и в частности НМпН, носит ятрогенный характер. Так, по мнению ряда авторов, применение акушерских щипцов является фактором риска возникновения НМпН в отдаленный послеродовый период [12, 46, 47].

Влияние эпизиотомии и разрывов промежности III и IV степени на развитие НМпН отмечено в исследовании M. Skoner и соавт., в то же время другие авторы отмечают, что акушерские пособия и медикаментозная индукция родов не могут рассматриваться как факторы риска развития НМпН после родоразрешения [43, 48, 49].

Ряд специалистов отмечают, что у женщин, перенесших кесарево сечение, реже развивается НМпН, чем у женщин, рожавших естественным путем [43, 50, 51, 54]. Авторы пришли к выводу, что кесарево сечение снижает риск возникновения НМ у женщин в отдаленный послеродовый период.

Рассматривая кесарево сечение с позиций интегральной теории, следует признать, что это вмешательство, исключая продвижение плода по родовым путям, предотвращает травму фиброзно-мышечных структур тазового дна, что должно способствовать снижению частоты развития НМпН у женщин, перенесших кесарево сечение.

В свете интегральной теории акушерские пособия и операции на тазовом дне необходимо рассматривать как значимый фактор риска развития НМпН в силу частых повреждений фиброзно-мышечных структур, являющихся частью механизма удержания мочи. Однако борьба акушера за жизнь матери и ребенка отодвигает на второй план защиту тканей тазового дна от повреждений, что на данном этапе развития акушерства оправдывает тактику врача. Вместе с тем после родоразрешения с использованием акушерских пособий врач должен настойчиво рекомендовать женщине реабилитацию тазового дна в виде комплекса упражнений Кегеля, что позволит снизить частоту развития синдрома несостоятельности тазового дна в будущем [23, 55, 56]. Поэтому актуальным является заявление L. Brubaker относительно того, что при выборе метода родоразрешения необходимо учитывать возможность развития заболеваний, в основе которых лежат дисфункции дна таза [31].

### **Индукция родов как фактор риска развития НМ**

Вопросу влияния медикаментозной индукции родов на возникновение НМпН в послеродовый период посвящено крайне мало публикаций. Считается, что индукция родов и усиление сокращений матки могут способствовать опущению дна матки, повышению давления на тканевые структуры тазового дна, их интенсивному растяжению вплоть до разрывов мышечных и нервных волокон с последующим нарушением функции механизма удержания мочи.

**Окситоцин и простагландины.** A. Thorn и соавт., B. Casey и соавт. показали, что у женщин, которым с целью стимуляции родовой деятельности применяли окситоцин, развитие НМпН отмечалось чаще, чем у женщин, которым не проводили стимуляцию родов [45, 57]. Авторы отметили также, что имеется зависимость развития НМпН от общей дозы введенного окситоцина. Только двукратное введение окситоцина повышало частоту развития НМпН на 50%. Вероятно, возникновению НМпН способствует не сам окситоцин, а повышенное механическое давление матки на ткани промежности в силу действия окситоцина. В этой ситуации может произойти значительное растяжение мышц тазового дна без соответствующей их адаптации к растяжению. Кроме того, может произойти интенсивное растяжение срамного нерва с последующим ослаблением сократительной способности мышц тазового дна.

Делать окончательные выводы о влиянии окситоцина на состояние дна таза на основании незначительного количества исследований нельзя, посколь-

ку, с одной стороны, показано, что окситоцин с целью стимуляции родов способствует возникновению НМпН, а с другой, надо помнить, что развитию НМпН способствует и продолжительный второй период родов, и перенашиваемая беременность [43].

Ряд работ посвящен возможному влиянию простагландинов, применяемых для индукции родов, на развитие НМпН у женщин после родов [40, 58]. Было показано, что простагландины  $E_1$  и  $E_2$  играют большую роль в функционировании мочевого пузыря и уретры [39, 59].

A. Sartore и соавт. изучали влияние введения в шейку матки простагландина  $E_2$  для индукции родов у 100 женщин, а также на развитие НМ, недержания кала и возникновение пролапса [60]. Было показано статистически достоверное увеличение случаев развития НМпН в группе, получавшей простагландин  $E_2$  по сравнению с контрольной группой женщин через 3 и 6 мес после родов. Авторы отметили, что индукция родов методом шеечного введения простагландина  $E_2$  может быть фактором риска развития преходящего НМпН после родов, хотя патофизиологические механизмы этого состояния остаются не ясными.

Анализируя отрицательное влияние фармакологической стимуляции родов на механизмы удержания мочи, необходимо обратить внимание на большое значение широко применяемого за рубежом и в Республике метода подготовки шейки матки к родам с помощью катетера Фолея. Этот метод сводится к эндоцервикальному введению катетера Фолея (№ 24—26) и заполнением его баллончика 60—70 мл жидкости. В силу относительно продолжительного (6 ч) механического воздействия баллоном на шейку матки начинаются процессы, подобные физиологическим изменениям, происходящим в шейке матки при подготовке ее к родам, что позволяет исключить медикаментозную индукцию родов. По мнению R. Pregazzi и A. Sartore, использование катетера Фолея позволяет снизить дозу вводимого окситоцина для стимуляции сокращения матки, что также может способствовать снижению частоты развития НМпН после родов и в отдаленный послеродовый период [40, 60].

С позиций интегральной теории индукцию родовой деятельности следует рассматривать как фактор риска возникновения повреждений мягкотканых структур тазового дна, поскольку при этом оказывается интенсивное воздействие на неподготовленные ткани всех отделов тазового дна, но особенно на ткани переднего отдела. Как следствие повреждения лобково-уретральных связок (задних и передних) и подуретрального гамака может развиться слабость механизма удержания мочи с клинической манифестацией различных форм НМ.

Из приведенного обзора ясно, что роды естественным путем являются значимым фактором, способствующим возникновению НМпН у женщин в силу родовой травмы фиброзно-мышечных структур в различных отделах тазового дна.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Leszczyńska-Gorzelak B., Poniedzialek-Czajkowska E., Gorzelak M., Oleszczuk J. // *Nietrzymanie moczu u kobiet. Patologia, diagnostyka, leczenie*.— Lublin, 2005.— S. 33—38.
2. Saver T. R., Dixon J. S., Hosker G. L., Warrell D. W. // *Neurorol. Urodyn.*— 1990.— Vol. 9.— P. 319—320.
3. Rechberger T., Skorupski P. // *Nietrzymanie moczu u kobiet. Patologia, diagnostyka, leczenie*.— Lublin, 2005.— S. 42—47.
4. Brincat M., Moniz C. F., Studd J. W. W., et al. // *BMJ*.— 1983.— Vol. 287.— P. 1337—1338.
5. Barlow X., Willoughby J. // *Br. Med. Bull.*— 1992.— Vol. 48.— P. 698—711.
6. Enhorning G. E. // *Urol. Int.*— 1976.— Vol. 31.— P. 3—5.
7. DeLancey J. O. L. // *Obstet. Gynecol.*— 1986.— Vol. 68.— P. 91—97.
8. Petros P. E. P., Ulmsten U. I. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*— 1990.— Vol. 153.— P. 7—31.
9. Petros P. // *Uroginekologia praktyczna*.— Lublin, 2007.— S. 21—28.
10. Goeschken K., Petros P. P. *Der weibliche Beckenboden. Funktionelle Anatomie, Diagnostik und Therapie nach der Integraltheorie*.— Heidelberg, 2009.
11. Iosif C. S., Ingemarsson I. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.*— 1982.— Vol. 20.— P. 87—89.
12. Cardozo L., Stanton S., Robinson H., Hole D. // *BMJ*.— 1980.— Vol. 280.— P. 281—282.
13. Net J. T., Diederics A., Joubert G., Arndt K. // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.*— 2000.— Vol. 12.— P. 21—26.
14. Viktrup L., Lose G., Rolf M., Barfoed K. // *Int. Urogynecol. J.*— 1993.— Vol. 4.— P. 27—30.
15. Falconer C., Ekman-Ordeberg G., Ulmsten U., et al. // *Maturitas*.— 1996.— Vol. 24.— P. 197—204.
16. Landon C. R., Crofts C. E., Smith A. R. B., Trowbridge E. A. // *Contemp. Rev. Obstet. Gynaecol.*— 1990.— Vol. 2.— P. 40—46.
17. Phillips S. K., Rook K. M., Siddle N. C., et al. // *Clin. Sci.*— 1993.— Vol. 84.— P. 95—98.
18. MacLennan A. H. // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.*— 1991.— Vol. 88.— P. 7—15.
19. Dietz H. P., Eldridge A., Grace M., Clarke B. // *Austral. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*— 2004.— Vol. 44.— P. 517—520.
20. King J. K., Freeman R. M. // *BJOG*.— 1998.— Vol. 105.— P. 1300—1307.
21. Peschers U., Schaefer G., Anthuber C., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 1996.— Vol. 88.— P. 1001—1006.
22. Sartori J. P., Sartori M. G., Baracat E. C., et al. // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*— 2004.— Vol. 31.— P. 120—122.
23. Dolan L. M., Hosker G. L., Mallett V. T., et al. // *BJOG*.— 2003.— Vol. 110.— P. 1107—1114.
24. Wijma J., Weis Potters A. E., de Wolf B. T. H. M., et al. // *BJOG*.— 2001.— Vol. 108.— P. 726—732.
25. Richardson A. C., Edmonds P. B., Williams L. // *Obstet. Gynecol.*— 1981.— Vol. 57.— P. 357—362.
26. Smith A. R. B., Hosker G. L., Warrell D. W. // *BJOG*.— 1989.— Vol. 96.— P. 29—32.
27. Snooks S. J., Setchell M., Swash M., Henry M. M. // *Lancet*.— 1984.— Vol. 45.— P. 546—550.
28. Allen R. E., Hosker G. L., Smith A. R. B., Warrel D. W. // *BJOG*.— 1990.— Vol. 97.— P. 770—779.
29. Snooks S. J., Badenoch D. F., Tiptaft R. C., Swash M. // *Br. J. Urol.*— 1985.— Vol. 57.— P. 422—426.
30. Sultan A. H., Kamm M. A., Hudson C. N. // *BJOG*.— 1994.— Vol. 91.— P. 22—28.
31. Brubaker L. // *BMJ*.— 2002.— Vol. 324.— P. 1227—1228.
32. Snooks S. J., Swash M., Mathers S. E., Henry M. M. // *Br. J. Surg.*— 1990.— Vol. 77.— P. 1358—1360.
33. Sultan A. H., Monga A. K., Stanton S. L. // *Br. J. Hosp. Med.*— 1996.— Vol. 55.— P. 575—578.
34. Sultan A. H., Kamm M. A., Hudson C. N., Bartram C. I. // *BMJ*.— 1994.— Vol. 308.— P. 887—891.
35. Tetzschner T., Soerensen M., Joensson L., et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*— 1997.— Vol. 76.— P. 324—331.
36. Chaliha C., Bland J. M., Monga A., et al. // *BJOG*.— 2000.— Vol. 107.— P. 1354—1359.
37. Carley M. E., Turner R. J., Scott D. E., Alexander J. M. // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*— 1999.— Vol. 6.— P. 85—89.
38. Persson J., Wolner-Hanssen P., Rydhstroem H. // *Obstet. Gynecol.*— 2000.— Vol. 96.— P. 440—445.
39. Cardozo L., Cutner A. // *Br. J. Urol.*— 1997.— Vol. 80.— P. 14—23.
40. Pregazzi R., Sartore A., Troiano L., et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*— 2002.— Vol. 103.— P. 179—182.
41. Foldspang A., Hvidman L., Mommesen S., Bugge Nielsen J. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*— 2004.— Vol. 83.— P. 923—927.
42. Foldspang A., Mommesen S., Djurhuus J. C. // *Am. J. Public Health*.— 1999.— Vol. 89.— P. 209—212.
43. Hvidman L., Foldspang A., Mommesen S., Nielsen J. B. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*— 2003.— Vol. 82.— P. 556—563.
44. Wijma J., Weis Potters A. E., de Wolf B. T. H. M., et al. // *BJOG*.— 2003.— Vol. 110.— P. 658—663.
45. Thorn A. H., van den Eeden S. K., Brown J. // *Obstet. Gynecol.*— 1997.— Vol. 90.— P. 983—989.
46. Dimpfl T., Hesse U., Schüssler B. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*— 1992.— Vol. 43.— P. 29—33.
47. Farrell S. A., Allen V. M., Baskett T. E. // *Obstet. Gynecol.*— 2001.— Vol. 97.— P. 350—356.
48. Skoner M. M., Thompson W. D., Caron V. A. // *Nurs. Res.*— 1994.— Vol. 43.— P. 301—306.
49. Eftekhar T., Hajibaratali B., Ramezanzadeh E., Shariat M. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.*— 2006.— Vol. 94.— P. 114—118.
50. Groutz A., Rimon E., Peled S., et al. // *Neurorol. Urodyn.*— 2004.— Vol. 23.— P. 2—6.
51. Hannah M. E., Hannah W. J., Hodnett E. D., et al. // *J. Am. Med. Assoc.*— 2002.— Vol. 287.— P. 1822—1831.
52. Wilson P. D., Herbison R. M., Herbison G. P. // *BJOG*.— 1996.— Vol. 103.— P. 154—161.
53. Conolly A. M., Thorp Jr J. M. // *Clin. Obstet. Gynecol.*— 1999.— Vol. 42.— P. 820—835.
54. Rortveit G., Daltveit A. K., Hannestad Y. S., Hunskaar S. // *NEJM*.— 2003.— Vol. 348.— P. 900—907.
55. Chiarelli P., Cockburn J. // *BMJ*.— 2002.— Vol. 324.— P. 1241—1244.
56. Sampselle C. M., Miller J. M., Slims B. L., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 1998.— Vol. 91.— P. 406—412.
57. Casey B. M., Schaffer J. I., Bloom S. L., et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2005.— Vol. 192.— P. 1655—1662.
58. Fossaluzza V., DiBe-nedetto P., Zampa A., De Vita S. // *J. Intern. Med.*— 1991.— Vol. 230.— P. 463—464.
59. Andersson K. E., Sjögren C. // *Prog. Neurobiol.*— 1982.— Vol. 19.— P. 71—89.
60. Sartore A., Maso G., Guaschino S. // *Intl J. Gynecol. Obstet.*— 2006.— Vol. 93.— P. 250—251.

Поступила 01.03.10.

## PREGNANCY AND DELIVERY AS RISK FACTORS OF INCONTINENCE

A. N. Nechiporenko, L. S. But-Gusaim

The problem of incontinence after delivery associated with pregnancy and delivery as well as the causes of that pathology development are discussed. It has been shown that vaginal delivery may condition incontinence in women.

**Key words:** pregnancy, delivery, incontinence.

И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ

## КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К УХОДУ ЗА КОЖЕЙ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Белорусский государственный медицинский университет

*В статье представлены современные клинико-фармакологические подходы к уходу за кожей новорожденных и детей грудного возраста. Детально описана физиология и патофизиология кожи, дана характеристика факторов риска поражения кожного покрова. Большое внимание уделено мази «Белантен» как эффективному средству для лечения пеленочного дерматита у детей. Представленная информация является крайне необходимой в практической работе педиатров, врачей общей практики.*

**Ключевые слова:** новорожденные, дети грудного возраста, пеленочный дерматит, клиническая фармакология, мазь «Белантен».

Одной из первостепенных задач по рациональному уходу за новорожденными и детьми грудного возраста является правильный уход за кожей. Кожа — сложный многофункциональный орган (составляет 16—20% от массы тела человека), который участвует в водно-солевом обмене, выполняет защитную, обменную, рецепторную, терморегуляторную, экскреторную, резорбционную и иммунную функции [9, 15, 37]. В последнее время в литературе особое внимание уделяется изучению защитных свойств кожи, появляются новые данные о строении кожного барьера, идет поиск оптимальных путей его репарации. Наиболее эффективный способ восстановления защитной функции эпидермиса — применение лекарственных средств, регенерирующих структуру рогового слоя эпидермиса и предотвращающих трансэпидермальную потерю воды. Современные средства имеют многокомпонентный состав и оказывают разнообразные фармакотерапевтические эффекты [14, 16, 18].

Необходимо вспомнить, что эпидермис представляет собой многослойный плоский ороговевающий эпителий. Он состоит из базального, шиповатого, зернистого, блестящего (ладони и подошвы) и рогового слоев. Эпидермис играет ключевую роль в обеспечении барьерной функции кожного покрова. Базальный и шиповатый слои постоянно пополняют пласт эпителия, обеспечивая физиологическую регенерацию; их объединяют в ростковый слой. В зернистом слое происходит агрегация цитоскелета эпидермцитов при помощи белка филлагрина, в результате чего образуется постклеточная структура — роговая пластина. Блестящий, или элеидиновый, слой представляет собой нижние ряды рогового слоя, который, в свою очередь, состоит из внеклеточного липидного матрикса и погруженных в него корнеоцитов, не содержащих ядер и органелл и постоянно слущивающихся [9, 15, 29].

Регуляция трансэпидермальной потери воды обеспечивается высокоспециализированными межклеточными липидами рогового слоя эпидермиса. Липиды — гидрофобные молекулы, имеющие в своем составе жирные кислоты и глицерин [35]. Синтез липидов осуществляется в особых органеллах зернистого слоя — ламеллярных тельцах [28]. Липиды играют ключевую роль в формировании водного барьера, препятствуя трансэпидермальной потере воды и обеспечивая водонепроницаемость эпидермиса. Кроме того, они составляют особый межклеточный матрикс, который выступает в качестве цементирующего вещества и помогает сохранить целостность кожи [35].

В роговом слое содержатся липиды различных типов [25, 27]. Наиболее важными из них являются холестерол, свободные жирные кислоты и церамиды. Холестерол обеспечивает эластичность церамидов, на его долю приходится 25% от общей массы рогового слоя эпидермиса [26, 35]. Свободные жирные кислоты, не соединенные с глицерином (пальмитиновая, стearиновая, олеиновая и линоленовая), составляют приблизительно 10—15% липидов кожи и располагаются в билипидном слое эпидермиса [35]. Их основная функция заключается в предотвращении трансэпидермальной потери воды и поддержании pH [28].

Особое внимание в современной литературе уделяется церамидам (45—50% от массы рогового слоя эпидермиса), которые являются важнейшими составляющими билипидного барьера [35, 39]. В настоящее время описаны 9 видов. В своем составе они содержат особый тип глицерина сфингозин, который соединен с двумя длинными цепями жирных кислот. Специфическая структура строения церамидов обуславливает их выраженные гидрофобные свойства [22].

Процесс обновления кожи в среднем занимает 26 дней [6, 8]. Кожа детей имеет морфологические и функциональные отличия. Эпидермис новорожденных очень нежный, рыхлый и его роговой слой состоит из 2—3 рядов легко слущивающихся клеток. Основу кожи составляет дерма, в толще ее находятся волосяные сосочки, кровеносные и лимфатические сосуды, сальные и потовые железы, нервные окончания. Переплетение коллагеновых и эластиновых волокон придает коже эластичность, упругость и позволяет оказывать сопротивление механическим воздействиям. Недостаточное развитие коллагеновых и эластиновых волокон снижает естественную амортизационную способность кожи у детей. У новорожденных в 12 раз больше потовых желез, чем у взрослых [6]. Процесс потоотделения начинается только со 2—5 дня жизни: сначала на лице, затем на ладонях и остальных частях тела. Потовые железы у младенцев недоразвиты, их функциональная активность в полной мере проявляется только к 3-летнему возрасту. Это объясняется несовершенством иннервации кожи у детей.

У новорожденных также в 4—8 раз больше сальных желез, расположенных поверхностно, чем у взрослых. Функция сальных желез снижается к на-

чалу 2-го года жизни и увеличивается только в пубертатном возрасте. Подкожная клетчатка, состоящая из жировой ткани и коллагеновых волокон, создает хорошую защиту нижележащим тканям от механических и термических повреждений. Важное значение имеет жироподобная смазка кожи новорожденного, обеспечивающая процесс терморегуляции. Защитная функция кожи у детей раннего возраста выражена недостаточно: сказывается слабое развитие рогового слоя и низкая активность местного иммунитета. Макрофагальная система эпидермиса и дермы, включающая клетки Лангерганса и гистиоциты, обеспечивает антимикробные свойства [10, 34].

Следует иметь в виду, что бактерицидная активность нейтрофилов кожи у детей раннего возраста развита недостаточно [4, 6]. Незрелость клеточного и гуморального иммунитета способствует повышенной чувствительности кожи к различным инфекционным агентам. После рождения ребенка начинается активная микробная колонизация его кожного покрова. Преобладающая роль в этом процессе принадлежит стафилококкам, которые являются частью нормальной микрофлоры. Если кожа ребенка здоровая, стафилококки редко вызывают развитие инфекционных дерматитов, однако повышенная влажность и пониженная кислотность (значение pH на поверхности кожи взрослого составляет 5,3, у доношенного новорожденного — 6,5—7,0) могут способствовать избыточному росту на ее поверхности различных микроорганизмов [8, 10].

Кожа принимает активное участие в обмене веществ и дыхании. Общеизвестно, что интенсивность кожного дыхания у новорожденного в 8 раз выше по сравнению со взрослыми. Газы легко диффундируют через стенку многочисленных сосудов (кровоснабжение кожи новорожденного в 1,5 раза выше, чем у взрослого человека). Загрязнение кожи выключает ее из процесса дыхания, что отрицательно сказывается на состоянии здоровья ребенка. В коже младенцев находится большое количество рецепторов, обеспечивающих осознательную, терморегулирующую, поверхностную болевую чувствительность. Под воздействием солнечных лучей осуществляется синтез холекалциферола. Чрезмерное загрязнение кожи ухудшает ее функции и приводит к раздражению чувствительных рецепторов, что может быть причиной беспокойства ребенка и нарушения его здоровья [37]. Анатомо-функциональные особенности кожи ребенка определяют ее ранимость при различных воздействиях внешней среды, что наглядно проиллюстрировано в табл. 1 [6, 8, 13].

Использование пеленок и подгузников заметно ухудшает защитные свойства кожи: трение вызывает раздражение и механическое повреждение, кожа ребенка не подготовлена к искусственной влажной среде. До родов плод защищен от амниотической жидкости оболочкой, содержащей секреты сальных желез, которые вырабатываются под действием половых гормонов матери. Эта оболочка сохраняется при-

мерно 3 нед после родов и дает возможность адаптироваться к новым условиям окружающей среды. Потом она смывается, и кожа начинает подвергаться неблагоприятному воздействию влажной среды под пеленками. Моча повышает pH и усиливает агрессивное действие ферментов кала (бактерии кала вырабатывают уреазу, которая, взаимодействуя с мочевиной, образует аммиак), возрастает проницаемость кожи [12]. Перегрев (излишнее укутывание ребенка), негативная реакция на питание, присыпки или стиральные порошки приводят к нарушению барьерной функции кожи, способствуют повышению восприимчивости к раздражителям и возникновению острого воспалительного процесса, в частности пеленочного дерматита (ПД).

ПД представляет собой одну из серьезных проблем в вопросах профилактической охраны здоровья новорожденных и ухода за ними [21]. ПД — периодически возникающее патологическое состояние, провоцируемое воздействием на кожу физических, химических, ферментативных и микробных факторов внутри пеленки или подгузника [1, 12, 20]. Частота возникновения ПД, по данным разных авторов, составляет 30—70%.

ПД обычно развивается в возрасте от 3 до 12 мес. Девочки значительно чаще страдают данной патологией [8]. К развитию ПД в большей степени предрасположены дети с повышенной чувствительностью к аллергенам (пищевым), а также младенцы, находящиеся на искусственном вскармливании (их кал имеет высокую ферментативную активность). Следует подчеркнуть, что ПД иногда развивается даже при хорошем уходе за кожей ребенка, например в случае антибиотикоассоциированной диареи. Наиболее частая локализация определостей: промежность, межъягодичная складка, паховые, подмышечные и шейные складки, заушные области. При легком течении ПД отмечают легкое покраснение кожи без нарушения ее целостности. Процесс средней тяжести — ярко-красная кожа с микротрецинами, эрозия-

Таблица 1  
Анатомо-физиологические особенности и патологические состояния кожи детей

Анатомо-физиологические особенности кожи	Характер повреждения кожи
Тонкий роговой и недостаточно прочный кератиновый слой	Снижение защитной функции кожи
Хорошее кровоснабжение и расширение сосудов	Повышенная склонность к развитию системных аллергических реакций
Повышенная биологическая активность тучных клеток кожи	Повышенная склонность к развитию системных аллергических реакций
Нейтральная или слабощелочная pH кожи	Рост патогенной микрофлоры
Несовершенство местного иммунитета	Склонность к развитию воспаления
Недостаточное развитие мышечных и эластических волокон кожи	Неспособность кожи к амортизации и высокий риск повреждения при механическом воздействии

ми, гнойничками. Тяжелое течение ПД характеризуется выраженной краснотой кожи, наличием гнойничков, мокнущих трещин, эрозий с возможным образованием язв. Чаще всего ПД протекает в неосложненной форме в виде небольшого покраснения и сыпи. При отсутствии должного лечения возможны случаи серьезного воспаления с развитием эрозий и глубоких поражений кожи с присоединением бактериальной и грибковой инфекции [21, 34, 38].

