



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№11/2010

Главный редактор  
Ю. К. АБАЕВ

**Редакционная коллегия:**

БАРКОВСКИЙ Е. В.  
БРОНОВЕЦ И. Н.  
ВАСИЛЕВСКИЙ И. В.  
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.  
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.  
ГРИГОРЬЕВА Г. Ф.  
ЖАРКО В. И.  
ЗАЛУЦКИЙ И. В.  
КЕВРА М. К.  
КАРПОВ И. А.  
КАЧАН В. И.  
КУБАРКО А. И.  
ЛОБКО П. И.  
МАНАК Н. А.  
РИМЖА М. И.  
СМЫЧЕК В. Б.  
СОРОКА Н. Ф.  
ТЕРНОВ В. И.  
ТИТОВ Л. П.  
УЛАЩИК В. С. (зам. гл. редактора)  
УСС А. Л.  
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)  
ЕПИФАНОВ И. В. (Гродно)  
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)  
ХОДЖАЕВ В. А. (Минск)  
ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)  
ШРУБОВ В. И. (Могилев)



**Дорогие коллеги!**

Среди множества грозных болезней рак занимает особое место. Диагностировать его на ранних стадиях практически невозможно. У него нет начальных патогномичных признаков, а первичные клинические проявления не дают оснований для беспокойства. В отличие от сердечно-сосудистых заболеваний, лидирующих в структуре смертности, рак не дает обострений и от него не умирают внезапно. Здесь и кроется опасность: вовремя его не уловить, но будучи обнаруженным, он уже не является ранним, скорее – «своевременным», и то с большой натяжкой.

Больных раком становится все больше и здоровый образ жизни не ограждает и не застрахует от этого коварного недуга. Ежегодно в Беларуси увеличивается число новых случаев злокачественных опухолей, в 2009 г. их зарегистрировано 41194. Рак легких и предстательной железы превалирует у мужчин, рак молочной железы, тела матки, кожи – у женщин. Растет смертность от рака прямой кишки, молочной железы, тела матки, предстательной железы, лимфатической и кроветворной ткани. И хотя наблюдается рост частоты выявления онкологических заболеваний на I–II стадиях, количество запущенных случаев сохраняется на высоком уровне.

Коллегия Министерства здравоохранения 30 июля 2010 г. приняла постановление № 11.3 «О состоянии и организации онкологической помощи населению Республики Беларусь и перспективах ее развития», где наряду с достижениями отмечен низкий уровень онкологической грамотности врачей общей лечебной сети.

Еще в начале XX века классики отечественной онкологии призывали быть бдительными, при наличии любых симптомов, не вписывающихся в схемы привычных болезненных состояний, учили видеть, прежде всего, проявления рака. Они считали – пусть лучше опухоль не будет обнаружена, нежели пропущена.

Диагноз злокачественной опухоли не фатален при непременном соблюдении двух условий: ранней диагностики и правильного лечения. При начальных стадиях 5-летняя выживаемость больных с опухолями основных локализаций составляет 80–90%. При III стадии количество излеченных пациентов снижается до 50%. При этом речь идет о многоэтапном сложном комплексном и комбинированном лечении и к тому же дорогостоящем.

В 50-х годах прошлого столетия Американское противораковое общество (American Cancer Society) сформулировало семь сигналов опасности, каждый из которых должен заставить обратить внимание на возможность наличия рака: 1) необычное кровотечение и/или какие-либо выделения; 2) уплотнение и/или утолщение в молочной железе или где-либо на теле; 3) длительно незаживающая язва; 4) нарушение опорожнения кишечника и/или мочевого пузыря; 5) охриплость голоса и/или длительный кашель; 6) расстройства пищеварения и/или трудности при глотании; 7) изменения в бородавке или родинке. При обнаружении хотя бы одного из этих признаков следовало принимать адекватное решение в течение двух недель, не более. Данные рекомендации сохраняют свою актуальность и по сей день – ведь это так просто!

В западных странах широко применяется скрининг доклинических форм злокачественных опухолей. К сожалению, данный метод не получил распространения в нашей стране: это требует больших финансовых вложений, да и организаторы здравоохранения проявляют косность. Но разве те средства соизмеримы с затратами на дорогостоящее лечение больных в поздней стадии заболевания?

Если благоприятные результаты лечения зависят от ранней диагностики, следует побуждать население своевременно обращаться к врачу. Правда, бытующее мнение о фатальности онкологических заболеваний этому не способствует. Мы можем разорвать замкнутый круг: общаясь с людьми, не стоит их пугать, наоборот, нужно разъяснять преимущества своевременного распознавания заболевания. Люди нуждаются в понятных им словах, чтобы встретить заболевание не с ужасом, а с пониманием. Привить чувство ответственности за свое здоровье куда более действенно, нежели громогласно ратовать за здоровый образ жизни.

Незаменима поддержка средств массовой информации – эффективность печатного и вербального слова неоспорима. Нет ничего красноречивее статьи о человеке, сумевшем побороть болезнь, или сюжета, когда известные люди своим примером подтверждают краеугольную истину – чем раньше обнаружен рак, тем легче его лечить и лучше прогноз. Если невозможно предотвратить рак, необходимо менять отношение к нему: болезнь – не приговор, человек в любом случае остается полноценной личностью. Конструктивная информация позволит обществу быть осведомленным о злокачественных опухолях настолько, чтобы никто не откладывал визит к врачу, а известие о диагнозе принимал с мыслью уверенного согласия на предлагаемый объем лечения. Полезными оказались бы публичные выступления профессионалов.

Журнал «Здравоохранение» готов предоставить онкологам возможность опубликовать на своих страницах цикл лекций для врачей общей лечебной сети. Ждем ваших статей и пожеланий (e-mail: [zdrav@tut.by](mailto:zdrav@tut.by)).

С уважением

Ю. К. Абаев

## Клиническая медицина

- Кузьмич Е. А., Змачинский В. А., Миланович Н. Ф., Новоселова Н. А.** Влияние гемопоэтических ростовых факторов на токсичность режимов высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток ..... 5
- Почепень О. Н.** Гормональная регуляция метаболического ответа на тяжелую термическую травму ..... 9

## Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Ханенко О. Н., Римжа М. И., Левшина Н. Н.** Видовой состав микроорганизмов, изолированных из ожоговых ран у детей ..... 16
- Мишаева Н. П., Протас И. И., Щерба В. В.** Гранулоцитарный анаплазмоз человека в Республике Беларусь ... 19
- Князева О. Р., Верещако Н. С., Семенов С. Ф.** Зараженность иксодовых клещей возбудителем клещевого боррелиоза в Республике Беларусь за 2005—2009 гг. .... 22
- Виринская А. С., Гудков В. Г., Дорогова С. В.** Изучение эффективности отечественной тест-системы для лабораторной диагностики ротавирусной инфекции ..... 24
- Гудков В. Г., Виринская А. С., Плотникова К. Ю., Бискина Н. М., Новацкая Ю. В., Мальякко Д. В., Ключарева А. А., Карпук Г. В., Ключко Н. Л.** Ротавирусная инфекция в Республике Беларусь: характеристика эпидемического процесса, оценка бремени заболевания и структура G-P-популяции возбудителя ..... 28

## Лекции и обзоры

- Броновец И. Н.** Микрофлора желудочно-кишечного тракта .. 34
- Улащик В. С.** Ученые НАН Беларуси — медицине ..... 40

## Обмен опытом

- Дудчик Н. В., Щербинская И. П., Трейлиб В. В., Янецкая С. А., Будкина Е. А., Шедикова О. Е.** Оценка цитотоксического действия солей свинца с использованием ферментных тест-систем ..... 45
- Жаврид Э. А., Ермаков Н. Б., Журавкин И. Н., Чалов В. Н.** Применение фторофура в лечении больных метастатическим колоректальным раком ..... 49

## В помощь практическому врачу

- Гирса В. Н., Немцов Л. М., Конорев М. Р.** Клинико-эхографическая диагностика билиарного сладжа ..... 55
- Меркулова Е. П., Терехова Т. В.** Вентиляционная функция слуховой трубы у лиц с различной формой ее глоточного отверстия ..... 60

## Срочные публикации

- Лукьянов А. М., Яромиш В. И.** Перспективы применения авелокса в терапии урогенитального хламидиоза ..... 63

## История медицины

- Абаев Ю. К.** Естественно-научный материализм Н. И. Пирогова ..... 70

## Юбилеи

- Елена Алексеевна Холодова (к 80-летию со дня рождения) .... 78
- Василий Иванович Аверин (к 60-летию со дня рождения) ..... 79

## Некролог

- Памяти Анатолия Сергеевича Леонтьюка ..... 80

## Clinical Medicine

- Kuzmich E. A., Zmachinsky V. A., Milanovich N. F., Novosyolova N. A.** Effect of hematopoietic growth factors on toxicity of high-dose chemotherapy regime combined with autologous hematopoietic stem-cells transplantation
- Pochepen O. N.** Hormonal regulation of metabolic response to severe thermal trauma

## Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Khanenko O. N., Rimzha M. I., Levshina N.N.** Microorganisms species isolated from children's thermal wounds
- Mishaeva N. P., Proras I. I., Shcherba V. V.** Granulocytic anaplasmosis of humans in the Republic of Belarus
- Knyazeva O. R., Vereshchako N. S., Semenov S. F.** Ixodiodea infection with tick borreliosis in the Republic of Belarus in 2005—2009
- Virinskaya A. S., Gudkov V. G., Dorogova S. V.** Studying efficiency of national test-system for rotavirus infection laboratory diagnosis
- Gudkov V. G., Virinskaya A. S., Plotnikova K. Yu., Biskina N. M., Novatskaya Yu. V., Malyavko D. V., Klyucharyova A. A., Karpuk G. V., Klyuiko N. L.** Rotavirus infection in the Republic of Belarus: epidemic process characteristics, disease burden evaluation and pathogenic agent population G-P structure

## Lectures and Reviews

- Bronovets I. N.** Gastrointestinal tract microflora
- Ulashchik V. S.** Scientists of NAS of Belarus for medicine

## Sharing Experience

- Dudchik N. V., Shcherbinskaya I. P., Treilib V. V., Yanetskaya S. A., Budkina E. A., Shedikova O. E.** Assessment of lead salts cytotoxic effect using enzyme test-systems

- Zhavrid E. A., Ermakov N. B., Zhuravkin I. N., Tchalov V. N.** Experience of Ftorafur administration in treating patients suffering from metastatic colorectal carcinoma

## Help to Practitioner

- Girsa V. N., Nemtsov L. M., Konorev M. R.** Clinico-sonographic diagnosis of biliary sludge
- Merkulova E. P., Terekhova T. V.** Ventilation function of auditory tube in persons with various forms of pharyngeal opening

## Urgent Publications

- Lukyanov A. M., Yaromich V. I.** Perspectives for applying Avelox for urogenital chlamydiosis therapy

## History of Medicine

- Abaev Yu. K. N. I.** Pirogov's natural and scientific materialism

## Anniversaries

- Elena Alekseevna Kholodova (to the 80-th anniversary)
- Vasily Ivanovich Averin (to the 60-th anniversary)

## Obituary

- In commemoration of Anatoly Sergeevich Leontyuk

---

---

## **ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РЕКЛАМОДАТЕЛЕЙ**

В связи с изменением формата журнала с января 2011 г. редакция информирует рекламодателей об **изменениях требований к материалам**, предоставляемым для публикации:

— рекламный модуль и логотипы фирм принимаются на следующих электронных носителях: дискеты, CD-диски, устройства, поддерживающие USB;

— распечатка передаваемых файлов обязательна;

— макет рекламы подписывается представителем фирмы-заказчика;

— файлы изготавливаются в формате **.tif** (без сжатия, 300 dpi), **.eps**, **.cdr** (CorelDraw12, шрифты в кривых), **.ai**, **.ps**;

— размер готового рекламного материала должен соответствовать **формату**:

**до обреза — 205×295 мм, после обреза — 200×285 мм.** Текст не должен располагаться ближе 1 см от края листа (после обреза);

— для получения строго определенного цвета в рекламе необходимо предоставлять **раскладку цвета СМУК**;

— рекламные модули и текст статьи предоставляется в редакцию **за 1—1,5 месяца до предполагаемой публикации.**

*При несоблюдении вышеизложенных требований редакция за качество напечатанных материалов ответственности не несет.*

## **ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ**

В связи с изменением формата журнала с января 2011 г. редакция информирует авторов об **изменениях в правилах**, предъявляемых к статьям.

Пункты правил 1—8 остаются без изменений (см. № 2, 2009 г., № 8, 2010 г.).

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 полутоновые изображения должны быть сохранены как grayscale. Носители: дискеты, CD-диски.

Дополнительно предоставляется возможность опубликования **иллюстраций к статье в виде цветных вкладок.**

*С подробной информацией можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)  
или по телефону в редакции 226-21-66.*

---

---

©“Здравоохранение”, 2010  
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 22.10.2010.  
Формат 60×84 1/8. Офсетная печать.  
Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.  
Уч.-изд. л. 12,8. Тираж 2122 экз. Зак. 2720

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28  
Телефоны: 226-21-66, 226-21-48  
E-mail: [zdrav@tut.by](mailto:zdrav@tut.by)  
[zdravmag@mailgov.by](mailto:zdravmag@mailgov.by)

Республиканское унитарное предприятие  
“Издательство “Белорусский Дом печати”  
ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.  
Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

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



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

## ВЛИЯНИЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ НА ТОКСИЧНОСТЬ РЕЖИМОВ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

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

**Цель исследования.** Изучить влияние гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и эритропоэтина (ЭПО) на токсичность высокодозной химиотерапии (ВХТ) у больных различными гематологическими заболеваниями, раком молочной железы, рассеянным склерозом, у которых была проведена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

**Материал и методы.** В исследование включено 189 больных, у которых проведена ВХТ с аутологичной трансплантацией ГСК. Пациенты были разделены на 3 группы: пациенты 1-й группы (контрольная) не получали гемопоэтических ростовых факторов (ГРФ); во 2-й группе для ускорения восстановления кроветворения в ранний посттрансплантационный период назначали ЭПО в сочетании с Г-КСФ; в 3-й группе пациенты получали Г-КСФ в виде монотерапии.

**Результаты.** Применение ЭПО в сочетании с Г-КСФ после ВХТ и трансплантации аутологичных ГСК приводило к снижению негематологической токсичности (гепатотоксичность, тошнота, рвота) по сравнению с таковой в группе лиц, получавших Г-КСФ в виде монотерапии или не получавших ее. Сроки восстановления уровней лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови были также короче у пациентов с фебрильной нейтропенией при лечении данным методом.

**Ключевые слова:** гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, высокодозная химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гематологические заболевания, рак молочной железы, рассеянный склероз.

В настоящее время высокодозная химиотерапия (ВХТ) с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) применяется для лечения лейкозов, лимфопролиферативных заболеваний, солидных опухолей и ряда неопухолевых болезней. При неблагоприятных формах острого миелобластного и лимфобластного лейкоза, хронических миелопрولیферативных заболеваниях, миелодиспластическом синдроме, злокачественных лимфомах, герминальных опухолях ВХТ с трансплантацией ГСК в настоящее время является стандартом терапии. По данным Европейской группы трансплантации клеток крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation — EBMT) число участников Европейского регистра трансплантации ГСК возросло со 142 в

1990 г. до 622 в 2006 г., а количество ежегодных трансплантаций — с 4 234 до 25 050 [1].

Высокая токсичность режимов ВХТ ограничивает широкое применение данного метода лечения и обуславливает высокий процент ассоциированной с трансплантацией летальности. Основными проявлениями токсичности ВХТ в ранний посттрансплантационный период являются миелоабляция, мукозит, повреждение эндотелия печеночных синусоидов, ассоциированное с трансплантацией повреждение легких, инфекция, почечная недостаточность и др. Летальность, обусловленная токсичностью ВХТ при аутологичных трансплантациях, может достигать до 20% [2].

Одним из способов снижения токсичности, ассоциированной с ВХТ, является применение гемопоэтических ростовых факторов (ГРФ). Наиболее часто при лечении методом ВХТ с трансплантацией ГСК используют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и эритропоэтин (ЭПО). Как было показано в ряде клинических исследований, применение Г-КСФ и ГМ-КСФ после проведения ВХТ позволяет добиться укорочения периода панцитопении и тем самым добиться снижения гематологической токсичности химиотерапии. Имеются данные об улучшении состояния больных с онкопатологией при применении ЭПО [3]. Вопрос об оптимальных режимах при использовании ГРФ и оценке эффективности снижения токсичности ВХТ с помощью ГРФ остается открытым.

В данной работе изучено влияние Г-КСФ и ЭПО на токсичность ВХТ у больных с различными гематологическими заболеваниями, раком молочной железы, рассеянным склерозом, которым была проведена трансплантация аутологичных ГСК.

### Материал и методы

В исследование включено 189 больных, которым в 1994—2006 г. в Белорусском республиканском центре гематологии и клеточных биотехнологий провели лечение методом ВХТ с аутологичной трансплантацией ГСК. Все пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты 1-й группы (контрольная) не получали ГРФ, 2-й — для ускорения восстановления кроветворения в ранний посттрансплантационный период назначали ЭПО в сочетании с Г-КСФ, в 3-й группе пациенты получали Г-КСФ в виде монотерапии.

Данные о пациентах приведены в табл. 1.

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

Стандартная химиотерапия (СХТ) по поводу ОМЛ включала курсы химиотерапии (цитарабин, даунорубин-

Таблица 1

## Характеристика пациентов

| Группа      | n  | Пол  |      | Возраст, лет  | Диагноз  |
|-------------|----|------|------|---------------|--|
|             |    | муж. | жен. |               |  |
| Контрольная | 90 | 34   | 56   | 36<br>(10—55) | ЛГМ (n=44)<br>ММ (n=6)<br>НХЛ (n=7)<br>РМЖ (n=30)<br>РС (n=3)                          |
| 2-я         | 43 | 16   | 27   | 32<br>(18—53) | ЛХ (n=28)<br>ММ (n=4)<br>НХЛ (n=2)<br>ОЛЛ (n=1)<br>ОМЛ (n=3)<br>РМЖ (n=4)<br>РС (n=1)  |
| 3-я         | 56 | 17   | 39   | 39<br>(19—54) | ЛХ (n=16)<br>ММ (n=5)<br>НХЛ (n=3)<br>ОЛЛ (n=1)<br>ОМЛ (n=1)<br>РМЖ (n=27)<br>РС (n=3) |

Примечание. ЛГМ — лимфогрануломатоз, ММ — множественная миелома, НХЛ — неходжкинская лимфома, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, РМЖ — рак молочной железы, РС — рассеянный склероз.

цин) по схеме «7+3» и «5+2». Химиотерапию при ОЛЛ проводили по протоколу CALGB в стандартных дозах.

В качестве СХТ больные ММ получили 3 курса по схеме VAD (винкристин, адриамицин, дексаметазон).

Предварительную циторедуктивную терапию при лимфоме Ходжкина и НХЛ начинали с курса dexaBEAM (дексаметазон, кармустин, мелфалан, цитарабин, этопозид). Затем в зависимости от достигнутого эффекта повторяли курс dexaBEAM или проводили курс DNAP (дексаметазон, цисплатин, цитарабин).

Перед проведением ВХТ больные РМЖ получили 3 курса по схеме FEC (фторурацил, эпирубицин, 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. Коллекцию аутологичных СКК начинали при уровне лимфоцитов CD34+ (20—40)·10<sup>6</sup>/л в периферической крови или при уровне лейкоцитов периферической крови более 5·10<sup>9</sup>/л.

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

ВХТ при ОМЛ проводили по схеме: бусульфан 16 мг/кг, циклофосфан 120 мг/кг, вепезид 20 мг/кг.

При ОЛЛ ВХТ проводили по схеме: TOT (12 Су) + циклофосфан 120 мг/кг.

При ММ в качестве режима кондиционирования использовали мелфалан в дозе 140 или 200 мг/м<sup>2</sup>.

Лечение при лимфоме Ходжкина и НХЛ проводили по 2 схемам: 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 ци-

тарабина и этопозиды были увеличены в 2 раза, то есть 1600 мг/м<sup>2</sup>.

У больных РМЖ применяли следующие схемы ВХТ: СМА (митоксантрон 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>, платамин 165 мг/м<sup>2</sup>).

Пациентам с РС назначали 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.

**Терапия ГРФ.** Больные во 2-й группе получали ЭПО (рекормон, «Roche») в дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно и Г-КСФ (нейпоген, «Roche») по 300 мкг ежедневно подкожно в период с дня +1 после трансплантации до восстановления показателей гемопоза. У всех больных, получивших ЭПО, контролировали уровень в сыворотке железа, ферритина, содержание витамина В<sub>12</sub>. При выявлении отклонений выше перечисленных показателей проводили необходимую медикаментозную коррекцию. Больные в 3-й группе получали Г-КСФ (нейпоген, «Roche») по 300 мкг ежедневно подкожно в период с дня +1 после трансплантации до восстановления показателей гемопоза.

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

Токсичность ВХТ оценивали по степени выраженности (от I до IV степени тяжести согласно критериям ВОЗ) в день 0 (день трансплантации ГСК), а также после трансплантации в дни +7 и +14, то есть в период наиболее выраженной постцитостатической миелосупрессии.

Для сравнения эффективности восстановления показателей периферической крови в исследуемых группах использовали однофакторный и многофакторный дисперсный анализ.

## Результаты и обсуждение

При изучении влияния ГРФ на проявления негематологической токсичности у пациентов после проведения ВХТ и трансплантации аутологичных ГСК было установлено, что в 1-й группе пациентов проявления гепатоток-

Таблица 2

## Проявления негематологической токсичности у пациентов, получавших и не получавших ГРФ, после трансплантации аутологичных ГСК

| Вид токсичности      | Степень токсичности |            |
|----------------------|---------------------|------------|
|                      | 1-я группа          | 2-я группа |
| Мукозит              | 0,8±1,2             | 1,7±9,7    |
| Тошнота/рвота        | 1,13±1,1            | 0,9±1,04   |
| Диарея               | 0,3±0,65            | 0,5±0,7    |
| Кардиотоксичность    | 0,16±0,4            | 0,17±0,6   |
| Гепатотоксичность    | 0,24±0,5            | 0,1±0,36*  |
| Нефротоксичность     | 0,18±0,47           | 0,12±0,35  |
| Легочная токсичность | 0,03±0,3            | 0,06±0,47  |
| Нейротоксичность     | 0,01±0,15           | 0,09±0,5   |

\* Здесь и в табл. 3—7 достоверность различия показателей, P&lt;0,05.

Таблица 3

**Проявления негематологической токсичности III—IV степени тяжести у пациентов, получавших и не получавших ГРФ, после трансплантации аутологичных ГСК**

| Вид токсичности      | Токсичность III—IV степени тяжести, n (%) |            |
|----------------------|---|------------|
|                      | 1-я группа                                | 2-я группа |
| Мукозит              | 13 (14,4)                                 | 4 (9,3)    |
| Тошнота/рвота        | 12 (13,3)                                 | 6 (13,9)   |
| Диарея               | 1 (1,1)                                   | 2 (4,6)    |
| Кардиотоксичность    | 0   | 1 (2,3)    |
| Гепатотоксичность    | 0   | 0          |
| Нефротоксичность     | 1 (1,1)                                   | 0          |
| Легочная токсичность | 1 (1,1)                                   | 1 (2,3)    |
| Нейротоксичность     | 0   | 2 (4,6)    |

сичности были достоверно менее выражены, чем в группе пациентов, не получавших в данный период времени ГРФ (табл. 2). При сравнении проявлений токсичности III—IV степени тяжести достоверных различий в рассматриваемых группах найдено не было (табл. 3).

При анализе проявлений негематологической токсичности у больных, получавших ГРФ после трансплантации аутологичных ГСК, были получены данные о достоверно меньших проявлениях тошноты и рвоты во 2-й группе пациентов (табл. 4). При сравнении проявлений токсичности III—IV степени тяжести достоверных различий между рассматриваемыми группами найдено не было (табл. 5).

Исследование влияния ГРФ на гематологическую токсичность у больных с развившейся в посттрансплантационный период фебрильной нейтропенией показало, что назначение сочетания ЭПО+Г-КСФ ускорило время восстановления уровня лейкоцитов и нейтрофилов по сравнению с таковым в 1-й группе больных, а также в 3-й группе (табл. 6, 7).

Таблица 4

**Проявления негематологической токсичности у пациентов, получавших ГРФ, после трансплантации аутологичных ГСК**

| Вид токсичности      | Степень токсичности |            |
|----------------------|---------------------|------------|
|                      | 2-я группа          | 3-я группа |
| Мукозит              | 1,69±9,7            | 0,8±1,0    |
| Тошнота/рвота        | 0,94±1,04*          | 1,2±1,1    |
| Диарея               | 0,5±0,7             | 0,29±0,5   |
| Кардиотоксичность    | 0,17±0,6            | 0,16±0,4   |
| Гепатотоксичность    | 0,1±0,36            | 0,1±0,36   |
| Нефротоксичность     | 0,12±0,35           | 0,16±0,42  |
| Легочная токсичность | 0,06±0,47           | 0          |
| Нейротоксичность     | 0,09±0,5            | 0,01±0,16  |

Таблица 5

**Проявления негематологической токсичности III—IV степени тяжести у пациентов, получавших ГРФ, после трансплантации аутологичных ГСК**

| Вид токсичности      | Токсичность III—IV степени тяжести, n (%) |            |
|----------------------|---|------------|
|                      | 2-я группа                                | 3-я группа |
| Мукозит              | 4 (9,3)                                   | 4 (7,2)    |
| Тошнота/рвота        | 6 (13,9)                                  | 13 (23,2)  |
| Диарея               | 2 (4,6)                                   | 0          |
| Кардиотоксичность    | 1 (2,3)                                   | 0          |
| Гепатотоксичность    | 0   | 0          |
| Нефротоксичность     | 0   | 0          |
| Легочная токсичность | 1 (2,3)                                   | 0          |
| Нейротоксичность     | 2 (4,6)                                   | 0          |

Эритропоэтин является гемопоэтическим гормоном, ответственным за пролиферацию, дифференцировку и угнетение апоптоза в чувствительных к нему клетках кроветворной ткани благодаря имеющимся на их мембране рецепторам эритропоэтина. Основным стимулом, активирующим продукцию эритропоэтина клетками почек, является снижение содержания кислорода в

Таблица 6

**Восстановление показателей периферической крови у больных с фебрильной нейтропенией, получавших и не получавших ГРФ**

| Показатель                           | День восстановления показателя |          |          |            |          |          |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------|----------|------------|----------|----------|
|                                      | 1-я группа                     |          |          | 2-я группа |          |          |
|                                      | T0                             | T1       | T2       | T0         | T1       | T2       |
| Hb > 90 г/л                          | 10,4±6,4                       | 11,1±7,6 | 16,7±7,0 | 7,8±4,8    | 9,7±3,4  | 8,5±3,5  |
| Эритроциты > 3,0·10 <sup>12</sup> /л | 9,3±6,8                        | 11,0±5,5 | 14,3±7,7 | 7,9±4,5    | 6,0±3,5  | 13,5±9,2 |
| Лейкоциты > 1,0·10 <sup>9</sup> /л   | 11,9±2,9                       | 12,2±3,4 | 14,2±2,8 | 9,3±1,3*   | 9,0±0,8* | 11,5±0,7 |
| Нейтрофилы > 0,5·10 <sup>9</sup> /л  | 12,9±3,6                       | 13,2±3,8 | 13,9±2,8 | 9,2±1,4*   | 9,7±1,7* | 11,0±0   |
| Тромбоциты > 20,0·10 <sup>9</sup> /л | 8,9±5,3                        | 8,7±4,5  | 7,9±4,7  | 7,1±3,6    | 8,7±3,1  | 12,0±5,6 |

Примечание. Здесь и в табл. 7 T0 — лихорадка < 5 дней; T1 — лихорадка от 5 до 10 дней; T2 — лихорадка > 10 дней.

Таблица 7

**Восстановление показателей периферической крови у больных с фебрильной нейтропенией, получавших ГРФ**

| Показатель                           | День восстановления показателя |          |          |            |         |          |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------|----------|------------|---------|----------|
|                                      | 3-я группа                     |          |          | 2-я группа |         |          |
|                                      | T0                             | T1       | T2       | T0         | T1      | T2       |
| Hb > 90 г/л                          | 8,7±5,2                        | 12,0±3,5 | 9,5±3,5  | 7,5±4,7    | 9,8±3,4 | 8,5±3,5  |
| Эритроциты > 3,0·10 <sup>12</sup> /л | 7,0±4,3                        | 9,4±5,7  | 10,0±2,0 | 7,3±4,5    | 6,0±3,5 | 7,0      |
| Лейкоциты > 1,0·10 <sup>9</sup> /л   | 10,2±1,5                       | 10,7±1,8 | 9,6±1,2  | 9,3±1,3    | 9,0±0,8 | 11,5±0,7 |
| Нейтрофилы > 0,5·10 <sup>9</sup> /л  | 10,8±2,3                       | 11,6±2,4 | 10,0±1,7 | 9,3±1,4*   | 9,7±1,7 | 11,0±0   |
| Тромбоциты > 20,0·10 <sup>9</sup> /л | 7,5±4,4                        | 7,2±4,9  | 12,0±2,6 | 7,0±3,6    | 8,7±3,1 | 12,0±5,6 |

этих клетках, стимулирующее в них формирование индуцируемого гипоксией фактора-1, ответственного за активацию синтеза эритропоэтиновой и-РНК и эритропоэтина [4]. Стимулом усиления продукции эритропоэтина и экспрессии его рецепторов в некроветворных тканях также является гипоксия, активирующая функцию индуцируемого гипоксией фактора-1, ответственного за активацию участков генома клеток, повышающих устойчивость клетки к гипоксии, включая ген эритропоэтина и его рецептора [4, 5]. Установлены стимулирующие эффекты эритропоэтина на гладкие мышцы артериальных и венозных сосудов, эндотелиальные клетки, кровеносные сосуды головного мозга, нервные клетки головного и спинного мозга, кардиомиоциты, эпителий легких, почечных канальцев. Чувствительность данных тканей к эритропоэтину объясняется способностью этих клеток к экспрессии как эритропоэтиновых рецепторов, так и гена эритропоэтина и к синтезу некоторыми клетками из этих тканей эритропоэтина (например, в клетках ткани головного мозга, эпителии шейки матки, глазного яблока и др.), что обеспечивает ауто- и паракринный характер регуляции функции этих тканей эритропоэтином [5].

Данные эффекты эритропоэтина на негемопоэтические ткани реализуются в силу способности указанных тканей экспрессировать рецепторы эритропоэтина на мембранах их клеток. Активация эритропоэтином рецепторного комплекса, включающего рецептор эритропоэтина и субъединицу  $\beta\text{cR}$ , обеспечивает его протекторный эффект в отношении незритропоэтических тканей в условиях гипоксического либо токсического воздействия [6]. Таким образом, увеличение уровня эритропоэтина в плазме крови, вызванное разными формами гипоксии, повышает устойчивость к ней ткани головного мозга и миокарда, поддерживает тонус сосудов, ангиогенез, функции эндотелия, что оптимизирует работу системы транспорта кислорода, направленную на улучшение снабжения тканей кислородом.

В исследовании установлено снижение средней степени гепатотоксичности у пациентов, получивших в ранний посттрансплантационный период ЭПО в сочетании +Г-КСФ, по сравнению с таковой у пациентов, не получивших в данный период времени ГРФ. Также

было выявлено уменьшение проявлений тошноты и рвоты после получения ЭПО и Г-КСФ по сравнению с пациентами, получавшими только Г-КСФ. Кроме того, назначение ЭПО в сочетании с Г-КСФ у пациентов с фебрильной нейтропенией ускоряло время восстановления уровня лейкоцитов и нейтрофилов по сравнению с группой больных, не получивших ГРФ, и с группой больных, получивших только Г-КСФ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Hematopoietic Stem-Cell Transplantation — The EBMT Handbook*, 2008.
2. Copelan E. A. // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 354.— P. 1813—1826.
3. Abels R. I. et al. // *Acta haematol.*— 1992.— Vol. 87 (Suppl. 1).— P. 4—8.
4. Захаров Ю. М. // *Рос. физиологич. журн.*— 2005.— № 96.— С. 993—1004.
5. Захаров Ю. М. // *Рос. физиологич. журн.*— 2007.— № 6.— С. 592—608.
6. Brines M., Grasso G., Fiordaliso F., et al. // *PNAS.*— 2004.— Vol. 101.— P. 14907—14912.

Поступила 18.06.10.

### EFFECT OF HEMATOPOIETIC GROWTH FACTORS ON TOXICITY OF HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY REGIME COMBINED WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM-CELLS TRANSPLANTATION

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

**Objective.** To study granulocytic colony stimulating factor (G-CSF) and Erythropoietin (EPO) effects on toxicity of high-dose chemotherapy (HDC) regime in patients with various hematologic diseases, breast cancer, multiple sclerosis having been transplanted autologous hematopoietic stem-cells (HSC).

**Material and methods.** One hundred and eighty nine patients having undergone HDC and autologous HSC transplantation were included in the study. The patients were divided into 3 groups: the patients in group 1 (control) did not receive any hematopoietic growth factor (HGF); those in group 2 were prescribed EPO in combination with G-CSF during an early posttransplantation period for accelerating hematopoiesis; the subjects included in group 3 received monotherapy with G-CSF.

**Results.** Prescription of EPO in combination with G-CSF after HDC and autologous HSC transplantation resulted in the non-hematologic toxicity (hepatotoxicity, nausea, vomiting) reduction as compared with the group receiving G-CSF as monotherapy or not receiving any therapy at all. The terms of the peripheral blood leukocytes and neutrophils restoration were shorter in the group of patients with febrile neutropenia when they received a combined therapy.

**Key words:** granulocytic colony stimulating factor, Erythropoietin, high-dose chemotherapy, transplantation of hematopoietic stem-cells, hematologic diseases, breast cancer, multiple sclerosis.



О. Н. ПОЧЕПЕНЬ

## ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ТЯЖЕЛУЮ ТЕРМИЧЕСКУЮ ТРАВМУ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи Минска, Республиканский ожоговый центр, Минск

**Цель исследования.** Изучить гормональную регуляцию метаболического ответа на тяжелую термическую травму в зависимости от тяжести течения и исхода и определить их клинико-диагностические критерии.

**Материал и методы.** Обследовано 110 пострадавших с термическими поражениями на площади от 20 до 80% поверхности тела, в возрасте от 15 до 60 лет. Для оценки гормонального статуса определяли сывороточный уровень тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ); гормонов щитовидной железы — трийодтиронина ( $T_3$ ), тироксина ( $T_4$ ); поджелудочной железы — инсулина; надпочечников — кортизола; половых гормонов — тестостерона и прогестерона. Параметры гормонального статуса сопоставляли с основными клиническими и биохимическими показателями. Исследование проводили в первые 1—3, затем каждые 7 дней до перевода из ОИТР.

**Результаты.** Благоприятное, неосложненное течение СВР при термической травме характеризуется высокой интенсивностью ката- и анаболических процессов, обеспечиваемых адекватной нейроэндокринной регуляцией (высоким уровнем стрессорных и анаболических гормонов). Такой вариант эндокринно-метаболической регуляции расценивается как нормореактивный (адаптивный).

Трансформация синдрома системного воспалительного ответа в сепсис характеризуется значительным ростом стресс-гормонов, падением уровня инсулина, прогестерона и тестостерона. Клинически такие изменения коррелировали с катаболической направленностью метаболизма, гипердинамическим режимом кровообращения, положительным гидробалансом. Такой вариант гормональной регуляции метаболического ответа расценивается как гиперреактивный тип, обеспечивающий саногенную гиперреактивную адаптацию.

При неблагоприятном течении сепсиса в первые 14 сут гормональный ответ развивается по типу «гиперреактивности» (танатогенная гиперреактивная адаптация). Развитие СПОН на фоне длительного течения заболевания сопровождается гормональным дефицитом, что характеризуется как гипореактивность (танатогенная гипореактивная дизадаптация).

**Заключение.** Течение и исход постагрессивного периода при тяжелой термической травме определяется особенностями гормональной регуляции адаптационно-компенсаторных процессов.

**Ключевые слова:** тяжелая термическая травма, сепсис, ожоговый шок, гормональная регуляция, адаптация.

Для описания регуляторно-метаболического статуса в постагрессивный период в течение последних 70 лет широко используется понятие «стресс-ответа» [1]. Подавляющее большинство исследований, проведенных на модели ожоговых больных, описывают изменения гормонального статуса в острый период травмы (первые 3—7 дней) [2, 3]. Современные возможности интенсивной терапии, активная хирургическая тактика позволяют добиться положительного результата у больных с обширными глубокими ожогами. Характерной особенностью течения заболевания в этом случае яв-

ляется его длительность (более 50 сут) и повторяемость стресса (многократные оперативные вмешательства, микробная инвазия, боль). Многообразие клинических вариантов течения тяжелой термической травмы заставляет более детально изучить гормональную регуляцию метаболических процессов, определяющих тяжесть течения заболевания и последующий исход.

Цель исследования: изучить гормональную регуляцию метаболического ответа на тяжелую термическую травму в зависимости от тяжести течения и исхода и определить ее клинико-диагностические критерии.

### Материал и методы

Исследование проведено на базе ГКБСМП Минска в палате интенсивной терапии и реанимации (ПИТР) ожогового отделения в 2002—2007 гг. Обследовано 110 пострадавших с термическими поражениями на площади от 20 до 80% поверхности тела в возрасте от 15 до 60 лет без тяжелой сопутствующей патологии и 24 пациента с ограниченными ожогами (площадь до 10%), которые не нуждались в проведении интенсивной терапии.

При поступлении всех больных оценивали по шкале Simplified Acute Physiology Score (SAPS) [4, 5].

Для интегральной оценки тяжести травмы использовали индекс Франка (ИФ), который выражался в условных единицах [6]. При этом 1% поверхностного ожога соответствует 1 ЕД, а 1% глубокого ожога соответствует 3 ЕД. При поражении дыхательных путей прибавляли по 10, 20 и 30 усл. ед. в зависимости от тяжести ингаляционной травмы. Принято считать, что если ИФ меньше 30 ЕД — прогноз благоприятный, при 31—60 ЕД — относительно благоприятный, 61—90 ЕД — сомнительный, более 90 ЕД — неблагоприятный.

У всех обследованных регистрировали признаки системной воспалительной реакции (СВР) [7]. Диагноз сепсиса устанавливали на основании признаков СВР в сочетании с верификацией возбудителя патогенной флоры в крови [7, 8].

Для оценки гормонального статуса определяли сывороточный уровень тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ); гормонов щитовидной железы — трийодтиронина ( $T_3$ ), тироксина ( $T_4$ ); поджелудочной железы — инсулина; надпочечников — кортизола; половых гормонов — тестостерона (ТСТ) и прогестерона (ПГС). Параметры гормонального статуса сопоставляли с основными клиническими и биохимическими показателями. Всем больным круглосуточно проводили мониторинг основных параметров гемодинамики (артериальное давление, центральное венозное давление (ЦВД), почасовой диурез, частота сердечных сокращений (ЧСС), пульсоксиметрия), определяли основные биохимические показатели (протеинемия, мочевины плазмы, натриемия, калиемия, креатинин, гематокрит, гликемия, газовый состав крови), исследовали в динамике показатели гемостаза.

Базовая терапия включала инфузионную терапию, кардиотоническую терапию, парентеральное питание, заместительную терапию (гемо- и плазмотрансфузии).

Антибиотикотерапию проводили согласно антибиотикограмме. Длительность нахождения пациентов в ПИТР составила 7—85 сут. Хирургическое лечение проводили всем больным этой группы (некрэктомия, аутодермопластика). Наблюдения за пациентами осуществляли до полной стабилизации физиологического статуса.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Использованы непараметрические методы анализа. Различия между независимыми группами оценивали по критерию Манна—Уитни, между зависимыми группами — по критерию Вилкоксона.

### Результаты и обсуждение

Для решения поставленной задачи изучали динамику гормонально-метаболического ответа у больных с благоприятным и неблагоприятным исходом.

Ретроспективно, в зависимости от течения заболевания было выделено 2 группы больных с благоприятным исходом. В 1-й группе с благоприятным исходом СВР и не осложненным течением, у которых не была идентифицирована бактериемия (20 больных), ИФ составил 38,52 (32—55) ЕД, продолжительность пребывания в ПИТР — 10,38 (7—14) дня. Во 2-ю группу вошли больные с осложненным течением, которые перенесли сепсис (32 больных), ИФ составил 70 (50—77) ЕД, продолжительность лечения в ПИТР составила 45 (35—55) сут.

Гормонально-метаболические параметры, характерные для стресс-оптимума, были исследованы у 20 пациентов с ограниченными ожогами (площадь до 10%), которые не нуждались в проведении интенсивной терапии.

Исследование проводилось в 1-е, 7-е сутки, затем каждые 7 дней до перевода из ПИТР.

Адекватность нейро-эндокринной регуляции гомеостаза является важнейшим моментом в формировании структур, ответственных за долгосрочную адаптацию [9—12]. Благоприятно закончившийся острый период травмы, как правило, трансформируется в синдром системной воспалительной реакции (ССВР). Дальнейшее течение посттравматического периода (выздоровление, сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности — СПОН) зависит в основном от адекватности и своевременности лечения и от собственных адаптационно-компенсаторных возможностей организма.

Проведенное исследование показало, что стадии постагрессивного периода тяжелой термической травмы определяются особенностями гормональной регуляции функционально-метаболического ответа.

В острый период термической травмы (1, 2, 3-и сутки) уровень кортизола у больных с благоприятным течением составил 670,5 [640—760] нмоль/л и был ниже ( $P < 0,05$ ), чем у больных, у которых впоследствии развился сепсис — 766,2 [650—870] нмоль/л, однако он почти в 3 раза превышал норму —  $242,6 \pm 23,2$  нмоль/л (рис. 1). При оценке этого показателя у больных с локальными ожогами неожиданно было выявлено, что уровень корти-

зола в среднем составлял 687,7 [490—780] нмоль/л, или 250% от нормы. Такая динамика концентрации глюкокортикостероидов (ГКС) на фоне острого стресса является адаптивной и ее можно рассматривать как модель стресс-оптимума. Больные этой группы не нуждались в проведении инфузионной терапии, хотя у них отмечался незначительный рост гематокрита — до 0,45 [0,39—0,46], который был быстро купирован энтеральным введением жидкости.

Наши исследования согласуются с современным подходом к диагностике скрытой надпочечниковой недостаточности. На фоне теста на введение адренокортикотропного гормона (АКТГ) увеличение уровня кортизола менее чем на 9 мг/дл (248,5 нмоль/л) указывает на скрытую надпочечниковую недостаточность [13, 14]. У больных с благоприятным течением острый стресс (ожоговая травма) сопровождался ростом уровня кортизола в 1-е сутки с постепенным снижением по мере купирования процесса.

Установлено, что в острой фазе ожога (1-е сутки) стрессовое воздействие у больных с локальными ожогами и у больных с благоприятным течением не сопровождалось низким « $T_3$ -синдромом». Данный синдром представляет собой сочетание низкого уровня  $T_3$  с высоким уровнем ТТГ [15]. В проведенном исследовании наблюдалось динамическое снижение  $T_3$  ( $P < 0,05$ ) с одновременным ростом ТТГ ( $P < 0,01$ ). Выявленная отрицательная корреляция ( $r = -0,65$ ) между уровнем ГКС и  $T_4$  в первые 3-е суток подтверждает регуляторное тормозящее влияние ГКС на функцию щитовидной железы [16, 17]. Уровень анаболических гормонов (инсулин, тестостерон, прогестерон) не снижался по сравнению с таковым у здоровых лиц. Более того, отмечался рост прогестерона в первые 3-е суток почти в 2 раза ( $P < 0,001$ ) по отношению к норме. Возможно, это связано с неселективной активацией всего гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового звена в ранний постагрессивный период [18].

Известно, что срочная адаптация, реализующаяся путем формирования стресс-реакции, заключается в мобилизации энергетических ресурсов и их перераспределении в пользу функциональных систем, отве-

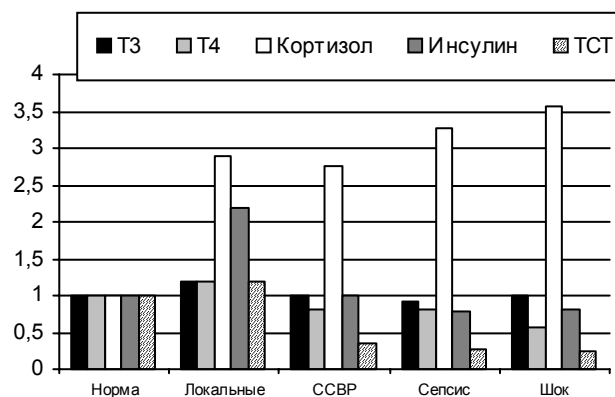


Рис. 1. Уровень основных адаптивных гормонов в 1-е сутки заболевания в зависимости от дальнейшего течения и исхода (здесь и на рис. 2, 3, 5, 6 и 8 значения показателей представлены в ед. по отношению к норме)

чающих за адаптацию [19, 20]. Данное положение иллюстрируется следующими клиническими и функциональными проявлениями адаптационно-компенсаторных процессов (рис. 2). Повышенный уровень соотношения кортизол/инсулин (2,9 в сторону увеличения кортизола) коррелировал ( $r=0,8$ ) с умеренной гипернатриемией — 148 [143—155] ммоль/л, гипергликемией — 8,0 [7,6—8,3] ммоль/л и лейкоцитозом. Однако уровень натриемии не превышал 150 ммоль/л, а максимальный уровень гликемии не превышал 8,1 ммоль/л. На фоне проводимой интенсивной терапии уже к концу 1-х суток оптимизировалось периферическое кровообращение и микроциркуляция (повысилась базальная температура тела, почасовой диурез увеличился до 50 мл/ч), САД составляло 111,1 [110—115] мм рт. ст., ЦВД 2—3 см вод. ст. На фоне перелитых 4,66 [3,2—6,8] л/сут растворов (рассчитанных по формуле Паркланда) в 1-е сутки было получено 1,29 [0,8—2,4] л мочи. Постепенная инверсия соотношения кортизол/инсулин в сторону увеличения инсулина с 180,6 [120—240] пкмоль/л до 560,8 [230—1280] пкмоль/л к 14-м суткам клинически проявлялась стабильной гемодинамикой и газообменом, устойчивой функцией ЖКТ, мочевыделительной системы на фоне умеренного положительного гидробаланса, умеренной гипертермией. Однако, несмотря на активацию анаболической регуляции, проявившуюся в повышении уровня инсулина ( $P<0,01$ ), тестостерона ( $P<0,005$ ), прогестерона ( $P<0,01$ ), сохранялась гипопроотеинемия 60 [52—67] г/л, гипоальбуминемия 26 [25—28] г/л, высокая концентрация мочевины в суточной моче — 760 [650—960] ммоль/сут, сохранялся лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг на фоне постепенного роста числа лимфоцитов. К 10—15-м суткам наблюдалось восстановление основных гомеостатических констант, больные были переведены в ожоговое отделение и не нуждались в проведении интенсивной терапии.

Таким образом, выявлено, что благоприятное, несложное течение СВР при термической травме характеризуется высокой интенсивностью ката- и анаболических процессов, обеспечиваемых адекватной нейроэндокринной регуляцией (высоким уровнем стрессор-

ных и анаболических гормонов). Такой вариант эндокринно-метаболической регуляции расценивается как нормореактивный (адаптивный).

В группе пациентов с сепсисом ожоги были более обширные ( $P<0,01$ ) по сравнению с группой с благоприятным течением, ИФ составлял 68,8 [45—77] ЕД. Течение СВР (4 признака) имело более выраженный характер, хотя различия по шкале SAPS были выявлены лишь на 10-е сутки.

Для больных с сепсисом уже в 1-е сутки было характерно высокое содержание кортизола в крови на фоне низкого уровня инсулина (рис. 3). Соотношение кортизол/инсулин у 3 больных достигало 11 (норма 0,5). Гиперкортизолемиа, вероятно, связана со стимулирующим влиянием катехоламинов, ангиотензина II, серотонина и вазоактивного интестинального пептида и медиаторов воспаления (IL-1, IL-2, TNF, IL-6) [21—23].

Клинически это проявлялось формированием патологической гипердинамии, положительным гидробалансом (задержка жидкости около 2—2,5 л в сут). Около 25% пациентов этой группы нуждались в респираторной поддержке во вспомогательном режиме. Также отмечались гипергликемия (более 8,0 ммоль/л), гипернатриемия, гипопроотеинемия (на фоне ежедневной инфузии парентеральных аминокислот).

К 14-м суткам у всех больных данной группы была идентифицирована бактериемия и 4 признака СВР. Трансформация ССВР в сепсис сопровождалась значительным ростом кортизола ( $P<0,001$ ) на фоне резкого снижения уровня инсулина ( $P<0,001$ ) и тестостерона. Уровень прогестерона, напротив, увеличился. Возможно, это связано с тем, что прогестерон является предшественником кортизола.

Такой тип регуляции расценен нами как гиперреактивный вариант регуляции. Наиболее показательным в плане прогноза оказался уровень инсулина. У больных, выживших впоследствии, высокий уровень кортизола ( $P<0,05$ ) сочетался с высоким ( $P<0,05$ ) уровнем инсулина. По мере купирования клинических проявлений сепсиса концентрация инсулина увеличивалась, что, возможно, связано с описанными противовоспалительными эффектами инсулина [24, 25].

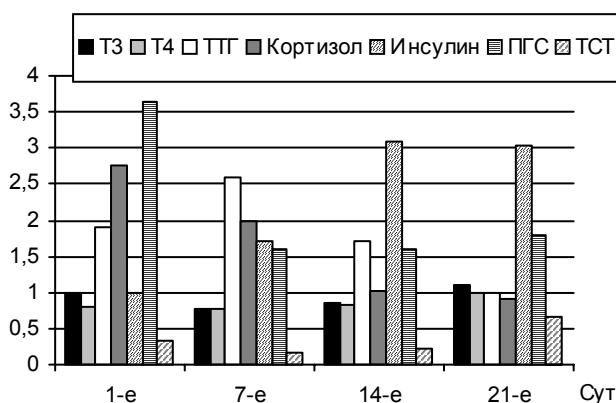


Рис. 2. Изменение уровня основных гормонов у больных с благоприятным, несложным течением СВР

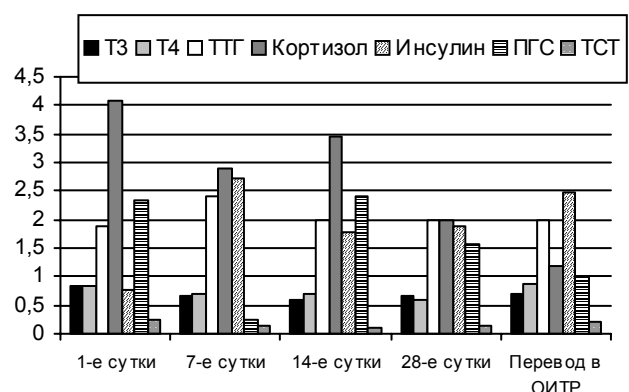


Рис. 3. Уровень основных гормонов в динамике у больных с благоприятным, осложненным течением (сепсис)

Метаболическими проявлениями данного варианта регуляции были гипергликемия (8,3—9,2 ммоль/л), гипопроteinемия (52—58 г/л), резкий рост концентрации мочевины в суточной моче (1100—1250 ммоль/сут) (рис. 4). Высокая интенсивность метаболических процессов сопровождалась периферическим шунтированием, артериализацией венозной крови ( $PvO_2$  65 [63—69] мм рт. ст.,  $SvO_2$  88 [85—92]%, гипокапнией ( $PaCO_2$  30,7 [28—32] мм рт. ст.). На этом фоне имела место тканевая гипоксия, что подтверждалось высоким уровнем лактата — 3,2 [2,1—4,2] ммоль/л, дефицитом бикарбоната ( $HCO_3^-$  16—19 ммоль/л, метаболическим ацидозом (BE -5,4—6,2 ммоль/л).

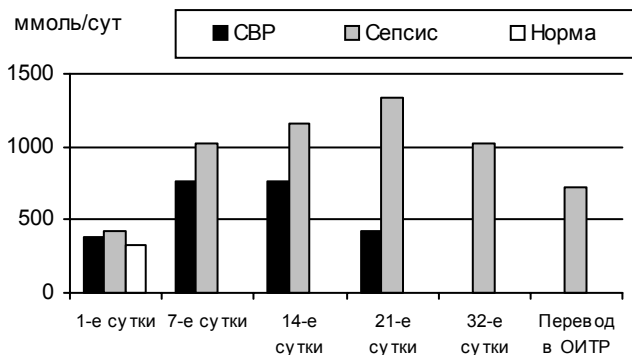


Рис. 4. Изменение содержания мочевины в суточной моче в зависимости от тяжести течения заболевания

Положительная динамика воспалительного процесса к 32-м суткам сопровождалась инверсией соотношения кортизол/инсулин, аналогичная таковым у больных 1-й группы к 14-м суткам. Клинически саногенные сдвиги характеризовались изменением гемодинамики в сторону компенсаторной гипердинамии, отказом от кардиотоников, респираторной поддержки, оптимизацией водно-электролитного баланса, нормонатриемией, нормогликемией.

При сравнении тиреоидной активности у больных с СВР и сепсисом наблюдали достоверное снижение как уровня  $T_3$ , так и  $T_4$  ( $P < 0,05$ ) к 14-м суткам и последующим восстановлением тиреоидной активности к моменту перевода из ОИТР. Большинство авторов связывают эутиреоидный синдром с активацией симпатoadrenalового звена и гиперкортицизмом на фоне сепсиса [17, 22]. В то же время к 32-м суткам у больных с сепсисом не выявлено связи между развившейся тиреоидной недостаточностью и уровнем ГКС.

Отмечена четкая периодизация гормональных изменений в зависимости от длительности заболевания. Если в сроке до 14 сут микробная инвазия сопровождается резким увеличением содержания кортизола, то после 32 сут, даже на фоне очень тяжелого состояния (12—15 баллов по SAPS), у части больных не наблюдалось увеличения уровня кортизола.

