



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№8/2010

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)	ЛЫЗИКОВ А. Н. (Гомель)
ДЕЙКАЛО В. П. (Витебск)	ПИНЕВИЧ Д. Л. (Минск)
ДЕМИДЧИК Ю. Е. (Минск)	СИКОРСКИЙ А. В. (Минск)
ДЕРКАЧ Ю. Н. (Витебск)	СНЕЖИЦКИЙ В. А. (Гродно)
ЕПИФАНОВ И. В. (Гродно)	ХОДЖАЕВ В. А. (Минск)
ЛИПНИЦКИЙ И. Э. (Минск)	ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)
ЛОСИЦКИЙ И. Г. (Брест)	ШРУБОВ В. И. (Могилев)



Клиническая медицина

- Кундер Е. В.** Дезоксирибонуклеазная активность иммуноглобулинов при спондилоартропатиях 4
- Абаев Ю. К., Швед И. А., Клецкий С. К.** Клиническая оценка морфологических изменений при подостром и первично-хроническом остеомиелите у детей 9

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Филонов В. П., Щербинская И. П., Науменко Т. Е., Дудчик Н. В., Мараховская С. В., Кулеша З. В., Жевняк И. В.** Гигиенические проблемы урбанизации 14
- Шеина Т. В., Ильина Е. Г., Зацепин И. О., Хмель Р. Д., Гутковская Д. О.** Популяционный и клинко-генеалогический анализ редукционных пороков малоберцовой кости в Беларуси 18
- Ширко Д. И., Дорошевич В. И., Игнатъев В. В.** Использование показателей физиологических резервов организма для оценки статуса питания 21

Лекции и обзоры

- Голоенко И. М., Даниленко Н. Г., Копытов А. В., Синявская М. Г.** Генетические факторы предрасположенности к алкоголизму 25
- Михайлов А. Н., Лой А. В., Римашевский В. Б.** Рентгенологическая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 30
- Осмоловский А. Н., Бабенкова Л. В., Веремьев И. В.** Клиническая значимость и методы коррекции реперфузионных парасистолических желудочковых аритмий 34
- Максименя Г. Г., Мрочек Л. Н.** Применение антибактериальных препаратов в акушерской практике 41
- Беляева Л. М., Войтова Е. В., Микульчик Н. В.** Роль и место антигистаминных препаратов 1-го и 2-го поколения в педиатрической практике 50

Дискуссии

- Левин М. Д., Мендельсон Г., Троян В. В., Коршун З.** Роль сфинктеров двенадцатиперстной кишки в патогенезе синдрома верхней брыжеечной артерии 55

Обмен опытом

- Устинович Ю. А., Свирская О. Я.** Влияние сверхранней сурфактантной терапии на выживаемость недоношенных новорожденных 60
- Юшко Е. И., Жуковская С. В., Игнатъева Т. В., Линник А. И.** Оценка результатов тестикулярной биопсии и криоконсервации биоптата в программе лечения мужского бесплодия 63

История медицины

- Абаев Ю. К.** Жизнь, отданная хирургии (к 200-летию со дня рождения Н. И. Пирогова) 67

Юбилей

- Ларионов А. И., Красный С. А., Петрова С. А.** Республиканскому научно-практическому центру онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова — 50 лет 76

Clinical Medicine

- Kunder E. V.** Desoxyribonuclease activity of immunoglobulins under spondyloarthropathies
- Abayev Yu. K., Shved I. A., Kletsy S. K.** Clinical assessment of morphological changes under subacute and primary chronic osteomyelitis in children

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Filonov V. P., Shcherbinskaya I. P., Naumenko T. E., Dudchik N. V., Marakhovskaya S. V., Kulesha Z. V., Zhernyak I. V.** Hygienic problems of urbanization
- Sheina T. V., Iliyina E. G., Zatselin I. O., Khmel R. D., Gutkovskaya D. O.** Population and clinic-genealogic analysis of peroneal bone reduction defects in Republic of Belarus
- Shirko D. I., Doroshevich V. I., Ignatiev V. V.** Appliance of body physiological reserves variables for assessing nutritional status

Lectures and Reviews

- Goloenko I. M., Danilenko N. G., Kopytov A. V., Sinyavskaya M. G.** Genetic factors of alcohol abuse predisposition
- Mikhailov A. N., Loy A. V., Rimashevsky V. B.** Actual aspects of gastroesophageal disease X-ray diagnosis
- Osmolovsky A. N., Babenkova L. V., Veremiev I. V.** Clinical significance and methods for correcting reperfusion parasystolic ventricular arrhythmias
- Maximenya G. G., Mrochek L. N.** Appliance of antibacterial preparations in obstetrical practice
- Belyaeva L. M., Boitova E. V., Mikulchik N. V.** Antihistamine preparations of generations I and II role and place in pediatric practice

Discussions

- Levin M. D., Mendelson G., Troyan V. V., Korshun Z.** Duodenal functional sphincters role in superior mesenteric artery syndrome pathogenesis

Sharing Experience

- Ustsinovich Yu. A., Svirskaya O. Ya.** Superearly surfactant therapy influence on neonatal mortality
- Youshko E. I., Zhukovskaya S. V., Ignatieva T. V., Linnik A. I.** Estimation of results of testicular biopsy and cryopreservation of biopsy material in treatment of male infertility

History of Medicine

- Abayev Yu. K.** Life devoted to surgery (to 200th anniversary)

Anniversaries

- Larionov A. I., Krasny S. A., Petrova S. A.** N. N. Alexandrov's National Cancer Center of Belarus is 50

Вниманию авторов!

В связи с созданием интернет-сайта журнала "Здравоохранение" при направлении статьи в редакцию следует придерживаться правил, опубликованных в полном объеме во 2-м номере журнала за 2009 год.

В интернет-версии журнала будут представляться резюме на русском и английском языках. Полнотекстовый вариант журнала может появиться в интернете не ранее чем через 6 месяцев после выхода журнала в свет.

В связи с вышеизложенным обращаемся к авторам журнала с просьбой строго соблюдать правила подготовки резюме.

...4. Резюме печатается на отдельной странице, оно должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме должен быть не более 200—250 слов. На этой же странице помещаются "ключевые слова" (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

На отдельной странице представляется англоязычный вариант резюме.

Обращаем также внимание авторов на необходимость строго придерживаться правил публикации статей по пунктам 7, 8, 9 и 11.

...7. Цифровой материал, как правило, представляется в виде компактных таблиц, помещающихся в вертикальном направлении листа. Они должны иметь порядковый номер, название, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию.

8. Иллюстрации (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы и т. д.) в 2 экземплярах должны иметь порядковый номер, наименование, содержать объяснение всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений, сведения об увеличении и методе окраски или импрегнации материала. Данные рисунков не должны повторять данные таблиц. Качество иллюстраций должно обеспечивать их четкое воспроизведение, фотографии должны быть контрастными, черно-белыми, на глянцевого бумаже. На обороте каждой иллюстрации ставится порядковый номер, фамилия автора и пометка "верх".

9. Электронный вариант фотографий и рисунков должен быть выполнен в формате .jpg (показатель качества не ниже 8), .tif (без сжатия, 300 dpi), диаграмм и графиков — в формате .doc. Черно-белые полутонные изображения должны быть сохранены как grayscale. Носители: дискеты, CD-диски, флэш-карты.

11. Библиография (список литературы) печатается на отдельных листах через 1,5 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги; в) выходные данные (город, год). При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются 3 первых автора и добавляется "и др." (в иностранной литературе — "et al."). Помимо авторов следует указать редакторов или составителей. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы главы, название книги после двойного косяка и выходные данные.

© "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 27.07.2010.
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.
Физ. печ. л. 10,0+0,5 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.
Уч.-изд. л. 12,8. Тираж 2375 экз. Зак. 1776

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

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

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



Е. В. КУНДЕР

ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПРИ СПОНДИЛОАРТРОПАТИЯХ

Витебский государственный медицинский университет

Цель исследования. Определить дезоксирибонуклеазную активность поликлональных иммуноглобулинов класса G у пациентов со спондилоартропатиями.

Материал и методы. В исследовании участвовало 335 человек, в том числе 266 пациентов со спондилоартропатиями: 95 — с псориатическим артритом, 120 — с реактивным артритом, 51 — с анкилозирующим спондилитом. Контрольную группу составили 69 здоровых лиц.

Результаты. Установлено, что уровни и частота встречаемости дезоксирибонуклеазной активности иммуноглобулинов у пациентов со спондилоартропатиями достоверно превышают контрольные значения. Наибольшие уровни изученных видов абзимной активности по сравнению с другими вариантами спондилоартропатий отмечены у больных псориатическим артритом. Проанализированы корреляционные взаимоотношения между уровнями абзимной активности и некоторыми клиническими, лабораторными показателями и лечебными мероприятиями. Результаты исследования подтверждают патогенетическую роль абзимов при спондилоартропатиях.

Заключение. Установлено, что определение удельной дезоксирибонуклеазной активности иммуноглобулинов, а также дезоксирибонуклеазной активности в расчете на 1 мл сыворотки крови для дифференциальной диагностики спондилоартропатий соответствует критериям полезных диагностических тестов.

Ключевые слова: спондилоартропатии, иммуноглобулины, дезоксирибонуклеазная активность.

Термин «спондилоартропатии» (СПА) объединяет заболевания, характеризующиеся прогрессирующим воспалительным процессом с поражением осевого скелета и периферических суставов и имеющие некоторые общие этиопатогенетические и клинические признаки. Типичными представителями СПА являются псориатический артрит (ПА), реактивный артрит (РеА) и анкилозирующий спондилит (АС). На роль перспективного направления в изучении СПА может претендовать абзимоло-

гия, развитие которой открывает значительные возможности для исследования различных иммунологических изменений [2]. К настоящему времени доказано существование абзимов — антител и иммуноглобулинов (Ig), катализирующих большинство значимых биологических реакций. Примерами участия абзимов в патогенезе заболеваний являются аутоиммунные болезни, такие как бронхиальная астма (активность в отношении вазоактивного интестинального полипептида), аутоиммунный тиреоидит (антититиреоглобулиновая активность), рассеянный склероз (активность в отношении основного белка миелина) [5, 7—10]. Изучается роль абзимов при системной красной волчанке, ВИЧ-инфекции, лимфопролиферативных заболеваниях [2, 4].

В Витебском государственном медицинском университете впервые изучена каталитическая дезоксирибонуклеазная (ДНКазная) активность у больных СПА (ПА, РеА и АС) с целью уточнения патогенетической роли абзимов при данной патологии и изучения диагностических возможностей определения ДНКазной активности при различных вариантах СПА.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 335 человек, в том числе 266 пациентов со СПА (95 больных с ПА, 120 — с РеА и 51 — с АС). Контрольную группу составили 69 здоровых лиц — доноров Витебской областной станции переливания крови. Характеристика пациентов по полу и возрасту представлена в табл. 1.

Характеристика пациентов с ПА представлена в табл. 2.

Характеристика пациентов с РеА представлена в табл. 3.

Характеристика пациентов с АС представлена в табл. 4.

Постановку реакции ДНКазной активности осуществляли согласно собственной методике, апробированной на различных биологических моделях [2, 3]. ДНКазную активность IgG оценивали в расчете на 1 мг образца (удельная активность). Определяли также каталитическую активность IgG в расчете на 1 мл сыворотки крови путем умножения уровня удельной каталитической активности IgG на концентрацию IgG в сыворотке крови (в мг/мл).

Таблица 1

Характеристика пациентов по полу и возрасту

Пол и возраст	СПА	ПА	РеА	АС	Здоровые лица
Мужчины	168 (63%)	44 (46%)	73 (60,8%)	51 (100%)	44 (64%)
Женщины	98 (37%)	51 (54%)	47 (39,2%)	0	25 (36%)
Средний возраст, лет	40,37±8,85 (95%ДИ: 39,29—1,43)	42,82±8,18 (95%ДИ: 41,16—44,49)	37,82±9,04 (95%ДИ: 36,18—39,45)	42,0±9,01 (95%ДИ: 39,52—44,48)	41,06±10,94 (95%ДИ: 38,45—43,67)
Средний возраст мужчин, лет	39,56±8,97 (95%ДИ: 38,19—0,93)	41,57±8,80 (95%ДИ: 38,89—44,24)	36,97±9,04 (95%ДИ: 34,86—39,08)	42,0±9,01 (95%ДИ: 39,52—44,48)	42,20±8,63 (95%ДИ: 39,58—44,83)
Средний возраст женщин, лет	41,74±8,50 (95%ДИ: 40,04—3,44)	43,90±7,51 (95%ДИ: 1,78—46,01)	38,81±9,18 (95%ДИ: 36,11—41,5)	0	40,64±7,67 (95%ДИ: 37,47—43,81)

Таблица 2

Характеристика пациентов с ПА

Признак	Количество пациентов		
	всего	пациенты, получавшие базисную терапию	пациенты, не получавшие базисную терапию
Псориаз распространенный	55 (58%)	27 (64,3%)	28 (52,8%)
Ограниченный псориаз	40 (42%)	15 (35,7%)	25 (47,2%)
Обыкновенный (вульгарный) псориаз	69 (73%)	28 (66,7%)	41 (77,4%)
Обыкновенный и интертригинозный псориаз	14 (15%)	6 (14,3%)	8 (15%)
Эритродермический псориаз	9 (9%)	7 (16,6%)	2 (3,8%)
Экссудативный псориаз	3 (3%)	1 (2,4%)	2 (3,8%)
стадия стационарная	73 (77%)	38 (90,6%)	35 (66%)
регрессирующая	8 (8%)	2 (4,7%)	6 (11,3%)
стационарно-регрессирующая стадия	14 (15%)	2 (4,7%)	12 (22,7%)
непрерывно рецидивирующее течение	59 (62%)	28 (66,7%)	31 (58,5%)
торпидное течение	12 (13%)	6 (14,3%)	6 (11,3%)
Поражение ногтей	86 (90%)	38 (90,5%)	48 (90,6%)
Полиартрит	84 (88%)	39 (93%)	45 (85%)
Олигоартрит	11 (12%)	3 (7%)	8 (15%)
Дактилит	27 (28%)	16 (38%)	9 (17%)
Сacroилеит	37 (39%)	19 (45%)	18 (34%)
Спондилит	46 (48%)	29 (69%)	17 (32%)
Внутрисуставной остеолиз	11 (11,5%)	7 (16,7%)	4 (7,6%)
Акральный остеолиз	2 (2%)	2(4,8%)	
Активность			24 (45%)
1-я степень	36 (38%)	12 (28,6%)	
2-я степень	38 (40%)	20 (47,6%)	18 (34%)
3-я степень	21 (22%)	10 (23,8%)	11 (21%)
Рентгенологическая стадия			
2-я	59 (62%)	20 (47,6%)	39 (74%)
3-я	25 (26%)	15 (35,7%)	10 (19%)
4-я	11 (12%)	7 (16,7%)	4 (7%)
Функциональная недостаточность			
1-я степень	65 (69%)	26 (62%)	39 (74%)
2-я степень	25 (26%)	13 (31%)	12 (23%)
3-я степень	5 (5%)	3 (7%)	2 (3,8%)

Результаты и обсуждение

Уровни удельной ДНКазной активности IgG у обследованных лиц представлены в табл. 5.

Различия между уровнями удельной ДНКазной активности IgG у пациентов со SpA, а также у пациентов с ReA, ПА и AC по сравнению с контрольными величинами в группе здоровых лиц оказались статистически высокозначимыми ($P < 0,0001$). Выявлены статистически высокозначимые различия между уровнями удельной ДНКазной активности IgG у пациентов с ПА и ReA, ПА и AC, а также ReA и AC ($P < 0,0001$). Отмечены статистически незначимые различия между уровнями удельной ДНКазной активности IgG у пациентов с ПА, получавших и не получавших базисную терапию, а также у аналогичных групп пациентов с AC.

Частота встречаемости положительных результатов определения удельной ДНКазной активности IgG (1 балл и более) представлена в табл. 6.

Выявлены статистически высокозначимые различия между частотами встречаемости положительных результатов при определении удельной ДНКазной активности IgG у пациентов со SpA и у здоровых лиц, а также у пациентов с ПА, ReA и AC и в контрольной группе ($P < 0,0001$). Различия между частотами встречаемости положительных результатов при определении удельной ДНКазной активности IgG у пациентов с ПА и ReA оказались статистически значимыми ($P = 0,035$), как и у пациентов с ReA и AC ($P = 0,0018$). Выявлены статисти-

Характеристика пациентов с ReA

Таблица 3

Признак	Количество пациентов
Полиартрит	34 (28%)
Олигоартрит	45 (37,5%)
Сacroилеит	39 (32,5%)
Спондилит	22 (18,3%)
Ахиллобурсит	73 (60,8%)
Энтезопатии	86 (71,6%)
Активность	
1-я степень	49 (40,8%)
2-я степень	32 (26,6%)
3-я степень	39 (32,6%)
Рентгенологическая стадия	
1-я	50 (41,6%)
2-я	66 (55,9%)
3-я	3 (2,5%)
Функциональная недостаточность	
1-я степень	117 (97,5%)
2-я степень	3 (2,5%)
Конъюнктивит	11 (9%)
Увеит	2 (1,7%)
Иридоциклит	3 (2,5%)
Кератодермия	1 (0,8%)
Лихорадка	10 (8,3%)
Хламидийная уrogenитальная инфекция	98 (82%)
Хламидийная инфекция и трихомониаз	12 (10%)
Хламидийная, уреapлазменная инфекция и трихомониаз	10 (8%)

чески высокозначимые различия между данными показателями у пациентов с ПА и AC ($P < 0,0001$).

Характеристика пациентов с АС

Признак	Количество пациентов		
	всего	пациенты, получавшие базисную терапию	пациенты, не получавшие базисную терапию
Форма центральная	36 (71%)		36 (100%)
ризомелическая	7 (14%)	7 (46,7%)	0
периферическая	8 (15%)	8 (53,3%)	0
Сacroилеит			
1-я стадия	4 (7,8%)	0	4 (11%)
2-я стадия	12 (23,5%)	2 (13,3%)	10 (27,8%)
3-я стадия	14 (27,5%)	6 (40%)	8 (22,2%)
4-я стадия	18 (35,3%)	7 (46,7%)	14 (39%)
Спондилит			
1-я стадия	4 (7,8%)	2 (13,3%)	2 (5,6%)
2-я стадия	10 (19,6%)	3 (20%)	7 (19,4%)
3-я стадия	19 (37,3%)	5 (33,3%)	14 (38,9%)
4-я стадия	18 (35,3%)	5 (33,3%)	13 (36,1%)
Энтезопатии	43 (84%)	12 (80%)	31 (86%)
Активность			
1-я степень	10 (19,6%)	3 (20%)	7 (19,4%)
2-я степень	24 (47%)	10 (66,7%)	14 (38,9%)
3-я степень	17 (33,4%)	2 (13,3%)	15 (41,7%)
Рентгенологическая стадия			
1-я	4 (7,8%)	2 (13,3%)	2 (5,6%)
2-я	10 (19,6%)	3 (20%)	7 (19,4%)
3-я	19 (37,3%)	5 (33,3%)	14 (38,9%)
4-я	18 (35,3%)	5 (33,3%)	13 (36,1%)
Функциональная недостаточность			
1-я степень	14 (27,5%)	4 (26,7%)	10 (27,8%)
2-я степень	34 (66,7%)	11 (73,3%)	23 (63,9%)
3-я степень	3 (5,8%)	0	3 (8,3%)

Таблица 5

Уровни удельной ДНКазной активности IgG у обследованных лиц

Группа обследованных лиц	Уровни удельной ДНКазной активности IgG			
	медиана	min—max	95%ДИ для медианы	25—75 перцентили
SpA	2,50	0,00—5,00	2,50—3,00	1,50—3,50
ПА	3,50	1,00—5,00	3,29—3,71	3,00—4,00
ReA	2,50	0,00—5,00	2,00—2,56	1,50—3,00
АС	1,50	0,00—4,00	1,00—1,50	1,00—2,00
Здоровые лица	0,00	0,00—2,50	0,00—0,50	0,00—0,50

Установлены незначимые различия между частотами встречаемости положительных результатов при определении удельной ДНКазной активности IgG у пациентов с ПА, получавших и не получавших базисную терапию, а также в аналогичных группах пациентов с АС.

При выполнении ROC-анализа теста дифференциальной диагностики ПА и SpA по результатам определения уровней удельной ДНКазной активности IgG установлено, что максимальные показатели чувствительности и специфичности наблюдаются при уровне удельной ДНКазной активности (cut-off), равном 2,5 балла. При этом площадь под ROC-кривой (AUC) равнялась

0,82; стандартная ошибка — 0,09; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,77—0,83, $P=0,0001$. Диагностическая чувствительность метода составила 78,95% (95%ДИ: 69,40—86,60), диагностическая специфичность — 69,59% (95%ДИ: 62,10—76,40), отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП+) оказалось равным 2,60, отношение правдоподобия отрицательного результата теста (ОП-) — 0,30.

При выполнении ROC-анализа теста дифференциальной диагностики ПА и ReA по результатам определения уровней удельной ДНКазной активности IgG установлено, что максимальные показатели чувствительности и специфичности наблюдаются при уровне удельной ДНКазной активности (cut-off), равном 3 баллам. При этом площадь под ROC-кривой (AUC) равнялась 0,77; стандартная ошибка — 0,033; 95%ДИ 0,71—0,83 и $P=0,0001$. Диагностическая чувствительность метода составила 61,05% (95%ДИ: 50,50—70,90), диагностическая специфичность — 79,17% (95%ДИ: 70,80—86,00), ОП+ оказалось равным 2,93, ОП- — 0,49.

При выполнении ROC-анализа теста дифференциальной диагностики ПА и АС по результатам определения

Таблица 6

Встречаемость положительных результатов определения удельной ДНКазной активности IgG у обследованных лиц

Группа обследованных лиц	%	95% ДИ
SpA	93,61	90,67—96,55
ПА	100,00	100,00—100,00
ReA	95,00	91,10—98,90
АС	78,43	67,14—89,72
Здоровые лица	23,19	13,23—33,15

Таблица 7

Результаты анализа взаимосвязи между уровнями удельной ДНКазной активности IgG и клиническими, лабораторными данными, лечебными мероприятиями у обследованных лиц

Коррелирующий признак	Коэффициент корреляции r
СпА	
Боль в суставах кистей	0,37
Наличие кожного псориаза	0,50
Наличие артрита	0,48
Наличие полиартрита	0,38
ПА	
Эксудативные явления в суставах	0,35
Число Т-активных лимфоцитов	0,31
РеА	
Число Т-лимфоцитов	0,35
Число Т-хелперов	0,40
Уровень СОЭ	0,42
Активность	0,43
АС	
Уровень гемоглобина	-0,33
Пульс-терапия глюкокортикоидами	0,40

уровней удельной ДНКазной активности IgG установлено, что максимальные показатели чувствительности и специфичности наблюдаются при уровне удельной ДНКазной активности (cut-off), равном 2,5 балла. При этом площадь под ROC-кривой (AUC) равнялась 0,93; стандартная ошибка — 0,021; 95%ДИ: 0,87—0,96 и $P=0,0001$. Диагностическая чувствительность метода составила 78,95% (95%ДИ: 69,40—86,60), диагностическая специфичность — 92,16% (95%ДИ 81,10—97,80), ОП+ оказалось равным 10,07, ОП- — 0,20.

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов [11], наиболее полезными для диагностики ревматических заболеваний являются лабораторные тесты, в которых ОП+>5 и ОП-<0,2; полезными — с ОП+>2 и ≤5, ОП->0,2 и ≤0,5; не имеющими пользы — ОП+≤2 и ОП->0,5.

Таким образом, тест дифференциальной диагностики ПА и СпА, а также ПА и РеА по результатам определения уровней удельной ДНКазной активности IgG соответствует критериям полезных диагностических тестов, а тест дифференциальной диагностики ПА и АС по результатам определения уровней удельной ДНКазной активности IgG соответствует критериям наиболее полезных диагностических тестов.