Полезно использовать шкалу оценки клиники ПД (табл. 2), так как от степени выраженности дерматита зависит лечебная тактика врача [31].

Различают первичный и вторичный ПД. Первичный имеет 2 разновидности: неосложненный, который является следствием неправильного ухода, конституциональных особенностей кожи ребенка (наличие эксудативно-катарального или лимфатико-гипопластического диатеза), а также влияния обменных процессов (раздражение кожи аммиаком мочи); осложненный, который развивается вследствие присоединения грибковой инфекции (кандидоз), бактериальной (стафилококки, стрептококки, грамотрицательная флора) и вирусной инфекции (чаще герпетической). Вторичный ПД чаще развивается у больных с врожденными и аллергическими заболеваниями кожи [8, 13].

Весьма актуальным для практики является дифференциальная диагностика пеленоочного и атопического дерматита, который часто способствует развитию ПД. Основными дифференциально-диагностическими признаками атопического дерматита являются:

- отягощенная наследственность по атопическим заболеваниям (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз и др.);

- локализация, типичная для атопического дерматита (кожа щек, лба, сгибательных поверхностей рук и ног); следует подчеркнуть, что поражение области промежности нехарактерно для атопического дерматита;

- последовательное появление элементов (папула, везикула, экзематозное поражение кожи, корочки, элементы лихенизации и др.);

- поражение аллергического характера других органов (респираторной системы, желудочно-кишечного тракта и др.);

- лабораторные показатели (повышенное содержание эозинофилов в крови, высокий уровень иммуноглобулина класса Е и специфических антител к пищевым, грибковым, бактериальным, бытовым и др. аллергенам) [2, 7, 8, 13].

Сохранность защитных функций кожных покровов имеет решающее значение для обеспечения жизнеспособности новорожденных и детей раннего возраста, что определяет необходимость специального ухода за кожей. Основной целью является сохранение нормальной реакции и влажности кожи [16]. Следует напомнить известную истину, что болезнь легче предупредить, чем лечить. Профилактика — лучший способ борьбы с ПД. Защитить ребенка поможет соблюдение правил гигиены: своевременно менять подгузники, поскольку они не являются гарантией сухой кожи на целый день, организовывать «воздушные ванны» для ребенка, ежедневно купать с использованием моющих средств без щелочных компонентов; обязательно подмывать после каждой дефекации. Для обработки кожи здорового ребенка нельзя без надобности применять средства, содержащие антибиотики, так как это может привести к нарушению микробиоценоза кожи и способствовать развитию грибковой инфекции.

Ведущие педиатры-дерматологи рекомендуют очень осторожно относиться к выбору активных и неактивных веществ, которые включены в состав местных препаратов, предназначенных для новорожденных [36, 40]. Возрастает вероятность всасывания и токсического действия компонентов. Так, одно и то же количество препарата, нанесенного на кожу взрос-

Таблица 2

#### Шкала оценки клиники пеленоочного дерматита (по F. Hermoso)

Балл	Степень выраженности дерматита	Признаки пеленоочного дерматита		
		эрите́ма	ко́жа	наличие папулы
0,5	Легкая	Слегка порозовевшая и/или розовая кожа на маленьком участке (<2%)	Несколько сухая	Одна
1,0	Средняя	Слегка порозовевшая или розовая кожа на небольшом участке (2—10%)	Несколько сухая и/или шелушащаяся	Несколько (2—5) рассеянных
1,5	Среднеумеренная	Слегка порозовевшая или розовая кожа на более значительном участке (10—50%), или явное покраснение на небольшом участке (2—10%)	Несколько сухая и/или шелушащаяся	Слегка рассеянные, покрывающие один или несколько участков (<10%)
2,0	Умеренная	Слегка порозовевшая или розовая кожа на значительном участке (>50%), или значительное покраснение на большом участке (>10%) или очень значительное покраснение на очень маленьком участке (<2%)	Незначительное шелушение и/или отек	Один или несколько участков (10—50%) папул с пустулами (до 5)
2,5	Умеренно сильная	Явное покраснение на большом участке (>50%) или очень интенсивное покраснение на небольшом участке (2—10%)	Умеренное шелушение и отек	Крупные участки (>50%) с многочисленными папулами и/или многочисленные пустулы
3,0	Сильная	Очень явное покраснение на значительном участке (>10%)	Шелушение, отек, эрозии, язвы	Значительные участки слившимся папул

лого и младенца, оказывает разное действие, учитывая разницу в отношении площади поверхности кожного покрова к массе тела. Окклюзирующий эффект, наблюдающийся при использовании пеленок, усиливает всасывание лекарственных веществ. Кожа в области ягодиц (слизистая оболочка, тонкая кожа мочонки) обладает высокой всасывающей способностью. В связи с этим специалисты рекомендуют применять местно только безопасные средства, так как описаны случаи токсического действия компонентов препаратов, которые наносили на кожу ребенка под пеленку [40].

Общепринято считать, что мази имеют преимущество перед лосьонами и кремами и обеспечивают оптимальную защиту кожи от воздействия раздражителей [33]. Более того, в состав крема или эмульсии (в отличие от мази) включены некоторые вещества, которые сами по себе могут оказывать раздражающее, сенсибилизирующее или токсическое действие. Только мазь можно хранить без консервантов [40]. Это имеет важное значение, так как некоторые консерванты в комбинации с ароматизаторами часто вызывают аллергическую реакцию. Для местного применения рекомендовано использовать препараты, которые легко наносятся и удаляются (трение, возникающее в процессе удаления многих паст, может вызывать повреждение кожи и развитие ПД) [23].

К препаратам для профилактики ПД предъявляют следующие требования: прежде всего безопасность; наличие компонентов, служащих для создания защитного барьера; отсутствие консервантов и ароматизаторов; легкость в нанесении и удалении лекарственного средства. Существует большое число безрецептурных препаратов, предназначенных для профилактики и лечения ПД. Многие из них содержат различные компоненты, потенциальная токсичность которых не определена. Кроме того, эффективность примене-

ния подобных препаратов у детей чаще всего не доказана. Ни в коем случае нельзя использовать кремы и лосьоны для взрослых, так как они содержат компоненты, которые могут навредить чувствительной коже малыша [21]. Профессор Н. А. Коровина и соавт. систематизировали лекарственные средства, применяемые для наружного лечения осложненного течения ПД (табл. 3) [8].

Среди множества лекарственных средств, предназначенные для ухода за кожей, мазь «Бепантен» полностью отвечает требованиям, предъявляемым к препаратам для профилактики ПД: защищает кожу ребенка от раздражителей; не содержит консервантов, ароматизаторов, красителей; включает только безопасные компоненты; эффективность препарата подтверждена многочисленными клиническими исследованиями [19, 24].

Высокая эффективность и безопасность мази «Бепантен» достигается за счет ее состава. Основным неактивным компонентом является ланолин — вещество, которое вырабатывается сальными железами овец и по липидному составу очень близко к секретам сальных желез человека. Ланолин дает выраженный защитный эффект, но не препятствует газообмену; проникает в роговой слой кожи и обеспечивает его гидратацию. Ланолин обладает прекрасными увлажняющими и смягчающими свойствами, защищает кожу от воздействия неблагоприятных внешних факторов: образует тонкую пленку на ее поверхности, предотвращает трение в местах складок, вызывающее ПД [30, 36]. Ланолин в составе мазей не нуждается в консервантах, он сам может выполнять функции консерванта, к тому же ланолин высоко безопасен. Это единственное вещество, которое в США разрешено использовать для ухода за грудью во время кормления ребенка [17]. Следует подчеркнуть тот факт, что многие лекарственные средства для ухода за ко-

Таблица 3

#### Препараты, применяемые для наружного лечения осложненного течения ПД

Препарат	Действие	Способ применения
Присыпка	Охлаждающее, противовоспалительное, противоздунное. Применяют при отсутствии мокнутия (!)	Рассеять ватой или через марлю
Примочки	Противовоспалительное; стимулируют процесс эпителизации. Применяют при мокнутии, эрозивном процессе	Марлю (4—5 слоев) смочить примочкой и положить на пораженный участок кожи
Растворы анилиновых красителей (водные или 1—2% спиртовые)	Противомикробное, противовоспалительное, подсушивающее. Используют для вскрытия пузырьков и обработки пораженной кожи (наносят в острую фазу воспаления)	Затушевывать тампоном, распылить
Болтушки — порошкообразные вещества в смеси с водой и глицерином, с водой и растительным маслом	Противовоспалительное, противоздунное, применяются при воспалении без мокнутия	Перед нанесением на кожу необходимо взболтать
Паста (смесь лекарства в виде порошка и жировой основы в равной пропорции с добавлением нафталана, ихиола, серы, детя)	Противовоспалительное, подсушивающее, смягчающее. Применяют в период стихания острых воспалительных явлений, на мелкие эрозии	Наносят без фиксирующей повязки
Мазь «Бепантен» — 5% декспантенол (провитамин B <sub>5</sub> ) на натуральной основе (ланолин, миндальное масло и т.п.)	Противовоспалительное, противоздунное, смягчающее, регенерирующее и эпителизирующее. Используют в период стихания острых воспалительных явлений, на участки покраснения, мелкие эрозии	Наносят на очаг поражения на 12—24 ч

жей содержат не ланолин, а вазелин, который блокирует дыхательную функцию кожи у новорожденных и детей раннего возраста.

Активным компонентом мази «Бепантен» является провитамин декспантенол (предшественник пантотеновой кислоты — витамина В<sub>5</sub>). Витамин В<sub>5</sub> наиболее известен как вещество, необходимое для построения, поддержания и развития клеток как в центральной нервной системе, так и в организме в целом. Витамин участвует в образовании кофермента А, который, в свою очередь, принимает участие в следующих процессах:

- окисление и биосинтез жирных кислот;
- окислительное декарбоксилирование кетокислот (пировиноградной,  $\alpha$ -кетоглутаровой и др.);
- синтез лимонной кислоты (при включении в цикл трикарбоновых кислот);
- является акцептором и переносчиком кислотных (ацильных) остатков [5].

В течение первых 6 мес жизни ребенок получает менее 50% суточной потребности витамина В<sub>5</sub>. При этом в крови детей 0—6 месяцев концентрация свободной формы пантотеновой кислоты составляет 40—60 нмоль/л, что значительно выше, чем у детей 1—2 лет (15—20 нмоль/л). Этот факт свидетельствует о низкой активности и депрессии ферментов, участвующих в синтезе кофермента А.

Часто наиболее значимым признаком дефицита пантотеновой кислоты в первом полугодии жизни ребенка является повышенная склонность к формированию опрелостей, сухости кожи, макерации и гнойничковых заболеваний. Не случайно пантотеновая кислота и ее метаболиты (декспантенол) традиционно воспринимаются как «наружный витамин», оказывающий стимулирующее влияние на клетки кожи [5]. Кроме того, декспантенол является безопасным препаратом (его разрешено включать в состав пищевых продуктов).

Вышеуказанные два компонента и определяют уникальный двойной защитный эффект мази «Бепантен». Ланолин защищает верхнюю часть эпидермиса, декспантенол усиливает защитные свойства внутренних слоев кожи, стимулируя клетки, которые образуют роговой слой в процессе кератинизации. Таким образом, защитный эффект мази «Бепантен» определяется следующими факторами: усиление естественного кожного барьера (изнутри декспантенол, снаружи — ланолин); образование мазью барьера, защищающего от негативного воздействия окружающей среды.

Необходимо отметить, что большую роль в процессе восстановления кожи имеет используемая лекарственная форма. Известны 2 типа эмульсий: жировая (масло в воде) — это крем; водная (вода в масле) — это мазь. Водная эмульсия (мазь) формирует жировую пленку на поверхности рогового слоя. Эта защитная пленка помогает удерживать влагу и уменьшает воздействие на кожу раздражающих факторов. Жировая эмульсия (крем) доставляет меньше

липидов к поверхностному слою кожи. Увлажняющий эффект крема быстрый, но более короткий, из-за того что частицы масла взвешены в воде, крем оказывает охлаждающий и болеутоляющий эффект. По заключению многочисленных авторов, для лечения и профилактики ПД наиболее оптимальным является использование мази [14, 18].

Мазь «Бепантен» с успехом могут применять и кормящие грудью женщины, поскольку это лекарственное средство быстро и эффективно лечит, а также предупреждает появление трещин и воспаления сосков молочных желез, уменьшает покраснение ареолы и болевые ощущения в процессе кормления. Таким образом, женщина не допускает образования трещин и ссадин сосков, предупреждает застой молока, что является одним из этапов профилактики мастита. При этом мазь не нужно смывать водой непосредственно перед кормлением, она не вызывает аллергических реакций [12, 17].

Как отмечают ведущие отечественные специалисты в области лечения аллергических заболеваний, использование препарата «Бепантен» также входит в современные правила ухода за кожей у детей с атопическим дерматитом [7, 11, 13]. Обычные средства наружной терапии в основном направлены на купирование острых проявлений заболевания. Однако в период между обострениями сохраняется сильная сухость кожи, шелушение, чувство стягивания и расщелинения кожи. Устранение этих проявлений является важной составляющей лечения атопического дерматита у детей [2, 12, 32]. Мероприятия по уходу за кожей необходимо осуществлять постоянно в течение многих лет. Если правильно проводить наружную противовоспалительную терапию, то удается значительно снизить частоту обострений болезни, избежать хронизации процесса и развития нарушения трофики кожи [24].

Согласно заключению Управления пищевых продуктов и лекарств США (FDA) препарату «Бепантен» был присвоен статус GRAS (Generally Regarded As Safe). Это означает, что все компоненты препарата можно использовать без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности. В бепантен входят продукты натурального происхождения; нет консервантов, ароматизаторов и красителей. Мазь «Бепантен» прошла множество клинических испытаний в США и странах Европы, которые подтвердили высокий уровень безопасности всех компонентов.

Показательные результаты открытого сравнительно-го рандомизированного исследования эффективности мази «Бепантен» в Научном центре здоровья детей РАМН (Москва). В группе детей, у которых использовали мазь «Бепантен», не зарегистрировано ни одного случая развития ПД, в то время как в группе пациентов, применявшим стандартную мазь на основе вазелина и подсолнечного масла, у каждого второго развивался ПД различной степени тяжести. На фоне лечения мазью «Бепантен» через 2 дня проявления ПД снижались. Ни одного случая побочных

реакций при использовании мази «Бепантен» не отмечено [1, 19].

Таким образом, приведенная выше обзорная информация расширяет представления практических врачей о возможностях оптимального подхода к лечению и профилактике поражений кожи у новорожденных и детей раннего возраста, что безусловно будет способствовать улучшению качества жизни пациентов указанной возрастной группы [3, 16, 24].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акоев Ю. С. // Консилиум медикум.—2004.— Прил.— С. 47.
2. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей, диагностика, лечение и профилактика: Науч.-практ. программа.— М., 2003.
3. Белоусов Н. А., Горелов А. В. // Вопр. современ. педиатрии.— 2002.— Т. 1, № 4.— С. 96.
4. Геппе Н. А. и др. // Консилиум медикум.— 2002.— Прил.— С. 33—35.
5. Громова О. А. // Практика педиатра.—2005.— № 9.— С. 23—25.
6. Зверькова Ф. А. Болезни кожи детей.— СПб., 1994.
7. Клинический протокол диагностики, лечения и профилактики атопического дерматита / Л. М. Беляева, В. Ф. Жерносек, И. В. Василевский и др.— Утвержд. МЗ РБ 25. 02. 2008 № 142.— Минск, 2008.
8. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Овсянникова Е. М. // Рус. мед. журн.— 2004.— № 18.— С. 3—6.
9. Монахов К. Н., Очеленко С. А. // Клинич. дерматология и венерология.—2009.— № 1.— С. 72—75.
10. Нобл У. К. Микробиология кожи человека.— М., 1986.
11. Огородова Л. М., Нагаева Т. А., Ходкевич Л. В. // Педиатрич. фармакология.— 2003.— Т. 1, № 3.— С. 54—56.
12. Розанов А. В. // Рус. мед. журн.— 2005.— № 10.— С. 3—6.
13. Ревякина В. А. // Леч. врач.— 2004.— № 3.— С. 6—7.
14. Российский национальный педиатрический формуляр / Под ред. А. А. Баранова.— М., 2009.
15. Соколовский Е. В., Аравийская Е. Р., Монахов К. Н. Дерматовенерология.— М., 2005.
16. Студеникин В. М., Студеникина Н. И. // Леч. врач.— 2008.— № 3.— С. 2—7.
17. Тютюнник В. Л. // Рус. мед. журн.— 2004.— № 5.— С. 1—3.
18. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система).— Вып. XI.— М., 2010.
19. Яцык Г. В., Акоев Ю. С. // Consilium medicum.— 2004.— № 2.— С. 14—17.
20. Berg R. W. // Adv. Dermatol.— 1998.— Vol. 3.— P. 75—98.
21. Boiko S. // Dermatol. Nurs.— 1997.— Vol. 9, № 1.— P. 33—39.
22. Coderch L., Lopez O., de la Maza A., Parra J. L. // Am. J. Clin. Dermatol.— 2003.— Vol. 4, № 2.— P. 107—129.
23. Darmstadt G. L., Dinulos J. G. // Pediatr. Dermatol.— 2000.— Vol. 17, № 4.— P. 757—782.
24. Ebner F., Heller A., Rippke F., Tausch I. // Am. J. Clin. Dermatol.— 2002.— Vol. 3, № 6.— P. 427—433.
25. Elias P. M. // Semin. Dermatol.— 1992.— Vol. 11.— P. 176—182.
26. Feingold K. R. // J. Clin. Invest.— 1990.— Vol. 86.— P. 1783—1795.
27. Feingold K. R. // Adv. Lipid Res.— 1991.— Vol. 24.— P. 57—82.
28. Fluhr J. W., Rao J., Jain M., et al. // J. Invest. Dermatol.— 2001.— Vol. 117, № 1.— P. 44—51.
29. Goldstein A. M., Abramovits W. // Int. J. Dermatol.— 2003.— Vol. 42, № 4.— P. 256—259.
30. Harris I., Hoppe U. // Dry Skin and Moisturizers, Chemistry and Function.— 2000.— P. 259—267.
31. Hermoso F. Evolution of nappy dermatitis in the general infant population. Submitted. 1998.
32. Johnson S. M., Kincannon J. M., Dudney D. L. // J. Ark. Med. Soc.— 2004.— Vol. 101, № 3.— P. 86—90.
33. Kolbe L. // Dry Skin and Moisturizers, Chemistry and Function.— 2000.— P. 393—401.
34. Krafcik B. R. // Textbook of Neonatal Dermatology.— 2001.— P. 241—259.
35. Madison K. C. // J. Invest. Dermatol.— 2003.— Vol. 121, № 2.— P. 231—241.
36. Maes D. H. // Textbook of Neonatal Dermatology.— 2001.— P. 19—32.
37. Manchini A. // Ibid.— 2001.— P. 18—32.
38. Putet G., Guy B. et al. // Realites Pediatriques.— 2001.— Т. 63.— P. 33—38.
39. Sator P. G., Schmidt J. B., Honigsmann H. // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 48.— P. 352—358.
40. Siegfried E. C. // Textbook of Neonatal Dermatology.— 2001.— P. 62—72.

Поступила 04.11.10.

## CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO NEWBORN'S AND INFANT'S SKIN CARE

### I. V. Vasilevsky

*Current clinical and pharmacological approaches to newborn's and infant's skin care are presented in the publication. The skin physiological and pathophysiological features are described in detail, the risk factors for skin disorders are characterized. Much attention is paid to Bepanten ointment as an efficient preparation for managing infant's nappy dermatitis. The information presented is extremely necessary for everyday work of pediatricians and general medical practitioners.*

**Key words:** newborns, infants, nappy dermatitis, clinical pharmacology, Bepanten ointment.

## Медицинская литература России

Борисова О. А., Половинко А. Е., Жиглявская О. А. Современные лекарственные средства, витамины и минералы.— М., СПб., 2010.

Борозда И. В., Воронин Н. И., Бушманов А. В. Лечение сочетанных повреждений таза.— Владивосток, 2010.

Венгеров Ю. Я., Мигманов Т. Э., Нагибина М. В. Инфекционные и паразитарные болезни: Справочник практик. врача.— М., 2010.

Воробьев А. С. Амбулаторная эхокардиография у детей: Руководство для врачей.— СПб., 2010.

Говорин А. В., Горбунов В. В. Острое алкогольное поражение сердца: Патогенез, клиника, лечение.— Чита, 2010.

Говорин А. В., Филев А. П. Внутренние болезни: Учеб. пособие.— Чита, 2010.

Госпитальная терапия: Курс лекций: Учеб. пособие/ Под ред. В. А. Люсова.— М., 2010.

Гринь Е. А. О чём говорят анализы.— М., 2010.



И. В. КОЗЛОВСКИЙ

## ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Витебский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Определить возможности диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с гипертонической болезнью и назначить оптимальное лечение.

**Материал и методы.** В исследовании участвовало 110 человек: 56 мужчин и 54 женщины в возрасте от 34 до 88 лет.

**Результаты.** Установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией возможны поражения органов пищеварения. Расстройства функции тонкого и толстого кишечника проявляются вздутиями кишок и запорами. При застойных процессах и венозном полнокровии в печени и сосудах кишечника отеке кишечника всасывательная функция нарушается.

**Заключение.** Установлено, что заболевания органов желудочно-кишечного тракта у пациентов с гипертонической болезнью обусловлены нарушениями гемодинамики.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление.

И. К. Шхвацабая отмечал, что при гипертонической болезни (ГБ) на всех стадиях ее развития в желудочно-кишечном тракте возникают типичные поражения сосудов [1]. При лечении артериальной гипертензии (АГ) врачи больше внимания обращают на состояние органов кровообращения и меньше — на состояние органов пищеварения. Расстройства функции органов пищеварения и кровообращения совпадают с признаками расстройств вегетативной нервной системы: возбуждение, астенизация, нарушение ритма сердца, запоры, поносы. При мезентериальной ишемии наблюдают признаки малабсорбции и электролитных расстройств [2, 3]. Энтеральная недостаточность возникает при значительных нарушениях кишечного кровотока [4]. Не ясен патогенез синдрома Х, который сопровождается болевыми ощущениями за грудиной. Возможно, подобные боли могут быть связаны с функциональными заболеваниями системы пищеварения.

Цель исследования — определить возможности диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с ГБ и назначить оптимальное лечение.

### Материал и методы

Исследовали 110 больных (1-я группа — 12 человек с АГ I степени, 2-я — 38 человек с АГ II степени, 3-я — 30 человек с АГ III степени, 4-я — 30 человек с ГБ II—III степени и осложнениями — нарушением ритма сердца, недостаточностью кровообращения): 56 мужчин и 54 женщины в возрасте от 34 до 88 лет. Боль-

ные находились в стационаре и были подвергнуты тщательному клиническому обследованию. Проводили рентгеноскопические, эндоскопические, ультразвуковые исследования (УЗИ), в случае необходимости — биопсию ткани и гистологическое исследование, исследование секреторной функции желудка, зондовое исследование желчного пузыря. Сердце исследовали методом ЭКГ (пациентам 1-й и 2-й групп провели велоэргометрию), 58 больным сделали УЗИ. Учитывали частоту курения, употребление алкоголя, нарушение диетического режима.

### Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов 1-й группы был  $41 \pm 2,2$  года, 2-й группы —  $49,5 \pm 1,3$  года, 3-й —  $56 \pm 2,6$  года и 4-й группы —  $57,6 \pm 2,9$  года. Средние показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) в группах были следующие: в 1-й группе —  $155 \pm 3,1$  и  $84 \pm 2,9$  мм рт. ст. соответственно, во 2-й группе —  $163 \pm 2,1$  и  $83 \pm 2,8$ , в 3-й —  $165 \pm 3,6$  и  $105 \pm 2,2$ , в 4-й группе —  $160 \pm 2,4$  и  $88 \pm 2,2$  мм рт. ст.

Среди всех обследованных пациентов курящими (выкуривали по 5—20 сигарет в сутки) были 40 (71,4%) мужчин и 7 (13%) женщин. По данным анамнеза, систематически употребляли алкоголь 13 (11,82%) мужчин и 3 (2,77%) женщины. Они отнесены к 4-й группе. Масса тела увеличена умеренно (индекс Кетле — 30—40) у 23 (20,9%) человек из 110, значительно (индекс Кетле — 41—50) — у 15 (13,6%) пациентов. Снижение массы тела до 5 кг (индекс Кетле — 18—20) за последние месяцы констатировано у 5 (4,5%) человек. Наиболее часто пациенты жаловались на общую слабость, реже — на нарушение ритма сердца. Боли в области сердца и головные боли испытывали 84 человека. На боли в животе жаловались 33 человека. Обобщенная информация о клинических данных у обследуемых больных представлена в табл. 1. Боли в животе, снижение аппетита, запоры, поносы, признаки желудочного кровотечения, рвоты свидетельствуют о функциональных и чаще органических изменениях желудочно-кишечного тракта.