У больных с сепсисом после 21—25 сут отмечалось угнетение всего гормонального пула как катаболической направленности, так и анаболической. В этот период заболевания клинические признаки формирующей-

ся полиорганной недостаточности невозможно объяснить активацией стресс-гормонов (АКТГ, кортизол, адреналин,  $T_3$ ). Напротив, адекватный гормональный ответ на дополнительный стресс заключается в резкой активации стресс-гормонов, которые и формируют соответствующий метаболический ответ. По данным литературы, адекватный гормональный ответ на повторный стресс характеризуется массивным выбросом кортикостероидов, содержание которых достигает 800—1000 нмоль/л [26—28]. Уровень кортизола, составляющий 230—240 нмоль/л, на фоне разгара септических проявлений следует рассматривать как скрытую надпочечниковую недостаточность.

Для выявления закономерностей танатогенеза на фоне тяжелой термической травмы ретроспективно в зависимости от сроков умирания было выделено 3 группы. 1-ю группу составили 12 пациентов с ИФ 115,7 [90—160] ЕД, которые погибли в первые 3-е суток на фоне клиники ожогового шока. Во 2-ю группу вошли 16 пациентов с ИФ 58,3 [38—86] ЕД, погибших в сроке до 14 сут на фоне разгара СВР (у 12 была идентифицирована положительная гемокультура). В 3-ю группу вошли 10 пациентов с ИФ 48,3 [38—60] ЕД, умерших в поздние сроки — 58,3 [21—102] суток.

Полученные результаты позволяют утверждать, что гормональная регуляция метаболического ответа различна и зависит от сроков умирания.

Так, у пациентов, погибших в первые 3-е суток, уровень кортизола в 1-е сутки (780—980 нмоль/л) был выше, чем у больных с благоприятным течением ( $P < 0,05$ ), однако достоверно не различался по сравнению с больными, впоследствии имевшими сепсис (рис. 5). Аналогичная закономерность прослеживалась и при анализе изменений содержания тиреоидных гормонов. Однако уже ко 2-м суткам отмечалось резкое падение уровня практически всех изучаемых гормонов. Уровень анаболических гормонов (инсулин, прогестерон, тестостерон) в 10—20 раз ( $P < 0,0001$ ) ниже, чем у пациентов с благоприятным исходом и здоровых лиц.

Сопоставление результатов с клинической картиной и основными биохимическими показателями позволяет говорить о срыве функциональных систем, ответственных за адаптацию. Гипотензия, абсолютная гипо-

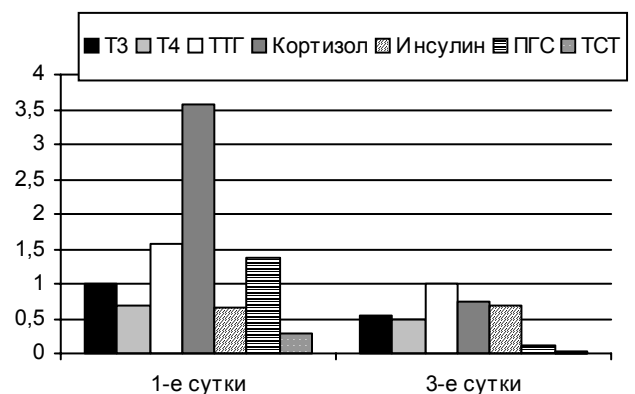


Рис. 5. Уровень основных гормонов у больных, погибших в первые 72 ч

волемию, декомпенсированный метаболический ацидоз, гипергликемия, гипонатриемия, олигурия свидетельствовали о тканевой гипоксии и структурном повреждении тканей, что клинически проявлялось полиорганной недостаточностью и смертью в результате несостоявшейся адаптации [29, 30, 36].

Таким образом, у пациентов, погибших в первые 48 ч после травмы, адекватный гормональный ответ не сформировался, что послужило причиной грубых метаболических нарушений и вызвало отсутствие функции. Такой гормональный и метаболический «портрет» расценивается как гипореактивный.

У больных 2-й группы (погибших на высоте СВП) уровень основных гормонов (рис. 6) в 1—7-е сутки соответствовал гиперреактивному типу регуляции и не отличался от больных с благоприятным (осложненным сепсисом) течением. Наблюдался высокий уровень кортизола (760—1000 нмоль/л) ( $P < 0,01$ ) как в 1-е, так и на 7-е (560—880 нмоль/л) сутки. Высокий уровень кортизола сопровождался формированием зутироидного синдрома уже с 7-х суток ( $P < 0,01$ ). При этом уровень тестостерона и прогестерона в 1—14-е сутки не отличался от таковых у выживших, однако был значительно ( $P < 0,0001$ ) ниже, чем у здоровых лиц, и достоверно выше ( $P < 0,01$ ), чем у больных, погибших в шоке. Значительные колебания уровня инсулина (30,5—1230 нмоль/л) не имели какой-либо связи с уровнем гликемии.

Выявленные достоверные отличия по уровню анаболических гормонов в зависимости от тяжести состояния и исхода шока свидетельствуют об участии этих гормонов в механизмах экстренной и долгосрочной адаптации. Поскольку синтез структурных белков, ответственных за адаптационно-компенсаторные процессы, регулируется уровнем анаболических гормонов, для благоприятного исхода, вероятно, требуется определенное соотношение катаболических и анаболических гормонов, что позволит обеспечить необходимый синтез структурных белков, ответственных за адаптацию и компенсацию в условиях раннего постагрессивного периода (рис. 7). Гипотензия, гиповолемию, гипергликемия, гипернатриемия, декомпенсированный метаболический ацидоз, олигурия свидетельствовали о срыве функциональных систем поддержания гомеостаза.

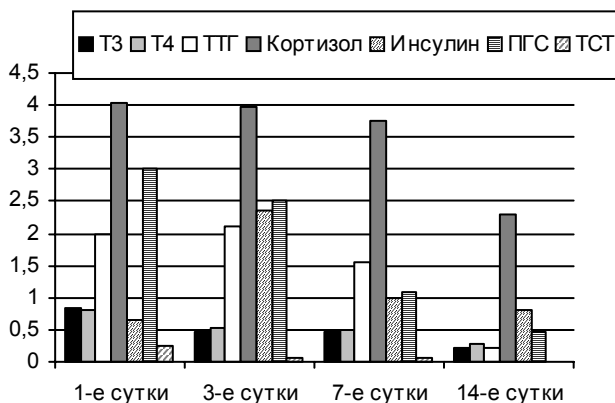


Рис. 6. Уровень основных гормонов в динамике у больных, погибших в первые 14 сут

Можно сказать, что у данных пациентов адаптационная реакция состоялась, однако высокая физиологическая «цена» привела к срыву адаптации на 7—10-е сутки и смерти пациентов на высоте «фазы прилива». Такой гормональный и метаболический «портрет» расценивается как гиперреактивный — гиперадаптивный. Больные этой группы погибли на фоне неконтролируемого воспаления при явлениях респираторного дистресс-синдрома по взрослому типу. Возможно, данная клиническая картина связана с высокой активностью цитокинов в органах-мишенях и резистентностью к эндогенному кортизолу [30—32].

В 3-ю группу вошли 26 пациентов с ИФ 56,3 [38—66] ЕД и неблагоприятным течением сепсиса, погибшие на 54,5-е [35—88] сутки. По ИФ эти больные не различались с пациентами, перенесшими сепсис с благоприятным исходом ( $P = 0,078$ ).

Гормональный ответ в этой группе принципиально отличался от такового у больных 2-й группы, умерших на фоне СВП ( $P < 0,01$ ). Основное отличие заключалось в тотальном гормональном дефиците, что расценивается как гипореактивность—дезадаптивность. Наиболее выраженная гормональная «депрессия» отмечалась относительно анаболических гормонов (прогестерон, тестостерон, инсулин) и тиреоидных гормонов (рис. 8). У 8 больных данной группы уровень тестостерона и прогестерона вообще не определялся.

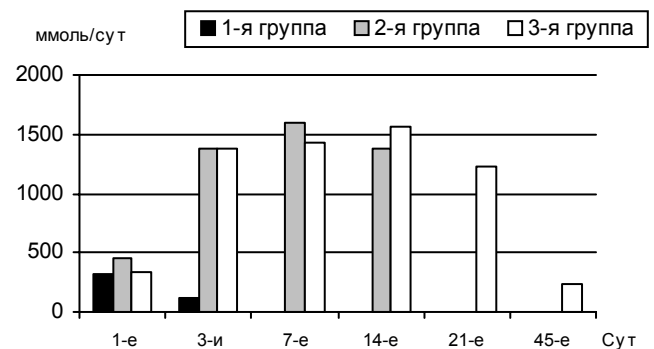


Рис. 7. Концентрация мочевины в суточной моче у больных с неблагоприятным исходом (1-я группа — погибшие в 2—3-и сутки, 2-я группа — погибшие на 12—14-е сутки, 3-я группа — погибшие на 38—48-е сутки)

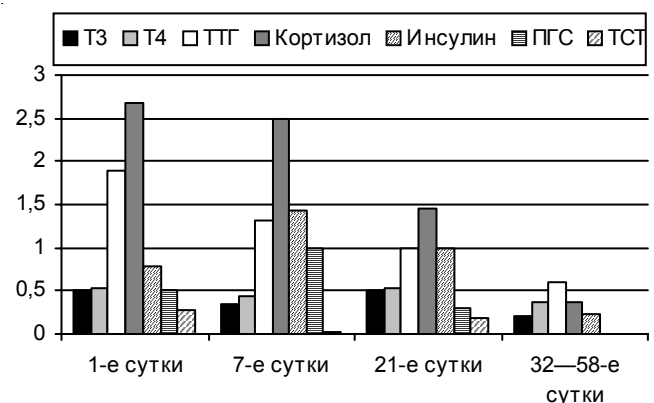


Рис. 8. Уровень основных гормонов в динамике у больных, погибших на 32—58-е сутки

Характерно, что эутиреоидный синдром отмечался уже в 1-е и 7-е сутки заболевания. Возможно, именно тиреоидная недостаточность не позволила сформироваться адекватному гормональному стресс-ответу [33]. Среди причин, влияющих на такой тип регуляции, можно выделить и злоупотребление алкоголем. У 67% больных этой группы был алкогольный анамнез.

Мультицентровыми исследованиями, проведенными в отделениях интенсивной терапии было доказано, что значительное снижение уровня  $T_3$  и  $T_4$  на фоне критического состояния не сопровождается снижением активности синдрома гиперметаболизма, но увеличивает летальность на 80% [27, 28, 33]. В то же время проведение заместительной терапии тиреоидными гормонами не дало ожидаемого эффекта, хотя и не сопровождалось усилением гиперметаболического синдрома [33]. Данные факты, а также проведенные исследования заставляют по-новому оценить роль стрессовых гормонов в развитии синдрома гиперметаболизма.

При анализе показателей гормонального ответа у пациентов в группе с локальными ожогами, взятой в качестве контроля, признаков СВР не наблюдалось, однако были обнаружены достоверные отличия уровней, как стрессовых ( $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ, кортизол), так и анаболических (инсулин, прогестерон, тестостерон) гормонов (см. рис. 1). Обращало внимание 3-кратное повышение уровня кортизола и 2-кратное повышение уровня инсулина по сравнению со здоровыми лицами.

При этом соотношение кортизол/инсулин составило 1,7 (в группе здоровых лиц соотношение кортизол/инсулин — 1,47). Такое соотношение кортизола и инсулина, когда абсолютная концентрация кортизола и инсулина превышала норму в 2—3 раза, мы считаем саногенным, а подобный гормональный «портрет» — «стресс-оптимумом». По данным литературы, концентрация кортизола ниже 276 нмоль/л при острых заболеваниях считается низкой, а увеличение до 1000 нмоль/л расценивается как адекватная реакция на стресс [34]. Гиперинсулинемия, наблюдаемая у больных с локальными ожогами, скорее всего, носит компенсаторный характер. Данный механизм поддерживает нормогликемию на фоне возросшей продукции глюкозы в ранний постагрессивный период [35], обеспечивая адекватное энергообеспечение воспаления. Сохраняющийся достаточно высокий уровень прогестерона и тестостерона, вероятно, необходим для регуляции высокой активности анаболических процессов и формирования «структурного следа» [36].

Полученные результаты позволяют утверждать, что исход и течение тяжелой термической травмы определяются необходимым балансом гормонов. В острый период (первые 1—3-е суток) оптимальным для выживания является высокий уровень гормонов как ката-, так и анаболических регуляторов, что обеспечивает оптимальное течение воспаления. Саногенное течение воспалительного процесса характеризуется динамическим снижением уровня катаболических гормонов и увеличением содержания гормонов с анаболическим действием.

Гиперметаболический ответ, сопровождающийся гипердинамическим режимом кровообращения, гипергликемией, гипопротеинемией, гиперлактацидемией, выраженным катаболизмом, который имел место в первые 5—15 сут, и, как правило, высоким уровнем стрессовых гормонов, в том числе кортизола. В то же время гиперметаболический ответ, который отмечался после 21-х суток (иногда в более ранние сроки у больных впоследствии погибших), невозможно объяснить высоким уровнем стрессовых гормонов (кортизол,  $T_3$ ,  $T_4$ ). Напротив, синдром катаболизма—аутоканиболизма наблюдался на фоне тотальной гормональной «депрессии».

Таким образом, по-нашему мнению, гормонально-метаболический ответ на острую травму, сопровождающийся высоким уровнем стрессовых и анаболических гормонов, необходим для выживания и является адаптивным.

Представляется необходимым пересмотреть отношение к высокому содержанию стрессовых гормонов как к фактору, ответственному за формирование СПОН, причиной дезадаптации и регуляторной основой для формирования которого является не высокий уровень стрессовых гормонов (кортизол, тиреоидные гормоны), а несоответствие уровня стресса гормональному стресс-ответу, что сопровождается в начале заболевания резкой активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а затем тотальной гормональной «депрессией».

Следовательно, профилактика СПОН заключается в моделировании и «протезировании» оптимального стресс-ответа.

Моделирование заключается прежде всего в максимальной стресс-протекции (оптимальное термальное окружение, обезболивание, гидратация, антиинфекционная защита, своевременное устранение некроза на фоне адекватного анестезиологического пособия). В том случае, когда невозможно своевременно устранить некроз и сохраняется необходимость в использовании агрессивных хирургических методик, необходимо «протезировать» оптимальный стресс-ответ (заместительная терапия глюкокортикостероидами [37, 38], регулируемая утилизация глюкозы, жесткий контроль гликемии, использование анаболических гормонов, возможно, тироксина).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cuthbertson D. P. // *Biochem. J.*— 1930.— Vol. 24.— P. 1244—1263.
2. Назаров И. П., Артемьев С. А. // *Анестезиология и реаниматология.*— 2007.— № 1.— С. 52—54.
3. Khani S., Tayek J. A. // *Clin. Sci.*— 2001.— Vol. 101.— P. 739—747.
4. Le Gall J., Loirat P., Alperovich A. // *Crit. Care Med.*— 1984.— Vol. 12.— P. 975.
5. Светухин А. М., Звягин А. А., Слепнев С. Ю. // *Хирургия.*— 2002.— № 10.— С. 62—69.
6. Вихрев Б. С., Бурмистров В. М. *Ожоги: Руководство для врачей.*— М., 1986.
7. Bone R. C. // *Crit. Care Med.*— 1991.— Vol. 19, № 7.— P. 973—976.
8. *Интенсивная терапия тяжелого сепсиса и септического шока: Метод. рекомендации РАСХИ.*— Калуга, 2004.
9. Yu Y. M., Tompkins R. G., Ryan C. M., Young V. R. // *JPEN.*— 1999.— Vol. 23.— P. 160—168.

10. Herndon D. N., Tompkins R. G. // *Lancet*.— 2004.—Vol. 363.—P.1895—1902.
11. Hart D. W., Wolf S. E., Chinkens D. L., et al. // *Surgery*.— 2000.—Vol. 128.— P. 312—319.
12. Pzchora R., Barrow R. E., Jeschke M. G., et al. // *J. Trauma*.— 2006.—Vol. 60.—P. 968—971.
13. Briegel J., Kellermann W., Forst H., et al. // *Clin Invest*.— 1994.— Vol. 72.— P. 782—787.
14. Marik P. E., Zaloga G. P. // *Crit. Care Med*.— 2003.—Vol. 31.— P. 141—145.
15. Скворцов В. И., Платонова И. В., Островцев Е. Ю. и др. // *Журн. неврологии и психиатрии*.— 2000.— № 4.— С. 22—27.
16. Zaloga G. P., Marik P. // *Crit. Care Clin*.— 2001.— Vol. 17.— P. 25—41.
17. Becker R. A., Vaughan G. M., Ziegler M. G., et al. // *Crit. Care Med*.— 1982.—Vol. 10.—P. 870—875.
18. Marik P. E., Zaloga G. P. // *Crit. Care Med*.— 2003.—Vol. 31.— P.141—145.
19. Меерсон Ф. З., Пшенников М. Е. *Адаптация к стрессорным ситуациям и адаптационным нагрузкам*.—М., 1988.
20. Немченко Н. С., Гончаров А. В., Борисов М. Б. // *Вестн. хирургии*.— 2001.— Т. 160.— № 5.— С. 114—118.
21. Mark G., Jeschke M. G., Ronald P., et al. // *Crit. Care*.— 2007.— Vol. 11.— P. R90.
22. Beishuizen A., Thijs L. G. // *J. Endotoxin. Res*.— 2003.—Vol. 9.—P. 3—24.
23. Cavaillon J. M. // *Reanim Urgences*.— 2000.— Vol. 9.— P. 605—612.
24. Van den Berhe G., Wilmer A., Hermans G., et al. // *N. Engl. J. Med*.— 2006.— Vol. 354.— P. 449—461.
25. Das U. N. // *Med. Sci. Monit*.— 2003.— Vol. 9.— P. RA181—RA192.
26. Marik P. E., Zaloga G. P. // *Chest*.— 2002.— Vol. 122.— P. 1784—1796.
27. Inan M., Koyuncu A., Aydin C., et al. // *Surg. Today*.— 2003.— Vol. 33.— P. 24—29.
28. Hao Chih Ho, Chapital A. D., Mihae Yu. // *Arch. Surg*.— 2004.— Vol. 139.—P. 1199—1203.
29. Schroeder S., Wichers M., Klingmuller D., et al. // *Crit. Care Med*.— 2001.—Vol. 29.—P. 310—316.
30. Cooper M. S., Stewart P. M. // *N. Engl. J. Med*.— 2003.—Vol. 348.—P. 727—734.
31. Chrousos G. P. // *The Stress Response and Immune Function: Clinical Implications*/ Ed. A. Conti, J. M. Maestroni, S. M. McCann, et al. — New York, 2000.— P. 38—67.
32. Brenta G., Mutti L. A., Schnitman M., et al. // *Am. J. Cardiol*.— 2003.—Vol. 91.—P. 1327—1330.
33. *Thyroid Hormone Therapy for Patients in the General Intensive Care Unit* // *Endocr. Pract.* — 2008.— Vol. 99.— P. 1180—1187.
34. Keh D., Boehnke T., Weber-Cartens S., et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*.— 2003.—Vol. 167.—P. 512—520.
35. Jahoor F., Herndon D. N., Wolf R. R. // *J. Clin. Invest*.— 1986.—Vol. 78.— P. 807—814.
36. Меерсон Ф.З. // *Физиология адаптационных процессов*.— М., 1986.—С. 77—124.
37. Meduri G. U., Golden E., Freire A. X. // *Chest*.— 2007.— Vol. 131.— P. 954—963.
38. Shapiro N. J., Nowell M., Tamor D. // *Acad. Emergen. Med*.— 2005.— Vol. 12, № 1.— P. 352—359.

Поступила 18.06.10.

#### HORMONAL REGULATION OF METABOLIC RESPONSE TO SEVERE THERMAL TRAUMA

O. N. Pochepen

**Objective.** To study hormonal regulation of metabolic response on a thermal trauma depending on the disease severity and outcome and to determine the clinical and diagnostic criteria.

**Material and methods.** One hundred and ten persons having thermally damaged 20% to 80% of the body area in the age of 15 to 60 were examined. For assessing the hormonal status the serum levels of the pituitary thyrotropic hormone (TTH), of the thyroid hormones – triiodinethyronine (T<sub>3</sub>), thyroxin (T<sub>4</sub>), of the pancreas – insulin, of the adrenal glands – cortisol, of the sex hormones – testosterone and progesterone were determined. The hormonal status parameters were compared with the main clinical and biochemical values. The studies were performed during the first 1 – 3 days, then every seven days up to discharging from the Department for Intensive Therapy and Rehabilitation.

**Results.** The severe thermal trauma favorable not-complicated course is characterized by a high intensity of the cata- and anabolic processes provided by an adequate neuroendocrinous regulation (high levels of stress and anabolic hormones). This variant of the endocrinous and metabolic regulation is assessed as the norm-reactive one (adaptive). The systemic inflammatory response syndrome transformation into sepsis is characterized by a significant increase of the stress hormones levels, by a reduction of the insulin, progesterone and testosterone levels. Those changes have been shown to correlate with such clinical parameters as the metabolism catabolic directing, the blood circulation hyperdynamic regime, a positive hydrobalance. This variant of hormonal regulation of the metabolic and functionsl response are assessed as the blood circulation hyperreactive type providing a sanogenic hyperreactive adaptation. The sepsis course being unfavorable for the first fourteen days the hormonal status develops according the hyperreactivity type (tanatogenic hyperreactive adaptation), development of SPTI on the background of a long-time disease course is accompanied by a hormonal deficit characterized as the hyporeactivity (tanatogenic hyporeactive dysadaptation).

**Conclusion.** The post-aggressive period course and outcome after a severe thermal trauma are determined by peculiarities of the hormonal regulation of the adaptation and compensation processes.

**Key words:** severe thermal trauma, sepsis, thermal shock, hormonal regulation, adaptation.

### Медицинская литература России

- Чарная М. А., Морозов Ю. А. *Тромбозы в клинической практике*.— М., 2009.
- Шарькин А. С. *Врожденные пороки сердца: Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов*.— М., 2009.
- Штаатц Г. и др. *Лучевая диагностика. Детские болезни*.— М., 2010.
- Экономика здравоохранения: Учеб. пособие для вузов / Под общ. ред. А. В. Решетникова*.— М., 2010.
- Эндокринология: Нац. руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко*.— М., 2009.
- 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.
- Юшук 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. ХАНЫНКО, М. И. РИМЖА, Н. Н. ЛЕВШИНА

## ВИДОВОЙ СОСТАВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ ОЖОГОВЫХ РАН У ДЕТЕЙ

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования,  
Минский городской центр гигиены и эпидемиологии

**Цель исследования.** Определить видовой состав микрофлоры, изолированной из ожоговых ран у детей с термической травмой.

**Материал и методы.** Изучен видовой состав микрофлоры, изолированной из ожоговых ран у детей с термической травмой, при ежедневном мониторинге со дня получения травмы (до 10-х суток) у 638 пациентов в возрасте до 17 лет, находившихся на лечении в Республиканском ожоговом центре в 2006—2007 гг.

**Результаты.** Мониторинг видового состава в течение 10 сут со дня возникновения термической травмы показал, что ежедневно в раневом содержимом вегетировало от 9 до 18 видов микроорганизмов, причем в течение всего периода наблюдения преобладали *S. aureus* и *S. epidermidis*. Определенные резистентности к антибиотикам показали, что все виды бактерий с той или иной частотой были устойчивы к большинству препаратов, используемых в клинической практике.

**Заключение.** Поскольку преобладающими среди микроорганизмов, выделяемых из ожоговых ран детей, получивших термическую травму, являются *S. aureus* и *S. epidermidis*, обладающие широким спектром резистентности к антибиотикам, это следует учитывать при выборе и проведении антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** ожоги, дети, микрофлора, антибиотики, резистентность.

Нагноение ожоговых ран является следствием либо их первичного инфицирования при получении травмы, либо обсемененности микроорганизмами в первые часы после травмирования [4]. Инфекционный процесс сказывается не только на тяжести и продолжительности течения ожоговой болезни, но и является одной из основных причин развития сепсиса и связанных с ним летальных исходов [1, 3]. При гистологическом исследовании установлено, что наличие бактерий в ожоговой ране, как правило, приводит к инвазии микроорганизмов в окружающие и подлежащие ткани, увеличивая риск генерализации инфекционного процесса [5].

Среди гноеродных бактерий, изолированных из раневых поверхностей, чаще всего обнаруживаются *Staphylococcus aureus* (20—25%), *Pseudomonas aeruginosa* (25—40%), *Staphylococcus epidermidis* (20%), *Acinetobacter spp.* (20%) [2, 6]. По результатам многолетних наблюдений М. Г. Крутиков показал, что роль *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* в нагноении термических ран остается доминирующей [5]. Другие исследователи, наоборот, указывают, что видовой состав микроорганизмов, выделяемых из ожоговых ран, со временем меняется [7].

Поскольку в комплексе мероприятий по предупреждению инфекционных осложнений и их лечению у де-

тей с термической травмой ведущее место принадлежит антибактериальной терапии, то важную роль в ее назначении и коррекции играет определение в динамике течения инфекционного процесса этиологической значимости отдельных видов бактерий, их резистентности к применяемым антибиотикам, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

### Материал и методы

Изучен видовой состав микроорганизмов, изолированных из ожоговых ран, при ежедневном мониторинге со дня получения травмы (до 10-х суток) у 638 пациентов в возрасте до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в Республиканском ожоговом центре в 2006—2007 гг.

Биологический материал для бактериологического исследования отбирали из раны стерильными тампонами и высевали в чашки с 5% кровяным агаром, на среду для контроля стерильности, желточно-солевой агар, среду Эндо. Видовую идентификацию выделенных культур микроорганизмов проводили по общепринятым методикам, указанным в определителе бактерий Берджи.

К семейству *Enterobacteriaceae* относили оксидазоотрицательные микроорганизмы, сбрасывающие глюкозу в среде Хью—Лейфсона. Родовую и видовую принадлежность энтеробактерий определяли по комплексу биохимических признаков, характерных для данного семейства.

К роду *Staphylococcus* относили культуры с типичной морфологией, культуральными свойствами и способностью ферментировать глюкозу в анаэробных условиях.

К роду *Acinetobacter* относили грамотрицательные оксидазоотрицательные палочки, окисляющие глюкозу в среде Хью—Лейфсона, 10% лактозу, обладающие каталазной активностью. Вид бактерии определяли по способности утилизировать фенилаланин, ацетат, аспарат, аргинин, а также к росту при 44°C.

Принадлежность выделенных культур к роду *Pseudomonas* устанавливали по характерной морфологии клеток, подвижности, окислению глюкозы в среде Хью—Лейфсона, способности синтезировать цитохром-оксидазу, росту в диапазоне температур от 4 до 42°C.

При идентификации микроорганизмов использовали микробиологический анализатор «Mini Api, VITEK 2 Compact».

Устойчивость бактерий к антибиотикам определяли с помощью дискодиффузионного метода и автоматического бактериологического анализатора «VITEK 2 Compact».

Микробиологические исследования выполнены в аккредитованной лаборатории Минского городского центра гигиены и эпидемиологии.

При статистической обработке рассчитывали относительные показатели частоты и структуры изучаемых явлений (P) со статистической ошибкой (Sp).



## Результаты и обсуждение

Проведенными исследованиями установлено, что 838 изолированных из ожоговых ран штаммов микроорганизмов были представлены 24 различными родами и видами бактерий и грибов, частота обнаружения которых оказалась неодинаковой. Подавляющее большинство (562 штамма, или 67,1±1,6%) составили бактерии рода *Staphylococcus*, среди которых преобладали *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (соответственно 30,2±1,6% и 29,5±1,6%;  $P \geq 0,05$ ). На втором месте по частоте обнаружения находились неферментирующие грамотрицательные бактерии рода *Acinetobacter* (98 штаммов, или 11,7±1,0%) с преобладанием вида *Acinetobacter baumannii*. Роль других микроорганизмов в контаминации ожоговой раны была менее значимой (табл. 1).

Проведенный ежедневный в течение 10 сут со дня возникновения термической травмы мониторинг видового состава бактерий показал, что ежедневно в раневом содержимом вегетировало от 9 до 18 видов микроорганизмов, в том числе в 1-е сутки — 13, на 2-е — 18, на 3-и — 14, на 4-е — 12, на 5-е — 11, на 6-е — 11, на 7-е — 17, на 8-е — 10, на 9-е — 10, на 10-е — 9. В течение всего периода наблюдения в этиологической структуре преобладали *S. aureus* и *S. epidermidis*, частота обнаружения которых была практически одинаковой (табл. 2).

Следует отметить, что и в более поздние сроки (11—20 сут) на долю *S. aureus* приходилось 28,0±3,7%, на

Таблица 1  
Видовой состав микроорганизмов, изолированных из ожоговых ран у детей

| Вид микроорганизмов                                      | Частота обнаружения |          |
|--|---------------------|----------|
|  | абс.                | %        |
| Грамположительные кокки                                  |                     |          |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                             | 253                 | 30,2±1,6 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                        | 247                 | 29,5±1,6 |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i>                      | 33                  | 3,9±0,7  |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>                       | 15                  | 1,8±0,5  |
| <i>Staphylococcus warneri</i>                            | 7                   | 0,8±0,3  |
| <i>Staphylococcus hominis</i>                            | 4                   | 0,5±0,2  |
| <i>Staphylococcus chromogenes</i>                        | 2                   | 0,2±0,2  |
| <i>Staphylococcus simulans</i>                           | 1                   | 0,1±0,1  |
| <i>Streptococcus spp.</i>                                | 35                  | 4,2±0,6  |
| <i>Enterococcus spp.</i>                                 | 31                  | 3,7±0,7  |
| Грамотрицательные палочки сем. <i>Enterobacteriaceae</i> |                     |          |
| <i>Enterobacter spp.</i>                                 | 37                  | 4,4±0,7  |
| <i>Klebsiella spp.</i>                                   | 11                  | 1,3±0,4  |
| <i>Escherichia coli</i>                                  | 7                   | 0,8±0,3  |
| <i>Proteus spp.</i>                                      | 6                   | 0,7±0,3  |
| <i>Citrobacter freundii</i>                              | 5                   | 0,6±0,2  |
| <i>Serratia spp.</i>                                     | 3                   | 0,4±0,3  |
| Неферментирующие грамотрицательные бактерии              |                     |          |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                           | 93                  | 11,1±1,0 |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i>                             | 3                   | 0,4±0,3  |
| <i>Acinetobacter haemolyticus</i>                        | 2                   | 0,2±0,2  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                            | 20                  | 2,4±0,5  |
| <i>Burkholderia cepacia</i>                              | 9                   | 1,1±0,4  |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                      | 5                   | 0,6±0,2  |
| <i>Chryseomonas luteola</i>                              | 1                   | 0,1±0,1  |
| Грибы  |                     |          |
| <i>Candida spp.</i>                                      | 8                   | 0,9±0,3  |
| Всего ...  | 838                 | 100,0    |

Таблица 2

Доля *S. aureus* и *S. epidermidis*, изолированных из ожоговых ран по результатам микробиологического мониторинга

| Сутки болезни | Общее количество штаммов бактерий | <i>S. aureus</i> | <i>S. epidermidis</i> | P     |
|---------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------|-------|
|               |                                   | абс. (%)         | абс. (%)              |       |
| 1-е           | 105                               | 25<br>(23,8±4,2) | 38<br>(36,2±4,7)      | >0,05 |
| 2-е           | 112                               | 40<br>(35,7±4,5) | 32<br>(23,8±4,2)      | >0,05 |
| 3-и           | 96                                | 35<br>(36,8±4,9) | 31<br>(32,3±4,8)      | >0,05 |
| 4-е           | 69                                | 26<br>(37,7±5,8) | 19<br>(27,5±5,4)      | >0,05 |
| 5-е           | 50                                | 18<br>(36,0±6,8) | 9<br>(18,0±5,4)       | <0,01 |
| 6-е           | 47                                | 14<br>(29,8±6,7) | 15<br>(31,9±6,8)      | >0,05 |
| 7-е           | 59                                | 12<br>(20,3±5,2) | 12<br>(20,3±5,2)      | >0,05 |
| 8-е           | 41                                | 8<br>(19,5±6,2)  | 12<br>(29,3±7,1)      | >0,05 |
| 9-е           | 33                                | 11<br>(33,3±8,2) | 8<br>(24,2±7,5)       | >0,05 |
| 10-е          | 26                                | 6<br>(23,1±8,3)  | 11<br>(42,3±9,7)      | >0,05 |

долю *S. epidermidis* — 28,8±3,7% ( $P \geq 0,05$ ), а на 21—30-е сутки 31,5±6,3% и 33,3±6,2% соответственно ( $P \leq 0,05$ ).

Результаты определения резистентности к антибиотикам наиболее часто обнаруживаемых в ожоговой ране микроорганизмов (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *A. baumannii*) показали, что все виды бактерий с той или иной частотой были устойчивы к большинству препаратов, используемых в клинической практике. В частности, среди штаммов *S. aureus* больше всего резистентных оказалось к пенициллину (91,8±1,8%), почти половина (52,4±6,3%) — к тетрациклину. Данный вид бактерий был чувствителен только к двум препаратам из 15 исследованных: ванкомицину и линезолиду (табл. 3).

*S. epidermidis* были устойчивы к пенициллину и тетрациклину, с такой же частотой, как *S. aureus*, и также оказались чувствительными к ванкомицину и линезолиду. В то же время к таким препаратам, как цефазолин, оксациллин, эритромицин, триметоприм/сульфаметоксазол, доля резистентных штаммов *S. epidermidis* оказалась даже большей, чем *S. aureus* (см. табл. 3).

Для палочковой грамотрицательной микрофлоры, представленной преимущественно *A. baumannii*, характерной оказалась высокая резистентность к бета-лактамам антибиотикам (цефотаксим, цефтазидим, амоксициллин/клавуланат, пиперациллин). Известно, что наиболее распространенным механизмом устойчивости бактерий к данной группе препаратов является нарушение химической структуры антибиотиков, в частности расщепление бета-лактамого кольца ферментами бактериальной клетки (бета-лактамазы) и полной утраты биологической активности препарата. С целью повышения фармакологической эффективности в

Доля штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*, резистентных к отдельным антибиотикам

| Антибиотик                   | <i>S. aureus</i> |              | <i>S. epidermidis</i> |              | Резистентные штаммы, % |                       | P      |
|------------------------------|------------------|--------------|-----------------------|--------------|------------------------|-----------------------|--------|
|                              | изученные        | резистентные | изученные             | резистентные | <i>S. aureus</i>       | <i>S. epidermidis</i> |        |
| Пенициллин                   | 243              | 223          | 240                   | 223          | 91,8±1,8               | 92,9±1,7              | >0,05  |
| Цефазолин                    | 93               | 15           | 111                   | 38           | 16,1±3,8               | 34,2±4,5              | <0,001 |
| Цефотаксим                   | 188              | 67           | 162                   | 73           | 35,6±3,5               | 45,1±3,9              | >0,05  |
| Оксациллин                   | 240              | 77           | 242                   | 114          | 32,1±3,0               | 47,1±3,2              | <0,001 |
| Гентамицин                   | 240              | 56           | 221                   | 64           | 23,3±2,7               | 29,0±3,1              | >0,05  |
| Эритромицин                  | 216              | 71           | 213                   | 123          | 32,9±3,2               | 57,7±3,4              | <0,001 |
| Клиндамицин                  | 202              | 30           | 173                   | 20           | 14,9±2,5               | 11,6±2,4              | >0,05  |
| Линкомицин                   | 46               | 11           | 65                    | 19           | 23,9±6,3               | 29,2±5,6              | >0,05  |
| Левифлоксацин                | 187              | 18           | 205                   | 8            | 9,6±2,2                | 3,9±1,4               | >0,05  |
| Норфлоксацин                 | 62               | 16           | 21                    | 7            | 25,8±5,6               | 33,3±10,3             | >0,05  |
| Ванкомицин                   | 211              | 0            | 198                   | 0            | 0,0                    | 0,0                   | >0,05  |
| Линезолид                    | 60               | 0            | 47                    | 0            | 0,0                    | 0,0                   | >0,05  |
| Тетрациклин                  | 63               | 33           | 21                    | 13           | 52,4±6,3               | 61,9±10,6             | >0,05  |
| Рифампицин                   | 102              | 17           | 36                    | 1            | 16,7±3,7               | 2,8±2,7               | >0,05  |
| Триметоприм/сульфаметоксазол | 80               | 16           | 20                    | 10           | 20,0±4,5               | 50,0±11,2             | <0,001 |

состав антибиотиков данной группы включаются ингибиторы бета-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам и др.), которые, обладая большим аффинитетом к бактериальным бета-лактамазам, связываются с последними, образуя стабильные неактивные комплексы, предотвращая, таким образом, инактивацию антибиотика. В то же время полученные данные свидетельствуют о том, что 75,0±6,0% штаммов *A. baumannii* оказались устойчивыми к амоксициллину, содержащему в качестве ингибитора клавулановую кислоту. К ампициллину, содержащему сульбактам, количество резистентных штаммов было в 3,5 раза меньше (21,3±6,0%;  $P \leq 0,001$ ). Кроме того, для указанных микроорганизмов характерна высокая резистентность к триметоприм/сульфаметоксазолу, гентамицину, ципрофлоксацину, норфлоксацину, а из 43 исследованных штаммов *A. baumannii* все оказались резистентными к тетрациклину. Наименьший удельный вес резистентных штаммов *A. baumannii* отмечен к имипенему (табл. 4).

Таким образом, микроорганизмы, выделяемые из ожоговых ран у детей, представлены более чем двумя десятками видов гноеродных бактерий с преобладанием *S. aureus*, *S. epidermidis* и, несколько реже, *A. baumannii*, с широким спектром резистентности к антибиотикам, что необходимо учитывать при назначении и проведении антибактериальной терапии.

## Выводы

1. Микрофлора ожоговых ран у детей представлена 24 родами и видами микроорганизмов, среди которых доминируют стафилококки. При этом ведущую роль в этиологии инфекционного процесса играют *S. aureus* и *S. epidermidis*, частота обнаружения которых оставалась практически одинаковой при ежедневном мониторинге в первые 10 сут со дня возникновения термической травмы, а также и в более позднем сроке (до 30 сут).

2. Выделенные бактерии с той или иной частотой были резистентны к изученным антибиотикам, при этом

Доля штаммов *A. baumannii*, резистентных к отдельным антибиотикам

| Группа антибактериального препарата | Антибиотик                   | Изученные штаммы | Резистентные штаммы n (%) |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------|---------------------------|
| Бета-лактамы                        | Амоксициллин/клавуланат      | 52               | 39 (75,0±6,0)             |
|                                     | Ампициллин/сульбактам        | 47               | 10 (21,3±6,0)             |
|                                     | Пиперациллин                 | 60               | 28 (46,7±6,4)             |
|                                     | Цефтазидим                   | 86               | 65 (75,6±4,6)             |
|                                     | Цефотаксим                   | 85               | 70 (82,4±4,1)             |
|                                     | Цефепим                      | 63               | 18 (28,6±5,7)             |
|                                     | Имипенем                     | 87               | 5 (5,7±2,5)               |
| Аминогликозиды                      | Меропенем                    | 57               | 10 (17,5±5,0)             |
|                                     | Гентамицин                   | 74               | 40 (54,1±5,8)             |
|                                     | Тобрамицин                   | 66               | 17 (25,8±5,4)             |
| Фторхинолоны                        | Амикацин                     | 53               | 9 (17,0±5,2)              |
|                                     | Норфлоксацин                 | 63               | 26 (41,3±6,2)             |
|                                     | Офлоксацин                   | 52               | 19 (36,5±6,7)             |
|                                     | Ципрофлоксацин               | 69               | 29 (42,0±5,9)             |
| Тетрациклины                        | Левифлоксацин                | 40               | 10 (25,0±6,8)             |
|                                     | Тетрациклин                  | 43               | 43 (100,0)                |
| Сульфаниламиды                      | Триметоприм/сульфаметоксазол | 67               | 50 (74,6±5,3)             |

доля устойчивых штаммов *S. epidermidis* к отдельным препаратам оказалась большей, чем *S. aureus*. Выраженным антимикробным эффектом в отношении *S. aureus* и *S. epidermidis* обладали ванкомицин и линезолид, *A. baumannii* — имипенем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы лечения термических поражений и их последствий: Материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию Белорус. респ. ожогового центра на базе УЗ «ГК БСМП»/ Под ред. О.Н. Почепень.— Минск, 2008.
2. Бобровников А. Э. Клинико-лабораторное обоснование антибиотикопрофилактики послеоперационных инфекционных осложнений у обожженных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2000.
3. Будкевич Л. И. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.— 2004.— № 4.— С. 51—54.
4. Внутрибольничные инфекции / Под ред. Р. П. Венцеля.— М., 2004.
5. Крутиков М. Г. Инфекция у обожженных: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 2005.
6. Леонович С. С. Клиническая и микробиологическая оценка методов лечения ожогов у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2000.

7. Меньшиков Д. Д. // Журн. микробиол.— 2009.— № 6.— С. 3—7.

Поступила 11.05.10.

## MICROORGANISMS SPECIES ISOLATED FROM CHILDREN'S THERMAL WOUNDS

O. N. Khanenko, M. I. Rimzha, N. N. Levshina

**Objective.** To determine the species composition of microflora isolated from burn wounds of children with thermal trauma.

**Material and methods.** The species composition of microflora isolated from burn wounds of children with thermal trauma had been studied in daily monitoring since the day of trauma receiving (up to the 10th day) of 638 children aged up to 17 treated at the Republican Burn Center in 2006 — 2007.

**Results.** The species composition of microflora for 10 days beginning from the day of trauma receiving showed that 9 to 18 species of microorganisms vegetated every day in the wound contents *S. aureus* and *S. epidermidis* dominating during the period of observation. Determination of resistance to antibiotics showed that all bacteria were resistant more or less to most preparations used in the clinical practice.

**Conclusion.** Whereas *S. aureus* and *S. epidermidis* having resistance to antibiotics of a wide spectrum dominate among the microorganisms isolated from burn wounds of children with thermal trauma the fact should be considered while an antibiotic therapy selection and performance.

**Key words:** burns, children, microflora, resistance.

Н. П. МИШАЕВА, И. И. ПРОТАС, В. В. ЩЕРБА

## ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ АНАПЛАЗМОЗ ЧЕЛОВЕКА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии  
Минздрава Республики Беларусь,  
Городская инфекционная клиническая больница Минска

**Цель исследования.** Выявить больных гранулоцитарным анаплазмозом человека (ГАЧ) в Республике Беларусь.

**Материал и методы.** Проводили исследование сыворотки крови у лихорадящих больных, имевших в анамнезе укус клеща, в том числе у хронических больных с поражением центральной нервной системы, и больных Лайм-боррелиозом на наличие антител к *Anaplasma phagocytophilum*. Всего исследовано 97 сывороток крови. Применяли метод иммуноферментного анализа с использованием тест-систем для обнаружения IgM и IgG.

**Результаты.** Антитела к гранулоцитарному анаплазмозу человека были обнаружены у 11 из 97 больных. Наименьший процент выявления антител в сыворотке крови наблюдался в группе лихорадящих больных (9,3%), наибольший — у хронических больных с поражением центральной нервной системы, отмечавших в анамнезе укус клеща (18,2%).

**Заключение.** Выявлена новая для Республики Беларусь бактериальная инфекция — гранулоцитарный анаплазмоз человека. Переносчиком бактерии *A. phagocytophilum*, возбудителя ГАЧ, являются клещи *I. ricinus*, встречающиеся на территории страны. Их зараженность анаплазмами составляет 4,1%.

**Ключевые слова:** гранулоцитарный анаплазмоз человека, сыворотка крови, антитела, иксодовые клещи.

Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ), ранее обозначавшийся как гранулоцитарный эрлихиоз человека, — широко распространенная трансмиссивная природно-очаговая инфекция, переносимая иксодовыми клещами. Возбудитель ГАЧ (*Anaplasma phagocytophilum*) относится к семейству *Anaplasmataceae*, отряду *Rickettsiales*. Паразитирует в клетках периферической крови, разрушая гранулоцитарные лейкоциты. Форма тела округлая, диаметр от 0,2 до 1,2 мкм, темного цвета. Размножается делением.

Основным клиническим проявлением ГАЧ является общинфекционный синдром (озноб, лихорадка до 39°C, головная боль, тошнота, рвота, боли в мышцах, туловище, болезненность суставов). Наблюдаются изменения со стороны крови в виде тромбоцитопении (до 90%), лейкопении (около 70%) и анемии. Несколько реже отмечаются тошнота и рвота, серозный менингит, гематологические и гастроинтестинальные нарушения. В отдельных случаях имеют место атипичные пневмонии, а также случаи острого безжелтушного гепатита с повышенной активностью трансаминаз на 10—12-й день заболевания. Чаще болеют мужчины в возрасте старше 40 лет. Исход заболевания, как правило, благоприятный.

Первые сообщения о ГАЧ в русскоязычной литературе приведены М. В. Афанасьевой [1]. В ходе серологического исследования в Приуралье у 106 из 302 пациентов с острыми лихорадочными заболеваниями было обнаружено четырехкратное нарастание титра IgM и IgG антител к ГАЧ.

ГАЧ может протекать как моноинфекция, так и в сочетании с другими клещевыми инфекциями: клещевым энцефалитом (КЭ), Лайм-боррелиозом (ЛБ), моноцитарным эрлихиозом человека (МЭЧ), бабезиозом, бартезеллезом, риккетсиозом [2—5].

При моноинфекции инкубационный период обычно составляет  $13 \pm 2,4$  дня. У большинства пациентов (75,9%) начало заболевания острое с развитием общеинфекционного синдрома (слабость, недомогание, головная боль, миалгия). У остальных постепенно нарастает умеренно выраженная интоксикация. Часто (в 89,7% случаев) отмечается фебрильная температура продолжительностью от 2 до 10 дней (в среднем  $4 \pm 1,1$  дня). На 10—12-й день от начала болезни более чем у 1/3 больных наблюдается поражение печени, которое проявляется развитием острого безжелтушного гепатита с постепенным нарастанием (в 2—4 раза) активности трансаминаз, выявляемой при биохимическом анализе крови.

В гемограмме больных регистрируется лейкопения (41,2%), тромбоцитопения (13,8%), гипохромная анемия (3,5%), увеличение СОЭ (24,1%).

В отдельных случаях наблюдается двухволновое течение заболевания (с повторным подъемом температуры до фебрильных цифр на 18—20-й день болезни), сопровождавшееся незначительно выраженными симптомами интоксикации.

У некоторых пациентов обнаруживаются изменения в общем анализе мочи: гипоизостенурия (удельный вес мочи колеблется от 1005 до 1010), протеинурия (содержание белка до 0,195 г/л), незначительная эритроцитурия и лейкоцитурия, иногда эти изменения сопровождаются кратковременным повышением уровня мочевины и креатинина.

При осложнениях наблюдается дыхательная и почечная недостаточность, поражения центральной нервной системы.

Заболевания ГАЧ описаны коллегами из США, Словении, Польши, Канады, Швейцарии, Италии, Германии, России, Швеции, Китая, Кореи [5—12].

В США в 1994—2001 гг. было зарегистрировано 654 случая гранулоцитарного анаплазмоза человека, при этом смертность составляла около 1%. В Европе выявлено около 20 случаев ГАЧ [7, 9, 11].

Переносчиками *A. phagocytophilum* в США являются клещи *Ixodes scapularis* и *Ixodes pacificus*, в Европе — лесной клещ *Ixodes ricinus*, в России, Китае и Кореи — *I. persulcatus* [2, 6, 10, 12, 13, 15]. На севере США инфицированность взрослых клещей *I. scapularis* гранулоцитарными анаплазмами составляет от 7,6 до 53,0% и нимф — от 1,5 до 20,6%. В Швеции, Швейцарии, Великобритании, Словении, Болгарии и на северо-западе России уровень зараженности *I. ricinus* анаплазмами варьирует от 1 до 5%, тогда как в Италии этот показатель достигает 24,4% [2, 7, 11]. В настоящее время у клещей установлена трансфазовая передача *A. phagocytophilum*. Установлено также, что в Англии, кроме *I. ricinus*, в поддержании паразитарной системы *A. phagocytophilum* участвуют норные клещи

*I. trianguliceps*, в Кореи, кроме *I. persulcatus*, также *Haemaphysalis longicornis*. Уровень инфицирования *I. persulcatus* анаплазмами не превышает 4% [5, 13, 14].

В Республике Беларусь в 60-е годы прошлого столетия был широко распространен анаплазмоз крупного рогатого скота (КРС), переносимый клещами *I. ricinus*. В среднем 17—25% поголовья КРС являлись анаплазмоносителями. Характерная особенность анаплазмоза КРС — длительное, практически пожизненное паразитонительство переболевших животных, с частыми рецидивами, обусловленными снижением резистентности организма из-за недостатка микроэлементов и витаминов, неполноценного питания, стрессового состояния [16].

Клещи *I. ricinus*, встречающиеся на территории нашей страны, в 2009 г. впервые были исследованы на носительство анаплазм, патогенных для человека. Установлено, что из 189 имаго клещей этого вида, собранных в окрестностях Минска в 2007—2008 гг., 4,1% оказались зараженными *A. phagocytophilum* [4].

Цель работы — выявить больных гранулоцитарным анаплазмозом человека в Республике Беларусь.

### Материал и методы

Исследовали сыворотки крови у лихорадящих больных, имевших в анамнезе укус клеща, пациентов с Лайм-боррелиозом, а также у хронических больных с поражением центральной нервной системы, отмечавших в анамнезе присасывание клеща (всего 97 сывороток крови).

Применяли метод иммуноферментного анализа с использованием тест-систем для обнаружения иммуноглобулинов класса М и G к *A. phagocytophilum* («OMNIX», Санкт-Петербург).

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования сыворотки крови больных антитела к ГАЧ были обнаружены у 11 (11,3%) человек (табл.). В сыворотках крови лихорадящих больных, у

#### Выявление антител к *A. phagocytophilum* в сыворотке крови больных, имевших в анамнезе укус клеща

| Показатель   | Количество | Из них положительных, абс. (%) | В том числе |           |
|--|------------|--------------------------------|-------------|-----------|
|  |            |                                | IgM         | IgG       |
| Сыворотка крови лихорадящих больных, имевших в анамнезе укус клеща                     | 54         | 5 (9,3)                        | 1+2*        | 4         |
| Сыворотка крови пациентов с диагнозом Лайм-боррелиоз                                   | 32         | 4 (12,5)                       | 0           | 4         |
| Сыворотка крови хронических больных с поражением ЦНС (в анамнезе — присасывание клеща) | 11         | 2 (18,2)                       | 0           | 2         |
| <b>Всего...</b>  | <b>97</b>  | <b>11 (11,3)</b>               | <b>1</b>    | <b>10</b> |

Примечание. \*У двух больных обнаружены одновременно IgM и IgG.

которых не выявлены антитела к КЭ и ЛБ, обнаружены антитела к *A. phagocytophilum* в 9,3% случаев. Среди пациентов с диагнозом Лайм-боррелиоз анаплазменные антитела выявлены в 12,5%. При исследовании сыворотки крови у хронических больных с поражением центральной нервной системы, которые в анамнезе отмечали присасывание клещей, процент выявления антител к анаплазмам был самым высоким (18,2%). У одного пациента были обнаружены ранние антитела (IgM), у двух больных — IgM и IgG одновременно, у остальных регистрировались только антитела класса IgG.

Таким образом, впервые в Республике Беларусь выявлена новая клещевая бактериальная инфекция — гранулоцитарный анаплазмоз человека, — вызываемая бактерией *Anaplasma phagocytophilum*. Переносчиком являются клещи *I. ricinus*. Зараженность клещей *I. ricinus*, распространенных на территории страны, возбудителем ГАЧ составляет 4,1%. Исследование 97 сывороток крови больных на гранулоцитарный анаплазмоз человека позволило выявить антитела к анаплазмам в 11,3% случаев.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева М. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика гранулоцитарного анаплазмоза человека в России: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2006.
2. Коренберг Э. И. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.— 2003.— № 2.— С. 32—36.
3. Aguero-Rosenfeld M. E. // Mount Sinai J. Med.— 2003.— Vol. 3.— P. 197—206.
4. Katargina O., Alekseev A., Dubinina H., et al. Detection of tick-borne pathogens in tick populations in Estonia, Belarus and European part of Russia X International Jena Symposium on Tick-borne Diseases, Weimar 19-21 March, 2009. —Abstract book, Poster P110.— P. 188
5. Tylewska-Wierzbanska S., Chmielewski T., Kondrusik M., et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 2001.— Vol. 20.— P. 196—198.
6. Дубинина Е. В., Алексеев А. Н. // Мед. паразитология и паразитарные болезни.— 1999.— № 2.— С. 13—19.

7. Малеев В. В. // Клинич. микробиология, антимикробная химиотерапия.— 2005.— Т. 7, № 2.— С. 130—153.
8. Bakken J. S., Dumler J. S. // Clin. Infect. Dis.— 2000.— Vol. 31.— P. 554—560.
9. Bown K. J., Begon M., Bennett M., et al. // Emerg. Infect. Dis.— 2003.— Vol. 9.— P. 63—70.
10. Cao W. C., Zhao Q. M., Zhang P. H. // Am. J. Trop. Med. Hyg.— 2003.— Vol. 68.— P. 547—550.
11. Dumler J. S., Choi K. -S., Garcia-Garcia J. C., et al. // Emerg. Infect. Dis.— 2005.— Vol. 11, № 12.— P. 246—248.
12. Kim C. M., Kim M. S., Park M. S., et al. // Vector Borne Zoonotic Dis.— 2003.— Vol. 3.— P. 17—26.
13. Lotric-Furlan S., Petrovec M., Avsic-Zupanc T., et al. // Ann. NY Acad. Sci.— 2003.— Vol. 990.— P. 279—284.
14. Telford III S. R., Коренберг Э. И., Goethert U. др. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.— 2002.— № 6.— С. 21—25
15. Alekseev A. N., Dubinina H. V., Jushkova O. V. // Int. J. Med. Microbiol.— 2004.— Vol. 293 (Suppl. 37)— P. 104—108.
16. Якубовский М. В., Каплич В. М. // Ветеринарная наука — производству.— 1991.— С. 85—89.

Поступила 23.07.10.