При изучении взаимосвязи между уровнями удельной ДНКазной активности IgG и клиническими, лабораторными данными, лечебными мероприятиями у обследованных лиц получены результаты, представленные в табл. 7 (указаны коэффициенты корреляции при уровне значимости $P<0,05$).

Уровни ДНКазной активности IgG в расчете на 1 мл сыворотки крови у обследованных лиц представлены в табл. 8.

Различия между уровнями ДНКазной активности IgG в расчете на 1 мл сыворотки крови у пациентов со СпА, а также у пациентов с РеА, ПА и АС по сравнению с контрольными величинами в группе здоровых лиц ока-

зались статистически высокозначимыми ($P<0,0001$). Выявлены статистически высокозначимые различия между уровнями ДНКазной активности IgG в расчете

Таблица 8

Уровни ДНКазной активности IgG у обследованных лиц

Группа обследованных лиц	Уровни удельной ДНКазной активности IgG/мл сыворотки			
	ме-диана	min—max	95%ДИ для медианы	25—75 перцентили
СпА	30,00	0,00—240,00	25,98—33,60	15,00—54,00
ПА	56,00	12,00—24,00	45,00—62,71	34,10—73,13
РеА	23,23	0,00—130,00	18,00—30,26	14,40—41,70
АС	12,00	0,00—65,00	6,04—20,71	4,71—25,99
Здоровые лица	0,00	0,00—15,30	0,00—2,29	0,00—4,24

на 1 мл сыворотки крови у пациентов с ПА и РеА, ПА и АС, а также РеА и АС ($P<0,0001$).

Установлены статистически незначимые различия между уровнями ДНКазной активности IgG в расчете на 1 мл сыворотки крови у пациентов с ПА, получавших и не получавших базисную терапию, а также у аналогичных групп пациентов с АС.

При выполнении ROC-анализа теста дифференциальной диагностики ПА и СпА по результатам определения уровней ДНКазной активности IgG в расчете на 1 мл сыворотки крови установлено, что максимальные показатели чувствительности и специфичности наблюдаются при уровне ДНКазной активности IgG в расчете на 1 мл сыворотки крови (cut-off), равном 33,60 УЕ. При этом площадь под ROC-кривой (AUC) равнялась 0,82; стандартная ошибка — 0,029; 95%ДИ — 0,77—0,87 и $P=0,0001$. Диагностическая чувствительность метода составила 75,79% (95%ДИ: 65,90—84,00), диагностическая специфичность — 74,85% (95%ДИ: 67,70—81,20), ОП+ оказалось равным 3,01, ОП- — 0,32.

При выполнении ROC-анализа теста дифференциальной диагностики ПА и РеА по результатам определения уровней ДНКазной активности IgG в расчете на 1 мл сыворотки крови установлено, что максимальные показатели чувствительности и специфичности наблюдаются при уровне ДНКазной активности IgG в расчете на 1 мл сыворотки крови (cut-off), равном 26,95 УЕ. При этом площадь под ROC-кривой (AUC) равнялась 0,78; стандартная ошибка 0,032; 95% доверительный интервал 0,72—0,84 и уровень значимости $P=0,0001$. Диагностическая чувствительность метода составила 85,26% (95%ДИ: 76,50—91,70), диагностическая специфичность — 57,50% (95%ДИ: 48,10—66,50), ОП+ оказалось равным 2,01, ОП- — 0,26.

При выполнении ROC-анализа теста дифференциальной диагностики ПА и АС по результатам определения уровней ДНКазной активности IgG в расчете на

1 мл сыворотки крови установлено, что максимальные показатели чувствительности и специфичности наблюдаются при уровне ДНКазной активности IgG в расчете на 1 мл сыворотки крови (cut-off), равном 27,50 УЕ. При этом площадь под ROC-кривой (AUC) равнялась 0,92; стандартная ошибка — 0,022; 95%ДИ — 0,86—0,96 и $P=0,0001$. Диагностическая чувствительность метода составила 84,21% (95%ДИ: 75,30—90,90), диагностическая специфичность — 86,27% (95%ДИ: 73,70—94,30), ОП+ оказалось равным 6,14, ОП- — 0,18.

Таким образом, тест дифференциальной диагностики ПА и СпА, а также ПА и РеА по результатам определения уровней ДНКазной активности IgG в расчете на 1 мл сыворотки крови соответствует критериям полезных диагностических тестов, а тест дифференциальной диагностики ПА и АС по результатам определения уровней ДНКазной активности IgG в расчете на 1 мл сыворотки крови соответствует критериям наиболее полезных диагностических тестов.

При изучении взаимосвязи между величинами ДНКазной активности IgG в расчете на 1 мл сыворотки крови и клиническими, лабораторными и инструментальными данными, лечебными мероприятиями у обследованных лиц получены результаты, представленные в табл. 9 (указаны коэффициенты корреляции при уровне значимости $P<0,05$).

Таким образом, в крови пациентов со СпА циркулируют антитела, обладающие собственной ДНКазной активностью, уровень и частота встречаемости которых превышают аналогичные показатели у здоровых лиц. Наибольшие уровни ДНКазной активности отмечены при ПА, что доказывает более выраженную аутоиммунную агрессию при данном заболевании по сравнению с другими видами СпА. Учитывая наличие при псориазе антинуклеарных антител, антител к двухспиральной ДНК, к РНП, антиперинуклеарных антител [6] нельзя исключить, что абзимы с ДНКазной активностью на ранних этапах заболевания имеют приспособительное значение, разрушая избыток нуклеиновых кислот, появляющихся в процессе цитолиза. В дальнейшем обладающие ДНКазной активностью антитела могут оказывать повреждающее воздействие на ткани, реализуя цитотоксические эффекты. Абзимы регулируют клеточное развитие, участвуют в процессах апоптоза, что подтверждает их патогенетическое значение при ПА, так как при псориазическом поражении кожи наблюдаются нарушения апоптотического процесса, приводящие к гиперпролиферации эпидермиса [1]. ДНКазная активность антител находится во взаимосвязи с некоторыми клиническими проявлениями СпА (наличие артрита, боль в суставах кистей, псориазическое поражение кожи при ПА, экссудативные явления в суставах при РеА, экскурсия клетки и боковой наклон при АС), лабораторными данными (число Т-активных лимфоцитов при ПА, уровень СОЭ и ЦИК, число Т-лимфоцитов при РеА, уровень гемоглобина, фагоцитарное число и сывороточная концентрация IgG при АС), лечебными мероприятиями (пульс-терапия

Таблица 9

Результаты корреляционного анализа между уровнями ДНКазной активности IgG на 1 мл сыворотки крови и клиническими, лабораторными и инструментальными данными, лечебными мероприятиями у обследованных лиц

Коррелирующий признак	Коэффициент корреляции r
СпА	
Наличие артрита	0,38
Наличие полиартрита	0,37
Наличие кожного псориаза	0,47
Сывороточная концентрация IgG	0,78
ПА	
Сывороточная концентрация IgG	0,87
РеА	
Количество ЦИК	0,38
Сывороточная концентрация IgG	0,75
АС	
Стадия спондилита	0,34
Экскурсия грудной клетки в см	-0,4
Боковой наклон	-0,39
Фагоцитарное число	-0,5
Сывороточная концентрация IgG	0,70

глюкокортикоидами при АС), что доказывает ее участие в патогенетических процессах хронического аутоиммунного воспаления при СпА.

Несмотря на актуальность проблемы СпА на сегодняшний день существуют объективные сложности дифференциации нозологических форм, входящих в данную группу заболеваний. Особенно сложными для диагностики являются случаи ПА, при которых суставной синдром опережает кожные проявления заболевания, типичное для АС поражение позвоночника при наличии кожного псориаза, тяжелый деструктивный периферический артрит с последующим развитием клинической картины АС, серопозитивные по ревматоидному фактору СпА, изолированный сакроилеит и т. д. В ВГМУ впервые разработаны критерии дифференциальной диагностики СпА на основе определения ДНКазной активности иммуноглобулинов, а также рассчитаны их операционные характеристики.

В ы в о д ы

1. У пациентов со СпА в крови циркулируют антитела, обладающие собственной ДНКазной активностью, уровень и частота встречаемости которой превышают данные показатели у здоровых лиц.

2. У пациентов с ПА ДНКазная активность иммуноглобулинов наибольшая по сравнению с таковой при РеА и АС.

3. У пациентов со СпА ДНКазная активность IgG находится во взаимосвязи с некоторыми клиническими, лабораторными данными, лечебными мероприятиями, что подтверждает участие абзимов, обладающих ДНКазной активностью, в иммунопатогенезе ПА, РеА и АС.

4. Определение ДНКазной активности IgG можно использовать для дифференциальной диагностики СпА (ПА и АС, ПА и РеА).

ЛИТЕРАТУРА

1. Антилевский В. В., Мяделец О. Д., Саларев В. В. // Актуальная дерматология / Под общ. ред. В. П. Адашкевича.— М.— Н. Новгород, 2000.— С. 133—153.
2. Генералов И. И. Абзимная активность иммуноглобулинов.— Витебск, 2000.
3. Генералов И. И. // Иммунопатология, аллергология, инфектология.— 2002.— № 1.— С. 26—30.
4. Генералов И. И., Сидорская Е. В. // Иммунология.— 1998.— № 3.— С. 54—56.
5. Belogradov A. A. // J. Immunol.— 2008.— Vol. 180.— P. 1258—1267.
6. Calzavara-Pinton P. G., Franceschini F. // Adv. Exp. Med. Biol.— 1999.— Vol. 455.— P. 215—220.
7. Khitrov A. N. // Ter. Arkh.— 2006.— Vol. 78.— P. 59—66.
8. Khitrov A. N. // Ter. Arkh.— 2005.— Vol. 77.— P. 75—80.
9. Ponomarenko N. A. // J. Immunol. Methods.— 2002.— Vol. 269.— P. 197—211.
10. Suchkov S. V. // Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.— 2005.— Vol. 9.— P. 38—43.
11. Shojania K. // CMAJ.— 2000.— Vol. 162.— P. 743—746

Поступила 15.12.09.

DESOXYRIBONUCLEASE ACTIVITY OF IMMUNOGLOBULINS UNDER SPONDYLOARTHROPATHIES

E. V. Kunder

Objective. To determine the desoxyribonuclease activity of polyclonal immunoglobulins G in patients with spondyloarthropathies.

Material and methods. Three hundred and thirty five persons including 266 patients with spondyloarthropathies: 95 persons with psoriatic arthritis, 120 ones with reactive arthritis and 51 patients with ankylosing spondylitis took participation in the study. The control group was formed of 69 healthy persons.

Results. The immunoglobulins G desoxyribonuclease activity levels were determined to be significantly higher in spondyloarthropathies patients as compared with those in healthy controls. The highest levels of the IgG catalytic desoxyribonuclease activity were obtained in patients with psoriatic arthritis. The correlation between the IgG catalytic desoxyribonuclease activity and certain clinical, laboratory findings and treatment was analyzed. The study results confirmed the abzymes playing a role under spondyloarthropathies.

Conclusion: Determination of IgG high catalytic activity levels in patients with spondyloarthropathies and evaluation of those levels for differentiating between the spondyloarthropathy types might be used as additional useful diagnostic criteria.

Key words: spondyloarthropathies, immunoglobulins, desoxyribonuclease activity.

Ю. К. АБАЕВ, И. А. ШВЕД, С. К. КЛЕЦКИЙ

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ПОДОСТРОМ И ПЕРВИЧНО-ХРОНИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ У ДЕТЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет,
Белорусская медицинская академия последипломного
образования, Городское патологоанатомическое бюро Минска

Цель исследования. Дать клиническую оценку морфологических изменений в патологических очагах при гематогенном подостром и первично-хроническом остеомиелите у детей.

Материал и методы. Проанализированы данные обследования 40 мальчиков и 41 девочки с подострым и первично-хроническим остеомиелитом в возрасте от 4 мес до 15 лет. Для обследования применяли лучевые, лабораторные, бактериологические и гистологические методы исследования. Исследовано 20 биопсий из патологических очагов в сроки от 2 нед до 4 лет от начала заболевания.

Результаты. Установлено четыре фазы морфологических изменений в очагах поражения у детей с подострым и первично-хроническим остеомиелитом: 1) некротически-деструктивная; 2) фаза продуктивного воспаления; 3) фаза фиброплазии и репаративного остеогенеза; 4) фаза склерозирования. Выделено три клинических стадии: I — разгар заболевания, соответствует 1-й и 2-й морфологическим фазам; II — стабилизация, отвечает 3-й морфологической фазе; III — разрешение, соответствует 4-й морфологической фазе.

Заключение. В диагностике и выборе тактики лечения детей с подострым и первично-хроническим остеомиелитом целесообразно учитывать фазу морфологических изменений в патологическом очаге и клиническую стадию заболевания.

Ключевые слова: подострый и первично-хронический остеомиелит, дети.

В последние годы наблюдается увеличение частоты гематогенного подострого остеомиелита (ПО) и первично-хронического остеомиелита (ПХО) в детском возрасте [1—3]. Диагностика данной патологии представляет определенные трудности в связи с маловыраженным клиническим течением и сходством рентгенологической картины с изменениями при диспластических, дистрофических, эндокринных, специфических воспалительных и опухолевых процессах в костной системе [4, 5]. Невозможность выделения возбудителей заболевания из очагов поражения почти у 50% пациентов также затрудняет диагностику [3, 6]. Использование КТ, МРТ и сцинтиграфии не всегда позволяет поставить правильный диагноз, решающее значение в таких случаях имеет гистологическое исследование патологического очага [5, 7, 8]. Однако морфологическая картина очагов воспаления при ПО и ПХО в эволюционном аспекте изучена недостаточно, что обуславливает сложность в диагностике и выборе способа лечения.

Этиология и патогенез большинства первичных подострых и хронических форм гематогенного остеомиелита до настоящего времени не известны. Высказывается мнение об этиологической роли атипичных форм бактерий, некоторых вирусов и грибов. Хирургический метод является традиционным в лечении данной патологии [3, 5, 6, 8], однако в последние годы появились сообщения о возможности консервативного лечения, основанные, правда, только на эмпирических данных [9, 10]. Цель исследования — дать клиническую оценку морфологических изменений в патологических очагах при ПО и ПХО у детей на различных этапах заболевания.

Материал и методы

С 1996 по 2003 г. в Белорусском центре детской хирургии (Минск) на лечении находился 81 ребенок с ПО и ПХО: 40 мальчиков (49,4%) и 41 девочка (50,6%) в возрасте от 4 мес до 15 лет ($9,6 \pm 0,4$ года). Маловыраженные местные симптомы в течение 2 нед, отсутствие системных проявлений заболевания и костные изменения стали критериями постановки диагноза ПО; аналогичные проявления на протяжении более 3 мес — ПХО [3, 9]. Для обследования пациентов применяли УЗИ, лучевые (рентгенография, КТ, МРТ, сцинтиграфия, термография), лабораторные, бактериологические и гистологические методы исследования.

Забор материала из патологических очагов осуществляли посредством пункции и трепанобиопсии, а также открытым способом. Фиксацию биопсийного материала, декальцинацию и приготовление тканевых срезов выполняли по стандартной методике [11]. Изучение микроstructures гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, проводили на светооптическом уровне при различном увеличении в микроскопе «Leica» (Германия). Всего исследовано 20 биопсий из патологических очагов у детей с ПО и ПХО в сроки от 2 нед до 4 лет от начала заболевания. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с ПО было 52 ребенка (64,2%), с ПХО — 29 (35,8%). Длительность заболевания до обращения за медицинской помощью составила от 2 нед до 5 лет ($3,5 \pm 0,4$ мес). Наиболее частыми диагнозами при госпитализации детей были: флегмона, артрит, инфильтрат, периостит, саркома, туберкулезный остит, костная киста, гистиоцитоз, фиброзная остеодисплазия. Правильный диагноз был поставлен только 14 пациентам ($17,5 \pm 4,3\%$). Удовлетворительное состояние отмечено у 74 детей ($91,4 \pm 3,1\%$), средней тяжести — у 7 ($8,9 \pm 3,1\%$). Нормальная температура тела была у 40 детей ($49,4 \pm 5,5\%$), субфебрилитет (до $37,5^\circ\text{C}$) — у 41 ($50,6 \pm 5,5\%$). Невыраженная боль — основная жалоба, наблюдалась у 72 пациентов ($88,9 \pm 3,5\%$). Среди локальных проявлений заболевания чаще встречались умеренная болезненность — у 78 детей ($96,3 \pm 2,1\%$), невыраженная инфильтрация мягких тканей — у 75 ($92,6 \pm 2,9\%$), небольшое нарушение функции конечности (хромота, ограничение движений) — у 62 детей ($76,5 \pm 4,7\%$).

Чаще всего были поражены длинные кости — 67 эпизодов ($74,4 \pm 4,7\%$), среди них: большая берцовая — 25 ($27,8 \pm 4,7\%$), бедренная — 24 ($26,7 \pm 4,7\%$), плечевая — 8 ($8,9 \pm 3,0\%$), лучевая — 5 ($5,5 \pm 2,4\%$), локтевая — 4 ($4,4 \pm 2,2\%$), малая берцовая — 1 ($1,1 \pm 1,1\%$). Реже вовлечены в патологический процесс губчатые кости — 10 ($11,5 \pm 3,4\%$), среди них: пяточная — 9 ($10,0 \pm 3,2\%$), седалищная — 1 ($1,1 \pm 1,1\%$). Далее по частоте встречаемости располагались плоские кости — 6 ($6,6 \pm 2,7\%$), среди них: подвздошная — 4 ($4,4 \pm 2,2\%$), лопатка —

2 ($2,2 \pm 1,5\%$); короткие кости — 5 ($5,7 \pm 2,5\%$), среди них: ключица — 3 ($3,3 \pm 1,9\%$), плюсневая кость — 1 ($1,1 \pm 1,1\%$), фаланга пальца стопы — 1 ($1,1 \pm 1,1\%$). В одном случае была поражена сесамовидная кость (надколенник) ($1,1 \pm 1,1\%$). У 77 пациентов отмечались единичные поражения, у 4 — множественные; всего — 89 очагов.

При рентгенологическом исследовании костные изменения обнаружены у 78 детей ($96,3 \pm 2,1\%$) при первом обращении за медицинской помощью. Более чувствительная КТ позволяла детализировать патологические проявления в пораженных очагах, а МРТ — в окружающих мягких тканях. УЗИ имело лишь вспомогательное значение. Сцинтиграфия с использованием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ помогала выявить «немые» очаги у пациентов при множественном поражении костной системы. Тепловизионный метод исследования не имел преимуществ в диагностике ПО и ПХО, однако помогал оценить эффективность лечения. При поражении длинных костей очаги чаще локализовались в метафизах — 48 ($71,6\%$ от всех поражений длинных костей), реже в диафизе — 16 ($23,9\%$), в единичных случаях — в апофизах и эпифизе. Рентгенологические изменения губчатых структур костей характеризовались участками остеолита овальной формы с перифокальным склерозом или без него (симптом «дырки»), близким соседством очагов с зоной роста и краевой rareфикацией (кариес) кости. При поражении диафизов длинных костей наблюдался гиперостоз. Характерным для всех локализаций патологических очагов являлось отсутствие или невыраженность изменений в окружающих мягких тканях.

Показатели общего анализа крови у большинства детей были нормальными за исключением СОЭ ($31,2 \pm 1,3$ мм/ч). При биохимическом исследовании крови обнаружено увеличение С-реактивного белка ($30,8 \pm 3,3$ мг/л), серомукоида ($0,32 \pm 0,03$ ед.) и церулоплазмина ($40,2 \pm 1,0$ мг/л).

Из очагов поражения у 62 микробиологически обследованных детей в 46 случаях ($74,2 \pm 4,9\%$) были выделены различные возбудители, как правило, в монокультуре. *S. aureus* высевали чаще — у 28 детей ($45,2 \pm 6,3\%$), реже неидентифицированные грамотрицательные бактерии — у 5 больных ($8,1 \pm 3,5\%$), *S. epidermidis* — у 4 ($6,4 \pm 3,1\%$), *Streptococcus spp.* — у 3 пациентов ($4,8 \pm 2,7\%$). В единичных случаях обнаруживали *B. brerni*, *Arcanobacterium pyogenes* и *Virus herpes*. В 16 случаях ($25,8 \pm 4,9\%$) посевы из очагов были стерильными. Микрофлору чаще выделяли из очагов, расположенных в губчатой кости (метафизы длинных костей, пяточная кость, надколенник), — 31 ($67,4 \pm 6,7\%$) эпизод, реже — из плоских костей (лопатка, подвздошная кость) — 6 ($12,8 \pm 3,8\%$) и диафизов длинных костей — 6 ($12,8 \pm 3,8\%$). Гемокультура была отрицательной у всех пациентов.

Морфологические исследования позволили установить, что изменения костной ткани в очагах ПО и ПХО были неоднородными. В патологических очагах через 2 нед — 1 мес от начала заболевания доминировали участки некроза субкортикальной губчатой кости и кост-

ного мозга с фрагментацией костных балок (рис. 1). В отдельных местах были выявлены фрагменты рыхлой волокнистой ткани со слабо выраженным продуктивным воспалением и начинающейся инкапсуляцией некротизированных костных фрагментов.

Через 2—3 мес в очагах поражения были обнаружены обширные поля организации некротизированной костной ткани с замещением ее нежно-волокнистой мелкоклеточной соединительной тканью (рис. 2). В ряде участков локализовались небольшие очаги грануляционной ткани со скудным продуктивным воспалением, инкапсуляцией и начинающейся резорбцией костных секвестров.

В патологических очагах через 4—12 мес от начала заболевания были выявлены участки деструктивно-дистрофических изменений костной ткани, некроз и грубоглыбчатый распад костных балок с формированием секвестров. Последние размещались в толще малоклеточной рыхлой волокнистой или фиброретикулярной ткани без признаков воспаления. Наблюдалась резорбция костных секвестров. Встречались обширные участки густоклеточной фиброзной ткани без воспаления с формированием костных структур и резорбцией концевых отделов перифокально расположенных костных балок (рис. 3). В отдельных участках были обнаружены очаги репаративного остеогенеза, клеточно-волокнистая остеогенная ткань, в толще которой формировался остеогенный матрикс костных балок и располагались гнезда остеокластов.

Через 1—4 года в очагах поражения наблюдали обширные участки зрелой соединительной ткани с расширенными тонкостенными сосудами без признаков воспаления с фокусами пролиферации остеобластов по периферии костных балок (рис. 4). Иногда в толще соединительной ткани встречались склерозирующиеся лимфоидные узелки. В редких случаях были обнаружены участки гиперостоза — гиперплазия компактно расположенных костных балок и сужение межбалоч-

ных пространств, выполненных клеточно-волокнистой остеогенной тканью.

Кроме изменений в пораженных очагах, при длительном заболевании (свыше 1 мес), постоянно наблюдали выраженную трансформацию в перифокальных отделах губчатой кости, включающую лакунарную и гладкую (бесклеточную) резорбцию костных балок, замещение их клеточно-волокнистой остеогенной тканью, а также выраженный в различной степени остеопороз и остеосклероз (рис. 5). Одновременно в кортикальной пластинке выявляли периканаликулярный остеолит.