У 5 (4,5%) пациентов отмечена сердечная патология с иррадиацией боли в эпигастральной области, которая проходила после приема нитроглицерина. Выявлены признаки ишемии в III, aVR, aVF отведений. Чаще боли в животе сопровождались метеоризмом и запорами. При рентгеновском исследовании признаки гастрита обнаружены у 3 из вышеперечисленных пациентов.

Провести диагностику сочетанных поражений сердца и сосудов, особенно тех, которые обеспечивают кровообращение в органах пищеварения, очень сложно. Язвенная болезнь 12-перстной кишки выявлена у 3 пациентов, язвенная болезнь желудка — также у 3 (5,45%). У 3 человек отмечено скрытое желудочное кровотече-

Таблица 1

## Жалобы обследованных пациентов

Жалобы	Группа				Всего (n=110)
	1-я	2-я	3-я	4-я	
Головные боли	5	20	16	18	59
Боли в области сердца	3	6	6	10	25
Боли в животе	6	5	10	12	33
Запоры	-	1	3	5	9
Поносы	-	1	1	-	2
Отрыжки, изжоги	2	2	4	5	13
Желудочные кровотечения	1	-	2	1	4
Рвоты	-	-	2	2	4
Снижение аппетита	-	-	3	4	7
Повышение аппетита	1	1	-	-	2
Курение систематическое	5	12	16	14	47
Злоупотребление алкоголем	2	4	5	5	16
Нарушение диетического режима	4	4	5	7	20
Всего (число пациентов с жалобами)	29	56	73	83	241*

\* У некоторых больных было по 3—4 жалобы.

ние (диагноз уточнен эндоскопическим методом). Типичная картина язвенной болезни двенадцатиперстной кишки выявлена у 1 больного 1-й группы. У 2 больных 3-й группы и 1 больного 4-й группы отмечены упорные боли в эпигастральной области, не связанные с приемом пищи. При появлении темного стула и анемического синдрома провели эндоскопическое и рентгеноскопическое исследование желудка. Язвенная болезнь привратника при АГ протекает не всегда типично и нередко диагностируется поздно. Язвенное желудочное кровотечение приводит к снижению АД.

У пациентов с ГБ гастриты выявляли чаще. Среди обследованных больных они отмечены у 33 (27,3%) человек, в том числе у 15 больных 4-й группы. Было 3 человека с фундальным гастритом и мегалобластозом, 4 пациентам с помощью зонда провели исследование секреции желудка, в результате было отмечено снижение кислотообразования. При рентгенологическом и эндоскопическом исследовании у больных с гастритами выявляли признаки деструкции слизистой оболочки, эрозии. Складки слизистой оболочки были отечные или истонченные, слаженные, структура слизистой оболочки изменена. У 14 больных 2-й и 3-й группы провели гастроскопическую диагностику, в результате были выявлены признаки гастрита.

Печень увеличена у 4 (3,6%) пациентов, у 1 выявлены признаки асцита. Плотная печень свидетельствовала о сердечной недостаточности и цирротических изменениях (застойный цирроз).

У людей старше 60 лет боли в животе, сопровождающиеся вздутием кишечника и запорами, могут возникать в результате выраженного атеросклероза аорты и мезентериальных сосудов. Это происходит вследствие нарушения тока крови по мезентериальным артериям. Синдром абдоминальной васкулопатии, связанный с атеросклерозом, характерен для более молодых людей. Пытались диагностировать ультразвуковым методом такие изменения в сосудах брыжейки, однако результаты были не точными вследствие вздутого кишечника и возможности коллатерального кровообращения. В практике хирургов Белорус-

ского государственного медицинского университета отмечен случай резекции желудка при незаживающей язве этого органа, но операция вызвала выключение коллатерального кровообращения через сосуды желудка при закупорке верхней мезентериальной артерии. Пациент погиб в результате некроза тонкого кишечника. Коллизии в случае обтурации нижней мезентериальной артерии приводят к язвенному колиту и гибели людей вследствие острого язвенного кишечного кровотечения. Чаще это происходит в возрасте около 50 лет. Язвенный колит сопровождается поносами и кишечным кровотечением. При тяжелом заболевании сердца диагностiku язвенных поражений толстого кишечника проводят на основании клинических данных. Ректоскопия нормально переносится почти всеми пациентами. Колоноскопия осложняется аритмией или сердечной недостаточностью, поэтому сделать ее не всегда удается. Рентгенографический метод исследования применяют в этом случае наиболее часто, хотя результаты выявления язвенных поражений менее высокие, чем при эндоскопическом исследовании.

При заболеваниях сердца, особенно при недостаточности кровообращения и нарушении портального кровотока, возникают признаки варикоза ректальных вен (геморрой), ректальное кровотечение и тромбофлебит. Диагностика данных заболеваний не сложная: проводят осмотр области анального отверстия и пальцевое исследование, редко — эндоскопическое исследование. Лишь в некоторых случаях (парапроктит и опухоли прямой кишки) возникают трудности дифференциальной диагностики этого заболевания. В 2 случаях отмечен парапроктит, в 3 — варикоз вен прямой кишки и в 1 случае — тромбофлебит (суммарно — 5,5%). Чаще болели пациенты 3-й и 4-й группы, их беспокоили сильные боли в заднем проходе, кровотечение, тенденция к спастическому характеру запоров, что существенно ухудшало состояние больных и затрудняло лечение. Иногда отмечались болезненность и увеличение печени, не сопровождающиеся желтухой.

Изменения в желудке, тонком и толстом кишечнике происходят у пациентов с АГ I—II степени, особенно отчетливо — в 3-й и 4-й группе при наличии недостаточности кровообращения, появляются признаки отечного синдрома.

С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке крови обнаружен у 35 (31,8%) пациентов в начале лечения и у 8 (7,3%) — в конце. СРБ отмечен у 18 больных с признаками гастрита, у 3 — с признаками гастродуodenальной язвы и у 14 больных с ГБ из 3—4-й группы. Данный протеин в сыворотке крови был выявлен у больных с воспалительным процессом.

Больные получали препараты АПФ-группы (ангиотензинпревращающий фермент) — эпросартан, эналаприл 10 мг/сут 1—2 раза (73 человека), β-блокаторы, в основном атенопол 50—100 мг/сут (68), блокаторы Сα-каналов — нифедипин 10 мг/сут 2—3 раза (42), диуретики (32 человека) — диувер 5—10 мг/сут. При язвенной болезни назначали пирензепин, фамотидин или омепразол, ранитидин, при гастрите — диетическое лечение (столы № 5 или № 10). При наличии признаков гастрита применяли фосфалюгель, фестал, реже — рокситромицин. Парафинолечение (аппликации на живот) дало хорошие результаты почти у половины пациентов с сопутствующим гастритом.

В конце лечения субъективное состояние больных значительно улучшилось, при повторной гастродуodenоскопии констатировано заживление ниши у 5 из 6 больных. У больных 1-й и 2-й группы АД понизилось до нормы (соответственно  $122 \pm 4,0 / 72 \pm 3,1$  и  $131 \pm 3,3 / 78 \pm 3,0$  мм рт. ст.) и существенно понизилось у больных 3-й и 4-й группы ( $145 \pm 3,7 / 81 \pm 3,1$  и  $155 \pm 3,0 / 80 \pm 3,3$  мм рт. ст.). Одному больному рекомендовали продолжить противоязвенное лечение в поликлинических условиях. Замечено некоторое улучшение белкового обмена и показателей содержания билирубина в крови (табл. 2).

В США, Японии и Европе язвенная болезнь выявлена у 7—10% от общего числа взрослого населения [7]. Есть сведения, что общее количество людей с язвенной болезнью составляет около 0,1—0,3% от всего населения. По нашим данным, частота встречаемости гастродуodenальных язв при ГБ составляет 5,45% (гастрит выявляют в 6 раз чаще).

Актуален вопрос о диагностике функциональных расстройств желудка, тонкого и толстого кишечника при АГ. Существует неправильное мнение, что при

АГ функция органов пищеварения мало изменяется. Расстройства функции тонкого и толстого кишечника проявляются вздутиями кишок и запорами. При застойных процессах и венозном полнокровии в печени и сосудах кишечника, отеке кишечника всасывающая функция нарушается. При изучении функции поджелудочной железы у больных с сердечной недостаточностью наблюдают отчетливые нарушения кишечного пищеварения. При микроскопии кала находят непереваренные мышечные волокна, увеличение количества жира и крахмала. Нагрузочные диеты в настоящее время не применяют.

Ведущую роль в процессах нарушения функции внутренних органов и центральной нервной системы играют артериолы, которые создают некоторый дефицит кровообращения и микроциркуляторные нарушения [8]. Имеют место компенсаторные реакции, поддерживающие нормальное функционирование органов и тканей. Желудочная секреция и кишечное соотделение находятся в нормальном состоянии, однако под влиянием лекарств их регуляция нарушается. Отмечаются случаи (чаще у пожилых людей) быстро прогрессирующих гастродуodenальных язв, язв толстого кишечника, вздутий кишечника и запоров.

Микроциркуляторные нарушения в желудке или в отдельной зоне кишечника приводят к атрофическим изменениям в слизистой оболочке и к формированию хронического воспалительного процесса. Такое состояние сочетается с нарушениями обмена цианобаламина, формированием анемии и дефицитом витамина В<sub>12</sub>. По данным литературы, лекарства, применяемые при ГБ, незначительно влияют на секрецию желудка и кишечника. Тошнота, сухость во рту, вздутия кишечника возникают примерно у 3—5% больных, принимающих гипотензивные лекарства.

Происхождение заболеваний желудка и кишечника у пациентов с ГБ не всегда удается уточнить. Имеются определенные генетические предпосылки гиперлипидемии и атеросклероза: нарастает активность симпатической нервной системы, угнетаются вагусные влияния, усиливается тахикардия [9]. Последствиями тахикардии являются разрывы и деструкция атероматозных бляшек в стенках сосудов и формирование в них воспалительного процесса [10—12]. Изменяется функция левого желудочка, возрастает вероятность серьезных расстройств сердца [13—17]. Затрудняется правильная диагностика патологии сердца и органов пищеварения, усложняется процесс лечения.

Из результатов наблюдений следует, что у пациентов с ГБ возможны поражения органов пищеварения, которые не всегда носят «вторичный» характер, а могут зависеть от некоторых общих патогенетических механизмов.

#### Выводы

- У больных с ГБ возникают заболевания органов желудочно-кишечного тракта, обусловленные в определенной степени нарушениями гемодинамики.

Таблица 2  
Изменение некоторых показателей белкового и пигментного обмена под влиянием лечения в стационаре

Исследование	В начале лечения	В конце лечения
Белок сыворотки крови, г/л	$63,0 \pm 2,1$	$72,3 \pm 2,2$
Альбумины, %	$48,3 \pm 2,1$	$55,1 \pm 2,3$
γ-глобулины, %	$18,5 \pm 1,9$	$16,8 \pm 2,1$
Билирубин общий, мкмоль/л	$19,2 \pm 1,1$	$17,3 \pm 2,0$
Билирубин прямой, мкмоль/л	$8,0 \pm 0,9$	$6,0 \pm 0,7$

Их частота увеличивается по мере увеличения степени АД.

2. Более часто встречаются заболевания желудка (гастральные расстройства и язвообразования), реже — поражения кишечника.

3. Комбинированное лечение современными гипотензивными препаратами, некоторыми препаратами для лечения желудка, кишечника и недостаточности кровообращения, диетический режим помогают улучшить состояние больных и нормализовать некоторые метаболические процессы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шхеацабая И. К. Гипертоническая болезнь. БМЭ.— М., 1977.— С. 459—473.
2. Meyers M. A., Kaplowitz A., Bloom A. A. // Am. J. Rentgenol.— 1973.— Vol. 119.— P. 352—358.
3. Milla P. I. // Clin. Gastroenter.— 1982.— Vol. 11.— P. 31—46.
4. Фролькис А. В. Энтеральная недостаточность.— Л., 1989.
5. Rosen S. D. // Eur. Heart J.— 2004.— Vol. 25.— P. 1672—1674.
6. Kaski I. C. // Circulation.— 2004.— Vol. 109.— P. 568—572.
7. Григорьев П. Я. Диагностика и лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.— М., 1986.
8. Schannvill C. M., Steiner S., Strauer B. E. // Herz.— 2005.— Bd 30.— S. 26—36.
9. Gasprovich J., Basistova Z., Fabryova L. // Atherosclerosis.— 2007.— Vol. 194.— P. e95—e107.

10. Becker A., Van der Wahl A. // Cardiovascular Plaque Disruption / Ed D. Brown.— N. Y., 2002.— P. 63—84.
11. Libby P., Ridker P. // J. Am. Coll. Cardiol.— 2006.— Vol. 106.— P. 2104—2110.
12. Verma S. // Canadian J. Cardiol.— 2004.— Vol. 20.— P. 29—31.
13. Акашева Д. У. // Кардиология.— 2009.— № 9.— С. 82—89.
14. Digger T. J., Fleiss J. L. et al. // Circulation.— 1992.— Vol. 85.— P. 164—171.
15. Libby P., Ridker P. M., Masert F. // Circulation.— 2002.— Vol. 105.— P. 1135—1143.
16. Palatini P., Thijss L., Steassen J. A., et al. // Arch. Int. Med.— 2002.— Vol. 162.— P. 2313—2321.
17. Mauss N., Klingenberg T., Ptashynsky P., Hohnloser S. H. // J. Electrocardiol.— 2005.— Vol. 38.— P. 106—112.

Поступила 15.03.10.

## GASTROINTESTINAL TRACT CONDITION IN HYPERTENSIVE PATIENTS

I. V. Kozlovsky

**Objective.** To assess the possibilities to diagnose the gastrointestinal tract disease in hypertensive patients and to prescribe the optimal therapy.

**Material and methods.** One hundred and ten persons including 56 men and 54 women aged 34 to 88 years participated in the study.

**Results.** It has been determined that impairments of digestive organs may occur in hypertensive patients. The colon and small intestine functions disorders are shown by intestine inflation and constipations. In case of congestive processes and venous plethora in the liver and in the intestinal vessels the intestine edema the absorption function suffers.

**Conclusion.** It has been determined that gastrointestinal tract diseases in hypertensive patients are caused by hemodynamic deviations.

**Key words:** arterial hypertension, blood pressure, systolic blood pressure, diastolic blood pressure.

Е. А. КУЗЬМИЧ, В. А. ЗМАЧИНСКИЙ,  
Н. Ф. МИЛЯНОВИЧ, Н. А. НОВОСЕЛОВА

## ПРИМЕНЕНИЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РОСТА ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

РНПЦ гематологии и трансфузиологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, 9-я городская клиническая больница Минска, Объединенный институт проблем информатики НАН Беларусь

**Цель исследования.** Изучить эффективность сочетанного применения эритропоэтина (ЭПО) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в сравнении с изолированным применением Г-КСФ у больных с различными гематологическими заболеваниями, раком молочной железы, рассеянным склерозом, перенесших высокодозную химиотерапию (ВХТ).

**Материал и методы.** В исследование включено 99 больных, которые были разделены на 2 группы. Больные 1-й группы в ранний посттрансплантационный период получали Г-КСФ, 2-й — сочетание ЭПО и Г-КСФ. Контролировали показатели периферической крови. Проводили трансфузии эритроцитной массы и тромбоконцентратов.

**Результаты.** Применение ЭПО в сочетании с Г-КСФ после ВХТ и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток привело к снижению гематологичес-

кой токсичности по сравнению с применением монотерапии Г-КСФ. Сроки восстановления уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов были также меньше у пациентов данной группы.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, высокодозная химиотерапия.

Конец XX—начало XXI века отмечены значительными успехами в программной терапии гематологических и онкологических заболеваний. Однако стандартная химиотерапия (СХТ) не всегда позволяет добиться длительного противоопухолевого эффекта, что связано с первичной или приобретенной резистентностью опухоли к химиотерапии. Один из путей преодоления химиорезистентности — применение высокодозной химиотерапии (ВХТ), основным побочным эффектом которой является выраженная миелотоксичность. С целью преодоления данного осложнения применяется трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Одной из основных задач, решаемых гематологами и онкологами для снижения степени миелотоксичности ВХТ и трансплантатассоциированной летальности, является укорочение сроков регенерации гемопоэза в ранний посттрансплантационный период. Данная задача решается следующими способами: применением ГСК периферической крови вместо трансплантата костного мозга; применением котрансплантации мезенхимальных стволовых клеток и

ГСК; использованием гемопоэтических ростовых факторов (ГРФ) [1]. В настоящее время известно около 30 цитокинов, влияющих на клетки-предшественники гемопоэза различной степени зрелости, принадлежащие к различным росткам кроветворения [2]. Наиболее часто при лечении методом ВХТ с трансплантацией ГСК применяют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и эритропоэтин (ЭПО). Многочисленные клинические исследования, проведенные с использованием Г-КСФ и ГМ-КСФ, показали достоверное укорочение сроковнейтропении и связанных с ней осложнений по сравнению с контрольной группой [3, 4], а применение ЭПО после трансплантации ГСК приводило к более быстрому восстановлению уровня гемоглобина у больных после ВХТ с трансплантацией ГСК [5].

Одним из методов усиления стимулирующего влияния ГРФ является применение комбинации различных ростовых факторов.

Известно, что применение комбинации ГРФ при проведении мобилизации ГСК приводит к более значимому мобилизационному эффекту, чем действие Г-КСФ в отдельности. Однако убедительные данные об эффективности применения комбинации различных цитокинов при миелосупрессии после ВХТ в настоящее время отсутствуют.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности сочетанного применения ЭПО и Г-КСФ в сравнении с изолированным применением Г-КСФ у больных, перенесших ВХТ.

#### Материал и методы

В исследование включены 99 больных, которым в период с 1994 по 2006 г. в Белорусском республиканском центре трансплантологии и клеточных биотехнологий проводили лечение методом ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК. Все пациенты разделились на 2 группы. С целью ускорения сроков восстановления кроветворения больные 1-й группы в ранний посттрансплантационный период получали Г-КСФ, 2-й — сочетание ЭПО и Г-КСФ.

Сведения о пациентах приведены в табл. 1.

**Циторедуктивная химиотерапия.** Перед проведением ВХТ все пациенты, кроме больных РС, получали различные курсы циторедуктивной химиотерапии. Пациентам с РС предварительно проводили 2 курса иммуносупрессивной терапии лейкладином.

СХТ при остром миелобластном лейкозе включала курсы химиотерапии по схеме «7+3» и «5+2» (цитарбин, даунорубицин).

При остром лимфобластном лейкозе химиотерапию проводили по протоколу CALGB в стандартных дозах.

В качестве СХТ больные множественной миеломой получили 3 курса по схеме VAD (винクリстин, адриамицин, дексаметазон).

Предварительную циторедуктивную терапию при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах начинали с курса dexaBEAM (дексаметазон, кармустин,

мелфалан, цитарабин, этопозид). Затем, в зависимости от достигнутого эффекта, повторяли курс dexaBEAM или проводили курс DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитарабин).

Перед проведением ВХТ больные раком молочной железы получали 3 курса по схеме FEC (фторурацил, эпиродицин, циклофосфамид).

В качестве ГСК использовали аутологичные стволовые клетки крови (СКК). Для мобилизации применяли сочетание химиотерапевтического режима с Г-КСФ (филграстим) в дозе 5 мкг/кг/сут. Забор аутологичных СКК осуществляли при уровне CD34+ 20 — 40·10<sup>6</sup>/л в периферической крови или при уровне лейкоцитов в периферической крови более 5·10<sup>9</sup>/л.

Забор ГСК крови выполняли на сепараторе клеток крови «COBE Spectra» (COBE Laboratories, Lakewood, CO) или «Fresenius AS-104» или «AS-204» («Fresenius», Германия). В качестве антикоагулянта использовали цитратный раствор в декстрозе, формула-А (ACD-A).

**Высокодозная химиотерапия.** ВХТ при остром миелобластном лейкозе проводили по схеме: бусульфан 16 мг/кг, циклофосфан 120 мг/кг, вепезид 20 мг/кг.

При остром лимфобластном лейкозе ВХТ проводили по схеме: ТОТ (12 Су) + циклофосфан 120 мг/кг.

В качестве режима кондиционирования при множественной миеломе использовали мелфалан в дозе 140 мг/м<sup>2</sup> или 200 мг/м<sup>2</sup>.

При лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах применяли 2 схемы ВХТ: BEAM (стандартный) — кармустин (300 мг/м<sup>2</sup>), этопозид (800 мг/м<sup>2</sup>), цитарабин (800 мг/м<sup>2</sup>) и мелфалан (140 мг/м<sup>2</sup>) или BEAM, в котором дозы цитарарабина и этопозида были увеличены в 2 раза (1600 мг/м<sup>2</sup>).

При ВХТ рака молочной железы применяли следующие схемы: СМА (митоксанtron 45 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 120 мг/кг, мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup>) или СРВ (кармустин 450 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 5625 мг/м<sup>2</sup>, плата-мин 165 мг/м<sup>2</sup>).

Таблица 1  
Характеристика пациентов

Группа	Мужчины	Женщины	Возраст, лет (медиана границы)	Диагноз (число больных)
1-я (n=56)	17	39	39 (19—54)	ЛХ (n=16) ММ (n=5) НХЛ (n=3) ОЛЛ (n=1) ОМЛ (n=1) РМЖ (n=27) РС (n=3)
2-я (n=43)	16	27	32 (18—53)	ЛХ (n=28) ММ (n=4) НХЛ (n=2) ОЛЛ (n=1) ОМЛ (n=3) РМЖ (n=4) РС (n=1)

Примечание. ЛХ — лимфома Ходжкина; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинская лимфома; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; РМЖ — рак молочной железы; РС — рассеянный склероз.

При рассеянном склерозе применяли курс ВХТ по схеме: BEAM-CSA (кармустин 300 мг/м<sup>2</sup>, этопозид 800 мг/м<sup>2</sup>, цитарабин 800 мг/м<sup>2</sup> и мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup>, CSA 50 мг/м<sup>2</sup> в дни с -7 по -2) или курс по схеме: циклофосфамид 120 мг/кг/АТГ.

**Гемотрансфузии.** При снижении уровня гемоглобина менее 80 г/л пациентам проводили трансфузии эритроцитной массы. Трансфузии тромбоконцентрата осуществляли при уровне тромбоцитов менее 20,0·10<sup>9</sup>/л и наличии геморрагического синдрома.

Для сравнения эффективности восстановления показателей периферической крови в исследуемых группах использовали однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ. Статистически значимыми считались различия при Р<0,05.

### Результаты и обсуждение

Полученные результаты определения уровня эндогенного ЭПО показали, что у большинства пациентов 2-й группы до начала терапии препаратом ЭПО уровень эндогенного эритропоэтина был в пределах нормы. Из 43 больных этой группы только у 3 пациентов он был ниже нормальных значений.

Критерием восстановления кроветворения после трансплантации СКК и периода постцитостатической панцитопении было достижение следующих показателей периферической крови: Hb>90 г/л, эритроциты >3,0·10<sup>12</sup>/л, лейкоциты >1,0·10<sup>9</sup>/л, нейтрофилы >0,5·10<sup>9</sup>/л, тромбоциты >20,0·10<sup>9</sup>/л. Для сравнения эффективности восстановления гемопоэза в исследуемых группах оценивали сроки достижения указанных выше показателей периферической крови после трансплантации аутологичных СКК. Эффективность восстановления гемопоэза у больных после ВХТ представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, время восстановления уровня лейкоцитов и нейтрофилов во 2-й группе пациентов, получавших ЭПО и Г-КСФ, достоверно короче, чем в 1-й группе пациентов, пролеченных только Г-КСФ. Для исключения возможного влияния трансфузий эритроцитной массы на укорочение сроков восстановления уровня эритроцитов и Hb периферической крови проводили подсчет среднего числа доз перелитой эритроцитной массы в исследуемых группах. Кроме того, пациентов разделили на подгруппы в зависимости от числа перелитых доз эритроцитной массы (менее 1, 2—5, более 5). Результаты отражены в табл. 3.

В сравниваемых группах отсутствовали достоверные различия в количестве перелитых доз эритроцитной массы. С целью изучения восстановления гемопоэза в ранний посттрансплантационный период в зависимости от интенсивности трансфузионной терапии сравнивали сроки восстановления гемопоэза у пациентов, получивших менее 1, 2—5, более 5 доз эритроцитной массы. Полученные данные представлены в табл. 4.

Исходя из данных табл. 4, время восстановления уровня гемоглобина достоверно короче в группе пациентов, получавших ЭПО и Г-КСФ. В данной группе не было пациентов, нуждавшихся в трансфузии более чем 5 доз эритроцитной массы. Время восстановления уровня лейкоцитов и нейтрофилов было также короче во 2-й группе, получивших минимальное количество трансфузий эритроцитной массы. Сроки восстановления уровня тромбоцитов в исследуемых группах достоверно не отличались.

Для оценки восстановления показателей периферической крови у пациентов с различным количеством трансфузий тромбоконцентрата сравнивали сроки восстановления гемопоэза у пациентов, получивших трансфузии в количестве менее 5, 6—10 и более 10 доз тромбоконцентратом. Полученные данные представлены в табл. 5.