#### GRANULOCYTIC ANAPLASMOSIS OF HUMANS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

N. P. Mishaeva, I. I. Protas, V. V. Shcherba

**Objective.** To detect patients suffering from granulocytic anaplasmosis of humans (GAH) in the Republic of Belarus.

**Material and methods.** The blood serum samples of febrile patients bitten by ticks including of chronic patients suffering from the central nervous system damages and of patients with Lyme borreliosis were studied for antibodies to *Anaplasma phagocytophilum* presence. Totally 97 blood serum samples were studied. For detecting the antibodies the immunofluorescent assay and test systems for the IgM and IgG detection were applied.

**Results.** Antibodies to *Anaplasma phagocytophilum* were detected in 11 of 97 patients. The percent of the antibodies in the blood serum samples was the least in the febrile patients' blood serum samples - 9.3%, being the largest in the chronic patients having the central nervous system impairments and bitten by ticks - 18.2%.

**Conclusion.** A new for the Republic of Belarus bacterial infection - granulocytic anaplasmosis of humans - was determined. Carriers of *A. phagocytophilum* - the pathogenic agent inducing GAH - are ticks *I. ricinus* met on the territory of country. They are used to be infected by anaplasmas in 4.1% of cases.

**Key words:** granulocytic anaplasmosis of humans, blood serum, antibodies, Ixodoidea.

### Медицинская литература России

- Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. В. Л. Голубева.— М., 2010.
- Боль: Руководство для врачей и студентов / Под ред. Н. Н. Яхно.— М., 2009.
- Буланов Л. А. Позвоночник и суставы: Лечение и профилактика.— М., 2009.
- Васильев А. Ю. и др. Лучевая диагностика в стоматологии: Учеб. пособие для вузов.— М., 2010.
- Васильев А. Ю., Ольхова Е. Б. Лучевая диагностика: Учебник для вузов.— М., 2009.
- Вейн А. М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга.— М., 2010.
- Возрастная гастроэнтерология: В 3 т.: Т. 3 / Под общ. ред. Л. Б. Лазебника, П. Л. Щербакова.— М., 2009.
- Воинов В. А. и др. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения: Учеб. пособие для вузов.— М., 2009.
- Гигиена детей и подростков: Руководство к практическим занятиям: Учеб. пособие / Под ред. В. Р. Кучмы.— М., 2010.
- Гигиена труда: Учебник для вузов / Под ред. В. Ф. Кириллова.— М., 2010.
- Гигиена: Учебник / Под общ. ред. Г. И. Румянцева.— М., 2009.

О. Р. КНЯЗЕВА, Н. С. ВЕРЕЩАКО, С. Ф. СЕМЕНОВ

## ЗАРАЖЕННОСТЬ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ ВОЗБУДИТЕЛЕМ БОРРЕЛИОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ЗА 2005—2009 ГГ.

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь

**Цель исследования.** Провести анализ зараженности клещей возбудителем болезни Лайма в Республике Беларусь за 2005—2009 гг., дать оценку напряженности очагов на отдельных административных территориях.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты энтомологического наблюдения природных биотопов, где обитают переносчики возбудителя болезни Лайма. Проведена оценка численности переносчиков и зараженности их боррелиями.

**Результаты.** Установлено, что наиболее активные природные очаги болезни Лайма находятся в Могилевской области. Наименьшая численность иксодовых клещей наблюдается в Минске.

**Заключение.** Для предупреждения заражения населения возбудителем болезни Лайма необходимо: своевременное проведение дезинсекционных и дератизационных мероприятий; информирование с помощью СМИ об энтомологической обстановке в регионах; издание и распространение памяток о профилактике по защите от нападения клещей.

**Ключевые слова:** болезнь Лайма, клещи *Ixodes ricinus*, численность, распространение.

Лайм-боррелиоз — инфекционное трансмиссивное природно-очаговое заболевание, вызываемое спирохетами рода *Borrelia* и передающееся клещами. Заболевание имеет предрасположенность к хроническому и рецидивирующему течению и преимущественному поражению кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата и сердца [1]. По уровню заболеваемости Лайм-боррелиоз занимает ведущую позицию среди инфекционных заболеваний, передающихся иксодовыми клещами, и является одной из основных проблем природно-очаговых зоонозов стран, расположенных в лесной зоне умеренного климатического пояса, в том числе и Беларусь.

Основными переносчиками возбудителя болезни Лайма в Республике Беларусь являются клещи *Ixodes ricinus*. В настоящее время в мире известно 14 видов боррелий, передающихся клещами, которые относятся к комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* [2]. На территории Республики Беларусь из клещей выделено 5 видов боррелий: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia valaisiana* и *Borrelia lusitanae*, из которых патогенность для человека доказана у видов *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia afzelii* и *Borrelia garinii*. Данные виды могут встречаться в переносчиках как по отдельности, так и совместно. Основным резервуаром возбудителя являются мышевидные грызуны, а также дикие и домашние животные — прокормители клещей (кошки, собаки, овцы, крупный рогатый скот). Большое значение имеют птицы, распространяющие клещей при перелетах.

Цель исследования — анализ зараженности клещей возбудителем болезни Лайма в Республике Беларусь за 2005—2009 гг. и оценка напряженности очагов на отдельных административных территориях.

### Материал и методы

Были проанализированы результаты энтомологического наблюдения природных биотопов (лесные массивы, загородные зоны отдыха, зеленые зоны городов), где обитают переносчики возбудителя болезни Лайма. Проведена оценка численности переносчиков и зараженности их боррелиями. В анализ включены данные о зараженности иксодовых клещей, снятых с людей.

Материалом для исследования послужили: ведомственная отчетная документация о результатах энтомологических наблюдений за переносчиками болезни Лайма (включая исследования бактериофорности клещей); данные первичной энтомологической документации территориальных санэпидучреждений; данные РНПЦ эпидемиологии и микробиологии.

### Результаты и обсуждение

Динамика численности переносчиков болезни Лайма в Республике Беларусь за 2005—2009 гг. представлена на рис. 1.

Установлено, что существенных колебаний численности переносчиков болезни Лайма в среднем по Республике Беларусь за 2005—2009 гг. не наблюдалось. Это связано со сложившимися в этот период в Беларуси погодными условиями, которые можно охарактеризовать как благоприятные для развития акаро-энтомофауны, имеющей медицинское значение: снежная зима, достаточное количество осадков в весенне-летний сезон, оптимальные температуры для развития. В отдельных регионах республики отмечены значительные колебания численности иксодовых клещей (рис. 2). Например, самая высокая их численность по Республике Беларусь на протяжении последних пяти лет наблюдалась в Брестской области. Это объясняется большой протяженностью лесных массивов, наличием достаточного количества животных-прокормителей иксодовых клещей, а также снижением объемов акарицидных обработок территории Брестской области. Отмечена высокая численность клещей в Гомельской области — 3,9 экземпляра на флаго-км. Гродненская и Минская области занимают промежуточное положение с показателями 2,4 и 2,6 соот-

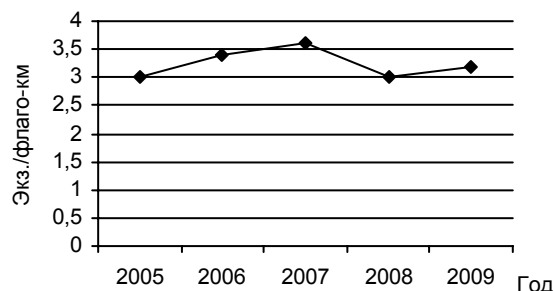


Рис. 1. Численность переносчиков боррелий (иксодовых клещей) за 2005—2009 гг.

ветственно. Наименьшая численность клещей наблюдалась в Минске (среднее значение за пять лет — 0,8 экз./флаго-километр), что объясняется регулярно проводимыми мероприятиями по облагораживанию зеленых зон города (покос травы, стрижка кустарников, уборка территорий), проведением санитарными службами и населением города дератизационных мероприятий, отсутствием прокормителей — диких животных (см. рис. 2).

Результаты исследования бактериофорности иксодовых клещей за 2005—2009 гг. представлены на рис. 3. Выявлен значительный уровень бактериофорности клещей по республике, который составил от 17 до 23%.

При сравнительном анализе бактериофорности клещей по областям Беларуси были выявлены значительные различия — за пятилетний период показатели зараженности клещей изменялись от 1,6% в Минске в 2007 г. до 47,5% в Могилевской области в 2005 г. (рис. 4).

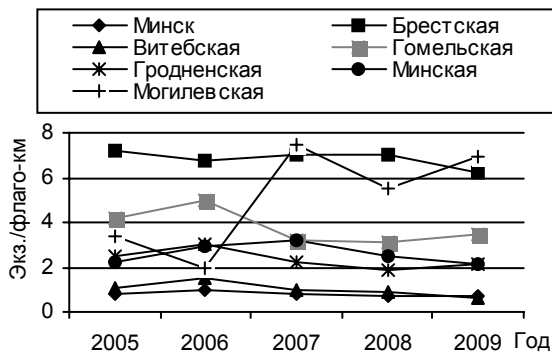


Рис. 2. Численность переносчиков боррелий (иксодовых клещей) за 2005—2009 гг. по областям

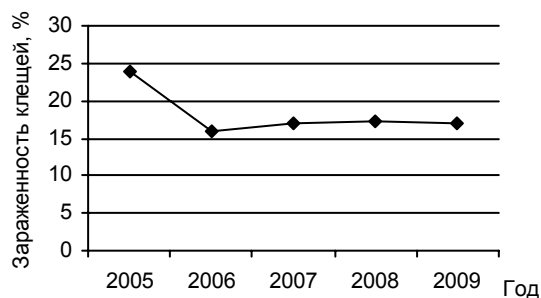


Рис. 3. Динамика бактериофорности иксодовых клещей за 2005—2009 гг.

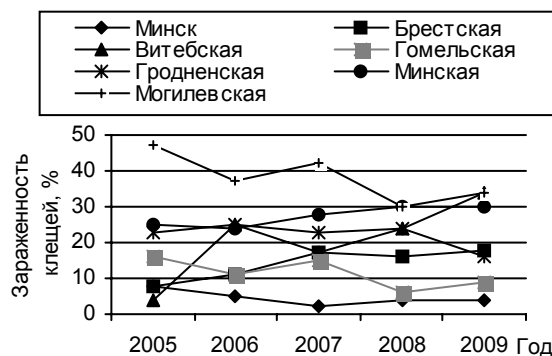


Рис. 4. Динамика бактериофорности иксодовых клещей за 2005—2009 гг. по областям

Наиболее активные природные очаги болезни Лайма находятся в Могилевской области, где в течение пяти лет была зафиксирована наибольшая зараженность клещей возбудителем Лайм-боррелиоза, что объясняется высокой зараженностью основных прокормителей личинок и нимф иксодовых клещей — мелких млекопитающих, которые обитают на данной территории, а также их высокой численностью.

## Выводы

1. Проблема Лайм-боррелиоза остается актуальной для Республики Беларусь, что связано с наличием большого числа природных резервуаров возбудителя заболевания. В связи с этим необходимо проводить мониторинг видового состава, численности, фенологии, мест выплода и обитания акаро-энтомофауны, имеющей медицинское значение, а также анализ их бактериофорности.

2. В зонах высокого риска нападения иксодовых клещей на людей и их высокой зараженности возбудителем болезни Лайма необходимо своевременное проведение дезинсекционных и дератизационных мероприятий.

3. Для предупреждения заражения населения возбудителем болезни Лайма необходимы широкое информирование средств массовой информации об энтомологической обстановке в регионах, издание и распространение памяток о профилактике по защите от нападения клещей в течение всего периода их активности, а также оказание медицинской помощи лицам, пострадавшим от укусов инфицированных переносчиков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nau R., Christen H., Eiffert H. // *Dtsch. Arztebl. Int.*— 2009.— Bd 106.— S. 72—81.
2. Rudenko N., Golovchenko M., Grubhoffer L., Oliver J. H. // *J. Clin. Microbiol.*— 2009.— № 2.— P. 134—141.
3. Информационно-аналитические бюллетени ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» Минздрава РБ «Энтомологический надзор за акаро-энтомофауной, имеющей медицинское значение, в Республике Беларусь» за 2005—2009 гг.
4. Информационно-аналитические бюллетени ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» Минздрава РБ «Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь» за 2005—2009 гг.
5. Karaban I., Vedenkov A., Yashkova S., Sebut N. // *EpiNorth.*— 2009.— Vol. 10, № 2.— P. 48—57.

Поступила 01.07.10.

## IXODIODEA INFECTION WITH TICK BORRELIOSES IN THE REPUBLIC OF BELARUS IN 2005 – 2009

O.R. Knyazeva, N. S. Vereshchako, S. F. Semenov

**Objective.** To analyze the Ixodiodea infection with the pathogenic agent inducing Lyme disease in the Republic of Belarus in 2005 – 2009 and to assess the stress in the foci on some administrative territories.

**Material and methods.** The results of the entomological monitoring of the natural biotops where carriers of the pathogenic agents inducing Lyme disease reside have been analyzed. The number of carriers and their infecting with Borrelia were assessed.

**Results.** It has been determined that the most active natural foci of Lyme disease are in Mogilyov region. The least number of Ixodiodea has been found in Minsk.

**Conclusion.** For preventing the population infecting with the pathogenic agent inducing Lyme disease it is necessary to perform timely disinsection and deratization actions; to inform the media about the entomological situation in the regions; to publish and distribute leaflets about measures of protection against ticks attacks.

**Key words:** Lyme disease, Ixodes ricinus, number, spread.

А. С. ВИРИНСКАЯ, В. Г. ГУДКОВ, С. В. ДОРОГОВА

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии  
Минздрава Республики Беларусь

**Цель исследования.** Определить эффективность отечественной диагностической тест-системы для лабораторной диагностики РВИ в сравнительном исследовании с иммуноферментными тест-системами зарубежного производства.

**Материал и методы.** Были изучены 3 диагностических препарата: тест-система иммуноферментная для выявления антигенов ротавирусов у людей и животных «РОТА-АГ» (Беларусь), тест-система иммуноферментная для выявления антигенов ротавирусов человека в фекалиях «IDEIA™ Rotavirus» (Великобритания), набор реагентов для иммуноферментного выявления антигена ротавируса человека «Ротавирус-антиген-ИФА-Бест» (Россия).

Были исследованы 52 заведомо отрицательных образца (ЗОО) без антигенов ротавирусов и 92 заведомо положительных образца (ЗПО) фекалий, содержащих антигены ротавирусов в различных концентрациях. Один ЗПО был представлен рядом последовательных двукратных разведений от 1:10 до 1:6400. Применяли иммуноферментный анализ.

**Результаты.** В ходе сравнительного исследования препаратов установлено, что диагностическая специфичность набора «Ротавирус-антиген-ИФА-Бест» составляла 69,2%, диагностическая чувствительность — 97,8%, тест-системы «IDEIA™ Rotavirus» — 92,3% и 100,0% соответственно, «РОТА-АГ» — 100,0% по обоим критериям. Кроме того, отечественный препарат «РОТА-АГ» показал в 2 раза более высокую аналитическую чувствительность при титровании ЗПО.

Также выявлено, что в сравнении с двумя другими препаратами тест-система «РОТА-АГ» обладает высокой термостабильностью: при необходимости может быть использована даже после полуторамесячного хранения при температуре +41°С, при этом диагностическая чувствительность и специфичность препарата сохраняются.

**Заключение.** Проведено сравнительное изучение диагностической специфичности и чувствительности трех иммуноферментных препаратов для лабораторной диагностики ротавирусной инфекции. Лучшие показатели наблюдались при использовании тест-системы «РОТА-АГ», которая также характеризуется высокой термостабильностью.

**Ключевые слова:** ротавирусная инфекция, иммуноферментный анализ, специфичность, чувствительность, термостабильность, сравнительное исследование.

Ротавирусная инфекция (РВИ) представляет одну из актуальных социально-экономических проблем здравоохранения во всем мире. Актуальность обусловлена повсеместной распространенностью инфекции, высоким уровнем заболеваемости, выраженной контагиозностью возбудителя, приводящей к возникновению вспышек инфекции в детских коллективах и семьях, а также внутрибольничному инфицированию. Существенное социально-экономическое значение имеет то, что РВИ поражает преимущественно детей в возрасте до 2 лет, при этом наблюдается тяжелое течение болезни, требующее госпитализации.

Качественная лабораторная диагностика РВИ способствует выбору адекватных противоэпидемических мероприятий и рационального лечения. Поскольку серологические методы малоэффективны в данном случае (пик наработки специфических антител к ротавирусам наблюдается лишь на стадии реконвалесценции), лабораторно верифицировать заболевание можно путем обнаружения антигенов ротавирусов в фекалиях. В этих целях используют иммуноферментный анализ (ИФА) [1].

Специфическая лабораторная диагностика РВИ в Беларуси была начата в начале 80-х годов XX века, как и в большинстве экономически развитых стран [4—7]. Официальная регистрация заболевания в республике осуществляется с 1993 г., что стало возможным благодаря разработке и организации производства в НИИ эпидемиологии и микробиологии (ныне РНПЦ) отечественных диагностических препаратов: тест-системы иммуноферментной для выявления антигенов ротавирусов «РОТА-АГ» и тест-набора конфирматорного для подтверждения специфичности выявления антигенов ротавирусов «КОНПРОТА-АГ». Препараты созданы на основе оригинального эпидемического производственного штамма ротавируса человека «Минск-86», выделенного из экскретов больного РВИ ребенка и успешно адаптированного к культуре клеток [9].

С момента разработки за препаратами осуществлялся «авторский надзор», их модернизировали, чтобы обеспечить надлежащее качество, удовлетворяющее требованиям лабораторий республики и соответствующее уровню ведущих аналогов.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности отечественного препарата для лабораторной диагностики РВИ в сравнительном исследовании с широко распространенными иммуноферментными тест-системами зарубежного производства.

### Материал и методы

**Препараты:** тест-система иммуноферментная для выявления антигенов ротавирусов у людей и животных «РОТА-АГ» производства РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (Беларусь), сер. 1, годна до 1.04.2010 г.; тест-система иммуноферментная для выявления антигенов ротавирусов человека в фекалиях «IDEIA™ Rotavirus»; набор реагентов для иммуноферментного выявления антигена ротавируса человека «Ротавирус-антиген-ИФА-Бест» (Новосибирск, Россия), сер. 27, годен до 17.06.2010 г.

**Тест-система иммуноферментная для выявления антигенов ротавирусов у людей и животных «РОТА-АГ»** (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; сер. 1, годна до апреля 2010 г.) представляет собой комплект 96/4, состоящий из 4 мини-наборов, каждый из которых включает 9 компонентов и рассчитан на проведение 24 исследований, в том числе контроли. Иммунобиологические компоненты лиофильно высушены, буферные растворы разлиты в полистироловые флаконы. Общая продолжительность инкубаций составляет 4,5 ч (при инкубации иммуноглобулина в течение 30 мин при 37°С) или 4 ч (в случае заблаговременной инкубации



иммуноглобулина в течение 16 ч при комнатной температуре и хранения до момента использования). Учет результатов проводится спектрофотометрически при длине волны измерения — 450 нм, фоновой волны — 620 нм. Значение показателя оптической плотности (ПОП) в лунке А1 принимается за нулевое (программа Blank) или вычитается из величины ПОП всех остальных лунок, если программа Blank отсутствует. В лунках с ПК значения ПОП должно быть не ниже 0,6 оптической единицы (опт. ед.) и не менее чем в 2,1 раза превышать среднюю величину ПОП для лунок с ОК. При этом величина ПОП для ОК не должна быть более 0,1 опт. ед. Положительными считаются пробы, у которых ПОП не ниже 0,1 опт. ед. и превышает среднее значение ПОП для ОК в 2,1 раза и более. Срок годности тест-системы — 1 год.

*Тест-система иммуноферментная для выявления антигенов ротавирусов человека в фекалиях «IDEIA™ Rotavirus»* (Oxoid (Ely), Denmark House, Angel Drove, Ely, Cambridgeshire, UK; K602011-2, LOT 690027, годна до марта 2010 г.) представляет набор реагентов для исследования 96 образцов. Лунки разборного планшета сорбированы поликлональными антителами к антигену ротавируса. Все компоненты препарата жидкие. Предусмотрено последовательное, без промежуточной отмывки, внесение исследуемой пробы и конъюгата. Общая продолжительность инкубаций — 1 ч 10 мин. Срок годности препарата 1 год.

*Набор реагентов для иммуноферментного выявления антигена ротавируса человека «Ротавирус-антиген-ИФА-Бест»* (Новосибирск, Россия; сер. 27, годен до июля 2010 г.) также рассчитан на 96 исследований. В лунках планшета адсорбированы моноклональные антитела к группоспецифическому антигену ротавирусов человека. Набор укомплектован всеми необходимыми для проведения ИФА реагентами и позволяет провести 12 независимых постановок по 8 анализов, включая контроли. Все компоненты жидкие. Предусмотрено последовательное, без промежуточной отмывки, внесение исследуемой пробы и конъюгата. Общая продолжительность инкубаций 40 мин. Срок годности набора — 1 год.

В исследовании использовали 52 заведомо отрицательных образца (ЗОО), в которых не было антигенов ротавирусов; часть из них содержала маркеры аденовирусов (20 проб), норовирусов (12), астровирусов (20). Заведомо положительные образцы (ЗПО) фекалий (92 пробы) содержали антигены ротавирусов в различных

концентрациях. Один ЗПО был представлен рядом последовательных двукратных разведений от 1:10 до 1:6400. Пробы были получены от больных, госпитализированных в городскую детскую инфекционную клиническую больницу Минска. Наличие ротавирусов во всех ЗПО и отсутствие их во всех ЗОО подтверждалось методом ПЦР путем определения специфических нуклеотидных последовательностей генома возбудителя.

Имуноферментный анализ всех исследованных проб и учет результатов реакции проводили строго в соответствии с инструкцией к каждому диагностическому препарату. Для отмывки планшетов во всех случаях использовали автоматизированное устройство BioTek Elx\*50/8, проверенные дозаторы и новые наконечники.

### Результаты и обсуждение

Как известно, наиболее значимыми параметрами любой диагностической тест-системы являются чувствительность и специфичность. В исследованиях по сравнительному изучению эффективности препаратов диагностическую чувствительность (ДЧ) определяли как процентное соотношение выявленных ЗПО к общему количеству, а аналитическую чувствительность (АЧ) — по титру антигена ротавируса одного из ЗПО, диагностическую специфичность (ДС) — как процентное отношение выявленных ЗОО к общему количеству.

Для определения и сравнения указанных параметров было исследовано 52 ЗОО и 92 ЗПО. Учет результатов проводили в соответствии с инструкциями по применению препаратов.

В ходе исследования коллекций ЗОО и ЗПО (144 пробы) наименьшее количество совпадений результатов (126, или 87,5%, образцов) было получено при использовании препарата «Ротавирус-антиген-ИФА-Бест» (табл. 1). Промежуточный результат (140, или 97,2%, проб) дала тест-система «IDEIA™ Rotavirus». Полное совпадение (144, или 100,0%, образца) было отмечено после применения тест-системы «РОТА-АГ».

Та же закономерность наблюдалась при исследовании коллекции ЗОО для определения ДС: из 52 образцов с помощью набора реагентов «Ротавирус-антиген-ИФА-Бест» было выявлено 36 ЗОО (ДС набора составила 69,2%); тест-системы «IDEIA™ Rotavirus» — 48 проб (ДС — 92,3%), «РОТА-АГ» — 52 образца (ДС — 100,0%).

В процессе сравнительного изучения ДЧ препаратов при тестировании коллекции ЗПО оказалось, что 2 препарата («IDEIA™ Rotavirus» и «РОТА-АГ») позво-

Таблица 1

**Результаты сравнительных исследований по изучению чувствительности и специфичности диагностических препаратов**

| Показатель                           | IDEIA™ Rotavirus |     | Ротавирус- антиген-ИФА-Бест |     | РОТА-АГ |     |
|--------------------------------------|------------------|-----|-----------------------------|-----|---------|-----|
|                                      | ЗПО              | ЗОО | ЗПО                         | ЗОО | ЗПО     | ЗОО |
| Количество положительных результатов | 92               | 4   | 90                          | 18  | 92      | 0   |
| Количество отрицательных результатов | 0                | 48  | 2                           | 36  | 0       | 52  |
| Количество совпадений результатов    | 92               | 48  | 90                          | 36  | 92      | 52  |

Примечание. ЗПО (n=92), ЗОО (n=52).

лили идентифицировать все ротавирусосодержащие образцы этой коллекции (ДЧ составила 100,0%), а третий («Ротавирус-антиген-ИФА-Бест») не выявил 2 из 92 образцов (ДЧ=97,8%).

Параллельное тестирование в последовательных двукратных разведениях (от 1:10 до 1:6400) одного ЗПО показало, что с помощью тест-систем «IDEIA™ Rotavirus» и «Ротавирус-антиген-ИФА-Бест» антиген ротавирусов определялся в разведении 1:1600, а «РОТА-АГ» — 1:3200, что свидетельствует о более высокой (в 2 раза) аналитической чувствительности последнего.

Таким образом, сравнительные исследования 3 диагностических препаратов для выявления антигенов ротавирусов показали, что они различались по своей диагностической специфичности и чувствительности. ДС набора «Ротавирус-антиген-ИФА-Бест» составляла 69,2%, а ДЧ — 97,8%, тест-системы «IDEIA™ Rotavirus» — 92,3% и 100,0% соответственно, «РОТА-АГ» — 100,0% по обоим критериям. Кроме того, последний препарат показал в 2 раза более высокую аналитическую чувствительность, чем остальные, при титровании ЗПО.

Полученные данные в целом согласуются с результатами проведенных ранее сравнительных исследований с использованием тест-системы «РОТА-АГ» (Беларусь) и тест-системы иммуноферментной для обнаружения ротавируса человека «ИФА-РОТА-АНТИГЕН» (Россия). Специфичность тест-системы «ИФА-РОТА-АНТИГЕН» составляла 77,8%, а чувствительность — 86,7%, препарата «РОТА-АГ» — 100,0% по обеим позициям [2].

Одним из критериев качества диагностикумов является их стабильность, то есть способность сохранять свои свойства в условиях транспортировки и хранения в пределах обозначенного срока годности. Несоблюдение температурного режима наиболее опасный повреждающий фактор. Так, все испытываемые препараты согласно инструкциям производителей должны транс-

портироваться и храниться при 4—8°C выше нуля, однако на практике эти условия нередко нарушаются. Наверное, именно по этой причине предусмотрена возможность некоторого изменения температурного режима доставки (хранения) набора «Ротавирус-антиген-ИФА-Бест» (до +25°C не более 10 сут) без потери его качества. Вместе с тем наблюдаемое в последние годы глобальное потепление, расширение ареала распространения препаратов на страны с жарким климатом, реальная возможность нарушения так называемой холодильной цепи доставки и хранения препаратов обуславливают целесообразность определения степени их термостабильности.

Для увеличения срока годности и термостабильности в состав тест-системы «РОТА-АГ» включают лиофилизированные иммунобиологические компоненты. В двух других тест-системах иммунобиологические компоненты находятся в жидкой форме, их термостабильность априори является более низкой.

Чтобы определить термостабильность отечественного препарата, полные комплекты тест-системы «РОТА-АГ» выдерживали в термостате при +41°C в течение 2 мес. Выбранный режим соответствовал реальным значениям температуры, которые отмечались в некоторых странах с жарким климатом и в закрытых транспортных средствах без охлаждающих устройств в летнее время даже в регионах с умеренным климатом. В качестве контрольной тест-системы использовали аналогичный препарат той же серии, который хранили при температуре 4—8°C выше нуля. Отобранные в динамике комплекты испытуемого препарата хранили вместе с контрольным.

Материалом для исследований служила коллекция ЗПО фекалий, содержащая антигены ротавирусов в различных концентрациях, а также коллекция ЗОО, включающая образцы фекалий с маркерами астро-, норо-, аденовирусов. Постановку и учет реакции проводили согласно инструкции по применению тест-системы.

Таблица 2

## Изучение термостабильности тест-системы «РОТА-АГ»

| Образец    | ПОП в ИФА при тепловом воздействии в динамике |                           |         |         |         |          |
|------------|---|---------------------------|---------|---------|---------|----------|
|            | 8°C (контрольный образец)                     | 41°C (испытуемый образец) |         |         |         |          |
|            |   | 1 нед                     | 2 нед   | 1 мес   | 1,5 мес | 2 мес    |
| ОК         | 0,030 С                                       | 0,015 С                   | 0,012 С | 0,022 С | 0,007 С | 0,008 С  |
| ПК         | 2,890 С                                       | 2,608 С                   | 2,377 С | 1,509 С | 0,890 С | 0,283 НС |
| ЗОО-1      | 0,023 О                                       | 0,013 О                   | 0,013 О | 0,011 О | 0,004 О | 0,002 О  |
| ЗОО(АВ)-2  | 0,019 О                                       | 0,012 О                   | 0,024 О | 0,036 О | 0,004 О | 0,001 О  |
| ЗОО(НВ)-3  | 0,063 О                                       | 0,063 О                   | 0,038 О | 0,021 О | 0,009 О | 0,002 О  |
| ЗОО(АдВ)-4 | 0,063 О                                       | 0,046 О                   | 0,035 О | 0,027 О | 0,007 О | 0,005 О  |
| ЗПО-1      | 3,119 П                                       | 3,222 П                   | 2,582 П | 1,930 П | 1,553 П | 0,346 П  |
| ЗПО-2      | 3,126 П                                       | 2,827 П                   | 1,393 П | 1,246 П | 1,024 П | 0,200 П  |
| ЗПО-3      | 3,258 П                                       | 2,780 П                   | 1,769 П | 1,122 П | 0,700 П | 0,166 П  |
| ЗПО-4      | 2,785 П                                       | 2,542 П                   | 1,797 П | 0,984 П | 0,755 П | 0,175 П  |
| ЗПО-5      | 2,675 П                                       | 2,559 П                   | 1,152 П | 0,903 П | 0,573 П | 0,134 П  |
| ЗПО-6      | 2,237 П                                       | 1,962 П                   | 0,988 П | 0,607 П | 0,316 П | 0,103 П  |
| ЗПО-7      | 2,199 П                                       | 1,962 П                   | 1,549 П | 1,269 П | 0,675 П | 0,159 П  |
| ЗПО-8      | 1,707 П                                       | 0,948 П                   | 0,516 П | 0,258 П | 0,154 П | 0,026 О  |
| ЗПО-9      | 0,708 П                                       | 0,673 П                   | 0,553 П | 0,305 П | 0,273 П | 0,051 О  |
| ЗПО-10     | 0,481 П                                       | 0,329 П                   | 0,192 П | 0,175 П | 0,120 П | 0,009 О  |

Примечание. АВ — астровирусы, НВ — норовирусы, АдВ — аденовирусы; С — ПОП контроля соответствует значению, указанному в инструкции по применению препарата; НС — не соответствует; П — положительный результат (антиген ротавирусов выявлен согласно инструкции по применению); О — отрицательный результат.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, тепловое воздействие на препарат отразилось на результатах исследования последовательным снижением величины ПОП положительных проб. Так, ПОП ПК в течение 2 мес последовательно снижался с 2,890 до 0,283 опт. ед., но его минимальное значение (0,600 опт. ед.) было достигнуто только после 2 мес тепловой обработки. По этой причине результаты последнего исследования не подлежат учету, хотя даже в этой группе среди ЗПО отрицательными оказались только пробы с невысокой исходной концентрацией антигена ротавирусов (ЗПО-8—ЗПО-10). Вместе с тем ПОП ОК и ЗОО практически не зависели от теплового воздействия на препарат и остались в регламентированном инструкцией пределе.

Таким образом, установлено, что тест-система «РОТА-АГ» обладает высокой термостабильностью и при необходимости может быть использована даже после 1,5 мес хранения при +41°C. ДС и ДЧ препарата составляют 100,0%, хотя значения ПОП ЗПО несколько уменьшаются. Термостабильность препарата может быть учтена при определении возможных условий его применения.

Оценивая потребительские свойства сравниваемых препаратов, следует отметить, что тест-системы «IDEIA™ Rotavirus» и «Ротавирус-антиген-ИФА-Бест» за счет заранее сорбированных планшетов, жидкой формы ингредиентов, сокращения стадий отмычки лунок планшета позволяют проводить исследование в более короткие сроки, чем «РОТА-АГ».

Ранее были изучены условия, которые позволяют ускорить проведение анализа с помощью тест-системы «РОТА-АГ». С этой целью на основе базовой методики провели серию взаимосвязанных экспериментов. Была показана возможность сокращения времени постановки реакции до 1,5 ч за счет повышения концентрации некоторых иммунобиологических компонентов набора в 2—4 раза. При этом последовательное (без отмычки и инкубации) внесение в лунку исследуемой пробы и конъюгата позволяло ограничить общее время проведения реакции 1 ч [8].

Однако эти параметры не являются критичными, особенно если учитывать сроки доставки и накопления в лаборатории проб для исследования, что, как правило, происходит на практике. При необходимости проведения экспресс-диагностики целесообразно применять иммунохроматографический метод и соответствующий набор, в частности тест-систему «РОТА-АГ-ИХМ-Конф» (Беларусь). Такое исследование может быть выполнено в течение 5—10 мин в любой лаборатории или даже у постели больного без применения какого-либо оборудования [3]. Правда, в отличие от ИФА эти исследования не автоматизированы и более дорогостоящие.

Вероятно, наиболее рациональна конструкция, оптимально соответствующая критерию «цена—качество». В конечном счете это определяется интересами потребителя. Особенности тест-системы «РОТА-АГ»

являются высокая диагностическая эффективность и термостабильность, которые обеспечиваются за счет использования оригинального производственного штамма ротавируса человека, высококачественных материалов и стандартизированной технологии изготовления этого препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Б. Я., Васильева Р. И., Лобзин Ю. В.— Острые кишечные заболевания: Ротавирусы и ротавирусная инфекция.— СПб., 2000.
2. Вириная А. С., Новацкая Ю. В., Боган И. Н. и др. // Проблемы бактериологии и иммунологии: Материалы юбил. науч. конф.— Минск, 2005.— С. 204—209.
3. Вириная А. С., Гудков В. Г. // Современные проблемы инфекционной патологии человека: Сб. науч. трудов.— Вып. 2.— Минск, 2009.— С. 223—225.
4. Гудков В. Г., Корзенко В. Н., Рытик П. Г. и др. // Совершенствование профилактических и противоэпидемических мероприятий.— Минск, 1981.— С. 87—88.
5. Гудков В. Г., Корзенко В. Н., Рытик П. Г. // Здравоохран. Белоруссии.— 1983.— № 8.— С. 65—67.
6. Гудков В. Г., Рытик П. Г., Полякова М. И., Шумко В. В. // Эпидемиология и лабораторная диагностика инфекционных болезней.— Минск, 1983.— С. 127—137.
7. Гудков В. Г., Рытик П. Г., Старовойтова Т. Д. и др. // Эпидемиология и лабораторная диагностика инфекционных болезней.— Минск, 1983.— С. 61—62.
8. Гудков В. Г., Вириная А. С. // Материалы юбил. конф., посвящ. 80-летию НИИЭМ «Проблемы инфекционной патологии XXI века».— Минск, 2004.— С. 120—127.
9. Гудков В. Г., Рытик П. Г., Шумко В. В. и др. Патенты России. Штамм ротавируса человека для получения иммунобиологических препаратов 30.10.1991 г. // <http://www.centrmag.ru>. № документа 01687613.

Поступила 17.08.10.

### STUDYING EFFICIENCY OF NATIONAL TEST-SYSTEM FOR ROTAVIRUS INFECTION LABORATORY DIAGNOSIS

A. S. Virinskaya, V. G. Gudkov, S. V. Dorogova

**Objective.** To determine the efficiency of a national test-system for rotavirus infection laboratory diagnosis in a comparative study applying immune enzyme test-systems manufactured abroad.

**Material and methods.** Three diagnostic preparations — immune ferment test-system for detecting rotavirus antigens in humans and animals ROTA-AG (RB), immune ferment test-system for detecting human rotavirus antigens in feces IDEIA™ Rotavirus (Great Britain), kit of reagents for immune ferment detection of human rotavirus antigens Rotavirus-antigen-IFA-Best (RF). Fifty two feces samples known as negative (FS-) having no rotavirus antigen and 92 feces samples known as positive (FS+) containing rotavirus antigens in various concentrations. One FS+ was presented in a number of subsequent double dilutions — 1:10 to 1:6400. Immune ferment assays were performed.

**Results.** While performing the preparations comparative study it was determined that the diagnostic specificity of the kit Rotavirus-antigen-IFA-Best was 69.2%, the diagnostic sensitivity — 97.8%, of the test-system IDEIA™ Rotavirus — 92.3% and 100.0% respectively, of ROTA-AG — 100.0% for both criteria. In addition the national preparation ROTA-AG demonstrated two times higher analytical sensitivity while titrating FS+. It was revealed too that when comparing with the remaining two preparation the test-system ROTA-AG demonstrated a high thermal stability: when necessary it could be used even after storing for 1.5 month at temperature +41°C the diagnostic sensitivity and specificity preserved.

**Conclusion.** A comparative study of three immune ferment preparations diagnostic specificity and sensitivity in the rotavirus infection laboratory diagnosis was performed. The best results were obtained in case of applying the test-system ROTA-AG characterized by a high thermal stability.

**Key words:** rotavirus infection, immune ferment assay, specificity, sensitivity, thermal stability, comparative study.

В. Г. ГУДКОВ, А. С. ВИРИНСКАЯ, К. Ю. ПЛОТНИКОВА,  
Н. М. БИСКИНА, Ю. В. НОВАЦКАЯ, Д. В. МАЛЯВКО,  
А. А. КЛЮЧАРЕВА, Г. В. КАРПУК, Н. Л. КЛЮЙКО

## РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА, ОЦЕНКА БРЕМЕНИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СТРУКТУРА G-P ПОПУЛЯЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Белорусский государственный медицинский колледж, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Городская детская инфекционная клиническая больница Минска

**Цель исследования.** Изучить характер эпидемического процесса РВИ в республике, оценить бремя заболевания, определить структуру G-P популяции ротавирусов.

**Материалы и методы.** Использованы данные медицинской статистики о заболеваемости РВИ и ОКИ, материалы Городской детской инфекционной клинической больницы Минска, применяли общепринятые эпидемиологические показатели и методы их определения.

В ходе однораундовой ПЦР по генам, кодирующим структурные белки вириона VP4 и VP7, проведено генотипирование 215 изолятов ротавирусов.

**Результаты.** РВИ является среднераспространенным инфекционным заболеванием (менее 100 случаев на 100 тыс. населения). Бремя РВИ как доля в структуре ОКИ среди госпитализированных за год детей составляет 54,0%, а по возрастным группам до 4 лет, до 6 лет и до 14 лет — 56,8%, 56,2% и 54,3% соответственно.

В структуре ОКИ вирусной этиологии на долю РВИ приходится более 90% случаев.

В стационарах республики регистрируется около 90% от всех случаев РВИ, в Минске — 95,2%. Нет связи между полом ребенка и частотой этого заболевания.

Выраженный рост заболеваемости отмечен в Брестской и Минской областях, умеренный — в Минске, Гомельской, Витебской, Могилевской областях, стабильный — в Гродненской области.

Максимальные показатели РВИ регистрируют у детей от 1 года до 2 лет (удельный вес — около 50%), минимальные — у детей 7—14 лет и взрослых.

Популяция ротавирусов представлена 7 вариантами типа G-P возбудителя. Все известные препараты (живые противоротавирусные вакцины Rotarix и RotaTeq и ЛИГ РВ) могут оказаться эффективными для профилактики РВИ в республике, однако их ожидаемая эффективность может различаться.

**Заключение.** Получена характеристика эпидемического процесса РВИ, определена типовая структура популяции ротавирусов.

**Ключевые слова:** ротавирусная инфекция, эпидемический процесс, генотипирование.

Ротавирусная инфекция (РВИ), клинически проявляющаяся главным образом симптомами острой кишечной инфекции (ОКИ) преимущественно у детей младшего возраста, широко распространена во всем мире и наносит существенный социально-экономический ущерб [1, 2].

Для борьбы с этой инфекцией в последние годы в ряде стран были разработаны и внедрены живые про-

тиворотавирусные вакцины, успешно прошел испытания противоротавирусный лактоиммуноглобулин, полученный из молозива иммунизированных ротавирусным антигеном коров [3—7]. Организации массового внедрения противоротавирусных вакцин, как и лактоиммуноглобулина, в государстве должно предшествовать изучение особенностей эпидемического процесса РВИ, получение молекулярно-биологической характеристики циркулирующей популяции ротавирусов [8].

Цель работы — изучить характер эпидемического процесса РВИ в республике, оценить бремя заболевания, провести молекулярно-эпидемиологический мониторинг и определить структуру G-P популяции ротавирусов.

### Материал и методы

Были использованы данные официальной медицинской статистики о заболеваемости РВИ и ОКИ в Республике Беларусь, а также материалы Городской детской инфекционной клинической больницы Минска (ГДИКБ) о детях, госпитализированных по поводу ОКИ различной этиологии с 1 июня 2009 г. по 31 мая 2010 г.

Эпидемиологический анализ заболеваемости проведен с помощью общепринятых эпидемиологических показателей и методов их определения. Применяли также автоматизированную многоуровневую компьютерную программу «Учет и анализ инфекционной и паразитарной заболеваемости» ГУ РЦГЭ и ОЗ» и компьютерную программу EpiTrend (версия 1.4.1).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ определяли бремя РВИ среди детей, госпитализированных в ГДИКБ по поводу ОКИ, как процентное соотношение лабораторно подтвержденных случаев РВИ к сумме ОКИ, выявленных за указанный период [8].

Молекулярно-биологическое типирование изолятов ротавирусов осуществляли методом однораундовой ПЦР по генам, кодирующим структурные белки вириона VP4 и VP7. Материалом для исследования служили образцы фекалий больных детей с лабораторно подтвержденным диагнозом РВИ, полученные из ГДИКБ и областных центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ЦГЭиОЗ).

Выделение РНК из содержащих ротавирусы проб фекалий проводили с помощью гуанидинтиоцианата.

Обратная транскрипция проводилась в однократном буферном растворе для обратной транскрипции с добавлением 1 ммоль смеси дезоксинуклеотидов, 20 пмоль обратного праймера (con3 или End9b для Р- и G-типирования соответственно), 20 ед. рибонуклеазного ингибитора и 200 ед. обратной транскриптазы (все компоненты фирмы «Fermentas», Литва).

Аmplификацию осуществляли в 35 мкл смеси, содержащей 5 мкл раствора кДНК, 1хПЦР-буфер с сульфатом аммония («Fermentas»), 0,2 ммоль смеси дезоксинуклеотидов («Fermentas»), 3 ммоль магния хлорида, 15 пмоль каждого праймера (con3, 1T-1, 2T-1, 3T-1 и 4T-1 — для Р-типирования; End9b, aAT8, aBT1, aCT2, aDT4, aET3 и aFT9 — для G-типирования) и 2,5 ед. Таq-полимеразы.

Учет результатов проведен методом электрофореза в 2% агарозном геле. Продукт амплификации просматривали в ультрафиолетовом свете (длина волны 254 нм или 310 нм) и фотографировали. Принадлежность изолята к тому или иному генетическому типу определяли по длинам полученных фрагментов.

### Результаты и обсуждение

Официальная регистрация РВИ на основе данных специфической лабораторной диагностики этого заболевания осуществляется в Беларуси с 1993 г., однако не всегда на должном уровне. В частности, в некоторых регионах не зафиксированы случаи РВИ даже в периоды сезонных подъемов заболеваемости. Судя по показателям заболеваемости и объему выполняемых диагностических исследований, устойчивая регистрация РВИ с 1993 г. проводится в Минске, а с 2000—2001 гг. — в целом по стране.

Согласно данным официальной медицинской статистики в структуре ОКИ, регистрируемых на территории Республики Беларусь, с 2000 г. доля заболеваний, вызванных ротавирусами, последовательно возрастала (с 7,1 до 35,2%) и уже в 2008 г. составила более трети всех заболевших (33,4%), в 2009 г. — 35,2%. В структуре ОКИ вирусной этиологии удельный вес РВИ в этот период превысил 90%.

Уровни регистрируемой заболеваемости РВИ в разрезе крупных административных территорий республики существенно различаются (рис. 1).

Данные, представленные на рис. 1, свидетельствуют, что в течение последних 2 лет наиболее высокие уровни заболеваемости РВИ отмечались в Минске и Могилевской области, а минимальные — в Гомельской области.

Как видно из данных табл. 1, выраженные различия уровней заболеваемости РВИ в региональном разрезе имеют следующую закономерность: наиболее высокие показатели характерны для Минска, на долю которого приходится более 40% всех случаев этого заболевания в республике, для Гомельской области, напротив, — стабильно минимальные, в других регионах фигурируют промежуточные значения. Такое распределение заболеваемости обусловлено главным образом соот-

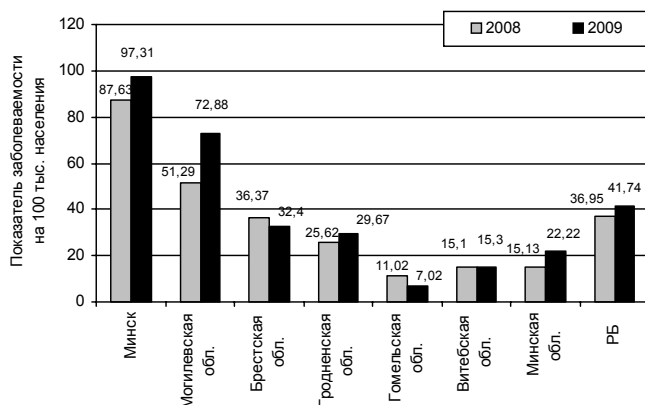


Рис. 1. Динамика заболеваемости РВИ в регионах Республики Беларусь за 2008—2009 гг.

Таблица 1  
Среднегодовые показатели заболеваемости РВИ в регионах республики за 2000—2009 гг.

| Регион              | Среднегодовой показатель (на 100 тыс. населения) |
|---------------------|--|
| Минск               | 75,66  |
| Могилевская область | 34,76  |
| Брестская область   | 24,63  |
| Гродненская область | 20,12  |
| Витебская область   | 12,42  |
| Минская область     | 10,90  |
| Гомельская область  | 10,10  |

ветствующей организацией лабораторной диагностики и регистрации РВИ на этих территориях и лишь в некоторой степени социально-экономическими и, в частности, демографическими особенностями регионов. В этой связи наиболее адекватное представление о характере эпидемического процесса РВИ в республике, вероятно, может быть получено при анализе заболеваемости в целом по республике и Минску.

Приведенные на рис. 2 графики и тренды заболеваемости РВИ в целом по республике и Минску имеют принципиально схожий характер колебаний заболеваемости и одинаковую направленность эпидемического процесса, однако различаются количественно. Так, проведенные расчеты показали, что в Минске и в целом по республике абсолютный прирост заболеваемости составил 33,6 и 17,8 случая на 100 тыс. населения, средний абсолютный прирост — 3,7 и 2,0, темп прироста заболеваемости — 57,1% и 90,0%, среднегодовой темп прироста — 4,4% и 6,2% соответственно. За указанный период в Минске отмечалась умеренная интенсивность эпидемического процесса. В целом по республике заболеваемость за это время колебалась от 14,8 до 41,6 случая на 100 тыс. населения, разница между максимальным и минимальным показателями составила 2,8 раза, отмечалась выраженная тенденция роста заболеваемости, а ее прогнозируемый уровень на 2010 г. составляет 39,31 случая на 100 тыс. населения. В 2009 г. заболеваемость РВИ возросла до 41,63 случая на 100 тыс. населения, превысив на 12,6% уровень 2008 г.

Помимо Минска, с 2000 по 2009 г. умеренный рост заболеваемости отмечался в Гомельской, Витебской

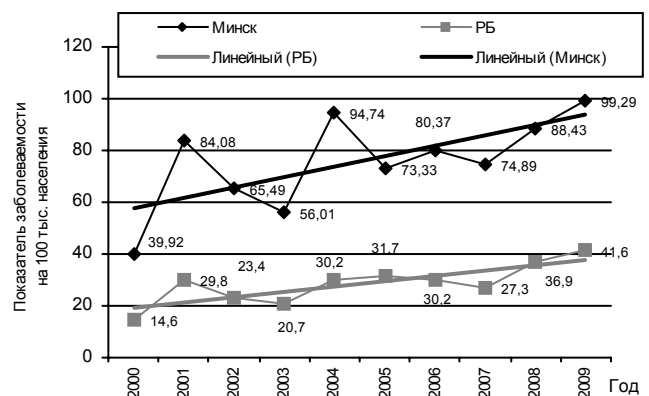


Рис. 2. Сравнительная многолетняя динамика заболеваемости РВИ населения республики и Минска

и Могилевской областях, стабильный — в Гродненской области и выраженный рост — в Брестской (+6,7%) и Минской областях (+6,0%).

Схожая картина (количественно несколько иная) наблюдается при анализе заболеваемости РВИ в Минске за 1993—2009 гг. (рис. 3).

Анализ данных показал, что средняя заболеваемость за 17 лет составляет 59,5 случая на 100 тыс. населения, абсолютный прирост заболеваемости — 71,5, средний абсолютный прирост — 4,5, темп прироста — 301,2%, среднегодовой темп прироста — 7,5%. Отмечается выраженная интенсивность эпидемического процесса, прогнозируемый показатель заболеваемости на 2010 год — 99,64 случая на 100 тыс. населения.

Многолетняя цикличность РВИ в республике (рис. 4) характеризуется спадами и подъемами заболеваемости с периодичностью 1—2 года.

Контингентом риска по РВИ является детское население (рис. 5).

Максимальные показатели РВИ регистрируются у детей в возрасте от 1 года до 2 лет (их удельный вес составил около 50%), минимальные — у детей старшей возрастной группы (7—14 лет) и взрослых. В 2009 г. рост заболеваемости произошел преимущественно за счет активизации эпидемического процесса среди детей до 1 года, 1—2 лет и 3—6 лет.

Дети в возрасте до 17 лет составили 96,3% и 96,9% заболевших в 2008 и 2009 гг. соответственно. Наиболее уязвимыми являются дети в возрасте до 6 лет, удельный вес которых в 2009 г. составил 92,7%.

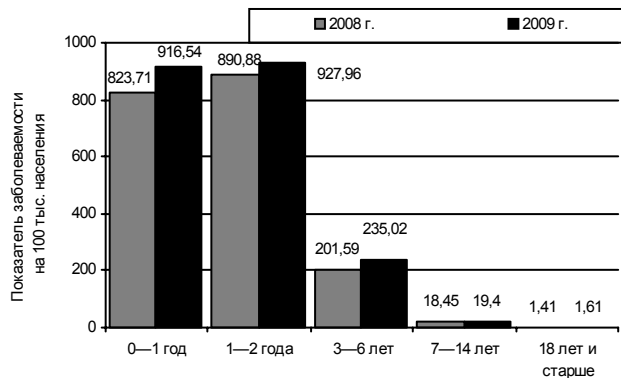


Рис. 5. Заболеваемость РВИ населения республики в разрезе возрастных групп за 2008—2009 гг.

Эпидемический процесс имеет выраженный сезонный характер. Для годовой динамики заболеваемости РВИ (рис. 6) характерно несовпадение эпидемического года с календарным, сезонный подъем наблюдается в течение 5—6 мес, обычно с декабря по май, в отдельные годы начало сезонного подъема смещается на январь—февраль.

Пик заболеваемости приходится на февраль—март, в эпидемиологически неблагоприятные годы он в основном регистрируется в феврале, в более благополучные смещается на март. В годы эпидемического неблагоприятия отмечается более раннее начало, большая интенсивность и продолжительность сезонного подъема. В годы относительного благополучия сезонными факторами было обусловлено до 40% заболеваний, а в эпидемиологически неблагоприятные — до 68%. В 2009 г. сезонный подъем наблюдался с января по май, с пиком заболеваемости в марте.

В 2009 г. при росте уровня заболеваемости за год на 12,6% (с 36,9 до 41,6 случая на 100 тыс. населения) степень влияния сезонных факторов в структуре годовой динамики снизилась с 51,7 до 45,4%. Это свидетельствует о повышении интенсивности эпидемического процесса за счет круглогодично действующих факторов.

Круглогодичная заболеваемость и сезонный подъем формируются при участии всех возрастных групп на-



Рис. 3. Динамика заболеваемости РВИ в Минске

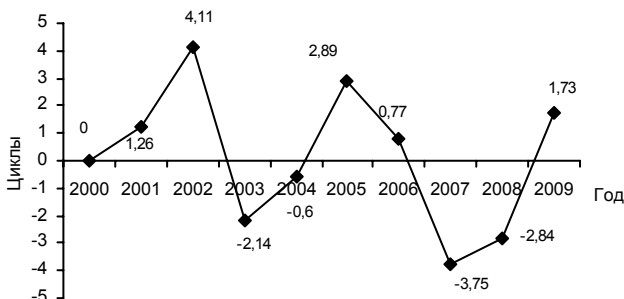


Рис. 4. Периодические колебания уровня заболеваемости РВИ в республике за 2000—2009 гг.

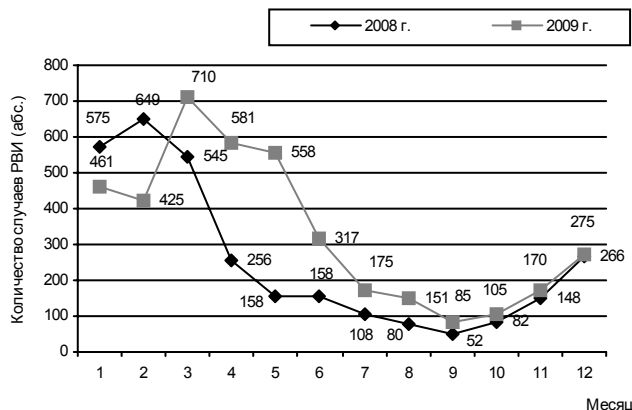


Рис. 6. Годовая динамика заболеваемости РВИ в Республике Беларусь за 2008—2009 гг.

селения (рис. 7). Однако у детей в возрасте 1—2 лет регистрировались наиболее высокие показатели заболеваемости, сезонный подъем характеризовался более ранним началом, большей продолжительностью и интенсивностью, что говорит о формировании эпидемического варианта возбудителя и интенсивном его распространении именно в этой возрастной группе.