Проведенное гистологическое исследование свидетельствовало о регрессии и постепенном завершении воспалительного процесса в костной ткани, что

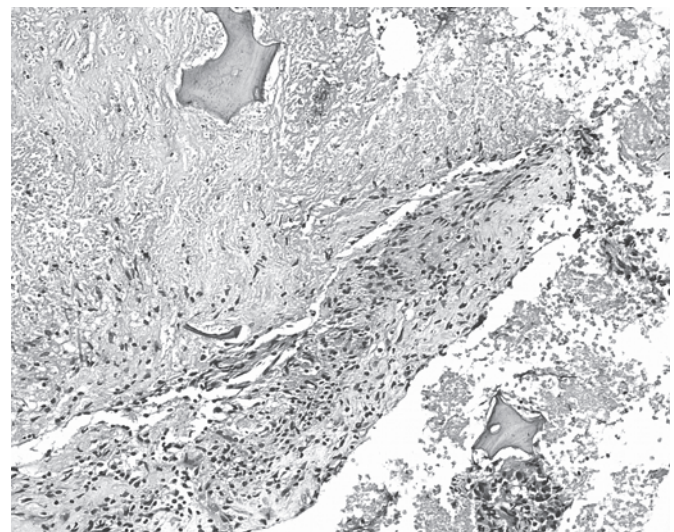


Рис. 2. Пациентка М., 10 лет. Диагноз: ПХО правой большеберцовой кости. Организация некротизированной костной ткани, инкапсуляция костных секвестров. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 170

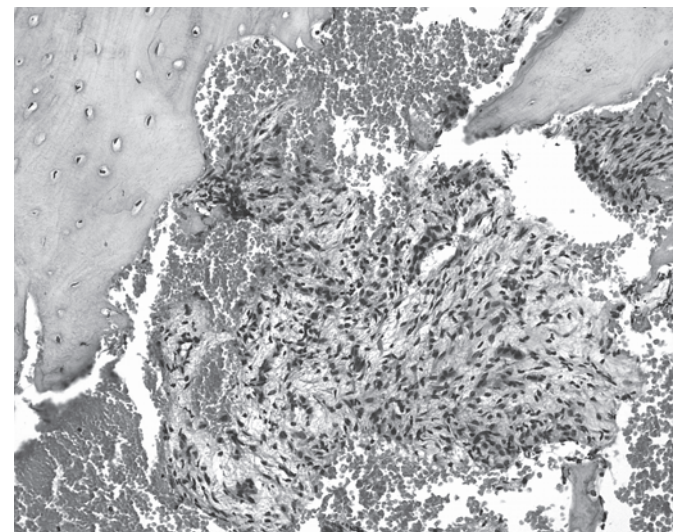


Рис. 3. Пациент М., 12 лет. Диагноз: ПХО правой большеберцовой кости. Распространенный фиброз без воспалительной инфильтрации, лизис концевых отделов костных балок. Мелкий очаг пролиферации остеобластов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 170

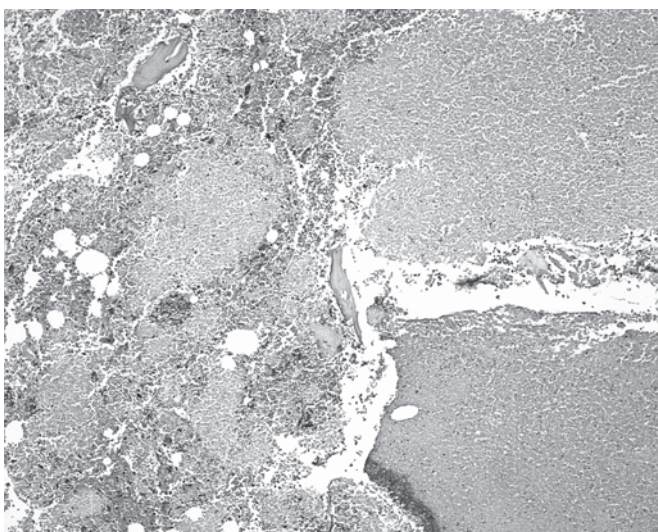


Рис. 1. Пациентка Г., 4 года. Диагноз: ПХО правой большеберцовой кости. Некроз костной ткани и костного мозга, фрагментация костных балок. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 90

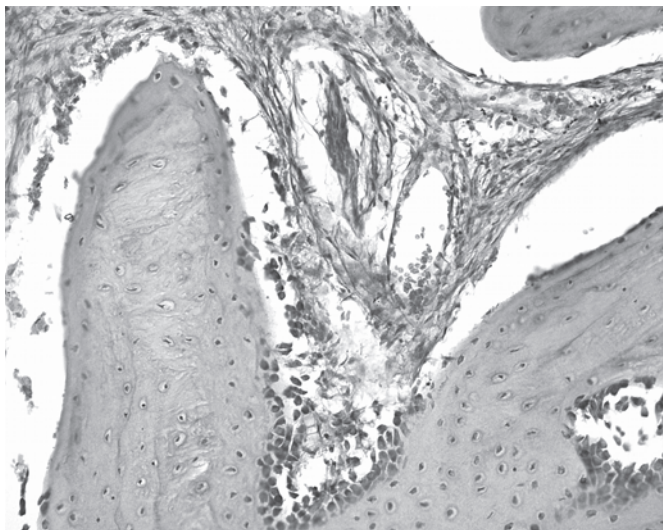


Рис. 4. Пациент И., 13 лет. Диагноз: ПХО правой большеберцовой кости. Зрелая малоклеточная соединительная ткань с расширенными сосудами. Очаги пролиферации остеобластов по периферии костных балок. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 170

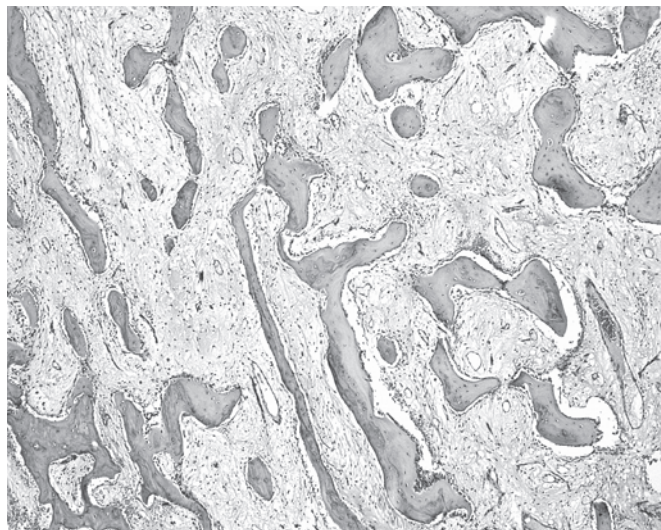


Рис. 5. Пациентка Ж., 14 лет. Диагноз: ПХО левой большеберцовой кости. Выраженное неравномерное сужение костных балок (остеопороз) и расширение межбалочных пространств с замещением их зрелой соединительной тканью (остеосклероз). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40

позволило установить четыре фазы морфологических изменений: 1-я фаза — некротически-деструктивная (2 нед—1 мес); 2-я фаза — продуктивного воспаления (2—3 мес); 3-я фаза — фиброплазии и репаративного остеогенеза (4—12 мес); 4-я фаза — склерозирования (свыше 1 года). На основании морфологических данных выделены 3 клинических стадии ПО и ПХО: I стадия (разгар заболевания) соответствует 1-й и 2-й морфологическим фазам; II стадия (стабилизация) отвечает 3-й фазе морфологических изменений; III стадия (разрешения) соответствует 4-й морфологической фазе.

Длительность стадий заболевания может изменяться в зависимости от вирулентности возбудителей и иммунной защиты макроорганизма. Выделение клинических стадий ПО и ПХО позволило дифференцированно подойти к лечению детей. Так, в I стадии заболевания показаны антибиотикотерапия, декомпрессия очага при сохраняющемся болевом синдроме и иммобилизация пораженной конечности. Во II и III стадиях лечебные мероприятия следует направлять на стимуляцию регенерации и остеогенеза (иммуномодуляция, ФТЛ, ЛФК).

После установления диагноза пациентам назначали лечение в соответствии с клинической стадией заболевания. Антибиотикотерапию получали 43 ребенка ($53,1 \pm 5,1\%$); 20 детям ($24,7 \pm 4,8\%$) дополнительно проводили декомпрессивные пункции очага воспаления; 18 пациентам ($22,2 \pm 4,6\%$) в связи с сохраняющимся болевым синдромом или деформацией кости (выраженный гиперостоз) выполнены некрэктомия и резекция кости.

Изучение отдаленных результатов лечения (наблюдали от 6 мес до 7 лет) показало, что у 62 детей не было рецидивов заболевания и неблагоприятных ортопедических последствий, 14 пациентам потребовались

повторные курсы консервативного лечения. У 5 детей в зоне бывших очагов на протяжении 1—3 лет наблюдались умеренные сезонные боли. Необходимо отметить, что обратное развитие рентгенологических изменений в костях на фоне проводимого лечения наблюдалось не ранее 3—12 мес.

Таким образом, установлены клиничко-морфологические особенности гематогенного ПО и ПХО у детей. Сходство данной патологии с другими заболеваниями, в частности со специфическими воспалительными и опухолевыми изменениями, обуславливает необходимость гистологического исследования очагов поражения с целью верификации диагноза. С учетом спонтанной регрессии воспалительного процесса в зоне поражения целесообразно расширить показания для консервативного лечения гематогенного ПО и ПХО в детском возрасте. При сохранении болевого синдрома и вероятности развития ортопедических осложнений показана хирургическое вмешательство.

Выводы

1. В диагностике гематогенного подострого и первично-хронического остеомиелита целесообразно учитывать фазы морфологических изменений в патологических очагах.
2. Выделение клинических стадий гематогенного подострого и первично-хронического остеомиелита способствует дифференцированному подходу к лечению.
3. Консервативный метод является оправданным в лечении гематогенного подострого и первично-хронического остеомиелита в детском возрасте.
4. Показанием для хирургического лечения гематогенного подострого и первично-хронического остеомиелита у детей служит наличие персистирующего болевого синдрома и опасность развития ортопедических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прокопова Л. В., Алексюк К. П., Николаева Н. Г. // *Хирургия*.— 1984.— № 1.— С. 81—84.
2. Craigen M. A. C., Watters J., Hackett J. S. // *J. Bone Joint Surg.*— 1992.— Vol. 74-B.— P. 541—545.
3. Rasool M. N. // *J. Bone Joint Surg.*— 2001.— Vol. 83-B, № 1.— P. 93—98.
4. Krauspe R., Gorschick H., Huppertz H. I. // *J. Orthopade.*— 1997.— Vol. 26, № 10.— P. 894—901.
5. Willis R. B., Rozencwait R. // *J. Orthop. Clin. N. Am.*— 1996.— Vol. 27.— P. 625—634.
6. Ezra E., Wientroub Sh. // *J. Bone Joint Surg.*— 1997.— Vol. 79-B, № 6.— P. 983—986.
7. Rasool M. N., Naidoo K. S., Govender S. // *J. Bone Joint Surg.*— 1991.— Vol. 73-B (Suppl. II)— P. 142.
8. Thomas M., Williams P., Lyons K., et al. // *J. Bone Joint Surg.*— 2002.— Vol. 84-B (Suppl. I)— P. 2.
9. Hamdy R. C., Lawton L., Carey T., et al. // *J. Pediatr. Orthop.*— 1996.— Vol. 16.— P. 220—223.
10. Martin R. F. // *Justine Paediatric Orthopaedic Review Course / Ed. B. Morin.*— Montreal, 1994.— P. 299—304.
11. Хмельницкий О. К., Некачалов В. В., Зиновьев А. С. *Общая патоморфология костно-суставного аппарата.*— Новосибирск, 1983.

Поступила 23.09.09.

CLINICAL ASSESSMENT OF MORPHOLOGICAL CHANGES UNDER SUBACUTE AND PRIMARY CHRONIC OSTEOMYELITIS IN CHILDREN

Yu. K. Abayev, I. A. Shved, S. K. Kletsky

Objective. To give a clinical assessment of the morphological changes in the pathological foci under hematogenic subacute and primary chronic osteomyelitis in children.

Material and methods. The outcomes of examining forty boys and forty one girls with subacute and primary chronic osteomyelitis aged four months to fifteen years were analyzed. Radiation, laboratory, bacteriological, and histological methods of study were applied. Twenty biopsies from the pathological foci had been studied in 2 weeks to 4 years after the disease beginning.

Results. Four phases of morphological changes in the pathological foci were determined in children with subacute and primary chronic osteomyelitis: 1) necrotic destructive phase; 2) phase of productive inflammation; 3) phase of fibroplasias and reparative osteogenesis; 4) phase of sclerosing. Three clinical stages were separated: I — height of the disease; II — stabilization corresponding the 3rd morphological phase; III — resolution corresponding the 4th morphological phase.

Conclusion. It is expedient to consider the phase of the morphological changes in the pathological foci and the disease clinical stage while making the diagnosis and selecting the tactics of children with subacute and primary chronic osteomyelitis.

Key words: subacute, primary chronic osteomyelitis, children.

Медицинская литература России

- Самищенко С. С. **Судебная медицина: Учебник для вузов.**— М., 2010.
- Справочник по онкологии** / Под ред. Дж. Кэссиди и др.— М., 2010.
- Старовойтова И. М., Саркисов К. А., Потехин Н. П. **Медицинская экспертиза: Экспертиза временной нетрудоспособности, медико-социальная, военно-врачебная.**— М., 2010.
- Степанова И. В. **Санитария и гигиена питания: Учеб. пособие для вузов.**— СПб., 2010.
- Страус Ш. Е. и др. **Медицина, основанная на доказательствах: Как практиковать ДМ, как обучать ДМ.**— М., 2010.
- Таразов П. Г. и др. **Селективная сальпингография и реканализация маточных труб в диагностике и лечении трубного бесплодия.**— СПб., 2009.
- Терапевтическая стоматология: Учебник: В 3 ч.** / Под ред. Г. М. Барера.— М., 2009.
- Терновой С. К., Насникова И. Ю., Морозов С. П. **Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий: Атлас.**— М., 2009.
- Толстых П. И. и др. **Длительно незаживающие раны и язвы: Патогенез, клиника, лечение.**— М., 2009.
- Терновой С. К., Сеницын В. Е. **Лучевая диагностика и терапия: Учебник.**— М., 2010.
- Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М. **Практическая гинекология: Руководство для врачей.**— М., 2009.
- Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И. **Рак легкого: Руководство, атлас: 485 иллюстраций.**— М., 2009.
- Ультразвуковое исследование сердца и сосудов: Учеб. пособие для вузов** / Под ред. О. А. Атькова.— М., 2009.
- Учайкина В. Ф., Нисевич Н. И., Шамшева О. В. **Инфекционные болезни у детей: Учебник.**— М., 2010.
- Фармакология в вопросах и ответах: Учеб. пособие** / Под ред. А. Рамачандрана.— М., 2009.
- Франк У. **Антибактериальная терапия в амбулаторно-поликлинической практике.**— М., 2010.
- Фроули Д. **Аюрведическая терапия.**— М., 2009.
- Фтизиатрия: Нац. руководство** / Под ред. М. И. Перельмана.— М., 2010.
- Хиггинс К. **Расшифровка клинических лабораторных анализов.**— М., 2010.
- Хирургические болезни: Учебник для вузов** / Под ред. А. Ф. Черноусова.— М., 2010.
- Холмогорова А. Б. **Клиническая психология: Т. 1: Общая патопсихология: Учебник для вузов.**— М., 2010.
- Цыб А. Ф., Королюк И. П., Капишников А. В. **Беседы о ядерной медицине.**— М., 2009.
- Частная неврология: Учеб. пособие для вузов** / Под ред. С. С. Одинака.— М., 2009.
- Чухловина М. Л. **Деменция: Диагностика и лечение.**— СПб., 2010.



В. П. ФИЛОНОВ, И. П. ЩЕРБИНСКАЯ, Т. Е. НАУМЕНКО,
Н. В. ДУДЧИК, С. В. МАРАХОВСКАЯ, З. В. КУЛЕША,
И. В. ЖЕВНЯК

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ УРБАНИЗАЦИИ

РНПЦ гигиены, Белорусский государственный медицинский университет, Гродненский зональный центр гигиены и эпидемиологии, Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья

В статье отражены проблемы, связанные с урбанизацией, современные подходы к планированию городов, архитектурные и градостроительные аспекты развития городской среды, предотвращающие нанесение вреда окружающей среде, рекомендации программы ВОЗ «Зеленый город» по созданию благоприятной городской среды, приведена информация органов и учреждений государственного санитарного надзора о жалобах жителей на неудовлетворительные условия проживания и фактах несоответствия условий проживания установленным показателям санитарно-гигиенического нормирования, подходы к нормированию в странах Европейского Союза.

Ключевые слова: урбанизация, градостроительное планирование, качество жилой среды.

Тип современного города складывался на протяжении всего XX века. По мере роста городов и совершенствования технического обеспечения нарастали и экологические проблемы, связанные с городской средой. В конце прошлого столетия мировое сообщество осознало, какую угрозу для экосистемы планеты представляют разрастающиеся городские поселения. Урбанизированная жилая среда является характерной чертой нашего времени. Во всем мире проблемам охраны здоровья населения в городах придается все большее значение. В настоящее время основное направление градостроительной политики ученых многих стран мира заключается в создании экогородов — городов, интегрированных в природные экоциклы.

Урбанизированная среда оказывает непосредственное влияние на здоровье и благополучие городского населения. От решений градостроительного планирования, проектирования зданий, типа жилой застройки, функционального зонирования территории во многом зависит качество условий для проживания населения. Отрицательные моменты урбанизации, особенно в крупных городах, — это увеличение этажности, плотности застройки, сокращение размеров придомовых территорий, увеличение количества выбросов в атмосферу (города дают 80% от общего числа всех выбросов в атмосферу), твердых бытовых отходов. Кроме того, большие города и агломерации в радиусе 50 км оказывают загрязняющее и тепловое воздействие на окружающую среду, приводят к изменению естественных ландшафтов.

По данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, численность городского на-

селения неуклонно растет, увеличивается и средняя обеспеченность жилой площадью одного человека (рис. 1—3).

В июне 1992 г. в Рио-де-Жанейро прошла международная конференция ООН по окружающей среде и развитию, которая положила начало новому этапу международного сотрудничества по экологизации городской среды. На конференции рассматривались основные архитектурные и градостроительные аспекты раз-

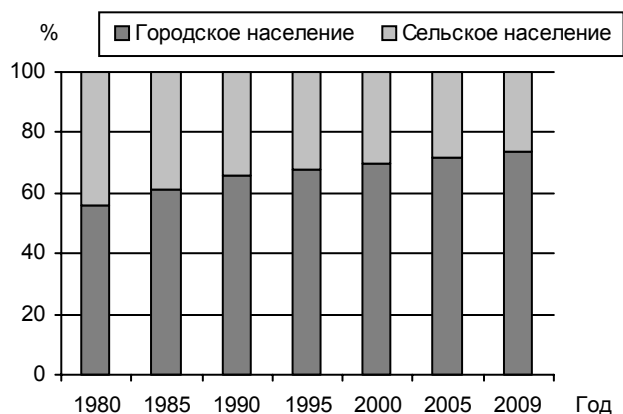


Рис. 1. Соотношение численности городского и сельского населения Республики Беларусь

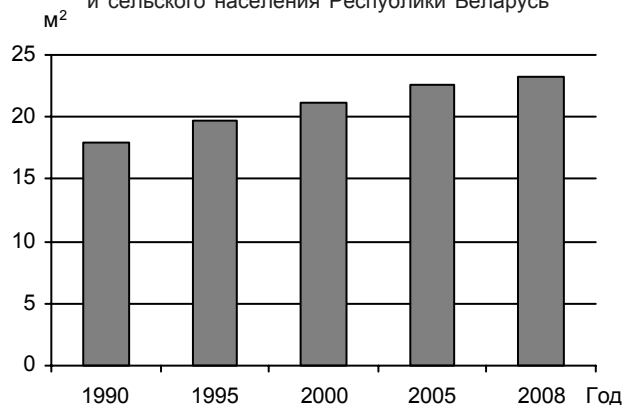


Рис. 2. Обеспеченность жильем (в среднем на одного жителя)

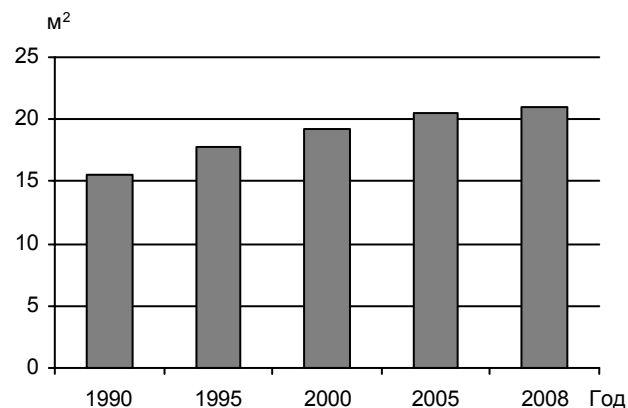


Рис. 3. Городской жилищный фонд (в среднем на одного жителя)

вития городов, предотвращающие нанесение вреда окружающей среде, которые включают:

- использование местных строительных материалов, энергетически эффективных проектов, материалов, не наносящих вреда здоровью и окружающей среде;
- разработку и реализацию национальных программ энергосбережения, развития энергетики на возобновляемых источниках;
- снижение потребности в автомобилях, обеспечение безопасными дорожками для пешеходов и велосипедистов;
- стимулирование производства и использования менее загрязняющего, эффективного общественного транспорта, строительство экологически оправданной сети дорог;
- сокращение образования отходов путем изменения образа жизни, характера производства и структуры потребления;
- разработку и реализацию национальных программ по сведению к минимуму образования отходов, повторного использования, рециклинга, рекуперации энергии из отходов.

В 1996 г. в Стамбуле состоялась конференция ООН по населенным пунктам — Хабитат II, на которой было развито одно из важнейших направлений «Повестки дня на XXI век», связанное с решением жилищной проблемы в глобальном масштабе. На конференции сформулированы требования к тому, какими должны быть устойчиво развивающиеся города. Одним из результатов конференции являлось принятие Глобального плана действий по улучшению условий жизни населения городов и сельских поселений, а также разработка требований, которым должно удовлетворять надлежащее жилье, являющееся составляющей частью любого населенного пункта: «Надлежащее жилье подразумевает надлежащую площадь, физическую доступность, надлежащую безопасность, освещение, отопление и вентиляцию, надлежащую базовую инфраструктуру, как-то водоснабжение, санитарии и удаление отходов, соответствующее качество окружающей среды и факторы, влияющие на здоровье, а также надлежащее и доступное месторасположение жилья по отношению к месту работы, предприятиям сферы обслуживания: все это должно быть по приемлемым ценам» (параграф 60 Повестки дня Хабитат).

На конференции было признано, что застройка окружающего пространства оказывает воздействие на благосостояние и поведение людей и, следовательно, на их здоровье. Широкомасштабное строительство высотных зданий может иметь негативные социальные и экологические последствия, поэтому следует уделять особое внимание размерам и высоте зданий, качеству проектирования, осуществлять его с учетом специфики микрорайона, в котором оно будет находиться. В местах проживания нужно сделать так, чтобы дети могли ежедневно общаться с природой, играя на свежем воздухе.

На ряде международных конференций концепция перехода поселений к устойчивому развитию была конкретизирована с учетом условий отдельных регионов

планеты. Во многих городах мира приняты свои местные «Повестки — XXI», направленные на реализацию принципов устойчивого развития на местном уровне.

Решения конференции в Стамбуле нашли отражение и поддержку в рекомендациях программы ВОЗ «Зеленый город», в которой отражено, что для создания благоприятной городской среды необходимо соответствие города 12 показателям:

- 1) возможность физической активности;
- 2) социальное единство;
- 3) качество жилья;
- 4) наличие рабочих мест;
- 5) доступ к общественной и торговой инфраструктуре;
- 6) местное производство и распространение продуктов питания;
- 7) безопасность дорог;
- 8) равенство и снижение бедности;
- 9) хорошее качество атмосферного воздуха и защита от шума;
- 10) качественная вода и канализация;
- 11) очистка территорий;
- 12) стабильность климата.

По оценкам ВОЗ, в помещениях непроизводственно-го характера человек проводит более 80% своего времени. Многие жители небольших населенных пунктов проводят в помещении в среднем не менее 21 ч в сутки.