Показано, что во 2-й группе было достоверно меньше среднее число трансфузий для пациентов, нуждавшихся в интенсивной трансфузионной поддержке тромбоконцентратом.

Данные по восстановлению показателей периферической крови в 1-й и 2-й группах после трансплантации ауто-СКК в зависимости от интенсивности трансфузий тромбоконцентрата представлены в табл. 6.

Видно, что эффективность трансфузионной терапии тромбоконцентратом была выше в группе пациентов,

Таблица 2  
Влияние ГРФ на восстановление показателей периферической крови после трансплантации аутологичных СКК

Показатель	День после трансплантации	
	1-я группа	2-я группа
Hb>90 г/л	9,2±4,9	7,7±4,5
Эритроциты >3,0·10 <sup>12</sup> /л	7,6±4,5	7,1±4,3
Лейкоциты >1,0·10 <sup>9</sup> /л	10,2±1,4	9,3±1,3*
Нейтрофилы >0,5·10 <sup>9</sup> /л	10,9±2,3	9,3±1,4*
Тромбоциты >20,0·10 <sup>9</sup> /л	7,7±4,4	7,4±3,7

\* Здесь и в табл. 4—7 достоверность показателей, Р<0,05.

Таблица 3

### Интенсивность трансфузий эритроцитной массы в 1-й и 2-й группах больных

Количество перелитых доз эритроцитной массы	1-я группа		2-я группа	
	количество пациентов в подгруппе	количество перелитых доз эритроцитной массы на 1 пациента	количество пациентов в подгруппе	количество перелитых доз эритроцитной массы на 1 пациента
≤1	42	0,4±0,5	35	0,3±0,4
2—5	11	2,6±0,9	8	2,7±1,0
>5	3	7,6±2,0	0	0
На 1 пациента		1,23±1,9		0,78±1,2

Таблица 4

**Восстановление показателей периферической крови в зависимости от интенсивности трансфузионной терапии эритроцитной массой**

Показатель	День после трансплантации					
	1-я группа			2-я группа		
	Эр. 0 (n=42)	Эр. 1 (n=11)	Эр. 2 (n=3)	Эр. 0 (n=35)	Эр. 1 (n=8)	Эр. 2 (n=0)
Hb>90 г/л	10,2±5,2	12,4±7,6	10,0±1,7	7,8±4,7*	7,3±1,6*	—
Эритроциты >3,0·10 <sup>12</sup> /л	9,0±5,3	11,2±8,8	7,0±4,5	7,0±4,1	11,0±4,4	—
Лейкоциты >1,0·10 <sup>9</sup> /л	10,4±2,3	10,0±1,5	18,6±9,7	9,2±1,3*	9,4±0,9	—
Нейтрофилы >0,5·10 <sup>9</sup> /л	10,6±3,5	10,5±2,3	8,6±6,6	9,2±1,4*	9,5±0,9	—
Тромбоциты >20,0·10 <sup>9</sup> /л	7,4±4,3	7,8±4,8	13,3±1,2	7,0±3,9	8,8±1,6	—

Примечание. Эр. 0 — подгруппа пациентов, получавших ≤1 дозы эритроцитной массы; Эр. 1 — подгруппа пациентов, получавших от 2 до 5 доз эритроцитной массы; Эр. 2 — подгруппа пациентов, получавших более 5 доз эритроцитной массы.

Таблица 5

**Интенсивность трансфузий тромбоконцентрата в исследуемых группах пациентов**

Количество перелипых доз тромбоконцентрата	1-я группа		2-я группа	
	количество пациентов в подгруппе	среднее количество перелипых доз тромбоконцентрата на 1 пациента	количество пациентов в подгруппе	среднее количество перелипых доз тромбоконцентрата на 1 пациента
≤5	35	3,0±1,6	14	2,0±1,7
6—10	13	7,0±1,3	13	7,9±1,0
>10	8	23,6±17,3	16	15,8±5,3*
Среднее		7,3±9,6		9,2±6,6

Таблица 6

**Восстановление показателей периферической крови в зависимости от интенсивности трансфузий тромбоконцентрата**

Показатель	День после трансплантации					
	Тр. 0 (n=32)	Тр. 1 (n=12)	Тр. 2 (n=8)	Тр. 0 (n=13)	Тр. 1 (n=14)	Тр. 2 (n=16)
Hb>90 г/л	8,6±4,3	11,3±7,7	9,5±4,2	6,0±4,5	8,8±4,3	8,6±4,6
Эритроциты >3,0·10 <sup>12</sup> /л	8,0±4,3	5,7±4,7	8,0±5,4	6,2±4,0	8,3±2,8	7,0±5,6
Лейкоциты >1,0·10 <sup>9</sup> /л	10,0±1,3	10,4±1,9	11,0±1,7	9,2±1,3	9,3±0,9	9,6±1,6*
Нейтрофилы >0,5·10 <sup>9</sup> /л	10,8±2,3	11,0±2,6	11,0±1,4	8,9±1,6*	9,6±0,9	9,6±1,5
Тромбоциты >20,0·10 <sup>9</sup> /л	5,8±4,0	11,5±2,3	11,3±2,6	6,8±4,6	8,3±1,8*	7,2±4,0*

Примечание. Тр. 0 — подгруппа пациентов, получавших ≤5 доз тромбоконцентрата; Тр. 1 — подгруппа пациентов, получавших от 6 до 10 доз; Тр. 2 — подгруппа пациентов, получавших более 10 доз тромбоконцентрата.

получавших ЭПО и Г-КСФ. В рассматриваемой группе получено достоверное различие в подгруппах с числом доз тромбоконцентрата от 5 до 10 и более 10, то есть у наиболее клинически тяжелого контингента больных. Сроки восстановления лейкоцитов и нейтрофилов были достоверно меньше у пациентов, получавших ЭПО и Г-КСФ (подгруппа Тр.0 и Тр.2).

Известно о различиях в характере функционирования гемопоэза у людей разных возрастных групп. Для оцен-

ки влияния возраста пациента на восстановление гемопоэза после ВХТ и трансплантации аутологичных СКК пациенты были разделены на 3 подгруппы: до 30 лет, 31—40 лет, старше 40 лет. Эффективность восстановления параметров периферической крови после ВХТ в зависимости от возраста больных представлена в табл. 7.

У больных в возрасте от 41 до 53 лет, получавших ЭПО и Г-КСФ, отмечается достоверное укорочение времени восстановления уровня эритроцитов, ней-

Таблица 7

**Восстановление показателей периферической крови после ВХТ и трансплантации аутологичных СКК у больных разного возраста**

Показатель	День после трансплантации					
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа	6-я группа
	≤30 лет (n=14)	31—40 лет (n=17)	>40 лет (n=25)	≤30 лет (n=20)	31—40 лет (n=15)	>40 лет (n=8)
Hb>90 г/л	8,2±2,9	9,5±7,1	9,7±4,0	8,1±3,6	8,0±5,4	5,8±5,4
Эритроциты >3,0·10 <sup>12</sup> /л	7,5±3,9	6,8±5,0	8,2±4,5	8,3±3,6	6,8±4,7	2,7±3,5*
Лейкоциты >1,0·10 <sup>9</sup> /л	10,1±1,7	10,7±1,7	9,9±0,9	9,6±1,4	9,3±0,9*	8,7±1,5
Нейтрофилы >0,5·10 <sup>9</sup> /л	10,5±2,5	11,5±2,4	10,6±1,9	9,6±1,3	9,6±1,2*	8,1±1,7*
Тромбоциты >20,0·10 <sup>9</sup> /л	9,7±3,4	6,1±4,9	7,6±4,3	8,4±3,3	7,1±3,9	4,8±3,8*

трофилов и тромбоцитов по сравнению с группой сравнения. Время восстановления уровня лейкоцитов и нейтрофилов в средней возрастной группе (31—40 лет) также достоверно короче у пациентов, получавших ЭПО и Г-КСФ. Таким образом, эффективность применения ЭПО после ВХТ и аутологичной трансплантации ГСК была наиболее выражена у пациентов старше 30 лет.

По данным ряда авторов, полученным в результате проведения клинических исследований, применение ЭПО в ранний посттрансплантационный период не имеет высокой эффективности в лечении анемии, значительно больший эффект на терапию эритропоэтином был отмечен при отсроченном его назначении (3—5 нед после трансплантации) [6—9]. Однако, учитывая тот факт, что наиболее критичный период ведения больных, пролеченных методом ВХТ с трансплантацией аутологичных СКК, приходится на время восстановления гемопоэза после трансплантации, представляется важным изучение влияния ГРФ именно в этот период. Проведенное исследование показало, что время восстановления уровня гемоглобина достоверно меньше в группе пациентов, получавших ЭПО и Г-КСФ. Кроме того, в данной группе не было больных, нуждавшихся после трансплантации СКК в переливании более 5 доз эритроцитной массы. Интенсивность трансфузионной поддержки тромбоконцентратом достоверно меньше в группе больных, получавших ЭПО. Применение ЭПО в комбинации с Г-КСФ в период восстановления гемопоэза после ВХТ существенно влияло на лейкопоэз. Так, сроки восстановления уровня лейкоцитов и нейтрофилов были достоверно короче в группе пациентов, получавших ЭПО в сочетании с Г-КСФ, по сравнению с группой больных, получавших только Г-КСФ, а значит, такая комбинация ГРФ должна благотворно влиять на снижение как риска возникновения инфекционных осложнений, так и ранней посттрансплантационной летальности.

При изучении влияния возраста на восстановление гемопоэза после ВХТ получены данные, указывающие на более выраженный эффект применения рекомбинантного человеческого ЭПО в сочетании с Г-КСФ после ВХТ и аутологичной трансплантации ГСК у пациентов старше 30 лет. Причем ускорение касается не только эритроцитарного ростка гемопоэза, но и лейкоцитарного и тромбоцитарного. У пациентов моложе 30 лет не было различий в восстановлении гемопоэза при стимуляции Г-КСФ или сочетанном применении Г-КСФ и ЭПО. Данный факт нуждается в дальнейшем изучении и проведении дополнительных исследований.

Сочетанное применение ЭПО и Г-КСФ у пациентов после ВХТ и трансплантации аутологичных ГСК привело к снижению гематологической токсичности по сравнению с применением монотерапии Г-КСФ. Время восстановления уровня гемоглобина и тромбоцитов достоверно меньше в группе пациентов, получавших ЭПО и Г-КСФ при одинаковой интенсивности переливаний эритроцитной массы и тромбоконцентрата. Интенсивность трансфузионной поддержки тромбоконцентратом достоверно меньше в группе больных, получавших ЭПО. Сроки восстановления уровня лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови были короче у пациентов, получавших ЭПО в сочетании с Г-КСФ, чем при применении только Г-КСФ. Наибольший эффект применения ЭПО после ВХТ и аутологичной трансплантации ГСК отмечен у пациентов старше 30 лет.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Esteva F. J., Valero V., Pusztai L., et al. // Oncologist.— 2001.— Vol. 6, № 2.— P. 133—146.
2. Lalising R., Hupperets P. S. G. J., ten Haaf M. A., et al. // Bone Marrow Transplant.— 1998.— Vol. 21.— P. 243—247.
3. Kuter I. // Oncologist.— 2001.— Vol. 6.— P. 338—346.
4. Aapro M. S. // Ibid.— P. 376—385.
5. Птушкин В. В., Жуков Н. В., Миненко С. В.// Consilium Medicum.— 2005.— Т. 7, № 3.— С. 245—248.
6. Baron F., Beguin Y. // Haematologica.— 2003.— Vol. 88.— P. 718—720.
7. Locatelli F., Zecca M., Beguin Y., et al. // Br. J. Haematol.— 1993.— Vol. 84.— P. 752—754.
8. Locatelli F., Zecca M., Pedrazzoli P., et al. // Bone Marrow Transplant.— 1994.— Vol. 13.— P. 403—410.
9. Link H., Fauser A., Hubner G., et al. // Blood.— 1993.— Vol. 82.— Abstract 284a.

Поступила 25.01.10.

### ADMINISTRATION OF HEMOPOEITIC GROWTH FACTORS AFTER HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY ACCOMPANIED BY AUTOLOGOUS HEMOPOEITIC CELLS TRANSPLANTATION

E. A. Kuzmich, V. A. Zmachinsky, N. F. Milanovich, N. A. Novosyolova

**Objective.** To study efficiency of the combined administration of erythropoietin (EPO) and granulocytic colony stimulating factor (G-CSF) as compared with the G-CSF isolated administration in patients with various hematologic diseases, breast cancer, multiple sclerosis having undergone high-dose chemotherapy (HCT).

**Materials and methods.** Ninety nine patients divided into two groups were involved in the study. The patients in the 1st group received G-CSF during the early postoperative period, those in the 2nd group were administered EPO in combination with G-CSF. The peripheral blood values were controlled. The patients were transfused erythrocyte mass and platelet concentrate.

**Results.** Administration of EPO in combination with G-CSF after HCT and autologous hemopoietic cells transplantation resulted in the hematologic toxicity reduction when compared with the G-CSF monotherapy. The terms of the hemoglobin, platelet, leukocyte, and neutrophil levels were smaller in that group as well.

**Key words:** erythropoietin, granulocytic colony stimulating factor, hemopoietic stem cells transplantation, high-dose chemotherapy.

А. К. КОРОЛИК, В. В. КИРКОВСКИЙ, Д. И. КАРЧАК

## ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ

Белорусский государственный медицинский университет,  
РНПЦ «Кардиология»

**Цель работы.** Исследование влияния ЛПНП-афереза на системе «DALI» на содержание атерогенных липопротеинов в плазме крови пациентов, страдающих дислипидемией, а также на основные показатели красной крови и уровень фибриногена.

**Материал и методы.** Проведено 20 ЛПНП-аферезов на системе «DALI» у 20 пациентов с нарушениями липидного метаболизма.

**Результаты.** Установлено, что весьма эффективно в течение одного ЛПНП-афереза удаляются общий холестерин (47—63%), ЛПНП (60—73%), триглицериды (36—45%), улучшаются реологические показатели крови (снижение фибриногена на 18—24% и тромбоцитов на 5—24%). ЛПНП-аферез на системе «DALI» не оказывает влияния на показатели красной крови, свидетельствуя тем самым о хорошей гемосовместимости сорбента «DALI».

**Заключение.** При отсутствии эффекта от максимальной диетотерапии и медикаментозной терапии ЛПНП-аферез на системе «DALI» может быть рекомендован к широкому клиническому применению с целью быстрой и безопасной коррекции нарушений липидного обмена.

**Ключевые слова:** холестерин, липопротеины низкой плотности, ЛПНП-аферез, «DALI».

Как известно, холестерин липопротеинов (ЛП) низкой плотности (ЛПНП) и ЛП(а) являются факторами риска атеросклероза [1—4]. Антилипидемическая терапия с использованием статинов приводит к снижению уровня холестерина ЛПНП на 30—40%, что в свою очередь позволяет снизить риск развития инфаркта миокарда и ИБС, а также смертность приблизительно на 30% [1—3].

К сожалению, не у всех пациентов удается добиться такого результата, несмотря на адекватную терапию (диета, медикаменты, физическая нагрузка) [2]. Для таких пациентов удаление ЛП из крови — ЛПНП-аферез — является единственной возможностью регулирования уровня холестерина ЛПНП [2, 4]. Более того, ЛПНП-аферез в настоящее время является единственным средством эффективного удаления ЛП(а), так как статины и другие липидокорректирующие препараты не приводят к снижению этого атерогенного ЛП [1].

В соответствии с рекомендациями координационного комитета Национальной программы образования по холестерину (NCEP ATP III) у пациентов с ИБС уровень холестерина ЛПНП не должен превышать 100 мг/дл, а у пациентов с высоким риском — 70 мг/дл [5]. Ожидаемые положительные эффекты от применения ЛПНП-афереза, в том числе с использованием аппарата «DALI» [1]:

- снижение концентрации атерогенных ЛП;
- снижение тканевого пула холестерина (регрессия ксантом и ксантелазм);

— регрессия симптоматики заболевания (например, загрудинных болей);

— улучшение качества жизни (улучшается переносимость физической нагрузки);

— предупреждение прогрессирования атеросклеротических повреждений или обострения сосудистых заболеваний;

— стимулирование регрессии атеросклеротических повреждений;

— повышение продолжительности жизни.

Использование экстракорпоральных методик ЛПНП-афереза, в том числе «DALI», приводит к долговременным эффектам (табл. 1) [1].

Таблица 1  
Долговременные эффекты от использования  
«DALI»

ЛП-фракции	Изменения
Холестерин ЛПНП	-50—70%
ЛП(а)	-45%
Холестерин ЛПВП	+10— -15%

С технической точки зрения существует 5 принципиальных экстракорпоральных методик для удаления ЛПНП и ЛП(а), доступных в клинической практике:

— каскадная плазмофильтрация [2];

— специфическая иммуноадсорбция [4];

— гепарининдуцированная экстракорпоральная преципитация ЛПНП (HELP) [6];

— адсорбция на декстрана-сульфате [7];

— гемоперфузационная система, адсорбирующая ЛП непосредственно из крови («DALI») [1, 8—10].

Начиная с 1967 г. пациенты с тяжелой дислипидемией успешно лечились с использованием плазмафереза. G. Thompson и соавт. были первыми, кто внедрил плазмообмен в рутинную клиническую практику [11]. С тех пор экстракорпоральные методики различной степени селективности и эффективности нашли свое место в широкой клинической практике [12, 13]. В первую очередь для улучшения неселективного по своей сути плазмообмена была создана и внедрена методика каскадной плазмофильтрации, которая основана на разделении белков плазмы крови по размеру [12]. По сравнению с плазмообменом и каскадной плазмофильтрацией, повышение селективности удаления холестерина ЛПНП было достигнуто за счет внедрения методик адсорбции. Базовыми принципами адсорбции являются либо электростатическое взаимодействие (химическая адсорбция), либо реакция антиген—антитело между лигандом и липопротeinовыми частицами (иммуноадсорбция). Практически до настоящего времени в клинической практике использовали только плазмоадсорбцию, такую как химическая адсорбция на декстрана-сульфате, и иммуноадсорбцию. Неадсорбционная методика HELP основана на принципе гепарининдуцированной преципитации ЛПНП в плазме, когда холестерин ЛПНП—гепариновые комплексы фильтруются от остальных белков плазмы [14—18],

Таблица 2

**Содержание общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВН, триглицеридов и фибриногена до и после ЛПНП-афереза на системе «DALI»**

Показатель	До ЛПНП-афереза		После ЛПНП-афереза		P
	25—75%	Ме	25—75%	Ме	
Общий холестерин, ммоль/л	6,4—7,4	6,75	2,8—3,5	3,0	0,003
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,93—10,47	7,06	1,96—3,42	2,16	0,006
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,69—1,01	0,89	0,83—0,97	0,90	0,765
Триглицериды, ммоль/л	1,34—1,78	1,45	0,56—1,01	0,88	0,003
Фибриноген, г/л	2,46—2,94	2,73	1,8—2,63	2,0	0,05

то есть на принципе удаления ЛПНП из плазмы. При этом на первом этапе цельная кровь должна пройти стадию разделения, во время которой с помощью плазменного фильтра или путем центрифугирования клетки крови отделяются от плазмы. На следующей стадии из плазмы удаляются ЛПНП. A. C. Fresenius разработал «DALI» — первую в мире систему для удаления ЛПНП и ЛП(а) из цельной крови без проведения какой-либо предварительной сепарации на плазму и клетки.

Гемосорбент «DALI» состоит из пористых гранул эпирита (полиакриламид), покрытых анионным лигандом — полиакрилатом, который электростатически взаимодействует с положительно заряженным апопротеином В (составная часть ЛПНП, ЛП(а) и ЛПОНП). Более того, губчатая структура гранул позволяет липидным частицам легко проникать внутрь, обеспечивая тем самым большую сорбционную емкость, и одновременно препятствует попаданию внутрь клеток, повышая тем самым гемосовместимость сорбента. ЛПВП содержат апо-AI-протеин, который не взаимодействует с полиакрилатом и, таким образом, не элиминируется из крови [1]. Кроме того, система «DALI» может быть использована без внутривенного введения гепарина (только АCD-А антикоагуляция) [1].

Цель работы: изучить характер влияния ЛПНП-афереза с использованием системы «DALI» на основные показатели липидограммы, коагулограммы и общего анализа крови у пациентов с дислипидемией различного генеза.

**Материал и методы**

Было проведено 20 процедур ЛПНП-афереза на аппарате «DALI» в группе, состоявшей из 20 пациентов с разными формами нарушений липидного обмена, резистентных к максимальной диете и медикаментозной терапии статинами. Критериями включения были стойко повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов; критерием ис-

ключения — использование блокаторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

Во время ЛПНП-афереза на аппарате «DALI» проводили мониторинг липидограммы, общего анализа крови и коагулограммы до и после каждого сеанса с использованием рутинных лабораторных методик.

Параметры ЛПНП-афереза были следующие: скорость кровотока 60—80 мл/мин, антикоагуляция — цитрат натрия АCD-А (от 1:20 до 1:40), колонки «DALI» 500, 750, 1000 и 1250. Объем обрабатываемой за один сеанс крови составлял 1,6 ОЦК для каждого пациента. Общее время одного сеанса составляло 80—120 мин. В качестве доступа использовали периферические локтевые вены.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с использованием пакетов программ MICROSOFT EXCEL 9.0 и StatSoft STATISTICA 7.0.

**Результаты и обсуждение**

Результаты исследования плазмы крови на содержание общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП, триглицеридов и фибриногена до и непосредственно после проведения ЛПНП-афереза на системе «DALI» приведены в табл. 2 и 3.

Как видно из табл. 2 и 3, после ЛПНП-афереза достоверно снизился уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов. Содержание фибриногена в плазме снизилось в среднем на 19% к концу процедуры ЛПНП-афереза. При этом среднее содержание холестерина ЛПВП в группе достоверно не изменилось. Тем не менее в отдельных случаях отмечалось некоторое снижение данного показателя, вероятно, за счет неспецифической сорбции губчатой структурой гемосорбента «DALI». У нескольких пациентов наблюдалась тенденция к увеличению содержания холестерина ЛПВП, носившая недостоверный характер, что, возможно, связано с активацией метаболических процессов при очистке крови от атерогенных структур.

Таблица 3

**Динамика снижения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВН, триглицеридов и фибриногена после ЛПНП-афереза на системе «DALI»**

Показатель	Снижение после ЛПНП-афереза по отношению к исходному показателю, %		P
	25—75%	Ме	
Общий холестерин, ммоль/л	51—59	58	0,003
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	60—73	67	0,006
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	-13—+9	5	0,765
Триглицериды, ммоль/л	32—60	41	0,003
Фибриноген, г/л	11—23	19	0,05

Таблица 4

## Содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов до и после ЛПНП-афереза на системе «DALI»

Показатель	До ЛПНП-афереза		После ЛПНП-афереза		P
	25—75%	Ме	25—75%	Ме	
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,2—4,8	4,5	4,07—4,57	4,4	0,220
Гемоглобин, г/л	134—153	144	130—142	138	0,206
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,1—7,1	5,9	5,4—8,1	6,0	0,881
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	237—289	242	215—286	229	0,011

Результаты исследования влияния ЛПНП-афереза с использованием «DALI» на содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов приведены в табл. 4. Достоверных изменений уровней эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов после окончания ЛПНП-афереза отмечено не было. Выявлено достоверное снижение уровня тромбоцитов к концу процедуры ЛПНП-афереза, которое в среднем составило 14%.

Таким образом, полученные результаты согласуются с данными проспективных мультицентровых рандомизированных исследований, проведенных T. Bosch и соавт. [1].