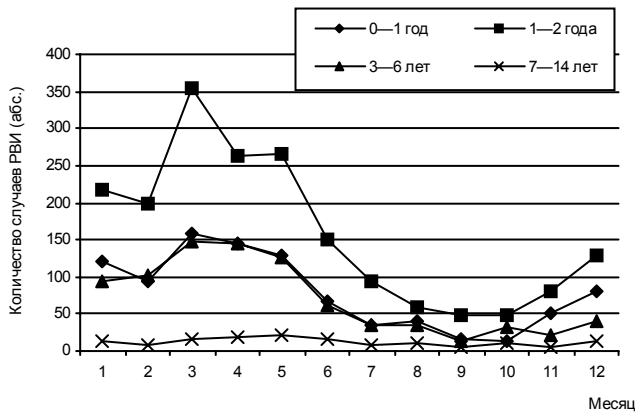


Рис. 7. Годовая динамика заболеваемости РВИ в разрезе возрастных групп населения в Республике Беларусь за 2009 г.

Хотя РВИ присуща вспышечная (групповая) форма эпидемического процесса, в течение анализируемого 10-летнего периода в республике наблюдались только единичные локальные вспышки инфекции, в основном в детских дошкольных учреждениях Минска. За 2000—2007 гг. было зарегистрировано 10 вспышек РВИ, в которых установлен контактно-бытовой путь передачи возбудителя, источником инфекции являлись первые заболевшие дети. В течение 2008—2009 гг. вспышек РВИ в республике не отмечалось.

Бремя РВИ за год (с июня 2009 г. по май 2010 г.) определяли по материалам ГДИКБ Минска (глав. врач И. В. Юркевич), которая является практически единственным детским стационаром для лечения больных ОКИ детей столицы. Все пациенты с ОКИ были обследованы лабораторно. Забор материала осуществляли в 1-е, реже (при невозможности взятия пробы) во 2-е

сутки госпитализации. Верификацию РВИ проводили путем обнаружения в экскретах больных ротавирусного антигена методом ИФА с помощью тест-системы «РОТА-АГ» (Беларусь), микробных диарей в ходе бактериологического и серологического исследования.

На долю больных, госпитализированных в ГДИКБ по поводу ОКИ, приходится 20,5% от общего количества пациентов, этот показатель колебался от 8,7% в ноябре до 35,9% в марте (табл. 2). Суммарный удельный вес РВИ составлял 11,1%, с размахом от 2,6% в октябре до 27,7% в марте. Эти показатели указывают на весьма значимое положение ОКИ в целом и РВИ в частности в структуре инфекционной патологии среди госпитализированных.

Оценивая бремя РВИ как долю этой патологии в структуре ОКИ среди всех госпитализированных детей, видно, что за год она составляет 54,0%, при этом минимальное значение показателя — в сентябре (16,9%), а максимальное — в марте (77,2%).

В табл. 3 показана возрастная и половая структура той же группы больных. Наибольший удельный вес занимают дети в возрасте до 4 лет (89,5%), две последние возрастные группы увеличивают этот показатель еще на 4,5% и 4,6% соответственно. Бремя РВИ, рассчитанное по возрастным группам до 4 лет, до 6 лет и до 14 лет, составляет 56,8%, 56,2% и 54,3% соответственно. Эти показатели свидетельствуют о выраженном бремени РВИ для указанного возраста и целесообразности массового применения противоротавирусных иммунобиологических препаратов в республике. Полученные данные являются репрезентативными как для госпитализированного, так и для всего контингента больных с РВИ, поскольку, по данным РЦГЭиОЗ, в стационарах республики регистрируют около 90% всех случаев РВИ, в Минске в анализируемый период в ГДИКБ находилось 95,2% больных с РВИ из всех зарегистрированных.

Из табл. 3 следует также, что нет зависимости между полом ребенка и частотой заболевания.

Типирование изолятов ротавирусов проводили методом однораундовой ПЦР по генам, кодирующим

Таблица 2

Количество и удельный вес детей, госпитализированных в ГДИКБ по поводу ОКИ различной этиологии и РВИ с июня 2009 г. по май 2010 г.

| Месяцы 2009—2010 г. | Общее количество больных | Больные с ОКИ |      | Больные с РВИ |          |                    |
|---------------------|--------------------------|---------------|------|---------------|----------|--------------------|
|                     |                          | абс.          | %    | абс.          | % от ОКИ | % от общего кол-ва |
| Июнь                | 1316                     | 275           | 20,9 | 86            | 31,3     | 6,5                |
| Июль                | 1245                     | 279           | 22,4 | 79            | 28,3     | 6,3                |
| Август              | 1339                     | 287           | 21,4 | 52            | 18,1     | 3,9                |
| Сентябрь            | 1535                     | 267           | 17,4 | 45            | 16,9     | 2,9                |
| Октябрь             | 1858                     | 205           | 11,0 | 49            | 23,9     | 2,6                |
| Ноябрь              | 2188                     | 190           | 8,7  | 92            | 48,4     | 4,2                |
| Декабрь             | 1813                     | 257           | 14,2 | 143           | 55,6     | 7,9                |
| Январь              | 1727                     | 395           | 22,9 | 263           | 66,6     | 15,2               |
| Февраль             | 2088                     | 516           | 24,7 | 395           | 76,6     | 18,9               |
| Март                | 1923                     | 690           | 35,9 | 533           | 77,2     | 27,7               |
| Апрель              | 1726                     | 487           | 28,2 | 330           | 67,8     | 19,1               |
| Май                 | 1680                     | 336           | 20,0 | 192           | 57,1     | 11,4               |
| В с е г о ...       | 20438                    | 4184          | 20,5 | 2259          | 54,0     | 11,1               |

Таблица 3

**Возрастная и половая структура больных с РВИ, госпитализированных в ГДИКБ Минска с июня 2009 г. по май 2010 г.**

| Контингент      | Возрастная группа |                    |                  |                  |                 | Всего<br>абс. (%)   |
|-----------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|-----------------|---------------------|
|                 | до 1 года         | 1—4 года           | 5—6 лет          | 7—14 лет         | 15—18 лет       |                     |
|                 | абс. (%)          | абс. (%)           | абс. (%)         | абс. (%)         | абс. (%)        |                     |
| Мальчики        | 306 (25,6)        | 762 (63,9)         | 54 (4,5)         | 55 (4,6)         | 16 (1,3)        | 1193 (52,8)         |
| Девочки         | 289 (27,1)        | 643 (60,3)         | 57 (5,3)         | 60 (5,6)         | 17 (1,6)        | 1066 (47,2)         |
| <b>Всего...</b> | <b>595 (26,3)</b> | <b>1405 (62,2)</b> | <b>111 (4,9)</b> | <b>115 (5,1)</b> | <b>33 (1,4)</b> | <b>2259 (100,0)</b> |

Таблица 4

**Результаты типирования изолятов ротавирусов, выделенных в республике от больных с РВИ в 2008—2010 гг.**

| Генотипы<br>ротавирусов | 2008 г.   |              | 2009 г.   |              | 2010 г.   |              | Всего      |              |
|-------------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|------------|--------------|
|                         | абс.      | %            | абс.      | %            | абс.      | %            | абс.       | %            |
| G1P[8]                  | 13        | 13,5         | 5         | 8,9          | 5         | 7,9          | 23         | 10,7         |
| G2P[4]                  | 24        | 25,0         | 23        | 41,0         | 18        | 28,6         | 65         | 30,2         |
| G3P[8]                  | 10        | 10,4         | 8         | 14,3         | 2         | 3,2          | 20         | 9,3          |
| G3P[9]                  | 0         | 0            | 2         | 3,6          | 0         | 0            | 2          | 0,9          |
| G4P[4]                  | 0         | 0            | 1         | 1,8          | 0         | 0            | 1          | 0,5          |
| G4P[8]                  | 49        | 51,1         | 16        | 28,6         | 38        | 60,3         | 103        | 47,9         |
| G9P[8]                  | 0         | 0            | 1         | 1,8          | 0         | 0            | 1          | 0,5          |
| <b>Всего...</b>         | <b>96</b> | <b>100,0</b> | <b>56</b> | <b>100,0</b> | <b>63</b> | <b>100,0</b> | <b>215</b> | <b>100,0</b> |

структурные белки вириона VP4 (P) и VP7 (G). Считается, что именно эти белки являются вирусными антигенами, которые участвуют в реакции нейтрализации возбудителя при взаимодействии с антителами к ним, вырабатываемыми в результате перенесенной инфекции, вакцинации (активный иммунитет) или введенными в организм извне, например с молоком матери или в виде лактоиммуноглобулина (пассивный иммунитет). Современная классификация ротавирусов включает бинаминальную формулу типа G-P штамма (изолята) возбудителя, при этом каждый из этих 2 типов имеет более десятка разновидностей, обозначаемых их порядковыми номерами. Результаты генотипирования популяции ротавирусов имеют большое значение для определения адекватной иммунологической структуры наиболее эффективных иммунобиологических препаратов, а также слежения за динамикой изменения генетической структуры циркулирующей популяции ротавирусов, в том числе за появлением новых генетических вариантов возбудителя.

Проведено генотипирование 215 изолятов ротавирусов, выделенных от больных детей с лабораторно подтвержденным диагнозом РВИ на территории республики в течение 2008—2010 гг. и полученных из ГДИКБ и областных ЦГЭиОЗ.

Приведенные в табл. 4 данные свидетельствуют, что циркулирующая в республике популяция ротавирусов генетически многообразна и в течение 3 лет представлена 7 вариантами типа G-P возбудителя. В целом за период чаще выявляли 4 генетических варианта вируса. Доминировали возбудители с бинаминальной формулой G4P[8] (47,9%) и G2P[4] (30,2%), два других (G1P[8] и G3P[8]) встречались в 10,7% и 9,3% случаев соответственно, остальные типы G-P (G3P[9], G4P[4] и G9P[8]) были обнаружены в единичных случаях и в отдельные годы. При этом удельный вес различных типов G-P ротавирусов в анализируемые годы коле-

бался, иногда значительно. Так, в 2010 г. ротавирусы G4P[8] были выявлены чаще (60,3%), чем в 2008 г. (51,1%), и значительно чаще, чем в 2009 г. (28,6%). Удельный вес другого доминирующего генотипа G2P[4], напротив, в 2010 г. по сравнению с предыдущим сократился в 1,4 раза, а генотипа G3P[8] — почти в 4,5 раза. Подобные изменения генетической и соответственно иммунологической (антигенной) структуры популяции ротавирусов могут явиться причиной существенных всплесков уровня заболеваемости населения.

Анализируя структуру G-P популяции ротавирусов в плане адекватного выбора иммунобиологических препаратов, можно отметить, что они (живые противорота-вирусные вакцины Rotarix и RotaTeq и ЛИГ РВ) могут оказаться эффективными для профилактики РВИ в республике, однако ожидаемый результат применения может различаться. Так, пентавалентная вакцина RotaTeq содержит все выявленные разновидности типов G-P вируса. Моновалентная вакцина Rotarix (G1P[8]) и моновалентный ЛИГ РВ (G3P[8]) могут нейтрализовать циркулирующую популяцию вируса по какому-либо антигену G-P в 79,1% и 78,6% случаев соответственно. Однако следует отметить, что механизм нейтрализации вируса не выяснен до конца, есть данные, что в этом процессе, помимо антигенов G-P, могут иметь значение и другие факторы [2]. Также нужно иметь в виду, что в отличие от живых вакцин ЛИГ РВ не содержит живого возбудителя, безопасен и предназначен для экстренной профилактики и лечения РВИ, а иммунологическая структура этого препарата может быть сравнительно легко адаптирована к антигенной структуре циркулирующей популяции ротавирусов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Parashar U. D., Hummelman E. G., Breesee J. S., et al. // *Emerg. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 9. — P. 565—572.
2. Parashar U. D., Gibson C. J., Bresse J. S., et al. // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 12. — P. 304—306.



3. Joseph M. H., Estes M. K. // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 25, № 1.— P. 36—43.
4. Ruiz-Palacios G. M., Perez-Schael I., Velazquez F. R., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 354.— P. 11—22.
5. Linhares A. C., Velazquez F. R., Perez-Schael I. // *Lancet.*— 2008.— Vol. 371.— P. 1181—1189.
6. Maliauka D., Gudkov V., Virinskaya A., et al. // *ESPID2009.*— Electronic resource. — Mode of access: [www.kenes.com. espid09/abstracts/pdf/1016.pdf](http://www.kenes.com. espid09/abstracts/pdf/1016.pdf).
7. Гудков В. Г., Виринская А. С., Тумов Л. П. // *Здравоохранение.*— 2004.— № 10. — С. 68—72.
8. [www.who.int/vaccines-dokuments/](http://www.who.int/vaccines-dokuments/)

Поступила 24.08.10.

**ROTAVIRUS INFECTION IN THE REPUBLIC OF BELARUS: EPIDEMIC PROCESS CHARACTERISTICS, DISEASE BURDEN EVALUATION AND PATHOGENIC AGENT POPULATION G-P STRUCTURE**

V. G. Gudkov, A. S. Virinskaya, K. Yu. Plotnikova, N. M. Biskina, Yu. V. Novatskaya, D. V. Malyavko, A. A. Klyucharyova, G. V. Karpuk, N. L. Klyuiko

**Objective.** To study the rotavirus infection epidemic process in the republic, to assess the disease burden, to determine the rotavirus population G-P structure.

**Material and methods.** The statistical medical data on the rotavirus infection and the acute intestine infection as well as the material of the Minsk City

*Infectious Clinical Hospital for Children were used, the traditional epidemiological parameters and methods for determining the same were applied. In the process of the one-round PCR 215 rotavirus isolates were genotyped by the genes coding the structural virion proteins VP4 and VP7. Results.* Rotavirus infection is an infectious disease its frequency being average (less than 100 per 100 000 of population). The rotavirus infection rate among the acute intestine infection structure has been determined in 54.0% of children having been hospitalized yearly being in the age group of 4 year old children, 6 year children and of children aged under 14 56.8%, 56.2% and 54.3% respectively. Rotavirus infection presents more than 90% of cases in the structure of acute intestine infections of viral etiology. More than 90% of all cases of rotavirus infection are registered in the republican hospitals and 95.2% of cases are registered in Minsk hospitals. No association between the child's gender and the disease frequency has been found. A pronounced increase of morbidity has been stated in Brest and Minsk regions, an average increase has been registered in the City of Minsk, in Gomel, Vitebsk, Mogilyov regions, a stable level is characteristic for Grodno region. The rotavirus infection maximal frequency is registered in children aged 1 to 2 years (about 50% of all cases), the minimal one – in children aged 7 – 14 and in adults. The rotavirus population is presented by the pathogenic agent seven variants of G-P type. The drugs known (live anti-rotavirus vaccines Rotarix and RotaTeq and LIG RV) can be efficient for preventing rotavirus infection in the republic though the expected efficiency may differ.

**Conclusion.** The rotavirus infection epidemic process characteristics have been determined, the rotavirus population type structure has been stated.

**Key words:** rotavirus infection, epidemic process, genotyping.

## Медицинская литература России

- Вялов С. С. Алгоритмы диагностики.— М., 2010.
- Геворков А. Р. и др. **Основы микрохирургии.**— М., 2009.
- Глобальные и аварийные выпадения <sup>137</sup>Cs и <sup>90</sup>Sr** / Под ред. Л. А. Ильина.— М., 2009.
- Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пересмотр 2008 г.**— М., 2009.
- Гребнев А. Л. **Пропедевтика внутренних болезней: Учебник для вузов.**— М., 2009.
- Дисрегуляторная патология нервной системы** / Под ред. Е. И. Гусева. Г. Н. Крыжановского.— М., 2009.
- Дмитриев Г. А., Доля О. В., Василенко Т. И. **Сифилис: Феномен, эволюция, новации.**— М., 2010.
- Евсеев М. А. **Уход за больными в хирургической клинике: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.
- Заболевания органов дыхания при беременности** / Под ред. А. Г. Чучалина, Р. С. Фассахова.— М., 2010.
- Заболевания периферических артерий** / Под ред. Э. Р. Молера III, М. Р. Джаффа.— М., 2010.
- Заславская Р. М. и др. **Эффективность метаболической терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца.**— М., 2010.
- Истомин Н. П. и др. **Диагностика и комплексное лечение панкреонекроза.**— М., 2009.
- Квалификационные тесты по неврологии** / Под ред. В. Н. Штока.— М., 2010.
- Кишкун А. А. **Клиническая лабораторная диагностика: Учеб. пособие.**— М., 2010.
- Клиническая фармакология: Нац. руководство** / Под ред. Ю. Б. Белоусова и др. — М., 2009.
- Клинические рекомендации: Стандарты ведения больных.**— М., 2010.
- Ковалев А. И. **Общая хирургия: Курс лекций: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2009.
- Ковтун О. П., Львова О. А. **Избранные лекции по неврологии детского возраста.**— Екатеринбург, 2009.
- Кожные и венерические болезни: Учебник для вузов** / Под ред. О. Л. Иванова.— М., 2010.
- Козлова И. В., Пахомова А. Л. **Практическая гастроэнтерология: Ч. 2: Руководство для врачей.**— М., 2010.
- Козырева О. В., Иванов А. А. **Физическая реабилитация. Лечебная физическая культура. Кинезотерапия: Учеб. словарь-справочник.**— М., 2010.
- Костинов М. П., Тарасова А. А. **Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях.**— М., 2009.
- Котельников Г. П., Труханова И. Г. **Травматическая болезнь.**— М., 2009.
- Крылов В. В., Петриков С. С., Белкин А. А. **Лекции по нейрореанимации: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2009.



И. Н. БРОНОВЕЦ

## МИКРОФЛОРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

*Распределение микроорганизмов по ходу желудочно-кишечного тракта имеет достаточно строгие закономерности и тесно коррелирует с состоянием пищеварительной системы. Нарушение количественного и качественного состава кишечной микрофлоры может обусловить появление различных патоморфологических расстройств. В зависимости от изменений выделяют четыре степени дисбактериоза кишечника. Характер патологического процесса определяет эффективность коррекции и лечения, в основе которого — функциональное питание, пробиотические препараты, витамины и микроэлементы, антимикробные средства.*

**Ключевые слова:** микрофлора, дисбактериоз, синдром избыточного роста бактерий, пробиотические препараты.

Микрофлора кишечника человека выполняет многочисленные жизненно важные функции. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) на всем протяжении (от полости рта до прямой кишки) в разной степени заселен микроорганизмами. Если желудок в силу секреции хлористо-водородной кислоты почти стерилен, то в тонкой кишке уже появляются микробные популяции, представленные лактобациллами, стрептококками, бактероидами и эубактериями [4]. По мере приближения к баугиниевой заслонке количество микроорганизмов возрастает, толстая кишка уже обильно колонизирована микрофлорой.

Так, в 1 г содержимого слепой кишки насчитывается свыше 2 млрд микроорганизмов (17 семейств более 400 видов). В толстой кишке и фекалиях преобладают строгие анаэробы (в основном бифидо- и эубактерии, бактероиды), составляющие до 98% от всей микробной популяции [11]. На долю бактерий приходится до 55% массы формирующегося кала. Количество бактерий в 1 г кишечного содержимого в 150 раз превышает общее число людей, живущих на Земле [27].

Распределение микроорганизмов по ходу ЖКТ имеет достаточно строгие закономерности и тесно коррелирует с состоянием пищеварительной системы. У практически здоровых людей микрофлора присутствует во всех отделах ЖКТ и в полости рта.

Нормальную микрофлору рассматривают как совокупность множества микроорганизмов, характеризующихся определенным составом. В ЖКТ различают:

1) главную (основную или резидентную) микрофлору, которую представляют бифидобактерии и бактероиды — около 90% от всех видов микробов;

2) сопутствующую (факультативную или добавочную), куда входят лактобактерии, эшерихии, энтерококки — порядка 10% от общего числа микроорганизмов;

3) остаточную (случайную или транзитную) флору, которую составляют клебсиеллы, протей, цитробактерии, дрожжи, клостридии, стафилококки и др. — менее 1% от общего числа микробов [12].

Микроорганизмы и макроорганизм представляют симбиоз, где каждый извлекает выгоду из совместного существования.

Микрофлора кишечника обеспечивает нормальную жизнедеятельность всего организма. Продукты бактериальной ферментации углеводов, в частности короткоцепочные жирные кислоты, служат основным источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки. Кроме того, микроорганизмы в кишечнике подавляют образование токсических продуктов белкового обмена (индол, фенол и др.), обладающих канцерогенными свойствами, снижают уровень холестерина, участвуют в синтезе витаминов, метаболизме желчных кислот, эстрогенов и билирубина, препятствуют росту патогенных бактерий, имеют важное значение в поддержании высокой иммунной защиты организма [27, 28, 32].

Основными факторами, предупреждающими рост и накопление бактерий в верхнем отделе кишечника, являются кислотность желудочного сока, желчь, кишечная моторика и функциональная состоятельность пристеночного слоя эпителия тонкой кишки, обеспечивающего бактериостатическую функцию и иммунологический статус кишки.

Пристеночный слой, прилегающий к поверхности кишечных ворсинок, состоит из слизи, секретируемой бокаловидными клетками, фрагментов спущенных эпителиальных клеток, иммуноглобулинов, желчи, бактерий, лимфоидных клеток, выполняющих защитные функции [1, 21].

Факторы, обуславливающие развитие дисбактериоза, многообразны: прием антимикробных и нестероидных противовоспалительных препаратов, гормонов, инфекционные и неинфекционные болезни, прием антацидов и иммунодепрессантов, ишемия кишечника, голодание, стресс, лучевая терапия и др., вызывающие изменения динамического равновесия между компонентами микробиоценоза.

Дисбактериоз чаще всего проявляется подавлением анаэробного микробного компонента, прежде всего бифидобактерий и лактобацилл, увеличением количества и спектра условно-патогенных штаммов с повышенной протеолитической активностью, усилением адгезивных свойств условно-патогенных бактерий к слизистой оболочке кишечника. Длительный дисбактериоз вызывает воспалительные изменения слизистой оболочки и повреждение липопротеинов межклеточных мембран эпителиоцитов, образование тканевых антигенов [22]. Увеличенная проницаемость кишечного барьера для макромолекул белковой природы способствует развитию аллергических реакций, пищевой непереносимости [16, 24].

Нарушения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры может обусловить появление различных патофизиологических расстройств.

В русскоязычной литературе широко распространен термин «дисбактериоз кишечника». Диагностика дисбактериоза базируется на результатах исследования микрофлоры толстой кишки, свидетельствующих об уменьшении содержания или полного исчезновения отдельных видов нормальной микрофлоры (бактерии рода *Escherichia coli*, *Bifidobacterium* и др.), повышении содержания кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами и лактозоотрицательных энтеробактерий, появлении бактерии рода *Proteus*, грибов рода *Candida* и т. д. Причинами развития дисбактериоза кишечника могут быть болезни желудка, толстой и тонкой кишки, поджелудочной железы, печени, почек,  $B_{12}$ -дефицитная анемия, прием антибиотиков и др.

В зарубежной гастроэнтерологии акцент делается на «перерождении» кишечной палочки, в лечебных целях рекомендуется принимать «здоровые» штаммы. Игнорируются трудности бактериологической оценки спектра кишечной микрофлоры и терапевтического воздействия на нее [29].

Для обозначения нарушений качественного и количественного состава кишечной микрофлоры в зарубежной литературе применяется термин «синдром избыточного роста бактерий». При синдроме избыточного роста бактерий речь идет об изменении состава микрофлоры тонкой кишки, а не «микробного пейзажа» толстой кишки [17].

У практически здоровых людей содержание бактерий в тонкой кишке колеблется от  $10^4$ /мл (в тощей кишке) до  $10^7$ /мл (в подвздошной), при синдроме избыточного роста бактерий — повышается до  $10^{11}$ /мл и более, изменяется и спектр микробов в тонкой кишке.

Существуют 3 механизма, препятствующие избыточному росту бактерий в тонкой кишке:

- сохраненная секреция соляной кислоты, предотвращающая размножение бактерий в верхних отделах ЖКТ;

- нормальная функция илеоцекального клапана, вследствие чего становится невозможным ретроградное поступление бактерий из толстой кишки в тонкую;

- нормальная пропульсивная моторика толстой кишки, препятствующая застою кишечного содержимого.

Нарушение функции любого из данных механизмов может привести к возникновению синдрома избыточного роста бактерий. Так, резекция илеоцекального клапана приводит к ретроградному забросу содержимого толстой кишки в тонкую с последующим ее обсеменением.

Замедление пассажа содержимого по тонкой кишке могут обусловить многие причины. Среди них следует назвать резекции желудка (операция по Бильрот-I) и резекции кишечника с наложением анастомоза «бок в бок» или «конец в бок», развитие спаечного процесса в кишечнике, желудочно-толстокишечные или тонкоки-

шечные свищи, опухоли кишечника, толстокишечные свищи, большие дивертикулы тонкой кишки, стриктуры кишечника при болезни Крона и др.

В физиологических условиях в проксимальных отделах тонкой кишки преимущественно преобладают грамположительные аэробные бактерии (лактобациллы), а в дистальных отделах — грамотрицательные энтеробактерии (*E. coli*) и анаэробы (рода *Bacteroides*). При синдроме избыточного роста бактерий наряду с увеличением их общего числа изменяется бактериальный спектр со сдвигом в сторону грамотрицательных и анаэробных штаммов [17].

Микроорганизмы, заселяющие просвет тонкой кишки, способны деконъюгировать желчные кислоты. С уменьшением концентрации конъюгированных желчных кислот нарушается абсорбция жиров и жирорастворимых витаминов и возникает стеаторея. Бактерии тонкой кишки конкурентно потребляют витамин  $B_{12}$ , обуславливая возникновение его дефицита в организме. Нарушение всасывания натрия в кишечнике, а также усиленная секреция хлоридов в толстой кишке, индуцируемая неконъюгированными желчными кислотами, усугубляет развитие диареи [17]. Вследствие стеатореи могут появиться следующие клинические симптомы нарушенного всасывания жирорастворимых витаминов: остеомалация (при недостатке витамина D), расстройство свертывающей системы крови (при дефиците витамина K) и др.

Для диагностики синдрома избыточного роста бактерий используется дыхательный тест с меченым  $H_2$  (применяют нагрузку с лактулозой или галактозой). Метод основан на том, что бактерии разлагают лактулозу, в результате чего освобождается меченый  $H_2$ , затем его концентрацию можно измерить в выдыхаемом воздухе [8]. В норме лактулоза расщепляется лишь в толстой кишке. При дисбактериозе микрофлорой заселяется и тонкая кишка. Раннее появление  $H_2$  в выдыхаемом воздухе свидетельствует о наличии бактериального расщепления субстрата в тонкой кишке. Для правильной интерпретации результатов данного исследования служит исключение ускоренного продвижения содержимого по тонкой кишке.

Синдром избыточного роста бактерий подтверждает посев дуоденального аспирата и последующего обнаружения в нем увеличенного содержания микроорганизмов (более  $10^6$ /мл; общее количество бактерий в просвете тощей кишки не превышает  $10^4$ — $10^6$ /мл).

Микрофлора различных отделов пищеварительного тракта значительно отличается количественно и качественно. При этом микробиологическое исследование фекалий лишь косвенно может свидетельствовать о микробном неблагополучии, так как состав фекальной микрофлоры отражает сложившуюся ситуацию в толстой кишке, более того — в ее дистальном отделе.

Помимо особенностей распределения микроорганизмов по ходу пищеварительного тракта, имеется и градиент, направленный от поверхности слизистой оболочки к центру. Микрофлора кишечника в норме включает 2 группы — пристеночную и транзиторную (просвет-

ную). Последняя доминирует в фекальной микрофлоре [14]. Следует с большой осторожностью оценивать изменения в различных микробных популяциях при посеве кала на дисбактериоз и избегать безапелляционных суждений о полученных результатах. При исследовании кала на дисбактериоз анализу подвергаются испражнения, то есть изучается пейзаж микробов, просветной (а не пристеночной!) флоры дистальных отделов кишечника.

Для уточнения причины возникновения дисбактериоза кишечника применяют также рентгенологические, эндоскопические исследования ЖКТ, при необходимости — компьютерную томографию органов брюшной полости.

Под нарушением микрофлоры кишечника понимают клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением ее качественного и/или количественного состава с последующими метаболическими и иммунологическими нарушениями, с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств [19]. Клинические последствия дисбактериоза обусловлены, в первую очередь, потерей полезных свойств нормобиоты, повреждением энтероцитов, повышением проницаемости кишечного барьера для макромолекул, снижением защитных свойств слизистого барьера, созданием условий для развития патогенных микроорганизмов, изменением моторики [19].

Нормальная флора кишечника обеспечивает поддержание неспецифических защитных реакций и повышает активность ассоциированной с кишечником иммунной системы [30].

Устойчивый дефицит нормобиоты обуславливает дисбиотическое состояние, которое усугубляет избыточный рост оппортунистической микробиоты. Дисбактериоз с избыточным ростом *Clostridium difficile* приводит к псевдомембранозному колиту, с преобладанием *Staphylococcus aureus* — к стафилококковому колиту и т. д. Таким образом, дисбактериоз кишечника может быть своего рода предколитом [19].

Один из самых частых вариантов дисбактериоза кишечника — кандидозный (с избыточным ростом грибов рода *Candida*). Его доля может достигать 31% [18]. В публикации, основанной на принципах доказательной медицины, показано, что рост дрожжеподобных грибов рода *Candida* в кишечнике статистически достоверно ассоциируется с увеличением частоты кандидозного вульвовагинита у женщин, пищевой аллергией и аллергическими заболеваниями вообще [2].

Среди многочисленных причин нарушения микрофлоры кишечника можно назвать антибиотикотерапию, кишечные инфекции и ферментопатии первичного (лактозная, глютенная недостаточность) и вторичного характера (при многих гастроэнтерологических заболеваниях). Клиницистам хорошо известно, что после применения антибактериальных средств возможно развитие кандидоза слизистых оболочек, в частности кишечника. Для профилактики кандидозного дисбактериоза при антибиотикотерапии назначают полиеновый антимикотин — натамицин [20]. В то же время применение фторхинолоновых антибиотиков (ципрофлоксацин, нор-

флоксацин, спарфлоксацин) имеет относительно низкий риск развития антибиотикоассоциированной диареи.

Нарушение микрофлоры ведет к потере полезных свойств нормобиоты, которая участвует в толстокишечном пищеварении, синтезирует биологически активные вещества, сдерживает рост оппортунистической микробиоты и вызывает положительный иммуномодуляторный эффект. Поэтому при продолжительном дисбактериозе возникает кишечная диспепсия, метаболические расстройства, бактериальная и микотическая эндогенная интоксикация, сенсбилизация, отягощенное течение иммунодефицитных, аллергических и аутоиммунных синдромов [2, 3, 17, 32].

По последним данным, нормальная микрофлора уменьшает риск возникновения злокачественных опухолей кишечника, улучшает состояние больных с лактазной недостаточностью, нормализует липидный обмен [2, 10, 17, 32].

В зависимости от характера изменений просветной микрофлоры толстой кишки выделяют 4 степени дисбактериоза:

— I степень характеризуется уменьшением количества бифидо- и/или лактобактерий на 1—2 порядка. Возможно снижение или повышение содержания кишечных палочек с появлением небольших титров измененных форм (свыше 15%).

— II степень определяется при наличии одного вида условно-патогенных микроорганизмов в концентрации не выше  $10^4$ /мл или при обнаружении ассоциаций условно-патогенных бактерий в небольших титрах ( $10^3$ — $10^4$ /мл). Для нее характерно высокое содержание лактозоотрицательных кишечных палочек (более  $10^4$ /мл) или *E. coli* с измененными ферментативными свойствами (неспособных гидролизовать лактозу).

— III степень регистрируется при выявлении условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах как одного вида, так и ассоциаций бактерий. Размножение аэробной микрофлоры (стафилококки, протей, гемолитические энтерококки, клебсиеллы, цитробактеры).

— IV степень характеризуется отсутствием бифидобактерий, значительным уменьшением количества лактобактерий, кишечных палочек. Наблюдаются глубокие изменения количественных соотношений облигатных и факультативных микроорганизмов, их биологических свойств, накопление энтеро- и цитотоксинов (может быть и сепсис).

Эффективность коррекции и лечения дисбактериоза определяется не только активностью лечебных штаммов микроорганизмов, но и характером патологического процесса и ситуаций, обуславливающих его развитие. Обязательным и важнейшим условием является устранение причин его возникновения и успешная терапия основного заболевания.

Основой профилактики и лечения дисбактериоза кишечника считаются:

- функциональное питание;
- пробиотические препараты;
- витамины и микроэлементы;
- антимикробные препараты.

Пробиотические препараты подразделяют на 3 группы: пробиотики, пребиотики и симбиотики. Пробиотики — это живые микроорганизмы, оказывающие позитивное воздействие на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма человека через стабилизацию и оптимизацию функций его нормальной микрофлоры. Пребиотики — препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивное влияние на организм посредством селективной стимуляции роста или усиления метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника. Симбиотики — это препараты, полученные в результате рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков [6, 7, 9, 10, 33].

Основные механизмы позитивного воздействия на организм пробиотических штаммов связаны с конкуренцией симбиотических бактерий за питательные вещества и рецепторы адгезии на эпителии; с подавлением роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и развития на них биопленок в результате синтеза различных антибиотикоподобных веществ, лизоцима, органических кислот, включая короткоцепочные жирные кислоты; с ингибированием транслокаций бактерий и их токсинов из просвета кишечника в лимфу и системный кровоток; с усилением функции врожденного иммунитета слизистой кишечника; с регуляцией перистальтики кишечника и секреции слизи [5, 25].

Основные пробиотические препараты хорошо известны. Это бифидумбактерин, бифидумбактерин форте, наринэ, пробифор (*B. bifidum*), бифилонг (*B. bifidum* и *B. longum*), бифилиз (*B. bifidum* с лизоцимом), бификол (*B. bifidum* и *E. coli*), лактобактерин (*L. plantarum* 8P-A3), флорин форте (*B. bifidum* и *L. plantarum* 8P-A3), бифиформ для взрослых (*B. longum* и *Enterococcus faecium*), линекс (*B. infantis*, *L. acidophilus* и *E. faecium*). На фоне приема пробиотиков целесообразно употреблять щелочные растворы (столовые минеральные воды).

При дисбактериозе I и II степени, когда отмечается снижение на 1—3 порядка количества бифидобактерий, лактобацилл и полноценных кишечных палочек, а клинические проявления слабо выражены или отсутствуют, для восстановления микробного баланса при таком субклиническом течении рекомендуется функциональное питание (ФП) в сочетании с молочными продуктами, витаминами, микроэлементами (морские водоросли, спирулина).

ФП включает пектины и пищевые волокна (ПВ), то есть пребиотики, продукты гидролиза которых в гомеостатической регуляции углеводного, липидного и белкового обмена общепризнаны. Главным субстратом для бактериальной ферментации являются пищевые волокна: полисахариды стенки растительных клеток, неорганические вещества, белковые комплексы, а также гликопротеины пристеночного слоя слизи, слущенные эпителиальные клетки. Наибольшую роль в гидролизе полисахаридов играют бифидобактерии.

При бактериальной ферментации ПВ и компоненты их гидролиза (короткоцепочные жирные кислоты, мембранные фосфолипиды, комплекс протеинов) в толстой

кишке способствуют восстановлению микробных ассоциаций, иммунного статуса кишечника, пролиферации эпителия, секреции слизи [2, 21, 24].

Для обеспечения стабильности микробного баланса при дисбактериозе I—II степени ФП и молочные продукты, обогащенные активными лактобациллами и бифидобактериями, рекомендуется употреблять больше года. К таким лечебным молочным продуктам относятся кефир, йогурт, сыры, сметана, творог, напиток «Наринэ» и др.

Источником пектинов и ПВ являются злаки (отруби), овощи (свекла, морковь, капуста), фрукты, грибы и водоросли.

Среднее содержание ПВ (1—1,9 г в 100 г продукта) — в моркови, сладком перце, петрушке, редьке, репе, тыкве, дыне, черносливе, цитрусовых, бруснике, фасоли, гречневой и перловой крупах, «Геркулесе», ржаном хлебе.

Высокое содержание ПВ (2—3 г в 100 г продукта) — в чесноке, клюкве, красной и черной смородине, черноплодной рябине, овсяной крупе.

Наибольшая концентрация ПВ (более 3 г в 100 г продукта) — в клубнике, малине, кураге, укропе, чае (4,5 г), овсяной муке (7,7 г), пшеничных отрубях (8,2 г), сушеном шиповнике (10 г), жареном кофе в зернах (12,8 г), овсяных отрубях (14 г). Пищевые волокна отсутствуют в рафинированных продуктах.

ПВ обладают высокой абсорбционной способностью и удерживают воду, что приводит к повышению осмотического давления в полости кишки, увеличению объема фекалий, ускорению пассажа по кишечнику, что обуславливает слабительный эффект.

В случае неэффективности пребиотического питания вводят пробиотики: наринэ (капсулы, таблетки или порошки) или линекс (живые лиофилизированные молочнокислые бактерии, которые устойчивы к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам). Положительный результат наблюдается при приеме приманофилуса или приманофилуса бифидуса, в одной дозе которого содержится 3,4 млрд микроорганизмов. С успехом используют колибактерин сухой, обладающий антагонистической активностью против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Оправдано назначение биоскорина или бактисубтила. Альтернативными препаратами могут быть энтерол, биофлор, хилак форте.

При III степени дисбактериоза отмечается значительное подавление анаэробного микробного компонента, прежде всего бифидобактерий и лактобацилл. Это сопровождается избыточным размножением различных видов условно-патогенных микроорганизмов и патогенной газообразующей микрофлоры, снижением количества полноценных эшерихий, размножением бактерий рода *Proteus*, золотистого стафилококка и др.

Лечебный комплекс включает следующие ФП и пробиотики: бифидумбактерин, колибактерин, бификол, аципол, ацилак, которые назначают дифференцированно в зависимости от характера нарушения микробиоценоза кишечника. Их saniрующее и восстановительное

действие на микробный баланс кишечника обусловлено продукцией антибактериальных веществ, ингибирующих рост потенциально патогенных бактерий, и высокой способностью к адгезии к кишечному эпителию. Это повышает колонизацию, антиинфекционную резистентность кишечного барьера, стимулирует его лимфоидный аппарат [15, 23, 25, 26].

Значительную метаболическую поддержку функции ЖКТ дают аминокислоты. Так, аргинин проявляет анаболический и иммуностимулирующий эффект, а глутамин является источником азота, пурина, энергии, оказывает влияние на активность АТФ-азы [1, 24, 25, 28].

Дисбактериоз IV степени встречается при особых клинических ситуациях. Например, после длительного приема антибиотиков на фоне цитостатиков или гормональной терапии, после рентгеновского облучения органов брюшной полости при онкологических заболеваниях или химиотерапевтического лечения.

При этой степени тяжести дисбактериоза могут отсутствовать бифидобактерии, резко уменьшается количество лактобацилл и кишечных палочек с типичными свойствами. Наблюдаются выраженная пищевая непереносимость, функциональные расстройства пищеварительной системы (диарея, запор) вследствие разбалансированного кишечного микробиоценоза. В этих случаях может быть показано антибактериальное лечение.

Особого внимания заслуживает вопрос обоснованного применения антибиотиков широкого спектра действия, так как под их воздействием может быть усилена степень выраженности дисбактериоза, возможен переход от одного вида в другой. Применение антибиотиков подавляет жизнеспособность бифидо- и лактобактерий, их адгезивные свойства и антагонистическую активность, способствует проникновению условно-патогенных микроорганизмов во внутреннюю среду организма.

При назначении антибактериальных препаратов при дисбактериозе необходимо четко представлять, когда и какими препаратами следует восстанавливать кишечный микробиоценоз. Показанием для назначения антибактериальных препаратов являются лишь выраженные клинические симптомы дисбактериоза при III и IV степени. На фоне приема пробиотиков и ФП назначают следующие антимикробные препараты: интетрикс, энтерол, эрсефурил, нифуроксазид.

Интетрикс является препаратом выбора. Он оказывает быстрый бактерицидный эффект, восстанавливает баланс сапрофитной микрофлоры. К интетриксу также чувствительны дрожжеподобные грибы рода *Candida*. В то же время рекомендуется линекс, наринэ и биофлор (3—6 нед). Можно назначать и другие пробиотики так же, как и другие антимикробные препараты и/или антибиотики. Важно другое: антибактериальные препараты должны оказывать saniрующее действие в полости кишки, лечение необходимо проводить на фоне приема пробиотиков. Пробиотики следует принимать и после окончания курса лечения противомикробными препаратами. В комплексную терапию дисбактериоза III и IV степени целесообразно включать и пребиотики,

назначать витамины группы В, которые участвуют в метаболизме кишечной микрофлоры, биосинтезе нейромедиатора ацетилхолина, регулирующего моторику кишечника [13].

При поносе рекомендуются следующие сорбенты: смекта, билигнин, полифепан, активированный уголь. Вследствие мукопротективного действия смекта проявляет более высокую терапевтическую эффективность: абсорбирует бактерии, токсины и желчные кислоты, защищая слизистую оболочку от их повреждающего действия, снижает газообразование, нормализует моторику. В случаях упорной диареи для уменьшения кишечной секреции воды и электролитов назначают лоперамид (имодиум). При запоре рекомендуются отруби и миотропные спазмолитики, слабительные средства. Наиболее эффективно устраняет запор пребиотик лактулоза и ее препараты с осмотическим эффектом (форлак, нормазе), а также препарат, усиливающий перистальтику кишечника (мукофальк).

Воздействие микрофлоры кишечника на лактулозу приводит к образованию молочной кислоты, короткоцепочных жирных кислот, которые снижают pH в просвете кишки и тормозят размножение и ферментативную активность условно-патогенной микрофлоры.

Форлак дает слабительный эффект независимо от состава бактерий кишечника. Кроме того, препарат предупреждает потерю электролитов с фекалиями, поэтому его можно назначать больным сахарным диабетом.

Более легкое действие оказывают сырой картофельный сок, морская капуста, водоросли, травяные сборы, крапива. Для улучшения пропульсии целесообразно назначение эритромицина (1 г в сутки в течение 2 нед). По данным экспериментальных и клинических исследований, эритромицин является агонистом рецепторов мотилина, потенцирует его кинетический эффект [31].

Дисбиотические нарушения кишечника (синдром избыточного роста бактерий) — весьма актуальная проблема практического здравоохранения, требующая глубокого теоретического, экспериментального и клинического исследования и научного обоснования.

Применение пробиотиков и пребиотиков и их индивидуальный подбор являются важной составной частью коррекции микробиоценоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабин В. Н., Домарадский И. В., Дубинин А. В. и др. // Журн. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева.— 1994.— Т. 38, № 6.— С. 66—78.
2. Барановский А. Ю., Кондратина Э. А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника.— СПб., 2000.
3. Бельмор С. В., Малкоц А. В. // Леч. врач.— 2006.— № 4.— С. 60—65.
4. Борелло С. П. Микрофлора, секреторная и моторная деятельность желудочно-кишечного тракта.— М., 1989.
5. Бондаренко В. М., Рыбалченко О. В. // Гастроэнтерология.— 2009.— № 1.— С. 2—3.
6. Бондаренко В. М. // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология.— 2004.— Т. 3.— С. 83—87.
7. Воробьев А. А. // Вестн. РАМН.— 2004.— Т. 2.— С. 13—17.
8. Парфенов А. И. // Леч. врач.— 2001.— № 5—6.— С. 20—25.
9. Грачева Н. М., Бондаренко В. М. // Инфекционные болезни.— 2004.— Т. 2, № 2.— С. 53—58.

10. Доль М. // Биологич. медицина.— 2007.— № 1.— С. 11—15.  
 11. Дэвис П. А., Готеферс Л. А. Бактериальные инфекции плода и новорожденного.— М., 1987.  
 12. Нормальная микрофлора кишечника, дисбактериозы и их лечение: Метод. рекомендации.— М., 1994.  
 13. Златкина А. Р. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 1999.— Т. VIII, № 3.— С. 64—66.  
 14. Изачик Ю. А. Синдром мальабсорбции у детей.— М., 1991.  
 15. Коршунов В. М., Смеянов В. В., Ефимов Б. А. // Вестн. РАМН.— 1996.— № 2.— С. 60—65.  
 16. Ногаллер А. М. Пищевая аллергия.— М., 1983.  
 17. Шептулин А. А. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 1999.— Т. VIII, № 3.— С. 51—55.  
 18. Шевяков М. А., Колб З. К., Савельева О. Г. и др. // Успехи медицинской микологии: Материалы II Всероссийского конгресса по медицинской микологии.— М., 2004.— С. 95—96.  
 19. Шевяков М. А. // Леч. врач.— 2007.— № 6.— С. 92—95.  
 20. Шевяков М. А. // Антибиотики и химиотерапия.— 2004.— Т. 49, № 10.— С. 26—29.  
 21. Andersson R. // Scand. J. Gastroenterol.— 1997.— Vol. 32, № 11.— P. 1073—1083.  
 22. Bernier J. // Presse Med.— 1979.— Vol. 8, № 15.— P. 7—11.  
 23. Salminen S., Diegthon M. // Dig. Dis. Sci.— 1992.— Vol. 10.— P. 227—238.  
 24. Bengmark S. // Clin. Nutr.— 1996.— Vol. 15.— P. 1—10.  
 25. Fuller R., Gibson G. R. // Scand. J. Gastroenterol.— 1997.— Vol. 32 (Suppl. 222)— P. 28—32.  
 26. Gorbach S. // Ann. Med.— 1990.— Vol. 22.— P. 37—41.  
 27. Pulverer G., Gioe Ko H., Beuth J. // Scand. J. Gastroenterol.— 1997.— Vol. 32 (Suppl. 222)— P. 107—111.  
 28. Macfarlane G. J., Macfarlane S. // Ibid.— P. 3—9.  
 29. Kasper H. Gastroenterologie: Lexikalisches Kompendium der Medizin.— Basel, 1992.  
 30. Rusch K., Peters U. // Biol. Med.— 2002.— Vol. 4.— P. 176—180.  
 31. Sharma S., Bharagava N., Mathur S. // Dig. Dis. Sci.— 1995.— Vol. 14.— P. 2446—2449.  
 32. Menge H. // Gastroenterologie.— Munchen, Wien, Baltimore, 1992.— Bol A—B.— S. 60—64/  
 33. Senok A. C. et al. // Clin. Micr. Inf.— 2005.— № 12.— P. 958—966.

Поступила 24.03.10.

#### GASTROINTESTINAL TRACT MICROFLORA

I. N. Bronovets

The microorganisms distribution in the gastrointestinal tract is characterized by strict regularities and correlates closely with digestive system state. Changes in the intestinal microflora quantitative and qualitative composition can cause development of various pathomorphological disorders. Depending on the changes four grades of the intestinal dysbacteriosis are separated. The pathological process character determines the correction and therapy efficiency the basis of the latter being functional nutrition, probiotic preparations, vitamins and microelements, antimicrobial drugs.

**Key words:** microflora, dysbacteriosis, syndrome of bacteria excessive growth, probiotic preparations.

# ПОДПИСКА 2011

**Уважаемые читатели  
и руководители учреждений здравоохранения!**

Началась подписка  
на журнал “Здравоохранение” на I полугодие 2011 года.

Информируем Вас, что оформить подписку можно не только в отделениях почтовой связи РУП “Белпочта”, но и в киосках торгового республиканского унитарного предприятия “Белсоюзпечать”.

**Не забудьте своевременно оформить подписку.**

**Подписная цена осталась прежней.**

**Со II полугодия 2011 года журнал распространяется  
на территории Российской Федерации, Украины, Литвы, Молдовы.**

В. С. УЛАЩИК

**УЧЕНЫЕ НАН БЕЛАРУСИ — МЕДИЦИНЕ**

Институт физиологии НАН Беларуси

*В статье приводятся результаты научных исследований сотрудников НАН Беларуси, посвященных решению актуальных проблем медицинской науки и практического здравоохранения. Основное внимание уделяется разработке новых аппаратов и изделий медицинского назначения, технологий лечения, диагностики и профилактики, а также созданию современных лекарственных веществ.*

**Ключевые слова:** НАН Беларуси, новые аппараты, лекарства и технологии для медицины.

Медицина, как известно, представляет систему научных знаний и практических действий, направленных на сохранение здоровья, предупреждение и лечение болезней, продление жизни людей. На протяжении всей истории человечества медицина развивалась в тесной зависимости от других знаний, которыми владел человек. Прогресс медицинских наук и успехи практического здравоохранения всегда были теснейшим образом связаны с достижениями физики, химии, биологии и техники. Эта традиция сохраняется и в наши дни. Причина того, что медицина XXI века отличается от медицины XX и особенно XIX века, кроется именно в успехах фундаментальных естественных и технических наук.

Работающие в системе НАН Беларуси ученые с интересом и пониманием относятся к медицинским проблемам. Многие из них по собственной инициативе и с большим энтузиазмом ведут работу над важными для медицины и практического здравоохранения вопросами [4]. Особенно значителен вклад в решение актуальных проблем здравоохранения медиков, химиков, биологов, физиков и др. Проводимые ими исследования посвящены разработке теоретических основ медицины, созданию новых образцов медицинской техники и изделий медицинского назначения, получению фарм-субстанций, генерических и оригинальных лекарственных средств, а также обоснованию новых технологий диагностики, лечения и реабилитации. О важнейших результатах фундаментальных и прикладных исследований, выполненных учеными НАН Беларуси в 2006—2010 гг. для здравоохранения, и пойдет речь в настоящей статье.

**Создание новых лекарственных средств**

В целях обеспечения лекарственной безопасности страны и удовлетворения спроса населения на эффективные и недорогие лекарства в Республике Беларусь активно ведется разработка, внедрение и освоение производства лекарственных средств для лечения различных заболеваний. В решении этой важной государственной задачи участвуют многие учреждения НАН Беларуси, выполняя как отдельные проекты, так и являясь головными организациями и исполнителями различных Государственных научных программ (ГПОФИ

«Физиологически активные вещества», ГППИ «Фарм-технологии», ГНТП «Новые лекарственные средства» и др.).

На основе фундаментальных исследований в области органической и биоорганической химии, биотехнологии и молекулярной биологии ученые академических институтов синтезируют новые типы биологически активных веществ, изучают их структуру, реакционную способность и механизмы действия на биологические системы и живые организмы, создавая тем самым научную основу для получения новых лекарственных средств различного назначения.

Так, по разработанным Институтом биоорганической химии НАН Беларуси технологиям выпускаются 9 лекарственных препаратов с высокой противоопухолевой и антивирусной активностью (лейкладин, замидит, цитарабин, тиогуанин, циклоцитидин, фосфаден, левотироксин натрия, аламин и флударабел). Последний препарат не имеет аналогов в странах СНГ. Импортозамещение по препаратам «Лейкладин», «Флударабел» и «Аламин» составило более 5 млн долларов США (за счет отказа от их импорта). Предложена технология получения комбинированного средства «Лейковир» для лечения хронических аутоиммунных заболеваний. Сотрудниками института также разработаны технологии получения 4 гемосорбентов (овосорб, антиглобулин Е, липосорб и нуклеосорб). Кроме того, по заказам фармацевтических предприятий осуществляется анализ качества ряда субстанций выпускаемых в Беларуси лекарственных препаратов.

Сотрудниками института физико-органической химии в 2006—2010 гг. разработан ряд лекарственных препаратов, которые в настоящее время выпускаются в промышленных масштабах или находятся на различных фазах клинических испытаний: «Диаферрум», «Аспаргит», «Нейрамин», «Ацепрол», «Лизаргин», «Гексаминат», «Кардиозин», «Лейаргунал», «Иммугенин», «Гепавил», «Гепавилаг», «Аминокальцид», «Ноодиамин», «Гамимакс», «Продронат натрия», «Пантетокс» и др. В 2009 г. в Институте физико-органической химии создано опытно-наработочное производство лекарственных субстанций и получена лицензия на промышленный выпуск лекарственных средств.

В Институте химии новых материалов разработаны методы синтеза четвертичных аммониевых солей на основе бифенилов, обладающих бактерицидной активностью широкого спектра действия. Предложена опытно-промышленная технология синтеза субстанции для противолейкемического препарата «Гливек». Впервые получены на основе биосовместимых полиэлектролитов и белков моно- и мультислойные капсулы, пригодные для капсулирования лекарственных соединений, белков и наночастиц.

В Институте радиобиологии разработан ряд пищевых добавок и препаратов профилактической направленности и нормативно-техническая документация для их производства и использования. Кальцийсодержащая добавка «Допинат» и ее модификации («Допинат-йод», «Допинат-витамин D») предназначены для обо-



гащения хлебобулочных, молочных, мясных и кондитерских изделий микронутриентами. В институте создан также энтеросорбент «Кальфосорб», который по показателям сорбции свинца, кадмия, ртути и стронция превосходит отечественные аналоги и не уступает зарубежным, в частности «Карбомиксу».

Сотрудниками Института фармакологии и биохимии разработано кардиопротекторное средство «Прометсин», экспериментально доказаны его гипохолестеринемический, гипогликемический эффекты и положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Предложены рецептуры антистрессорного витаминно-аминокислотного комплекса «Арниацин», а также средства метаболической защиты миокарда — препарат «Кардифил», разработаны средство для нормализации работы желудочно-кишечного тракта «Форжект», биологически активная добавка «Томатогенин» и др. При НПЦ «Институт фармакологии и биохимии» начало функционировать РПУП «Академфарм».

На основе предложений Центрального ботанического сада НАН Беларуси совместно с УП «Диалек» созданы новые лекарственные препараты, в которых в качестве субстанций биологически активных веществ использованы интродуцированные растения: «Бегонифрил» (для лечения почечной недостаточности, острых и хронических нефритов) и «Агастацин» (препарат гепатопротекторного действия). Совместно с БГУ разработаны антицеркариозные кремы, содержащие растительные эфирные масла и обеспечивающие защиту кожи от действия личинок, вызывающих церкариоз.