Жилая среда является важнейшей компонентой экологии человека и должна обеспечивать не только защиту от неблагоприятных природных факторов, оптимальные комфортные условия для отдыха, воспитания подрастающего поколения, восстановления сил человека, затраченных в процессе рабочего дня, но и быть гарантированно безвредной для здоровья человека [1].

В условиях жилой среды на человека действует целый комплекс факторов, различных по своей природе и интенсивности. Внутрижилищные факторы оказывают на человека комплексное, комбинированное и сочетанное действие, в результате чего может снижаться иммунный потенциал, увеличиваться заболеваемость специфическая (аллергической, канцерогенной этиологии) и неспецифическая (изменение резистентности организма, нарушение восстановительных процессов) [2, 3].

Согласно результатам социолого-эпидемиологических исследований, проведенных в НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А. Н. Сысина РАМН, качество жилого фонда в Российской Федерации зачастую по своему характеру имеет определенную степень риска [1, 2].

В рамках процесса «Здоровье и окружающая среда» в феврале 2010 г. в Парме состоялась Пятая конференция министров здравоохранения и окружающей среды, на которой были подведены итоги выполнения Европейского плана действий «Окружающая среда и здоровье детей» и обсуждены дальнейшие направления действий. Особое внимание было уделено вопросам планирования городов и строительства жилья в контексте создания благоприятной для здоровья детей и подростков окружающей среды, разработки нацио-

нальной стратегии развития физической активности населения.

В Республике Беларусь большое внимание уделяется предотвращению травматизма и созданию условий для занятий физической культурой и спортом для подрастающего поколения: строятся велодорожки, спортивные сооружения, проводятся работы по оборудованию детских площадок, повышению обеспеченности детских учреждений спортивными залами, площадками, необходимым безопасным инвентарем. В то же время информация органов и учреждений госсаннадзора республики (рис. 4, 5) указывает на ряд существующих проблем в данном аспекте.

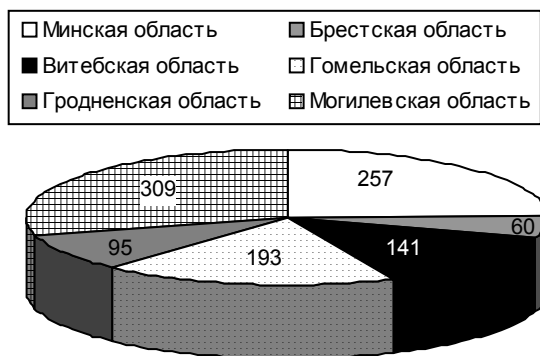


Рис. 4. Количество жалоб жителей на неудовлетворительные условия проживания (плесень, запахи, микроклимат) за период 2006—2008 гг.

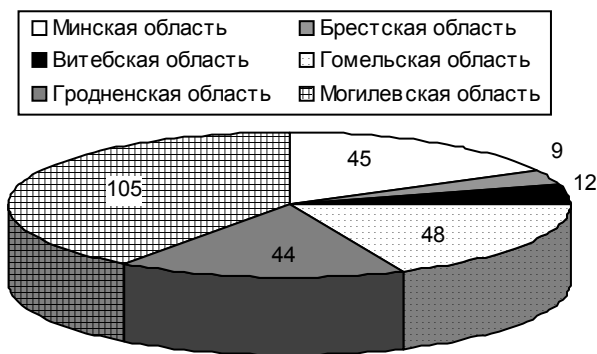


Рис. 5. Количество фактов несоответствия условий проживания установленным показателям санитарно-гигиенического нормирования за период 2006—2008 гг.

Также в 2006—2008 гг. в Брестской области в двух случаях установлена связь заболевания детей с неудовлетворительными условиями проживания (плесень, повышенная влажность, клещи комплекса домашней пыли). В двух случаях поставлен диагноз аллергического ринита, в одном — бронхиальной астмы со среднетяжелым течением.

В Республике Беларусь гигиеническое нормирование показателей безопасности жилой среды осуществляется в соответствии с санитарными нормами, правилами и гигиеническими нормативами «Гигиенические требования к устройству, оборудованию и содержанию жилых домов», утвержденными Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь

№ 95 от 25 августа 2009 г. Требования настоящих санитарных правил распространяются на проектируемые, строящиеся, реконструируемые и эксплуатируемые жилые дома за исключением индивидуальных жилых домов.

Согласно требованиям настоящих санитарных правил «жилые дома по своему техническому состоянию, составу, площади, расположению и оборудованию должны:

- обеспечивать благоприятные условия для здоровья проживающих;
- соответствовать требованиям технических нормативных правовых актов».

Кроме того, при проектировании, строительстве и вводе жилых домов в эксплуатацию необходимо соблюдать требования санитарных правил и норм «Гигиенические требования обеспечения инсоляцией жилых и общественных зданий и территорий жилой застройки», утвержденных Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 80 от 28 апреля 2008 г., а также требования санитарных правил и норм №8-16 РБ 2002 «Основные санитарные правила и нормы при проектировании, строительстве, реконструкции и вводе объектов в эксплуатацию», утвержденных Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 144 от 26 сентября 2002 г. Требования данных санитарных правил и норм должны выполняться при разработке государственных стандартов, строительных норм и правил, а также при проектировании и строительстве, реконструкции, техническом перевооружении и вводе в эксплуатацию законченных строительных объектов.

Проведенный сравнительный анализ национальных технических нормативных правовых актов на соответствие требованиям типовых правил проектирования, принятых в других странах, свидетельствует о совпадении подходов при гигиеническом нормировании показателей безопасности жилой среды. В то же время имеется ряд отличий. Так, например, в странах Европейского Союза (ЕС) не нормируется ряд показателей: коэффициент естественной освещенности, температура воздуха в помещениях. С одной стороны, это связано с тем, что в странах ЕС создание нормативной базы в строительстве осуществляется рабочими группами, в состав которых входят архитекторы, гигиенисты и представители общественных организаций. Результатом такой работы является создание проектных решений, необходимых и удобных для застройщика, что, в свою очередь, и повлияет на ценовую политику построенного объекта, например строительство домов с индивидуальными системами регулирования температуры. С другой стороны, в странах ЕС будущие квартиросъемщики сами устанавливают отдельные требования: например, отсутствие мусоропроводов в доме, наличие помещений для хранения детских колясок и велосипедов, наличие большой детской площадки и т. д.

В странах постсоветского пространства на фоне существовавшего дефицита жилья действовали иные подходы.

Основное же и основополагающее несоответствие вызвано принципом формирования наших нормативов, определяющим подетальные характеристики нормируемых проектных решений. Такой принцип в ЕС отсутствует. В первую очередь это связано с нормами по принятию объемно-планировочных решений, санитарно-гигиенических, технологических и ряда других.

Федеральное устройство Евросоюза и ряда его стран продиктовало следующий принцип формирования требований к строительству зданий и сооружений — на федеральном законодательном уровне принимается закон, декларирующий основополагающие требования, а на уровне территориальных единиц в развитие федерального закона принимаются законодательные документы (к примеру, свод правил), конкретизирующие исполнение федеральных. Но при этом детализация, привычная нам, отсутствует. Требования носят основополагающий характер, основываются на положениях федерального закона и учитывают особенности данного региона (географические, этнические, социальные и т. п.).

Характер и темпы современного жилищного строительства изменились. В связи с этим важен грамотный прогноз того, каким будет массовое жилище в будущем, как оно должно эволюционировать с учетом социальных реалий и научно-технического прогресса. Поскольку существует тесная взаимосвязь и взаимозависимость внутрижилищной и наружной городской среды, требуется рассмотрение ее в контексте «человек—жилое помещение—здание—микрорайон—жилой район города». Как следствие, формируется градостроительный комплекс, проектирование и строительство которого должны осуществляться с учетом системного подхода [4—6]. Проектирование микрорайонов в городах должно отвечать особенностям современного градостроительства. Основной установкой в настоящее время должна стать разработка научных ос-

нов для прогноза изменений в здоровье человека под влиянием градостроительных и жилищных факторов с целью научного обоснования коррекции всех основных компонентов жилой среды.

Необходима разработка медико-гигиенических критериев эффективности строительной деятельности. Настало время для пересмотра и обоснования современных гигиенических регламентов, используемых при проектировании и строительстве, большинство из которых были разработаны в 50-е годы прошлого века.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губернский Ю. Д., Рахманин Ю. А., Калинина Н. В. // *Вестн. РАМН.*— 2006.— № 5.— С. 26—30.
2. Губернский Ю. Д. // *Гигиена и санитария.*— 2000.— № 1.— С. 8—12.
3. Губернский Ю. Д., Рахманин Ю. А., Лещиков В. А. // *Вестн. РАМН.*— 2006.— № 3.— С. 26—30.
4. Губернский Ю. Д., Каваарадзе Д. Н. // *Гигиена и санитария.*— 2001.— № 1.— С. 13—17.
5. Губернский Ю. Д., Калинина Н. В. // *Гигиена и санитария.*— 2004.— № 4.— С. 15—16.
6. Хизгияев В. И., Прядко А. Л. // *Гигиена и санитария.*— 2009.— № 6.— С. 17—20.

Поступила 25.05.10.

HYGIENIC PROBLEMS OF URBANIZATION

V. P. Filonov, I. P. Shcherbinskaya, T. E. Naumenko, N. V. Dudchik, S. V. Marakhovskaya, Z. V. Kulesha, I. V. Zhevnyak

The problems related to urbanization, modern approaches to city planning, architectural and town planning aspects of the urban environment development, preventing of harmful effects on the environment, recommendations of the WHO Program "Green City" concerning creation of a favorable urban environment are presented in the article. Information of the state health control bodies and establishments concerning the inhabitants' complaints of the residing unsatisfactory conditions and the facts of discrepancy between the residing conditions and the adopted indicators of the sanitary-and-hygienic norms as well as the data on the approaches to the norms introduction in European Union members are shown.

Keywords: urbanization, city planning, quality of the residential environment.

Медицинская литература России

Малоинвазивные технологии под ультразвуковой навигацией в современной клинической практике: Практическое руководство / Под ред. А. В. Барсукова, В. Н. Шолохова.— Смоленск, 2009.

Марилов В. В. **Общая психопатология: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2009.

Марино П. Л. **Интенсивная терапия.**— М., 2010.

Маркус Д. А. **Головная боль.**— М., 2010.

Матюхина З. П. **Основы физиологии питания, микробиологии, гигиены и санитарии: Учебник.**— М., 2009.

Медведев М. В. **Основы доплерографии в акушерстве: Практическое пособие для врачей.**— М., 2010.

Медведев М. В. **Пренатальная эхография: Дифференциальный диагноз и прогноз.**— М., 2009.

Медик В. А., Юрьев В. К. **Общественное здоровье и здравоохранение: Учебник для вузов.**— М., 2009.

Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник: В 2 т. / Под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко.— М., 2010.

Мирский М. Б. **История медицины и хирургии: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.

Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д., Моисеев С. В. **Внутренние болезни с основами доказательной медицины и клинической фармакологией: Руководство для врачей.**— М., 2010.

Николаев А. И., Цепов Л. М. **Фантомный курс терапевтической стоматологии.**— М., 2009.

Общая патология и физиология: Учебник для вузов / Под общ. ред. В. А. Фролова, Д. П. Билибина.— М., 2009.

Т. В. ШЕИНА, Е. Г. ИЛЬИНА, И. О. ЗАЦЕПИН,
Р. Д. ХМЕЛЬ, Д. О. ГУТКОВСКАЯ

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ И КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕДУКЦИОННЫХ ПОРОКОВ МАЛОБЕРЦОВОЙ КОСТИ В БЕЛАРУСИ

РНПЦ «Мать и дитя»

На основании данных Белорусского регистра врожденных пороков развития (БР ВПР) установлена популяционная частота редукций малоберцовой кости (РМБК) — 0,03:10000 рождений. Для данной группы патологии показана большая подверженность мужского пола, преобладание односторонней локализации поражения (преимущественно правосторонней). РМБК в 59,3% случаев входила в состав комплекса множественных врожденных пороков развития (МВВПР), сочетаясь как с другими скелетными аномалиями, так и с пороками различных органов и систем. Риск повторения у sibсов при РМБК оценен как низкий. Рекомендовано целенаправленное урологическое и кардиологическое обследование пробандов с РМБК.

Ключевые слова: *этиология, врожденный порок развития, редукционные пороки конечностей, аплазия, гипоплазия малоберцовой кости, медико-генетическое консультирование.*

Редукционные пороки конечностей (РПК) представляют собой обширную группу врожденных аномалий конечностей, возникающих в результате нарушения формирования частей скелета в процессе эмбрионального развития. РПК проявляются аплазией либо гипоплазией тех или иных отделов конечностей. Локализация, объем и характер поражения варьируют при различных видах РПК, которые могут встречаться в изолированной или в системной форме, а также являться компонентом различных синдромов и ассоциаций, сопровождаясь врожденными пороками развития (ВПР) других органов и систем [1, 2]. Частота РПК варьирует от 0,31:10000 до 0,79:10000 в зависимости от перечня ВПР, относимых к РПК, и изучаемой популяции [3—5].

Большинство случаев РПК спорадические, однако семейное накопление данной патологии и относительно частое ее наблюдение в составе генетических синдромов указывают на вклад наследственной компоненты в этиологию РПК [2].

Сказанное в полной мере относится к такой группе продольных РПК, как редукционные пороки малоберцовой кости (РМБК). РМБК сопровождается укорочением конечности, искривлением большеберцовой кости, валь-

гусной или эквиноварусной деформацией стопы, аномалиями строения мышц голени, иногда — редукцией костей предплюсны, плюсны и пальцев стоп. В литературе имеются данные о преобладании правосторонних дефектов среди асимметричных РМБК, различной подверженности полов (соотношение мальчиков и девочек 2:1) [1]. В нашей стране исследование этой группы врожденной патологии до настоящего времени не проводилось, чем обусловлена актуальность данной работы.

Материал и методы

Белорусский регистр врожденных пороков развития (БР ВПР) существует в нашей стране более 30 лет. Это комплексная система, предназначенная для сбора и накопления информации о плодах и новорожденных с ВПР для изучения и планирования общественного здоровья. Регистрация плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям, а также мертворожденных и новорожденных с ВПР в Республике Беларусь является обязательной. Учет проводится акушерами-гинекологами, неонатологами и патоморфологами во всех областях республики.

На основании данных БР ВПР проведен анализ 162 случаев РМБК. Материалом исследования послужила клинико-генеалогическая информация о пробандах и их семьях, включая родословную в трех поколениях. Разделение исходного материала исследования на подгруппы проводили по следующим критериям: тяжести поражения (аплазия/гипоплазия) и симметричности поражения (одностороннее/двустороннее, среди односторонних — правостороннее/левостороннее). В зависимости от вовлечения других систем органов были выделены следующие подгруппы: ВПР опорно-двигательного аппарата (ОДА), неклассифицированные комплексы МВВПР (НК МВВПР), синдромы и ассоциации. Популяционную частоту РМБК рассчитывали по данным БР ВПР за 1981—2007 гг. Использовали клинико-генетический, статистический методы.

Результаты и обсуждение

По данным архива медико-генетического отдела РНПЦ «Мать и дитя», РМБК составляют 8,1% всех случаев РПК, зарегистрированных в Беларуси. Популяционная частота данной патологии составляет 0,03:10000 новорожденных.

Распространенность РМБК в различных областях значительно варьирует — от 1:39026 в Минске до 1:213920 в Гродненской области (табл. 1). Такой разброс значений может быть обусловлен недостаточно полным учетом данной группы патологии в отдельных областях.

Пол пробандов в 4 случаях не был идентифицирован, среди остальных достоверно преобладали мальчики — 68,8% ($t=5,1$; $P<0,01$). Этот показатель составил 66,7% в группе пациентов с аплазией малоберцовой кости (АМБК) и 71,2% — среди пациентов с гипоплазией малоберцовой кости (ГМБК). Полученные данные соответствуют результатам, опубликованным другими авторами [3, 5]. Распределение пациентов по полу представлено в табл. 2.

Таблица 1

Распространенность РМБК в различных областях Республики Беларусь

Регион	Распространенность на количество населения
Брестская область	1:69933
Витебская область	1:81906
Гомельская область	1:159811
Гродненская область	1:213920
Минская область	1:101350
Минск	1:39026
Могилевская область	1:90991

Таблица 2

Распределение РМБК в зависимости от пола пробандов

Пол	ГМБК		АМБК		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужской	37	71,2	38	66,7	75	68,8
Женский	15	28,8	19	33,3	34	31,2
Итого...	52	100	57	100	109	100

Среди всех случаев РМБК с высокой достоверностью преобладали односторонние дефекты — 79,6% ($t=8,5$; $P<0,001$), при этом в 65,6% случаев поражение было правосторонним ($t=4,5$; $P<0,01$). При ГМБК распределение было следующим: одностороннее поражение — 81,5% ($t=8,9$; $P<0,001$), в том числе правостороннее — 61,4% ($t=3,3$; $P<0,01$). При АМБК поражение было односторонним в 78% случаев ($t=7,9$; $P<0,001$), причем в 69,6% с вовлечением правой стороны ($t=5,7$; $P<0,01$).

Изолированные/системные варианты РМБК отмечены только у 40,7% пробандов. В 59,3% РМБК наблюдались в составе МВГР ($t=2,5$; $P<0,01$), являясь компонентом синдромов МВГР различной этиологии (51%) либо НК МВГР (49%). Наличие ВГР других органов и систем во многих случаях значительно отягощало витальный прогноз.

Полный спектр синдромов МВГР и ассоциаций, включающих РМБК, представлен в табл. 3. Как можно заметить из приведенных данных, с наибольшей частотой встречались комплексы, имеющие средовую этиологию: АДАМ (синдром амниотических тяжей, который, как правило, является спорадическим и имеет низкий риск повторения у сибсов и потомства) и диабетическая эмбриофетопатия (32,6%). Кроме них диагностировано еще 14 нозологических форм, из которых 6 — с аутосомно-доминантным типом наследования, 3 — с аутосомно-рецессивным, 4 — с неустановленным типом и 1 генетически гетерогенный синдром. Диагноз ставили на основании данных осмотра пробанда, цитогенетического (по возможности — и молекулярно-генетического) обследования, а также тщатель-

ного анализа родословной. При моногенно наследуемых формах риск повторения в семье определялся по законам менделевского наследования.

Среди общего количества РМБК в составе синдромов соотношение АМБК и ГМБК было примерно одинаковым: 53,1% и 46,9% соответственно ($t=0,99$; $P>0,05$).

Из дальнейшего исследования «синдромальные» формы РМБК были исключены, анализ проводили по подгруппам ВГР опорно-двигательного аппарата (ВГР ОДА) и НК МВГР.

Среди сопутствующих ВГР ОДА в 86,7% случаев отмечена аплазия/гипоплазия прочих длинных трубчатых костей, причем 90% наблюдалось при односторонних РМБК (большинство редукций также были односторонними, локализованными на стороне поражения). В то же время все редукции прочих длинных трубчатых костей при наличии АМБК были двусторонними. Синдактилия отмечена в 22,1% РМБК, причем 21,2% — в группе односторонних РМБК. Косолапость сочеталась с РМБК в 17,7% случаев, из них 85% случаев зарегистрировано при односторонних РМБК. Из прочих скелетных аномалий были отмечены пороки ребер, позвоночника (7,1%), полидактилия (3,5%), аплазия крестца (1,8%).

Среди несkeletalных сопутствующих ВГР 12,4% составили сопутствующие пороки мочевыделительной системы, чаще всего встречалась аплазия/гипоплазия почек, которая в 87,5% случаев сочеталась с односторонними РМБК. В спектр пороков мочевыделительной системы также вошли единичные случаи гидронефроза, поликистоза почек, аплазии мочеточников и мочевого пузыря.

Патология репродуктивной системы, выявленная в 10,6% случаев, включала гипоплазию половых органов, двойственные половые органы и гипоспадию. В 83,3% случаев данный спектр ВГР отмечен у пробандов из группы лиц с односторонними РМБК.

Пороки нервной системы были представлены гидроцефалией (8,9%), а также единичными случаями микроцефалии, анэнцефалии, спинномозговой грыжи и

Таблица 3

РМБК в рамках синдромов МВГР и ассоциаций

Синдром, ассоциация	Тип наследования	ГМБК		АМБК		Всего РМБК	
		абс.	%*	абс.	%**	абс.	%***
Диабетическая эмбриофетопатия	Синдром средовой этиологии	8	34,8	-	-	8	16,3
АДАМ	Синдром средовой этиологии	1	4,4	7	26,9	8	16,3
LL-амелии	Аутосомно-доминантный	-	-	6	23,1	6	12,3
FFU (femur-fibula-ulna)	Не установлен	2	8,7	4	15,4	6	12,3
Ханхарта аглоссии-адактилии	Аутосомно-доминантный	1	4,4	4	15,4	5	10,2
Каудальной регрессии	Не установлен	3	13,0	-	-	3	6,1
Подколенного птеригиума	Аутосомно-доминантный	2	8,7	1	3,9	3	6,1
Итона—Мак-Кьюсика	Аутосомно-доминантный	-	-	2	7,7	2	4,1
Фурменна	Не установлен	-	-	1	3,9	1	2,0
OEIS	Генетически гетерогенный	-	-	1	3,9	1	2,0
SK-фокомелии	Аутосомно-рецессивный	1	4,4	-	-	1	2,0
Меккеля	Аутосомно-рецессивный	1	4,4	-	-	1	2,0
Ларсена	Аутосомно-доминантный	1	4,4	-	-	1	2,0
Мезомелическая дисплазия, тип Лангера	Аутосомно-доминантный	1	4,4	-	-	1	2,0
Мезомелическая дисплазия, тип Нивергельта	Не установлен	1	4,4	-	-	1	2,0
Кампомелическая дисплазия	Аутосомно-рецессивный	1	4,4	-	-	1	2,0
Всего...		23	100	26	100	49	100

* От общего числа ГМБК в составе синдромов.

** От общего числа АМБК в составе синдромов.

*** От общего числа РМБК в составе синдромов.

энцефалоцеле. Врожденные пороки сердца зарегистрированы в 7,1% случаев. При этом необходимо отметить, что все они, как и случаи аплазии/гипоплазии легких (3,5%), встречались в группе лиц с односторонними РМБК. Омфалоцеле отмечено в 6,2% случаев, в 71,4% случаев данная патология сочеталась с односторонними РМБК. Среди ВПР желудочно-кишечного тракта наиболее часто наблюдалась атрезия ануса (5,3%). При данной патологии РМБК чаще были односторонними. Также отмечены единичные случаи атрезии пищевода, кишечника, аплазии желчного пузыря. Расщелины губы/неба выявлены в 5,3% случаев — все среди пациентов с двусторонними РМБК.

В единичных наблюдениях отмечены такие ВПР, как гастростомия, анофтальм, пупочная и паховая грыжа, лобуляция селезенки.

Таким образом, установлено сочетание большинства сопутствующих ВПР других органов и систем с односторонними формами РМБК, что не расходится с имеющимися данными литературы [3]. Исключение составили расщелины губы/неба, встречавшиеся только при двусторонних РМБК. Такая ассоциация также была отмечена ранее зарубежными исследователями [5].

В группах пациентов с ВПР ОДА и НК МВГР указаний на воздействие тератогенных и условно тератогенных факторов в периконцепционный период не было. Хромосомных aberrаций у родителей не выявлено. Средний возраст отцов («индикатор» доминантного наследования) составил соответственно 28,0±0,9 года при ГМБК и 27,5±0,84 года при АМБК, а популяционный показатель — 27,2±0,1 года, что является косвенным свидетельством, отрицающим весомый вклад в этиологию изолированных РМБК доминантной компоненты. Средний возраст матерей был примерно одинаковым при АМБК и ГМБК, не отличаясь в обеих группах от популяционного. Этот показатель составил 25,4±0,9 года в группе ГМБК, 25,3±0,69 года при АМБК (популяционный — 25,2±0,08 года). При анализе родословных таких «индикаторов» рецессивного наследования, как повышение частоты кровного родства родителей и увеличение количества спонтанных аборт на ранних сроках, отмечено не было. Семейных случаев изолированных/системных РМБК в проанализированном материале не найдено, случаев повторения среди 102 sibсов не было.