Система «DALI» является весьма простой и безопасной в использовании как для пациентов, так и для обслуживающего медицинского персонала. При этом весьма эффективно в течение одного сеанса удаляется общий холестерин (47—63%), холестерин ЛПНП (60—73%), триглицериды (36—45%), улучшаются реологические показатели крови (снижение фибриногена на 18—24% и тромбоцитов на 5—24%). ЛПНП-аферез на системе «DALI» не оказывает влияния на показатели красной крови, свидетельствуя тем самым о хорошей гемосовместимости сорбента «DALI». В заключение необходимо отметить, что являющийся в настоящее время одним из наиболее прогрессивных и эффективных методов удаления холестерина ЛПНП, триглицеридов и ЛП(а), особенно в отсутствии эффекта от максимальной диетотерапии и медикаментозной терапии, ЛПНП-аферез с использованием системы «DALI» может быть рекомендован для широкого клинического применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bosch T., Gahr S., Belschner U., et al. // Therap. Apher. Dial.— 2006.— Vol. 10, № 3.— P. 210—218.
2. Jiann-Horng Yeh, May-Fen Lee, Hou-Chang Chiu // J. Clin. Apher.— 2003.— Vol. 18.— P. 32—36.
3. Thompson G. R., Maher V. M. G., Matthews S., et al. // Lancet.— 1995.— Vol. 345.— P. 811—816.
4. Richter W. O., Jacob B. G., Ritter M. M., et al. // Metabolism.— 1993.— Vol. 42.— P. 888—894.
5. Grundy S. M., Cleeman J. I., Merz C. N. B., et al. // Circulation.— 2004.— Vol. 110 — P. 227—239.
6. Schuff-Werner P., Gohlke H., Bartmann U., et al. // Eur. J. Clin. Invest.— 1994.— Vol. 24. — P. 724—732.
7. Kroon A. A., Aengevaeren W. R. W., van der Werf T., et al. // Circulation.— 1996.— Vol. 93.— P. 1826—1835
8. Bosch T., Keller C. // Therap. Apher. Dialys.— 2003.—Vol. 7, № 3.— P. 341—344.
9. Bosch T., Lennertz A., Schmidt B., et al. // Artif. Organ.— 2000.— Vol. 24, № 2.— P. 81—90.
10. Bosch T., Schmidt B., Kleophas W., et al. // Artif. Organ.— 1997.—Vol. 21, № 9.— P. 977—982.
11. Thompson G. R., Lowenthal R., Myant B. // Lancet.— 1975.— Vol. 1.— P. 1208—1211.
12. Gordon B. R., Saal S. D. // Curr. Opin. Lipidol.— 1996.— Vol. 7.— P. 381—384.
13. Olbricht C. J. // Dtsch. Med. Wschr.— 1991.— Bd 116.— S. 625—630.
14. Lupien P. J., Mojani S., Award J. A. // Lancet.— 1975.— Vol. 1.— P. 1261—1265.
15. Stoffel W., Borberg H., Greve V. // Lancet.— 1981.— Vol. 11.— P. 1005—1007.
16. von Bayer H., Schwerdtfeger R., Schwartzkopf W., et al. // Plasma Ther. Transfus. Technol.— 1983.— Vol. 4.— P. 447—458.
17. Yamamoto S., Hayashi R., Satatni M., et al. // Arteriosclerosis.— 1985.— Vol. 5.— P. 613—622.
18. Wieland H., Seidel D. A. // J. Lipid. Res.— 1983.— Vol. 24.— P. 904—909.

Поступила 22.06.10.

## EXTRACORPOREAL CORRECTION OF DISLIPIDEMIA

A. K. Korolik, V. V. Kirkovsky, D. I. Karchak

**Objective.** To assess the action of LDL-apheresis applying the DALI system on the atherogenic lipoprotein blood plasma content in patients with dislipidemia as well as on the red blood major parameters and the fibrinogen level.

**Material and methods.** Twenty LDL-apheresis procedures were performed in twenty patients having lipid metabolism disorders.

**Results.** It was shown that even within one LDL-apheresis procedure total cholesterol (47—63%), low density lipoproteins (60—73%), triglycerides (36—45%) were removed very efficiently, the blood rheologic characteristics improved (fibrinogenesis reduced by 18—24% and platelets by 5—24%). LDL-apheresis applying the DALI system was determined not to effect the red blood parameters thus evidencing about the DALI sorbent good hemocompatibility.

**Conclusion.** Thus, in case the maximal diet therapy and the medicinal therapy are not efficient LDL-apheresis may be recommended for wide clinical appliance aiming at a quick and safe correcting the lipid metabolism disorders.

**Key words:** cholesterol, low density lipoproteins, LDL-apheresis, DALI.



Л. В. ТАРАСИК, Г. П. ШОРОХ, С. Г. ШОРОХ,  
С. А. ПАЛЕЕВ, Ю. П. КОЗИК, И. С. ЯКУТА,  
П. С. НЕВЕРОВ

## ПОЛИПОЗИЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ТАХОКОМБ» В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАНКРЕАТОГЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

10-я городская клиническая больница Минска,  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

**Цель исследования.** Показать эффективность применения раневого покрытия «Тахокомб» с целью дополнительной интраоперационной профилактики возможных послеоперационных осложнений при хирургическом лечении панкреатогенных кровотечений.

**Материал и методы.** Центр по лечению больных с желудочно-кишечными кровотечениями располагает опытом полипозиционного использования препарата «Тахокомб» у 62 пациентов (54 мужчины, 8 женщин) в возрасте от 21 до 75 лет, оперированных по поводу панкреатогенных кровотечений (2005—2010 гг.). У 16 пациентов в анамнезе отмечен эпизод гастроинтестинального кровотечения, 12 больных перенесли прямые оперативные вмешательства на поджелудочной железе. При поступлении тяжелая кровопотеря зарегистрирована у 19 больных.

**Результаты.** Из 62 пациентов, оперированных по поводу панкреатогенных кровотечений, в послеоперационный период в 2 случаях отмечалось кратковременное подтекание желчи по страховочному дренажу, которое не потребовало никакой инвазивной коррекции. Релапаротомий, летальных исходов не было.

**Заключение.** В качестве интраоперационной профилактики послеоперационных осложнений в хирургической панкреатологии обосновано полипозиционное применение раневого покрытия «Тахокомб» с целью герметизации среза поджелудочной железы, укрепления линии швов панкреатоэнтэроанастомоза, изоляции сосудистых стволов и стенок артериальных и венозных магистралей, профилактики несостоимости билиодигестивных и дигестивных анастомозов в случаях дефицита и «компроментации» кишечной и протоковых стенок, достижения окончательного гемостаза в ложе удаленной поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** панкреатогенные кровотечения, хирургическое лечение, тахокомб.

Проблема лечения геморрагических осложнений, обусловленных патологией поджелудочной железы (ПЖ), приобретает в последнее время все большую актуальность в связи с неуклонным ростом числа больных как с острыми, так и с хроническими формами панкреатита [1].

Ургентность ситуации, связанная с кровотечением, источник которого расположен в анатомически труднодоступной зоне, сложное мультиорганное строение патологического очага в целом, интимная связь с крупными магистральными сосудами, выраженный деструктивно-дегенеративный процесс в самой ткани ПЖ определяют крайне высокий риск развития послеоперационных осложнений и как следствие — летальных исходов.

На фоне тяжелых метаболических нарушений, полиорганной недостаточности, обусловленных кровопотерей, интоксикацией, нарушением водно-электролитного и белкового обмена, возникает настоятельная необходимость целенаправленного проведения защитных мероприятий по укреплению швов, усилию гемостаза, холестаза, герметизации среза ПЖ и ее ложа после удаления [2—5].

**Цель исследования:** показать эффективность применения раневого покрытия «Тахокомб» с целью дополнительной интраоперационной профилактики возможных послеоперационных осложнений при хирургическом лечении панкреатогенных кровотечений.

Согласно сертификации, препарат представляет собой коллагеновую пластину, на активную ее поверхность нанесены фибриноген и тромбин. Ведущими его эффектами являются гемостатический и адгезивный. При контакте с тканевыми жидкостями тромбин переводит фибриноген в фибрин-мономер, который полимеризуется в растворимый фибрин-полимер, образуя биологический фибриновый клей. В течение 3—5 мин пластина препарата плотно соединяется с подлежащей тканью, формируется водо- и воздухонепроницаемый каркас, который легко сжимается и синхронно растягивается с экскурсией органа или перистальтикой кишечника. Благодаря склеиванию и герметизации образуется барьер, что является весьма важным элементом, исключающим подтекание желудочного, дуоденального содержимого, желчи и панкреатического сока через швы. Отмечено, что тахокомб оказывает также стимулирующее действие на прилежащие сшиваемые ткани, усиливает их реваскуляризацию, способствует более быстрому процессу регенерации. В последующем коллаген постепенно замещается соединительной тканью и в течение 30—60 дней в макропаратах не определяется [6, 7].

### Материал и методы

Центр по лечению больных с желудочно-кишечными кровотечениями, который функционирует на базе 10-й городской клинической больницы Минска, располагает опытом полипозиционного использования препарата «Тахокомб» у 62 пациентов (54 мужчины, 8 женщин) в возрасте от 21 до 75 лет, оперированных по поводу панкреатогенных кровотечений (2005—2010 гг.). У 16 пациентов в анамнезе отмечен эпизод гастроинтестинального кровотечения, 12 больных перенесли прямые оперативные вмешательства на ПЖ. При поступлении тяжелая кровопотеря зарегистрирована у 19 больных.

Пластина «Тахокомб» была использована целенаправленно в крайне неблагоприятных условиях:

1) выраженные деструктивно-дегенеративные изменения как в самой ПЖ, так и в сопредельных с ней органах и тканях, магистральных сосудах;

2) значительные нарушения гомеостаза, связанные с кровопотерей, длительной интоксикацией, водно-электролитным дисбалансом, гипопротеинемией;

3) дефицит кишечной, желудочной, протоковых стенок, среза тканей ПЖ и их определенной «компроментации» в анастомозируемых зонах.

Ввиду значительной вариабельности форм панкреатогенных кровотечений все оперативные пособия носили строго индивидуальный характер с учетом особенностей каждой конкретной ситуации. Точная верификация источника кровотечения и выполнение прицельного хирургического гемостаза одновременно предусматривали радикальное воздействие на весь патологический очаг в целом: предельно щадящее, топически локальное удаление пораженной части ПЖ, зон деструкции желудочной и кишечной стенок в пределах здоровых тканей, устранение панкреатодигестивных свищев, пластику поврежденных вирсунгова и общего желчного протоков, восстановление адекватного пассажа панкреатического секрета и желчи, коррекцию сегментарной портальной гипертензии с использованием прецизионной техники формирования швов монофиламентными атравматичными нитями с дополнительным укреплением анастомозов, среза ПЖ препаратом «Тахокомб».

При панкреатогенных кровотечениях вследствие поражения тела и хвоста ПЖ выполнены различные варианты дистальных резекций ПЖ 16 пациентам; спленэктомия с органосохраняющей коррекцией желудка, поперечно-ободочной кишки — 14 пациентам, проксимальная резекция желудка при массивной деструкции дна и желудочной кардии — 2 пациентам. Варикозно расширенные вены дна желудка при развитии сегментарной портальной гипертензии явились источником кровотечения у 7 пациентов. Им выполнены гастротомия, гемостаз прошиванием варикозно расширенных вен, спленэктомия, 3 пациентам — дополнены резекцией хвоста ПЖ. У пациентов с некрозом и аррозивным кровотечением из эктопии ПЖ в стенку двенадцатиперстной кишки выполнено ее иссечение с радикальной мостовидной дуоденопластикой в 2 случаях и 1 пациентке — сегментарный вариант дуоденопластики с дуоденохоледоходуоденоанастомозом, включенным в заднюю полуокружность дуоденопластики. Для укрепления линии швов кишечной, желудочной стенок, среза ПЖ дополнительный гемостаз ложа удаленной ПЖ проводили фиксацией пластин препарата «Тахокомб».

Изолированные кисты головки ПЖ с разрушением двенадцатиперстной кишки явились источником кровотечения у 7 пациентов. При отсутствии протоковой гипертензии гемостаз у них достигнут иссечением кист, зон деструкции двенадцатиперстной кишки с радикальной сегментарной дуоденопластикой. Последняя была дополнена (при верификации анатомически раздельного впадения главного панкреатического протока выше зоны стеноза фатерова со-

очка) холецистэктомией, формированием дуоденохоледоходуоденоанастомоза, включенного в заднюю полуокружность двенадцатиперстной кишки, в 2 случаях; холецистэктомией, мостовидной дуоденопластикой, холедохоЭнтероанастомозом по Ру — в 1 случае. В этих наблюдениях пластины препарата «Тахокомб» применяли с целью укрепления дигестивных и билиодигестивных анастомозов в условиях выраженных изменений и дефицита кишечной и протоковой стенок.

Еще большее значение приобретает использование многофункциональных свойств тахокомба полипозиционно при выполнении расширенных операций с формированием разноплановых сложных соустий.

Панкреатодуodenальные резекции выполнены у 21 пациента (пилоросохраняющий вариант — у 17), у 2 пациентов объем операции расширен до дуодено-панкреатэктомии. Дуоденосохраняющий вариант проксимальной резекции ПЖ при панкреатогенных кровотечениях применяли в 4 случаях: 3 пациентам выполнена изолированная резекция головки ПЖ (операция Бегера), у 1 из них она дополнена вскрытием просвета холедоха и дренированием его в панкреатоэноанастомоз; 1 пациенту — частичная резекция головки ПЖ, папиллосфинктеровисунгопластика, холедоходуоденопанкреатоэнteroанастомоз по Ру с резекцией 2/3 желудка. У 2 пациентов выполнены центральные резекции ПЖ: в первом случае — вскрытие гигантской псевдокисты, резекция головки и частично тела ПЖ с панкреатическим свищом, холедоходуоденоанастомоз, дистальный панкреатоэнteroанастомоз по Ру; во втором случае — центральная резекция ПЖ, иссечение цистогastrального свища, гастропластика, формирование панкреатоэнteroанастомоза по Ру. Пластинами препарата «Тахокомб» укреплялись линии швов панкреатоэнtero-, билиодигестивных и дигестивных анастомозов, среза ПЖ, осуществлялась герметизация ее ложа, проводилась сосудистая изоляция (при формировании цистопортальных фистул у 2 пациентов). Укрепление анастомозов проводили с соблюдением следующих моментов: конфигурация пластины моделировала линию шва с захваждением краев препарата на серозный покров не менее чем на 1,5 см; с учетом анатомической сложности формируемых соустий аппликацию препарата осуществляли рукой (хирургическую перчатку обильно орошали физиологическим раствором) с плотной фиксацией в течение 5 мин.

## Результаты и обсуждение

Из 62 пациентов, оперированных по поводу панкреатогенных кровотечений, в послеоперационный период в 2 случаях отмечалось кратковременное подтекание желчи по страховочному дренажу, которое не потребовало никакой инвазивной коррекции. Репараторный, летальных исходов не отмечалось.

Таким образом, исходя из нашего опыта, считаем обоснованным в качестве интраоперационной профилактики послеоперационных осложнений в хирурги-

ческой панкреатологии полипозиционное применение раневого покрытия «Тахокомб» с целью:

- 1) герметизации среза поджелудочной железы (гемо- и панкреатостаз);
- 2) укрепления линии швов панкреатоэнteroанастомоза (наиболее уязвимого в плане несостоятельности);
- 3) изоляции сосудистых стволов и стенок артериальных и венозных магистралей (сосудистый шов, воспалительные изменения со стороны сосудистой стенки, культи крупных сосудов, находящихся в непосредственной близости от панкреатоэнtero- и билиодигестивных анастомозов);
- 4) профилактики несостоятельности билиодигестивных и дигестивных анастомозов в случаях дефицита и «компроментации» кишечной и протоковых стенок;
- 5) достижения окончательного гемостаза в ложе удаленной поджелудочной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bergert H., Dobrowolski F., Caffier S., et al. // Langenbecks Arch. Surg.— 2004.— Vol. 389.— P. 504—510.
2. Горский В. А., Шуркалин Б. К., Леоненко И. В. Применение «Тахокомба» в абдоминальной хирургии.— М., 2003.
3. Северцев А. М. // Клинич. вестн.— 1995.— № 3.— С. 24—26.
4. Скиленко О. Г., Шатверян Г. А., Мовгун А. А., Ерамишанцев А. К. // Хирургия.— 1998.— № 1.— С. 11—14.
5. Agus J. B., Bono A. V., Mira E., et al. // Int. Surgery.— 1996.— Vol. 81.— P. 316—319.

6. Горский В. А. // Хирургия.— 2001.— № 5.— С. 43—46.

7. Горский В. А., Сухоруков А. М. // Тез. докладов 1-й Всероссийской конф. «Новые технологии в хирургии».— М., 1998.— С. 53—54.

Поступила 19.11.10.

## POLYPOSITION APPLIANCE OF TAKHOCOMB IN SURGICAL MANAGEMENT OF PANCREATOGENIC BLEEDINGS

L. V. Tarasik, G. P. Shorokh, S. G. Shorokh, S. A. Paleyev, Yu. P. Kozik, I. S. Yakuta, P. S. Neverov

**Objective.** To demonstrate the Takhocomb wound coverage efficiency for an additional intraoperative prevention of potential postoperative complications after surgical management of pancreaticogenic bleedings.

**Materials and methods.** The Center for treating patients with gastrointestinal bleedings has gained experience in the polyposition appliance of Takhocomb in managing 62 patients aged 21 to 75 years having been operated on for pancreaticogenic bleedings (2005 – 2010). Among them there were 54 men and 8 women. Sixteen patients had episodes of gastrointestinal bleeding in the anamnesis, twelve persons underwent direct surgical interferences on the pancreas. Severe blood loss by the time of entrance had been registered in nineteen patients.

**Results.** Among 62 patients having been operated on for pancreaticogenic bleedings short-time bile leaking along the secure drainage not requiring any invasive correction was observed in two cases during the postoperative period. No case of relaparotomy or lethal outcome was stated.

**Conclusion.** Appliance of wound coverage with Takhocomb in several positions for sealing hermetically the pancreas cut, for strengthening the pancreatoenteroanastomosis suture line, for isolating the vascular stems and the arterial and venous main vessels walls, for preventing failing of the biliodigestive and digestive anastomoses, for providing complete hemostasis in the removed pancreas bed is rational as a means of intraoperative prophylaxis of postoperative complications in surgical pancreatology.

**Key words:** pancreaticogenic bleedings, surgical treatment, Takhocomb.

Р. В. ХУРСА, И. Л. МЕСНИКОВА

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОТРИАЗОЛИНА В КОМПЛЕКСНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Белорусский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Изучить клиническую эффективность тиотриазолина в комплексной амбулаторной терапии пациентов с хроническими формами ИБС.

**Материал и методы.** Проведено открытое проспективное исследование на базе 13-й и 34-й городских поликлиник Минска. Обследован 51 пациент со стабильной стенокардией напряжения I—III функционального класса (ФК), получавший антиангинальную и, по показаниям, другую симптоматическую терапию, дополненную приемом тиотриазолина на протяжении 35 дней. Для оценки эффективности лечения кроме традиционных клинических, лабораторных и инструментальных методов использован опросник RAND-36, с помощью которого исследованы показатели качества жизни (КЖ), а также оригинальный метод исследования гемодинамики по параметрам индивидуального артериального давления (АД) (количественный анализ связей параметров АД — КАСПАД). Контрольной группой для оценки КЖ служили 30 здоровых лиц, сопоставимых по возрастно-половому составу.

**Результаты.** Показана эффективность включения тиотриазолина в комплексную амбулаторную терапию хронических форм ИБС. Об этом свидетельствовали уменьшение частоты ангинозных приступов, требовавших приема нитроглицерина, отчетливая позитивная динамика ЭКГ у большинства пациентов. КЖ пациентов с ИБС исходно было ниже по всем шкалам опросника RAND-36 в 1,5—3 раза по сравнению с 30 здоровыми лицами. Отмечено положительное влияние применения тиотриазолина в физической и психоэмоциональной сферах, самочувствии по сравнению с предыдущим годом. При функциональной диагностике гемодинамики методом КАСПАД исходно у большинства пациентов диагностированы патологические и переходные к ним типы кровообращения. К концу наблюдения увеличилось число пациентов с гармоническим (нормальным) типом кровообращения, отмечена положительная динамика в фундаментальных параметрах кровообращения (прессорный коэффициент  $a_1$  и величина гемодинамического давления  $Q$ ). Выявлена связь большинства шкал КЖ и типов гемодинамики: при гармоническом типе КЖ лучше, чем при дисфункциональных типах.

**Заключение.** Включение тиотриазолина в комплексное лечение пациентов с хроническими формами ИБС способствует не только уменьшению числа ангинозных приступов, но и улучшению КЖ и гемодинамических показателей. Это позволяет рекомендовать тиотриазолин для широкого использования в комплексной амбулаторной терапии и реабилитации пациентов с хроническими формами ИБС. У препарата хорошая переносимость, нет побочного действия, он удобен для использования в амбулаторно-поликлинических условиях. Установлено, что показатели КЖ и данные КАСПАД отражают динамику клинического состояния пациентов в процессе амбулаторной терапии и позволяют объективно оценить ее эффективность.

**Ключевые слова:** хроническая ишемическая болезнь сердца, амбулаторное лечение, тиотриазолин, оценка эффективности лечения, качество жизни, гемодинамика, метод КАСПАД.

Высокая распространенность ишемической болезни сердца (ИБС), ее осложнение, увеличение частоты инвалидизирующих исходов (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и др.), несмотря на активные терапевтические меры с использованием современных антиангинальных средств, ставят первоочередной задачей поиск альтернативных или адъювантных путей воздействия на патологический процесс. Традиционное лечение хронических форм ИБС в первую очередь направлено на снижение потребности миокарда в кислороде и/или увеличение его доставки. Однако при ишемии в кардиомиоцитах скапливается большое количество недоокисленных жирных кислот, лактата, свободных радикалов и других продуктов обмена, которые оказывают дополнительное повреждающее действие на миокард. Решение проблемы нормализации метаболизма ишемизированного миокарда может быть найдено в оптимизации использования кислорода кардиомиоцитами с помощью средств, влияющих на внутриклеточный метаболизм и обладающих цитопротекторными свойствами [2].

Основными задачами метаболической терапии при ишемии миокарда являются:

- торможение окисления жирных кислот во избежание образования их недоокисленных форм;
- активация гликолитических путей образования АТФ;
- уменьшение оксидативного стресса путем стимуляции активности антиоксидантных ферментов и увеличения количества природных антиоксидантов.

Наилучший эффект метаболическая терапия будет оказывать в сочетании с мероприятиями, направленными на улучшение кровообращения в миокарде.

В настоящее время метаболические средства признаны важным компонентом терапии сердечно-сосудистой патологии и, как отмечено в рекомендациях единого оздоровительного комплекса, их использование дополнительно к основному лечению или в качестве заместительной терапии при непереносимости традиционного лечения имеет убедительный уровень доказательности — уровень В [2, 12].

В табл. 1 приведены основные современные кардиометаболические препараты с доказанной клинической эффективностью, которые отличаются механизмами своего действия и, следовательно, показаниями к применению [2].

Не останавливаясь на характеристиках каждого препарата, следует отметить, что наиболее эффективным является «Тиотриазолин» (Артериум, Украина) — препарат широкого спектра действия (антиоксидантное, мембраностабилизирующее, противоишемическое, антиаритмическое и др.) со свойствами прямого и непрямого кардиопротектора, который влияет как непосредственно на энергетические процессы в кардиомиоците, так и опосредованно, вызывая антиагрегантный и антиаритмический эффекты [2]. Положительный эффект тиотриазолина показан в ряде экспериментальных и клинических наблюдений, однако

результаты применения препарата у пациентов с хроническими формами ИБС (стабильная стенокардия напряжения I—III ФК, сочетающаяся с артериальной гипертензией, нарушениями ритма, нетяжелыми формами сердечной недостаточности, сахарным диабетом и др.), находящихся на амбулаторном лечении, в литературе освещены недостаточно [2].

Целью настоящего исследования являлось изучение клинической эффективности тиотриазолина (с использованием как традиционных, так и оригинальных оценочных критериев) в комплексной амбулаторной терапии пациентов с хроническими формами ИБС.

### М а т е р и а л и м е т о д ы

Проведено открытое проспективное исследование в амбулаторных условиях на базе 13-й и 34-й городских поликлиник Минска. В исследовании приняло участие 55 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I—III ФК, находившихся на амбулаторном лечении. Срок установленного диагноза составил не менее 2 лет. Пациенты получали традиционную антиангинальную и, по показаниям, гипотензивную, антиаритмическую и другую симптоматическую терапию.

Критериями исключения были нестабильное состояние (прогрессирование стенокардии, впервые возникшее нарушение ритма), тяжелая сердечная недостаточность и сопутствующие заболевания, требующие «агрессивной» терапии, острые или обострение хронических заболеваний, а также низкая комплаентность пациентов. Каждый испытуемый дал информированное согласие на участие в исследовании. Набор пациентов проводили в течение 5 мес в зимне-весенний период, который у большинства больных со стенокардией сопровождается сезонным ухудшением самочувствия. Продолжительность наблюдения за каждым пациентом в ходе исследования составила 40 дней.

Дополнительно к проводимой ранее терапии (базисной) назначали тиотриазолин по схеме: внутримы-

Таблица 1  
Основные метаболические кардиопротекторы и механизмы их действия

Препарат	Механизм действия
Глюкозо-инсулино-калиевая смесь	Непосредственное увеличение поступления глюкозы в миокард
Триметазидин	Уменьшение β-окисления жирных кислот
Милдронат	Уменьшение поступления жирных кислот в митохондрии за счет уменьшения синтеза карнитина
Никотиновая кислота	Уменьшение липолиза в адипоцитах и образования печенью липопротеинов низкой плотности
L-карнитин	Повышение проницаемости клеточных мембран для жирных кислот
Тиотриазолин	Стимуляция гликолиза за счет: — нормализации активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; — активации реакции перехода лактата в пируват; — угнетения образования активных форм кислорода
Кверцитин	Снижение активности липооксигеназ и протеинкиназы С

шечно по 4 мл 2,5% раствора 2 раза/день в течение 5 дней с последующим переходом на прием препарата внутрь по 0,1 г (1 таблетка) 3 раза/день в течение 1 мес. Таким образом, курс приема тиотриазолина составил 35 дней.