#### **Новые аппараты и изделия медицинского назначения**

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, для обеспечения своей безопасности и развития каждое независимое государство должно удовлетворять потребности здравоохранения в медицинской технике и оборудовании не менее чем на 60—70% за счет собственного производства. Республика пока далека от этого идеального норматива, но на его достижение направлены усилия многих министерств и ведомств, в том числе и учреждений НАН Беларуси. Особенно значителен вклад последних в разработку и производство аппаратов для физических методов лечения и диагностики.

Институтом физики НАН Беларуси совместно с другими учреждениями (ПК «Люзар», Институт физиологии, БелМАПО, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии, РНПЦ «Мать и дитя») в 2006—2010 гг. осуществлены разработка и выпуск для учреждений здравоохранения следующих аппаратов и устройств:

- аппарат магнитолазерный терапевтический «Сенс»;
- индикатор средней мощности лазерного излучения «НИЛИ-тест»;
- аппарат лазерный для фотодинамической терапии «ФДТ-лазер»;
- аппарат фототерапевтический «Малыш» для лечения гипербилирубинемии у новорожденных детей;
- фототерапевтический комплекс «Ромашка» для антимикробной фотодинамической терапии;

- аппарат для неинвазивного контроля уровня билирубина у новорожденных «АНКУБ-Спектр»;
  - аппарат физиотерапевтический «Экстрасенс»;
  - ультрафиолетовый облучатель крови «Гемоквант 04».
- В медицинские учреждения республики поставлено более 1 200 этих приборов.

Создан рабочий макет твердотельного непрерывного лазера на основе кристаллической среды Tm: KYW с накачкой мощным лазерным диодом и волоконным выводом излучения. Результаты исследований, проведенных совместно с сотрудниками Института физиологии, показали, что на основе этого лазера можно разработать компактный эффективный маломощный излучатель для коагуляции тканей или гипертермии при репозиционных медицинских манипуляциях.

В Институте физиологии НАН Беларуси в сотрудничестве с БГУ, БГМУ, НПФ «Диполь», Брестским механическим заводом, ОДО «Магномед» и КРУП «Научное приборостроение» в последние годы разработана серия физиотерапевтических аппаратов, многие из которых уже выпускаются серийно и поставляются в учреждения здравоохранения Беларуси и стран СНГ. К их числу относятся:

- аппарат термомагнитотерапии АТМТ-01М;
- аппарат для транскраниальной импульсной электротерапии ТЭС-01;
- аппараты импульсной индукционной терапии серии «Сета-Д»;
- аппарат для низкочастотной ультразвуковой терапии АНУЗТ-1-100;
- аппарат физиотерапевтический для вакуумной дарсонвализации;
- аппарат для фотомагнитотерапии «ФотоСПОК»;
- аппарат для гидромагнитотерапии «АкваСПОК» и др.

Важно подчеркнуть, что выпускаемые аппараты для физиотерапии, как правило, снабжены методическими пособиями и инструкциями по применению, утвержденными Министерством здравоохранения республики. Сведения о них можно найти в монографиях и руководствах для врачей. Это способствует скорейшему внедрению и эффективному использованию новых аппаратов в практическом здравоохранении.

КРУП «Научное приборостроение» совместно с Институтом физиологии разрабатывают и производят ламинарные шкафы различного класса.

Институт тепло- и массообмена НАН Беларуси производит разработанные его сотрудниками «Устройство фильтровальное «УФ-1» и мембраны ЛПМ для санитарно-бактериологического анализа воды и водных растворов.

На УП «ХОП Института биоорганической химии НАН Беларуси» производятся 32 современных диагностических аппарата для раннего выявления и контроля лечения онкологических, эндокринных, гематологических и инфекционных заболеваний.

#### **Новые технологии, способы и методы лечения, диагностики и реабилитации**

Фундаментальные исследования, проводимые в институтах НАН Беларуси, довольно часто реализу-

ются в новые технологии и методы, в том числе для медицины и практического здравоохранения. В последние годы этому способствует ГКПНИ «Современные технологии в медицине», государственными заказчиками которой являются Министерство здравоохранения и НАН Беларуси. Сотрудниками академических учреждений получено более 200 патентов на способы диагностики и лечения, поэтому в статье приходится ограничиться упоминанием наиболее важных и перспективных.

На основании изучения процессов поглощения энергии в жидких дисперсиях частиц с магнитным гистерезисом учеными Института тепло- и массообмена и Института физиологии разработана технология низкочастотной ферромагнитной гипертермии злокачественных опухолей, эффективность которой в эксперименте подтверждена в совместных исследованиях с РНПЦ онкологии и медицинской радиологии [2].

В Институте физиологии предложены и защищены патентами Республики Беларусь и Евразийскими патентами (более 20) способы лечения остеохондроза позвоночника с неврологическими проявлениями, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, вибрационной болезни, артериальной гипертензии, хронического простатита, ишемической болезни сердца, анкилозирующего спондилоартрита, пяточной шпоры и других заболеваний. Они основаны на использовании лечебных физических факторов (магнитные поля, ультразвук, лазерное излучение и др.) и их комбинировании или сочетании с другими терапевтическими средствами.

В Институте биофизики и клеточной инженерии в результате совместных с учреждениями здравоохранения исследований разработан ряд лечебно-диагностических технологий и методов:

- способ дифференциальной диагностики ревматоидного артрита;
- способ дифференциальной диагностики травматического синовита и ревматических заболеваний суставов;
- метод оценки тяжести состояния недоношенных новорожденных и прогнозирования развития у них внутрижелудочковых кровоизлияний;
- методы определения активности ферментов антиоксидантной защиты и структурно-функционального состояния мембран клеток крови у недоношенных новорожденных;
- способ выявления внутриутробных нарушений развития плода при резус-конflikте;
- метод оценки реализации сигнала апоптоза при опухолевых заболеваниях крови;
- метод ранней диагностики хронического бронхита;
- способ диагностики внутриутробных пороков развития плода;
- способ дифференциальной диагностики заболеваний суставов и др.

Эти разработки института используются не только в лечебных учреждениях республики, но и при чтении лекций врачам и студентам.

Объединенный институт проблем информатики в тесном сотрудничестве с учреждениями Министерства здравоохранения республики разрабатывает и внедряет новейшие информационные технологии и современные программно-технические решения с целью повышения эффективности и экономичности лечебно-диагностического процесса. Предложенные разработки охватывают все уровни деятельности учреждений здравоохранения, начиная от рабочего места врача и заканчивая системой для целого региона. В настоящее время в медицинские учреждения страны интенсивно внедряются следующие разработки:

- автоматизированная информационно-аналитическая система «Клиника»;
- автоматизированная радиологическая система медицинского учреждения;
- автоматизированная информационно-аналитическая система «Стоматологическая поликлиника»;
- автоматизированная информационно-аналитическая система «Противотуберкулезный диспансер»;
- автоматизированные рабочие места врачей-диагностов для кабинетов «Рентгеновская диагностика», «Ультразвуковая диагностика», «Ангиография», «Цитология», «Офтальмология» и др.;
- системы телемедицины для оперативного уточнения диагноза и др. [1].

Впервые в мире разработана методика выращивания биологически совместимых покрытий для биочипов. Последние успешно апробированы в эксперименте для регистрации электрической активности нервных клеток. Также биочипы планируется использовать для оценки влияния различных факторов на функции мозга (Институт физиологии НАН Беларуси, БГУ).

В Институте генетики и цитологии с целью эффективного внедрения современных ДНК-биотехнологий в практику создан и аккредитован Центр ДНК-биотехнологий. Эта инновационная структура оказывает услуги по генетическому тестированию. В составе центра функционирует лаборатория генетики человека, в область аккредитации которой входит определение генов, ответственных за различные индивидуальные особенности человека, проведение ДНК-диагностики генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, включая ишемическую болезнь сердца и инфаркт миокарда, диабету, аутоиммунным заболеваниям, гемохроматозу и др.

Сотрудниками Центрального ботанического сада разработаны или усовершенствованы технологии промышленного выращивания лекарственных растений, используемых для получения лекарственных средств. На промышленной основе культивируется 18 видов лекарственных растений, ежегодный сбор сырья составляет более 400 тонн.

В 2006—2010 гг. в Институте микробиологии НАН Беларуси проводились исследования, посвященные теоретическому и экспериментальному обоснованию возможности замены химических реакций в технологиях получения фармакологически ценных соединений на более экологически безопасные — ферментативные,

а также разработке технологий получения ферментных препаратов для клинической диагностики. В результате выполнения комплексных работ:

- создана технология получения низкомолекулярного природного биорегулятора диаденозинтетрафосфата ( $Ar_4A$ ), обладающего гипотензивным и антитромботическим действием;
- обоснована возможность использования фосфолипазы D для синтеза фосфотидильного производного противоопухолевого нуклеозида — 5-фторуридина;
- нарабатывались полупродукты для синтеза фарм-субстанций противоопухолевых препаратов, производимых в Беларуси; валютосбережение за счет поставки на рынок произведенных партий препаратов «Лейк-ладин» и «Флударабел» в период 2006—2009 гг. составило 1,968 млн долларов США;
- разработан ферментативный метод синтеза цитидин-5'-дифосфатхолина, открывающий перспективу создания технологии получения фарм-субстанции для противоинсультных лекарственных препаратов;
- наработан по предложенной технологии ферментный препарат «Глюкозооксидаза», на основе которого УП «Минский НИИ радиоматериалов» изготовлено и реализовано большим сахарным диабетом 896 тыс. штук датчиков «Глюкосен».

### Новые знания для медицины

В одном из выступлений академик И. П. Павлов подчеркивал: «... между теоретической и практической медициной устанавливается равноправный и взаимопользующий союз, который является основой прогресса медицинской науки, и, бесспорно, что общество, усвоившее себе такой взгляд, стоит на верной дороге». Отдавая приоритет прикладным исследованиям, ученые медико-биологического профиля НАН Беларуси разрабатывают и экспериментально-теоретические основы медицины и здравоохранения. При этом основное внимание уделяется тем фундаментальным исследованиям, которые являются базой для создания новых медицинских технологий, эффективных способов и методов лечения, профилактики и реабилитации. Для иллюстрации ограничимся лишь отдельными примерами.

В Институте физиологии разработана концепция взаимодействия и взаимовлияния магнитных полей и других физических факторов при их последовательном и одновременном (сочетанном) применении. Эти данные являются научной основой для разработки новых сочетанных методов магнитотерапии (фотомагнитотерапия, термомагнитотерапия, гидромагнитотерапия) и устройств для их осуществления [5]. Изучение влияния физических факторов на фармакокинетику и фармакодинамику лекарств послужило базой для создания физико-фармакологических методов и оптимизации комплексной терапии, включающей применение лекарственных средств и физиотерапевтических методов. Открытый в Институте физиологии универсальный механизм действия лечебных физических факторов, заключающийся в образовании под их влиянием свободных форм физиологически активных веществ, будет

положен в основу оптимизации и экономизации физиотерапевтических процедур.

Впервые выделен ген нуклеозидфосфотрансферазы и сконструирован генноинженерный бактериальный штамм-суперпродуцент этого фермента. Полученные результаты могут лечь в основу разработки промышленной технологии получения препарата нуклеозидфосфотрансферазы для синтеза различных нуклеотидов медицинского назначения (Институт микробиологии НАН Беларуси).

В экспериментальных исследованиях межнейронных коммуникаций установлены новые внесинаптические механизмы передачи сигналов в нервной системе. В input-output взаимоотношения активно вовлекаются сигнальные элементы внеклеточного матрикса мозга, что особенно ярко проявляется при диффузном (объемном) характере передачи информации между нервными клетками. Эти данные являются базой для разработки принципиально нового пути коррекции нарушенных функций мозга, основанного на контроле внесинаптических механизмов передачи сигналов в нервной ткани (Институт физиологии НАН Беларуси).

В ряде институтов НАН Беларуси (Институт фармакологии и биохимии, Институт физиологии) успешно изучается участие эндоканнабиноидной системы в регуляции физиологических функций, течении патологических процессов и действия физических факторов. Установлены антиноцицептивные, антипиретические и противоишемические свойства агонистов каннабиноидных рецепторов, а также их активное влияние на деятельность сердца, кишечника, мозга и других органов. Это открывает широкие возможности для использования каннабиноидов в качестве лекарственных средств для терапии некоторых заболеваний [3].

Достигнуты успехи в развитии концепции регуляции биологических процессов с использованием структурных перестроек белковых молекул и биологических мембран, а также в исследованиях в области протеомики (Институт биофизики и клеточной инженерии). Результаты их используются для разработки биофизических методов диагностики заболеваний человека.

Как известно, стрептокиназа и плазминоген ранее рассматривались лишь как компоненты противосвертывающей системы крови. В исследованиях сотрудников Института физиологии установлены неизвестные ранее нейротрофические функции этих белков: стимуляция пролиферации и дифференциации нейронов глиоцитов; изменение метаболизма клеток нервной ткани; защитный эффект в отношении клеток нервной ткани при различных повреждающих воздействиях и др. Результаты этих исследований не только позволили предложить новые способы культивирования клеток нервной ткани, но и теоретически обосновывают расширение сферы применения плазминогена и стрептокиназы в клинической медицине.

В Институте фармакологии и биохимии получены новые данные о влиянии аминокислот, витаминов, микроэлементов, физиологически активных веществ и их комбинаций на обмен веществ, физиологичес-

кие и патологические процессы. Эти сведения имеют практическое значение для разработки новых лекарственных средств и комплексной терапии различных патологий.

При участии Министерства здравоохранения в Институте физиологии НАН Беларуси научно обоснованы методические и методологические основы медицинской реабилитологии, целью которой является изучение фундаментальных закономерностей, механизмов и условий сохранения и развития здоровья, а также процессов выздоровления, восстановления утраченных при болезни функций организма. Она должна служить теоретическим фундаментом для системы медицинской реабилитации, способствовать ее самостоятельному и эффективному развитию [6].

Для публикации научных работ, в том числе в области медицины и здравоохранения, Национальная академия наук имеет свое издательство, которое сейчас является крупнейшим научным издательством в стране. Кроме того, в академии издаются журналы медико-биологического профиля: «Весці НАН Беларусі: серыя мед. навук» и «Новости медико-биологических наук» (Институт физиологии). Все это, несомненно, способствует информированности медицинских работников о достижениях отечественной и мировой науки, их практического использования.

### Заключение

Приведенные в статье сведения, далеко не полные, убедительно свидетельствуют о существенном вкладе ученых, работающих в учреждениях НАН Беларуси, в медицинскую науку и практическое здравоохранение. Вне сомнения, в достижениях отечественного здравоохранения последних лет есть заслуга и сотрудников Национальной академии наук Беларуси. И все же академическая наука еще не в полной мере использует свои возможности в деле создания прочного научного фундамента современной медицины. Ученые НАН Беларуси смогли бы принести гораздо большую пользу нашему здравоохранению, если бы координация медицинских исследований была бы более целенаправленной и организованной, а внедрение получаемых результатов велось значительно активнее и осуществлялось при более действенной заинтересованности Министерства здравоохранения. Для этого неплохо было бы возобновить работу совета «Фундаментальные науки — медицине» при НАН Беларуси, сыгравшего в свое время положительную роль в решении

учеными академии актуальных проблем медицинской науки и здравоохранения. Значительно активизировались и актуализировались бы медицинские исследования в учреждениях академии, если бы Министерство здравоохранения регулярно готовило социальный заказ по наиболее важным и требующим решения проблемам медицины. Хорошо, если бы вопросы более плодотворного сотрудничества учреждений Министерства здравоохранения и НАН Беларуси нашли отражение в решениях предстоящего II съезда врачей Республики Беларусь. Они могли бы быть учтены при формировании и реализации ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация» на 2011—2015 гг.

В наше время значение науки в жизни общества необычайно возросло и, вне сомнения, еще больше возрастет в будущем. Научная мысль еще дальше продвинется по пути познания человека и окружающего мира. Поэтому НАН Беларуси и дальше будет принимать действенные меры, чтобы результаты фундаментальных работ активно использовались в прикладных медицинских исследованиях и внедрялись в практическое здравоохранение.

*Автор приносит искреннюю благодарность директорам институтов НАН Беларуси за предоставленную информацию, которая использована при написании настоящей статьи.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абламейко С. А. // Наука и инновации.— 2007.— Спецвыпуск.— С. 64—67.
2. Кашевский Б. Э., Улащик В. С., Истомин Ю. П. и др. // Докл. НАН Беларуси.— 2010.— Т. 54, № 2.— С. 114—117.
3. Нежута А. Ю., Улащик В. С. // Здравоохранение.— 2008.— № 12.— С. 8—16.
4. Отчеты о деятельности Национальной академии наук Беларуси: за 2006 год — Минск, 2007; за 2007 год — Минск, 2008; за 2008 год — Минск, 2009; за 2009 год — Минск, 2010.
5. Улащик В. С. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.— 2010.— № 2.— С. 3—9.
6. Часнойть Р. А., Медведев А. С. // Здравоохранение.— 2009.— № 12.— С. 40—48.

Поступила 28.07.10.

### SCIENTISTS OF NAS OF BELARUS FOR MEDICINE

V. S. Ulashchik

*Results obtained by the NAS of Belarus researchers while studying actual problems of the medical science and practice of public health protection are presented in the publication. The main attention is paid to designing new devices and medical instruments, treatment, diagnosis and prophylaxis technologies as well as to developing up-to-date drugs.*  
**Key words:** NAS of Belarus, new devices, drugs and technologies for medicine.



Н. В. ДУДЧИК, И. П. ЩЕРБИНСКАЯ, В. В. ТРЕЙЛИБ,  
С. А. ЯНЕЦКАЯ, Е. А. БУДКИНА, О. Е. ШЕДИКОВА

## ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СОЛЕЙ СВИНЦА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФЕРМЕНТНЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ

РНПЦ гигиены

**Цель исследования.** Разработать метод оценки токсического воздействия солей свинца по изменению экзогенной дегидрогеназной активности клеток тест-штаммов почвенных микроорганизмов *Azotobacter sp.* БИМ-74, *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6, *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95.

**Материал и методы.** Штаммы микроорганизмов *Azotobacter sp.* БИМ-74, *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6, *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95 из Национальной коллекции непатогенных микроорганизмов Института микробиологии НАН Беларуси. Для культивирования штаммов использованы описанные в статье среды. Стерилизацию осуществляли автоклавированием при 121°C в течение 30 мин.

**Результаты.** Наиболее чувствительным штаммом для оценки токсического действия солей свинца по дегидрогеназной активности является *Azotobacter sp.* БИМ-74. Тестирование с использованием экзогенных дегидрогеназ этого микроорганизма позволяет выявить токсическое действие соли свинца в диапазоне концентраций от 0,5 до 50 ПДК.

**Заключение.** Предложен экспресс-метод оценки токсического действия солей свинца по изменению активности дегидрогеназ почвенных микроорганизмов.

**Ключевые слова:** дегидрогеназы, активность, почвенные микроорганизмы, токсическое воздействие, *Azotobacter sp.* БИМ-74, *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6, *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95.

Современная практика оценки потенциальной токсической опасности объектов окружающей среды основана прежде всего на определении химических характеристик объекта. Широко используемые в токсиколого-гигиенической практике методы химико-аналитического контроля обладают высокой чувствительностью, но основаны на определении концентраций отдельных поллютантов и не дают полной информации о содержании в природных объектах комплекса загрязняющих веществ. Кроме того, химико-аналитические методы не позволяют провести различия между аккумулируемыми, потенциально опасными и неаккумулируемыми, потенциально неопасными фракциями токсикантов для биологических систем. Для оптимальной оценки токсической опасности целесообразно использовать химический и токсикологический методы [1].

Для измерения токсичности поллютантов в окружающей среде широко применяется биотестирование с использованием микроорганизмов [1—7]. Уже достаточно часто встречаются в литературе термины «микробиотестирование» и «микробиотесты» («микротесты»). Наиболее актуальные методологические подходы к разработке микробиотестов для оценки интегральных токсикологических характеристик объекта основаны на

использовании ферментных тест-систем, разрабатываемых с учетом способности токсикантов влиять на скорость ферментативных реакций. Такие тесты сочетают в себе высокую точность, чувствительность, универсальность и экспрессность.

В ферментных тестах наиболее часто используют АТФ-азы, эстеразы, фосфатазы, протеазы, люциферазы, β-галактозидазы [1, 3, 7]. Так, изучение динамики активности ферментов почвенной микробиоты в образцах седиментов целлюлозоперерабатывающих производств Финляндии было использовано для оценки интегральной токсичности этих объектов [1]. Авторы выявили изменение активности ферментов в контаминированных образцах, коррелирующее с другими показателями динамики почвенной микробиоты. Экспрессные тест-системы «трипсин-азоказеин» и «амилаза-модифицированный крахмал» применяли для оценки потенциальной токсичности воды Черного моря. Было показано, что в некоторых из изученных образцов воды обнаруживаются эффекты ингибирования как протеазной, так и амилазной активности [4].

Ранее было показано, что штаммы почвенных микроорганизмов *Azotobacter sp.* БИМ-74, *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6, *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95 являются перспективными тест-объектами для альтернативных токсикологических исследований. Особенности развития популяции чувствительных микроорганизмов в условиях периодической культуры были использованы как самостоятельные и критериально значимые для оценки токсичности химических веществ показатели [2, 3].

Задача настоящего исследования состояла в разработке метода оценки токсического воздействия солей свинца по изменению экзогенной дегидрогеназной активности клеток тест-штаммов почвенных микроорганизмов *Azotobacter sp.* БИМ-74, *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6, *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95.

### Материал и методы

Штаммы микроорганизмов *Azotobacter sp.* БИМ-74, *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6, *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95 получены из Национальной коллекции непатогенных микроорганизмов Института микробиологии НАН Беларуси.

Для культивирования *Azotobacter sp.* БИМ-74 использовали среду, в которой на 1000 мл воды содержалось глюкозы 10,0 г, маннита 10,0 г, калия фосфорнокислого двухзамещенного 0,2 г, магния сернокислого семиводного 0,2 г, натрия хлористого 0,2 г, калия сернокислого — 0,1 г, кальция углекислого — 0,5 г; pH 7,2. Стерилизацию осуществляли автоклавированием при 121°C в течение 30 мин.

Для культивирования *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6 использовали среду Самойленко в расчете на 1000 мл воды: пептона 10,0 г, дрожжевого экстракта 5,0 г, глюкозы 5,0 г, натрия хлористого 5,0 г, натрия

гидрофосфата 4,0 г, калия дигидрофосфата 1 г, pH 7,2—7,4. Стерилизацию проводили также автоклавированием при 121°C в течение 30 мин.

Для культивирования *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95 использовали среду R1 (на 1000 мл воды), в состав которой входил пептон (10,0 г), дрожжевой экстракт (5,0 г), глюкоза (5,0 г), NaCl (5,0 г); pH 7,2—7,4. Стерилизацию осуществляли автоклавированием при 121°C в течение 30 мин.

### Результаты и обсуждение

Дегидрогеназы — ферменты класса оксидоредуктаз — играют ключевую роль в процессах катаболизма питательных веществ в микробной клетке, в том числе связанных с обеспечением клеток энергией, поэтому ингибирование активности дегидрогеназ приводит к нарушению окислительно-восстановительных процессов и гибели клетки. Методологической основой при разработке метода явились экспериментальные наблюдения, подтверждающие высокую чувствительность дегидрогеназ к неблагоприятным внешним воздействиям, что может быть использовано для выявления токсического действия химических поллютантов.

Для оценки токсического действия предложено использовать тест-функцию  $T_0$  — время обесцвечивания метиленового синего с глюкозной нагрузкой в стандартных условиях. Для получения воспроизводимых результатов были подобраны оптимальные условия определения тест-функции  $T_0$ : 1 рабочая доза тест-культуры; 0,002% метиленового синего, 0,4% глюкозы при инкубировании в микроаэрофильных условиях при температуре 28°C.

Определение рабочей дозы тест-культуры. Количество жизнеспособных клеток и их физиологическое состояние, в том числе метаболическая активность, варьируют как для разных тест-культур микроорганизмов, так и для разных фаз развития популяции микроорганизмов. Поэтому принципиальной при проведении микробиотестирования для оценки потенциальной токсичности объектов является стандартизация клеток тест-культур микроорганизмов по показателю дегидрогеназной активности, то есть определение рабочей дозы.

За рабочую дозу принимали такую концентрацию клеток тест-культуры, при которой наблюдалось обесцвечивание 0,002% красителя метиленового синего в течение 1 ч при температуре 26—28°C в микроаэрофильных условиях при добавлении 0,4% глюкозы. Для определения рабочей дозы штаммы микроорганизмов *Azotobacter sp.* БИМ-74, *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6, *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95 культивировали на агаризованных средах приведенного состава в течение 48—72 ч при температуре 26—28°C, затем готовили суспензию клеток тест-культур, используя 10 мл физиологического раствора. Полученную суспензию клеток титровали путем последовательных двукратных разведений в 5 мл физиологического раствора. Отбирали по 1 мл полученных разведений, пробирки встряхивали и помещали в термостат при 28°C на 3 ч для стабилизации ферментативной активности. Затем

для создания микроаэрофильных условий в каждую пробирку вносили по 2 мл расплавленного и охлажденного до температуры 45±3°C 1% питательного агара, содержащего 0,002% метиленового синего и 0,4% глюкозы. Пробирки помещали в термостат при оптимальной температуре 26—28°C на 1 ч, после чего учитывали результат по обесцвечиванию метиленового синего.

Параллельно проводили нефелометрическую оценку концентрации клеток в суспензии, составляющей рабочую дозу. Измерения проводили на спектрофотоколориметре при длине волны 540 нм в кювете с длиной оптического пути 0,5—1 см.

Рабочие дозы тест-культуры имели разную оптическую плотность: *Azotobacter sp.* БИМ-74 — 0,15—0,22 ед., *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6 — 0,22—0,32 ед., *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95 — 0,27—0,35 ед. Таким образом, штамм *Azotobacter sp.* БИМ-74 является наиболее чувствительным тест-объектом для оценки токсического действия соли свинца, так как рабочая доза клеток этого микроорганизма имела наименьшую плотность по сравнению с другими штаммами микроорганизмов.

Токсическое действие соли свинца на ферментную систему клеток микроорганизмов оценивали по следующей схеме.

Использовали рабочий раствор нитрата свинца с концентрацией 32 г/л, что в 1000 раз больше предельно допустимой концентрации (ПДК) свинца в почве. Для испытания каждой из трех тест-культур (*Azotobacter sp.* БИМ-74, *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6, *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95) готовили два ряда пробирок, содержащих 1 мл рабочей дозы тест-культур. В 1-й (опытный) ряд вносили стерильной пипеткой с соблюдением правил асептики рабочий раствор соли свинца в диапазоне концентраций 0—3,2 г/л, что составляет 0—100 ПДК. Во 2-й (контрольный) ряд вносили равный объем дистиллированной воды. Внесенные растворы тщательно перемешивали. Затем для создания микроаэрофильных условий в пробирки 1-го и 2-го ряда вносили по 2 мл расплавленного и охлажденного до температуры 45±3°C 1% питательного агара оптимального для данной тест-культуры состава, содержащего 0,002% метиленового синего и 0,4% глюкозы. Пробирки помещали в термостат при оптимальной температуре 26—28°C на 1 ч, после чего определяли тест-функцию  $T_0$  — время обесцвечивания метиленового синего с глюкозной нагрузкой в присутствии 1 рабочей дозы тест-культуры.

Полученные данные о влиянии нитрата свинца на активность дегидрогеназ микробных клеток тест-штаммов *Azotobacter sp.* БИМ-74, *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6, *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95 свидетельствуют о токсическом действии этого поллютанта. Данные о влиянии соли свинца в диапазоне концентраций 0,5—50 ПДК на тест-функцию  $T_0$  микробных клеток приведены в таблице.

Как видно из таблицы, добавление солей свинца в указанных количествах приводило к уменьшению дегидрогеназной активности всех трех тест-культур. Вы-

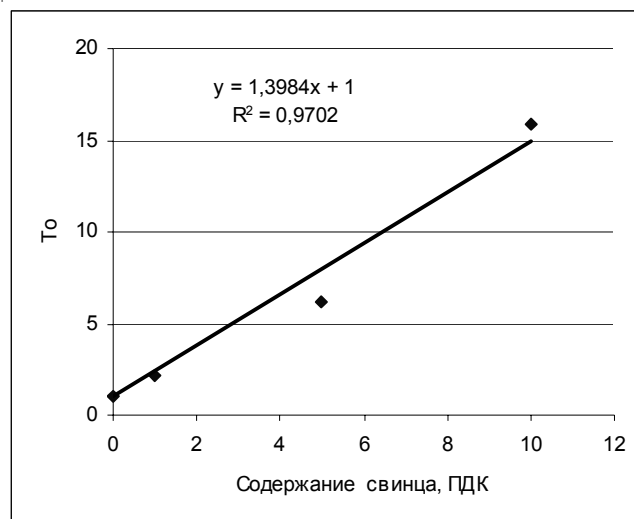
### Влияние солей свинца на время обесцвечивания красителя метиленового синего

| Штамм микроорганизма                       | Концентрация соли свинца (в сравнении с ПДК) | T <sub>0</sub> , ч   |
|--|--|----------------------|
| <i>Azotobacter sp.</i><br>БИМ-74           | 0 (контроль)                                 | 1,0                  |
|  | 0,5  | 2,0                  |
|  | 1,0  | 2,2                  |
|  | 5,0  | 6,2                  |
|  | 10,0   | 15,9                 |
|  | 50,0   | Полное ингибирование |
| <i>Arthrobacter ureafaciens</i><br>БИМ В-6 | 0 (контроль)                                 | 1,0                  |
|  | 0,5  | 1,0                  |
|  | 1  | 3,9                  |
|  | 5  | 10,4                 |
|  | 10   | Полное ингибирование |
|  | 50   | То же                |
| <i>Rhodococcus rhodochrous</i><br>БИМ В-95 | 0 (контроль)                                 | 1,0                  |
|  | 0,5  | 1,0                  |
|  | 1  | 1,5                  |
|  | 5  | 7,9                  |
|  | 10   | Полное ингибирование |
|  | 50   | То же                |

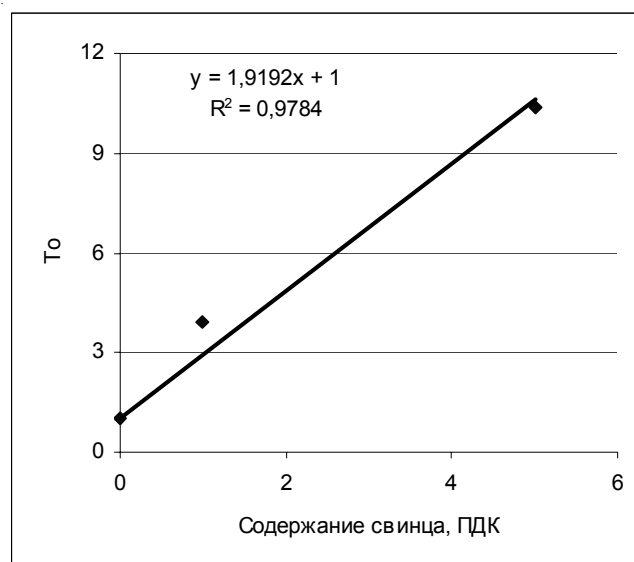
явлено, что тест-культуры почвенных микроорганизмов обладают разной чувствительностью к токсическому воздействию нитрата свинца. Так, наиболее чувствителен к токсическому действию солей свинца был штамм *Azotobacter sp.* БИМ-74, так как внесение раствора свинца в концентрации, равной 0,5 ПДК, приводило к увеличению тест-функции T<sub>0</sub> в 2 раза, в то время как штаммы *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6 и *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95 не были чувствительны к данной концентрации поллютанта.

Внесение раствора свинца в концентрации, равной 1 ПДК, приводило к увеличению тест-функции T<sub>0</sub> для *Azotobacter sp.* БИМ-74 в 2,2 раза, для *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6 — в 3,9 раза, для *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95 — в 1,8 раза. Внесение раствора свинца в концентрации, равной 5 ПДК, приводило к увеличению тест-функции T<sub>0</sub> для *Azotobacter sp.* БИМ-74 в 6,2 раза, для *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6 — в 10,4 раза, для *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95 — в 7,9 раза. Концентрации нитрата свинца, равные 10—50 ПДК, приводили к полному ингибированию дегидрогеназ *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6 и *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95, в то время как дегидрогеназы *Azotobacter sp.* БИМ-74 ингибировались лишь при внесении растворов с концентрацией, соответствующей 50 ПДК данного токсиканта.

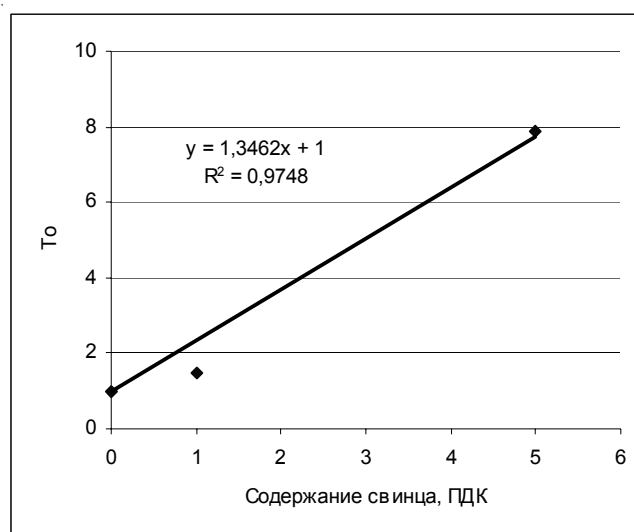
Установлена зависимость “доза—эффект” для трех тест-культур. Так, линейная зависимость параметра T<sub>0</sub> от концентрации нитрата свинца сохранялась в интервале 0,5—10 ПДК для *Azotobacter sp.* БИМ-74 и выражалась уравнением  $y = 1,3984x + 1$  с коэффициентом аппроксимации R<sup>2</sup>=0,9702. Линейная зависимость параметра T<sub>0</sub> от концентрации нитрата свинца сохранялась в интервале 1—5 ПДК для культур *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6, *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95 (рис.). Коэффициенты аппроксимации R<sup>2</sup> составили 0,9784 и 0,9748



а



б



в

Зависимость активности дегидрогеназ тест-культур от концентрации свинца: а — *Azotobacter sp.*; б — *Arthrobacter ureafaciens*; в — *Rhodococcus rhodochrous*

для *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6 и *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95 соответственно.

Таким образом, наиболее чувствительным штаммом для оценки токсического действия соли свинца по дегидрогеназной активности является *Azotobacter sp.* БИМ-74. Проведение тестирования с использованием экзогенных дегидрогеназ этого микроорганизма позволяет выявить токсическое действие солей свинца в диапазоне концентраций, равных 0,5—50 ПДК.

В соответствии с требованиями Директивы 86/272/ЕЕС опасным для окружающей среды является уровень содержания свинца в почве, превышающий 50—300 мг/кг. Токсичность тяжелых металлов в окружающей среде зависит от ряда физико-химических и биологических факторов. В связи со сложностью этих взаимосвязей предлагается использовать биотесты для измерения токсического воздействия этих поллютантов [5, 6].

Разработанный метод оценки цитотоксического действия солей свинца, основанный на оценке изменений активности экзогенных дегидрогеназ чувствительных тест-штаммов почвенных микроорганизмов, позволяет расширить арсенал биотестов для оценки токсического воздействия на экосистему. Чувствительность метода, составляющая 32 мг/кг, позволяет выявлять токсические воздействия солей свинца на уровне требований Директивы ЕС 86/272/ЕЕС, а также предельно допустимой концентрации свинца в почве.

Таким образом, предложен экспресс-метод оценки токсического воздействия солей свинца по изменению активности дегидрогеназ почвенных микроорганизмов. Метод основан на способности клеток тест-штаммов восстанавливать метиленовый синий в микроаэрофильных условиях при добавлении раствора глюкозы. Метиленовый синий играет в этой системе роль акцептора водорода и индикатора, позволяющего судить о повреждающем действии токсикантов на клеточные дегидрогеназы. Для оценки токсического действия предложено использовать тест-функцию  $T_0$  — время обесцвечивания метиленового синего с глюкозной нагрузкой в стандартизованных условиях. Показано, что наиболее чувствительным штаммом для оценки токсического действия соли свинца по дегид-

рогеназной активности является *Azotobacter sp.* БИМ-74, так как применение этого микроорганизма позволяет выявить токсическое действие солей свинца в диапазоне 0,5—50 ПДК. Установлены зависимости доза—эффект для тест-культур *Azotobacter sp.* БИМ-74, *Arthrobacter ureafaciens* БИМ В-6, *Rhodococcus rhodochrous* БИМ В-95.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ahtiainen J. *Microbiological tests and measurements in the assessment of harmful substances and pollution* // [http://www.bionewsonline.com/b/2/jucca\\_ahtianen.htm](http://www.bionewsonline.com/b/2/jucca_ahtianen.htm).
2. Дудчик Н. В. // *Гигиена и санитария*.— 2009.— № 1.— С. 84—87.
3. Дудчик Н. В. // *Вестн. Рос. воен.-мед. академии*.— 2008.— № 1.— С. 148—149.
4. Мензорова Н. И., Рассказов В. А. // *Экология*.— 1996.— № 5.— С. 589—597.
5. Bitton G., Koopman B. // *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*— 1992.— Vol. 125.— P. 1—22.
6. Kong I. C. et al. // *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*— 1995.— Vol. 142.— P. 119—147.
7. Dutton R. J. et al. // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*— 1990.— Vol. 19, № 3.— P. 395—398.

Поступила 08.04.10.

### ASSESSMENT OF LEAD SALTS CYTOTOXIC EFFECT USING ENZYME TEST-SYSTEMS

N. V. Dudchik, I. P. Shcherbinskaya, V. V. Treilib, S. A. Yanetskaya, E. A. Budkina, O. E. Shedikova

**Objective.** To develop a method for assessing the lead salts toxic effect by changing of exogenous dehydrogenase activity of test-strains of soil microorganisms *Azotobacter sp.* BIM-74, *Arthrobacter ureafaciens* BIM B-6, *Rhodococcus rhodochrous* BIM B-95.

**Material and methods.** Microorganisms *Azotobacter sp.* BIM-74, *Arthrobacter ureafaciens* BIM B-6, *Rhodococcus rhodochrous* BIM B-95 strains from the National collection of not pathogenic microorganisms of the NAS of Belarus. The media described in the article were used for the strains culturing. The cultures had been sterilized in autoclave at 121°C for 30 min.

**Results.** *Azotobacter sp.* BIM-74 proved to be the most sensitive strain for assessing the lead salts toxic effect by changing of exogenous dehydrogenase activity. Testing with that microorganism exogenous dehydrogenases allowed determine the lead salt toxic effect at concentrations within 0.5 – 50 MPCs.

**Conclusion.** A method for express assay of the lead salts toxic effect by changing of exogenous dehydrogenase activity of soil microorganisms is proposed.

**Key words:** dehydrogenase, activity, soil microorganisms, toxic effect, *Azotobacter sp.* BIM-74, *Arthrobacter ureafaciens* BIM B-6, *Rhodococcus rhodochrous* BIM B-95.



Э. А. ЖАВРИД, Н. Б. ЕРМАКОВ, И. Н. ЖУРАВКИН,  
В. Н. ЧАЛОВ

## ПРИМЕНЕНИЕ ФТОРАФУРА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

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

**Цель исследования.** Изучить эффективность применения фторафура в лечении больных, которым диагностирован метастатический колоректальный рак.

**Материал и методы.** 108 пациентов с распространенными формами колоректального рака (40 мужчин и 68 женщин) с августа 2006 г. по март 2009 г. проходили химиотерапию в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. При лечении фторафуром в большинстве случаев применяли дозу 1600 мг/сут ежедневно до суммарной дозы препарата 30—40 г на один курс терапии с двухнедельными интервалами.

**Результаты.** В среднем пациенты получили 3,3 курса химиотерапии. Лишь 2 (1,9%) человека не смогли продолжить терапию из-за плохой переносимости фторафура. По результатам исследования, в 73,1% случаев наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. Медиана времени до прогрессирования составила 4 мес, медиана общей выживаемости — 20,5 мес.

**Заключение.** Фторафур показал высокую эффективность в терапии колоректального рака. Удобство приема препарата, возможность амбулаторного лечения и относительно невысокая стоимость делают целесообразным широкое использование фторафура в терапии метастатического колоректального рака.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, фторафур, эффективность химиотерапии.

Понятие «колоректальный рак» относительно недавно стало входить в обиход в нашей республике, равно как и в других постсоветских странах. Традиционный подход, когда рак прямой кишки и рак ободочной кишки рассматривались отдельно (и в плане лечения, и в отношении эпидемиологии), не позволял адекватно оценить актуальность проблемы. Простое суммирование показателей смертности от рака ободочной и прямой кишки за вычетом случаев рака анального канала (что, собственно, и составляет колоректальный рак) выводит эту патологию на 3-е место в Республике Беларусь после рака легких и рака желудка у мужчин и на 2-е — после рака молочной железы у женщин [1]. При этом в отличие от рака желудка заболеваемость колоректальным раком имеет устойчивую тенденцию к росту и нет столь очевидной профилактики, как борьба с курением при раке легкого. В отличие от рака молочной железы колоректальный рак значительно менее чувствителен к химиотерапии (таково преобладающее мнение онкологов и в настоящее время).

Необходимо отметить, что в лечении больных колоректальным раком в республике в последние годы достигнуты заметные успехи. При быстром (почти двукратном) росте заболеваемости с 1990 г. смертность от данной патологии практически не изменилась. Связано это с улучшением ранней диагностики и с совер-

шенствованием лечения — как хирургического, так и лекарственного. Речь идет об адъювантной химиотерапии и химиотерапии распространенного рака, прогресс которой в последнее десятилетие наиболее впечатляет (рис. 1).

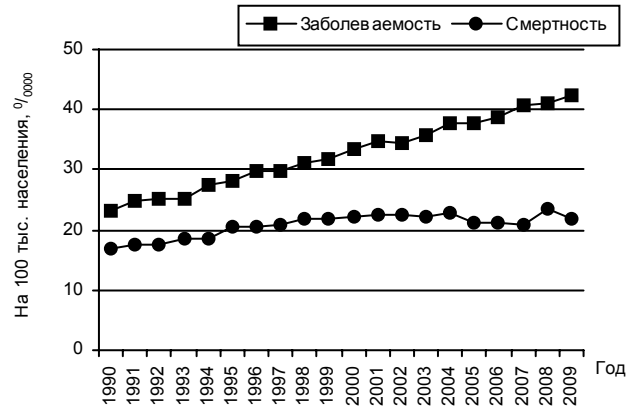


Рис. 1. Заболеваемость колоректальным раком и смертность в Республике Беларусь

Действительно, в течение последних четырех десятилетий прошлого века основным химиопрепаратом в лечении колоректального рака был 5-фторурацил, несмотря на активную исследовательскую деятельность (в Западной Европе и США заболеваемость раком ободочной и прямой кишки еще выше, чем в нашей республике). Единственным достижением стало внедрение в клиническую практику модификаторов активности 5-фторурацила (прежде всего лейковорина), а также отработка режима введения самого препарата — длительные непрерывные инфузии (24 ч и более) обнаружили определенные преимущества перед болюсным введением. Тем не менее непосредственная эффективность в итоге составила 12—22%, а медиана выживаемости — 11—12 мес [10].

Ситуация с лекарственным лечением колоректального рака (речь идет прежде всего о диссеминированных формах) изменилась лишь в начале XXI века, когда клинические исследования обнаружили эффективность двух принципиально новых препаратов — иринотекана и оксалиплатина. По данным разных исследователей, непосредственный эффект комбинации «5-фторурацил—лейковорин—иринотекан» составил 44—56%, медиана выживаемости — 17,4—20,4 мес, комбинации «5-фторурацил—лейковорин—оксалиплатин» — 40—54% и 16,2—21,5 мес соответственно [9]. Такие «триплеты» (комбинации трех препаратов) стали стандартом лечения распространенного колоректального рака.

Следующим шагом вперед в лекарственном лечении рака толстой кишки стало внедрение в клиническую практику препаратов таргетной терапии — бевацизумаба (авастин) и цетуксимаба. Медиана общей выживаемости в ряде исследований (при сочетании фторпиримидинов, оксалиплатина или иринотекана и бевацизумаба) впервые превысила двухлетний рубеж

[7, 8]. Другими словами, применение современных схем лечения метастатического колоректального рака по показателям выживаемости позволило вплотную приблизиться к результатам лечения традиционно считавшихся чувствительными к химиотерапии рака яичников и рака молочной железы.

Доказанная в последние годы высокая эффективность капецитабина — целенаправленно разработанного перорального цитостатика, способного имитировать непрерывную инфузию 5-фторурацила и избирательно активизироваться в ткани опухоли — возродила интерес к другим пероральным фторпиримидинам. Основным препаратом этой группы является «Фторафур» (тегафур) — цитостатик, синтезированный еще в середине 60-х годов в Советском Союзе (Латвийская АН) [2]. После интенсивных клинических испытаний в начале 70-х инициатива в исследовании и использовании лекарственного средства перешла к японским онкологам. На основе фторафура были разработаны комбинированные препараты UFT (фторафур и урацил в соотношении 1:4) и S-1 (фторафур, 5-хлоро-2,4 дигидропиримидин и калия оксонат в соотношении 1:0,4:1), противоопухолевое действие которых обеспечивается фторафуром, остальные составляющие являются модуляторами его действия [3].

Фторафур представляет собой 1-(2-тетрагидрофурил)-5-фторурацил и является транспортной формой 5-фторурацила. При проникновении в клетки фторафур под воздействием тимидинфосфорилазы и уридинфосфорилазы превращается в активный 5-фторурацил. Известно, что концентрация тимидинфосфорилазы в опухоли существенно выше, чем в неизменной ткани, поэтому образование активного метаболита — 5-фторурацила — в значительно больших концентрациях происходит именно в опухолевых клетках. Это обстоятельство определяет низкую системную токсичность и высокую противоопухолевую активность фторафура [4].

В настоящее время безусловным лидером среди фторпиримидинов для перорального приема является капецитабин (сказались убедительные данные рандомизированных исследований, а также, в немалой степени, активная маркетинговая политика). Многочисленные исследования в отношении фторафура, проведенные в 70—80 годах прошлого века, сегодня не отвечают требованиям доказательной медицины. Рандомизированные исследования, позволившие сравнить эффективность фторафура и комбинированных препаратов на его основе с капецитабином, не проводились вовсе. Хотя было бы достаточно интересно, поскольку оба препарата относятся к «продрагам» 5-фторурацила и активируются преимущественно в опухолевой ткани, но существенно отличаются стоимостью.

Фторафур активно изучался в лечении больных раком органов желудочно-кишечного тракта, где обнаружил одинаковую с 5-фторурацилом эффективность при существенно меньшей токсичности [5, 6].

Наиболее часто при приеме фторафура наблюдались проявления неврологической и гастроинтести-

нальной токсичности. Частота развития диареи составляла 17—24%, тошноты — 6—30%, рвоты — 6—28%, мукозитов — 6—10%, болей в животе — 11%; головокружения — 8—24%, головной боли — 6—9%. Описаны единичные случаи развития специфической неврологической токсичности, проявляющейся изменением ментального статуса, церебральной атаксией вплоть до комы, что связано с высокой проницаемостью для фторафура гематоэнцефалического барьера [2]. О таких проявлениях токсичности чаще сообщали североамериканские исследователи, применявшие фторафур внутривенно в больших дозах (более 2000 мг/м<sup>2</sup>) короткими курсами. Длительные пероральные курсы лечения в дозе 750—1000 мг/м<sup>2</sup> практически лишены такой токсичности.

### Материал и методы

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ результатов применения фторафура в лечении больных распространенным колоректальным раком, которое проводилось с августа 2006 г. по март 2009 г. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (РНПЦОМР). Такой интерес связан в первую очередь с тем, что амбулаторный прием малотоксичного недорогого препарата весьма популярен в центре и получение собственных данных о результативности терапии и его месте среди современных схем лечения стало насущно необходимым.

Монотерапию фторафуром получали 108 пациентов с распространенными формами колоректального рака (40 мужчин, 68 женщин). У всех больных диагноз был подтвержден морфологически. Средний возраст составил 61,4 (27—82) года (табл. 1).

Таблица 1

#### Характеристики больных (n=108) колоректальным раком

| Показатель                                 | Количество больных, % |
|--|-----------------------|
| Количество пораженных метастазами областей |                       |
| 1  | 49,0                  |
| 2  | 45,4                  |
| 3 и более                                  | 5,6                   |
| Локализация метастазов                     |                       |
| Печень                                     | 71,3                  |
| Легкие                                     | 31,5                  |
| Лимфатические узлы                         | 24,1                  |
| Брюшина                                    | 23,2                  |
| Кости                                      | 3,7                   |
| Яичники                                    | 3,7                   |
| Степень дифференцировки                    |                       |
| G1   | 18,5                  |
| G2   | 54,6                  |
| G3   | 9,3                   |
| Нет данных о степени дифференцировки       | 17,6                  |
| Предшествующая химиотерапия*               |                       |
| Иринотекан                                 | 25,4                  |
| Оксалиплатин                               | 58,2                  |
| 5-фторурацил (±лейковорин)                 | 92,5                  |
| Капецитабин                                | 58,2                  |
| Бевацизумаб                                | 29,9                  |

\*Для 67 пациентов, получавших фторафур во второй и последующих линиях лечения.

Терапию фторафуром в большинстве случаев проводили в дозе 1600 мг/сут ежедневно (по 800 мг утром и вечером) до суммарной дозы препарата 30—40 г на один курс лечения (обычно 21 день приема) с двухнедельными интервалами. Реже использовали непрерывный режим приема в дозе 800—1200 мг/сут. Прогрессирование опухолевого процесса являлось основанием для прекращения лечения. Среднее количество линий предшествующей химиотерапии составило 1,4; среднее количество курсов предшествующей химиотерапии — 8,5.

Всем больным еженедельно назначали общий анализ крови, контроль других лабораторных показателей осуществляли по показаниям. Стандартной тактикой оценки эффективности проводимой терапии было выполнение визуализирующих исследований областей метастатического поражения (рентгенография, эхоскопия либо компьютерная томография) после каждых 6 нед лечения, при подозрении на прогрессирование опухолевого процесса обследование проводилось при появлении соответствующих жалоб.

### Результаты и обсуждение

В среднем пациенты получили 3,3 курса химиотерапии фторафуром. Причиной прекращения лечения в подавляющем большинстве случаев становилось прогрессирование опухолевого процесса. Лишь 2 (1,9%) человека не смогли продолжить терапию из-за плохой переносимости препарата.

Ретроспективный характер исследования, а также то, что все пациенты получали фторафур амбулаторно, в значительной мере затрудняют оценку токсичности лекарства. Жалобы, связанные с переносимостью фторафура, отмечены у 12 (11,1%) пациентов. В 2 случаях боль в животе и диспептические явления повлекли за собой прекращение лечения. Еще в 2 случаях осложнения лечения (тромбоцитопения II и III степени) стали причиной увеличения интервалов между курсами. В остальных случаях (тошнота и рвота у 3 пациентов, диарея у 2 больных, кожная сыпь у 2 и боль в грудной клетке у 1 человека) выраженность жалоб не требовала изменений плана лечения.

Непосредственный эффект лечения (сумма полных и частичных регрессий) составил 12,0% (табл. 2). Стабилизация опухолевого процесса наблюдалась в 73,1% случаев и лишь в 13,0% на фоне 6 нед приема фторафура зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса. Относительно невысокое количество регрессий опухоли, тем не менее, полностью соответствует результатам применения других фторпиримидинов в режиме монотерапии.

Медиана времени до прогрессирования опухолевого процесса для всех 108 пациентов составила 4 мес, медиана общей выживаемости — 20,5 мес. Оба показателя являются основными критериями эффективности лечения в онкологии, причем первый характеризует прежде всего эффективность конкретного препарата (схемы лечения), а второй — результативность лечения в целом, с учетом всех примененных терапевти-

### Эффективность лечения фторафуром

Таблица 2

| Показатель                                     | 1-я группа, n=41 абс. (%) | 2-я группа, n=43 абс. (%) | 3-я группа, n=24 абс. (%) | Всего, n=108 абс. (%) |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Полная регрессия                               | 0 (0)                     | 1 (2,3)                   | 0 (0)                     | 1 (0,9)               |
| Частичная регрессия                            | 3 (7,3)                   | 6 (14,0)                  | 3 (12,5)                  | 12 (11,1)             |
| Стабилизация опухолевого процесса              | 31 (75,6)                 | 27 (62,8)                 | 21 (87,5)                 | 79 (73,1)             |
| Прогрессирование опухолевого процесса          | 5 (12,2)                  | 9 (20,9)                  | 0 (0)                     | 14 (13,0)             |
| Лечение прекращено из-за токсичности препарата | 2 (4,9)                   | 0 (0)                     | 0 (0)                     | 2 (1,9)               |

ческих воздействий. Необходимо отметить, что даже кумулятивные показатели выживаемости представляются обнадеживающими. Более 4 мес до прогрессирования на фоне монотерапии пероральным фторпиримидином, с учетом того, что его назначали в большинстве случаев не в первой линии лечения, является очень хорошим показателем. Медиана общей выживаемости, превышающая 20 мес, достигается далеко не во всех многоцентровых исследованиях и обычно ассоциируется с применением бевацизумаба. Бевацизумаб получали лишь 20 из 108 пациентов (рис. 2).

Поскольку эффективность любого химиопрепарата зависит от клинической ситуации, целесообразно рассмотреть результаты применения фторафура, учитывая, в какой линии лечения он назначался. Для такого анализа необходимо выделить три группы. В 1-ю группу вошли пациенты, получавшие фторафур в первой линии лечения; 2-ю составили больные, которым фторафур назначен в качестве химиотерапии второй и последующих линий; в 3-ю группу вошли пациенты, которые завершили планируемое интенсивное лечение и фторафур назначали им в качестве «поддерживающей» терапии.

Пациентам из 1-й группы (n=41; 25 женщин и 16 мужчин) в среднем проведено 3,5 курса лечения. Как правило, монотерапию фторафуром рекомендовали тем больным, которые в силу разных причин (сопутствующая патология, тяжесть состояния, обусловленная распространенным опухолевым процессом, осложнения хирургического лечения) не могли перенести более интенсивные курсы комбинированной химиотерапии. Средний возраст пациентов в этой группе (68,3 года) более чем на 10 лет превышает аналогичные показатели в двух других группах.