При изучении исходов беременностей матерей выявлено, что живыми родилось 67,8% детей с АМБК и 83,3% детей с ГМБК. В группе родившихся с АМБК мертворожденные составили 16,9%, в то время как при ГМБК этот показатель был равен 5,6%. Возможно, большее количество мертворождений при АМБК обусловлено тем, что данная патология чаще сочетается с тяжелыми ВПР других органов и систем. Для расчета процента прерываний беременности по медико-генетическим показаниям был проведен анализ данных за 1991—2008 гг., то есть за тот период, когда уже проводили массовый ультразвуковой скрининг беременных. При пренатально диагностированных РМБК беременность была прервана в 26,4% случаев, причем у 50% женщин в сроке гестации до 15 нед.

В ы в о д ы

1. Среди пробандов с РМБК достоверно преобладали мальчики, этот показатель существенно не различается для АМБК и ГМБК.

2. В 79,6% случаев локализация как АМБК, так и ГМБК была односторонней, в большинстве случаев правосторонней.

3. В 59,3% случаев РМБК входили в состав МВГР, зачастую сочетаясь с тяжелыми, порой несовместимыми с жизнью пороками других органов и систем.

4. Наличие РМБК в составе НК МВГР не повышает частоту эмпирического риска, установленную при этой патологии на уровне 2%.

5. Более чем в 90% случаев РМБК сочетаются с другими ВПР ОДА, в частности с редукционными пороками длинных трубчатых костей, сопутствующие редукции также односторонние и располагаются на стороне поражения. Большинство ВПР других органов и систем также сочетаются с односторонними РМБК, и лишь расщелины губы/неба наблюдаются в ассоциации только с двусторонними РМБК.

6. В 12,4% РМБК ассоциируются с ВПР мочевыделительной системы, в связи с чем рекомендуется целенаправленное обследование пробандов с РМБК для своевременного выявления сопутствующей патологии.

7. Отсутствие достоверных различий по изученным критериям в группах лиц с АМБК и ГМБК может указывать на их общее происхождение. Различная подверженность полов и наличие четкого морфологического континуума свидетельствуют в пользу мультифакториального наследования части РМБК.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Лазюк Г. И. *Тератология человека* / Под ред. Г. И. Лазюка. — Москва, 1991.
2. Lenz W. // *Clin. Orthopaed. Relat. Res.* — 1980. — Vol. 148. — P. 9—17.
3. Evans J. A., Vitez M., Czeizel A. // *Am. J. Med. Genet.* — 1994. — Vol. 49. — P. 52—66.
4. Calzolari E., Manservigi D., Garami G., et al. // *J. Med. Genet.* — 1990. — Vol. 27. — P. 353—357.
5. Stoll C., Rosano A., Botto L., et al. // *Ann. Genet.* — 2001. — Vol. 44. — P. 19—24.

Поступила 19.05.10.

POPULATION AND CLINICO-GENEALOGIC ANALYSIS OF PERONEAL BONE REDUCTION DEFECTS IN REPUBLIC OF BELARUS

T. V. Sheina, E. G. Iliyina, I. O. Zatsepin, R. D. Khmel, D. O. Gutkovskaya

Analyzing the Belarus Register of Congenital Development Defects (BR CDDs) the population rate of the peroneal bone reduction defects (PBRDs) was determined as 0.03:10 000 births. It was shown that males were more susceptible to that group of pathologies the unilateral (mainly right-sided) localizations dominating. PBRDs in 59.3% of cases was found to be a component of complexes of multiple congenital development defects (MCDDs) being combined both with other skeletal anomalies and with defects of various organs and systems. The risk for developing in sibs in case of a PBRD presence was assessed as low. Target urological and cardiological examinations were recommended for probands with PBRDs.

Key words: etiology, congenital development defect, limb reduction defects, peroneal bone aplasia, hypoplasia, medical and genetic consulting.

Д. И. ШИРКО, В. И. ДОРОШЕВИЧ, В. В. ИГНАТЬЕВ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА ДЛЯ ОЦЕНКИ СТАТУСА ПИТАНИЯ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучение состояния физиологических резервов организма у молодых мужчин с различным составом тела. Выбор наиболее достоверных показателей и разработка критериев для оценки статуса питания.

Материал и методы. Обследовано 1976 курсантов Военной академии Республики Беларусь и военнослужащих срочной службы. В качестве показателей состава тела были выбраны индекс массы тела, содержание жира в организме, идеальная масса тела, индекс Пинье, а для оценки функциональных резервов организма использовали пробы Руфье и Руфье—Диксона, Штанге, Генча, Богомазова.

Результаты. Установлено, что показатели физиологических резервов организма молодых людей в большей мере связаны с содержанием жира в организме, а для оценки статуса питания из всех нагрузочных проб наиболее целесообразно использовать результаты пробы Штанге в соответствии со следующими критериями: оптимальный статус — 50 с и более; пониженный, повышенный — 49—43 с; недостаточный, избыточный — менее 43 с.

Ключевые слова: физиологические резервы организма, статус питания.

В соответствии с определением, данным Н. Ф. Коселевым и П. П. Михайловым, статус питания — это состояние структуры (состава тела), функции и адаптационных резервов человека, которое сложилось в результате предшествующего питания (состава и количества потребляемой пищи), а также условий ее потребления и генетически детерминированных особенностей метаболизма питательных веществ [1].

В настоящее время наиболее распространенными являются методы оценки статуса питания по показателям состава тела: индексу массы тела (ИМТ), величине жирового компонента тела (ЖКТ), массе тела (МТ), в то время как происходящие в связи с характером питания изменения функционального состояния организма при различных уровнях здоровья до настоящего времени практически не изучены. Согласно литературным данным, достаточно хорошо исследована лишь физическая работоспособность различных групп населения, при этом показано, что на ее состояние влияют многие факторы: возраст, пол, физическое состояние, нервно-эмоциональный статус, климат, сезон года, питание и др. [2—7].

Важным показателем функционального состояния организма является величина его физиологических резервов, мобилизуемых при значительной интенсификации деятельности человека или при воздействии неблагоприятных условий окружающей среды. Следует отметить, что до сих пор не существует прямых методов их определения. Однако, поскольку изменения функций физиологических систем благодаря их центральной регуляции взаимосвязаны, используют-

ся косвенные методы с применением дозированных и предельных нагрузок с регистрацией различных физиологических показателей. Такой подход дает возможность оценить влияние тех или иных физиологических систем на формирование функционального состояния организма. При этом можно утверждать, что функциональные резервы тесно связаны с адаптационными возможностями организма. Вместе с тем взаимосвязь с основными показателями состава тела не изучалась.

Целью настоящего исследования являлось изучение состояния физиологических резервов организма у молодых мужчин с различным составом тела и выбор наиболее достоверных показателей, характеризующих различные статусы питания.

Как наиболее целесообразное было выбрано проведение данных исследований у курсантов высших учебных заведений и военнослужащих срочной службы, поскольку при поступлении в вуз и призыве на военную службу они проходили отбор по состоянию здоровья, условия жизнедеятельности и питание внутри данных групп однотипны.

Материал и методы

Объектом исследования являлись 1976 курсантов Военной академии Республики Беларусь и военнослужащих срочной службы.

В качестве показателей состава тела были выбраны наиболее часто используемые при скрининговых исследованиях ИМТ, ЖКТ, МТ, индекс Пинье (ИП).

Соматометрические показатели (рост, масса тела, окружность грудной клетки) определяли общепринятыми методами.

К наиболее распространенным и широко используемым в практической работе относится метод определения ЖКТ по величине кожно-жировой складки (КЖС) в четырех точках, расположенных на правой половине тела: на уровне средней трети плеча над бицепсом и трицепсом, под углом лопатки и в паховой области на расстоянии 2—3 см выше пупартовой связки, основанный на том, что большая часть жира, как правило, располагается под кожей. Исходя из этого считается, что толщина измеренной в определенных местах КЖС позволяет корректно рассчитать количество жира в теле.

Измерение толщины КЖС осуществляли с помощью калипера, обеспечивающего стандартное постоянное давление 10 г/мм², с точностью 0,1 мм. Величину ЖКТ определяли по формуле, предложенной J. V. Durnin, J. C. Womersley [8]:

$$\text{ЖКТ} = 495:1,162 - 0,063 \times \text{lg}(\Sigma \text{КЖС}) - 450, \quad (1)$$

где ЖКТ — жировой компонент тела в %;

1,162 и 0,0630 — эмпирические коэффициенты для расчета удельного веса тела у молодых людей 17—19 лет, для обследуемых в возрасте 20 лет и более использовались коэффициенты 1,1631 и 0,0632;

$\Sigma \text{КЖС}$ — сумма толщины кожно-жировых складок, измеренных в 4 точках, мм.

ИМТ определяли по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} : \text{рост (м}^2\text{)}. \quad (2)$$

Конституциональное типирование (КТ) проводили по методике М. В. Черноуцко [9]:

$КТ = \text{рост (см)} - \text{вес (кг)} + \text{окружность грудной клетки (см)}$ (3)

При расчете идеальной массы тела использовали метод, предложенный Европейской ассоциацией нутрициологов:

$МТ = \text{рост (см)} - 100 - (\text{рост} - 152) \times 0,2$ (4)

Группы контроля составили курсанты с содержанием жира в организме 9—12%, ИМТ 20—25 кг/м², ИП 10—30 усл. ед (нормостеники), МТ 90—110% от идеальной.

Оценку состояния кислородообеспечивающих систем организма проводили на основании результатов проб с задержкой дыхания (ПЗД) Штанге, Генча, Богомазова, для оценки функциональных резервов сердечно-сосудистой системы при дозированной физической нагрузке были использованы пробы Руфье (ПСД Р) и Руфье—Диксона (ПСД РД) [10].

Для проведения пробы Штанге обследуемые задерживали дыхание на максимальном вдохе, который делали после трех глубоких вдохов и выдохов. Время ПЗД регистрировали секундомером.

Результат менее 30 с свидетельствовал о «плохом» функциональном состоянии организма, 30—40 с — о «среднем», 41—60 с — о «хорошем», свыше 60 с — об «отличном».

Время задержки дыхания после максимального выдоха (проба Генча) 20 с и менее указывало на нарушение функционального состояния организма.

Индекс Богомазова (ИБ) рассчитывали по следующей формуле:

$ИБ (\text{балл}) = [(\text{Штанге, с} + \text{Генча, с}) \times 90] : 100$ (5)

и оценивали по следующим критериям: менее 57 баллов — неудовлетворительное состояние резервных возможностей кардиореспираторной системы; 57—95 баллов — пограничное; более 95 баллов — удовлетворительное.

Для проведения проб Руфье и Руфье—Диксона обследуемый лежал на спине в течение 5 мин, после чего у него определяли частоту пульса в течение 15 с (Р1); затем он в течение 45 с выполнял 30 приседаний, быстро ложился в исходное положение, и у него подсчитывали пульс за первые 15 с (Р2), а затем за последние 15 с первой минуты (Р3).

ПСД (в баллах) вычисляли по следующим формулам:

$ПСД \text{ РД} = [(Р2 - 70) + (Р3 - Р1)] : 10$, (6)

$ПСД \text{ Р} = [(Р1 + Р2 + Р3) - 200] : 10$. (7)

Полученные значения оценивали по следующим шкалам:

ПСД РД: 0—2,9 балла — отлично; 3—5,9 балла — хорошо; 6—8 баллов — удовлетворительно; более 8 баллов — неудовлетворительно; ПСД Р: 0—5 баллов — отлично; 5,1—10 баллов — хорошо; 10,1—15 баллов — удовлетворительно; более 15 баллов — неудовлетворительно.

Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании наилучшие показатели по результатам проб Штанге (62,53±1,11 с), Генча

(29,03±0,49 с), Богомазова (101,74±1,59 балла) зафиксированы у лиц с ИМТ 20—25 кг/м². Время задержки дыхания на выдохе по мере отклонения показателей ИМТ от оптимальных имели тенденцию к снижению, достигая наименьших значений у курсантов с ИМТ менее 18,5 кг/м² — 25,71±2,21 с. Четких закономерностей распределения результатов проб Штанге и Богомазова не выявлено. Минимальные значения данных показателей зафиксированы в группе обследованных с ИМТ более 27,5 кг/м² — 52,00±8,5 с и 86,67±14,29 балла.

Показатели задержки дыхания во всех группах обследованных соответствовали хорошему состоянию обеспеченности организма кислородом, а в контрольной группе ПЗД — отличному. Показатели ИБ у лиц с ИМТ 20,0 — 25,0 кг/м² соответствовали удовлетворительному состоянию физиологических резервов организма, а в остальных группах обследованных — пограничному.

При проведении проб Руфье—Диксона и Руфье худшие результаты отмечались у курсантов с ИМТ 18,5—20 кг/м² — 5,96±0,61 и 10,54±0,80 балла соответственно, что свидетельствовало об удовлетворительном уровне функционального состояния организма, в остальных группах — о хорошем.

Значения ПСД Р по мере уменьшения и увеличения ИМТ у обследованных уменьшались, достигая наилучших значений у курсантов с ИМТ более 27,5 кг/м² — 8,97±0,94 балла.

Четких закономерностей распределения показателей ПСД РД не выявлено. Наилучшие результаты зарегистрированы в группе обследованных с ИМТ менее 18,5 кг/м² — 3,54±0,78 балла.

При изучении физиологических резервов организма у лиц с различной массой тела установлены практически аналогичные величины и тенденции распределения исследуемых показателей.

Различия зафиксированы в результатах ПСД РД — наилучшие показатели отмечены у лиц с ИМТ менее 80% от оптимальной (3,6±0,71 балла), распределение результатов ПСД Р носило произвольный характер, а достоверные отличия показателей ИБ по сравнению с контрольными зафиксированы у обследованных с ИМТ 80—90% от идеальной (P<0,05).

Результаты, полученные при проведении проб Генча и Руфье—Диксона у лиц с различными конституциональными типами, указывали на нормальное функциональное состояние обследованных во всех группах.

Результаты пробы Штанге у лиц гипер- и нормостенического телосложения показали отличное общее состояние, а в группе астеников — хорошее.

Показатели ИБ в данных группах указывали на удовлетворительное и пограничное состояние резервных возможностей кардиореспираторной системы соответственно.

Средние значения показателей, полученных при проведении пробы Руфье, соответствовали удовлетворительному состоянию физиологических резервов организма, у лиц с ИП более 30 усл. ед. и хорошему в двух других группах.

Статистически достоверные отличия от контрольной группы у лиц со значениями ИП более 30 усл. ед. зафиксированы по показателям ПСД РД, ПСД Р (P<0,05).

Результаты проведенных функциональных проб у лиц с различной величиной жирового компонента тела представлены в таблице.

Из них следует, что показатели ПЗД соответствовали оценке «хорошо» у лиц, количество жира в теле которых было в пределах от 9 до 21%. Физиологические резервы у молодых людей с ЖКТ менее 9% и более 21% по этому же показателю были оценены на «удовлетворительно». При этом различия по длительности задержки дыхания между группами лиц с количеством жира в теле менее 12%, более 21% и с содержанием жира в организме от 12 до 18% были статистически достоверны (P<0,01 и P<0,001 соответственно).

Результаты ПЗД на глубоком выдохе после физической нагрузки (проба Генча) показывают, что все обследованные молодые мужчины не имели нарушений функционального состояния организма (время задержки дыхания составило более 20 с). Тем не менее у лиц с количеством жира в теле менее 9% и более 21% значения данного показателя статистически достоверно снижались (P<0,001 и P<0,01 соответственно) по сравнению с таковыми у обследуемых, у которых ЖКТ составлял 12—18%.

Максимальные значения ИБ (104,84±7,93 с) были зафиксированы у лиц с содержанием жира в организме менее 9%. По мере увеличения показателей ЖКТ функциональные индикаторы снижались и достигали минимальных значений у обследованных с содержанием жира в организме более 21% — 91,71±4,31с, достоверно не отличаясь от результатов в контрольной группе.

У лиц с величиной ЖКТ до 18% показатели ИБ указывали на удовлетворительное состояние резервных возможностей организма, а у обследованных с большими величинами данного показателя — на пограничное.

Установлены существенные различия между результатами пробы Руфье—Диксона у молодых мужчин с содержанием жирового компонента от 12 до 18% и у лиц с количеством жира в организме 9—12% и 18—21% (P<0,05), несмотря на то, что во всех этих группах проба оценивалась на «хорошо».

Худшие показатели ПСД Р зафиксированы у лиц с ЖКТ 18—21% и их последующее улучшение по мере роста и снижения содержания жира в организме, статистически достоверно отличаясь от результатов в контрольной группе.

Удовлетворительные значения ПСД РД отмечены у обследованных молодых людей с количеством жира в

теле менее 9% и более 21%. При этом у лиц с ЖКТ более 21% установлены наиболее высокие значения ПСД РД — 6,2±0,78 балла. Однако различия с показателями в группе лиц, у которых количество жира в организме составляло 12—18%, были статистически недостоверны (P>0,05).

На втором этапе исследования для установления связи между показателями физиологических резервов организма и составом тела был проведен корреляционный анализ, в результате которого установлено, что от величины ИП зависели только значения ПСД РД (r=0,05, P<0,001).

В наибольшей степени результаты проведенных проб были связаны с содержанием жира в организме. Прямые слабые статистически достоверные связи отмечены с ИБ (r=0,16, P<0,01), результатами проб Штанге (r=0,08, P<0,001) и ПСД РД (r=0,06, P<0,01). Средней силы — с временем произвольной задержки дыхания на выдохе (r=0,37, P<0,001).

Исследования показали, что показатели физиологических резервов организма не зависели от ИМТ и МТ.

Следовательно, по результатам исследования можно сделать заключение, что для оценки статуса питания в наибольшей степени подходят показатели пробы с произвольной задержкой дыхания на вдохе.

В результате математической обработки первичных показателей с помощью нелинейного преобразования и перевода показателей задержки дыхания на вдохе во вторичные нормально распределенные оценки (процентили) установлено, что нижней границей оптимальных значений пробы Штанге для мужчин 18—25-летнего возраста независимо от состава тела является показатель 50 с, что соответствует оптимальному статусу питания [11].

Границей избыточного и недостаточного статуса питания должен являться показатель задержки дыхания, равный 43 с (медиана показателей задержки дыхания ниже оптимальных).

Выводы

1. Показатели физиологических резервов организма молодых людей в большей мере связаны с содержанием жира в организме.

2. Для оценки статуса питания из всех нагрузочных проб наиболее целесообразно использовать результаты пробы Штанге в соответствии со следующими критериями: оптимальный — 50 с и более; пониженный, повышенный — 49—43 с; недостаточный, избыточный — менее 43 с.

Уровни физиологических резервов у молодых мужчин

Функциональная проба	Содержание жира в организме, %				
	менее 9	9—12	12—18	18—21	более 21
ПЗД, с	49±1,27*	51±0,65*	53±0,28	52±0,47	48±0,40*
Проба Генча, с	27,8±0,96*	32,1±0,52	35,1±0,16	35,0±0,39	30,2±1,73*
ИБ, усл. ед	104,84±7,93	104,01±3,07	99,30±1,62	91,94±3,08	91,71±4,31
ПСД РД, балл	6,0±0,44*	5,6±0,21*	5,1±0,09	5,5±0,15*	6,2±0,78
ПСД Р, балл	8,75±0,81	8,88±0,54	9,09±0,32	9,98±0,63	9,53±1,05

*Статистическая достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в группе лиц, у которых содержание жира в теле 12—18%, P<0,05.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошелев Н. Ф., Михайлов В. П., Лопатин С. А. Гигиена питания войск — СПб., 1993. — Ч. 2.
2. Тимофеев Д. А. и др. // Воен.-мед. журн.— 2000.— Т. 321, № 4.— С. 62—65.
3. Насолодин В. В. и др. // Гигиена и санитария.— 2001.— № 2.— С. 54—56.
4. Шостак В. И., Яньшин Л. А. // Воен.-мед. журн.— 1992.— № 11.— С. 54—56.
5. Щедрин А. С. // Гигиена и санитария.— 2000.— № 6.— С. 21—24.
6. Hultman V. // Am. Clin. Nutr.— 1989.— Vol. 49, № 5.— P. 949—957.
7. Epstein L. et. al. // Aviat. Space Environm. Med.— 1980.— Vol. 51, № 6.— P. 607—610.
8. Durmin J. V., Womersley J. C. // Br. J. Nutr.— 1974.— Vol. 32, № 2.— P. 77—97.
9. Никитюк Б. А., Чтецов В. П. Морфология человека.— М., 1983.
10. Дорошенко В. А. и др. Практикум по физиологии труда: Учеб. пособие / Под ред. А. С. Батуева.— Л., 1986.
11. Венцлав С. В., Данилов М. А., Богачев А. Ф. Применение математических методов в задачах профессионального отбора и распределения кадров.— М., 1987.

Поступила 18.05.10.

APPLIANCE OF BODY PHYSIOLOGICAL RESERVES VARIABLES FOR ASSESSING NUTRITIONAL STATUS

D. I. Shirko, V. I. Doroshevich, V. V. Ignatiev

Objective. To study of the young people's having bodies various compositions physiological reserves. To select the most reliable variables and to develop criteria for assessing their nutritional status.

Material and methods. Nineteen hundred and seventy six men including those studying at the Military Academy of the Republic of Belarus and being at the regular military service were examined. The following variables were chosen as the body composition variables: body mass index, body fat content, body ideal mass, Pinnier's index. Rouffier's test and Rouffier — Dixon's test, Stange's test, Gench's test, Bogomazov's test were used for assessing the body functional reserves.

Results. The young people's bodies physiological reserves variables were determined to correlate more closely with the body fat content while for assessing their nutritional status Stange's test results were most expedient the criteria being the following: the optimal status — 50 sec and more, a reduced or an increased status — 49—43 sec, an insufficient or an excessive status — less than 43 sec.

Key words: body physiological reserves, nutritional status.

Медицинская литература России

- Осипова В. Н. **Диагностический справочник уролога.**— М., 2009.
- Основы фармакотерапии и клинической фармакологии: Учебник для вузов /** Под ред. М. Д. Гаевого, В. И. Петрова.— Ростов н/Д., 2010.
- Оториноларингология: Нац. руководство /** Под ред. В. Т. Пальчун.— М., 2009.
- Пересада О. А. **Репродуктивное здоровье женщин: Руководство для врачей.**— М., 2009.
- Перинатальная психология и психиатрия: Учеб. пособие для вузов /** Под ред. Н. Н. Володина, П. И. Сидорова.— М., 2009.
- Петрухин А. С. **Детская неврология: Учебник.**— М., 2009.
- Практическое руководство по детским болезням: Т. 13: Пособие для практикующих врачей /** Под общ. ред А. В. Гераськина.— М., 2009.
- Практическое руководство по детским болезням: Т. 3: Кардиология и ревматология детского возраста: Избр. главы /** Под ред Г. А. Самсыгиной, М. Ю. Щербаковой.— М., 2009.
- Профилактика неблагоприятных побочных реакций: Врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств /** Под ред. Н. В. Юргеля, В. Г. Кукуеса.— М., 2009.
- Райан С., МакНиколас М., Юстейс С. **Анатомия человека при лучевых исследованиях.**— М., 2009.
- Регуляторные системы организма человека: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.
- Репина О. В. и др. **Диагностика, профилактика и лечение самых распространенных заболеваний.**— М., 2009.
- Родоман В. Е., Авдошин В. П., Колесников Г. П. **Заболевания предстательной железы: Руководство для врачей.**— М., 2009.
- Руководство по геронтологии и гериатрии: Т. 2: Введение в клиническую гериатрию /** Под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева.— М., 2010.
- Рухлова С. А. **Основы офтальмологии: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2009.
- Сапронов Н. С., Хныченко Л. К., Шелемеха С. Е. **Стрессорные нарушения метаболизма и их фармакокоррекция.**— СПб., 2009.
- Свош М., Джестико Дж. **Неврология в фокусе: 203 иллюстрации.**— М., 2010.
- Семке В. Я., Хритинин Д. Ф., Цыганков Б. Д. **Персонология и психотерапия: Руководство для врачей.**— М., 2009.
- Сигидин Я. А., Лукина Г. В. **Биологическая терапия в ревматологии.**— М., 2009.
- Синдромная патология, дифференциальная диагностика с фармакологией: Учебник /** Под ред. В. Я. Плоткина.— М., 2009.
- Смирнов В. В., Раковская Г. М. **Лучевая диагностика заболеваний шейного отдела позвоночника.**— Обнинск, 2009.
- Снытко Н. П., Касумьян С. А., Доросевич А. Е. **Региональный иммунитет при хирургических заболеваниях органов пищеварительной системы. Критерии индивидуального прогноза.**— Смоленск, 2009.