Динамика клинических проявлений стенокардии определялась по количеству приступов, требовавших приема нитроглицерина: ежедневно пациенты в специальной анкете фиксировали их частоту, за каждые 5 дней число приступов суммировалось (таким образом проанализировано 7 пятидневных периодов). На протяжении периода наблюдения 2 раза в день проводились самоконтроль артериального давления (АД) пациентами и измерения АД врачом. Полученные профили АД использовали для анализа и типирования индивидуальной гемодинамики патентованной методикой КАСПАД (количественный анализ связей параметров АД в стратифицированном гемодинамическом пространстве) [8—10]. По полученным индивидуальным математическим моделям кровообращения определяли тип гемодинамики и его количественные характеристики в интервале времени наблюдения (величина гемодинамического беспульсового давления Q, прессорного коэффициента  $a_1$  и др.) исходно (за первую неделю наблюдения до начала лечения тиотриазолином), на последней неделе лечения и за весь период наблюдения (как генеральная тенденция функционального состояния кровообращения за все время наблюдения).

В настоящее время определение эффективности методов лечения неразрывно связано с исследованием качества жизни (КЖ) пациентов, которое положено в основу новой парадигмы понимания болезни и больного [4, 5]. Результаты многих исследований свидетельствуют о снижении показателей КЖ у больных с сердечно-сосудистой патологией [1, 6, 7].

Для исследования КЖ использовали русскую версию общего опросника RAND-36, валидизированного к условиям Республики Беларусь. Опросник включает 36 вопросов, подразделенных на 9 шкал:

PF — физическое функционирование (степень ограничения выполнения различных физических нагрузок);

RP — ролевые ограничения, обусловленные проблемами физического здоровья (влияние физического состояния на выполнение работы или повседневной деятельности);

RE — ролевые ограничения, обусловленные личными или эмоциональными проблемами (влияние эмоционального состояния на выполнение работы или повседневной деятельности);

EF — энергичность/усталость (ощущение прилива жизненных сил и энергии или усталости и бессилия);

EW — эмоциональное самочувствие (наличие изменений в психоэмоциональной сфере);

SF — социальное функционирование (степень ограничения социальной активности);

BP — телесная боль (интенсивность боли и ее влияние на повседневную деятельность и работу);

GH — общее восприятие здоровья (оценка пациентом своего общего состояния здоровья и прогнозов на будущее);

HC — сравнение самочувствия с предыдущим годом [3].

Оценка проводилась в баллах, более высокий балл соответствовал лучшему состоянию здоровья. Условным «эталоном» КЖ в настоящем исследовании было 30 здоровых лиц, сопоставимых по возрастно-половому составу.

Проведены общеклинические методы исследования: биохимический и общий анализы крови, мочи, электрокардиография (ЭКГ) и другие (при необходимости). Данные методы исследования и оценка КЖ выполнены исходно (до назначения тиотриазолина) и в конце наблюдения (после окончания курса).

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

## Результаты и обсуждение

Из 55 пациентов, включенных в исследование, 4 пациента выбыли в течение первых 2 нед. Причиной этого у 2 была необходимость госпитализации из-за прогрессирования основного заболевания, обусловленного, по мнению самих пациентов, стрессовыми ситуациями на работе и дома, еще 2 выбыло из-за произвольного нарушения предписанного режима приема и дозировки тиотриазолина и базисных препаратов.

Среди пациентов, прошедших исследование, было 22 мужчины и 29 женщин в возрасте от 46 до 78 лет, средний возраст составил  $63,18 \pm 1,59$  года, средняя продолжительность заболевания —  $11,26 \pm 1,22$  года (от 2 до 32 лет).

Стенокардия напряжения I ФК диагностирована у 5 человек, II ФК — у 43, III ФК — у 3 пациентов. У 13 больных были различные нарушения ритма и проводимости: экстрасистолия — у 6 человек, пароксизмальная и постоянная формы мерцательной аритмии — у 6, пароксизмальная наджелудочковая и желудочковая тахикардия — у 2, атриовентрикулярная блокада I степени — у 2 пациентов. Артериальная гипертензия (АГ) I—III степени была у 44 пациентов, хроническая сердечная недостаточность I стадии — у 35, II А стадии — у 1 больного. Среди сопутствующих заболеваний отмечены хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма (7 человек), сахарный диабет 2-го типа (6), первичный остеоартроз (7), гастродуоденит (3 человека). По одному пациенту имели хронический гепатит, ревматоидный артрит, оперированный и пролеченный рак легких с анамнезом 3 года.

Данные ЭКГ пациентов к началу исследования отражали типичные для хронических форм ИБС проявления: неспецифические изменения в различных отделах миокарда, чаще в задней стенке левого желудочка в виде уплощенного или отрицательного зубца T — 42 (82,4%) человека; нарушения ритма (фибрилляция предсердий, экстрасистолия или их сочетание) и проводимости — 14 (26,9%) человек; гипертрофия миокарда левого желудочка — 45 (88,2%) человек; у 2 регистрировали рубцовые изменения в миокарде. Не имели существенных отклонений от нормы ЭКГ 6 (11,8%) пациентов.

Результаты общих анализов крови и мочи не отклонялись от нормы или отражали незначительные изменения, характерные для сопутствующей патоло-

гии (главным образом, увеличение СОЭ в пределах 25 мм/ч). Основные биохимические показатели крови (уровни общего билирубина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз) также не отклонялись от нормы, хотя показатели общего холестерина у большинства пациентов (39, или 76,5%, человек) были выше допустимой для их заболевания нормы (4,5 ммоль/л), в том числе у 8 пациентов они превышали 6,5 ммоль/л.

До начала исследования пациенты длительно получали следующую медикаментозную терапию (базисную): артериальные или венозные вазодилататоры (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, пролонгированные нитраты) или  $\beta$ -адреноблокаторы в виде монотерапии — 8 человек; комбинации двух препаратов этих групп — 30 человек, комбинации трех и более таких средств — 12 человек; только одна пациентка с анамнезом болезни 2 года и стенокардией I ФК не получала таких препаратов. У 32 пациентов лечение дополнялось тиазидными диуретиками, у 2 — амиодароном, у 2 — статинами. Дезагреганты (главным образом, на основе ацетилсалициловой кислоты — кардиомагнит, полокард и т. п.) получали все пациенты. В процессе лечения тиотриазолином пациенты продолжали прием назначенных ранее препаратов в прежних дозах.

Клинические симптомы стенокардии на фоне лечения тиотриазолином демонстрируют положительную динамику частоты ангинозных приступов: среднее количество приступов, требовавших приема нитроглицерина, уменьшилось с  $4,9 \pm 0,1$  в начале исследования до  $1,0 \pm 0,1$  в последние 5 дней ( $P < 0,05$ ) (рис. 1). Поскольку базисная терапия не изменялась, то такое снижение потребности в короткодействующих нитратах может быть объяснено влиянием тиотриазолина.

Уменьшение частоты суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол отметили 5 пациентов, пароксизмы мерцательной аритмии или тахикардии в этой группе за все время наблюдения ни разу не регистрировали, хотя ранее у 5 пациентов из 8, имеющих этот вид аритмии, они возникали достаточно часто.

Достоверных изменений в биохимических показателях крови за период наблюдения, учитывая их исходно нормальный уровень, не произошло. Однако можно отметить снижение среднего уровня печеночных транс-

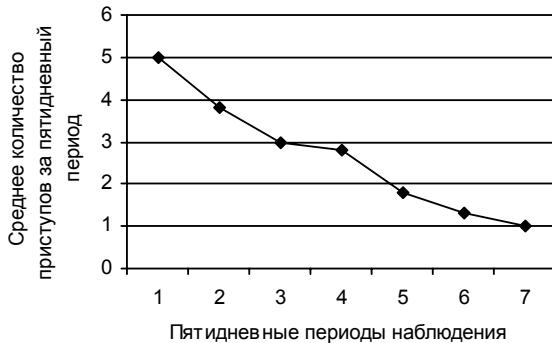


Рис. 1. Изменение количества ангинозных приступов

Таблица 2  
Основные биохимические показатели крови у пациентов с хроническими формами ИБС до и после лечения тиотриазолином

Показатель	Исходно	После лечения
Общий билирубин, мкмоль/л	$12,6 \pm 0,6$	$11,8 \pm 0,8$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,5 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,1$
Аланиновая трансаминаза, МЕ	$30,7 \pm 1,9$	$27,2 \pm 1,5$
Аспарагиновая трансаминаза, МЕ	$26,9 \pm 1,8$	$25,4 \pm 1,7$

аминас у пациентов (табл. 2). У одного больного в конце наблюдения был отмечен кратковременный подъем уровня общего билирубина до 34 мкмоль/л.

ЭКГ к концу наблюдения у большинства пациентов улучшилась: позитивная динамика (увеличение амплитуды зубца Т или его инверсия в положительный) отмечена у 22 (43,1%) человек, слабо положительная — у 8 (15,7%). Отсутствие динамики (в том числе у 6 пациентов, у которых на ЭКГ исходно изменений не было) наблюдалось у 21 (41,2%) человека. Отрицательной динамики ЭКГ зарегистрировано не было.

При анализе КЖ пациентов до начала лечения тиотриазолином выявлено снижение его уровня в 1,5—3 раза ( $P < 0,001$ ) по сравнению с 30 здоровыми лицами по всем шкалам опросника, что указывает на наличие у пациентов проблем во всех сферах жизнедеятельности, а достоверное ухудшение самочувствия по сравнению с предыдущим годом (шкала НС) может свидетельствовать о прогрессировании заболевания или недостаточной эффективности лечения и реабилитации (табл. 3).

При сравнении показателей КЖ пациентов до и после лечения тиотриазолином отмечено их достоверное повышение по шкалам, отражающим изменения в физической и психоэмоциональной сферах — PF, RP, BP, RE, EF, GH ( $P < 0,05$ — $0,01$ ), а также при сравнении самочувствия с предыдущим годом (НС), приблизившегося к этому показателю у здоровых лиц (что может свидетельствовать о стабилизации процесса и эффективности лечения) (см. табл. 3).

Не отмечено изменений только в сфере социального функционирования (достоверных различий в динамике показателя шкалы SF не выявлено). Отмечено

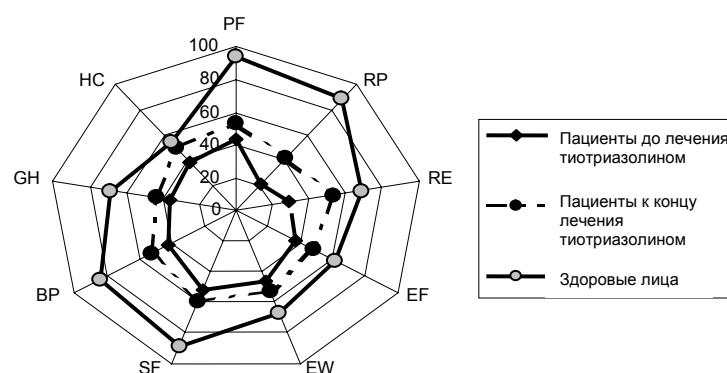


Рис. 2. Качество жизни пациентов с хроническими формами ИБС и здоровых лиц

Таблица 3

**Качество жизни пациентов с хроническими формами ИБС до и после лечения тиотриазолином и здоровых лиц**

Группа наблюдения	Шкала опросника RAND-36, балл								
	PF	RP	RE	EF	EW	SF	BP	GH	HC
До лечения (Р1)	43,5±3,0	21,3±4,7	29,0±5,1	36,1±2,4	46,2±2,7	51,3±3,4	41,8±3,3	36,1±2,3	38,1±3,2
После лечения (Р2)	53,1±3,5	41,9±5,2	52,7±4,8	48,2±2,2	52,8±2,3	59,1±3,0	52,3±3,3	43,4±2,1	50,0±2,3
Здоровые лица (Р3)	93,9±1,4	88,9±4,9	68,5±7,2	61,1±2,5	67,1±2,8	88,2±2,5	83,9±4,9	67,8±4,1	54,2±4,1
P1—P2	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P1—P3	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P2—P3	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

повышение КЖ по шкале эмоционального самочувствия ( $P<0,1$ ). У большинства пациентов наблюдалось повышение физической активности и работоспособности, снижение утомляемости и внутренней напряженности, появление бодрости и душевного покоя, уменьшение выраженности болевого синдрома.

Характеристика КЖ по всем составляющим опросника у пациентов по сравнению со здоровыми лицами, улучшение его после лечения тиотриазолином представлено на рис. 2.

При функциональной диагностике гемодинамики методом КАСПАД исходно (1-й период) гармонический гомеостатический тип (Г) был диагностирован у 18 (35,3%) пациентов, у остальных — патологические и переходные к ним типы: диастолический дисфункциональный тип (ДД) — у 27 (52,9%) человек, пограничный с диастолическим дисфункциональным (ПД) — у 3 (5,9%) человек, систолический дисфункциональный (СД) — у 2 (3,9%). К концу наблюдения увеличилось до 28 (54,9%) человек число пациентов с гармоническим (нормальным) типом кровообращения, хотя такая положительная динамика не столь выражена в общей тенденции за весь период наблюдения — 21 (41,2%) человек. Это вполне закономерно, поскольку при хронических формах ИБС трудно ожидать радикальных изменений функционирования сердечно-сосудистой системы за рассматриваемый период времени. Изменения качественной оценки фун-

кционального состояния кровообращения по КАСПАД к концу наблюдения (за последнюю неделю — 2-й период) и общая тенденция (за весь период наблюдения — 1—2-й периоды) представлены в табл. 4.

Проведен детальный анализ индивидуальных параметров моделей кровообращения пациентов и их изменений за весь период наблюдения. Исходно даже у пациентов с Г-типом кровообращения (то есть с нормальным соотношением «вклада» сердца и «вклада» сосудов в кровообращение) гемодинамическое давление (ГД, его физиологическая норма — 70—100 мм рт. ст.) было повышенным в большинстве случаев — у 15 из 19 человек с этим типом, при ДД-типе у всех пациентов ГД было ниже нормы (что характерно для этого типа), при СД-типе — значительно превышало ее. ГД — это фундаментальный гемодинамический показатель давления в конечной части артериол, где кровоток становится непульсирующим.

Таблица 4

**Функциональные типы кровообращения в разные периоды наблюдения пациентов с хроническими формами ИБС**

Период наблюдения	Тип гемодинамики, абс. (%)			
	Г	ПД	ДД	СД
1-й	18 (35,3)	3 (5,9)	27 (52,9)	2 (3,9)
2-й	28 (54,9)	9 (17,6)	13 (25,5)	1 (2,0)
1—2-й	21 (41,2)	10 (19,6)	19 (37,2)	1 (2,0)

Таблица 5

**Изменение основных параметров моделей кровообращения у обследованных пациентов в разные периоды наблюдения**

Период	Параметр модели	Исходный тип гемодинамики		
		Г (n=19)	ПД (n=3)	ДД (n=27)
1-й	a <sub>1</sub>	0,50±0,05	1,03±0,01	1,43±0,08
	Q, мм рт. ст.	114,16±3,44	91,27±2,06	65,86±3,17
	S <sub>0</sub> , мм рт. ст.	143,27±4,93	150,16±2,42	145,99±4,84
	D <sub>0</sub> , мм рт. ст.	94,09±2,35	92,92±2,73	87,07±2,54
	W <sub>0</sub> , мм рт. ст.	61,43±3,91	57,25±2,15	61,12±5,52
2-й	a <sub>1</sub>	0,74±0,16	0,83±0,05	1,01±0,07
	Q, мм рт. ст.	97,60±5,23*	100,41±0,87*	86,18±4,84
	S <sub>0</sub> , мм рт. ст.	140,81±4,11	149,77±4,34	146,13±4,86
	D <sub>0</sub> , мм рт. ст.	84,44±2,04	90,19±2,96	89,07±2,58
	W <sub>0</sub> , мм рт. ст.	56,3±3,18*	59,6±5,4	59,2±3,13
1—2-й	a <sub>1</sub>	0,79±0,06*	0,84±0,04	1,21±0,06*
	Q, мм рт. ст.	94,89±3,58*	99,89±3,00*	75,63±3,60*
	S <sub>0</sub> , мм рт. ст.	142,81±4,34	151,12±2,58	147,34±4,80
	D <sub>0</sub> , мм рт. ст.	85,04±1,89	90,99±3,38	88,12±2,44*
	W <sub>0</sub> , мм рт. ст.	58,17±3,35	59,13±3,46	59,36±3,06

П р и м е ч а н и е. a<sub>1</sub> — прессорный коэффициент, Q — гемодинамическое давление, S<sub>0</sub> — среднее значение систолического давления в интервале наблюдения, D<sub>0</sub> — среднее значение диастолического давления в интервале наблюдения, W<sub>0</sub> — среднее значение пульсового давления в интервале наблюдения; \*достоверность различий показателей с 1-м (исходным) периодом, Р <0,05.

ГД характеризует интенсивность обмена веществ между кровью и тканями. Большинство пациентов имели патологические варианты не только сердечно-сосудистого взаимодействия в процессе кровообращения, но и ГД.

Положительной динамикой показателей КАСПАД в процессе лечения был переход исходно патологического типа кровообращения в гармонический, а также улучшение количественных параметров индивидуальной модели кровообращения (нормализация ГД).

При сравнении результатов КАСПАД исходно и за последнюю неделю наблюдения (1—2-й периоды) положительную динамику по этим критериям имели 34 (66,7%) человека, отсутствие динамики — 2 (3,9%) человека, ухудшение параметров модели — 7 (13,7%) человек. За все периоды наблюдения улучшение отмечено у 32 (62,7%) человек, отсутствие существенных перемен — у 14 (27,4%) человек, ухудшение — у 5 (9,8%) человек.

Основные параметры моделей кровообращения по КАСПАД в разные периоды времени наблюдения приведены в табл. 5.

Поскольку разные типы гемодинамики, определяемые по значению прессорного коэффициента  $a_1$ , обозначают принципиально разные варианты сердечно-сосудистого взаимодействия в процессе кровообращения, анализ параметров моделей должен проводиться именно в рамках соответствующих типов [11]. Так как пациентов с СД-типом было только 2, в табл. 5 их данные не отражены, хотя и у этих лиц отмечена положительная тенденция по главным параметрам моделей: прессорный коэффициент  $a_1$  увеличивался от  $0,24 \pm 0,16$  исходно до  $0,64 \pm 0,21$  во 2-м периоде, до  $0,26 \pm 0,62$  — в 1—2-м периодах, что указывает на «усиление» миокарда, а высокое ГД, обозначаемое в моделях буквой Q, уменьшилось с  $145,46 \pm 24$  до  $96,34 \pm 8,16$  мм рт. ст. и  $123,14 \pm 37,67$  мм рт. ст. соответственно.

Установлено, что у пациентов с хроническими формами ИБС после включения тиотриазолина в комплексную терапию произошли положительные сдвиги в фундаментальных параметрах кровообращения ( $a_1$  и Q) как в конце наблюдения, так и в общей тенден-

ции кровообращения, особенно при ДД-типе. При этом средние показатели АД — систолического ( $S_0$ ), диастолического ( $D_0$ ) и пульсового ( $W_0$ ) — достоверно не изменились (см. табл. 5). Эти данные подтверждают возможности КАСПАД выявлять латентные гемодинамические изменения [9, 11].

Показана зависимость большинства шкал КЖ от типов гемодинамики: при Г-типе КЖ лучше, чем при ДД-типе как исходно, так и в конце наблюдения, где оно повышалось по большинству шкал, но при ДД-типе все равно оставалось более низким (рис. 3).

Большинство пациентов положительно оценили эффективность проведенного лечения: 23 (45%) человека отметили значительное улучшение общего самочувствия, 17 (33,3%) — умеренное улучшение, 9 (17,6%) пациентов не отметили какой-либо динамики в самочувствии. Ухудшение отметили 2 (3,9%) человека, причем один из них связывает это с перенесенной простудой, а другой — с сильным психоэмоциональным стрессом на работе.

При клинической оценке эффективности тиотриазолина заслуживает внимания его удобная для амбулаторных условий схема использования и способы введения (оральное применение и комбинирование с парентеральным), а также хорошая переносимость. Побочных эффектов тиотриазолина ни один из пациентов не отметил, более того, большинство из них выразили желание пройти повторный курс терапии.

## Выводы

1. Включение тиотриазолина в комплексную амбулаторную терапию пациентов с хроническими формами ИБС, и в частности стабильной стенокардией напряжения, привело к уменьшению количества ангинозных приступов, требующих приема нитратов короткого действия, положительно повлияло на показатели качества жизни, особенно касающиеся физической и психоэмоциональной сферы, способствовало улучшению гемодинамических показателей сердечно-сосудистого взаимодействия в процессе кровообращения. У препарата хорошая переносимость,

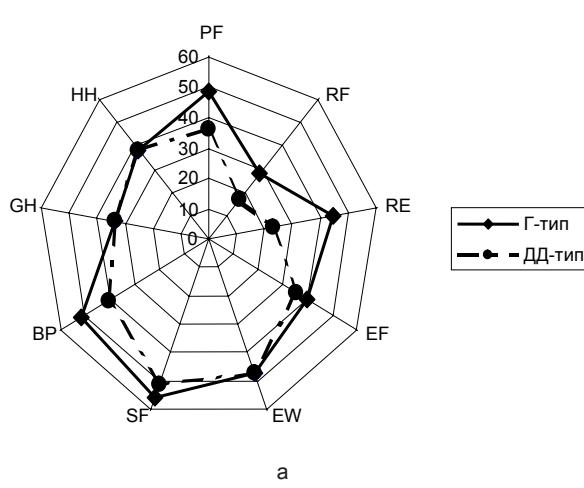
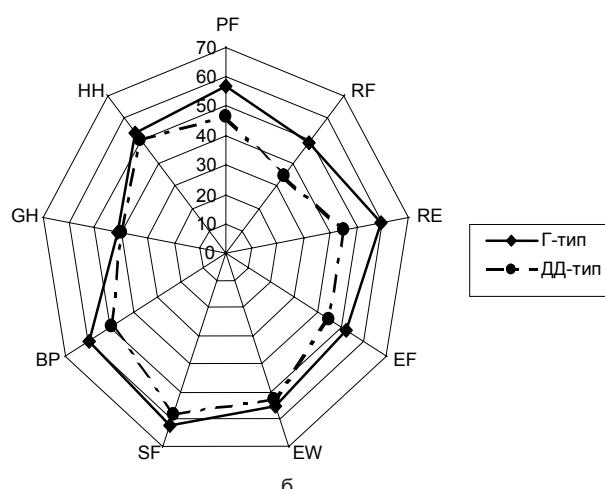


Рис. 3. Изменение показателей качества жизни пациентов в начале (а) и в конце (б) наблюдения при разных типах гемодинамики



нет побочного действия, он удобен для использования в амбулаторно-поликлинических условиях.

2. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать тиотриазолин к использованию в комплексной терапии и реабилитации больных с хроническими формами ИБС. Это особенно актуально на амбулаторном этапе ведения пациентов, основной целью которого является поддержание стабильного состояния патологического процесса, замедление его прогрессирования, а также обеспечение максимального приемлемого качества жизни пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кильдебекова Р. Н., Ишметов Ю. Ш., Дмитриев А. В., Ишметов В. Ш. // Рос. кардиол. журн.— 2002.— № 5.— С. 60—65.
2. Визир В. А., Волошин Н. А., Мазур И. А., Беленичев И. Ф. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике: Метод. рекомендации.— Запорожье, 2006.
3. Месникова И. Л. Адаптированная к условиям Республики Беларусь методика оценки качества жизни больных и инвалидов: Метод. рекомендации.— Минск, 2005.
4. Новик А. А., Ионова Т. И. // Вестн. национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова.— 2006.— Т. I, № 1.— С. 91—99.
5. Новик А. А., Ионова Т. И. Исследование качества жизни в медицине: Учеб. пособие / Под ред. Ю. Л. Шевченко.— М., 2004.
6. Остроумова О. Д., Мамаев В. И. // Кардиология.— 2003.— № 3.— С. 99—102.
7. Попов К. В., Куимов А. А. // Кардиология.— 2003.— № 7.— С. 53—54.
8. Способ диагностики диастолической дисфункции кровообращения: Патент BY № 6950 / В. М. Чеботарев, Р. В. Хурса.— Заявка № a20010017; приор. 09.01.2001.
9. Способ перманентного контроля индивидуального функционального состояния кровообращения: Патент BY № 4876 / В. М. Чеботарев, Р. В. Хурса.— Заявка № a19990104; приор. 09.02.1999.
10. Способ диагностики систолической дисфункции кровообращения: Патент BY № 6952 / В. М. Чеботарев, Р. В. Хурса.— Заявка № a20011059; приор. 11.12.2001.
11. Хурса Р. В., Чеботарев В. М. // Клинич. физиология кровообращения.— 2007.— № 4.— С. 71—77.
12. ESC Guidelines on the management of stable angina pectoris // Eur. Heart J.— 2006.— Vol. 27.— P. 1341—1381.

Поступила 02.11.10.