В большинстве случаев фторафур оставался единственным химиопрепаратом, который получали такие больные, зачастую улучшение состояния пациентов на фоне приема фторафура позволяло в дальнейшем перейти к более интенсивным режимам химиотерапии.

Медиана времени до прогрессирования опухолевого процесса для этой группы пациентов составила 4,4 мес,

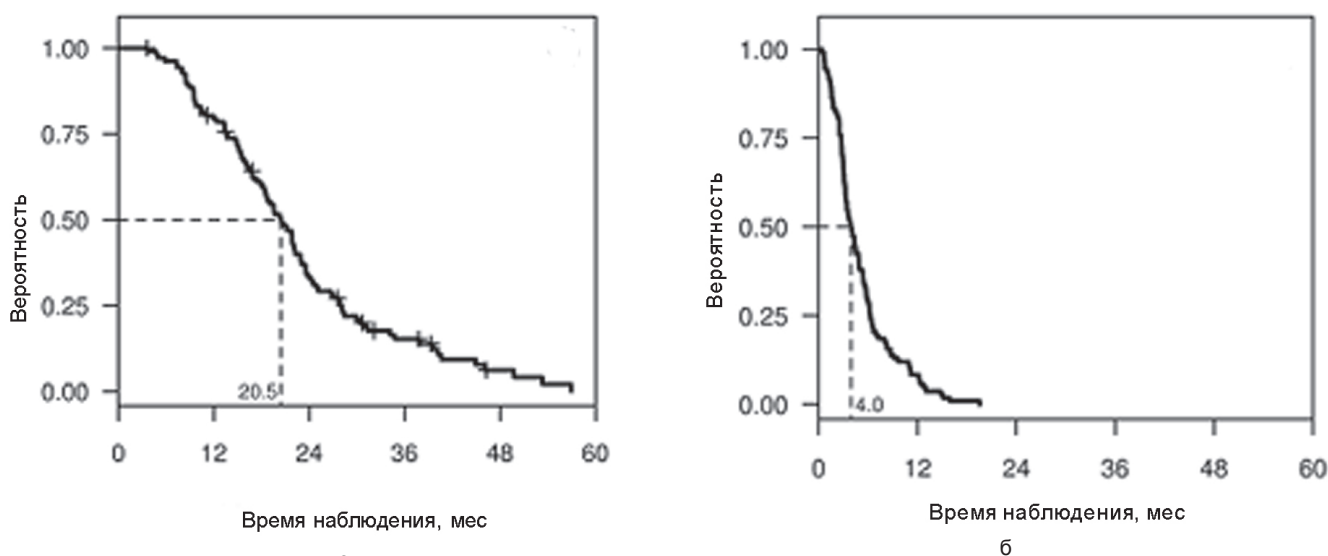


Рис. 2. Выживаемость (а) и время до прогрессирования опухолевого процесса (б) всех больных

медиана общей выживаемости — 16,0 мес. Для столь сложной в плане проведения химиотерапии группы больных полученные результаты представляются более чем удовлетворительными. Необходимо отметить, что именно в 1-й группе больных с исходно плохим соматическим статусом находились 2 пациента, которым фторафур был отменен в связи с плохой переносимостью препарата (рис. 3).

В качестве химиотерапии второй и последующих линий фторафур принимали 43 больных (30 женщин, 13 мужчин). Препарат назначали в случае прогрессирования опухолевого процесса на фоне предшествующего лечения (чаще по схемам, сочетающим фторпиримидины и оксалиплатин или иринотекан) или сразу по окончании такой терапии. Фторпиримидины (5-фторурацил и/или капецитабин) на предшествующих этапах лечения получали все пациенты 2-й группы.

Непосредственный эффект химиотерапии во 2-й группе неожиданно оказался выше, чем в 1-й. Более частое прогрессирование опухолевого процесса на фоне первого курса лечения фторафуром было ожидаемо,

однако то, что практически у 80% пациентов с прогрессированием опухоли на фоне других фторпиримидинов удалось добиться как минимум стабилизации опухолевого процесса, представляется неожиданно благоприятным показателем. Возможно, это связано с тем, что, несмотря на прогрессирование на фоне предшествующей терапии, пациенты во 2-й группе были компенсированы соматически и обладали большими функциональными резервами, чем пациенты, получавшие фторафур в первой линии лечения. Также можно предположить отсутствие перекрестной резистентности фторафура и остальных фторпиримидинов (5-фторурацила и капецитабина).

Соответственно медиана времени до прогрессирования опухолевого процесса составила 3,2 мес, что является очень хорошим результатом, медиана общей выживаемости — 21,9 мес. Учитывая, что лишь 28% пациентов 2-й группы помимо стандартной химиотерапии получали бевацизумаб, может быть объяснен столь высокий показатель общей выживаемости в ходе лечения фторафуром (рис. 4).

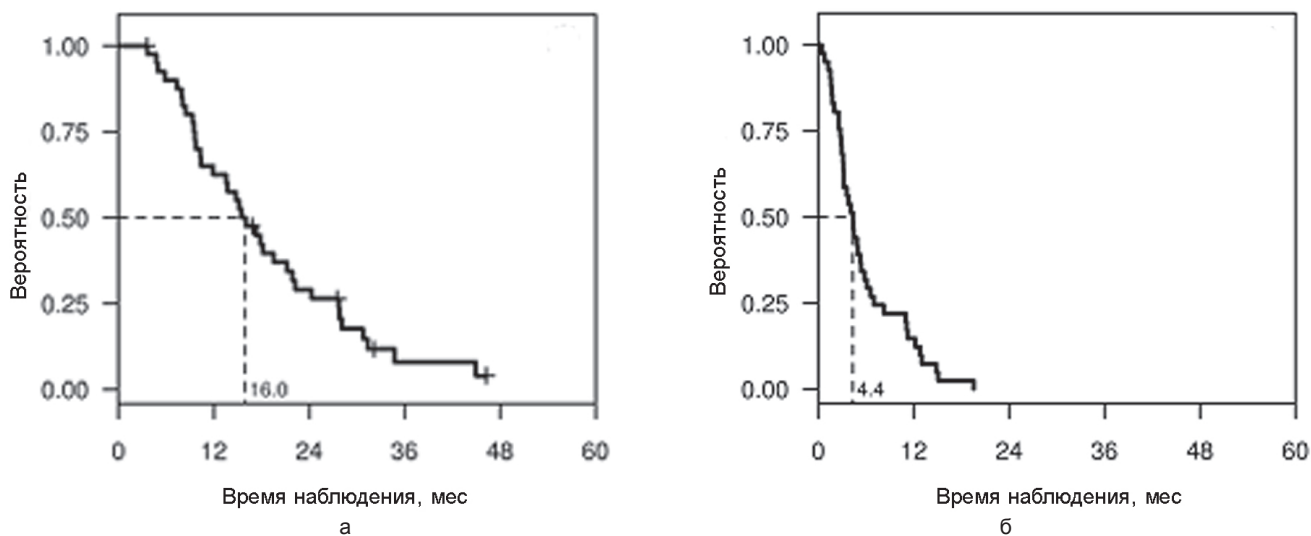


Рис. 3. Выживаемость (а) и время до прогрессирования (б) в 1-й группе пациентов

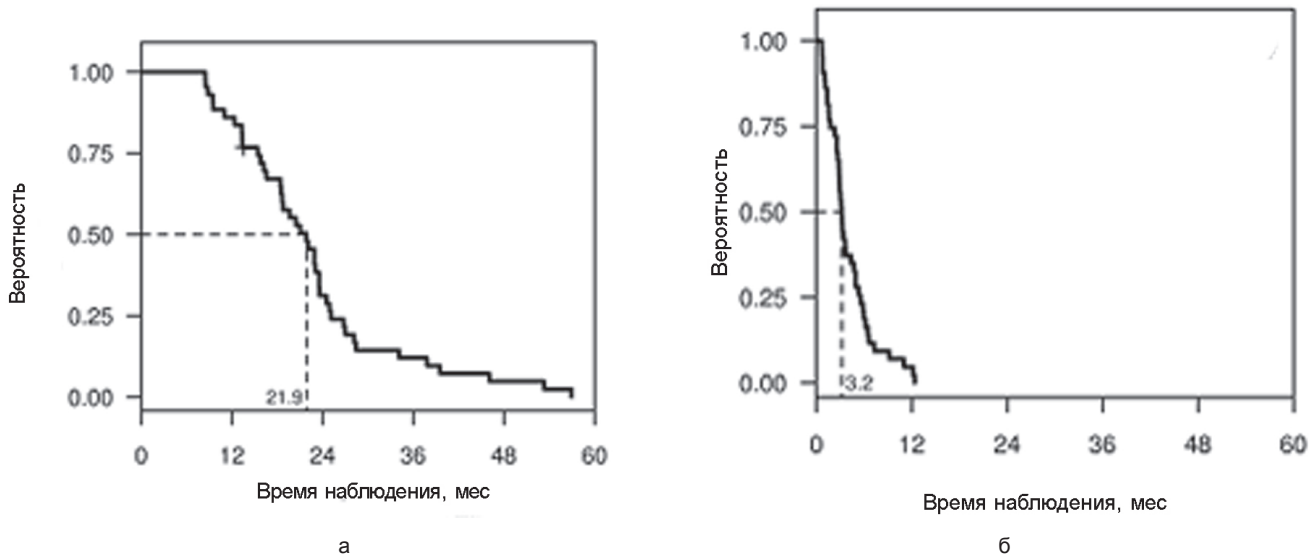


Рис. 4. Выживаемость (а) и время до прогрессирования (б) во 2-й группе пациентов

Наконец, в 3-ю группу объединили пациентов, начавших прием фторафура сразу по окончании запланированного объема интенсивной терапии (обычно по схемам FOLFOX-4 или FOLFIRI). Стандартным подходом для РНПЦОМР является проведение 6 курсов такого лечения с последующей оценкой эффекта: при положительной динамике лечение продолжается до 9 курсов, при стабилизации — осуществляется наблюдение до прогрессирования либо проводится «поддерживающая» терапия пероральными фторпиримидинами (фторафуром или капецитабином). Выбор тактики индивидуален и осуществляется совместно врачом и пациентом.

Достоинством внимания представляется то, что в 3 (12,5%) случаях наблюдалась выраженная положительная динамика. Учитывая, что все больные на предшествующем этапе получали фторпиримидины и на момент назначения фторафура размеры опухолевых образований были стабильны, такой результат также ука-

зывает на отсутствие перекрестной резистентности между фторафуром и другими фторпиримидинами (5-фторурацилом и капецитабином) (рис. 5).

Медиана времени до прогрессирования опухолевого процесса в 3-й группе была наибольшей — 5,6 мес, что ожидаемо. Во-первых, лечение носило «поддерживающий» характер, во-вторых, пациенты этой группы в целом имели наилучший соматический статус на момент назначения фторафура. Медиана общей выживаемости в 3-й группе также была наибольшей — 22,2 мес. Относительно небольшое число пациентов в этой группе (n=24) не позволяет делать конкретные выводы, однако, учитывая последние рекомендации ESMO, предусматривающие назначение пероральных фторпиримидинов (речь идет о капецитабине и UFT) в качестве «поддерживающей» терапии в лечении пациентов с распространенным колоректальным раком, планируется продолжить исследование эффективности фторафура именно в этой группе больных [11].

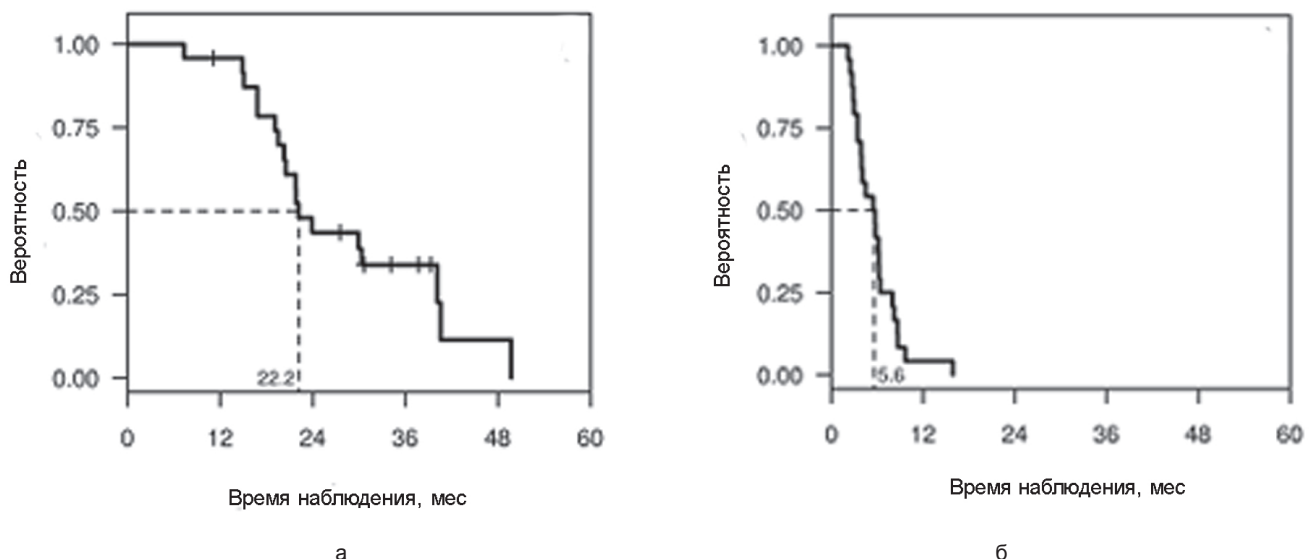


Рис. 5. Выживаемость (а) и время до прогрессирования (б) в 3-й группе пациентов

**Выводы**

1. Фторафур является эффективным препаратом в лечении больных распространенным раком толстой кишки, причем эффективность сохраняется независимо от очередности его назначения в ходе химиотерапии.

2. Пациенты удовлетворительно переносят фторафур, токсические проявления обратимы и, как правило, не угрожают жизни.

3. Удобство приема препарата, амбулаторный характер лечения и относительно невысокая его стоимость делают целесообразным более широкое использование фторафура в терапии больных метастатическим колоректальным раком.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Злокачественные новообразования в Беларуси в 2000—2009 / Под ред. М. М. Сачек, А. И. Ларионова.— Минск, 2010.
2. Блохин Н. Н., Переводчикова Н. И. Химиотерапия опухолевых заболеваний.— М., 1984.
3. Гуторов С. Л. // Современная онкология.— 2007.— Т. 9, № 1.— С. 54—58.
4. Манзюк Л. В., Переводчикова Н. И., Горбунова В. А. и др. // Современная онкология.— 2001.— Т. 3, № 4.— С. 157—159.
5. Andersen E., Pedersen H. // Acta Oncol.— 1987.— Vol. 26, № 6.— P. 433—436.
6. Ansfield F. J., Kallas G. J., Singson J. P. // J. Clin. Oncol.— 1983.— Vol. 1, № 2.— P. 107—110.
7. Jonker D., O'Callaghan C., Karapetis C., et al. // N. Engl. J. Med.— 2007.— Vol. 357.— P. 2040—2048.

8. Saltz L. B., Clarke S., Diaz-Rubio E., et al. // J. Clin. Oncol.— 2008.— Vol. 26.— P. 2013—2019.

9. Tournigand C., Andre T., Achille E., et al. // J. Clin. Oncol.— 2004.— Vol. 22.— P. 229—237.

10. Van Cutsem E., Hoff P. M., Harper P., et al. // Br. J. Cancer.— 2004.— Vol. 90.— P. 1190—1197.

11. Van Cutsem E., Oliveira J. // Ann. Onc.— 2010.— Vol. 21, № 9.— P. 61—63.

Поступила 23.09.10.

**EXPERIENCE OF FTORAFUR ADMINISTRATION IN TREATING PATIENTS SUFFERING FROM METASTATIC COLORECTAL CARCINOMA**

E. A. Zhavrid, N. B. Ermakov, I. N. Zhuravkin, V. N. Tchalov

**Objective.** To study ftorafur efficiency in treating patients metastatic colorectal carcinoma has been diagnosed in.

**Material and methods.** One hundred and eight patients (forty men and sixty eight women) suffering from colorectal carcinoma extended forms underwent chemotherapy in August 2006 — March 2009 at the N. N. Alexandrov's RSPC of Oncology and Medical Radiology. Ftorafur was administered daily in the dose of 1600 mg/day up to the total dose 30 — 49 g for one course of therapy with three week intervals.

**Results.** The patients underwent 3.3 courses of chemotherapy in the average. Only two (1.9%) persons could not continue the therapy due to the ftorafur bad tolerance. The study results showed that in 7.3% of cases the timorous process had stabilized. The median progression free period was 4 months, the median total survival was 20.5 months.

**Conclusion.** Ftorafur has demonstrated a high efficiency in the colorectal carcinoma therapy. Convenience of the preparation administration, possibility to treat patients at the ambulatory and a relatively low cost of the drug make the ftorafur wide application in the metastatic colorectal carcinoma therapy expedient.

**Key words:** colorectal carcinoma, ftorafur, chemotherapy efficiency.

**Медицинская литература России**

- Аболмасов Н. Г. и др. **Ортопедическая стоматология: Учебник для вузов.**— М., 2009.
- Айламазян Э. К. **Акушерство: Учебник для вузов.**— СПб., 2010.
- Алпатов С. А. и др. **Возрастная макулярная дегенерация.**— М., 2010.
- Антропов Ю. А., Антропов А. Ю., Незнанов Н. Г. **Основы диагностики психических расстройств.**— М., 2010.
- Багненко С. Ф., Курьгин А. А., Синенченко Г. И. **Хирургическая панкреатология.**— СПб., 2009.
- Баур К., Прейссер А. **Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких.**— М., 2010.
- Беликов В. Г. **Фармацевтическая химия: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2009.
- Бер. Р., Бауман М. А., Ким С. **Эндодонтология.**— М., 2010.
- Бехтерева Н. П. **Здоровый и больной мозг человека.**— М., СПб., Владимир, 2009.
- Блейхер В. М., Крук И. В., Боков С. Н. **Клиническая патопсихология: Руководство для врачей и клинических психологов.**— М., Воронеж, 2009.
- Большой справочник практикующего врача: Проф. консультация за 5 минут.**— М., 2009.
- Брильман Дж., Коэн С. **Неврология.**— М., 2009.
- Буланов Л. **Массаж и другие методы лечения позвоночника.**— М., 2010.
- Быков А. Т. **Восстановительная медицина и экология человека.**— М., 2009.
- Красовский Г. Н., Рахманин Ю. А., Егорова Н. А. **Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека.**— М., 2009.
- Кучма В. Р. **Гигиена детей и подростков: Учебник для вузов.**— М., 2010.
- Литвицкий П. Ф. **Патофизиология: Учебник для вузов.**— М., 2010.
- Мазур Н. А. **Практическая кардиология.**— М., 2009.
- Медведев М. В., Алтынник Н. А. **Основы ультразвукового скрининга в 11—14 недель беременности: Практик. пособие для врачей.**— М., 2009.
- Медуницын Н. В. **Вакцинология.**— М., 2010.



В. Н. ГИРСА, Л. М. НЕМЦОВ, М. Р. КОНОРЕВ

## КЛИНИКО-ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БИЛИАРНОГО СЛАДЖА

Витебский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Оценить возможность повышения эффективности диагностики билиарного сладжа (БС) на основе субъективных клинических критериев синдрома билиарной дисфункции и данных трансабдоминальной эхографии желчного пузыря (УЗИ).

**Материал и методы.** Обследовано 473 пациента (265 женщин и 208 мужчин, средний возраст —  $38,63 \pm 12,38$  года), обратившихся за медицинской помощью по поводу боли в правом верхнем квадранте живота. Наличие синдрома билиарной дисфункции определяли на основании субъективных клинических критериев функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди с позиций III Римского консенсуса. БС диагностировали, обнаружив на УЗИ в просвете желчного пузыря взвесь гиперэхогенных частиц, эхогеннооднородную желчь со сгустками, замазкообразную желчь. Чтобы выявить эффективность диагностики БС, результаты оценки клинической симптоматики и данные УЗИ сравнили с результатами, полученными при микроскопии пузырной желчи.

**Результаты.** Субъективные клинические критерии синдрома билиарной дисфункции целесообразно применять для скрининга БС (чувствительность — 85,33%, специфичность — 43,40%). Изолированное использование УЗИ желчного пузыря недостаточно эффективно для диагностики БС (чувствительность — 34,21%, специфичность — 90,39%). Обнаружение синдрома билиарной дисфункции в сочетании с последующим УЗИ желчного пузыря разительно повышает диагностическую эффективность (чувствительность — 85,33%, специфичность — 73,59%).

**Заключение.** Выявление субъективных клинических критериев синдрома билиарной дисфункции в сочетании с УЗИ желчного пузыря обеспечивает оптимальную эффективность диагностики БС.

**Ключевые слова:** билиарный сладж, билиарная дисфункция, эхография.

Поводом для исследования эффективности клинико-инструментальной диагностики билиарного сладжа (БС) является высокая распространенность и медико-социальная значимость в развитии острой хирургической патологии билиарного тракта и поджелудочной железы. Вместе с тем отмечается низкая выявляемость БС в реальной практике.

Билиарный сладж впервые описан в англоязычной литературе в 70-х годах как находка при ультразвуковом исследовании (УЗИ), sludge в переводе означает «грязь, муть, ил» [1]. Термином «билиарный сладж» обозначают любую низкоэхогенную неоднородность желчи без акустической тени, выявляемую при эхографическом исследовании [2, 3]. Критерии для дифференциации БС и мелких конкрементов до настоящего времени четко не определены, однако камнем принято считать гиперэхогенную частицу диаметром более 2 мм [2]. При микроскопии осадка желчи БС представляет собой смесь отдельных частиц и желчи в различных соотношениях [3, 4]. Химический состав БС непостоя-

нен, однако чаще в нем присутствуют кристаллы холестерина моногидрата, кальция билирубината и других солей, муцин-гликопротеиновый гель [4, 5]. Считается, что желчные конкременты могут формироваться в результате последующей агрегации преципитатов сладжа [2, 3, 6, 7].

Различают обратимые и необратимые факторы риска возникновения БС. К последним относят возраст и пол (патология характерна для женщин старше 60 лет), отягощенную наследственность по желчнокаменной болезни, цирроз печени, операции на желудке (шунтирование и гастрэктомия). В качестве обратимых (временных) факторов рассматривают беременность, ожирение, прием высококалорийной пищи с низким содержанием пищевых волокон, увлечение редуцированными низкокалорийными диетами, потеря массы тела больше 0,2 кг в неделю, длительное парентеральное питание, прием лекарственных препаратов (эстрогены, морфин, клофибрат, октреотид, циклоспорин, цефтриаксон), нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, функциональные расстройства желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО), воспалительный процесс в билиарном тракте, заболевания печени (стеатоз, гепатиты), трансплантацию костного мозга или отдельных органов, серповидно-клеточную анемию [3, 8—13].

По данным скрининговых обследований, распространенность БС в общей популяции не превышает 1,7—4%, среди лиц с жалобами на боли в области органов желудочно-кишечного тракта БС встречается в 7—10% случаев, при различной билиарной патологии — в 40% [2, 14]. В 15—75% случаев течение БС может привести к таким осложнениям, как желчная колика, панкреатит, стеноз сфинктера Одди, «акалькулезный» холецистит, «отключенный» желчный пузырь, холангит [2, 14—17]. В 60% случаев БС сочетается с другими заболеваниями органов пищеварения: чаще — с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (22—25%), хроническим гастритом и дуоденитом (18—20%), синдромом раздраженной толстой кишки (5—10%) [9, 15, 18].

При БС нет выраженной клинической картины. Чаще клинические проявления обусловлены наличием функциональных расстройств ЖП и СО (до 75—85%) [2, 3, 14, 19]. Основным методом диагностики БС является трансабдоминальное УЗИ, однако его чувствительность недостаточно высока (до 45,0—65,0%). Более информативна эндоскопическая эхография, но ее применение сдерживает высокая стоимость обследования [3, 9, 17].

Так называемым золотым стандартом в диагностике БС выступает микроскопия пузырной желчи [3—5, 8]. Использование данного метода ограничивает, прежде всего, инвазивность процедуры забора пробы пузырной желчи во время дуоденоскопии или многофракционного дуоденального зондирования, а также высокая стоимость препаратов холецистокинина, наиболее

эффективного стимулятора опорожнения желчного пузыря, которые не зарегистрированы в Республике Беларусь.

Цель исследования — оценить возможность повышения эффективности диагностики билиарного сладжа на основе сочетанного применения субъективных клинических критериев синдрома билиарной дисфункции и данных эхографии желчного пузыря.

### Материал и методы

Обследовано 473 пациента (208 мужчин и 265 женщин) с жалобами на боль или дискомфорт в правом верхнем квадранте живота на момент осмотра или в анамнезе, проходивших стационарное обследование в Витебской городской клинической больнице скорой медицинской помощи. Средний возраст больных составил  $38,63 \pm 12,38$  года (от 15 до 68 лет). В контрольную группу вошли 54 практически здоровых человека (24 мужчины и 30 женщин) в возрасте от 19 до 58 лет (в среднем —  $35,31 \pm 11,55$  года). Общая группа пациентов не имела статистически значимых различий с контрольной группой по соотношению мужчин и женщин ( $P=0,7989$ ) и возрасту ( $P=0,0608$ ).

Обследование включало оценку субъективной и объективной клинической симптоматики, клинико-лабораторные методы (общий и биохимический анализ крови, микроскопия пузырной желчи), а также проведение трансабдоминальной эхографии органов верхнего этажа брюшной полости (УЗИ) гепатопанкреатодуоденальной зоны, фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), многофракционного дуоденального зондирования (МФДЗ).

Из 473 пациентов общей группы патология билиарной системы была выявлена у 437 человек (функциональные расстройства ЖП и СО — у 207, хронический некалькулезный холецистит — у 118, желчнокаменная болезнь — у 101, холестероз желчного пузыря — у 11), другие заболевания органов пищеварения обнаружены у 36 обследованных.

Постановка диагноза «дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди» основывалась на диагностических критериях функциональных расстройств ЖП и СО с позиций III Римского консенсуса. В 2006 г. рабочая группа экспертов пересмотрела критерии для диагноза «синдром раздраженного кишечника» и других функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, новые рекомендации и критерии традиционно названы Римским консенсусом III [23]. Диагноз «хронический холецистит» верифицировали, руководствуясь клиническими данными, наличием характерных изменений стенки ЖП, обнаруженными в ходе эхографии (толщина стенки 3 мм и более, уплотнение и деформация стенки и др.), и результатами исследования дуоденального содержимого — микроскопия осадка [20—22]. Выявленные при эхографии конкременты в просвете ЖП были основанием для диагноза «желчнокаменная болезнь».

Критериями включения в группу больных являются жалобы на проявляющиеся не менее 3 мес боли или дискомфорт в правом верхнем квадранте живота на

момент осмотра или в анамнезе не менее 6 мес, а также результаты трансабдоминальной эхографии желчного пузыря (УЗИ ЖП), желчевыводящих путей, печени, поджелудочной железы и других органов брюшной полости.

В контрольную группу вошли пациенты без субъективных и объективных клинико-лабораторных и инструментальных признаков патологии органов системы пищеварения на момент обследования.

Поводом для исключения из исследования стали тяжелое течение хронического холецистита и желчнокаменной болезни, частые приступы желчной колики с выраженными признаками обострения воспалительного процесса (температура выше  $37,5^\circ\text{C}$ , лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом), признаки механической желтухи, выраженные воспалительные и рубцовые изменения зоны большого дуоденального соска, нефункционирующий ЖП, конкременты, занимающие более 1/2 объема ЖП, выраженная активность воспалительного процесса в печени и поджелудочной железе (стойкое повышение более чем в 1,5—2 раза уровня АЛТ, АСТ,  $\alpha$ -амилазы), эрозивно-язвенная патология гастродуоденальной зоны в стадии обострения, признаки острой патологии или обострения болезней органов других систем, онкологические заболевания, расстройства центральной и периферической нервной системы.

Субъективную клиническую симптоматику оценивали в ходе расспроса и анкетирования пациентов, объективную клиническую симптоматику — по данным физического обследования. Определяли наличие субъективных клинических критериев синдрома билиарной дисфункции или признаков синдрома билиарной диспепсии, по характеру не соответствующих III Римскому консенсусу, например дискомфорт в правом верхнем квадранте живота или боли той же локализации, непереносимость жирной пищи в сочетании с тошнотой, рвотой, горькой отрыжкой и горечью во рту, неустойчивым стулом (программа OMGE «Eurikterus») [9, 23].

Диагностику БС осуществляли по данным УЗИ ЖП и микроскопии пузырной желчи, полученной во время МФДЗ [3, 5]. УЗИ ЖП проводили на аппаратах ультразвуковой диагностики «Simiensi Sonoline SL-1» (Германия) и «Sonoace 3200» (Корея) натощак в утренние часы, не ранее чем через 8—12 ч после последнего приема пищи, без предварительной подготовки кишечника. Применяли общепринятую методику эхографии желчного пузыря [24]. БС диагностировали на основании обнаружения в просвете ЖП: взвеси гиперэхогенных частиц менее 2 мм (микролитиаз), смещающейся при изменении положения тела (рис. 1); эхонеоднородной желчи со сгустками — единичными или множественными участками повышенной эхогенности с четкими или размытыми контурами, смещаемыми, без акустической тени и, как правило, расположенными по задней стенке ЖП (рис. 2); замазкообразной желчи — эхонеоднородной желчи с участками, приближающимися по эхогенности к паренхиме печени, смещаемыми или фиксированными к стенке ЖП, с четким контуром, не дающими акустическую тень, или в редких



случаях с эффектом ослабления за сгустком (рис. 3) [2, 3, 9].

Основанием для диагностики БС по данным микроскопии пузырной желчи считается обнаружение более 2 кристаллов в поле зрения при 100-кратном увеличении или более 4 кристаллов в пробе пузырной желчи [3, 5].

Чтобы оценить клиническую эффективность диагностики БС, результаты обследования пациентов (в 1-ю группу вошли 118 больных из общей группы, во 2-ю — 10 человек из контрольной группы), полученные в ходе изолированного применения субъективных клинических критериев синдрома билиарной дисфункции, УЗИ ЖП, а также их сочетания, сравнили с результатами использования референтного метода диагностики — микроскопии пузырной желчи, после чего составили четырехпольную таблицу (латинский квадрат) [25]. Учитывали следующие показатели: чувствительность (sensitivity;  $Se=a/a+c$ ), специфичность (specificity;  $Sp=d/b+d$ ), распространенность (prevalence;  $P=a+c/a+b+c+d$ ), точность теста (test accuracy;  $TA=a+d/a+b+c+d$ ), прогностическую ценность отрицательного результата теста (negative predictive value;  $-PV=d/c+d$ ) и положительного результата теста (positive predictive value;  $+PV=a/a+b$ ), отношение правдоподобия положительного результата теста (positive likelihood ratio;  $LR+=a/a+c/b/b+d$ ), отношение правдоподобия отрицательного результата теста (negative likelihood ratio;  $LR-=c/a+c/d/b+d$ ), где  $a$  — истинно положительные,  $b$  — ложноположительные,  $c$  — ложноотрицательные,  $d$  — истинно отрицательные результаты теста.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере при помощи стандартного пакета программ STATISTIKA 6.0. В качестве параметрических показателей были использованы выборочная средняя ( $M$ ), доверительный интервал (95% ДИ), стандартное отклонение ( $\sigma$ ), ошибка средней ( $s_x$ ), вероятность справедливости нулевой гипотезы ( $P$ ), критерий Стьюдента ( $t$ ). В качестве непараметрических критериев использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ), для сравнения качественных признаков и относительных показателей — критерий  $\chi^2$ , для сравнения количественных показателей — критерий Манна—Уитни.

## Результаты и обсуждение

По данным оценки субъективной клинической симптоматики, предварительный диагноз «функциональное

расстройство ЖП и СО» установлен в 384 (81,18% от общего числа обследованных пациентов) случаях (95% ДИ 77,53—84,58). В 89 (18,82%) случаях (95% ДИ 15,42—22,47) субъективная клиническая симптоматика была расценена как признаки синдрома билиарной диспепсии.

Предварительный диагноз «функциональное расстройство ЖП и СО» в 177 (46,09%) случаях (95% ДИ 41,12—51,11) не подтвердился данными объективного и лабораторно-инструментального обследования (УЗИ, ФГДС, биохимический анализ крови): у 57 пациентов была выявлена желчнокаменная болезнь, у 86 — хронический некалькулезный холецистит, у 8 — холестероз ЖП, у 26 — другие заболевания органов пищеварения, в том числе хронический (гастро-)дуоденит, хронический гастрит, хронический гепатит, жировой гепатоз и хронический панкреатит.

При этом наличие субъективных клинических критериев функционального расстройства ЖП и СО установлено у 56,44% пациентов с желчнокаменной болезнью (95% ДИ 49,59—66,03) и у 72,88% больных с хроническим некалькулезным холециститом (95% ДИ 64,44—80,56).

По данным эхографии, из 473 пациентов общей группы БС выявлен у 104 (21,99%) больных (95% ДИ 18,37—25,84) и у 1 (1,85%) обследованного из контрольной группы (95% ДИ 0,00—7,27) (табл. 1). Чаще БС был обнаружен при холестерозе ЖП и желчнокаменной болезни, реже при функциональных расстройствах ЖП и СО и хроническом некалькулезном холецистите. При других заболеваниях органов системы пищеварения у пациентов с субъективной билиарной клинической симптоматикой БС эхографически выявлен в 27,78% случаев (95% ДИ 16,37—46,95), чаще при хроническом панкреатите — 50,00% (95% ДИ 20,33—79,67).

Наиболее распространенным эхографическим вариантом БС была взвесь гиперэхогенных частиц — выявлена в 75,24% случаев (95% ДИ 66,47—83,01), реже обнаруживали эхонеоднородную желчь со сгустками — в 15,24% (95% ДИ 8,98—22,80), замазкообразную желчь — в 9,52% случаев (95% ДИ 4,63—15,92).

У обследованных пациентов с БС синдром билиарной дисфункции наблюдался в 85,71% случаев (95% ДИ 78,32—91,78), синдром билиарной диспепсии — в 13,33% случаев (95% ДИ 7,48—20,56).

В целом, по данным эхографии, БС был выявлен у 90 из 384 пациентов с субъективными критериями функ-

Таблица 1

### Эхографические варианты билиарного сладжа

| Диагноз                                       | БС<br>абс. (% в<br>своей<br>группе) | Эхографические варианты БС         |  |                          |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|--|--------------------------|
|   |                                     | взвесь<br>гиперэхогенных<br>частиц | эхонеоднородная<br>желчь со<br>сгустками | замазкообразная<br>желчь |
| Дисфункция ЖП и СО (n=207)                    | 36 (17,39)                          | 31                                 | 3  | 2                        |
| Желчнокаменная болезнь (n=101)                | 31 (30,69)                          | 22                                 | 4  | 5                        |
| Хронический некалькулезный холецистит (n=118) | 20 (16,95)                          | 16                                 | 3  | 1                        |
| Холестероз ЖП (n=11)                          | 7 (63,64)                           | 1                                  | 5  | 1                        |
| Другие заболевания (n=36)                     | 10 (27,78)                          | 8                                  | 1  | 1                        |
| Контрольная группа (n=54)                     | 1 (1,85)                            | 1                                  | Не выявлена                              | Не выявлена              |

ционального расстройства ЖП и СО (23,44%, 95% ДИ 19,33—27,81) и у 14 из 89 пациентов с синдромом билиарной диспепсии (15,73%, 95% ДИ 8,88—24,10).

Чтобы исследовать пузырную желчь с помощью микроскопии, пациенты из 1-й и 2-й групп (118 и 10 человек соответственно) прошли МФДЗ. Распределение по полу и возрасту статистически значимо не отличалось от общей группы обследованных пациентов и контрольной группы в целом. Субъективные клинические критерии функционального расстройства ЖП и СО в 1-й группе выявлены у 94 (79,66%) больных (95% ДИ 71,87—86,47), синдром билиарной диспепсии — у 24 (20,34%) пациентов (95% ДИ 13,53—28,13).

По данным микроскопии пузырной желчи (табл. 2), у обследованных пациентов с субъективной билиарной симптоматикой БС выявлен в 74 (62,71%) случаях (95% ДИ 53,73—71,27), в том числе у пациентов с субъективными критериями функционального расстройства ЖП и СО в 64 (68,09%) случаях (95% ДИ 58,23—77,19), что статистически значимо чаще, чем у пациентов с симптомами билиарной диспепсии — 41,67% случаев (95% ДИ 22,19—62,60).

При этом, по данным эхографии, у пациентов с субъективными критериями функционального расстройства БС был выявлен в 27 (28,72%) случаях (95% ДИ 19,97—38,37), у пациентов с билиарной диспепсией —

в 4 (16,67%) случаях (95% ДИ 4,32—34,87). Всего в 1-й группе пациентов, прошедших МФДЗ, по данным эхографии, БС был выявлен в 31 (26,27%) случае (95% ДИ 18,69—34,64), что статистически значимо не отличается от результатов эхографической диагностики БС в общей группе — в 104 (21,99%) случаях (95% ДИ 18,37—25,84;  $P=0,32$ ).

Результаты сравнительной оценки клинической эффективности диагностики БС у пациентов 1-й и 2-й групп ( $n=128$ ) на основе изолированного применения субъективных клинических критериев синдрома билиарной дисфункции, УЗИ ЖП и их сочетания, а также использования микроскопии пузырной желчи представлены в табл. 3.

Таким образом, в ходе исследования, впервые проведенного в Республике Беларусь, определена частота эхографического выявления БС у пациентов с жалобами билиарного типа (21,99%) и у практически здоровых людей (1,85%). Эти данные не противоречат результатам, ранее опубликованным в других странах (до 4% у здоровых людей и до 40% при билиарной патологии) [2, 3, 9, 14]. В большинстве случаев клинические проявления у пациентов с выявленным в ходе эхографии БС соответствовали синдрому билиарной дисфункции (85,71%), что подтверждается многими исследователями [2, 14—17, 19, 23].

Таблица 2

Диагностика билиарного сладжа при микроскопическом исследовании пузырной желчи

| Показатель                     | Клинический синдром         |                            | Все пациенты (n=118) | Контроль (n=10) |
|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|-----------------|
|                                | билиарная дисфункция (n=94) | билиарная диспепсия (n=24) |                      |                 |
| БС, выявленный на УЗИ          | 27                          | 4                          | 31                   | 0               |
| Кристаллы кальция билирубината | 41                          | 6                          | 47                   | 1               |
| Кристаллы холестерина          | 32                          | 5                          | 37                   | 1               |
| Кристаллы других солей         | 27                          | 11                         | 39                   | 0               |
| Слизь                          | 14                          | 7                          | 21                   | 0               |
| БС                             | 64                          | 10                         | 74                   | 1               |

Таблица 3

Сравнительная оценка эффективности методов диагностики билиарного сладжа

| Характеристика диагностической эффективности | Синдром билиарной дисфункции | УЗИ ЖП                  | Сочетание СБД и УЗИ ЖП  |
|--|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Чувствительность, Se                         | 85,33%<br>(76,33—92,47)      | 34,21%<br>(23,87—45,37) | 85,33%<br>(76,33—92,47) |
| Специфичность, Sp                            | 43,40%<br>(30,16—57,13)      | 90,39%<br>(80,73—96,93) | 73,59%<br>(60,70—84,69) |
| Распространенность, P                        | 58,59%<br>(49,89—67,03)      | 59,38%<br>(50,67—67,78) | 58,59%<br>(49,89—67,03) |
| Точность теста, TA                           | 67,97%<br>(59,76—75,81)      | 57,03%<br>(48,31—65,54) | 81,25%<br>(73,98—87,57) |
| -PV  | 67,65%<br>(50,59—82,58)      | 48,45%<br>(38,48—58,49) | 79,59%<br>(66,96—89,80) |
| +PV  | 68,09%<br>(58,23—77,19)      | 83,87%<br>(68,43—94,81) | 82,28%<br>(72,99—89,95) |
| LR+  | 1,51<br>(1,15—1,93)          | 3,56<br>(1,49—9,0)      | 3,28<br>(2,0—5,5)       |
| LR-  | 0,34<br>(0,18—0,61)          | 0,73<br>(0,61—0,9)      | 0,181<br>(0,1—0,33)     |

Примечание. (...) — 95% доверительный интервал, -PV — прогностическая ценность при отрицательном результате, +PV — прогностическая ценность при положительном результате, LR+ — отношение правдоподобия положительного результата, LR- — отношение правдоподобия отрицательного результата.



Рис. 1. Взвесь гиперэхогенных частиц (микролитиаз)

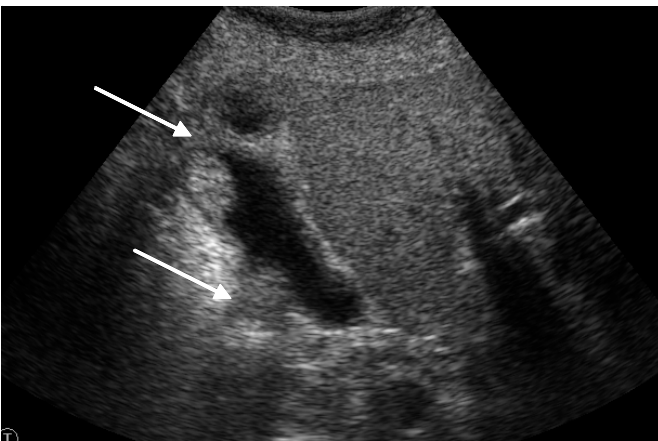


Рис. 2. Эхонеоднородная желчь со сгустками

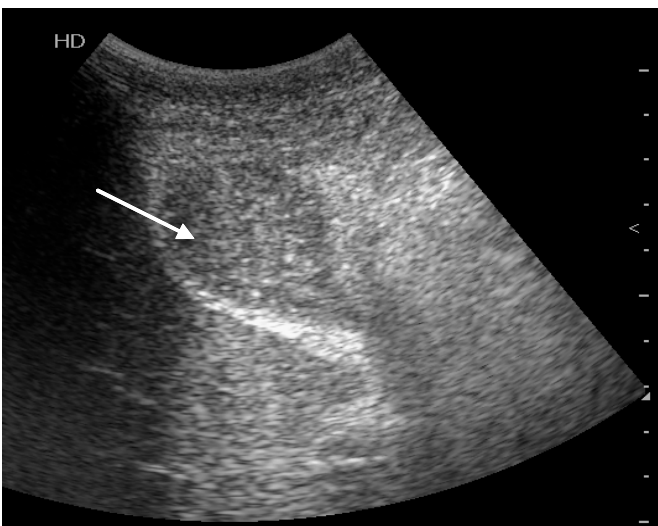


Рис. 3. Весь просвет желчного пузыря заполнен замазкообразной желчью, приближающейся по эхогенности к паренхиме печени

При сопутствующей небилиарной патологии органов пищеварения у обследованных пациентов чаще всего БС обнаруживали при УЗИ ЖП у больных с хроническим панкреатитом (50%). Это соответствует современ-

ным представлениям об этиологическом значении БС при хроническом рецидивирующем панкреатите [3, 9, 12, 15—17].

Установлены параметры диагностической эффективности УЗИ ЖП для обнаружения БС (чувствительность — 34,21%, специфичность — 90,39%, точность — 57,03%), что при клиническом применении ведет к большому числу ложноотрицательных результатов и не противоречит литературным данным о чувствительности (не выше 45,0—65,0%) и специфичности (90,0—96,0%) трансабдоминальной эхографии в диагностике БС [2, 3, 5, 9].

До настоящего времени, по данным анализа мировой литературы, не проводили оценку клинической значимости субъективных клинических критериев синдрома билиарной дисфункции для диагностики БС как при изолированном их применении, так и в сочетании с УЗИ. В представленном исследовании впервые определены характеристики диагностической эффективности субъективных клинических критериев синдрома билиарной дисфункции для выявления БС — достаточная чувствительность (85,33%) в сочетании с относительно невысокой специфичностью (43,40%), которые позволяют рекомендовать целенаправленное применение критериев синдрома билиарной дисфункции для скрининга БС. Сочетанное применение субъективных клинических критериев синдрома билиарной дисфункции и УЗИ ЖП обеспечивает повышение диагностической эффективности (чувствительность — 85,33%, специфичность — 73,59%, точность — 81,25%). При этом по критерию «затраты—эффективность» прямые и непрямые затраты на выявление 1 случая БС снижаются на 25,41% по сравнению с изолированным применением УЗИ ЖП.

Таким образом, оптимальную клиническую эффективность диагностики БС обеспечивает скрининговая оценка субъективных клинических критериев синдрома билиарной дисфункции с последующим проведением трансабдоминальной эхографии желчного пузыря, а в случае отрицательного результата эхографии рекомендуется провести многофракционное дуоденальное зондирование с микроскопическим исследованием пузырной желчи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Conrad M. R., Janes J. O., Dietchy J. // *Am. J. Roentgenol.*— 1979.— Vol. 132.— P. 967—972.
2. Ильченко А. А., Делюкина О. В. // *Consilium Med.*— 2005.— Том 7, № 2.— С. 28—32.
3. Ko C.W., Sekijima J.H., Lee S.P. // *Ann. Intern. Med.*— 1999.— Vol. 130.— P. 301—311.
4. Pazzi P., Gamberini S., Buldrini P., Gullini S. // *Dig. Liver Dis.*— 2003.— Vol. 35 (Suppl. 3).— P. 39—45.
5. Ko C. W., Schulte S. J., Lee S. P. // *Clin. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— Vol. 3.— P. 672—678.
6. Мараховский Ю. X. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*— 1997.— Т.7, № 1.— С. 62—72.
7. Мараховский Ю. X. // *Мед. панорама.*— 2003.— № 2.— С.49—54.
8. Fracchia M., Pellegrino S., Secreto P., et al. // *Gut.*— 2001.— Vol. 48.— P. 702—706.
9. Ильченко А. А., Вихрова Т. В., Орлова Ю. Н. и др. *Билиарный слайд: от патогенеза к лечению: Метод. рекомендации.*— М., 2006.
10. Shiffman M. L., Kaplan G. D., Brinkman-Kaplan V., Vickers F.F. // *Ann. Intern. Med.*— 1995.— Vol. 122.— P. 899—905.

11. Bolukbas F. F., Bolukbas C., Horoz M., et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 21, № 7.— P. 1150—1153.
12. Nightingale J. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 17, № 6.— P. 907—929.
13. Jonkers I. J. A. M., Smelt A. H. M., Ledebuer M., et al. // *Gut.*— 2003.— Vol. 52, № 1.— P. 109—115.
14. Мехтеев С. Н., Гриневич В. Б., Кравчук Ю. В., Богданов Р. Н. // *Леч. врач.*— 2007.— № 6.— С. 24—28.
15. Jain R. // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 7, № 2.— P. 105—109.
16. Van Brummelen S. E., Venneman N. G., Van Erpecum K. J., Van BergeHenegouwen G. P. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 38 (Suppl.).— P. 238—239.
17. Jungst C., Kullak U. G. A., Jungst D. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 20, № 6.— P. 1053—1062.
18. Маев И. В., Дичева Д. Т., Бурагина Т. А. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*— 2007.— № 4.— С. 68—72.
19. Ko C. W., Lee S. P. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 17, № 3.— P. 383—396.
20. Григорьев П. Я. *Диагностика и лечение болезней органов пищеварения.*— М., 1996.
21. Маев И. В. *Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей.*— М., 2003.
22. Мараховский Ю. Х. *Общая гастроэнтерология: Основная терминология и диагностические критерии.*— Минск, 1995.
23. Bechar J., Corazzari E., Guelrud M., Hogan W., et al. // *Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 130.—P. 1498—1509.
24. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике* / Под ред. В. В. Митькова.— М, 1996.

25. Флетчер Р. *Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины.*— М., 1998.

Поступила 11.06.10.

#### CLINICO-SONOGRAPHIC DIAGNOSIS OF BILIARY SLUDGE

V. N. Girsu, L. M. Nemtsov, M. R. Konorev

**Objective.** To assess the possibility of increasing the biliary sludge (BS) diagnosis basing on the biliary dysfunction syndrome subjective clinical criteria and the data of the gallbladder transabdominal sonography.

**Material and methods.** Four hundred seventy three patients (265 women and 208 men, mean age 38.63±12.38 yrs) having addressed for medical assistance because of pain in the superior abdominal quadrant were examined. Presence of the biliary dysfunction syndrome was determined basing on subjective clinical criteria evidencing about the gallbladder and Oddy's sphincter functional disorder as stated by Rome Consensus III. BS was diagnosed when hyperechogenic particles suspension, not homogenous sonographically bile containing clots and luting like bile were found in the gallbladder lumen. For determining the BS diagnosis efficiency the results of the clinical symptoms evaluation and the sonographic data were compared with the data obtained in the B-bile microscopy.

**Results.** The subjective clinical criteria of the biliary dysfunction syndrome is expedient to use for BS screening (sensitivity — 85.33%, specificity — 43.40%). The data obtained only in the gallbladder sonography is not sufficient for BS diagnosis (sensitivity — 34.21%, specificity — 90.39%). Revealing of the biliary dysfunction syndrome followed by the gallbladder sonography increases surprisingly the BS diagnosis optimal efficiency (sensitivity — 85.33%, specificity — 73.59%).

**Conclusion.** Determination of subjective clinical criteria of the biliary dysfunction syndrome followed by the gallbladder sonography provides the BS diagnosis optimal efficiency.

**Key words:** biliary sludge, biliary dysfunction, sonography.

Е. П. МЕРКУЛОВА, Т. В. ТЕРЕХОВА

## ВЕНТИЛЯЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ СЛУХОВОЙ ТРУБЫ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНОЙ ФОРМОЙ ЕЕ ГЛОТОЧНОГО ОТВЕРСТИЯ

Белорусский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Изучить вентиляционную функцию слуховой трубы у людей, имеющих различную форму ее глоточного отверстия.

**Материал и методы.** Форму глоточного отверстия слуховой трубы определяли визуально, используя метод трансназальной оптической эндоскопии носоглотки. С помощью тимпаноманометрии изучали вентиляционную функцию слуховой трубы в состоянии покоя, а также после проведения проб Тойнби и Вальсальвы.

**Результаты.** В ходе исследования установлено, что по форме глоточного отверстия слуховой трубы в состоянии покоя нельзя судить о качестве вентиляции барабанной полости. Получены данные, свидетельствующие о зависимости вентиляционной функции слуховой трубы от формы ее глоточного отверстия при глотании.

**Заключение.** Слуховые трубы с треугольной и овальной формами глоточного отверстия при глотании лучше обеспечивают вентиляцию барабанной полости.

**Ключевые слова:** форма глоточного отверстия слуховой трубы, вентиляционная функция.

Слуховая труба — часть среднего уха, выполняющая защитную, вентиляционную и дренажную функ-

ции. Нарушение нормальной деятельности этого органа влечет за собой патологические изменения среднего уха, наиболее частым из которых является средний отит [2, 4, 5]. В норме в спокойном состоянии слуховая труба закрыта, что препятствует попаданию содержимого носоглотки в барабанную полость. Однако время от времени слуховая труба должна открываться, чтобы обеспечить вентиляцию барабанной полости для поддержания в ней давления на уровне атмосферного (минимальный акустический импеданс среднего уха при давлении в барабанной полости, равном атмосферному, — наилучшее условие для звуковосприятия). Давление в барабанной полости снижается при выталкивании из нее воздуха вследствие колебания барабанной перепонки через пассивно открывающуюся слуховую трубу при повышении давления более чем на 100—150 мм вод. ст., что способствует защите структур среднего и внутреннего уха от акустической травмы. Активное открывание слуховой трубы совершается при участии мышцы, поднимающей небную занавеску, мышцы, напрягающей небную занавеску, и трубно-глоточной мышцы [1]. Контуры этих мышц можно увидеть в области глоточного отверстия слуховой трубы: мышца, поднимающая небную занавеску, формирует нижнюю стенку глоточного отверстия, а мышца, напрягающая небную занавеску, — нижнюю часть передней стенки отверстия. Форма и размер глоточного отверстия слуховой трубы зависят от формы и величины трубного

валика (он формирует заднюю, верхнюю и частично переднюю стенку глоточного отверстия), возможно, от величины, формы, особенностей прикрепления, тонуса мышц, прикрепляющихся к слуховой трубе, выраженности жировых тел Остмана. В литературе есть сведения о существовании 4 видов формы глоточного отверстия слуховой трубы: овальной, треугольной, круглой и щелевидной [3]. Однако в доступной нам литературе отсутствуют сведения о функции слуховой трубы в зависимости от формы ее глоточного отверстия.

Целью исследования явилось изучение вентиляционной функции слуховой трубы у людей с различной формой ее глоточного отверстия в состоянии покоя и при глотании. Предстояло определить давление в барабанной полости при помощи тимпаноманометрии; зафиксировать изменение давления в барабанной полости после проведения проб Тойнби и Вальсальвы; выявить особенности реакций слуховой трубы на пробы; установить характер изменения формы глоточного отверстия слуховой трубы при глотании.

### Материал и методы

Обследовано 44 человека (18 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 17 до 57 лет. Осмотрено 75 глоточных отверстий слуховой трубы людей, не имеющих на момент осмотра заболеваний среднего уха и носоглотки. Форму глоточного отверстия слуховой трубы определяли визуально при помощи метода трансназальной оптической эндоскопии носоглотки под аппликационной анестезией 2% раствором лидокаина в состоянии покоя и при глотании. Использовали жесткие эндоскопы производства фирмы «Dantschke» (Германия) с наружным диаметром 4 мм и углом зрения 0°.

Вентиляционную функцию слуховой трубы определяли методом тимпаноманометрии в состоянии покоя (при расслабленных мышцах мягкого неба и глотки), после пробы Тойнби (глотание с зажатым носом и закрытым ртом) и после пробы Вальсальвы (стремление совершить выдох через нос с закрытым ртом и зажатым носом). Регистрировали показатели давления в барабанной полости, определяли разницу между данными, зафиксированными в состоянии покоя и после первого теста, а также разницу показателей после двух тестов. Реакцию слуховой трубы на проведение проб определяли по смещению пика тимпанограммы: при нормальной функции слуховой трубы проба Тойнби влечет за собой смещение пика в сторону отрицательного

давления, а проба Вальсальвы — в сторону положительного давления.