И. М. ГОЛОЕНКО, Н. Г. ДАНИЛЕНКО, А. В. КОПЫТОВ,
М. Г. СИНЯВСКАЯ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АЛКОГОЛИЗМУ

Институт генетики и цитологии НАН Беларуси,
Белорусский государственный медицинский университет

Доля наследственности в заболевании алкоголизмом составляет от 40 до 60%. Число генов, связанных с индивидуальной чувствительностью, исчисляется многими десятками. Обнаруженные на различных хромосомах районы, ассоциированные с алкогольной зависимостью, согласуются с двумя основными группами генов предрасположенности к алкоголизму: алкогольспецифические гены и гены, задействованные в регуляции работы нейрональных путей головного мозга. В обзоре рассматриваются основные гены метаболизирующих этанол ферментов и дофаминэргической системы.

Ключевые слова: наследственность, алкоголизм, гены-кандидаты, аллели риска, генетический полиморфизм.

Алкогольная зависимость является классической биопсихосоциальной моделью болезни. Многочисленные наблюдения за различными династиями на протяжении ряда поколений в разные времена и в разных странах свидетельствовали о наличии наследственной предрасположенности к алкоголизму, также в ее формировании большую роль играют психологические факторы и влияние среды. Вклад каждой составляющей в формирование алкогольной зависимости точно не определен, что иногда затрудняет прогнозирование, а нередко и стратегию лечения.

Дифференцировать значение генетических и средовых факторов стало возможным, прослеживая судьбы детей, родившихся от больных алкоголизмом, но усыновленных и воспитывавшихся в «здоровых» семьях, в одинаковых условиях с неродными братьями и сестрами [13]. У лиц из алкогольных семей риск развития алкоголизма оказался значительно выше, чем у их неродных братьев и сестер. О важнейшей роли генетического фактора в заболевании алкоголизмом свидетельствуют исследования на одно- и двуйцевых близнецах [39, 46]. Если один из однойцевых близнецов болен алкоголизмом, то у другого в 2—2,5 раза более высок риск развития алкоголизма, чем у двуйцевых близнецов [42], это особенно проявляется у женских близнецовых пар. У детей, родившихся от больных алкоголизмом отцов, риск формирования алкоголизма повышен в 4—6 раз независимо от социального окружения и условий воспитания [17].

Алкоголизм губителен не только для самого человека, но и для потомков. Рожденные в алкогольных семьях дети составляют группу высокого риска не только по алкогольной зависимости, но и по формированию психических, неврологических и соматических нарушений. В порядке убывания встречаются алко-

голизм, психопатии, аффективные расстройства (чаще депрессии). Потомство больных алкоголизмом матерей характеризуется, прежде всего, умственной отсталостью, являющейся результатом внутриутробного действия алкоголя на плод (алкогольный синдром плода), а при алкоголизме отцов алкоголизм развивается у 66,6% взрослых сыновей. В связи с этим к детям больных алкогольной зависимостью применимо обозначение «группа множественного риска» [3].

Основные результаты генетических исследований изначально основывались на анализе популяционных и близнецовых методов. Несмотря на относительно большое количество работ в этой области, биологические механизмы развития алкогольной зависимости до сих пор недостаточно ясны. Поиск молекулярно-генетических маркеров алкоголизма имеет большое не только теоретическое, но также практическое медицинское и социальное значение, так как может способствовать выявлению лиц с предрасположенностью к этой патологии и проведению соответствующей профилактики начиная с раннего детского возраста.

Геномные исследования, проведенные с помощью современных высокоразрешающих методов (микрочипы, или DNA microarray) в поисках «генов алкоголизма», показали, что одного гена, определяющего предрасположенность или устойчивость к этому недугу, нет, а число генов, связанных с индивидуальной чувствительностью, исчисляется многими десятками [85].

Выполненные в последние годы полногеномные исследования больших групп семей, включая межлабораторные проекты COGA (collaborative study on the genetics of alcoholism), позволили выделить отдельные районы хромосом и гены-кандидаты наследственного алкоголизма [81]. Перечень наиболее важных генов с указанием их локализации и функций приведен в таблице.

Районы, ассоциированные с алкогольной зависимостью, обнаружены на хромосомах 1, 2, 4, 5, 6, 7, 12, 14, 16 и 17 [21, 35, 72]. Пики ассоциаций с определенными участками хромосом согласуются с двумя основными группами генов предрасположенности к алкоголизму: алкогольспецифических генов и генов, задействованных в функциональной регуляции работы нейрональных путей головного мозга [26].

Гены-кандидаты ферментов метаболизма

К алкогольспецифическим генам относятся гены основных ферментов метаболизма алкоголя: алкоголь- и ацетальдегиддегидрогеназ. Кластер из семи генов субъединиц алкогольдегидрогеназы (от 5' к 3' концу: *ADH7-ADH1C-ADH1B-ADH1A-ADH6-ADH4-ADH5*) расположен в районе (4q22) (рис. 1), по которому согласуются пики ассоциаций среди различных исследований COGA [81]. В настоящее время обнаружено два (*ADH1B*2* и *ADH1C*2*) функциональных полиморфизма, увеличивающих уровень деградации этанола [27, 29].

Гены-кандидаты алкоголизма

Ген	Продукт	Локализация	Ссылка на источник
ADH1B	Алкогольдегидрогеназа	4q22	[9]
ADH1C	Алкогольдегидрогеназа	4q22	[81]
ALDH2	Альдегиддегидрогеназа	12q24.2	[30]
DRD2	Рецептор дофамина II	11q22-23	[77]
MAOA-LPR	Моноаминоксидаза	Xp11.23-11.4	[68]
COMT	Катехол-О-метилтрансфераза	22q11	[47]
GABRA2	Рецептор гамма-аминомасляной кислоты	4p13-q12	[28]
DAT1/ SLC6A3	Транспортный белок дофамина	5p15.3	[48]
SLC6A4	Транспортный белок серотонина	17q11.1-q12	[34]
NPY	Нейропептид Y	7p15.1	[44]
BDNF	Нейрогенный фактор мозга	11p13	[63]

От конкретного аллельного состояния генов, ответственных за метаболизирующие алкоголь ферменты, зависит их функциональная активность. Оба аллеля увеличивают активность алкогольдегидрогеназы, повышая уровень расщепления этанола до ацетальдегида. «Мутантный» аллель *ADH1B*2* (*ADH1B*47His*) достоверно связан со снижением потребления алкоголя и является протективным в отношении развития алкоголизма [80].

В Европе этот аллель встречается редко. Например, в европейских популяциях России его частота варьирует от 1,9 до 7,6% [9]. В отдельных азиатских популяциях, например некоторых популяциях Китая, частота этого аллеля может достигать 100% [57].

Для аллеля *ADH1C*2* обнаружен протективный эффект по отношению к таким заболеваниям, как цирроз печени и хронический алкогольный панкреатит [12].

Давно замечено, что у лиц монголоидной расы переносимость этанола снижена. Изучение полиморфизмов по алкогольспецифическим генам позволило объяснить этот феномен. Оказалось, что редкий для европейцев полиморфный вариант гена алкогольдегидрогеназы (*ADH1B*2*), позволяющий ферменту быстро расщеплять этанол до ацетальдегида, у жителей Юго-Восточной Азии часто сочетается с другим редким для европейцев вариантом гена альдегиддегидрогеназы (*ALDH2*2*), не дающим возможности активно расщеплять быстро накапливающийся ядовитый ацетальдегид, что влечет за собой возникновение флэш-реакции на алкоголь [30]. В результате такого сочетания генов возникает непереносимость этанола. Таким образом, известные расовые различия в реакции на алкоголь объясняются различной генетической структурой популяций. Большинство русских, как и остальных европейцев, являются носителями предковых аллелей риска по генам алкогольметаболизирующих ферментов (*ADH1B*1* и *ALDH2*1*). В настоящее время предполагается, что не только этанол, но и ацетальдегид является веществом, активно задействованным в патогенетических механизмах формирования алкогольной зависимости [19]. Гены альдегиддегидрогеназ (*ALDH1* и *ALDH2*) локализованы в разных хромосомах. Основным ферментом является митохондриальная альдегиддегидрогеназа [38], кодируемая геном *ALDH2* в хромосоме 12q24.2. Описанные полиморфизмы генов алкоголь- и альдегиддегидрогеназ не только независимо друг от друга могут определять предрасположенность

к алкоголизму, но и проявляют аддитивный эффект в возникновении флэш-реакции на алкоголь [11].

Гены-кандидаты дофаминовой системы

Вторую группу составляют гены, участвующие в работе нейрональных путей систем подкрепления (вознаграждения), поведенческого контроля и стрессовой устойчивости [26]. К настоящему времени многими исследованиями как у человека, так и у животных доказана ключевая роль мезолимбической дофаминовой системы в формировании алкогольной зависимости [1, 2, 5]. Описано влияние различных генов не только дофаминовой, но и серотониновой, а также глутаматной и других нейромедиаторных систем на предрасположенность к алкоголизму [34, 36, 52, 76]. Одним из первых начал изучать ген дофаминового рецептора DRD2, расположенный на 11-й хромосоме в области q22-23, K. Blum [7, 86]. Результаты многочисленных исследований однонуклеотидной замены сайта узнавания рестриктазы TaqI в 3'-нетранслируемой области этого гена показали значимо более высокую частоту аллеля TagA1 среди больных алкоголизмом в различных популяциях [77, 81]. Считается, что с данным полиморфизмом связано снижение плотности дофаминовых рецепторов 2-го подтипа и метаболизма глюкозы в мозге [75, 82].

Связь DRD2 гена с алкогольной зависимостью обнаружена не только в зрелом, но и в юношеском возрасте. Показано, что наличие генотипа A1A1 и аллеля A1 сдвигает вероятность заболевания алкоголизмом у японцев на более ранний возраст [49]. С. Norfer и соавт. подтвердили эту связь в исследовании, в котором участвовали 16-летние подростки [41]. Повышение частоты аллеля A1 наблюдалось также среди детей, родители которых больны алкоголизмом [66].

Данный аллельный вариант гена DRD2 ассоциирован с синдромом дефицита внимания, агрессивным поведением у подростков, шизофренией и т. д. [6, 10, 24].

Так как в ряде работ связь между дофаминовым аллелем A1 и алкоголизмом не обнаружена, результаты исследований в целом считаются неоднозначными [8, 43, 61, 67]. Поиски ученых сегодня направлены на исследование генов, расположенных в том же районе 11-й хромосомы, таких как *ANKK1*, *TTC2* и *NRCAM1* [20, 86]. Установлено, что полиморфизм TagIA в гене DRD2 связан с нуклеотидной заменой в гене *ANKK1* [25]. Противоречивость результатов различных исследова-

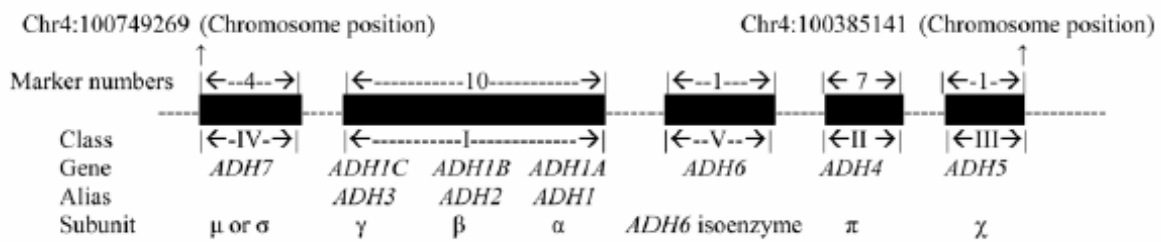


Рис. 1. Генетическая структура локуса субъединиц ADH [цит. по 62]

дований объясняется отчасти неоднородностью изучавшихся групп пациентов и различным взаимодействием гена DRD2 с внешними факторами или другими генами [5].

Связь с алкогольной зависимостью обнаружена также для других генов дофаминовой системы, задействованных в переносе (DAT1) и метаболизме (MAOA, COMT) дофамина. Ген MAOA моноаминоксидазы, митохондриального фермента окислительного дезаминирования моноаминов, расположен в X хромосоме (Xp11.23-11.4). В зависимости от полиморфизма в LPR (linked polymorphism region) области промотора изменяется транскрипционная активность гена [84]. Обнаружено, что в различных популяциях аллелем повышенного риска является либо 3R аллель MAOA*L, либо 4R аллель MAOA*H [37, 68, 84]. Модификационное влияние данного гена проявляется в том, что при определенных комбинациях 3R аллеля с генотипами A1/A1 или A2/A2 по гену DRD2 может изменяться подтип алкоголизма [43].

Ген COMT фермента катехол-О-метилтрансферазы, играющего важную роль в распаде катехоламинов и, таким образом, в регуляции уровня дофамина в префронтальном кортексе, задействован в нейробиологических механизмах подкрепления, контроля поведения и стрессовой устойчивости, вовлеченных в алкоголизм и другие психиатрические заболевания [54, 65]. Он расположен на хромосоме 22q11. Его распространенный функциональный полиморфизм Val158Met, локализованный в кодирующей повторности, влияет на активность фермента. Частота аллеля Met158 низкоактивной катехол-О-метилтрансферазы выше среди больных алкоголизмом, чем в контрольной популяции [47].

На уровень дофамина также влияет его транспортный белок (DAT), определяя длительность и амплитуду действия внеклеточного дофамина. Ген DAT1/SLC6A3, детерминированный на хромосоме 5q15.3, включает 15 экзонов с варьирующим числом tandemных повторов (VNTR) в 15-м экзоне [23]. Последовательность из 40 пн в разных популяциях может повторяться от 3 до 13 раз. Наиболее распространенными являются повторные аллели 9R (A9) и 10R. С аллелем 9R связана пониженная экспрессия гена DAT1. Этот аллель также ассоциирован с алкоголизмом, так как он достоверно чаще встречается у больных людей [48, 80].

В последние годы значительное внимание уделяют ГАМК-эргической системе и самой ГАМК (GABA), яв-

ляющейся основным тормозным нейромедиатором в мозге. Предполагают, что некоторые биохимические и поведенческие эффекты этанола обусловлены повышением активности ГАМК. Функция ГАМК как ингибиторного нейротрансмиттера сопряжена с работой мезолимбической дофаминовой системы [5]. GABA-рецепторы — это белки, состоящие из 5 субъединиц, каждая из которых имеет несколько изоформ. Рецепторы имеют участки узнавания для ГАМК, барбитуратов и бензодиазепинов, которые воспроизводят многие эффекты этанола [32]. Один из подтипов рецепторов ГАМК (A-рецептор ГАМК) связан с открытием каналов для ионов хлора. В районе 4p13-q11 расположено несколько генов (рис. 2), кодирующих субъединицы рецепторов для ГАМК [45].

Гены для изоформ субъединиц GABA-рецепторов кроме области 4p13-q11 ($\alpha 2$, $\alpha 4$, $\beta 1$, $\gamma 1$) кластеризованы в районах 5q34-q35 ($\alpha 1$, $\alpha 6$, $\beta 2$, $\gamma 2$), 15q11-q13 ($\alpha 5$, $\beta 3$, $\gamma 3$) и Xq28 ($\alpha 3$, $\beta 4$, $\epsilon 1$) [4]. Наиболее достоверные и подтверждающиеся совместными исследованиями COGA данные о связи с алкогольной зависимостью получены для 4-й хромосомы по генам *GABRA2* и *GABRG1* [15, 31, 32, 73]. Из 69 исследованных однонуклеотидных замен (SNPs) в районе 4p13-q11 для 21 SNPs и 3 SNP-гаплотипов гена *GABRA2* показана достоверная ассоциация с алкоголизмом [28]. Ассоциация алкогольной зависимости с повышенной либо пониженной частотой отдельных полиморфных вариантов гена *GABRA2* обнаружена в различных популяциях [14, 33, 51, 60, 71, 74, 87]. Кроме того, установлена связь данного гена с ранним алкоголизмом [21, 22, 50].

Алкогользависимые пациенты (АЗП) в целом представляют собой неоднородную группу, различаются по патогенезу, особенностям клинической картины и типам зависимости, наличию коморбидных расстройств, тропностью к фармако- и психотерапии и др. Поэтому целесообразно дальнейшие исследования направить

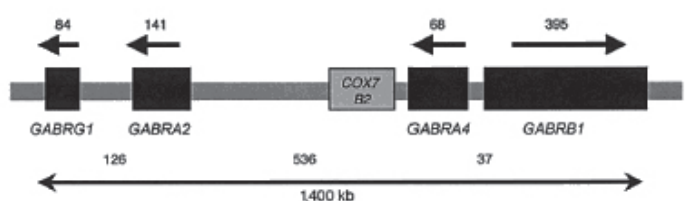


Рис. 2. Генетическая структура локуса субъединиц GABA-рецепторов [цит. по 28]

на углубленное изучение алкоголизма в различных этнических группах и подгруппах, различающихся по формированию пристрастия к алкоголю [31, 53].

Одна из наиболее общих теорий формирования алкогольной зависимости, основанная на личностно-типологических и биологических особенностях АЗП, была предложена С. Cloninger и соавт. [13]. Они выделили два типа АЗП. Первый тип характеризуется поздним развитием алкогольной зависимости (после 25 лет) и сильным воздействием фактора окружающей среды независимо от пола, способностью в какой-то мере воздерживаться от алкоголя, самолечением и лучшей реакцией на лечение. Для второго типа свойственно раннее начало (до 25 лет), выраженный наследственный фактор в семье, склонность к антисоциальному поведению, слабая подверженность лечению. Исследования полиморфизмов различных генов (DRD2, COMT, MAO-A, GABRA2, 5HTT, NPY, BDNF) показали статистически достоверные ассоциации с определенными типами алкогольной зависимости [34, 40, 44, 63, 69, 70, 83].

Исследованиями последних лет установлено, что во многом определяющими факторами предрасположенности к формированию алкогольной зависимости являются индивидуальная нейроорганизация и особенности функционирования ЦНС. В этих механизмах задействованы гены нейропептида Y (NPY), нейротропного фактора мозга (BDNF), регулируемого белка цитоскелета (Arc) и кортикотропинрелизинг-гормона (CRH). Эти гены ассоциированы с фактором транскрипции CREB (цАМФ — зависимый связывающий белок), активация которого, как предполагается, лежит в основе механизмов зависимости [79].

Наиболее стремительно развивающейся областью генетического анализа в алкогольной зависимости является изучение роли экспрессии генов. Значительный вклад в понимание нейрогенетических механизмов зависимости вносят исследования на животных. Изучение инбредных линий мышей, а также специально выведенных селективных линий мышей и крыс в сочетании с поиском генов-кандидатов алкоголизма и исследованием профилей генной экспрессии помогает разработать новые подходы к нейрогенетическому анализу мозга человека [16].

Для изучения нейропатогенеза многих психических расстройств создаются банки тканей мозга умерших. Это также важно для разработки новых подходов в современной нейронауке [18] и дальнейшего изучения обнаруженных нарушений уже на уровне анализа профилей экспрессии генов у страдающих алкоголизмом людей [59].

Исследования с использованием банка тканей мозга умерших, выполненные за последнее десятилетие, позволили идентифицировать «алкогольчувствительные» гены в различных отделах головного мозга [18, 58]. Выявлено более 4000 генов-мишеней, задействованных в работе верхних отделов коры головного мозга. Обнаружено изменение экспрессии 163 генов [56]. Подавление регуляции экспрессии отмечено и в генах

миелина, а также в генах, вовлеченных в трафик белков, организацию цитоскелета, рециркуляцию плазматической мембраны, распределение белков, синаптогенез и синаптическую пластичность [55, 64]. Употребление алкоголя может приводить к дифференциальной экспрессии генов, задействованных в кальциевом, циклическом аденозинмонофосфатном и тиреоидном сигнальных путях. Многочисленные изменения на уровне транскрипции обнаружены в генах идеаторной и моторной коры [58]. Значительное алкогольиндуцированное репрограммирование генной экспрессии в верхних отделах коры головного мозга происходит не только в генах, вовлеченных в миелинизацию и нейрогенез, но и в генах, связанных с убиквитинированием, апоптозом, клеточной адгезией и нейродегенеративными заболеваниями, что свидетельствует о связи между алкоголизмом и другими нейродегенеративными состояниями [59].

Современные подходы к изучению сложной мозаичной генетической природы предрасположенности к алкоголизму, сочетающие возможности развивающейся геномики и понимание различных эндофенотипов болезни, позволят в будущем разрабатывать не только индивидуальные предиктивные меры, препятствующие развитию недуга, но и индивидуальные пути его лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И. П. и др. // *Наркология*.—2004.— № 6.— С. 71—77
2. Бочков Н. П. и др. // *Наркология*.— 2003.— № 1.— С. 7—14.
3. Москаленко В. Д. // *Журн. неврологии и психиатрии*.— 1997.— № 9.— С. 35.
4. Barnard E. A. // *Pharmacol. Rev.*— 1998.— Vol. 50.— P. 291—313.
5. Batel P. // *Alcohol Clin. Exp. Res.*— 2008.— Vol. 32, № 4.— P. 567—572.
6. Betcheva E. T. // *Hum. Genet.*— 2009.— Vol. 54, № 2.— P. 98—107.
7. Blum K. // *JAMA*.— 1990.— Vol. 263.— P. 2055—2060.
8. Bolos A. M. et al. // *JAMA*.— 1990.— Vol. 264.— P. 3156—3160.
9. Borinskaya S. et al. // *Am. J. Hum. Genet.*— 2009.—Vol. 84, № 1.— P. 89—92.
10. Chen T. J. et al. // *Med. Hypotheses*.— 2005.—Vol. 65, № 4.— P. 703—707.
11. Chen, C. C. et al. // *Am. J. Hum. Genet.*— 1999.—Vol. 65.— P. 795—807.
12. Cichoz-Lach H. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 42.— P. 493—498.
13. Cloninger C. R. et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*.— 1981.— Vol. 38.— P. 861—868.
14. Covault J. et al. // *Am. J. Med. Genet.*— 2004.—Vol. 129B.— P. 104—109.
15. Covault J. et al. // *Neuropsychopharmacology*.— 2008.— Vol. 33, № 4.— P. 837—848.
16. Crabbe J. C. // *Rev. Phil. Trans. R. Soc. B*.— 2008.— Vol. 363.— P. 3201—3211.
17. Crum R. M. et al. // *Genet. Epidemiol.*— 1996.—Vol. 13.— P. 329—341.
18. Dedova I. et al. // *Int. J. Mol. Sci.*— 2009.—Vol. 10, № 1.— P. 366—384.
19. Deng X. et al. // *R. A. Curr. Drug Abuse Rev.*— 2008.— Vol. 1, № 1.— P. 3—8.
20. Dick D. M. et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.*— 2007.—Vol. 31.— P. 1645—1453.
21. Dick D. M. et al. // *Curr. Psychiat. Rep.*— 2006.—Vol. 8.— P. 151—157.