## CLINICAL EFFICIENCY OF THIOTRIAZOLINE APPLIANCE FOR COMPLEX OUT-OF-HOSPITAL THERAPY OF CORONARY DISEASE CHRONIC FORMS

R. V. Khursa, I. L. Mesnikova

**Objective.** To study clinical efficiency of thiotaiazoline in complex out-of-hospital treatment of patients suffering from coronary disease clinical forms.

**Materials and methods.** An open prospective investigation was performed in Minsk polyclinics No. 13 and No. 34. Fifty one patients with stable angina on exertion of functional classes (FC) I — III having received antianginal and in case of indications another symptomatic therapy supplemented by thiotaiazoline for 35 days were examined. For assessing the therapy efficiency in addition to the traditional clinical, laboratory and instrumental methods the RAND-36 questionnaire was used for studying the quality of life (QL) indices and an original methods for studying the hemodynamics by the individual arterial pressure (AP) indices (qualitative analysis of the AP parameters relations — QAAPPR) was applied. The control group for assessing QL was formed of 30 healthy persons comparable by the age and sex.

**Results.** The efficiency of thiotaiazoline inclusion into the complex out-of-hospital coronary disease chronic forms management has been shown. Reducing of the anginal attacks frequency requiring nitroglycerin intake, the ECG indices evident positive dynamics in the majority of patients confirmed the above mentioned. The patients suffering from the coronary disease QL has been basally 1.5—2 times lower by every scale of the RAND-36 questionnaire as compared with the same indices of 30 healthy persons. A positive effect of thiotaiazoline appliance on the physical and psycho-emotional spheres, health as compared with the previous year has been noted. The hemodynamics functional diagnosis applying the QAAPPR method has allowed diagnose the blood circulation pathological and transition types in most patients. By the end of the observation period the number of patients having the blood circulation harmonic (normal) types has increased, a positive dynamics has been registered in the blood circulation fundamental indices (pressure coefficient  $a_1$  and the hemodynamic pressure Q value). A correlation between most of the QL scales and the hemodynamic type has been determined under the QL harmonic type being better than under the dysfunctional types.

**Conclusion.** Thiotaiazoline inclusion into complex therapy of patients suffering from the coronary disease chronic forms favors both the number of angina attacks reducing and the QL and hemodynamic indices improving. It allows recommend thiotaiazoline for wide appliance within the complex out-of-hospital therapy and rehabilitation of patients suffering from the coronary disease chronic forms. The preparation is well tolerated, has no side effects, convenient for applying under the out-of-hospital conditions. It has been determined that the QL indices and the QAAPPR data reflect the patient's clinical state while being treated out-of-hospital and allow assess objectively the out-of-hospital therapy efficiency.

**Key words:** chronic coronary disease, out-of-hospital therapy, thiotaiazoline, treatment efficiency assessment, quality of life, hemodynamics, QAAPPR technique.

## Медицинская литература России

**Кардиология: Национальное руководство** / Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова.— М., 2010.

Катэрино Дж. М., Кахран С. **Медицина неотложных состояний**.— М., 2010.

**Клиническая психология: Учебник для вузов** / Под ред. Б. Д. Карвасарского.— СПб., 2010.

Колбанов В. В. **Динамические характеристики поля зрения: Монография**.— СПб., 2010.

Кузнецов С. Л., Мушкамбаров Н. Н., Горячкина В. Л. **Атлас о гистологии, цитологии и эмбриологии: Учеб. пособие для вузов**.— М., 2010.

Ламберг И. Г. **ЭКГ при различных заболеваниях: Расшифровываем быстро и точно**.— Ростов н/Д., 2010.

Ландышев Ю. С., Доровский В. А., Чапленко Т. Н. **Лекарственная аллергия**.— СПб., 2010.

**Лучевая диагностика: Болезни мочеполовой системы** / Б. Хамм и др.— М., 2010.

Лялина В. В., Сторожаков Г. И. **Грамматика артрита**.— М., 2010.



*В наше время все чаще возникает необходимость отрешиться от повседневной суеты, услышать сквозь окружающий нас шум негромкие, проникновенные голоса мудрецов, способных образовывать и получать. Мы открываем новую рубрику «Портрет современника» — о выдающихся ученых, увенчанных славой и признанием, основоположниках важных направлений медицинской науки в нашей республике. Надеемся, вам понравятся встречи с интересными людьми, способными приобщить к той реке знаний, которая питает возвышенность мыслей и благородство чувств.*

*Рубрика открывается беседой с профессором Г. И. Лазюком — основоположником медицинской генетики в Беларуси.*

## ГЕННАДИЙ ИЛЬЧ ЛАЗЮК — ОСНОВАТЕЛЬ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ БЕЛАРУСИ

Первый послевоенный выпуск (1950 г.) Минского государственного медицинского института (МГМИ) был самым щедрым на великих: 15 академиков и 47 профессоров. В их числе — основатель медико-генетической службы Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси и Российской академии медицинских наук, доктор медицинских наук, профессор Геннадий Ильич Лазюк. В свои 80 лет он и сегодня в строю: преподает в Белорусском государственном медицинском университете.

— Геннадий Ильич, ваш опыт, помноженный на время, дает возможность делать прогнозы. Каким видится будущее науки? На какую область медицины сегодня вы сделали бы ставку?

— На мой взгляд, наиболее активно будет развиваться хирургия (имею в виду виртуозную хирургию, пластическую), фармакология, основанная на молекулярной генетике, и, естественно, генетика — как в медицине, так и вне ее. Производство генетически модифицированных продуктов позволит человечеству победить мировой голод и решить вопрос энергетического кризиса, предложив альтернативу быстро иссякающим запасам углеводородного сырья. Что касается медицинской генетики, уже сегодня можно споставить результаты. Еще недавно риск рождения ребенка с наследственной патологией в ранние сроки беременности удавалось определить лишь в 10—15% случаев. Сегодня мы в состоянии провести даже предымплантационную диагностику: исследуем полярное тельце яйцеклетки, чтобы исключить хромосомные и генные заболевания, в случае утешительного прогноза эта яйцеклетка вполне пригодна для искусственного оплодотворения.

— Понятно, что речь не могла не зайти о генетике. В то время когда эту науку неприлично было даже упоминать, вы посвятили ей большую часть жизни. Что вами двигало?

— Стремление. Всегда хотелось делать то, что еще никто не делал, а если кто и пытался, то я должен сделать это лучше. Так уж меня воспитали. Идти к цели, не искать обходных путей, быть честным и добросовестно выполнять работу — в свое время так дед



сформулировал жизненные принципы, которые я унаследовал.

Не боялся ни грязной работы, ни трудностей. Оказалась в оккупированном Минске во время войны, в 13 лет устроился помощником аптекаря в инфекционной больнице («заразной», как ее раньше называли), первой открытой в городе — немцы боялись инфекций не меньше, чем пуль. Взвешивал и отпускал зеленое мыло «К» против вшей, имел дело с формалином, одним словом, выполнял всю рутинную работу, которой пренебрегал фармацевт. Зато в свои 13 лет я был в состоянии помочь родным: в больнице давали «хлебную карточку», зарплату, да еще и кормили обедом.

«Гена, иди учись! Из тебя выйдет толк», — сотрудники больницы советовали мне поступать в школу по уходу за больными (так тогда называлась фельдшерская школа, открывшаяся в 1943 г. в Минске). Занятия вели педагоги, которые до войны и после преподавали в МГМИ. Отучился 2 курса, еще год ездил в Бобруйск, где окончил фельдшерскую школу, и как «5-процентников» меня и еще двух отличников направили поступать в медицинский институт. Только 2 месяца было в распоряжении, чтобы подготовиться, — тогда предстояло сдавать программу не за 7 классов, ко-

торые имел фельдшер, а за 10. Цель была — поступить. Русский, белорусский, физика, химия... Сдал.

Как видно, одной целеустремленности недостаточно. Когда на тебе висит ярлык «неблагонадежный» — везде закрыты двери. Понял это уже в институте. Руководитель научного студенческого кружка по хирургии предложил продолжить исследования, идти в аспирантуру, но мое заявление дальше отдела кадров не прошло — пометка «с оккупированной территории» автоматически означала: таким в науку вход закрыт.

Жажду знаний невозможно унять. Прямо с выпускного бала по жребию распределения отправился в Мозырь (Полесская область). В областной отдел здравоохранения из 45 человек я приехал первым: предложили преподавать в фельдшерской школе, работать рентгенологом или идти в судебную медицину. Я сделал свой выбор — пошел судебно-медицинским экспертом и патологоанатомом. Когда увидел, в каких доисторических условиях в Мозырской областной больнице предстоит работать, был шокирован. В маленьком деревянном домике судмедэксперт вел прием, в подвале проводил вскрытие. Нужно срочно открыть патогистологическую лабораторию! С таким предложением пошел в отдел здравоохранения, а там: твоя идея — тебе и карты в руки. Отправили учиться в Москву на курсы усовершенствования по патологической анатомии. Меня не берут — «стерильный», мол, еще даже года не прошло после окончания института. Не буду вдаваться в подробности, как обивал пороги Министерства здравоохранения СССР, главное, что получил разрешение заместителя министра. А потом день и ночь в течение четырех месяцев (не 2 недели, как сейчас) учился, пусть это звучит банально, грыз гранит науки. С дипломом с отличием вернулся в Мозырь, где в 1951 г. создал и возглавил первую в Беларуси межобластную (для Полесской и Гомельской областей) патогистологическую лабораторию и впервые в республике применил цитологические исследования, без которых работа онкологов сегодня просто немыслима.

За 7 лет в Мозыре я смог собрать богатый материал для кандидатской диссертации, посвященной цитологической диагностике опухолей. Все 412 наблюдений предоставил заведующему кафедрой патологической анатомии МГМИ Юрию Валентиновичу Гулькевичу. «По тканевой биопсии не всегда можно дать заключение, а ты хочешьставить диагноз по клеточкам? — не поверил профессор на первой нашей встрече, хотя через много лет признал, что был не прав. — У вас есть склонность к науке, я готов быть вашим руководителем». Сразу же предложил мне тему для диссертации — аневризмы мозговых артерий. Суть в чем: если ребенок рождается с асфиксиею в результате осложненных родов, то в тканях мозга может нарушиться обмен веществ и произойти кровоизлияние, а со временем и развиться аневризма мозговых артерий. Но собрать такой материал одному человеку за всю жизнь не под силу...

Тему диссертации изменили. «Займись изучением врожденных пороков развития», — посоветовал Ю. В. Гулькевич. Дело оставалось за малым — пе-

реехать в Минск и работать на кафедре. И снова заминка: в Мозыре не хотели отпускать. Я сам уехал, а в итоге оказался без рабочего места. Ни один главный врач больницы не мог принять меня без визы Министерства здравоохранения, а в областном отделе уже побеспокоились, чтобы «добро» не дали. Больше 18 мес работал санитарным врачом в Облпотребсоюзе, а с 1959 по 1962 г. возглавлял патологоанатомическое отделение Железнодорожной больницы Минска, не подчинявшийся Министерству здравоохранения.

Результаты изучения причин врожденных пороков развития легли в основу кандидатской диссертации, выполненной под руководством члена-корреспондента АМН СССР, профессора Ю. В. Гулькевича, защита которой успешно прошла в 1967 г. Насколько важной и интересной получилась работа, можно судить по тому, что ее основное содержание было опубликовано в журнале «Архив патологии», а через несколько месяцев — в медицинском журнале США. Это первый случай, когда научная статья белорусского ученого появилась на страницах иностранного издания.

Непосредственно на ученом совете МГМИ после защиты диссертации было принято решение открыть в Беларуси первую научно-исследовательскую лабораторию тератологии и медицинской генетики. Ходатайство послали в Москву, где Министерство здравоохранения СССР совместно с Комитетом по науке и технике удовлетворило просьбу. Спустя 2 года, в 1969 г., в Минске организовали одну из первых в СССР медико-генетическую консультацию. То время, когда Министерство здравоохранения БССР возглавлял Н. Е. Савченко, было самым благоприятным для науки. Большое внимание уделяли и практическому здравоохранению. Организованная медико-генетическая помощь в БССР на Всесоюзном съезде медицинских генетиков была признана лучшей в Советском Союзе, а меня как создателя и руководителя службы избрали вице-президентом Всесоюзного научного общества медицинских генетиков.

С результатами своих исследований выступал во многих странах. С легкой руки главного генетика СССР академика Н. П. Бочкива, который слышал мой доклад в Югославии, в 1981 г. я организовал и возглавил филиал Института медицинской генетики АМН СССР. Планировалось открыть северо-западное отделение АМН, но с распадом Советского Союза эти планы не осуществились. Однако наши труды не пропали даром — был открыт Научно-исследовательский институт наследственных и врожденных заболеваний (НИИ НиВЗ), мы продолжали научные изыскания, результаты которых публиковали в отечественных и зарубежных научных журналах, участвовали в международных проектах.

— В вашей биографии часто фигурирует слово «первый». Каково это — быть первым?

— Получить первенство может быть и не трудно, гораздо труднее его удержать. Вначале вы встречаете сопротивление, а потом — зависть.

— А чего боялись больше? Какие страхи вас преследовали?

— Боялся потерять свой материал, когда из Мозыря ехал, папку с 412 исследованиями из рук не выпускал (смеется). А если серьезно, всегда боялся ошибиться, поскольку во многом я был первым, моя неточность могла вызвать эффект «снежного кома». Изучение фенотипических проявлений хромосомных болезней, чему посвящена докторская диссертация, и исследования генной патологии позволили создать компьютерную систему диагностики наследственных болезней и выделить ряд ранее неизвестных мировой науке мономутантных синдромов множественных пороков развития.

Сотрудники НИИ НивЗ много внимания уделяли генетическим проблемам чернобыльской катастрофы, в частности смогли ответить, являются ли малые дозы радиации тератогенными. В ходе мониторинга врожденных пороков развития было установлено, что дети, матери которых проживали в 1986—1990 гг. на пораженных чернобыльскими выбросами территориях (уровень загрязнения превышал 15 КИ/км<sup>2</sup>), чаще рождались с анэнцефалией, спинномозговой грыжей, полидактилией, расщелиной губы или неба, редукционными пороками конечностей, атрезией пищевода или ануса, синдромом Дауна и др. Результаты исследований вошли в отчет МАГАТЭ.

*— В течение многих лет вы детально изучали генетические эффекты малых доз ионизирующего излучения. К каким выводам пришли?*

— Совместно с директором Хиросимского института медицинской генетики Юкио Сато мы подготовили сообщение на международной конференции, посвященной 20-летию чернобыльской катастрофы. Остановились на трех основных моментах. Показали, что выявлена высокая частота изменений хромосом; наблюдался подъем нарушений эмбрионального развития, увеличивалось число младенцев с врожденными пороками развития; отметили пик рождения детей с синдромом Дауна, зачатие которых произошло в период максимального облучения населения.

*— На чем сегодня акцентирует внимание белорусская медицинская генетика?*

— Основное направление — профилактика наследственных болезней. Необходимо искать и совершенствовать методы пренатальной и предимплантационной диагностики, максимально использовать молекулярные, биохимические и цитогенетические тесты на различных стадиях онтогенеза человека. Генетика стремительно развивается. Сегодня нужен точный прогноз, учитывая, что в случае наследственной патологии мутации могут произойти как у родителей (доминантный или рецессивный тип наследования), так и в процессе образования половых клеток. То же происходит и с генами. Эти изменения индуцируют либо спонтанный аборт, либо врожденные болезни. Взять, к примеру, синдром Дауна. В Беларусь из 620 родов может родиться 1 ребенок с этим синдромом. Но для мамы это не прогноз. Генетик должен сказать, какой риск конкретно у нее. В случае если одна, 21-я, хромосома лишняя — риск среднестатистический (1:620), а если дополнительная хромосома сцеплена с любой другой — риск резко возрастает. Диагноз один, а риски — несопоставимые.

— Ученым по силам ответить на многие вопросы, многое исправить, но на это нужны большие средства. К чему может привести дефицит финансирования?

— К задержке научного развития, потере международных контактов и неполнценной профилактике наследственной патологии. Сегодня известный на весь мир НИИ НивЗ преобразовали в 2 лаборатории на базе РНПЦ «Мать и дитя», сокращены научные изыскания. Раньше институт участвовал в международных проектах (выполнено 17 совместных работ с учеными Франции, Германии, США, Японии), но для грандов нужна школа. Она была. Силами только одних моих учеников — 16 докторов и 43 кандидата медицинских наук — можно создать большой институт.

Нужно заниматься профилактикой наследственной патологии. Предупреждать, а не лечить. Сегодня совершим детскую кардиохирургию — это хорошо. Сколько же клиник нужно открыть, учитывая, что ежегодно в Беларусь рождается 500—600 малышей с пороками сердца. Медико-генетическая служба в состоянии уже сегодня предупредить рождение не менее 50% детей-инвалидов. Скрининг, проведение исследования дефектов генов обходится Министерству здравоохранения в 700 тыс. долларов в год, то есть примерно по 7 долларов — на одну беременность. Если после ультразвукового обследования (на 12—14-й неделе) и специального биохимического анализа беременная попадает в группу риска, то она проходит дородовое углубленное исследование у генетиков. Полагаю, женщина согласится прервать беременность на раннем сроке, если ей скажут, что плод развивается с тяжелыми пороками сердца или другой некурабельной патологией. Пренебрегать плодами науки — преступно.

*— Бывших ученых не бывает. Вы член НАН Беларусь, являетесь главным научным сотрудником ЦНИЛ Белорусского государственного медицинского университета, читаете лекции. Многие диссертации проходят через ваши руки, одна из последних работ, которую вы курировали, признана ВАК лучшей среди медицинских за прошлый год. Какие, на ваш взгляд, достоинства и недостатки имеют современные молодые ученые?*

— Молодежь не хуже нас — это точно. Правда, сейчас совсем другие взгляды и возможности. Ребята хотят все и сразу по максимуму. Раньше аспирант мог дневать и ночевать на кафедре ради идеи, а сегодня спросит: сколько заплатите? Мало поистине увлеченных наукой. Ученых станет больше, но не великих. Отчасти из-за сложившейся системы. Выпускник университета, который занимается только своей диссертацией, рискует не стать профессионалом. То есть кандидат медицинских наук, человек, который должен консультировать больных, будет лишь узким специалистом, а станет ли врачом?.. Такое положение дел в корне неправильно.

*— Геннадий Ильич, назовите три кита, на которых стоит наука.*

— Целеустремленность, работоспособность и честность. Полуправда в науке — самое страшное. Как, наверное, и в жизни.

Подготовила Т. Ясевич

Г. И. ЛАЗЮК

## СТАНОВЛЕНИЕ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ БЕЛАРУСИ

В статье представлена история развития медико-генетической службы Беларуси. Условно процесс ее становления можно разделить на 5 периодов: годы спорадических исследований ряда наследственных болезней; время создания научно-практической базы медико-генетической службы в республике; выход на союзный, а позднее и на международный уровень; настоящее время. В задачи медико-генетической службы входит профилактика наследственной и врожденной патологии, медико-генетическое консультирование населения, разработка и внедрение новых методов диагностики, лечения и реабилитации больных с врожденной и наследственной патологией.

**Ключевые слова:** медико-генетическая служба, врожденная и наследственная патология, профилактика, диагностика.

Медико-генетическая служба (МГС) — комплекс учреждений, оказывающих все виды медицинской помощи по вопросам наследственной патологии.

В задачи МГС входит:

- профилактика наследственной и врожденной патологии;
- диагностика наследственной патологии;
- медико-генетическое консультирование;
- разработка, апробация и внедрение новых методов диагностики, лечения и реабилитации больных с врожденной и наследственной патологией;
- массовый скрининг новорожденных для выявления наиболее частых и поддающихся коррекции наследственных болезней обмена веществ;
- лечение и диспансерное наблюдение больных, выявленных в программах массового скрининга;
- ведение республиканского и территориальных регистров семей и больных с врожденной и наследственной патологией;
- подготовка персонала для МГС.

В истории развития и функционировании МГС можно выделить 5 периодов.

Первый период предшествовал открытию в системе здравоохранения подразделения, изучающего вопросы медицинской генетики. До 1967 г. исследования ряда наследственных заболеваний в медицинских учреждениях страны проводили энтузиасты. Так, в Минском государственном медицинском институте (МГМИ) под руководством профессора И. Н. Усова изучали наследственную предрасположенность и резистентность к аллергическим и инфекционно-аллергическим заболеваниям, рахиту и язвенной болезни у детей; в Витебском государственном медицинском институте под началом профессора И. А. Сосновика исследовали генетические аспекты миопатий, болезней Штрюмпеля и Лоуренса—Бидля; в БелГИДУВ под руководством академика Д. А. Маркова занимались изучением генетики семейных форм рассеянного склероза. Наиболее объемные исследования в этот период проведены на кафедре патологической анатомии МГМИ, которые ку-

рировал член-корреспондент АМН СССР, профессор Ю. В. Гулькевич, — изучали генетические факторы и факторы внешней среды в происхождении врожденных пороков развития (Г. И. Лазюк).

Второй период (1967—1980 гг.) — время создания научно-практической базы МГС. Лаборатория тератологии и медицинской генетики (ЛТМГ) начала работать с мая 1967 г. при кафедре патологической анатомии МГМИ. Штат 6 человек, руководитель — канд. мед. наук Г. И. Лазюк. Научная тематика: изучение фенотипических проявлений хромосомных синдромов врожденных пороков развития (ВПР), установление и описание морфологических изменений у abortированных эмбрионов и плодов. Высокая эффективность проводимых исследований позволила значительно увеличить финансирование и расширить научную тематику, главным образом направленную на изучение клинико-морфологических проявлений ВПР и установление генетического риска при различной врожденной патологии. К концу 70-х годов лаборатория включала 32 штатные единицы.

Из наиболее значимых исследований этого периода следует назвать диагностику хромосомных болезней (ХБ), изучение фенотипических проявлений и этиологии нехромосомных синдромов множественных ВПР (МВПР), морфологические проявления нарушений раннего эмбриогенеза у человека.

Были изучены клинико-морфологические проявления более 10 ХБ (трисомии 13-й, 18-й и 21-й хромосом, частичные трисомии 8-й, 9-й, 10-й и 11-й хромосом, парциальные моносомии — 4-й, 5-й и 13-й хромосом, триплоидии). Большая часть названных синдромов в СССР была описана впервые. Полученные результаты легли в основу дифференциальной диагностики ХБ и составления таблицы, с помощью которой клиницисты, а тем более патологоанатомы, могли устанавливать диагноз ХБ, не прибегая к цитогенетическим исследованиям (Г. И. Лазюк, И. В. Лурье, М. К. Недзведь, С. С. Усоев).

Многоплановые клинико-морфологические исследования фенотипических проявлений МВПР позволили изучить их этиологический состав и показать, что около 43% МВПР обусловлено патологией хромосом, примерно 20% индуцировано мутациями единичных генов (рецессивных и доминантных), около 2% является следствием воздействия на эмбрион факторов внешней среды. Причины остальных комплексов МВПР оставались не выясненными (Е. Д. Черствой, И. В. Лурье). На базе этих исследований создана компьютерная диагностическая система, с помощью которой уже в 1980 г. можно было устанавливать нозологический диагноз свыше 50 синдромов МВПР.

Доказана возможность использования суммарного учета синдромов МВПР в системе контроля за мутационным процессом у человека. Полученные данные явились основой медико-генетического консультирования при МВПР (И. В. Лурье).

Морфологические и цитогенетические исследования самопроизвольных абортов (СА) в I триместре беременности позволили изучить не только фенотипические изменения у эмбрионов и плодов в онтогенезе, но и установить этиологию этих изменений. Оказалось,

что в 60,8% случаев СА в I триместре обусловлены хромосомными и геномными мутациями, во II триместре — не более чем в 10% случаев. Структура патологии хромосом у СА значительно отличается от структуры ХБ у новорожденных, главным образом за счет резкого преобладания моносомий по X-хромосоме и триплоидий. На основе изучения СА впервые в СССР была создана патоморфологическая классификация нарушений развития зародышей человека в начальном гисто- и органогенезе (В. П. Кулаженко).

В течение этого периода выполнено и успешно защищено 14 кандидатских и 3 докторские диссертации. Подготовленные в лаборатории кадры позволили открыть медико-генетические консультации в Минске, Бресте, Витебске, Гомеле и Гродно, в Могилеве создать единственную в республике лабораторию биохимической генетики (1972 г.). В 1977 г. проведен скрининг на фенилкетонурию (Г. Л. Цукерман), начал функционировать республиканский мониторинг ВПР (1979 г.), впервые в СССР издано руководство «Тератология человека».

В 1974 г. создано Белорусское научное общество медицинских генетиков. На Всесоюзном съезде медицинских генетиков организация медико-генетической помощи в БССР признана лучшей среди союзных республик, а ее создатель и руководитель Г. И. Лазюк избран вице-президентом Всесоюзного научного общества медицинских генетиков. Президиум АМН СССР в 1980 г. принимает решение открыть в Минске на базе ЛТМГ филиал Института медицинской генетики АМН СССР.

*Третий период (1981—1988 гг.) — деятельность филиала Института медицинской генетики АМН СССР.*

Филиал Института медицинской генетики АМН СССР был открыт 01.01.1981 г. в составе 32 штатных единиц, в том числе 17 научных сотрудников. Директор — доктор мед. наук, профессор Г. И. Лазюк.