Результаты статистически обработаны при помощи программы STATISTICA 6.0. Применяли метод описательной статистики. Достоверность различий средних величин оценивали с использованием критерия Манна—Уитни (U). Достоверность различий частоты встречаемости показателей оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Влияние фактора определяли с использованием критерия Крускала—Уоллиса (H). Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при  $P \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Овальная форма глоточного отверстия слуховой трубы в состоянии покоя, по данным оптической эндоскопии, зарегистрирована в 4 случаях (5,3%), треугольная — в 30 (40,0%), щелевидная — в 41 (54,6%).

У лиц с овальной, треугольной и щелевидной формами глоточного отверстия слуховой трубы величина давления в барабанной полости в состоянии покоя статистически значимо не различалась ( $P > 0,05$ ). Медианы изменения давления после проведения проб Тойнби и Вальсальвы у лиц, имеющих треугольную и щелевидную формы глоточного отверстия слуховой трубы в состоянии покоя, также не имеют статистически значимых различий. Показатели изменения давления в барабанной полости у лиц с овальной формой не оценивали из-за недостаточного количества наблюдений (табл. 1).

Анализ частоты встречаемости нормальной и парадоксальной реакции слуховой трубы на проведение проб Тойнби и Вальсальвы не выявил статистически значимых различий ( $P > 0,05$ ) у пациентов со щелевидной и треугольной формами глоточного отверстия в состоянии покоя (табл. 2). Нормальная реакция слуховой трубы при проведении проб наблюдалась у 25 (78,13%) человек со щелевидным глоточным отверстием и у 19 (79,17%) человек с треугольным глоточным отверстием. Положительная проба Тойнби при отрицательной пробе Вальсальвы наблюдалась в 5 (15,63%) случаях у лиц со щелевидной и в 1 (4,17%) случае у лиц с треугольной формой глоточного отверстия слуховой трубы. Отрицательная проба Тойнби при положительной пробе Вальсальвы наблюдалась одинаково часто: у 2 человек со щелевидной (6,25%) и у 2 (8,33%) — с треугольной формой глоточного отверстия. Обе отрицательные пробы отмече-

Таблица 1

### Показатели давления в барабанной полости у лиц с разной формой глоточного отверстия слуховой трубы (Ме, 25—75%)

| Форма глоточного отверстия слуховой трубы | Давление в барабанной полости в покое, daPa | Давление в барабанной полости после пробы |                  |
|---|---|---|------------------|
|   |   | Тойнби, daPa                              | Вальсальвы, daPa |
| В покое                                   | щелевидная                                  | -6 (-9—0)                                 | 39,5 (12,5—87)   |
|   | треугольная                                 | -6 (-9—0)                                 | 27 (7—82,5)      |
|   | овальная                                    | -4,5 (-6—(-1,5))                          | -                |
| При глотании                              | щелевидная                                  | -16 (-16—(-6))                            | 0 (0—92)         |
|   | треугольная                                 | -3 (-9—0)                                 | 39,5 (4—89)      |
|   | овальная                                    | -6 (-9—0)                                 | 34 (15—75)       |

Таблица 2

## Реакция слуховой трубы на проведение проб Тойнби и Вальсальвы

| Форма глоточного отверстия слуховой трубы |                    | Реакция, % (абс.) |           |          |          |
|---|--------------------|-------------------|-----------|----------|----------|
|   |                    | «++»              | «+-»      | «-+»     | «--»     |
| В покое                                   | щелевидная (n=32)  | 78,13 (25)        | 15,63 (5) | 6,26 (2) | 0        |
|   | треугольная (n=24) | 79,17 (19)        | 4,17 (1)  | 8,33 (2) | 8,33 (2) |
| При глотании                              | щелевидная (n=4)   | 50 (2)            | 50 (2)    | 0        | 0        |
|   | треугольная (n=29) | 79,31 (23)        | 13,79 (4) | 6,90 (2) | 0        |
|   | овальная (n=26)    | 84,62 (22)        | 0         | 7,69 (2) | 7,69 (2) |

Примечания. «++» — положительные реакции на обе пробы, «+-» — положительная реакция на пробу Тойнби при отрицательной на пробу Вальсальвы, «-+» — отрицательная реакция на пробу Тойнби при положительной на пробу Вальсальвы, «--» — отрицательная реакция на обе пробы.

Таблица 3

## Изменение формы глоточного отверстия слуховой трубы при глотании

| Форма глоточного отверстия слуховой трубы в покое | Форма глоточного отверстия слуховой трубы при глотании, % (абс.) |             |            |
|---|--|-------------|------------|
|   | щелевидная   | треугольная | овальная   |
| Щелевидная (n=38)                                 | 13,16 (5)  | 65,79 (25)  | 21,05 (8)  |
| Треугольная (n=29)                                | 0  | 31,03 (9)   | 68,97 (20) |

ны в 2 случаях (8,33%) у лиц с треугольной формой глоточного отверстия.

При глотании форма глоточного отверстия слуховой трубы может изменяться, причем зависит от того, какую форму имело отверстие в состоянии покоя ( $N=16,5$ ;  $P<0,001$ ). Так, щелевидная форма глоточного отверстия достоверно реже, чем треугольная ( $\chi^2=15,52$ ;  $P<0,001$ ), изменяется на овальную (в 21,05% и 68,97% случаев соответственно). В 65,79% случаев щелевидная форма глоточного отверстия изменяется на треугольную. Треугольная и щелевидная формы глоточного отверстия в 31,03% и 13,16% случаев соответственно при глотании не изменяются (табл. 3).

Статистический анализ медиан давления в барабанной полости в состоянии покоя выявил влияние формы глоточного отверстия слуховой трубы при глотании на уровень давления в барабанной полости ( $N=3,9$ ;  $P<0,05$ ). Достоверно более низкая медиана значений давления в барабанной полости в покое зарегистрирована у лиц со щелевидной формой отверстия при глотании, чем у лиц с треугольной его формой ( $U=36$ ;  $P<0,05$ ). В ходе анализа изменения медиан давления после проведения проб Тойнби и Вальсальвы среди людей, имеющих овальную, треугольную и щелевидную формы глоточного отверстия слуховой трубы при глотании, не было выявлено статистически значимых различий между данными показателями среди представителей разных групп ( $P>0,05$ ) (см. табл. 1).

Изучение частоты положительных реакций слуховой трубы на проведение проб Тойнби и Вальсальвы выявило влияние формы глоточного отверстия при глотании на данный показатель ( $N=3,69$ ;  $P<0,05$ ). Положительная реакция на обе пробы чаще наблюдалась у лиц с овальной формой отверстия по сравнению с аналогичным показателем у людей со щелевидной его формой ( $\chi^2=14,13$ ;  $P<0,05$ ). Статистически значимых различий в частоте частично-положительных и отрицательных реакций слуховой трубы на проведение проб Тойнби и

Вальсальвы в группах со щелевидной, треугольной и овальной формами глоточного отверстия слуховой трубы при глотании не отмечалось ( $P>0,05$ ) (см. табл. 2).

Таким образом, по форме глоточного отверстия слуховой трубы в состоянии покоя нельзя судить о вентиляционной функции слуховой трубы. Форма глоточного отверстия слуховой трубы при глотании может являться информативным признаком при оценке вентиляционной функции слуховой трубы. Так, слуховые трубы, имеющие треугольную и овальную формы глоточного отверстия при глотании, лучше обеспечивают вентиляцию барабанной полости по сравнению со слуховыми трубами, имеющими щелевидную форму глоточного отверстия при глотании.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бобошко М. Ю., Лопотко А. И. *Слуховая труба*. — СПб., 2003.
2. *Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: Национальное руководство* / Под ред. М. Р. Богомильского, В. Р. Чистяковой. — М., 2008.
3. Денисов С. Д., Петрова Л. Г. // *Воен. медицина*.—2008.— № 3.— С. 23—26.
4. Kindermann C. A., Roithmann R. // *Ann. Otol. Rhino. Laryngol.*—2008.— Vol. 117, № 6.—P. 425—434.
5. Vincent J., Trinidad A. // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*—2007.— Vol. 133, № 6.—P. 587—592.

Поступила 11.06.10.

## VENTILATION FUNCTION OF AUDITORY TUBE IN PERSONS WITH VARIOUS FORMS OF PHARYNGEAL OPENING

E. P. Merkulova, T. V. Terekhova

**Objective.** To study the ventilation function of auditory tube in persons having different forms of pharyngeal opening.

**Material and methods.** The auditory tube pharyngeal opening forms were determined visually using transnasal optic endoscopy of nasopharynx. The ventilation function of auditory tube at rest and after Toynbee and Valsalva test was studied by tympanometry.

**Results.** It has been determined that one should not judge about the tympanic cavity ventilation quality by the auditory tube pharyngeal opening at rest. Data have been obtained evidencing about the auditory tube ventilation function dependence on its pharyngeal opening form when swallowing.

**Conclusion.** Auditory tubes having triangular or oval pharyngeal openings provide better tympanic cavity ventilation when swallowing.

**Key words:** auditory tube pharyngeal opening form, ventilation function.



А. М. ЛУКЪЯНОВ, В. И. ЯРОМИЧ

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АВЕЛОКСА В ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

Белорусский государственный медицинский университет,  
Городской клинический  
кожно-венерологический диспансер Минска

**Цель исследования.** Оценить эффективность применения авелокса (моксифлоксацин) в терапии урогенитальной хламидийной инфекции.

**Материал и методы.** Группа пациентов с урогенитальной хламидийной инфекцией прошли лечение моксифлоксацином и контрольные исследования по окончании терапии. Диагноз верифицирован с помощью ПЦР-диагностики, ПРИФ, качественных и количественных ИФА-тестов.

**Результаты.** Эффективность применения препарата у пациентов с урогенитальной хламидийной инфекцией составила 100% (полная санация возбудителя), клиническое выздоровление достигнуто в 97,0% случаев.

**Заключение.** В клинических исследованиях моксифлоксацин продемонстрировал высокую эффективность в отношении *S. trachomatis*. Препарат обладает хорошей переносимостью и удобен для применения в амбулаторных условиях (однократный пероральный суточный прием).

**Ключевые слова:** урогенитальная неосложненная и осложненная хламидийная инфекция, моксифлоксацин.

Проблема инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), актуальна для современного здравоохранения. Заболеваемость ИППП отражается на показателях репродуктивного здоровья населения, а также ассоциируется с существенным увеличением риска трансмиссии ВИЧ-инфекции. К основным последствиям ИППП относят нарушения репродуктивной функции, проблемы невынашивания беременности, возникновение эктопической беременности, развитие мужского и женского бесплодия, высокий риск развития онкологических заболеваний мочеполовых органов.

В США наиболее распространена генитальная инфекция, обусловленная *Chlamydia trachomatis*, у лиц моложе 25 лет — это самая часто выявляемая ИППП [1].

Бессимптомно протекающая хламидийная инфекция широко встречается как у мужчин, так и у женщин, вы-

явить которую позволяет скрининг (рекомендовано ежегодно обследовать на ИППП всех сексуально активных женщин в возрасте до 25 лет, старше — при наличии факторов риска (новый сексуальный партнер, полигамная сексуальная жизнь) [2]. Эффективность скрининга, позволившего снизить частоту воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), обусловленных *S. trachomatis* у женщин, была продемонстрирована в ряде исследований [3, 4]. Целесообразность подобных обследований сексуально активных молодых мужчин с точки зрения возможности проведения, эффективности и финансовой рентабельности не обоснована. Вместе с тем выявление *S. trachomatis* у молодых мужчин в общесоматических клиниках, исправительных учреждениях пенитенциарной системы, а также клиниках венерологического профиля очень важно. Одним из перспективных направлений можно считать определение сексуальной оценки степени риска передачи хламидийной инфекции в определенных группах.

По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется более 89 млн новых случаев генитальной инфекции, обусловленной *S. trachomatis* [5]. Наибольший процент выявления случаев хламидийной инфекции фиксируется в развивающихся странах, что напрямую связано с уровнем развития здравоохранения, социальной политикой, а также плотностью населения в отдельных регионах мира (табл. 1). Наиболее высокая заболеваемость отмечается в африканских странах, расположенных южнее Сахары, наиболее низкая — в Восточной Азии и Океании. Несмотря на то, что эти данные свидетельствуют о безусловной значимости генитальной хламидийной инфекции, они основываются на доступных количественных и качественных критериях, которые вариабельны в разных регионах мира. Большинство стран не имеют официальной статистики по хламидиозу, предоставляют данные, полученные в ходе исследований, проведенных в группах с высоким риском передачи ИППП в условиях венерологических клиник. Очевидно, что асимптомная хламидийная генитальная инфекция сюда не входит, между тем у женщин асимптомное течение инфекции наблюдают в 70%, у мужчин — в 50% случаев.

Таблица 1

### Распространенность, распределение по полу и процент генитальной инфекции, обусловленной *S. trachomatis*, у лиц сексуально активного возраста (15—49 лет) в разных регионах мира

| Регион                              | Новые случаи |        |      |      |       |       |
|-------------------------------------|--------------|--------|------|------|-------|-------|
|                                     | м, млн       | ж, млн | м, % | ж, % | м, ‰  | ж, ‰  |
| Северная Америка                    | 1,64         | 2,34   | 0,8  | 2,7  | 21,46 | 30,73 |
| Западная Европа                     | 2,3          | 3,2    | 0,8  | 2,7  | 21,46 | 30,73 |
| Австралия                           | 0,12         | 0,17   | 0,8  | 2,7  | 21,46 | 30,73 |
| Латинская Америка и Карибы          | 5,01         | 5,12   | 2,5  | 4,0  | 40,03 | 40,77 |
| Африка (южнее Сахары)               | 6,96         | 8,44   | 4,8  | 7,1  | 55,04 | 65,95 |
| Северная Африка и Средний Восток    | 1,67         | 1,28   | 1,2  | 1,7  | 19,93 | 16,29 |
| Восточная Европа и Центральная Азия | 2,15         | 2,92   | 1,7  | 3,7  | 27,29 | 37,09 |
| Восточная Азия и Океания            | 2,7          | 2,63   | 0,4  | 0,7  | 6,53  | 6,75  |
| Южная и Юго-Восточная Азия          | 20,2         | 20,28  | 3,7  | 4,9  | 41,65 | 44,32 |

Для практического здравоохранения хламидийная инфекция — наиболее значимая: 10—40% от общего числа ВЗОМТ обусловлены *S. trachomatis* [6]. Их последствиями являются эктопическая беременность, формирование трубного фактора infertility, синдрома хронических болей в малом тазу, кроме того, показана связь между хроническим воспалением и высоким риском развития рака яичников [7, 8]. Возникновение осложнений зависит от количества эпизодов ВЗОМТ: так, коэффициент вероятности развития эктопической беременности и бесплодия после одного обострения ВЗОМТ равен 6, после двух обострений — возрастает до 17 [9].

Бесплодие, обусловленное хламидийной инфекцией, — одна из основных статей расходов здравоохранения в развивающихся странах. Резкое увеличение затрат влечет широкое внедрение репродуктивных технологий, прежде всего ЭКО. Так, в 1992 г. расходы, связанные с проблемами infertility в Англии и Уэльсе среди 46 000 женщин в возрасте 20—44 лет, составили 0,88 млн фунтов стерлингов при общих затратах по стране 75 млн фунтов стерлингов. Около 20% от этой суммы (14 млн фунтов стерлингов) приходится на бесплодие, обусловленное хламидийной инфекцией. При своевременной санации этиологического фактора расходов можно было бы избежать [10].

В 2009 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 13 313 случаев хламидийной инфекции (140,3 на 100 тыс. человек). Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости (в целом по республике за год сократилась на 15,3%), в Минской области отмечается прирост (+16,9%). Переход на новые стандартизированные технологии лабораторной диагностики хламидийной инфекции (ПЦР в режиме реального времени) привел к значительному снижению уровня заболеваемости в Минске, Брестской, Витебской и Могилевской областях.

Теоретическая основа терапевтической стратегии в отношении хламидийной инфекции неразрывно связана с уникальным репродуктивным циклом *S. trachomatis* (табл. 2). Элементарные тельца (ЭТ) трансформируются в ретикулярные (РТ), которые затем

делятся и дифференцируются обратно в ЭТ с последующим выходом из клетки-хозяина и ее лизисом. Внутриклеточная метаболическая активность возбудителя предполагает создание достаточных внутриклеточных тканевых уровней концентрации антибиотика для обеспечения эффективной санации. Полный цикл развития *S. trachomatis* в клеточной среде составляет около 40—48 ч; такое медленное воспроизводство предполагает длительный курс терапии (более 5 сут) либо однократное введение препарата, обеспечивающее постоянно высокие концентрации антибиотика в тканях на протяжении всего периода. Тетрациклины, азитромицин, офлоксацин и эритромицин влияют на синтез белковых структур хламидии, приводя в итоге к гибели последних [11].

В лабораторных тестах по культивированию *S. trachomatis* на клеточных средах последняя проявляла высокую чувствительность к тетрациклинам, эритромицину, рифампицину, фторхинолонам (в особенности к офлоксацину) и азитромицину. Сульфонамиды и клиндамицин в меньшей степени активны в отношении хламидии. Пенициллин и ампициллин подавляли размножение микроорганизма, но не приводили к его ирадикации *in vitro*. Цефалоспорины показали свою относительную неэффективность; стрептомицин, гентамицин, неомицин, канамицин, ванкомицин, ристоцетин, спектиномицин, а также нистатин признаны неэффективными препаратами в известных бактерицидных концентрациях для большинства бактерий и грибов [12—14].

Цель исследования состояла в определении эффективности применения моксифлоксацина у пациентов с урогенитальной хламидийной инфекцией по клиническому и микробиологическим критериям.

## Материал и методы

Диагностическое обследование, лечение и последующий контроль прошли 34 пациента (18 мужчин и 16 женщин в возрасте от 17 до 53 лет) с урогенитальной хламидийной инфекцией. Согласно МКБ-10 (2007) диагноз А56.0 «Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта» был подтвержден у 24 обследованных; А56.1 «Хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых органов» — у 9; А56.8 «Хламидийные инфекции, передающиеся половым путем, другой локализации» — у 1. Для верификации диагноза использовали методики прямой детекции *S. trachomatis* — с помощью пРИФ и ПЦР в реальном времени исследовали инвазивные пробы (соскобы) содержимого уретры и цервикального канала, а также непрямой детекции — серологическую ИФА-диагностику в качественной и количественной модификациях по IgG и IgM.

Скрининг других ИППП включал идентификацию *N. gonorrhoea*, *U. urealiticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, вируса папилломы человека методами МАНК, посевами на плотные питательные среды и стриповые системы «Mycoplasma IST». О характере воспалительной реакции и микробном пейзаже уретры, цервикально-

Таблица 2

### Рекомендуемые схемы терапии генитальной хламидийной инфекции (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006)

| Препарат выбора          | Дозировка                           | Длительность приема |
|--------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| Основные схемы           |                                     |                     |
| Азитромицин              | 1,0 г перорально                    | Однократно          |
| Доксициклин              | 100 мг перорально<br>2 раза в сутки | 7 сут               |
| Альтернативные схемы     |                                     |                     |
| Эритромицин              | 500 мг перорально<br>4 раза в сутки | 7 сут               |
| Эритромицин этилсукцинат | 800 мг перорально<br>4 раза в сутки | 7 сут               |
| Офлоксацин               | 300 мг перорально<br>2 раза в сутки | 7 сут               |
| Левовфлоксацин           | 500 мг перорально<br>1 раз в сутки  | 7 сут               |



го канала и влагалища судили на основании микроскопии мазков. Для верификации сопутствующих ВЗОМТ пользовались данными УЗИ, микроскопии секрета предстательной железы, биохимического анализа крови.

В качестве этиотропного препарата амбулаторно назначали моксифлоксацин в дозе 400 мг 1 раз в сутки после еды, курс лечения — 10 дней.

Контрольные исследования проводили в среднем на 21-е сутки после окончания терапии антибиотиком.

### Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных составляет  $28,9 \pm 1,36$  года. Группа мужчин была практически на 10 лет старше группы женщин ( $32,6 \pm 2,0$  и  $24,7 \pm 1,18$  соответственно). На момент обращения в официальном браке состояли 9 (26,4%) пациентов, разведено — 16 (47,1%), 6 (17,6%) человек определяли свое семейное положение как «гражданский брак», 3 (8,8%) в браке никогда не состояли. Все респонденты указывали на ритмичный характер половой жизни; наличие 3 и более половых партнеров отмечали 8 (44,4%) мужчин и 5 (31,2%) женщин. Свое сексуальное поведение как моногамное характеризовали 1 (5,5%) мужчина и 4 (25,0%) женщины.

Наиболее частой причиной обращения женщин к врачу являлись жалобы на выделения из половых органов, у 2/3 пациенток они сопровождались неприятным запахом (табл. 3). Зуд, жжение в области вульвы, а также болезненное чувство тяжести внизу живота беспокоили обследованных в 43,7% и 37,5% случаев соответственно. На расстройства дизурического характера указывали 43,7%. Болезненные ощущения при коитусе (гениталгия) выявлены у 18,7%.

Острый характер жалоб среди женщин отмечен лишь в 12,5%, во всех остальных случаях можно констатировать хроническое течение инфекции (3 и более мес). Многие из обследованных обращали внимание

на перенесенные ранее ИППП: кандидоз (81,2%), бактериальный вагиноз (75,0%), уреамикоплазмоз (62,5%), хламидиоз (37,5%), трихомониаз (25,0%), аногенитальные бородавки (12,5%), контагиозный моллюск (6,2%).

Из топических диагнозов воспалительного характера в анамнезе преобладали аднексит (37,5%), эрозия шейки матки (31,2%), цистит (13,1%). На момент обследования 1 пациентка состояла на учете у онколога.

Мужчины чаще отмечали чувство дискомфорта, жжения, рези в уретральном канале, а также периодически возникающие, в основном утренние, скудные выделения из уретры. Процент хронизации по сравнению с женщинами был значительно ниже — на долю острого течения инфекционного процесса приходилось 61,1%. ИППП в анамнезе прослежены в 61,1% случаев: уреамикоплазмоз (50,0%), трихомониаз (44,4%), хламидиоз (27,7%), гонорея (22,2%), аногенитальные бородавки (22,2%). Среди хронических воспалительных заболеваний в анамнезе мужчины указывали на простатит (22,2%), орхиэпидидимит (11,1%), конъюнктивит (5,5%).

Изменения в объективном статусе у женщин найдены в значительном количестве случаев (табл. 4). Так, наиболее часто визуализировались обильные либо умеренные влагалищные выделения. Гиперемия стенок влагалища выявлена в 75,0%. Обращает на себя внимание частота регистрации эрозии шейки матки — в 43,7% случаев. Признаки эндоцервицита были у 18,7% женщин. Объективную симптоматику уретрита (пастозность стенок уретры, наличие выделений молочного или мутно-слизистого характера при ее массаже) констатировали 31,2% обследованных. Среди осложнений инфекционного процесса доминировал аднексит — у 7 (43,7%) больных.

В ходе объективного обследования мужчин не выявлено отклонений у 22,2% обратившихся (табл. 5). Самыми частыми признаками изменения локального

Т а б л и ц а 3

### Субъективные жалобы обследованных (n=34)

| Показатель                               | Мужчины<br>абс. (%) | Женщины<br>абс. (%) |
|--|---------------------|---------------------|
| Жалоб не предъявляли                     | 3 (16,6)            | 2 (12,5)            |
| Жалобы на выделения                      | —                   | 14 (87,5)           |
| Зуд, жжение в области вульвы             | —                   | 7 (43,7)            |
| Болезненное чувство тяжести внизу живота | —                   | 6 (37,5)            |
| Выделения с неприятным запахом           | —                   | 10 (62,5)           |
| Рези, дискомфорт при мочеиспускании      | —                   | 3 (18,7)            |
| Диспареуния (гениталгия)                 | —                   | 3 (18,7)            |
| Учащенное мочеиспускание                 | —                   | 4 (25,0)            |
| Утренние, скудные выделения из уретры    | 7 (38,8)            | —                   |
| Дискомфорт в канале                      | 9 (50,0)            | —                   |
| Жжение в канале                          | 8 (44,4)            | —                   |
| Слипание губок уретры по утрам           | 5 (27,7)            | —                   |
| Зуд в уретре                             | 7 (38,8)            | —                   |
| Периодические рези в канале              | 5 (27,7)            | —                   |
| Периодические боли в канале              | 4 (22,2)            | —                   |
| Жалобы беспокоят в течение:              |                     |                     |
| 1-го месяца                              | 11 (61,1)           | 2 (12,5)            |
| 3-х месяцев                              | 5 (27,7)            | 3 (18,7)            |
| 6-ти месяцев                             | 2 (11,1)            | 5 (31,2)            |
| 1-го года                                | —                   | 4 (25,0)            |
| 3-х лет                                  | —                   | 2 (12,5)            |

Таблица 4

## Данные объективного обследования женщин

| Показатель                            | Абс. (%)  |
|---------------------------------------|-----------|
| Влагалищные выделения                 | 13 (81,2) |
| обильные                              | 10 (62,5) |
| умеренные                             | 2 (12,5)  |
| скудные                               | 1 (6,2)   |
| жидкие                                | 11 (68,7) |
| густые                                | 2 (12,5)  |
| молочного цвета                       | 2 (12,5)  |
| пенистые                              | 8 (50,0)  |
| крошковидные                          | 2 (12,5)  |
| Гиперемия стенок влагалища            | 12 (75,0) |
| Эрозия шейки матки                    | 7 (43,7)  |
| Перицервикальная гиперемия            | 3 (18,7)  |
| Пастозность стенок уретры             | 5 (31,2)  |
| Выделения «капель» при массаже уретры | 4 (25,0)  |
| Выделения в соскобе                   | 6 (37,5)  |
| молочного цвета                       | 4 (25,0)  |
| мутно-слизистые                       | 1 (6,2)   |
| прозрачные                            | 1 (6,2)   |

статуса являлись отечность, пастозность, гиперемия губок уретры. Наличие мутно-слизистых выделений из уретры при массаже отмечено у 33,3% обследованных. По 11,1% приходилось на регионарный лимфаденит и воспаление парауретральных желез. Из осложнений воспалительного характера в ходе обследования выявлены простатит (22,2%), реактивный артрит (5,5%), орхитидидимит (5,5%).

Воспалительный тип мазков из уретры у мужчин встречался в 66,7% случаев, у остальных (33,3%) количество лейкоцитов было в пределах нормы (до 6—8) (табл. 6). Относительный лейкоцитоз (до 12) выявлен у 33,3% обследованных, у 27,7% количество лейкоцитов в мазке достигло 20, у 1 (5,5%) пациента зафиксирована острая воспалительная реакция. В 50,0% исследований встречалась кокковая флора, в 38,8% — ассоциация палочковой и кокковой флоры, по 5,5% приходилось на палочковую флору и ее полное отсутствие.

У женщин мазок из уретры выглядел следующим образом (табл. 7). Нормальное количество лейкоцитов (6—8) выявлено у 93,7% обследованных, повышенные значения лейкоцитов (до 12) — лишь в 1 (6,2%) случае. В цервикальном канале до 12—14 лейкоцитов определяли у 12,5% пациенток, до 18—20 — у 18,7%, более 20 — у 68,7%. Флора в 2/3 мазков как из мочеиспускательного, так и из цервикального канала была смешанной (палочки+кокки), остальная треть приходилась в основном на палочковую.

Состояние биоценоза влагалища определяли по классификации Кира. Нормоциноз (доминирование лактобактерий, отсутствие грамотрицательной флоры, спор, мицелия, псевдогифов, лейкоцитов, наличие единичных «чистых» эпителиальных клеток) в мазках не наблюдали. Промежуточный тип мазка (умеренное или сниженное количество лактобактерий, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек; обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки) диагностирован у 12,5% человек. Состояние дисбиоза (незначительное количество или

Таблица 5

## Данные объективного обследования мужчин

| Показатель                          | Абс. (%)  |
|-------------------------------------|-----------|
| Локальный статус в пределах нормы   | 4 (22,2)  |
| Отечность, пастозность губок уретры | 11 (61,1) |
| Мутно-слизистые выделения из уретры | 6 (33,3)  |
| Гиперемия губок уретры              | 9 (50,0)  |
| Паховый лимфаденит                  | 2 (11,1)  |
| Воспаление парауретральных желез    | 2 (11,1)  |

Таблица 6

## Данные микроскопического исследования отделяемого уретры у мужчин

| Показатель | До лечения |            | Контроль излеченности |            |
|------------|------------|------------|-----------------------|------------|
|            | min        | max        | min                   | max        |
| Лейкоциты  | 8±1,27     | 11,5±1,49  | 1,6±0,36*             | 3,2±0,46*  |
| Эпителий   | 8,05±0,43  | 10,05±0,51 | 11,5±0,54*            | 13,5±0,54* |

\* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми до лечения,  $P < 0,05$ .

полное отсутствие лактобактерий, обильная полиморфная грамотрицательная и грамположительная палочковая и кокковая микрофлора, наличие ключевых клеток; количество лейкоцитов варьируемо, отсутствие или незавершенность фагоцитоза; полимикробная картина мазка — у 81,2%. В 1 (6,2%) случае — воспалительный тип мазка (большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, выраженный фагоцитоз; при обнаружении: гонококков, трихомонад, мицелия, псевдогифов, спор).

Структура (количественный и качественный состав) выявленных при комплексном обследовании пациентов ИППП представлена в табл. 8. Только у 6 больных хламидийная инфекция выявлена в моноварианте, во всех остальных — микстинфекции.

Обращает на себя внимание частая ассоциация хламидийной и микоплазменных инфекций (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*) в представленной выборке — 67,6% случаев. В этой связи вызывают особый интерес данные по чувствительности выделенных микоплазм к антибактериальным препаратам. Во-первых, оба микроорганизма являются «внутриклеточными паразитами», и спектр этиотропных препаратов выбора при этих инфекциях по большому счету ничем не отличается. Во-вторых, процент хронического течения воспалительного процесса (61,7%) в наблюдениях практически совпал с процентом ассоциации этих агентов. В-третьих, многие из обратившихся уже прошли один и более курсов антибактериальной терапии хламидиоза, следовательно, сопутствующий инфекционный агент обязательно должен был отреагировать на нее.

Чувствительность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам в порядке убывания выглядела следующим образом: пристиномицин (100%), джозамицин (100%), кларитромицин (90,5%), доксицилин (90,5%), тетрацилин (85,8%), азитромицин (71,5%), эритромицин (66,7%), офлоксацин (23,9%), ципрофлоксацин (19,1%). Картина вполне объяснимая, так как наиболее часто назначаемые в настоящее время

Таблица 7

**Данные микроскопического исследования отделяемого уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища у женщин**

| Показатель | Уретра     |          |                       |           | Цервикальный канал |           |                       |            | Задний свод влагалища |           |                       |           |
|------------|------------|----------|-----------------------|-----------|--------------------|-----------|-----------------------|------------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|
|            | до лечения |          | контроль излеченности |           | до лечения         |           | контроль излеченности |            | до лечения            |           | контроль излеченности |           |
|            | min        | max      | min                   | max       | min                | max       | min                   | max        | min                   | max       | min                   | max       |
| Лейкоциты  | 2,2±0,45   | 4±0,54   | 0,6±0,15*             | 1,7±0,19* | 18,8±1,09          | 22,1±1,46 | 10,2±0,57*            | 12,3±0,55* | 9,5±0,71              | 11,5±0,71 | 3,3±0,23*             | 5,3±0,23* |
| Эпителий   | 1,3±0,53   | 2,6±0,63 | 6,3±0,66*             | 8,3±0,66* | 2,1±0,65           | 3,8±0,74  | 7,2±0,77*             | 9,3±0,76*  | 4,5±0,28              | 6,5±0,28  | 4,5±0,53              | 6,5±0,53  |

\* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми до лечения, P&lt;0,05.

Таблица 8

**Структура выявленных ИППП у обследованных пациентов**

| Инфекция  | Мужчины абс. (%) | Женщины абс. (%) |
|---|------------------|------------------|
| Хламидийная   | 5 (27,7)         | 1 (6,2)          |
| Хламидийная+микоплазменная                              | 11 (61,1)        | 2 (12,5)         |
| Хламидийная+трихомонадная                               | 1 (5,5)          | 1 (6,2)          |
| Хламидийная+микоплазменная+вирус папилломы человека     | 1 (5,5)          | 2 (12,5)         |
| Хламидийная+гарднереллез                                | 0                | 3 (18,7)         |
| Хламидийная+микоплазменная+гарднереллез+цитомегаловирус | 0                | 5 (31,2)         |
| Хламидийная+микоплазменная+гарднереллез                 | 0                | 2 (12,5)         |

мя антибиотиков — фторхинолоны, группа тетрациклинов и азалиды [16, 17]. Вместе с тем наблюдается тревожная тенденция: чувствительность к антибиотику половых внутриклеточных инфекций и количество дженериков в тех или иных группах антибактериальных препаратов на рынке — вещи взаимосвязанные. Чем больше дженериков по тому или иному веществу на фармацевтическом рынке, тем выше вероятность развития устойчивости возбудителей некоторых ИППП к антибиотику. Сегодня широко представлен спектр дженериков офлоксацина и ципрофлоксацина.

Выбор этиотропной терапии ИППП в целом и хламидийной инфекции в частности — задача не простая. Во-первых, в анамнезе у обращающихся за помощью пациентов — неадекватное, бесконтрольное применение антибиотиков (не учитывается чувствительность возбудителя к препарату, не соблюдаются дозы или сроки терапии, а также правила контроля излеченности) [18].

Во-вторых, довольно распространена ассоциация сразу нескольких инфекционных агентов, относящихся к разным видам микроорганизмов, чувствительность к антибиотикам которых часто не совпадает.

В-третьих, отмечается постоянное нарастание резистентности возбудителей ИППП к антимикробным препаратам [16—19]. Развитие устойчивости формируется либо за счет хромосомного механизма, который обусловлен мутациями в генах, являющихся «мишенью» антибиотика, или в генах, стимулирующих выработку ферментов-антагонистов, блокирующих действие препарата; либо за счет нарушения проницаемости наружной клеточной мембраны, в результате чего уменьшается проникновение лекарственного средства в клетку. Если мутации приводят к устойчивости к конкретному лекарственному средству или группе сходных по действию препаратов, то в случае нарушения транспортных систем развивается перекрестная резистентность ко всем антибиотикам, действие которых пред-

полагает их нормальную транспортировку в клетку-«мишень». К различным препаратам устойчивость развивается с разной скоростью, однако чаще всего уровень резистентности прямо пропорционален широте и длительности применения антибиотика [20].

В-четвертых, врач иногда не может провести полное обследование пациента (финансовые, методические проблемы диагностики), поэтому вынужден придерживаться эмпирической позиции в выборе антибиотика.

Безусловно, новые перспективы в терапии воспалительных инфекционных заболеваний мочеполовой системы открылись с внедрением в практику антибиотиков широкого спектра действия, активных в отношении наиболее значимых возбудителей. К их числу в полной мере могут быть отнесены фторхинолоны, некоторые представители которых вошли в список рекомендованных препаратов для лечения хламидийной урогенитальной инфекции в Республике Беларусь (табл. 9).

В молекуле каждого соединения из класса хинолонов имеется шестичленный цикл с COOH-группой в положе-

Таблица 9

**Рекомендуемые схемы терапии (пероральный прием препарата) урогенитального хламидиоза согласно Клиническим протоколам диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путем, утвержденных Минздравом Республики Беларусь**

| Препарат выбора | Дозировка                 | Длительность приема |
|-----------------|---------------------------|---------------------|
| Доксициклин     | 100 мг 2 раза в сутки     | 7 дней              |
| Азитромицин     | 1,0 г                     | Однократно          |
| Джозамицин      | 500 мг 3 раза в сутки     | 7 сут               |
| Кларитромицин   | 250—500 мг 2 раза в сутки | 10 сут              |
| Офлоксацин      | 200 мг 2 раза в сутки     | 10 сут              |
| Ломефлоксацин   | 400 мг 1 раз в сутки      | 10 сут              |
| Моксифлоксацин  | 400 мг 1 раз в сутки      | 10 сут              |
| Левифлоксацин   | 500 мг 1 раз в сутки      | 10 сут              |

нии 3 и кетогруппой в положении 4 — фрагмент пиридо-на, определяющий основной механизм действия — ингибирование ДНК-гиразы и соответственно антимикробную активность. Выраженность ингибирования ДНК-гиразы, широта антимикробного спектра, фармакокинетические свойства отдельных препаратов зависят от общей структуры молекулы и характера радикалов в различных положениях цикла. Несмотря на сходство химического строения нефторированных и фторированных хинолов, они существенно различаются по многим свойствам. Это дает основание рассматривать фторхинолоны в качестве самостоятельной группы в рамках класса хинолов [21].

Наиболее значимыми в терапии урогенитального хламидиоза являются следующие свойства фторхинолонов:

- широкий антимикробный спектр активности;
- хорошая переносимость;
- высокая биодоступность при приеме внутрь;
- выраженный постантибиотический эффект;
- высокая способность к проникновению в ткани органов через структуры гистогематических барьеров;
- медленное развитие устойчивости по сравнению с другими антибактериальными препаратами;
- способность к проникновению в клетки макрофагальной системы с эффектом накопления (внутриклеточная концентрация антибиотика в 2—12 раз превышает таковую в плазме).

Так называемые старые фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.) проявляют преимущественную активность в отношении грамотрицательных бактерий (табл. 10) [22, 23]. В последние годы внимание исследователей, работающих в области химиотерапии бактериальных инфекций, привлекает возросшая частота выделения грамположительных микроорганизмов, нередко с резистентностью к различным антибиотикам. Новые фторхинолоны, сохраняя свойственную всем препаратам этой группы высокую активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов, эффективно действуют и на грамположительные бактерии. Золотым стандартом хинолонов 2-го поколения стал ципрофлоксацин. К недостаткам препаратов этого поколения следует отнести низкую активность в отношении пневмококка и некоторых других кокков, хламидий, микоплазм и анаэробов. Эти недостатки были учтены при разработке фторхинолонов 3-го поколения. Один из

первых препаратов этой группы — левофлоксацин. Дальнейшие модификации химической структуры привели к появлению фторхинолонов 4-го поколения, активных и в отношении анаэробов. Однако некоторые из вновь разработанных препаратов из-за ассоциированных с их применением серьезных побочных реакций были либо исключены из клинической практики (тровафлоксацин, грепафлоксацин и др.), либо ограничены в применении (спарфлоксацин) [24, 25]. Единственный представитель фторхинолонов 4-го поколения, зарегистрированный в Беларуси, — моксифлоксацин.

Первоначально препарат был синтезирован и получил широкое распространение в пульмонологии для лечения инфекций дыхательных путей, однако результаты исследований показали его высокую эффективность и при инфекциях мочеполовой системы.

Моксифлоксацин является монофторхинолоном и по химической структуре несколько отличается от других препаратов своей группы. За счет введения в хинолиновое кольцо метокси-группы ( $\text{OCH}_3$ ) и циклопропильного радикала резко возросла активность соединения в отношении грамположительных бактерий и, что наиболее важно для дерматовенерологов, достигнута максимальная бактерицидная активность в отношении атипичных внутриклеточных микроорганизмов (хламидии, микоплазма, уреоплазма) [26, 27]. Препарат сохранил традиционную для фторхинолонов высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий.

Механизм действия антибиотика заключается в ингибировании ферментов, ответственных за биосинтез ДНК клетки: топоизомеразы-2 или ДНК-гиразы и топоизомеразы-4 [28]. Благодаря этому механизму бактерицидный эффект проявляется на уровне минимальных подавляющих концентраций.

Биодоступность препарата при пероральном приеме составляет не менее 90%, после однократного применения максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в среднем через 2—3 ч, однако всасывание моксифлоксацина снижается при одновременном приеме с антацидными препаратами. Авелокс на 40% связывается с белками плазмы (в основном альбумином) и быстро распределяется по тканям, создавая бактерицидную концентрацию практически во всех системах организма и поддерживая ее в течение суток. Такая продолжительность действия обусловлена длитель-

Таблица 10

## Классификация хинолонов/фторхинолонов

| Группа антибиотиков   | Препарат   | Спектр активности  |
|---|--|--|
| Нефторированные хинолоны (1-е поколение)                      | Налидиксовая кислота<br>Оксолиновая кислота<br>Пипемидовая кислота           | Грамотрицательная флора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i> )   |
| «Грамотрицательные» фторхинолоны (2-е поколение)              | Норфлоксацин<br>Ципрофлоксацин<br>Пефлоксацин<br>Офлоксацин<br>Ломефлоксацин | Грамотрицательная флора, <i>S. aureus</i> , низкая активность против <i>S. pneumoniae</i> и атипичных возбудителей |
| «Респираторные» фторхинолоны (3-е поколение)                  | Левофлоксацин<br>Спарфлоксацин   | Грамположительные, грамотрицательные, атипичные возбудители  |
| «Респираторные»+«антианаэробные» фторхинолоны (4-е поколение) | Моксифлоксацин   | Грамположительные, грамотрицательные, атипичные возбудители, высокая активность против анаэробов                   |

ным периодом полувыведения препарата (12—14 ч). Благодаря этому кратность приема составляет один раз в сутки, что очень удобно в амбулаторной практике [29].

Следует отметить хорошую переносимость препарата. По данным литературы, обследование более 5000 пациентов, принимавших моксифлоксацин, показало, что лишь у 3,8% больных развились побочные эффекты, потребовавшие отмены антибиотика [29].

При оценке переносимости препарата в группе обследованных негативных реакций со стороны организма не отмечено. Мужчины переставали предъявлять субъективные жалобы в среднем на 4-е сутки приема препарата ( $4,7 \pm 0,32$ ;  $P < 0,05$ ;  $\text{min/max} = 3/8$ ), у женщин этот показатель, вероятно за счет более высокого процента хронизации инфекционного процесса, был более длительным —  $7,1 \pm 0,45$ ;  $P < 0,05$ ;  $\text{min/max} = 4/9$ .

При проведении контроля у мужчин воспалительной реакции со стороны мочеиспускательного канала не отмечено. Показатели клинического и микробного выздоровления в этой группе 100%. Необходимо отметить, что всем пациентам моксифлоксацин назначали в виде монотерапии, в том числе при наличии анаэробной флоры и даже трихомонадной инфекции у одного обследованного (антианаэробная активность препарата сопоставима с таковой у метронидазола) [29].

В группе женщин также наблюдаются высокие результаты по клиническому и микробиологическим критериям. Отсутствие воспаления в уретре, цервикальном канале после проведения антибактериальной терапии достигнуто в 100% случаев. Состояние нормоциноза влагалища отмечено у 68,7% пациенток, промежуточный тип влагалищного мазка наблюдали у 31,2%. У 18,7% больных проведенная терапия потребовала дополнительного сопровождения препаратами противогрибкового спектра. Учитывая дополнительное назначение препаратов метронидазола в одном случае хронического течения хламидийной инфекции с осложнениями, клиническое выздоровление в этой группе в конце монотерапии моксифлоксацином достигнуто в 93,7%.

### Выводы

Авелокс обладает хорошей переносимостью и удобен для применения в амбулаторных условиях (однократный пероральный суточный прием).

Полную санацию возбудителя у пациентов с хламидийной урогенитальной инфекцией вне зависимости от пола, остроты и хронизации инфекционного процесса наблюдали в 100% случаев. Клиническое выздоровление в результате монотерапии моксифлоксацином хламидийной и сочетанных с ней инфекций достигнуто в 97,0%.

### ЛИТЕРАТУРА

1. CDC. *Sexually Transmitted Disease Surveillance*, 2004.— Atlanta, 2005.
2. U.S. Preventive Services Task Force // *Am. J. Prev. Med.*— 2001. — Vol. 20 (Suppl. 3). — 90—94.
3. Scholes D., Stergachis A., Heidrich F. E., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— Vol. 334.— P. 1362—1366.

4. Kamwendo F., Forslin L., Bodin L., Danielson D. // *Sex Transm. Dis.*— 1996.— Vol. 23.— P. 384—391.
5. Cerbase A., Rowley J., Heymann D., et al. // *Sex Transm. Inf.*— 1998.— Vol. 74.— P. S12—S14.
6. Stamm W., Guinan M., Johnson C., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1984.— Vol. 310.— P. 545—549.
7. Buchan H., Vessey M., Goldacre M., Fairweather J. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.*— 1993.— Vol. 100.— P. 558—562.
8. Risch H., Howe G. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*— 1995.— Vol. 4.— P. 447—451.
9. Westrom L. // *Sex Transm. Dis.*— 1994.— Vol. 21.— P. S32—S37.
10. School of Public Health. *Effective healthcare: The Management of Subfertility.* — Leeds, 1992.
11. *International Handbook of Chlamydia*/Ed. T. R. Moss. — Euromed Communications Ltd, 2008.
12. Toomey K. E., Barnes R. C. // *Rev. Infect. Dis.*— 1990.— Vol. 12 (Suppl. 1).— P. S66—S71.
13. Weber J. T., Johnson R. E. // *Clin. Infect. Dis.*— 1995.— Vol. 20 (Suppl. 1).— P. S66—S71.
14. Jones R. B. // *Am. J. Obstet. Gynaecol.*— 1991.— Vol. 164, № 6.— P. 1789—1793.
15. Wang S. A., Papp J. R., Stamm W. E., et al. // *J. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 191, № 6.— P. 917—923.
16. Лукьянов А. М., Рубенкова О. Б., Васюкевич П. В. // *Здравоохранение.* — 2005. — №10.— С. 39—42.
17. Лукьянов А. М., Криштопенко Т. В. // *Здравоохранение.*— 2007.— № 11.— С. 67—71.
18. Мешков А. М. *Комплексный метод лечения больных с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта хламидийной и уреоплазменной этиологии: Автореф. дис.... канд. мед. наук.*— М., 1987.
19. Тараскина А. Е., Тополь Ю. Ю., Савичева А. М., Говорун В. М. // *Инфекции, передаваемые половым путем.*— 1999.— № 2.— С. 32—34
20. Халдин А. А. // *Фарматека.*— 2004.— № 2.— С. 19—22.
21. Доброхотова Ю. Э., Дубнер Е. Ю. // *Фарматека.*— 2005.— № 2 — С. 1—3.
22. Падейская Е. Н., Яковлев В. П. *Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике.*— М., 1998.
23. Paton J., Reeves D. // *Drugs.*— 1988.—Vol. 36.— P. 193—228.
24. Dalhoff A. // *Exp. Opin. Invest. Drugs.*— 1999.— Vol. 8.— P. 123—137.
25. Appelbaum P., Hunter P. // *Int. J. Antimicrob. Agents.*— 2000.— Vol. 16.— P. 5—15.
26. Felmingham D., Robbins M. J., Leakey A., et al. // *Moxifloxacin in Practice* / Ed. D. Adam, R. Finch.— Maxim Medical., 1999.— № 1.— P. 27—37.
27. Ullmann U., Krausse R., Schulbert S. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1999.— Vol. 44 (Suppl. A).— Abstr. NP476.
28. Яковлев В. П., Яковлев С. В. // *Клин. фармакол. терапия.*— 1994.— № 3 (2).— С. 53—58.
29. *Avelox. Moxifloxacin Hydrochloric.* — Bayer, 2000.

Поступила 04.10.10.

### PERSPECTIVES FOR APPLYING AVELOX FOR UROGENITAL CHLAMYDIOSIS THERAPY

A. M. Lukianov, V. I. Yaromich

**Objective.** To assess the Avelox (Moxifloxacin) administration for urogenital chlamydial infection management.

**Material and methods.** A group of patients suffering from urogenital chlamydial infection exposed to Moxifloxacin and examined after the therapy completion. The diagnosis was verified in PCR assays, pRIF assays, qualitative and quantitative IFA tests.

**Results.** The drug administration efficiency in patients suffering from urogenital chlamydial infection was 100% (the pathogenic agent complete sanitation), the clinical recovery was achieved in 97.0% of cases.

**Conclusion.** Moxifloxacin demonstrated a high efficiency against *C. trachomatis* in clinical studies. The drug was well tolerated and convenient for appliance in the ambulatory conditions (administration per os once a day).

**Key words:** uncomplicated and complicated urogenital chlamydial infections, Moxifloxacin.



Ю. К. АБАЕВ

## ЕСТЕСТВЕННО-НАУЧНЫЙ МАТЕРИАЛИЗМ Н. И. ПИРОГОВА

Белорусский государственный медицинский университет

*Статья посвящена мировоззрению, философским и естественно-научным материалистическим взглядам великого русского ученого и врача Н. И. Пирогова. Дана оценка их значения в развитии теоретических основ медицины.*

**Ключевые слова:** Н. И. Пирогов, мировоззрение, философия.

*Какой глубокий интерес заключается для каждого из нас в сравнении собственного мировоззрения с взглядами, руководившими другим, нам подобным, на пути жизни.*

Н. И. Пирогов

Одному из самых почитаемых деятелей отечественной медицины Н. И. Пирогову (1810—1881) посвящена обширная литература, однако его многогранная научная деятельность нередко рассматривается в отрыве от важнейших гносеологических проблем. Недостаточно публикаций, освещающих философские взгляды великого ученого и их значение в развитии теоретических основ медицины. Среди имеющихся работ представление о мировоззрении Н. И. Пирогова зачастую базируется на отдельных цитатах из «Дневника старого врача», написанного им незадолго до смерти (1879—1881). Встречаются и односторонние оценки его философских взглядов [1—5].

Существует мнение, согласно которому научное творчество ученого делится на два периода. В первый — до середины 50-х годов XIX века — он будто бы стоял на позиции материализма, а во второй период, после 50-х годов — склонялся к идеализму и теологии [6—8]. Подобные взгляды не являются справедливыми. Научные и философские воззрения Н. И. Пирогова на протяжении всей его деятельности основывались на фундаменте стихийного естественно-научного материализма. Однако ограниченность этого материализма нередко приводила ученого к гилозоистским (гилозоизм — философское учение о всеобщей одушевленности материи), а иногда и к идеалистическим выводам.

История развития медицины — это непрерывное противостояние материалистического и идеалистического мировоззрений. Об этом свидетельствует борьба врачей-материалистов Х. Леруа (1598—1679), Ж. О. Ламетри (1709—1751), П. Ж. Кабаниса (1757—1808), К. Ф. Вольфа (1734—1794) и др. против идеализма Г. Шталя (1659—1734), Ф. Гофмана (1660—1742), М. Ф. Биша (1771—1802) и их последователей. Последние считали — ни физика, ни химия для медицины значения не имеют, а роль врача сводится лишь к наблюдению

за спасительными движениями души в борьбе с болезнью [9, 10]. Материалисты конца XVIII—начала XIX столетия были метафизиками. Ведя борьбу против витализма, признающего наличие особой жизненной силы (*vis vitalis*) в животных и растениях, они не дошли до эволюционного понимания живого организма и не рассматривали его в единстве функционирования всех органов и систем [11, 12].

Россия имела сильные материалистические традиции, восходящие к М. В. Ломоносову [13]. Передовые русские врачи-мыслители — С. Г. Зыбелин (1735—1802), Е. О. Мухин (1766—1850), П. А. Загорский (1764—1846), М. Я. Мудров (1776—1831) и другие — использовали для решения проблем теоретической и практической медицины элементы материалистической диалектики (целостность организма, взаимосвязь с окружающей средой). Врач и философ И. Е. Дядьковский (1784—1841) в эпоху господства в Западной Европе идеалистических теорий Дж. Броуна и Ф. Бруссе, руководствуясь материалистическими принципами, закладывал основы функционального направления в медицине [14—17]. Он оказал влияние на мировоззрение таких деятелей отечественного естествознания и медицины, как М. А. Максимович, К. В. Лебедев, И. Т. Глебов (учитель С. П. Боткина и И. М. Сеченова), Е. Ф. Аристов и др. Несомненно влияние И. Е. Дядьковского и на Н. И. Пирогова.

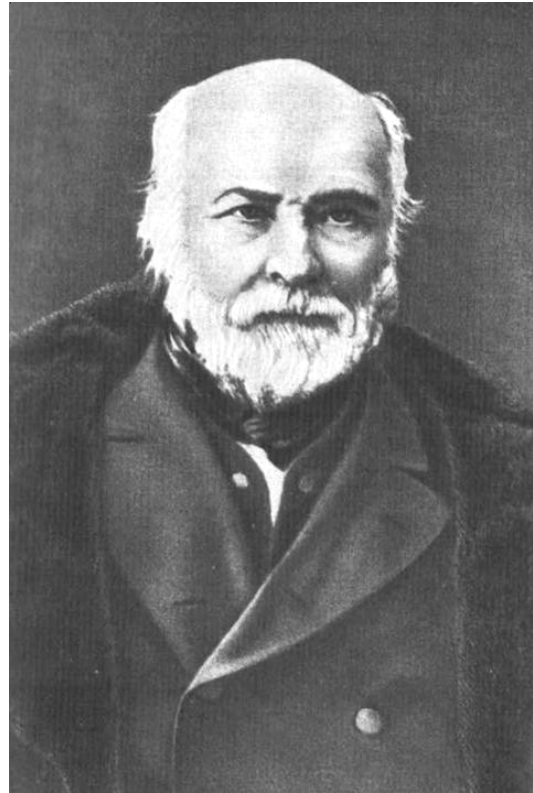
Виталистические идеи, сформулированные школой Монпелье (П. Бартез, Ж. Борде и др.) и развитые М. Ф. Биша, утверждали сверхъестественность, непознаваемость процессов, происходящих в организме, и невозможность использования точных методов исследования для их изучения. «Жизненная сила» виталистов, смыкаясь с мистицизмом, являлась тормозом для науки [18]. И. Е. Дядьковский, критикуя философские системы, доминирующие на Западе, указывал, что истоки большинства из них находятся в трансцендентальной философии И. Канта и идеалистической натурфилософии Ф. Шеллинга [19—21]. Среди представителей идеалистического направления в России в этот период заметна лишь одна фигура последователя Ф. Шеллинга — Д. М. Велланского, профессора физиологии и общей патологии Санкт-Петербургской medico-хирургической академии [22].