22. Dick D. M. et al. // *Arch. Gen. Psychiat.*— 2009.—Vol. 66, № 6.— P. 649—657.
23. Dreher J. C. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*— 2009.—Vol. 106, № 2.— P. 617—622.
24. Drtilkova I. et al. // *Neurol. Endocrinol. Lett.*— 2008.—Vol. 29, № 3.— P. 320—327.
25. Dubertret C. et al. // *Schizophr. Res.*— 2004.—Vol. 67.— P. 75—85.
26. Ducci F., Goldman D. // *Addiction.*— 2008.—Vol. 103, № 9.— P. 1414—1428.
27. Edenberg H. J. et al. // *Hum. Mol. Genet.*— 2006.— Vol. 15.— P. 1539—1549.
28. Edenberg H. J. et al. // *Am. J. Hum. Genet.*— 2004.— Vol. 74, № 4.— P. 705—714.
29. Ehrig T. et al. // *Alcohol Alcohol.*— 1990.—Vol. 25.— P. 105—116.
30. Eng M. Y. et al. // *Alcohol Res. Health.*— 2007.— Vol. 30, № 1.— P. 22—27.
31. Enoch M. A. et al. // *Neuropsychopharmacology.*— 2009.— Vol. 34, № 5.— P. 1245—1254.
32. Enoch M. A. // *Pharmacol. Biochem. Behav.*— 2008.—Vol. 90, № 1.— P. 95—104.
33. Fehr C. et al. // *Psychiatr. Genet.*— 2006.—Vol. 16.— P. 9—17.
34. Feinn R. et al. // *Am. J. Med. Genet.*— 2005.— Vol. 133B.— P. 79—84.
35. Goldman D. et al. // *Nat. Rev. Genet.*— 2005.—Vol. 6.— P. 521—532.
36. Gorwood P. et al. // *Med. Sci.*— 2004.—Vol. 20, № 12.— P. 1132—1138.
37. Guindalini C. et al. // *Psychiatr. Genet.*— 2005.—Vol. 15, № 2.— P. 141—144.
38. Harada S. // *Nihon Arukoru Yakub. Igakkai Zasshi.*— 2001.— Vol. 36, № 2.— P. 85—106.
39. Heath A. et al. // *Stud. Alcohol.*— 1989.— Vol. 50, № 1.— P. 38—48.
40. Hill E. M. et al. // *Psychiatr. Genet.*— 2002.— Vol. 12, № 3.— P. 143—153.
41. Hopfer C. J. et al. // *Drug Alcohol Depend.*— 2005.— Vol. 78, № 2.— P. 187—193.
42. Hrubec Z. et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.*— 1981.—Vol. 5, № 2.— P. 207—215.
43. Huang S. Y. et al. // *J. Psychiatry Neurosci.*— 2007.—Vol. 32, № 3.— P. 185—192.
44. Ilveskoski E. et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.*— 2001.—Vol. 25, № 10.— P. 1420—1422.
45. Ittiwut C. et al. // *Genomics.*— 2008.—Vol. 91.— P. 61—69.
46. Kaprio J. et al. // *Alcohol Alcohol.*— 1987.—Vol. 1 (Suppl.).— P. 373—377.
47. Kauhane J. et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.*— 2000.— Vol. 24.— P. 135—139.
48. Kjhne M. D. et al. // *Alcohol Alcohol.*— 2005.—Vol. 40, № 5.— P. 339—342.
49. Kono Y. et al. // *Am. J. Med. Genet.*— 1997.—Vol. 74, № 2.— P. 179—182.
50. Kramer J. R. et al. // *J. Stud. Alcohol Drugs.*— 2008.— Vol. 69, № 5.— P. 649—659.
51. Lappalainen J. et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.*— 2005.—Vol. 29.— P. 493—498.
52. Le Foll B. et al. // *Behav. Pharmacol.*— 2009.—Vol. 20, № 1.— P. 1—17.
53. Leggio L. et al. // *Neuropsychol. Rev.*— 2009.—Vol. 19.— P. 115—129.
54. Lewis D. A. et al. // *J. Comp. Neurol.*— 2001.—Vol. 432.— P. 119—136.
55. Lewohl J. M. et al. // *J. Biomed. Sci.*— 2001.—Vol. 8.— P. 28—36.
56. Lewohl J. M. et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.*— 2000.—Vol. 24.— P. 1873—1882.
57. Li H. et al. // *Am. J. Hum. Genet.*— 2007.—Vol. 81, № 4.— P. 842—846.
58. Liu J. et al. // *J. Neurochem.*— 2004.—Vol. 90.— P. 1050—1058.
59. Liu J. et al. // *Neuropsychopharmacology.*— 2006.—Vol. 31, № 7.— P. 1574—1582.
60. Long J. C. et al. // *Am. J. Med. Genet.*— 1998.—Vol. 81.— P. 216—221.
61. Lu R. B. et al. // *Biol. Psychiatry.*— 1996.—Vol. 39.— P. 419—429.
62. Luo X. et al. // *Am. J. Hum. Genet.*— 2006.—Vol. 78, № 6.— P. 973—987.
63. Matsushita S. et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.*— 2004.—Vol. 28, № 11.— P. 1609—1612.
64. Mayfield R. D. et al. // *J. Neurochem.*— 2002.—Vol. 81.— P. 802—813.
65. Mazei M. S. et al. // *Brain Res.*— 2002.—Vol. 936.— P. 58—67.
66. Namkoong K. et al. // *Alcohol.*— 2008.—Vol. 42, № 2.— P. 77—81.
67. Noble E. P. // *Pharmacogenomics.*— 2000.—Vol. 1.— P. 309—333.
68. Parsian A. // *Am. J. Med. Genet.*— 2003.—Vol. 117B, № 1.— P. 46—50.
69. Parsian A. // *Psychiatr. Genet.*— 2001.—Vol. 11, № 2.— P. 89—94.
70. Pinto E. et al. // *Alcohol.*— 2009.— Vol. 43, № 4.— P. 271—275.
71. Prescott C. A. et al. // *Am. J. Psychiatr.*— 1999.—Vol. 156.— P. 34—40.
72. Ramoz N. et al. // *Curr. Pharmacogenom.*— 2006.—Vol. 4.— P. 19—32.
73. Ray L. A. et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.*— 2009.—Vol. 64, № 9.— P. 1069—1077.
74. Reich T. et al. // *Am. J. Med. Genet.*— 1998.—Vol. 81.— P. 207—215.
75. Ritchie T. et al. // *Neurochem. Res.*— 2003.—Vol. 28, № 1.— P. 73—82.
76. Schumann G. et al. // *Arch. Gen. Psychiat.*— 2008.— Vol. 65, № 7.— P. 826—838.
77. Smith L., Foxcroft D. et al. // *Am. J. Epidemiol.*— 2008.— Vol. 167, № 2.— P. 125—138.
78. Soyka M. et al. // *J. Psychiatr. Res.*— 2008.—Vol. 42.— P. 184—191.
79. Spanagel R. // *Physiol Rev.*— 2009.—Vol. 89, № 2.— P. 649—705.
80. Strat L. Y. et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.*— 2008.—Vol. 32, № 1.— P. 27—35.
81. Strat Y. // *Current Genomics.*— 2008.—Vol. 9.— P. 444—451.
82. Thompson J. et al. // *Pharmacogenetics.*— 1997.— Vol. 7.— P. 479—484.
83. Tiihonen J. et al. // *Mol. Psychiatry.*— 1999.—Vol. 4, № 3.— P. 286—289.
84. Tikkanen R. et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.*— 2009.—Vol. 33, № 3.— P. 428—434.
85. Worst T. J. et al. // *Alcohol Alcohol.*— 2005.—Vol. 40, № 1.— P. 63—75.
86. Yang B. Z. et al. // *Hum. Mol. Genet.*— 2007.—Vol. 16, № 23.— P. 2844—2853.
87. Zinn-Justin A., Abel L. // *Genet. Epidemiol.*— 1999.—Vol. 17.— P. 421—426.

Поступила 11.01.10.

GENETIC FACTORS OF ALCOHOL ABUSE PREDISPOSITION

I. M. Goloenko, N. G. Danilenko, A. V. Kopytov, M. G. Sinyavskaya

Hereditary predisposition accounts for alcoholism morbidity in 40 to 60%. Decades of genes are related to the individual sensitivity. The areas associated with alcohol dependence found on various chromosomes agree with two basic groups of genes responsive for predisposition to alcohol: alcohol specific genes and genes participating in the cerebral neuronal ways regulation. The basic genes metabolizing ethanol enzymes and those of the dopaminergic system are being considered in the review.

Key words: hereditary predisposition, alcoholism, genes-candidates, risk alleles, genetic polymorphism.

А. Н. МИХАЙЛОВ, А. В. ЛОЙ, В. Б. РИМАШЕВСКИЙ

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минская областная клиническая больница

Целью данной работы является освещение наиболее актуальных вопросов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В данной статье представлены вопросы эпидемиологии, этиологии, патофизиологии и диагностики с подробным описанием методики рентгенологического исследования при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс, рентгенологическое исследование.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в последнее время привлекает к себе внимание ученых и практикующих врачей многих стран мира. В первую очередь это связано с ростом распространенности ГЭРБ, разнообразием клинических проявлений, включающих экстраэзофагеальные, длительной консервативной терапией, в ряде случаев не дающей желаемого эффекта, что ведет к необходимости хирургического лечения, возможным развитием таких грозных осложнений, как пептические язвы, стриктуры пищевода, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода и др. [1, 2]. Согласно широкомасштабным исследованиям, проведенным в США, отмечено шестикратное увеличение заболеваемости аденокарциномой пищевода с 1975 по 2001 г., причем она прогрессирует быстрее, чем другие формы рака пищевода [3].

На 6-й Объединенной европейской неделе гастроэнтерологии в Бирмингеме в 1997 г. провозглашен лозунг: «XX век — век язвенной болезни, XXI — век гастроэзофагеальной рефлюксной болезни». Этот лозунг наиболее полно отражает внимание врачей многих стран к проблеме ГЭРБ. Как самостоятельная нозологическая единица ГЭРБ официально была утверждена международной рабочей группой по изучению ее диагностики и лечения в октябре 1997 г. (Генваль, Бельгия).

Согласно определению ВОЗ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного и дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений.

Распространенность этого заболевания среди взрослого населения развитых стран мира достигает 20—40%. Однако низкая обращаемость пациентов к врачам при легких формах болезни, разнообразие клинических проявлений, скрывающихся нередко под маской других заболеваний, отсутствие широкомасштабных доказатель-

ных эпидемиологических исследований приводят к занижению истинного уровня заболеваемости ГЭРБ [4, 5].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ГЭРБ относится к рубрике K21 и подразделяется на ГЭРБ с эзофагитом (K21.0) и без эзофагита (K21.1). В настоящее время выделяют три формы ГЭРБ: эндоскопически негативная (неэрозивная), эндоскопически позитивная (эрозивная), пищевод Барретта (метаплазия Барретта).

Степень выраженности рефлюкс-эзофагита оценивается по Лос-Анджелесской классификации 1994 г., основанной на эндоскопических критериях:

A — один или несколько дефектов слизистой оболочки пищевода длиной не более 5 мм, ни один из которых не распространяется более чем на 2 складки слизистой оболочки;

B — один или несколько дефектов слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ни один из которых не распространяется более чем на 2 складки слизистой оболочки;

C — дефекты слизистой оболочки пищевода, распространяющиеся на 2 складки слизистой оболочки или более чем на 2 складки слизистой оболочки;

D — дефекты слизистой оболочки пищевода, занимающие как минимум 75% окружности пищевода.

Пищевод Барретта — патологическое состояние, при котором происходит замещение многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода цилиндрическим эпителием [3].

Этиология ГЭРБ. К факторам, провоцирующим гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР), относятся любые состояния, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного давления и/или снижающие давление в нижнем пищеводном сфинктере (НПС), включая грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), метеоризм и запоры, пилороспазм и дуоденостаз, беременность, длительные наклоны туловища вперед и горизонтальное положение тела, избыточную массу тела, курение, употребление алкоголя и некоторых пищевых продуктов (жиры, томаты, перец, цитрусовые, кофе, шоколад), применение некоторых лекарственных средств (нитраты, антагонисты кальция и др.) [6].

Патофизиология. Кардия, переходная зона между пищеводом и желудком, определяется как участок замедленного пассажа пищи перед попаданием в желудок и зона, которая некоторое время предотвращает обратное попадание желудочного содержимого в пищевод. Главными компонентами антирефлюксного механизма являются НПС, интраабдоминальный сегмент пищевода, слизистая складка дистального отдела пищевода, пищеводный клиренс и резистентность слизистой оболочки пищевода к агрессивному желудочному содержимому. Нормальное давление в НПС находится в пределах 10—30 мм рт. ст. При продвижении пищи давление по ходу перистальтической волны постепенно снижается до нуля. В норме НПС должен быть расположен ниже уровня диафрагмы, которая является компонентом, обеспечивающим разницу между интраабдоминальным и интраторакальным давлени-

ем. Когда НПС располагается над диафрагмой, как в случае диафрагмальной грыжи, повышение интраабдоминального давления не компенсируется, и это может стать причиной ГЭР. Большинство эпизодов ГЭР обусловлено транзиторной релаксацией НПС, которая является проявлением вагусного рефлекса в ответ на растяжение стенок дна желудка и часто коррелирует с объемом пищи. Роль транзиторной релаксации НПС в патофизиологии ГЭРБ пока мало изучена — предполагается извращенная реакция НПС на повышенное интраабдоминальное давление. Повреждение слизистой оболочки пищевода обусловлено агрессивными компонентами желудочного содержимого, нарушением барьерных и слизистых механизмов защиты, включая саливацию, моторной функции пищевода (клиренс пищевода) и скорости желудочной эвакуации [7].

Все вышеперечисленные патогенетические факторы связаны между собой по типу «порочного круга». Слабость НПС, снижение пищеводного клиренса и резистентности слизистой оболочки пищевода приводят к эзофагиту. Эзофагит, в свою очередь, снижает компетентность НПС, клиренс и способность эпителия к регенерации.

В отечественной и зарубежной литературе много данных о механизмах развития ГЭРБ, и трудно определить, какие из них являются ведущими в патогенезе заболевания, в связи с чем требуется их дальнейшее изучение. Наиболее важными патогенетическими моментами развития заболевания, видимо, является недостаточность НПС и ослабление перистальтики пищевода и, как следствие, снижение пищеводного клиренса, однако не следует забывать и о других компонентах патогенеза, так как известно, что в 20—40% патологический ГЭР развивается при нормальном давлении НПС. Статистически достоверное снижение базального давления НПС обычно обнаруживается при тяжелом эзофагите, особенно при развитии пищевода Барретта [8—11].

Клиническая картина. Клинические проявления ГЭРБ весьма многообразны и вариабельны. Заболевание может протекать типично и атипично, с характерными симптомами или под клиническими «масками». Среди типичных симптомов ГЭРБ центральное место занимает изжога, которая в 83—85% случаев появляется вследствие длительного контакта кислого ($\text{pH} < 4,0$) рефлюктанта со слизистой оболочкой пищевода и развития рефлюкс-эзофагита; кислотная регургитация по частоте встречаемости занимает 2-е (52%) место, дисфагия — 3-е (20%) [12]. Выделяют классические и экстраэзофагеальные симптомы ГЭРБ.

Классическая симптоматика: изжога; кислая регургитация; дисфагия; тошнота и рвота; вздутие и отрыжка; эпигастральная и ретростеральная боль; раздражительность; анемия; гематемезис; одинофагия; потеря веса, задержка развития; синдром Сандифера—Сатклиффа.

Экстраэзофагеальная симптоматика: рецидивирующая аспирационная пневмония; бронхит; астма; отит; синусит; ларингит; ларингомаляция; подсвязочный стеноз; стридор; фарингит; повреждение эмали; халитоз; руминация; рецидивирующее апноэ; синдром внезапной смерти.

Диагностика. В настоящее время не существует простого и единственного теста как «золотого стандарта», позволяющего подтвердить или исключить ГЭРБ. Из-за многообразия клинических проявлений диагностика данного заболевания вызывает затруднения. Это осложняется тем, что многие больные не в состоянии адекватно изложить свои жалобы врачу, например некоторые из них понимают под изжогой совершенно другие ощущения [13, 14].

К инструментальным методам диагностики ГЭРБ относят:

- рентгенологическое исследование;
- эндоскопическое исследование с биопсией;
- пищеводную манометрию;
- суточное pH-мониторирование;
- внутриволостную совместную импеданс-pH-метрию;
- УЗИ;
- желудочно-пищеводную сцинтиграфию;
- тест Бернштейна (Bernstein);
- КТ.

Также существует тест с ингибитором протонной помпы, так называемый омега-прололовый или рабепразоловый тест.

Правильный диагноз можно поставить только на основании результатов комплекса методов, у каждого из которых есть свои достоинства и недостатки. В последнее время появляется много литературы, касающейся диагностики ГЭРБ. Остановимся более подробно на рентгенологическом методе исследования.

Несмотря на относительно невысокую чувствительность, которая, согласно литературным данным, колеблется в пределах 70%, при использовании одномоментного двойного контрастирования — 80% [15], рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимает одно из ключевых мест в обследовании пациентов, страдающих данной патологией, и постановке правильного диагноза [16]. Целью же исследования является визуализация ГЭР и других патологических изменений верхних отделов ЖКТ.

Методика рентгенологического исследования при ГЭРБ практически не отличается от общей методики исследования верхних отделов ЖКТ, но имеет ряд особенностей.

Рентгенологическое исследование начинают с обзорной рентгенографии грудной клетки и брюшной полости в условиях естественной контрастности. Это необходимо для того, чтобы исключить патологические процессы в легких, средостении, сердце и крупных сосудах, которые могут повлиять на органы пищеварения и вызвать их изменения; проверить, как подготовлен больной к исследованию; выяснить, нет ли признаков перфорации полых органов и кишечной непроходимости; определить форму, положение, размеры и контуры газового пузыря желудка; установить, нет ли патологических образований на его фоне, а также в брюшной полости, из-за которых исследование затруднительно. Только после этого можно приступать к рентгенологическому исследованию желудка с применением рентгеноконтрастного вещества (РКВ). Для исследова-

дования желудка и пищевода чаще применяется водонерастворимое РКВ на основе бария сульфата. В настоящее время в Беларуси налажено производство препарата «Диабар» на основе бария сульфата, отличающегося удобством применения и отсутствием необходимости приготовления РКВ самостоятельно, что экономит время, затрачиваемое на исследование. При наличии противопоказаний для применения водонерастворимых РКВ, используют водорастворимые РКВ.

Исследование желудка начинают в вертикальном положении больного, заканчивают в горизонтальном. Пациент делает 1—2 глотка РКВ, а врач прослеживает его продвижение по глотке, пищеводу и через кардию в желудок. В этот момент врач обращает внимание на форму и функцию различных отделов пищевода, определяет наличие аномальных анатомических и функциональных состояний. Когда порция контрастной массы приближается к диафрагме, больного просят глубоко вдохнуть и задержать дыхание. Пищеводная щель диафрагмы замыкается, и продвижение контрастной массы в норме приостанавливается, а при выдохе контрастная масса смещается в брюшную часть пищевода и далее — в желудок. Вначале изучается рельеф слизистой оболочки желудка. Далее желудок исследуют после тугого заполнения полипозиционно: при вертикальном и горизонтальном положении больного, в положении Тренделенбурга. Обязательно оценивается расправление угла Гиса. У ряда больных клинические признаки ГЭР проявляются при определенных условиях: при тяжелых физических нагрузках, в горизонтальном положении, при наклонах вперед и др.

Таким образом, можно сделать вывод, что признаки рефлюкса возникают при увеличении давления со стороны желудка на несостоятельный НПС.

Для обнаружения ГЭР применяют следующие приемы:

- исследование в положении Тренделенбурга;
- водный тест;
- прием касания пальцев ног;
- метод компрессионной лопатки;
- дыхательные приемы.

Исследование в положении Тренделенбурга (рис. 1) способствует повышению внутрибрюшного давления и при несостоятельности НПС приводит к забросу РКВ в пищевод. Исследование в положении Тренделенбурга рекомендуется проводить полипозиционно. Особенно ценны результаты исследования в положении пациента на животе с приподнятой левой половиной туловища. В этом положении пациенту можно сказать, чтобы он выполнял глотательные движения, что также будет способствовать проявлению ГЭР.

Водный тест проводят при положении пациента лежа на спине, при этом он немного повернут влево. Такая левая задняя косая позиция позволяет РКВ заполнить дно желудка. Больного просят пить воду через соломинку. На мониторе рентгенолог наблюдает за областью НПС. Водный тест положителен, если в пищевод из желудка забрасывается значительное количество РКВ (рис. 2).

Прием касания пальцев ног (рис. 3) применяют также для выявления возможного ГЭР. Пациент наги-

бается и касается пальцев ног. В этот момент рентгенолог наблюдает за областью НПС, он может визуализировать ГЭР и хиатальные грыжи.

Метод компрессии. Специальную компрессионную лопатку (рис. 4) помещают под пациента, лежа-



Рис. 1. Исследование в положении Тренделенбурга

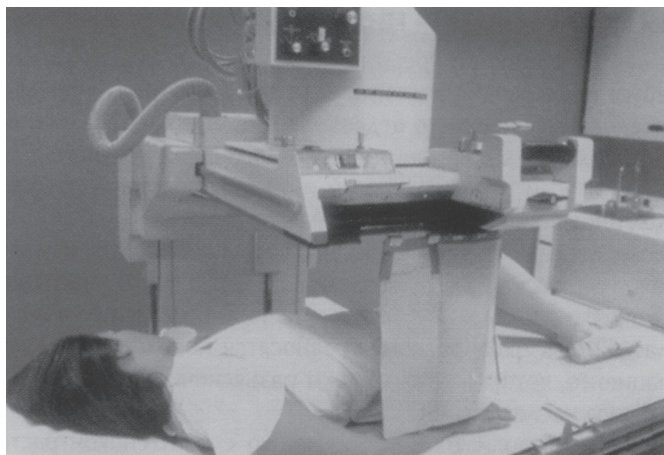


Рис. 2. Водный тест. Левая задняя косая укладка



Рис. 3. Прием касания пальцев ног

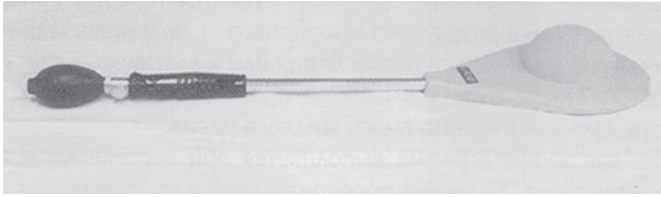


Рис. 4. Компрессионная лопатка

щего на животе, и накачивают ее воздухом, чтобы обеспечить нужное давление на область желудка. Во время этой процедуры рентгенолог может обнаружить ГЭРБ.

Различные **дыхательные приемы** предназначены для повышения как внутригрудного, так и внутрибрюшного давления.

Наиболее распространенным приемом является проба Вальсальвы: пациента просят глубоко вдохнуть и, задержав дыхание, натужиться. Такой прием повышает давление воздуха дистальнее закрытой голосовой щели. Измененный прием Вальсальвы выполняется следующим образом: пациент зажимает нос, закрывает рот и пытается сморкнуться. Щеки пациента должны быть раздуты, как будто он надувает шар.

Также можно выполнить пробу Мюллера: пациент выдыхает, а затем пытается вдохнуть снова при закрытой голосовой щели.

При использовании и того, и другого метода увеличение внутрибрюшного давления может вызвать рефлюкс проглоченного РКВ, что подтвердит его наличие.