Основная научная тематика:

- исследование фенотипических проявлений пороков развития в онтогенезе и нехромосомных синдромов МВПР;
- пренатальная диагностика наследственной и врожденной патологии, изучение возможных генетических последствий чернобыльской катастрофы у населения Белорусской ССР;
- исследование фенотипических проявлений ВПР органов различных систем позволило создать клинико-морфологическую классификацию ВПР мочевой системы и показать, что у детей с данной патологией в возрасте до 1 года 21,5% пороков относятся к мономутантным этиологическим группам, 14,2% обусловлены хромосомными и геномными мутациями и лишь 3,2% связаны с воздействием факторов внешней среды на эмбрион (Г. И. Кравцова).

При анатомическом исследовании конечностей при ХБ с глубоким препарированием мышц, сосудов и нервов и сопоставлении полученных данных с изменениями в головном и спинном мозге установлено, что большинство ХБ сопровождается нарушениями развития опорно-двигательного аппарата и что клинически выявляемые характерные флексорные поло-

жения кистей являются проявлениями аномального формирования мышц (И. А. Швед).

Исключительно значимые результаты получены группой патоэмбриологов. На основе комплексных патологоэмбриологических и цитогенетических исследований более 40 тыс. эмбрионов и плодов, полученных в результате легальных медицинских абортов, начиная с 5-недельного возраста, выявлена частота и описаны проявления ВПР на разных стадиях внутриутробного развития, определены критерии диагностики нарушений развития и доказана возможность установления патологоанатомического диагноза (в том числе и ВПР) при исследовании неполных и разрушенных в процессе аборта эмбрионов и плодов. В ходе многоплановых исследований 2700 эмбрионов и плодов, полученных у женщин, беременность которых протекала в 1986—1995 гг. на территории Гомельской и Могилевской областей, наиболее загрязненных радиоактивными выбросами в результате аварии на Чернобыльской АЭС, выявлено превышение частоты нарушений эмбрионального развития на 1,9% по сравнению с контролем (И. А. Кириллова, И. В. Новикова).

С помощью проведенного в 1979 г. мониторинга ВПР установлено, что у новорожденных и у детей, умерших в перинatalный период, родившихся у женщин, проживавших в 1986—1990 гг. в течение беременности на территориях, где уровень загрязнения чернобыльскими выбросами превышал 15 КИ/км<sup>2</sup>, значительно увеличилось количество ВПР строгого учета (анэнцефалия, спинномозговая грыжа, полидактилия, расщелины губы и(или) неба, редукционные пороки конечностей, атрезии пищевода, ануса, синдром Дауна, множественные ВПР).

В течение 1981—1988 гг. защищено 15 кандидатских и 7 докторских диссертаций, причем их выполняли ученыне не только БССР, но и других республик Советского Союза (Украинская ССР, Казахская ССР, Грузинская ССР, Киргизская ССР). Исключительное внимание уделялось практическому здравоохранению, за год сотрудники филиала Института медицинской генетики оказывали консультативную помощь более чем 1500 семьям. В 1983 г. издана первая в СССР монография «Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития» (Г. И. Лазюк, И. В. Лурье, Е. Д. Черствой). Продолжали готовить кадры для медико-генетических консультаций республики и страны. Сотрудники филиала Института медицинской генетики читали лекции по различным разделам медицинской генетики в МГМИ и БелГИДУВ.

*Четвертый период (1989—2004 гг.) — деятельность Научно-исследовательского института наследственных и врожденных заболеваний (НИИ НивЗ) Министерства здравоохранения Республики Беларусь.*

НИИ НивЗ создан на базе филиала Института медицинской генетики РАМН. Начал функционировать с 01.01.1989 г. в составе 41 штатной единицы, в том числе 20 научных сотрудников. Директор — член-корреспондент РАМН и НАН Беларуси, доктор мед. наук, профессор Г. И. Лазюк.

Основные направления исследований:

- совершенствование диагностики и профилактики врожденных и наследственных заболеваний;

- разработка и внедрение методов пренатальной диагностики;
- изучение генетических последствий чернобыльской катастрофы.

Вскоре после открытия института и перевода в Минск биохимической группы Могилевской медико-генетической консультации создан Республиканский медико-генетический центр (РМГЦ), явившийся научно-консультативным центром МГС страны. В становлении и развитии МГС большое внимание и помощь оказали проректор по научной работе МГМИ профессор А. С. Крюк и министры здравоохранения Н. Е. Савченко, В. С. Казаков, И. Б. Зеленкевич.

В ходе изучения синдромов МВПР, начатом еще в период существования ЛТМГ, собран богатый материал — наблюдения более 6,5 тыс. случаев МВПР. Изучена их этиологическая структура, фенотипические проявления, на базе данных создан многофункциональный регистр и информационно-поисковая программа синдромов МВПР (СИНДИАГ), позволяющая идентифицировать более 1500 нозологических единиц синдромов МВПР, скелетных и эктодермальных дисплазий (Е. Г. Ильина, С. В. Колосов). В процессе дальнейшего накопления материала программа была значительно расширена, в настоящее время она включает более 3000 нозологических единиц синдромов МВПР, благодаря чему эффективность значительно возросла. Введение цветных иллюстраций основных проявлений синдромов МВПР позволило СИНДИАГ выступать в качестве обучающей программы, которую сегодня используют в медико-генетических консультациях республики и стран СНГ.

Многолетние исследования нехромосомных синдромов МВПР дали возможность установить 17 неописанных ранее в мировой литературе так называемых новых синдромов, часть из них опубликована в международных журналах (Teratol, 1976; Helvet. Paed. Acta, 1978; Amer. J. Med. Genet., 1980, 1990, 1993, 1995; Acta Morphologica Hungar, 1984; Med. Genet., 1999, 2000; Мед. генетика, 2006), часть — в отечественных изданиях (Е. Г. Ильина, И. В. Лурье, Г. И. Лазюк, Е. Д. Черствой).

В процессе становления МГС научные исследования всегда отвечали запросам практического здравоохранения. Так, из 34 научных заданий, выполненных в этот период, лишь 4 можно отнести к фундаментальным. К примеру, совместная работа И. А. Кирилловой и французских исследователей посвящена изучению закономерностей экспрессии гена GL13 в эмбриональном периоде. Это исследование в определенной мере раскрыло механизм дизрафий ЦНС у человека.

Много внимания уделялось разработке путей и методов профилактики наследственной патологии. На первых этапах становления МГС профилактика заключалась в медико-генетическом консультировании семей. Однако этот метод без проведения специфических исследований (цитогенетические, биохимические, УЗИ, молекулярно-генетические) оказывался эффективным не более чем в 10% случаев. В настоящее время медико-генетическое консультирование лежит в основе оказания помощи семьям, но в арсенале генетика-консультанта — десятки методик, как

для установления этиопатогенетического диагноза, определения группы риска, витального и генетического прогноза, так и для оказания лечебной и хирургической помощи в каждом конкретном случае. Наиболее эффективным методом предупреждения рождения детей с наследственной патологией в Беларусь является пренатальная диагностика с последующей элиминацией плода с некурабельной патологией. Начатая в 1989 г. массовая пренатальная диагностика ВПР и ХБ проводится во всех родовспомогательных учреждениях страны. В 2009 г. свыше 42% ВПР, зарегистрированных в республиканском регистре, были выявлены пренатально, 2/3 из которых диагностированы в I триместре беременности.

С помощью УЗИ устанавливается до 85% ВПР, диагностированных пренатально. Вероятность выявления плода с ХБ у женщин, попавших после УЗИ в группу риска, многократно увеличивается (Н. А. Венчикова). Эти исследования особенно важны для практического здравоохранения, поскольку пренатально диагностировать ХБ с помощью биохимических и молекулярно-генетических методов достаточно дорого. Если вероятность ХБ у плода в общей группе беременных составляет примерно 1:450, то в результате прохождения широко применяемого в Беларусь многопараметрического скрининга, учитывающего возраст матери, данные УЗИ и биохимических исследований, частота выявляемости патологии составляет 1:12 исследованных (Н. Б. Гусина, О. В. Прибушня, Г. Л. Цукерман).

Исключительное значение для здравоохранения имели разработанные научными сотрудниками и широко внедренные в практику скринирующие программы выявления у новорожденных таких наследственных болезней обмена веществ (НБО), как фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, муковисцидоз. Исследования, начатые в 1977 г. в Могилевской медико-генетической консультации Г. Л. Цукерманом, позволили вовремя поставить диагноз сотням детей и назначить соответствующую диету, лечение и определить как витальный, так и генетический прогноз (обследование прошли более 3 млн человек). Наряду со скринирующими исследованиями НБО в этот период начали применять методы так называемого селективного биохимического скрининга (СБС). В настоящее время по программе СБС обследование проходят до 1600 пациентов в год, определяют более чем 200 нозологических форм НБО (Н. Б. Гусина). Заложены основы ДНК-диагностики наследственной патологии, быстрое прогрессирование которой в лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований РНПЦ «Мать и дитя» дало возможность диагностировать более чем 40 болезней (С. П. Фещенко, К. А. Моссэ, Н. Б. Гусина).

Цитогенетические методы исследований хромосом у человека начали осваивать в Беларусь в 1967 г. Уже в 1968 г. в ЛТМГ вырастили культуру клеток из биоптата мышц донора, в фибробластах которой можно было провести числовые исследования хромосом (Г. И. Лазюк, Л. В. Подлещук, Н. В. Дроздовская). В настоящее время эти методы освоены практически во всех областных медико-генетических центрах Беларусь. В

год проводится 10 тыс. таких исследований, в том числе более 4,5 тыс. на материале, полученном с помощью инвазивных процедур в течение беременности. Разработаны и внедрены показания для пренатальной диагностики, определены оптимальные методы взятия материала и сроки беременности для инвазивных процедур, отработаны методы культивирования и окраски хромосом (О. В. Прибушеня, Е. И. Головатая).

С целью дифференциальной диагностики редких ХБ внедрены в практику цитогенетики высокоразрешающие методы окраски хромосом, позволяющие определять изменения более чем 700 сегментов хромосомного набора — метод FISH (Ж. Н. Фомина) и выявлять источник хромосомных перестроек — методы многоцветного бэндинга (А. Д. Политыко).

Внедрение и развитие экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) относится к мерам профилактики наследственной патологии, затрагивает социально-демографические вопросы. Такая лаборатория (одна из первых среди стран СНГ) усилиями сотрудников НИИ НивЗ и Чикагского института генетики репродукции в 1994 г. была открыта в Минске при РМГЦ. Уже в первые годы работы успех имплантации зародышей достигал 42%. Стали готовить кадры для внедрения предымплантационной диагностики наследственных болезней, но в 2001 г. лабораторию ЭКО из-за финансовых проблем пришлось закрыть. Были сформированы 2 частные фирмы («Эмбрио» и «ЭКО»). Достичь прежнего уровня им удалось лишь через несколько лет. Позже лаборатория ЭКО была открыта в Гомельском медико-генетическом центре, в 2007 г. — и в РНПЦ «Мать и дитя». За эти годы с помощью ЭКО родились свыше 5 тыс. детей.

Начатые еще в 1986 г. цитогенетические исследования возможных изменений хромосом под воздействием чернобыльских радиоактивных выбросов в дальнейшем были поддержаны грантом ВОЗ с участием ученых Англии (Ланкастерский университет), Нидерландов (Лейденский университет) и СССР (Медико-радиологический центр АМН СССР, Обнинск). Было установлено, что биологическая дозиметрия, основанная на исследовании аберраций хромосом, обладает низкой разрешающей способностью и не пригодна для массовой дозиметрии населения облученных регионов (Ж. В. Фомина); критические группы (беременные, женщины, эвакуированные из 30-километровой зоны, и их новорожденные, а также женщины, прожившие первые 2 года после аварии в наиболее загрязненных регионах), получили биологически значимые дозы облучения, проявившиеся увеличением дицентрических и кольцевых хромосом (А. Д. Политыко).

Исследования возможных генетических эффектов чернобыльской катастрофы проводили с учеными Хиросимского института медицинской генетики (Япония), Национального института противоатомной защиты (Париж, Франция), Европейского института генных мутаций (Лион, Франция). Благодаря этому сотрудничеству был усовершенствован мониторинг ВПР, пересмотрены зоны наблюдения, сделана попытка соописования частоты выявления ВПР со средневзвешенными (по населению района) эффективными дозами облучения, накопленными за 18-летний период

наблюдения. Сделаны следующие выводы: нечетко выраженный подъем частоты ВПР строгого учета наблюдений в 1987—1989 гг. на областном уровне четко проявился при сопоставлении резко контрастных территорий («чистых» и «загрязненных»)  $^{137}\text{Cs}$  более 15 КИ/км<sup>2</sup>; установлена положительная корреляционная зависимость ВПР строгого учета и ВПР с высоким вкладом доминантных мутаций *de novo* с накопленной эффективной дозой облучения; выявлен резкий подъем рождаемости детей с синдромом Дауна (январь 1987 г.) у женщин, находившихся перед зачатием ребенка в зонах максимального радиационного загрязнения; продолжительные генетические эффекты чернобыльской катастрофы не выявлены (Г. И. Лазюк, И. О. Зацепин, Р. Д. Хмель, И. В. Наумчик).

Оценивая развитие МГС республики, следует отметить, что значительно повысилась эффективность медико-генетической помощи в Беларуси: ежегодно предотвращали рождение более 600 детей с тяжелой наследственной и врожденной патологией и порядка 100—150 инвалидов с детства, на 1—2% снижена перинатальная смертность. На конференции по профилактике ВПР, проведенной ВОЗ в 2001 г. в Минске, председатель Европейского отделения ВОЗ отметил, что организация и эффективность медико-генетической помощи в Беларуси выше, чем в большинстве европейских стран. Бывший руководитель медицинской службы ВОЗ профессор А. М. Culiev предложил (при сохранении имеющейся структуры МГС) провести исследования по профилактике ВПР с помощью витаминизации муки и хлебобулочных изделий.

Особое внимание уделялось подготовке научных и практических кадров. В 2000 г. на базе НИИ НивЗ открылась аспирантура по специальностям генетика и молекулярная генетика (2004 г.), в БелМАПО — курс медицинской генетики при кафедре неонатологии, где около 70 врачей различных специальностей в год проходят подготовку по медицинской генетике.

Более чем 650 научных работ сотрудников ЛТМГ, филиала Института медицинской генетики и НИИ НивЗ опубликованы как в русскоязычных журналах («Вопросы материнства и детства», «Генетика», «Медицинская генетика», «Медицина, педиатрия», «Пренатальная диагностика», «Акушерство и гинекология», «Стоматология», «Урология и нефрология», «Цитология и генетика», «Архив патологии», «Вестник АМН»), так и в зарубежных изданиях (Hum. Genetic, Amer. J. Med. Genet., Clin. Genetic, Acta Morphologica Hungar, Reproduc., Cancer, Europ. J. Pediatr., Virct. Archiv, Teratology, J. Med. Genet., Lancet, Genet. Polonica, Virch. Archiv, Volia Morphologica, J. Radiac. Med. и др.).

Сотрудниками ЛТМГ, филиала Института медицинской генетики и НИИ НивЗ (или с их участием) опубликовано 12 монографий, 6 справочников, 3 руководства, Энциклопедия детского невролога. Впервые в СССР изданы: руководство «Тератология человека» (редактор Г. И. Лазюк) и монография «Наследственные синдромы» (Г. И. Лазюк, И. В. Лурье, Е. Д. Черствой). В соавторстве с российскими учеными подготовлена двухтомная монография «Общая патология человека», удостоенная премии РАМН им. И. В. Да-

выдовского. Изданы 6 монографий, посвященных генетическим последствиям чернобыльской аварии: одна в США (1993), три в Японии (1996, 1998, 2008) и две в Беларуси (1996, 2006).

Сотрудниками ЛТМГ, филиала Института медицинской генетики и НИИ НивЗ и на их базе исследователями других стран (Грузия, Казахстан, Киргизия, Украина) выполнено 59 диссертационных работ, в том числе 16 докторских.

Были наложены международные контакты, благодаря которым выполнено 17 проектов совместно с учеными Англии, Германии, Нидерландов, США, Финляндии, Франции, Японии.

- В 1988—1996 гг. совместно с учеными Финляндии («Лабсистем») выполнены 3 программы: методика диагностики фенилкетонурии; методики ранней диагностики первичного врожденного гипотиреоза и нарушений обмена галактозы; создание панели диагностики различных наследственных нарушений обмена веществ.

- В 1989—1990 гг. совместно с Институтом медицинской генетики АМН СССР выполнялась международная программа «Геном человека», для молекулярно-генетических исследований которой были подобраны семьи с различной наследственной патологией.

- В рамках Европейского отделения ВОЗ в 1992—1996 гг. осуществлялась программа «Многопараметрический скрининг синдрома Дауна».

- В 1992—1996 гг. по заданию ВОЗ совместно с Ланкастерским университетом и Медико-радиологическим центром РАМН проведено исследование по биологической дозиметрии.

- В 1992—2004 гг. совместно с сотрудниками Хорсимицкого института медицинской генетики выполнены работы по изучению генетических последствий малых доз радиации у человека; по выявлению причин ранней активации функций щитовидной железы у эмбрионов и плодов загрязненных радионуклидами зон.

- В 1998 г. совместно с сотрудниками Ланкастерского университета проведены исследования по созданию банка данных пациентов с несовершенным остеогенезом.

- В 1998—2004 гг. совместно с группой исследователей Чикагского института генетики репродукции человека разработаны методы предымплантационной диагностики хромосомных и моногенных заболеваний; программа массового скрининга пороков развития и хромосомных болезней плода в I триместре беременности; программа ДНК-диагностики наиболее распространенных наследственных заболеваний.

- В рамках Франко-германской инициативы в 1999—2004 гг. с Национальным институтом противоатомной защиты (Париж, Франция) и Европейским институтом генных мутаций (Лион, Франция) выполнена программа «Эффекты преконцепционного и внутриутробного воздействия чернобыльских выбросов на исходы беременностей и врожденные пороки в Беларуси».

- В 1999—2003 гг. совместно с сотрудниками госпиталя Неккер (Париж, Франция) осуществлена программа по изучению генов развития ЦНС у зародышей человека.

- В 2001—2003 гг. совместно с сотрудниками Любекского университета (Германия) выполнено исследование по изучению дефектов гена при синдроме Элерса—Данлоса (тип IV).

*Пятый период (настоящее время) — МГС после реорганизации НИИ НивЗ.*

В результате реорганизации НИИ НивЗ в структуре РНПЦ «Мать и дитя» созданы две научные лаборатории: лаборатория медицинской генетики и мониторинга ВПР и лаборатория цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований, общей численностью 36 штатных единиц. Кроме того, в состав РНПЦ «Мать и дитя» полностью вошел РМГЦ, где оказывают медико-генетическую помощь населению республики. В структуре РМГЦ функционируют мощная клинико-диагностическая генетическая лаборатория и кабинеты медико-генетического консультирования. Руководит медико-генетической службой РНПЦ «Мать и дитя» канд. мед. наук, заместитель директора по медицинской генетике И. В. Наумчик, которая также является главным внештатным генетиком Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Основными направлениями научных исследований, как и прежде, являются разработка и внедрение более совершенных методов профилактики и диагностики наследственных заболеваний.

За последние 5 лет укреплена материально-техническая база как РНПЦ «Мать и дитя», так и областных медико-генетических центров. Широко используются биохимические и молекулярно-генетические исследования, увеличилось количество медико-генетических консультаций. Больше стало комплексных научно-исследовательских работ с другими научными учреждениями Беларуси, особенно с Институтом генетики и цитологии НАН Беларусь. Проведение научных исследований и оказание помощи больным с различной наследственной патологией осуществляется не только в медико-генетических учреждениях, но и в медицинских учреждениях иного профиля (педиатрия, онкология, гематология, эндокринология, кардиология и др.).

Таким образом, сегодня МГС республики оказывает практически все виды медико-генетической помощи с высокой эффективностью, результатом чего является ежегодное предотвращение рождения более 800 детей с инвалидизирующей патологией.

*Поступила 12.11.10.*

#### **DEVELOPMENT OF MEDICAL-AND-GENETIC SERVICE OF BELARUS**

*G. I. Lazyuk*

*The medical-and-genetic service of Belarus development is described in detail in the publication. The process of the service development may be conventionally divided into five periods: the period of sporadic studies of hereditary diseases; the period of the scientific and practical base formation for the medical-and-genetic service of the republic; yield on the union level and later on the international level; the nowadays period. The tasks of the medical-and-genetic service include the hereditary and congenital pathologies prevention, medical-and-genetic consulting the population, development and introduction of new methods for diagnosis, treatment and rehabilitation of patients having congenital and hereditary pathologies.*

**Key words:** medical-and-genetic service, congenital and hereditary pathologies, prevention, diagnosis.

## ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Журнал «Здравоохранение» публикует научные обзоры, лекции, проблемные статьи, результаты клинических и оригинальных исследований, случаи из практики, информацию о передовом отечественном и зарубежном опыте, информационно-рекламные материалы. Предпочтение отдается работам, освещющим приоритетные направления практического здравоохранения и медицинской науки. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

При направлении статьи в редакцию необходимо строго соблюдать следующие правила.

1. К статье с визой научного руководителя прилагается **направление** от учреждения, в котором выполнена работа (указывается, является статья **плановой, внеплановой** или фрагментом диссертационной работы), а также копии квитанций о подписке всех авторов статьи на журнал «Здравоохранение».

2. Статья предоставляется в **2 экземплярах** в отпечатанном виде шрифтом Times New Roman 14 кеглем через 1,5 интервала на одной стороне белой бумаги размером А4 с полями по 2 см с каждой стороны и **на электронном носителе**.

3. Объем оригинальных статей не должен превышать **12 страниц**, научных обзоров и лекций — **20**, остальных статей — **8 страниц**.

4. **Резюме** печатается на отдельной странице, оно должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме — не более 200—250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова», способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. В заголовке статьи указываются **инициалы и фамилии авторов, название статьи, учреждение**, из которого она вышла. Статью должны завизировать все авторы, указав **фамилии, имена и отчества**, домашние адреса (с индексом), **номера контактных телефонов**.

6. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру.

**Введение.** В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации (до 2 стр.).

**Материал и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), все методы исследований (включая статистические), применявшиеся в работе. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывается производитель и страна.

**Результаты и обсуждение.** Данные предоставляются в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не допускается повтор всех данных из таблиц и рисунков. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Необходимо подчеркнуть новизну результатов собственного исследования и, по возможности, сопоставить их с данными других исследователей. В обсуждение можно включать обоснованные рекомендации и краткое заключение (выводы).

7. Цифровой материал, как правило, предоставляется в виде **таблиц, помещающихся в вертикальном направлении листа**. Они должны иметь порядковый номер, название, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию.

8. Иллюстрации (фотографии, рисунки, чертежи и т. д.) представляются в 2 экземплярах (если нет электронного варианта), должны иметь **порядковый номер, наименование**, содержать объяснение **всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений, сведения об увеличении, методе окраски или импрегнации материала**. Данные рисунок не должны повторять данные таблиц. Качество иллюстраций должно обеспечивать их четкое воспроизведение, фотографии должны быть контрастными, черно-белыми, на глянцевой бумаге. На обороте каждой иллюстрации ставится порядковый номер, фамилия автора и пометка «верх».

9. Электронный вариант фотографий и рисунков должен быть выполнен в формате **.jpg** (показатель качества не ниже 8), **.tif** (без сжатия, 300 dpi), диаграммы и графики — в формате **.doc** или **.xls** (программа Excel). В диаграммах и графиках должны быть четко подписаны оси и значения данных. Наличие таблицы данных, по которым строится график или диаграмма, обязательно. Черно-белые полутонаовые изображения должны быть сохранены как grayscale. Носители: дискеты, CD-диски.

Дополнительно предоставляется **возможность опубликования иллюстраций к статье в виде цветных вкладок**.

10. Библиография (список литературы) печатается через 1,5 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в **порядке цитирования** (ссылок на них в тексте). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги; в) выходные данные (город, год). При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются 3 первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе — «et al.»). Помимо авторов книг следует указать редакторов или составителей. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы главы, название книги после двойного косяка и выходные данные.

11. **За правильность данных, приведенных в тексте статьи, ответственность несут авторы.**

12. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи.

13. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

14. Статьи рекламного характера, а также посвященные юбилейным и памятным датам, отчеты о конференциях и съездах публикуются после предварительной оплаты. Статьи авторов, не являющихся подписчиками журнала, печатаются на платной основе, если статья не заказана редакцией.

Рукописи, не соответствующие указанным требованиям, не рассматриваются. Работы, не принятые к печати, авторам не возвращаются.

---

©«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 27.12.2010.  
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.  
Физ. печ. л. 10,0+0,75 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.  
Уч.-изд. л. 12,4. Тираж                   экз. Зак. 3282

**Адрес редакции:** 220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: 226-21-66, 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mail.gov.by

Республиканская унитарная 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.