В отличие от Германии с ее натурфилософской школой (Й. В. Риттер, Л. Окен, Х. Стефенс, Г. Х. Шуберт, И. П. Трокслер и др.), в России натурфилософия оказала меньшее влияние на естествознание. Тем не менее в начале XIX столетия натурфилософские идеи шеллингианской философии через Х. Стефенса, М. К. Маркуса, Д. М. Велланского стали проникать в естествознание и медицину [23—25]. Таким образом, в 30—40 годах XIX века, когда развернулась научная деятельность Н. И. Пирогова, актуальной задачей являлось преодоление шеллингианства и борьба против виталистических концепций в медицине.

Оценка мировоззрения Н. И. Пирогова требует рассмотрения общественной среды, в которой он учился и работал. В университете будущий ученый узнал о Ф. Шеллинге, Г. Гегеле, Л. Окене. Он находился в окружении «отрицателей божества, веры и поклонников Вольтера, натурфилософии, революции и т. д.» [26, 27]. Знакомство с трудами Вольтера и Ж. -Ж. Руссо, И. В. Гете и А. Гумбольдта, материалистические тенденции в преподавании профессоров Е. О. Мухина, М. Я. Мудрова, Х. И. Лодера содействовали формированию мировоззрения студента Пирогова в духе естественно-научного материализма [28—30]. А. И. Герцен писал: «Московский университет свое дело сделал; профессора, способствовавшие своими лекциями развитию Лермонтова, Белинского, Н. Тургенева, Пирогова, могут спокойно... лежать под землей» [31].

Хотя мировоззрение будущего ученого, сильно склонявшегося к материализму, и не было очень прочным, все же он проявил достаточную стойкость к напору идеалистических идей в Германии, где провел два года, завершая подготовку к профессорской деятельности. Политически раздробленная Германия являлась благоприятной почвой для идеалистических спекулятивных теорий. В 30-е годы XIX века после освобождения германских государств от иностранного порабощения начинают формироваться буржуазные отношения. На базе роста производительных сил развиваются естествознание и медицина. На смену идеям шеллингианской натурфилософии и трансцендентализма приходит гегелевская идеалистическая философия. Отрицательное отношение Н. И. Пирогова к натурфилософии Ф. Шеллинга, завершившего в 30-е годы XIX столетия эволюцию от трансцендентализма к крайнему мистицизму, еще более окрепло в период его пребывания за границей. Будущий ученый был свидетелем развернувшейся в германской науке борьбы опытного естествознания с созерцательной натурфилософской метафизикой, с одной стороны, и проникновения в науку гегелевской идеалистической диалектики, утверждавшей идею развития, — с другой [32, 33].

Николай Иванович писал: «Наука в Берлине в 1830-х годах была в переходном состоянии. После смерти Гегеля германская философия уже не могла найти себе подобных, как он, вожаков, заставившего значительную часть культурного общества в Европе смотреть на мир божий не иначе, как через изобретенные им консервы... Медицина того времени стояла в Германии на распутье». Это был период, когда медицина только становилась на путь научного естествознания, преодолевая умозрительные псевдонаучные системы. Н. И. Пирогов вспоминал: «Я застал еще в Берлине практическую медицину почти совершенно изолированную от главных реальных основ ее: анатомии и физиологии. Было так, что анатомия и физиология сами по себе, а медицина сама по себе. И сама хирургия не имела ничего общего с анатомией. Ни Руст, ни Грефе, ни Диффенбах не знали анатомии. Больше того, Диффенбах просто игнорировал анатомию и подшучивал над положениями разных артерий» [27].



Н. И. Пирогов. 1880 г.

Приехав в Германию, Николай Иванович подмечает и критикует увиденное. В «Дневнике» он писал: «...в Германии парит дух отвлеченного мирозерцания над разработкою фактов. Перед ним фактическая сторона бледнела и терялась. Довольно иногда одного какого-нибудь факта, вовсе не точного, даже одного намека на факт, чтобы построить на нем отвлеченное заключение. В естественных науках наведение и фантазия были едва ли нужнее пяти чувств, чтобы поднять до высоты систематики и основателя новой школы... В медицине играли силами природы, писали трактаты и читали лекции о жизненной силе: она подразделялась на различные категории, роды и виды. Все темное казалось тотчас же разъясненным и осмысленным, когда его называли динамическим. Фантастические причины были источником болезней. Этиология стояла выше диагноза. Отвлечение отделяло болезнь от больного... Только хирургия и акушерство по своей грубости не поддавались еще всеобщему увлечению и не оставляли фактической почвы...» [27]. Научный эксперимент, начавший триумфальное шествие благодаря И. П. Мюллеру (1801—1858), Ф. Велеру (1800—1882), М. Я. Шлейдену (1804—1881) и другим, создавшим основу дальнейшего развития медицины, еще не проник в клинику [11, 25].

Однако время брало свое. Исторический период, охватывающий конец XVIII — первую половину XIX века, являлся эпохой кризиса описательного естествознания, крушения метафизических представлений о природе и развертывания исследований, раскрывающих законы ее развития. Фантастике, вымыслу и вздору противопоставлялась достоверность. В этой обстановке борь-

бы нового со старым, где можно было легко подпасть под влияние гегелевского «абсолютного духа» и обывательского эмпиризма, господствовавшего в германской медицине, Н. И. Пирогов не только не растерялся, но и прекрасно ориентировался. Его симпатии были на стороне нового, прогрессивного, прокладывающего себе путь в борьбе со старым, отживающим. Он сразу оценил значение работ И. П. Мюллера, И. Л. Шенлейна (1793—1864), братьев Э. Г. Вебера (1795—1878) и Э. Вебера (1806—1871), Ф. Шлемма (1795—1858), имена которых были связаны с прогрессивными тенденциями в медицине [12, 34].

В последующем все это было обогащено интенсивной научно-исследовательской работой дерптского (1828—1841) и петербургского (1841—1856) периодов, окончательно утвердивших естественно-научный материализм в мировоззрении ученого [32, 35].

Расцвет научной и практической деятельности Н. И. Пирогова пришелся на середину XIX века — драматичный период в истории России. Развивающемуся капитализму требовались новые рынки сбыта, что повлекло экспансию в Азию и вызвало Крымскую войну. Поражение в войне, утрата надежд на внешние рынки, обострение экономических и политических проблем внутри страны привели к падению крепостного права. Николай Иванович разделял идеи «западников», считая, что только достижения науки и система образования Запада способны обеспечить развитие производительных сил в России. Отсюда его симпатии к «немецкой» партии в академии, а также попытки отмежеваться от реакционной позиции славянофильства [26, 34, 36].

Н. И. Пирогов принадлежал к большинству естествоиспытателей с неосознанным убеждением в объективной реальности внешнего мира, отражаемой сознанием. Стихийность естественно-научного материализма подчеркивалась тем, что себя он не причислял к материалистам. В «Дневнике» есть запись: «Я должен привести себя в ясность — насколько я материалист; эта кличка мне не по нутру... Но что за дело до клички? Главное сделать для себя ясным свое мировоззрение» [27]. Здесь же мы находим ряд высказываний, направленных против «грубого» материализма, связанного, по его мнению, с недостаточным знанием природы материи. При этом нужно иметь в виду, что философский материализм отождествлялся им с вульгарным («чистокровным») материализмом Л. Бюхнера, К. Фогта и Я. Молешотта, который не мог удовлетворить его мировоззренческие запросы.

Для естествоиспытателей XIX века характерным было отрицательное отношение к любым философским системам и попытки строить общие выводы на основе фактов и законов естественно-научных исследований. Это объяснялось, с одной стороны, ограниченностью и метафизичностью их стихийного материализма, а с другой — негативным отношением к вульгарному материализму. «Кто пережил уже кое-что на своем веку, — писал Н. И. Пирогов, — тот вспомнит, с каким пренебрежением относились в 20—30-х годах нашего столетия гегельянцы и натурфилософы к скромным и при-

ниженным (в то время) эмпирикам, платящим теперь, в свою очередь прежним мудрецам той же монетой. Всего вернее и надежнее было бы остановиться на позитивизме...» [27].

«Я один из тех, — далее отмечал Н. И. Пирогов, — которые еще в конце 20-х годов... уже почуяли веяние времени и с жаром предавались эмпирическому направлению науки, несмотря на то, что вокруг них еще простирались дебри натуральной и гегелевской философии. Прослужив верой и правдой этому (тогда еще новому) направлению моей науки с лишком 50 лет, я убедился, однако же, что для человека с моим складом ума невозможно оставаться по всем занимающим меня вопросам жизни в одном направлении или, другими словами, сделаться позитивистом и сказать себе: «Стоять! Ни шагу далее!» [27].

Николай Иванович с самого начала своей научной деятельности отмежевался от натурфилософской трактовки проблем биологии и медицины и встал на путь опытного раскрытия сути явлений, происходящих в организме. Уже тогда он ясно представлял, что развитие научного знания связано с выявлением сущности «того, что есть», как писал французский физиолог Ф. Мажанди (1783—1855), а не с конструированием априорных спекулятивных «теорий», лишенных фактического подтверждения [25]. Распространение эмпирических тенденций в медицине XIX века являлось следствием конфликта между господствовавшей идеалистической философией, пытавшейся навязать естествознанию априорные «законы», и успехами экспериментальных исследований, опровергавших спекулятивные построения натурфилософии и других идеалистических систем. А. И. Герцен в «Письмах об изучении природы» так охарактеризовал эмпиризм: «Эмпирия, довлеющая себе вне философии, — сборник, лексикон, инвентарий, или, если это не так, она не верна себе» [37].

Пирогов-экспериментатор применял научный анализ опытных данных и оценивал их без всякой предвзятости и стремления уложить в априорные теоретические построения. Так, изучая патогенез газовой эмболии, он неоднократно возвращался к этому вопросу, уточняя и дополняя результаты исследований новыми фактами, полученными в процессе клинических наблюдений.

Николай Иванович вспоминал: «... самый отчаянный эмпиризм, не признающий, не желающий знать ничего, кроме фактов и чувственных впечатлений, в конце концов, руководится отвлечением, т. е. мыслью... одни чувственные впечатления без сознательной руководящей мысли пригодны разве для одного эмпирика-эпикурейца, но никак не эмпирика-наблюдателя. Вообще, — продолжал он, — мне кажется слишком школьным и тот анализ нашего мышления, которым мы обыкновенно руководствуемся... без ощущения немислимо мышление, без внимательности и без памяти ощущаемое было бы одним эфемерным и бесследным возбуждением и без фантазии не может обойтись и самый точный математический прием мышления» [27].

Характерным для Н. И. Пирогова было уважение к факту: «Вся связь общества, все влияние одного по-



коления на другое и одной среды на другую основано на уважении к фактической стороне жизни». И далее: «Факт, вовсе не так поворотлив, как язык, а дознанный факт так не поворотлив, что он всегда был камнем преткновения умозрений» [27]. Отсюда понятна его оценка таких фактических наук, как анатомия и физиология: «Пока анатомия и физиология не будут иметь в наших школах дельных представителей, до тех пор нам нечего надеяться на прогресс ни в медицине, ни в естественных науках» [27].

Собранные факты требуют анализа и синтеза. Н. И. Пирогов подвергает анализу факты и, исполненный глубочайших сомнений, ищет ответа в статистике. «В такой науке, как хирургия, нет более верного средства для суждения в значительности той или другой болезни и о пользе того или другого способа лечения, как статистика, но такая, которая составлена из результатов наблюдений, сделанных в массе, верным значением местности, различных внешних условий и, сколько можно, индивидуальности — конституции больного. Она важна потому, что, заменяя цифрой понятия о частоте, редко, иногда, дает более точные понятия о натуре болезни и о действии употребленных им средств. Вот почему, сделавшись с годами более недоверчивым как к собственным, так и к чужим успехам, я принялся считать» [27]. И в то же время он критикует статистический метод: «... я не верю той статистике успехов и неудач каждой операции, которая основана на разборе случаев, рассеянных в различных сборниках хирургии». Модель этого высказывания актуальна и в настоящее время [27].

Точность наблюдения предполагает критическое отношение к результатам исследований. Это — еще одна особенность научного творчества Н. И. Пирогова. Начиная с «Анналов» Дерптской клиники, Николай Иванович выступает как наблюдатель исключительной силы: описание симптомов, клинического течения болезней поразительно точны и честны. В основу наблюдения он кладет ответственность перед пациентами, коллегами и учениками. Самокритика — замечательная особенность Пирогова-ученого и врача. Наиболее ярко об этом он высказался в «Анналах»: «... торопитесь открыто сознаться Вашим товарищам в ошибках и при всех обстоятельствах старайтесь понять механизм ошибок. Я сознаюсь, что это лабиринт, в котором предвзятость, тщеславие, невежество закрывают путь».

Наряду с признанием роли и значения фактов в науке мы находим у Н. И. Пирогова указания на важность методологии в научных исследованиях. Здесь он являлся последователем И. Мюллера, которого высоко ценил. Вот характеристика, данная Николаем Ивановичем известному естествоиспытателю: «Всех больше германская наука одолжена без сомнения Иоганну Мюллеру... Он был последним из физиологов, в обширном значении, вместив в одном себе все стороны науки, и мыслитель, и натуралист, и анатом, и физик-экспериментатор; и факт и отвлечение нашли в нем своего представителя» [27].

Во втором «Письме из Гейдельберга» (1863) Н. И. Пирогов писал по поводу занятий молодых русских ученых за границей: «... при специальных занятиях метод и направление вот главное... Не отыскав верного метода, не найдя направления, потеряешь множество времени и сам растеряешься». И далее: «Одни чувственные впечатления без сознательной руководящей мысли пригодны разве для одного эмпирика-эпикурейца, но никак не эмпирика-наблюдателя и исследователя» [38]. В этих утверждениях просматриваются важные и для нашего времени мысли, которые получили завершение в чеканной формулировке: «Материал без метода слеп, метод без материала пуст».

Но метод прилагается к фактам, а факты нужно наблюдать, и наблюдать точно и правдиво. Если приложить эти требования к исследованиям Николая Ивановича, мы найдем яркие иллюстрации. Он ищет метод эффективной хирургической деятельности в изучении топографии органов и постоянно возвращается к важности метода — безопасно и уверенно оперировать может только тот, кто со скальпелем в руках тщательно изучил расположение и взаимную связь органов, сосудов и фасций. Особенно ярко поиск метода обнаруживается в сочинении «Анатомия описательная, физиологическая, хирургическая и патологическая». В то же время он широко пользуется вивисекцией и, таким образом, кладет начало экспериментальной хирургии. И в этой области он был основателем нового метода.

Важной особенностью Н. И. Пирогова было исследование изучаемого процесса в эволюционном аспекте. Так, изучение последствий перевязки брюшной аорты, перерезки ахиллова сухожилия, патогенеза газовой эмболии, контузионно-коммоционного синдрома, обезболивания он проводил на животных различного вида и возраста (кошки, собаки, телята, овцы, бараны), фактически являясь пионером эволюционного метода исследования в хирургии.

Обладая широким биологическим кругозором, рассматривая организм в его развитии с позиции эволюционного учения, Н. И. Пирогов стремился выяснить взаимосвязь и переход физиологического в патологическое и наоборот. Например, травматический отек, возникающий сразу после повреждения ткани, рассматривался им как нормальная местная реакция травмированной ткани. Однако в зависимости от условий он может либо прекратиться, либо перерасти в патологический процесс. Подобным образом он анализировал воспаление. Изучая нагноение ран, Николай Иванович пришел к выводу, что, достигая определенного уровня, из физиологического этот процесс может превратиться в патологическое состояние.

Главное в мировоззрении — это решение основного вопроса философии: об отношении мышления — к бытию, сознания — к материи. Как решался основной вопрос философии Н. И. Пироговым? Говоря о психической деятельности человека, в частности о природе мышления, ощущений, воображения, памяти и других актов психической деятельности, он считал: «Всякий факт должен быть произведением внешних на нас дей-

ствующих впечатлений и наших чувственных ощущений». Николай Иванович подчеркивал значение, которое играет речь, слово, оперирование общими понятиями в мышлении. «Я полагаю, — подчеркивал он, — что мозг есть исключительный орган индивидуального сознания; мышление же наше зависит от мозга настолько, насколько он есть орган слова и ощущений, приносимых различными органами» [27].

«В процессе мышления, — считает ученый, — принимают участие: 1) способность сознательная и незнательная — ощущать и воспринимать впечатления (*perception*); 2) сознание этих впечатлений, хотя и не всегда, так как при бессознательных ощущениях можно мыслить бессознательно; 3) способность удерживать впечатления (память, также не всегда сознательная); 4) способность (которую я бы назвал понятливостью) сочетать, ассоциировать, группировать в известном порядке задержанные памятью ощущения и составлять из них понятия; а для этого, в свою очередь, необходимо еще и 5) *conditio sine qua non* (необходимое условие): мышление — способность означать знаками или перемещать в фонетические и мимические знаки (членораздельные звуки и слова) ощущаемые впечатления, передающие их в этом новом виде и памяти...; 6) напоследок венец в процессе нашего мышления составляют стремление и способность его различать причину и следствия, цель и средства (законы причинности и целесообразности), находить связь между ними, предполагать в каждом действии цель и стремление к ее достижению, словом, стремление и способность к творчеству, и все это в процессе нашего мышления соединено с чувством свободы, воли и произвола» [27].

Признавая внешнюю среду первоисточником всех психических актов, Николай Иванович отмечал: «Все, обнаруживаемое в нас бытием, обнаруживается посредством ощущений, т. е. посредством связи с внешним миром». И далее: «Я узнаю каждый предмет только по произведенному на меня им впечатлению и ощущению. А ощущение без моего Я для меня невысказимо. Между тем для меня остается несомненным, что каждый исследованный мною предмет может и будет существовать и без меня» [27].

При решении основного вопроса философии Н. И. Пирогов исходил из признания материального мира, существования его независимо от сознания, из первичности материи и вторичности сознания. Он различал два рода ощущений, поступающих в мозг как орган мышления. Одни связывал с раздражениями, возникающими во внешней среде и воспринимаемыми органами чувств, другие — с раздражениями, возникающими во внутренних органах.

«Наш внутренний быт, — писал Николай Иванович, — составлен весь из постоянных, сознательно и бессознательно для нас беспрестанно колеблющихся и волнующих нас ощущений, приносимых к нам извне и изнутри нас. С самого начала нашего бытия и до конца жизни все органы и ткани приносят к нам и удерживают в нас целую массу ощущений, получая впечатле-

ния то извне, то из собственного своего существа. Мы не ощущаем наших органов; мы, смотря на предмет, не думаем о глазе; никто в нормальном состоянии ничего не знает о своей печени и даже о беспрестанно движущемся сердце; но ни один орган не может не приносить от себя ощущений в общий организм, составленный из этих органов. Ни один орган, как часть целого, не может не напоминать беспрестанно о своем присутствии этому целому» [27].

Из этого следует, что он стоял на позиции материалистического сенсуализма и рассматривал ощущения как отражение объективной реальности, как образы объективного мира, развивая взгляды своего учителя Е. О. Мухина о физиологических механизмах раздражения, воздействующего на организм [4, 15].

В понимании процессов мышления Н. И. Пирогов значительно превосходил современных ему представителей вульгарного материализма. Он рассматривал организм в единстве физического и психического и выступал против попыток строгой локализации психических функций. «Самая способность ощущения, — отмечал ученый, — некоторыми физиологами посаженная в зрительные бугры мозга, еще подразделяется и локализуется на несколько других категорий; так, зрительное ощущение должно иметь отдельное место в мозгу от ощущения слухового и т. п., и, весьма вероятно, что различные ощущения, приносимые внешними чувствами, сосредоточиваются в различных порциях мозга. Но то, что в нас ощущает, то ощущающее начало есть нечто нераздельное целое». Он пишет, что мышление «есть коллективная способность и поэтому должно быть функцией различных частей и различных гистологических элементов мозга» [27].

Николай Иванович анализировал организм в общности с условиями его существования и считал, что автоматическая деятельность нервных центров по своей сущности есть функция рефлекторная, связанная с воздействием внешней среды. Он разделял концепцию И. М. Сеченова, который указывал, что «и в категории «автоматической деятельности» центры действуют не иначе, как под воздействием извне...» [27]. Как и автор «Рефлексов головного мозга», он пытался «представить себе наш субъективный мир чисто физиологически», с позиции материалистического детерминизма [39, 40].

Фактически еще в конце 70-х годов XIX века Н. И. Пирогов ставил задачу объективного изучения процессов высшей нервной деятельности и был чужд всякого рода агностицизма. Он твердо верил в прогресс научного знания, шаг за шагом раскрывающего закономерности развития природы, — и это во время, когда среди ученых Западной Европы культивировалась идея предельности и исчерпаемости научного знания, конечным выражением которой был финальный тезис речи «О границах познания» Э. Дюбуа-Реймона: «... к *ignoramus* (мы не знаем) следует добавить *ignorabimus* (мы не будем знать)» [41].

Всей своей деятельностью Н. И. Пирогов отвергал метафизическую предпосылку о неизменности челове-

ческого знания. Фактически он рассматривал процесс познания действительности как исторический процесс движения от незнания к знанию. «Мы не относимся к истине, — писал Николай Иванович, — как к чему-то внешнему и не открываем ее как клад, зарытый в землю. И истина, и сомнение в истине, и заблуждение заключаются в том же самом процессе, которым наше Я ищет внести и себя и все другое в сферу своего самосознания».

Рассматривая сознание как отражение объективной реальности, ученый с материалистических позиций решал и вторую сторону основного вопроса философии — возможность научного познания объективной действительности, в частности объективного постижения процессов жизнедеятельности человека и закономерностей его мышления. Причем в основе процесса познания, по его мнению, должны лежать данные, полученные в эксперименте и при клиническом исследовании. Он полагал, что «никакая философия не докажет так хорошо необходимой для всех наук связи, как специальная разработка одной части какой ни на есть науки» [27].

Научное творчество Н. И. Пирогова, развивавшееся на основе естественно-научного материализма, содержало элементы диалектики в сочетании с отдельными идеалистическими воззрениями. В экспериментальных исследованиях (диссертация, работы по обезболиванию, патологической анатомии и др.) им применялся эволюционный метод. Причинные связи процессов и явлений раскрывались в зависимости от конкретных условий их возникновения и развития. Он выступал против мистики и интуитивизма за подлинно научное познание объективной действительности.

Важнейшей особенностью естественно-научного материализма великого ученого был широкий биологический подход к изучению патологических процессов и понимание организма человека как целостной, функционально взаимосвязанной системы, находящейся во взаимодействии с окружающей средой. Однако в материалистических воззрениях Н. И. Пирогова были и существенные недостатки. Ограниченность естественно-научного материализма проявлялась в отрицании определенного философского метода в процессе исследования, а также в созерцательном подходе к процессу познания как результату одностороннего воздействия природы на познающий субъект. Истина есть процесс, который не сводится к простому копированию реальности. Диалектический путь познания объективной реальности лежит от простого созерцания к абстрактному мышлению, а от него к практике.

Понимание процесса познания как активного процесса, связанного с изменением окружающего мира и активной ролью мышления, было недоступно естественно-научным материалистам в силу ограниченности их воззрений [12, 35]. Поэтому Н. И. Пирогов оказался не в состоянии правильно решить один из важнейших научных и мировоззренческих вопросов — о соотношении органической и неорганической материи. Он понимал — одно лишь механическое движение ато-

мов не может породить ощущения и мыслительные способности человека. «Логика» механицизма и метафизичности «вынудила» его признать существование особого вида атомов (органических), якобы наделенных наивысшими проявлениями живых существ.

Оказавшись бессильным решить вопрос о происхождении сознания в рамках метафизического материализма и признав существование «особого» рода атомов, Николай Иванович делает шаг в сторону теологии — признает существование «вечного разума», якобы наделившего данные атомы мыслительными способностями. Однако даже здесь Пирогов-материалист не сдает полностью своих позиций Пирогову-теологу. В «Дневнике» он так описывает свою мировоззренческую борьбу: «Я все толкую о моем мировоззрении, о мировом уме, о мировой мысли. Да где же головной мозг? Мысль без мозга, без слов! Разве это не абсурд в устах врача?» [27].

Он не видел способа «помирить чистый эмпиризм с существованием силы вне материи, мысли вне мозга, жизненного начала вне органических тел» — и раздраженно сетовал, что «... и до сих пор, на старости, ум разъедает по временам оплот веры». Как и большинство естествоиспытателей, он имел стихийное, неосознанное убеждение в объективной реальности внешнего мира, отражаемого сознанием.

В «Дневнике» наряду с глубокими аналитическими суждениями о процессе мышления, подтвержденными в последующем исследованиями по физиологии высшей нервной деятельности человека, содержатся высказывания пантеистического характера, рассматривающие «...ум наш... как проявление высшего мирового ума». В связи с этим сделано немало упреков жене ученого — Александре Антоновне, она-де дурно влияла на мужа, и под ее влиянием он обратился к религии и мистицизму. К женам великих людей часто относятся предвзято. Потомки убеждены, что они недостойны великих супругов, хотя сами мужья нередко придерживались противоположного мнения. Об Александре Антоновне Пироговой сказано много недобрых слов. Однако она — единственная женщина, которая по-настоящему любила Николая Ивановича и составила его счастье [4, 30, 32].

Н. И. Пирогов не принадлежал к людям, которые легко меняют мировоззрение под чьим бы то ни было влиянием. Вначале он интересовался только научными вопросами — в их решении был и до конца своих дней остался материалистом. Тут он доверял только опыту. Позже появился интерес к моральным и общественным проблемам. До их материалистического понимания Николай Иванович не дошел и его нельзя винить за это. Пирогов-хирург творил чудеса целебным ножом и при этом утверждал — все предопределено заранее; «разнимал трупы», изучал механику человеческого бытия — и размышлял о бессмертии души; принял дарвинизм — и не расстался с мыслью о «разумном начале» жизни. Все это в совокупности и было мировоззрением ученого Пирогова. Потому что он был не только сыном Ивана Ивановича и Елизаветы Ива-

новны Пироговых, но и сыном своего времени. Мироззрение, будучи отражением уровня научных знаний, достигнутых в определенный период времени, является категорией исторической [25].

В конце жизни автор «Дневника» писал, что не думает, «что кому-нибудь из мыслящих людей удалось в течение целой жизни руководствоваться одним и тем же мироззрением». И далее: «Рассматривая мою жизнь, я опишу несколько мироззрений, которым я следовал, останавливаясь на них более или менее продолжительное время». В годы расцвета научной и врачебной деятельности он стоял на позиции естественнонаучного материализма. В конце жизни у него появились высказывания идеалистического характера.

Необоснованность и противоречивость этих высказываний, соседствующих в «Дневнике» с материалистической трактовкой научных проблем, Николай Иванович и сам отчетливо понимал. Его мнение о загробной жизни и «верховной творческой воле» связано с обстоятельствами последнего периода жизни. Было бы грубой ошибкой на основании отдельных высказываний, содержащихся в «Дневнике», написанном во время болезни, тяжелого психического состояния, в период вынужденной изоляции от общественной деятельности зачислять великого ученого в разряд идеалистов. Эволюция мироззрения Н. И. Пирогова — сложное явление, требующее специального рассмотрения.

Изменение во взглядах ученых на вопросы теории познания в течение жизни не является исключительным явлением. Известно много примеров, когда мироззрение, разделяемое в молодости, менялось на противоположное в зрелом возрасте и в старости. При этом трансформация происходит, как правило, от прогрессивного к регрессивному [11, 41].

В качестве подобных примеров в естествознании можно сослаться на смену философских принципов у таких выдающихся ученых, как К. Бэр (1792—1876), Р. Вирхов (1821—1902), Э. Дюбуа-Реймон (1818—1896), Э. Геккель (1834—1919) и др. Из области художественного творчества к этому перечню можно добавить Н. В. Гоголя (от «Ревизора» и «Мертвых душ» до «Выбранных мест из переписки с друзьями»), Ф. М. Достоевского, разделявшего в молодости революционные взгляды, но затем вставшего на позицию монархизма и «смирения», Л. Н. Толстого, пришедшего в конце творческого пути к «непротивлению злу насилием» и «любви к врагам». Хорошо известны случаи ренегатства среди политических деятелей. Какую бы сферу деятельности человека мы не взяли — научную, художественную, политическую — отмеченное отступление с позиций, разделяемых в молодом возрасте, сопровождалось сдвигом мироззрения в область идеализма, теологии и мистицизма и никогда наоборот [11, 42].

Как объяснить это явление? Немецкий биолог-эволюционист Э. Геккель делает это следующим образом: «В молодости все эти смелые и талантливые естествоиспытатели охватывали всю область биологического исследования с широкой точки зрения и ревностно стремились к единой естественной основе познания;

на старости лет они убеждались в том, что эта единичная основа не вполне достижима и вследствие этого совершенно от нее отказывались... В оправдание таких психологических метаморфоз они, конечно, могут сказать, что в молодости они не могли обозреть все трудности великой задачи, неправильно судили об истинных целях науки и лишь с появлением зрелых взглядов старости и умудренные значительным опытом, познали свои заблуждения и нашли верный путь к источнику истины. Но ведь можно утверждать и обратное, а именно, что эти великие мужи науки приступали в молодые годы к своей трудной задаче с большей независимостью и смелостью, что в то время взгляд их был более свободен и сила суждения чище» [43].

Вольтер объяснял скепсис, развивающийся во взглядах человека к старости, умудренностью последнего на склоне лет: «... с тех пор я гораздо больше прочел, гораздо больше размышлял и, расширив, таким образом, свое образование, увереннее могу заявить, что ничего не знаю» [44]. Однако такое объяснение «возрастного» изменения мироззрения в сторону консерватизма и мистицизма не может удовлетворить хотя бы потому, что подобные смещения не являются правилом. В одно время с упомянутыми учеными и писателями жили и такие, кто с твердостью пронес свои убеждения на протяжении всей жизни, несмотря на болезни, глубокую старость и другие обстоятельства, отрицательно влияющие на творческую активность (А. И. Герцен, А. П. Чехов, К. А. Тимирязев, И. М. Сеченов, И. П. Павлов и др.). А. И. Герцен писал, что «ничего не может быть более удалено от твердых и закостенелых истин, как действительное мироззрение; оно текуче, тягуче, оно колеблется как вода в море, — но кто сдвинет подвижное море?» [31].

Подобные примеры свидетельствуют о том, что определяющим фактором стабильности мироззрения являются, по-видимому, личные качества человека: твердость духа, непреклонная уверенность в правоте своих взглядов и решимость отстаивать их при любых обстоятельствах. Возрастная эволюция мироззрения представляет большой интерес и подлежит дальнейшему изучению в связи с воздействием биологических и социальных факторов.

Судя по воспоминаниям Н. И. Пирогова, смена мироззрения у него происходила от материалистического в молодости до признания на склоне лет мирового разума, воплощенного в мозге человека. Однако «Дневник» одинокого, тяжелобольного ученого, содержащий ряд противоречивых высказываний по основным вопросам теории познания и отражающий известную эволюцию философских и общественно-политических взглядов Николая Ивановича, не может служить единственным критерием для суждения о его миропонимании. «Дневник старого врача» — это не дневник Пирогова — реформатора в науке, прогрессивного общественного деятеля. «Дневник» можно рассматривать только как человеческий документ, характеризующий изменения в мироззрении Николая Ивановича последних лет его жизни, обреченного на прозябание в

деревенской глуши, отстраненного от активной научной и общественной деятельности. Это исповедь человека, находившегося в мещанско-обывательском окружении своих близких, порвавшего не по своей вине с прогрессивными кругами русского общества, не чувствующего биения общественно-политического пульса эпохи и в силу этого не имевшего возможности правильно понимать и оценивать происходящие события. Если «Дневник» и содержит изложение философского *credo* Н. И. Пирогова, то лишь последнего периода жизни и не дает исчерпывающего изложения его философских взглядов.

Не отдельные идеалистические высказывания о «беспредельном и вечном разуме» и некоторые ошибочные размышления по вопросам гносеологии характеризуют мировоззрение великого ученого. Совершенно неправильной является точка зрения о том, что в «Дневнике» он выступает законченным идеалистом. Наоборот, внимательное прочтение страниц «Дневника», посвященных изложению миропонимания Николая Ивановича и анализу основных физиологических закономерностей жизненных процессов (для чего собственно и писался «Дневник»), показывает, что в решении проблем теоретической и клинической медицины он до конца своих дней стоял на позиции естественно-научного материализма. Однако, несмотря на ограниченность его взглядов, не дойдя до раскрытия диалектики общих закономерностей развития материи и сознания, он стоял на голову выше современных ему представителей вулгарного материализма. Н. И. Пирогов — гордость мировой медицины, один из гениальных ее творцов и в то же время — крупнейший представитель материалистического направления в отечественной медицине.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бехтерев В. М. Н. И. Пирогов как научный и общественный деятель.— СПб., 1910.
2. Каптерев Н. // Журн. мин-ва народ. просв.— 1915.— Ч. 9.— С. 51—101.
3. Песковский Н. // *Вопр. философии и психологии*.— 1893.— № 16.— С. 1—24.
4. Порудоминский В. И. Пирогов.— М., 1965.
5. Штрайх С. Я. Н. И. Пирогов.— М., 1949.
6. Энгельгардт Н. // *Новое время*.— 1899.— № 8529. [Газ.]
7. Позняков Л. Н. // *Сов. хирургия*.— 1932.— Вып. 1—2.— С. 3—18.
8. Разумовский В. И. Н. И. Пирогов как научный деятель и профессор хирургии.— СПб., 1910.
9. *История медицины* / Под ред. Б. Д. Петрова.— М., 1954.— Т. I.
10. Менье Л. *История медицины*.— М., 1926.
11. Саркисов Д. С. *Очерки истории общей патологии*.— М., 1993.
12. Царегородцев Г. И. *Диалектический материализм и медицина*.— М., 1966.
13. Ломоносов М. В. *Избранные философские произведения*.— М., 1950.
14. Дядьковский И. Е. *Избранные сочинения*.— М., 1958.
15. Зубов В. П. *Историография естественных наук в России*.— М., 1956.
16. Каменский З. А. *Философские идеи русского Просвещения*.— М., 1971.
17. Козаченко В. И., Петленко В. П. *История философии и медицина*.— СПб., 1994.
18. Фишер Б. *Витализм и патология*.— М., 1926.
19. Иваницкая К. П. // *Клин. мед.*— 1963.— № 3.— С. 145—147.
20. Кант И. *Критика чистого разума*.— М., 1994.
21. Шеллинг Ф. В. Й. *Сочинения в 2 Т.*— М., 1987.
22. Веселовский К. С. // *Русская старина*.— 1901.— № 1.— С. 6—19.
23. *Философский энциклопедический словарь*.— М., 1983.
24. Фишер К. *История новой философии*.— СПб., 1905.— Т. VII.
25. Хазанов А. Н. *Естественно-научные взгляды Н. И. Пирогова*.— Рига, 1986.
26. Петров Б. Д. Мемуары Н. И. Пирогова «Вопросы жизни. Дневник старого врача».— В кн.: Н. И. Пирогов. *Собрание сочинений в 8 т.*— М., 1962.— Т. VIII.— С. 395—403.
27. Пирогов Н. И. *Собрание сочинений в 8 Т.*— М., 1962.— Т. VIII.
28. Геселевич А. М. *Научное, литературное и эпистолярное наследие Н. И. Пирогова*.— М., 1956.
29. Руфанов И. Г., Геселевич А. М. // *Клин. мед.*— 1960.— № 11.— С. 6—12.
30. Штрайх С. Я. // *Русская старина*.— 1917.— № 1.— С. 44.
31. Герцен А. И. *Сочинения в 2 Т.*— М., 1985.— Т. II.
32. Бурденко Н. Н. // *Хирургия*.— 1937.— № 2.— С. 3—16.
33. Гегель Г. В. Ф. *Энциклопедия философских наук в 2 Т.*— М., 1974—1975.
34. Якобсон С. А. Н. И. Пирогов и зарубежная медицинская наука.— М., 1955.
35. Иванов С. Г., Хромов Б. М. *Мировоззрение и научные взгляды Н. И. Пирогова*.— Л., 1964.
36. Георгиевский А. С. *Деятельность Н. И. Пирогова в Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии*.— Л., 1960.
37. Герцен А. И. *Сочинения в 2 Т.*— М., 1985.— Т. I.
38. Пирогов Н. И. *Письма из Гейдельберга*.— СПб., 1910.
39. Сеченов И. М., Павлов И. П., Введенский Н. Е. *Физиология нервной системы*.— М., 1952.— Т. I.
40. Сеченов И. М. *Рефлексы головного мозга*.— М., 1952.
41. ДюБуа-Реймон Э. *О границах познания природы*.— М., 1901.
42. Оствальд В. *Великие люди*.— СПб., 1910.
43. Геккель Э. *Мировые загадки*.— М., 1902.
44. Вольтер. *Эстетика. Статьи. Письма. Рассуждения*.— М., 1974.

Поступила 12.01.10.

## N. I. PIROGOV'S NATURAL AND SCIENTIFIC MATERIALISM

Yu. K. Abaev

The article is devoted to the ideologies, philosophic, natural and scientific views of a great Russian scientist and physician N. I. Pirogov. Their significance for the medicine theoretical basis has been assessed.

**Key words:** N. I. Pirogov, ideologies, philosophy.



## ЕЛЕНА АЛЕКСЕЕВНА ХОЛОДОВА (к 80-летию со дня рождения)



В июле эндокринологи Беларуси отметили юбилей известного ученого-эндокринолога, заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, доктора медицинских наук, профессора Е. А. Холодовой. Е. А. Холодова родилась 6 июля 1930 г. в Екатеринбурге в семье служащих. В 1955 г. с отличием окончила Свердловский медицинский институт, 10 лет работала участковым терапевтом и врачом терапевтического отделения Челябинской областной больницы. За это время она подготовила и защитила кандидатскую диссертацию. В 1965 г. была приглашена в Челябинский медицинский институт на кафедру факультетской терапии (с должности ассистента «выросла» до заведующего курсом эндокринологии). В 1980 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Разработка и обоснование скринирующей программы для диагностики поражений сердца и сосудов нижних конечностей у больных сахарным диабетом», признанную Президиумом ВАС СССР лучшей работой года. В 1982 г. Е. А. Холодовой присвоено звание профессора.

В 1984 г. Елена Алексеевна возглавила кафедру эндокринологии Белорусского института усовершенствования врачей (ныне Белорусская медицинская академия последипломного образования) и руководила до 1998 г., одновременно являлась главным внештатным эндокринологом Минздрава Республики Беларусь. С этого момента Е. А. Холодова — бессменный лидер белорусской эндокринологии. С 1998 по 2005 г. — профессор кафедры эндокринологии БелМАПО. С 2005 по 2008 г. — главный научный сотрудник ЦНИЛ БелМАПО. С 2008 г. по настоящее время является главным научным сотрудником ЦНИЛ БГМУ.

Е. А. Холодова является основателем научно-практической школы эндокринологов в республике, разработала новое научно-прикладное направление, включающее поэтапное оказание специализированной

эндокринологической помощи, а также скринирующие программы диагностики различных заболеваний эндокринной системы на ранних доклинических стадиях. Кроме того, была создана сеть «Школ сахарного диабета», трехступенчатая система обучения «врач—средний медицинский работник—пациент».

Е. А. Холодова внесла существенный вклад в разработку проблем диабетологии. Разработала и внедрила «Программу первичной, вторичной и третичной профилактики сахарного диабета». ВОЗ высоко оценила достижения отечественных диабетологов, многоуровневую систему обучения больных сахарным диабетом методам самоконтроля в домашних условиях и рекомендовала ее для применения в Европейских странах. С 1993 г. является координатором международной программы по сахарному диабету при европейском Бюро ВОЗ. Елена Алексеевна — автор пособия для больных сахарным диабетом, методических рекомендаций для врачей по диагностике и лечению различных форм сахарного диабета и его осложнений, медико-социальной реабилитации. Разносторонние разработки в области диабетологии включают исследования, посвященные генетическим проблемам сахарного диабета, диагностике его осложнений, оптимизации лечения диабета 1-го и 2-го типов, его профилактики.

В сферу научных интересов профессора Е. А. Холодовой входит и патология щитовидной железы, в том числе йододефицитная и аутоиммунная. Важный вклад она внесла в оценку последствий катастрофы на ЧАЭС.

За создание отечественной школы эндокринологов и разработку новых научных направлений в области эндокринологии Е. А. Холодовой в 1999 г. присвоено звание «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь». Она является автором и соавтором более 250 научных работ, в том числе 12 монографий, 15 учебных пособий. Созданный по ее инициативе «Справочник по клинической эндокринологии» является настольной книгой эндокринологов не только в Республике Беларусь, но и в странах СНГ.

Е. А. Холодова вносит большой вклад в подготовку высококвалифицированных научных кадров. Под ее руководством подготовлено 4 докторские и 20 кандидатских диссертаций.

С 1985 по 2004 г. Елена Алексеевна возглавляла научное общество эндокринологов, которое в 1997 г. перерегистрировано в Белорусскую ассоциацию эндокринологов (БАЭ). Под руководством Е. А. Холодовой ассоциация в 2001 г. принята в качестве

коллективного члена Европейской федерации эндокринологических обществ и Международной федерации сахарного диабета, что позволяет белорусским специалистам получать необходимую информацию по оптимизации диагностики и лечения эндокринной патологии, публиковать результаты собственных исследований в международных изданиях. В настоящее время Елена Алексеевна является почетным председателем БАЭ, заместителем председателя неправительственной гуманитарной организации «Детский диабет», членом Международной федерации диабета, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации эндокринологов. Под руководством Е. А. Холодовой проходят республиканские конференции эндокринологов, областные семинары для эндокринологов и врачей смежных специальностей, выступления по радио и телевидению.

Елена Алексеевна постоянно участвует в работе консилиумов, экспертных советов по поводу сложных диагностических, экспертных и лечебных вопросов. Соблюдение принципа «No nocere!» — ее главный подход в лечебной работе.

С 1995 по 2004 г. Е. А. Холодова — член экспертного совета ВАК Республики Беларусь и создатель впервые разработанного отечественного паспорта специальности «Эндокринология», утвержденного Президиумом ВАК в 1998 г.

Елена Алексеевна участвует в подготовке и издании специализированных медицинских журналов, является членом редколлегии международного диабетического журнала «Diabetopogama» и «Diabetographia», российского журнала «Проблемы эндокринологии», республиканских журналов «Здравоохранение», «Медицинские новости».

Деятельность Е. А. Холодовой по заслугам оценена медицинской общественностью и правительством Беларуси. Она награждена медалью «Ветеран труда», почетным знаком «Заслуженный деятель науки», знаком «Отличнику здравоохранения» и многочисленными грамотами.

Профессор Е. А. Холодова пользуется огромным авторитетом среди специалистов в нашей стране и за рубежом, признательностью и уважением пациентов, любовью многочисленных учеников. Ее обаяние и уникальные человеческие качества вызывают восхищение.

*Сердечно поздравляя Елену Алексеевну Холодову, коллеги, многочисленные ученики и редакция журнала «Здравоохранение» желают счастья, доброго здоровья, творческих сил, энергии и новых научных свершений.*



## ВАСИЛИЙ ИВАНОВИЧ АВЕРИН (к 60-летию со дня рождения)



11 августа 2010 г. исполнилось 60 лет заведующему кафедрой детской хирургии Белорусского государственного медицинского университета, доктору медицинских наук, профессору Василию Ивановичу Аверину.

В. И. Аверин родился в Молодечно (Минская область). В 1969 г. окончил Молодечненское медицинское училище, в течение года работал фельдшером в Минском локомотивном депо. В 1970 г. призван в ряды Советской Армии. После демобилизации в 1973 г. поступил в Минский медицинский институт, который окончил в 1979 г. по специальности «лечебное дело». С 1980 по 1984 г. работал хирургом в Молодечненской городской детской больнице. Избранную специальность осваивал под руководством опытного хирурга М. К. Супешкова. Познавая тайны профессии, работая с полной отдачей днем и ночью, Василий Иванович сформировался как хирург, готовый брать на себя ответственность за жизнь больного на операционном столе. В 1984 г. перешел в Центр детской хирургии 1-й городской клинической больницы Минска, где в 1989—1990 гг. возглавлял отделение плановой хирургии.

Практическую работу в качестве хирурга В. И. Аверин сочетал с научными исследованиями. В 1990 г. он успешно защитил в Москве кандидатскую диссертацию на тему «Аутотрансплантация ткани селезенки при травматических ее повреждениях у детей» и в том же году избран по конкурсу на должность ассистента кафедры детской хирургии Минского государственного медицинского института. С 1996 г. Василий Иванович — доцент, с 2002 г. — заведующий кафедрой

детской хирургии, руководитель Центра детской хирургии. В 2004 г. назначен на должность внештатного главного детского хирурга Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Под руководством В. И. Аверина кафедра и клиника детской хирургии БГМУ получила импульс для дальнейшего развития. В научной деятельности он сосредоточил внимание на решении сложной проблемы лечения пациентов с экстремией мочевого пузыря. Данная работа завершилась успешной защитой докторской диссертации в 2007 г. Результаты научных исследований В. И. Аверина отражены более чем в 250 публикациях, в числе которых 2 монографии, 4 изобретения, 15 актов внедрения научных разработок в практику лечебных учреждений Беларуси. Под руководством Василия Ивановича защищено 2 кандидатские диссертации и 1 находится в стадии завершения. Профессор В. И. Аверин обладает высоким творческим потенциалом, широкими знаниями и необычайной работоспособностью. В любое время, днем и ночью, его можно встретить в клинике.

Сфера научно-практических интересов кафедры, возглавляемой Василием Ивановичем, разнообразна: хирургия пороков развития, торакальная, абдоминальная, видеоэндоскопическая, гнойно-септическая хирургия. Он собрал возле себя единомышленников, создал работоспособный коллектив, сотрудничающий с рядом медицинских учреждений России, Украины, Германии, США, Австрии. В. И. Аверин инициировал проведение в 2007 и 2010 гг. научно-практических конференций по детской хирургии в Беларуси с участием зарубежных коллег.

Педагогическая деятельность Василия Ивановича отличается высоким уровнем, четкой методической направленностью, профессионализмом, требовательностью к себе, преподавателям, врачам-стажерам, ординаторам и студентам. В должности руководителя кафедры внедрил инновационные технологии в учебный процесс: мультимедийное сопровождение лекций и практических занятий. Под его руководством разработаны две типовые программы по детской хирургии для студентов медицинских университетов.

Наряду с педагогической и научной деятельностью В. И. Аверин ведет большую лечебную работу, ежегодно выполняет более 250 наиболее сложных операций детям с различной патологией. В. И. Аверин — хирург высшей квалификационной категории. Василий Иванович неоднократно стажировался в клиниках Германии (Берлин, Зиген),

ему свойственен творческий подход к решению научных и практических задач, широкая эрудиция, добросовестность и принципиальность.

Профессор В. И. Аверин является членом экспертного совета ВАК по хирургии, членом редколлегии журналов «Новости хирургии» (Беларусь) и «Экспериментальная и клиническая хирургия» (Россия), специализированного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций при Белорусском государственном медицинском университете, членом правления Ассоциации хирургов Беларуси.

Общепризнаны высокие личные качества юбиляра: принципиальность, объективность, бескомпромиссность, скромность, уважительное и внимательное отношение к окружающим его людям. В обсуждении сложных клинических ситуаций Василий Иванович всегда проявляет корректность, так как полагает, что каждый имеет право на свою точку зрения.

Высокая принципиальность и требовательность, отзывчивость, постоянная готовность прийти на помощь снискали Василию Ивановичу уважение сотрудников университета, медицинской общественности, студентов и многочисленных пациентов. За достижения в практической и научной деятельности В. И. Аверин награжден знаком «Отличнику здравоохранения», почетными грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Белорусского государственного медицинского университета, являлся стипендиатом Президента Республики Беларусь.

Энергичный и целеустремленный Василий Иванович щедро делится знаниями с молодыми коллегами, часто повторяя: «Хирургия — это не специальность, это образ жизни». Он готов в любую минуту выехать на консультацию, помочь больному ребенку в любом уголке Беларуси. Как все талантливые люди, В. И. Аверин ничего не делает наполовину. Широта ума, сила воображения, доброжелательность, хорошее чувство юмора привлекают коллег, студентов, пациентов. Свой 60-летний юбилей Василий Иванович встречает в расцвете творческих сил с твердой убежденностью в реализации намеченных планов.

*Ректорат и коллектив кафедры детской хирургии Белорусского государственного медицинского университета сердечно поздравляют Василия Ивановича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия и успехов в научной и педагогической деятельности.*



## ПАМЯТИ АНАТОЛИЯ СЕРГЕЕВИЧА ЛЕОНТЮКА



8 сентября 2010 г. перестало биться сердце известного гистолога, лауреата Государственной премии Республики Беларусь, заслуженного работника образования Республики Беларусь, доктора медицинских наук, профессора кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Белорусского государственного медицинского университета Анатолия Сергеевича Леонтьюка.

Анатолий Сергеевич родился 5 апреля 1932 г. в селе Мариновка Доманевского района Одесской области. В 1949 г. сразу после окончания средней школы поступил на лечебный факультет Минского государственного медицинского института. С тех пор вся его трудовая и творческая жизнь связана с этим учебным заведением. Сам талантливый педагог, имевший множество своих учеников и приобщивший к науке не одно поколение врачей, Анатолий Сергеевич всегда чтит своих учителей — Д. М. Голуба, Ф. К. Горского, В. А. Бандарина, П. Я. Герке и многих других. С первого курса А. С. Леонтьюк работал в студенческом научном кружке при кафедре нормальной анатомии, а затем и на кафедре хирургии. Уже тогда студент-кружковец отличался исключительной целеустремленностью, умением и желанием работать.

В 1955 г. А. С. Леонтьюк с отличием закончил Минский мединститут и поступил в аспирантуру при кафедре анатомии. Аспирант, ассистент, доцент кафедры анатомии, с 1971 по 1997 г. заведующий кафедрой гистологии с эмбриологией и цитологией — таков карьерный рост Анатолия Сергеевича.

В 1958 г. состоялась защита кандидатской диссертации «Развитие, строение и связи межреберных нервов у человека», в 1973 г. он защитил докторскую диссертацию

на тему «Закономерности морфогенеза грудной клетки и ее иннервации у человека и животных».

Возглавив кафедру гистологии, А. С. Леонтьюк, совместно с сотрудниками и учениками, организовал и провел большую работу по созданию единой методической системы преподавания гистологии, эмбриологии и цитологии, обеспечению современного уровня преподавания. Он одним из первых в институте организовал компьютерный класс для обучения и контроля знаний студентов.

При формировании научного направления кафедры А. С. Леонтьюк старался сохранить традиции и развитие направления, заложенные Д. М. Голубом, П. Я. Герке, С. М. Миленковым. Была выполнена серия работ по изучению закономерностей эмбрионального морфогенеза органов и регулирующих систем (нервной, эндокринной, иммунной), использовался математический анализ организации биологических систем, а также количественные методы теории информации в морфологии, создана количественная морфология развивающегося организма, предпосылки для применения морфологических и морфометрических методов в трансплантологии.

Под руководством профессора А. С. Леонтьюка выполнены 2 докторские и 12 кандидатских диссертаций.

Благодаря неимоверной трудоспособности, завидной эрудиции, свободному ориентированию в достижениях отечественной и зарубежной науки А. С. Леонтьюк опубликовал около 850 научных работ, учебных и учебно-методических пособий, статей в «Белорусской энциклопедии», среди них 10 монографий, самыми значительными из которых являются: «Информационный анализ в морфологических исследованиях», 1981 (соавт. Л. А. Леонтьюк, А. И. Сыкало); «Необычная реакция на чужеродные ткани», 1992 (соавт. А. В. Шотт, С. И. Третьяк), атлас «Развитие сплетений спинномозговых нервов», 1982 (соавт. Д. М. Голуб, Г. М. Броницкая, А. И. Дойлидо), учебное пособие «Основы возрастной гистологии», 2000 (соавт. Б. А. Слукса), учебное пособие «Гистология в вопросах и ответах», 2000 (соавт. А. А. Артишевский, В. С. Гайдук, Б. А. Слукса).

Свою многогранную научную и педагогическую деятельность профессор А. С. Леонтьюк совмещал с активной общественной работой: на протяжении многих лет был председателем правления Минского НО АГЭ, членом правления ВНО АГЭ, членом координационного совета международной ассоциации морфологов СНГ, вице-президентом Белорусского НО АГЭ, заместителем председателя республикан-

ской учебно-методической комиссии по медико-биологическим дисциплинам МЗ Республики Беларусь, председателем номенклатурного комитета по морфологии МЗ Республики Беларусь, научным консультантом «Белорусской энциклопедии», членом экспертного совета ВАК Республики Беларусь, членом Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций. С 1998 г. Анатолий Сергеевич руководил студенческим научным обществом Белорусского государственного медицинского университета.

Многолетний добросовестный труд профессора А. С. Леонтьюка отмечен притворительскими наградами: лауреат Государственной премии Республики Беларусь по науке и технике (2004); заслуженный работник образования Республики Беларусь; орденом «Дружбы народов», медалью Я. Пуркинье университета г. Брно; знаком ЦК КК и КП СССР имени Н. И. Пирогова, почетными грамотами Совета Министров Республики Беларусь, Министерства здравоохранения и Министерства образования СССР, БССР, Республики Беларусь и другими наградами.

Не меньшей наградой для Анатолия Сергеевича было и уважение, которым он пользовался среди коллег, признательность его многочисленных учеников. Высокий научный авторитет, подлинная интеллигентность, широкая образованность, наконец, само обаяние его личности, умного, наблюдательного, обладавшего тонким юмором собеседника и доброжелательного человека не могли не притягивать к нему самых разных людей. Будучи руководителем кафедры, Анатолий Сергеевич сумел создать в коллективе доброжелательную и творческую атмосферу, воспитать в сотрудниках преданность общему делу, чувство гордости за общие успехи.

До последнего дня своей жизни Анатолий Сергеевич был полон творческих планов, посвящал себя и свой богатый научный и творческий потенциал развитию кафедры, передаче опыта молодежи. Его жизнь, преданность избранной профессии, увлеченность научной и преподавательской деятельностью — пример для подражания, маяк, указывающий, каким надлежит быть истинному педагогу, ученому, настоящему человеку.

*Ректорат Белорусского государственного медицинского университета, профессорско-преподавательский состав университета, коллектив кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии глубоко скорбят о кончине своего Друга и Учителя. Анатолий Сергеевич останется навсегда в нашей памяти.*