Еще раз подчеркнем, что в момент выполнения функциональных проб необходимо внимательно наблюдать за областью НПС и обращать внимание на возвращение РКВ из желудка в пищевод и на изменение объема газового пузыря желудка [17].

Необходимой является оценка пищеводного клиренса. Рентгенологическое исследование с оценкой скорости очищения пищевода от РКВ рекомендуется проводить в утренние часы, в лежачем положении пациента, в спокойном состоянии, в уютной обстановке, после тщательной подготовки пациента к исследованию (после полуночи воспрещается есть, пить, курить, жевать жевательную резинку; прием любых спазмолитических препаратов должен быть прекращен по меньшей мере за сутки до начала исследования).

В норме очищение пищевода происходит за 50—60 с (физиологический рефлюкс).

При ГЭРБ пищеводный клиренс замедлен:

1-я степень ГЭРБ — клиренс пищевода составляет от 1 до 2 мин. Выталкивается все РКВ.

2-я степень ГЭРБ — клиренс пищевода составляет от 2 до 5 мин. В пищеводе остаются лишь следовые количества РКВ между складками.

3-я степень ГЭРБ — через 5 мин и более очищение пищевода от РКВ не происходит.

В последнюю очередь исследуют двенадцатиперстную кишку.

Обязательно делают обзорные снимки всего желудка — в прямой передней, в первой косой и в боковой проекциях. При наличии патологических изменений в

пищевод при рентгеноскопическом исследовании необходимо сделать рентгенограмму пищевода на всем протяжении, по возможности в нескольких проекциях.

К сожалению, большинство врачей-рентгенологов при оценке изменений не уделяют должного внимания степени расправления угла Гиса, не исследуют замыкательную функцию НПС, не оценивают положение кардии, клиренс пищевода, не проводят исследование больного в положении Тренделенбурга и т. д. Это является одной из причин несвоевременной диагностики ГЭРБ [18].

Следует отметить, что ГЭРБ встречается гораздо чаще, чем диагностируется в клинической практике. Для диагностики ГЭРБ требуется комплексное обследование пациентов с использованием широкого спектра клинических, инструментальных, функциональных методов, а также диагностики *ex juvantibus*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Истомин Д. А. // *Вестн. новых мед. технологий.*— 2001.— Т. 8, № 1.— С. 62—64.
2. Остапенко В. А., Ахмедов В. А., Бунова С. С., Турилова Н. С. // *Эксперим. и клинич. гастроэнтерология.*— 2002.— № 1.— С. 19—23.
3. Modiano N., Gerson L. B. // *Therap. Clin. Risk Manag.*— 2007.— Vol. 3.— P. 1035—1045.
4. Фадеенко Г. Д. // *Сучасна гастроэнтерология.*— 2001.— № 4.— С. 16—20.
5. Васильев Ю. В. // *Consilium Medicum.*— 2002.— № 1(Прил.)— С. 5—10.
6. Malaty H. M., Fraley J. K., Abudayyeh S., et al. // *Clin. Experim. Gastroenterol.*— 2009.— № 2.— P. 31—36.
7. Назаренко О. Н., Твардовский В. В., Загорский С. Э. // *Мед. панорама.*— 2006.— № 1.— С. 75—80.
8. Timmer R., Breumelhof R., Nadorp J. H. // *Dig. Dis. Sci.*— 1994.— Vol. 39, № 10.— P. 2084—2089.
9. Benhamou P. H., Dupont C. // *Presse Med.*— 1994.— Vol. 23, № 33.— P. 1507—1511.
10. Mantilla S. M. C., de Leon A. R., de la Serna. // *Rev. Esp. Enferm. Dig.*— 1998.— Vol. 90, № 3.— P. 145—154.
11. DeMeester S. R. // *Sem. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 1997.— Vol. 9, № 3.— P. 279—284.
12. Циммерман Я. С., Воложанина Л. Г. // *Клинич. медицина.*— 2005.— Т. 83, № 9.— С. 16—24.
13. Thomson A. B. R. // *Therap. Clin. Risk Manag.*— 2008.— Vol. 4.— P. 1185—1200.
14. Monnikes H., Bardhan K. D., Stanghellini V., et al. // *Digestion.*— 2004.— Vol. 69, № 4.— P. 238—244.
15. Стебунов С. С., Рычагов Г. П., Михайлов А. Н., Стельмах О. А. // *Мед. новости.*— 2006.— Т. 2, № 8.— С. 43—51.
16. Рычагов Г. П., Бовтюк Н. Я. // *Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальная болезнь: Сб. науч. работ / Под ред. Г. Я. Хулупа.*— Минск, 2008.
17. Бонтрагер К. Л. *Руководство по рентгенографии с рентгеноанатомическим атласом укладок* // Под ред. Л. Д. Линденбрата, В. В. Китаева, В. В. Уварова.— М., 2005.
18. Михайлов А. Н. // *Лучевая диагностика в гастроэнтерологии: Руководство для врачей.*— Минск, 1994.

Поступила 31.05.10.

ACTUAL ASPECTS OF GASTROESOPHAGEAL DISEASE X-RAY DIAGNOSIS

A. N. Mikhailov, A. V. Loy, V. B. Rimashevsky

The objective of the work consisted in enlightening the most actual aspects of the gastroesophageal reflux disease. The issues concerning the gastroesophageal disease epidemiology, etiology, pathophysiology and diagnosis are presented the X-ray examination technique being described in detail under that pathology.

Key words: gastroesophageal disease, gastroesophageal reflux, X-ray examination.

А. Н. ОСМОЛОВСКИЙ, Л. В. БАБЕНКОВА,
И. В. ВЕРЕМЬЕВ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПАРАСИСТОЛИЧЕСКИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ

Витебский государственный медицинский университет

В статье поднята проблема лечения реперфузионных аритмий у больных острым инфарктом миокарда. Дана подробная характеристика желудочковой парасистолии и экстрасистолии, а также проанализированы ключевые моменты, связанные с трудностью диагностики и лечения этих аритмий.

Ключевые слова: реперфузионные аритмии, желудочковая парасистолия, желудочковая экстрасистолия, лечение.

Смертность от острого инфаркта миокарда за последние 10 лет значительно уменьшилась благодаря широкому использованию медикаментозных средств, внедрению в клиническую практику методов восстановления коронарного кровотока — тромболитической терапии, перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики, стентирования, аортокоронарного шунтирования и других [1].

В результате проведения многочисленных мультицентровых исследований выяснилось, что даже при ранней фармакологической или механической реканализации коронарной артерии как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения не всегда оправдывают ожидания, поскольку восстановление кровотока в окклюзированной артерии запускает ряд процессов, объединенных термином «реперфузионное повреждение миокарда».

Реперфузионное повреждение миокарда может проявляться в виде синдрома «оглушения» миокарда (stunning-syndrome, или транзиторное снижение сократимости жизнеспособного миокарда в зоне восстановленного кровотока) или в виде феномена невосстановленного кровотока (no-reflow phenomenon) на тканевом уровне из-за микроциркуляторных нарушений [2]. Вследствие этого восстановление функций миокарда происходит через несколько часов или даже дней после реперфузии, а в ряде случаев сопровождается усугублением повреждения миокарда, развитием в последующем дилатации полости левого желудочка, сердечной недостаточности [3].

Реперфузионное повреждение миокарда инициирует развитие реперфузионных аритмий (в 80—85% случаев), обусловленных сочетанным действием стресса, реоксигенации и ишемии миокарда [4]. С одной стороны, появление реперфузионных аритмий является индикатором эффективности тромболитического лечения, а с другой стороны — несет крайне неблагоприятный прогноз для больного.

В основе развития реперфузионных аритмий лежат следующие механизмы, которые дополняют друг друга и взаимосвязаны [5]. Во-первых, возникновению ре-

перфузионных аритмий способствуют неблагоприятные эффекты реоксигенации ишемизированной ткани с образованием свободных радикалов кислорода (кислородный парадокс); во-вторых, избыточное поступление ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства внутрь кардиомиоцита с последующим нарушением функции митохондрий, снижением продукции аденозинтрифосфата, образованием контрактуры кардиомиоцитов и, в последующем, их гибелью (кальциевый парадокс); в-третьих, механическое повреждение кардиомиоцитов во время восстановления кровотока.

Спектр реперфузионной аритмии весьма разнообразен. В 15—20% случаев имеет место синусовая брадикардия и реперфузионная атриовентрикулярная блокада II—III степени, однако 70—80% всех реперфузионных аритмий — желудочкового происхождения [6].

Реперфузионная желудочковая аритмия проявляется: — одиночными желудочковыми экстрасистолами;

— аллоритмией, то есть появлением желудочковой экстрасистолы после трех (квадригеминия), двух (тригеминия) и каждого (бигеминия) синусового либо атриовентрикулярного узлового цикла;

— групповыми желудочковыми экстрасистолами (при следовании подряд не более трех экстрасистол);

— парасистолическим ускоренным идиовентрикулярным ритмом;

— короткими пароксизмами желудочковой тахикардии (при следовании подряд более трех экстрасистол);

— фатальными желудочковыми аритмиями: пароксизмальной желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков сердца.

Реперфузионная желудочковая аритмия в виде единичных желудочковых экстрасистол, а также экстрасистолическая желудочковая аллоритмия с редким возбуждением желудочков (тригеминия, квадригеминия и т. д.) не всегда представляют угрозу для жизни. Однако появление реперфузионной парасистолической желудочковой бигеминии и парасистолического ускоренного идиовентрикулярного ритма приводят к развитию крайне угрожающих состояний с непредсказуемым клиническим исходом.

Известно, что в острый период инфаркта миокарда желудочковые водители ритма сердца (волокна Пуркинье) достаточно часто проявляют высокий уровень автоматизма, несмотря на сохраненные функции атриовентрикулярного соединения.

Принято считать, что физиологическая спонтанная диастолическая деполяризация в нормальных волокнах Пуркинье обеспечивает выработку не более 40 имп./мин. Поврежденным же клеткам Гиса—Пуркинье присущ более низкий уровень мембранного потенциала покоя, при котором частота автоматического ритма выше физиологической.

Автоматические ритмы (три и более комплексов) с частотой, превышающей уровень физиологической активности волокон Пуркинье, — желудочковых цент-

ров автоматизма (не более 120 имп./мин), относят к ускоренным идиовентрикулярным автоматическим ритмам в соответствии с существующими на сегодняшний день рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ.

Широкое использование холтеровского мониторирования ЭКГ в современной кардиологической практике значительно расширило спектр аритмий, в частности реперфузионных, которые нередко встречаются в острый период инфаркта миокарда, однако фундаментальные представления об ускоренном идиовентрикулярном ритме за последние годы существенно не изменились. Большинство исследователей по-прежнему придерживаются автоматической теории аритмогенеза ускоренных идиовентрикулярных ритмов. Обобщающие сведения об ускоренных идиовентрикулярных ритмах в зарубежной и отечественной литературе встречаются крайне редко [7].

Есть мнение о парасистолической природе ускоренных идиовентрикулярных ритмов [7]. Представлялось, что двойное ритмообразование возможно благодаря «защитной блокаде» желудочкового парацентра и синусового узла от обоюдных разрядов. Впоследствии оказалось, что существование двух автономных ритмов — синусового и парасистолического — возможно в условиях ретроградной вентрикулоатриальной блокады независимо от наличия или отсутствия блокады выхода из желудочкового парацентра. В период парасистолической желудочковой бигеминии работают два водителя ритма, причем с одинаковой частотой, не мешая друг другу. Однако в момент незначительного замедления синусового ритма синусовые импульсы попадают в рефрактерный период миокарда и желудочковые парасистолы перестают быть вставочными. На какое-то короткое время парасистолический ускоренный идиовентрикулярный ритм становится доминантным ритмом сердца. В случае же восстановления ретроградного вентрикулоатриального проведения парасистолических импульсов, что считается признаком успешной реперфузии, развивается затяжной парасистолический ускоренный идиовентрикулярный ритм, при котором требуется временная искусственная разрядка желудочкового парацентра. Ослабление блокады входа в желудочковый парацентр и аннигиляция (устранение) парацентра — практически родственные понятия. Выход желудочковой парасистолы после разрядки желудочкового парацентра происходит через паузу, равную циклу парасистолического ритма («общему делителю»). Сливные импульсы не способны устранить желудочковый парацентр.

Парасистолический ускоренный идиовентрикулярный ритм с ослаблением защитной блокады входа в желудочковый парацентр на фоне синусового ритма напоминает работу электрокардиостимулятора в режиме VV₁ без гистерезиса.

При знании клинико-электрокардиографических признаков желудочковой парасистолии верификация и анализ парасистолического ускоренного идиовентрикулярного ритма в повседневной работе не представляет проблем.

Характеристика желудочкового парацентра

Автоматическая функция сердца осуществляется проводящей системой.

При желудочковой парасистолии в проводящей системе сердца функционируют два независимых (автономных) центра автоматизма: синусовый узел и желудочковый парацентр (в волокнах Гиса—Пуркинью), управляющие сердечной деятельностью [7, 8].

Желудочковый парацентр формируется в «излюбленном» участке волокон Гиса—Пуркинью, способном к спонтанной диастолической деполяризации, — в области верхушки сердца.

Желудочковый парацентр отличается повышенным автоматизмом, превышающим в несколько раз пейсмерную способность синусового узла. При этом автоматизм желудочкового парацентра неоднороден. Клеткам внутреннего слоя (ядра) парацентра свойственен более высокий автоматизм, чем клеткам наружного слоя (оболочки) парацентра. Оболочка желудочкового парацентра гипополяризована по отношению к окружающему миокарду. Снижение мембранного потенциала клеток оболочки, как правило, сдерживает импульсы парацентра.

Желудочковый парацентр избирательно «допускает» в сократительный миокард желудочков автоматические импульсы благодаря росту мембранного потенциала клеток оболочки парацентра до уровня потенциала мембран клеток сократительного миокарда, окружающего желудочковый парацентр.

Желудочковый парацентр сохраняет автоматическую функцию на протяжении всего синусового цикла. В период рефрактерности миокарда (абсолютной — интервал QT и относительной — зубец T) импульсы парацентра не возбуждают сократительный миокард. Возбудить миокард желудочков в уязвимый период синусового цикла (период относительной рефрактерности) способны только сильные раздражители.

Желудочковый парацентр поддерживается симпатическим отделом вегетативной нервной системы. Желудочковый парацентр на фоне симпатикотонии активирует сократительный миокард желудочков в супернормальный период синусового цикла эквивалентно волне U на ЭКГ (концепция «классической» парасистолии). Наиболее ранняя желудочковая парасистола появляется через 0,5 с (интервал сцепления 500 мс) от начала зубца R предшествующего синусового комплекса [7].

Желудочковый парацентр может генерировать раннюю желудочковую парасистолию при укорочении рефрактерного периода сократительного миокарда и учащении синусовых циклов в результате симпатикотонии. «Симпатический нерв» сокращает длительность потенциала действия миокарда желудочков.

Желудочковый парацентр защищен от импульсов синусового узла местной односторонней антероградной внутрижелудочковой блокадой (полная «блокада входа»). Возможна «двойная защита» желудочкового парацентра от импульсов синусового узла с появлени-

ем антероградной полной проксимальной атриовентрикулярной блокады в отсутствие аномальных проводящих путей Кента, Махейма и/или Джеймса.

В свою очередь в условиях полного поперечного проксимального атриовентрикулярного блока импульсы-разряды из атриовентрикулярного соединения (аналогично импульсам-разрядам из синусового узла) могут замедлять автоматизм желудочкового парацентра в результате ослабления полной «блокады входа». При этом желудочковая парасистола появляется в середине внефрактерного периода — между двумя атриовентрикулярными узловыми циклами (сцепленная желудочковая парасистола). Ослабление полной «блокады входа» связано с ослаблением «симпатической» поддержки желудочкового парацентра при ваготонии.

Желудочковый парацентр не разряжает синусовый узел в результате полной ретроградной вентрикулоатриальной блокады (полная «блокада выхода»). Ретроградное (как и антероградное) проведение импульсов является нормальным свойством атриовентрикулярного узла. Вклад в поддержание «блокады выхода» вносят также гипополяризация клеток наружного слоя желудочкового парацентра и рефрактерность миокарда, когда не реализуются разряды желудочкового парацентра [7, 8].

Желудочковый парацентр генерирует группу желудочковых парасистол эквивалентно парасистолическим импульсам, разрядившим синусовый узел в результате ослабления полной «блокады выхода» (неполная «блокада выхода»). Полная утрата желудочковым парацентром «блокады выхода» ведет к появлению желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков сердца. Развитие фатальных желудочковых аритмий, инициированных желудочковым парацентром, не связано с изменением продолжительности QT-интервалов синусовых или атриовентрикулярных узловых циклов.

Пролонгированная медикаментозная антиаритмическая терапия желудочковой парасистолии ведет к усилению полной ретроградной вентрикулоатриальной блокады (усилению «блокады выхода»), с одной стороны, и к утрате зоной Гиса—Пуркинью функции антероградной проводимости за счет дистального атриовентрикулярного блока, с другой стороны, что, в свою очередь, завершается развитием асистолии желудочков сердца.

Аннигиляцию желудочкового парацентра вызывает интервенционное искусственное модулирование желудочкового парацентра — ослаблением «блокады входа» с одномоментным усилением «блокады выхода» в результате электрической стимуляции желудочков сердца парными импульсами с одновременным пролонгированным введением антиаритмика лидокаина. При этом стимулирующий желудочковый эндокардиальный электрод располагается в непосредственной близости к желудочковому парацентру.

Желудочковый парацентр в «идеальных» условиях (наличие полной «блокады входа», полной «блокады выхода» и симпатикотонии) вызывает возбуждение сократительного миокарда желудочков с изменяющейся длительностью интервалов сцепления. Интервалы сцеп-

ления разнятся между собой более чем на 0,1 с (100 мс), что указывает на автономность желудочкового водителя ритма (отсутствие связи желудочковой парасистолы с предшествующим синусовым комплексом).

Желудочковый парацентр и синусовый узел (каждый в отдельности) генерируют импульсы с большим рассеиванием (заметным разбросом в длительности парасистолических и синусовых циклов). Такая вариабельность двух автономных сердечных ритмов исчезает при удлинении рефрактерного периода сократительного миокарда и урежении синусовых циклов в результате ваготонии.

Желудочковый парацентр в условиях синусовой брадикардии (ваготонии) продуцирует сцепленную (атипичную) желудочковую парасистолию, возникающую при совпадении интервалов сцепления двух независимых регулярных ритмов — синусового и парасистолического. Каждая желудочковая парасистола появляется строго между двумя синусовыми сокращениями и не связана с синусовым ритмом. Таким образом, имитируется стабильность интервалов сцепления, не свойственная парасистолической желудочковой бигеминии. Стабильность пресистолических интервалов — патогномичный признак экстрасистолической желудочковой бигеминии.

Для дифференциальной диагностики пара- и экстрасистолической желудочковой бигеминии на непродолжительное время искусственно вызывают расхождение двух ритмов путем однократного внутривенного струйного введения больному 0,1% раствора атропина сульфата в дозе 0,5—1,0 мл. При этом кратковременное учащение синусового ритма сопровождается появлением переменного сцепления — различных, неодинаковых по длительности, интервалов сцепления (предпарасистолических интервалов), каждый из которых отчетливо превышает 0,1 с, что указывает на отсутствие связи парасистолы с предшествующим синусовым сокращением (типичный «классический» признак парасистолии).

Сцепленная желудочковая парасистола, возникшая в середине внефрактерного периода между двумя синусовыми комплексами, подобно вставочной (интерполированной) желудочковой экстрасистоле, не увеличивает барьер рефрактерности для очередного импульса из синусового узла и тем самым не оказывает влияния на основной водитель ритма. Сцепленная парасистолическая желудочковая бигеминия сопровождается относительно эффективными сокращениями желудочков. Частота пульса на периферических артериях (периферический пульс) полностью совпадает с частотой сердечных сокращений в результате автономного двойного ритмовождения, механизм которого как будто ассоциируется с принципом функционирования кардиосинхронизированного, работающего по требованию (в режиме «demand») искусственного водителя ритма. В некоторых случаях такой замещающий желудочковый ритм у больных острым инфарктом миокарда не ведет к серьезным расстройствам гемодинамики и спонтанно исчезает к концу острого периода заболева-

ния, уступая место синусовому ритму с нормальной частотой сердечных сокращений.

Однако в большинстве случаев реперфузионная сцепленная парасистолическая желудочковая бигеминия сопровождается аберрантной конфигурацией всех парасистолических желудочковых комплексов. Электрическая альтернация парасистолических желудочковых циклов, как правило, приводит к заметному усугублению гемодинамики без нарушения ритмичности цепи систол.

Разумеется, некротические изменения в инфарцированном миокарде не всегда в равной мере выражены во всех его волокнах. При ухудшении функционального состояния некоторых участков сократительного миокарда их рефрактерный период может удлиниться, и на момент формирования желудочковых парасистол соответствующие участки сократительного миокарда на импульс-раздражение из желудочкового парацентра не будут реагировать вообще или будут реагировать извращенно: вызывать электрические деполяризации (возбуждения) в ранний период относительной рефрактерности без сокращения миокарда.

Феномены электрической и гемодинамической альтернации желудочковых парасистол чаще всего развиваются параллельно ввиду тесной связи электрической и сократительной функции миокарда, нередко в таких случаях на периферии возникает картина брадисигмизма, когда каждая парасистолическая пульсовая волна может быть неощутимой во время пальпации пульса на периферических артериях из-за снижения ударного объема, уровня систолического давления и резкого уменьшения высоты пульсовой волны.

Существует мнение, что даже в норме не все волокна сократительного миокарда принимают участие в каждой систоле, а электрическая альтернация парасистолических желудочковых комплексов представляет собой лишь усугубленную, патологическую форму подобной анисистолии [9, 10].

Если сцепленная парасистолическая бигеминия в острый период инфаркта миокарда протекает с аберрантной конфигурацией всех парасистолических импульсов, то для ее предотвращения требуется безотлагательное лечение (активная тактика!) еще до появления выраженных гемодинамических расстройств и/или до развития фибрилляции желудочков сердца. Этот тип желудочковой парасистолии необходимо априори рассматривать как предфибрилляторный тип нарушения сердечного ритма, формирующийся в области желудочков.

В данном случае применение холинолитиков и симпатомиметиков будет неэффективно. Последние могут лишь усугубить электрическую нестабильность миокарда, а противоаритмическая терапия приведет еще к большему урежению синусового ритма.

Практика показала, что достаточно успешным методом лечения сцепленной полиморфной парасистолической желудочковой бигеминии в острый период инфаркта миокарда является электрическая стимуляция желудочков сердца парными (сдвоенными) импульсами.

Известно, что при нормальном сердечном цикле сократимость миокарда желудочков (полноценное сокращение) полностью восстанавливается только к концу диастолы. Другими словами, сократимость миокарда восстанавливается позже возбудимости. Тем не менее любое внеочередное сокращение миокарда в результате внеочередного возбуждения (экстравозбуждения) в самом желудочке сердца, возникшее уже в середине диастолы желудочков (вначале второго полупериода синусового цикла), будет сопровождаться гемодинамически эффективным, то есть способным выбросить кровь в аорту, сокращением. Так как при парасистолической желудочковой бигеминии исходной точкой патологического раздражения являются желудочки, то следующий за желудочковой парасистолой нормальный импульс из синусового узла обычно застаёт желудочки в рефрактерном периоде. Лишь второй импульс из синусового узла вызывает нормальное сокращение желудочков сердца. Возбуждение от желудочкового парацентра, несмотря на ретроградное распространение, не проводится к синусовому узлу (не разряжает синусовый узел), так как реализуется сократительным миокардом желудочков в середине внефрактерного периода (диастолы).

Усвоение и стабилизация замедленных ритмов, синусового и парасистолического, достигается при электрической стимуляции желудочков парными стимулами только тогда, когда максимальное значение интервала (задержки) между импульсами пары не должно превышать длительность полупериода нормального синусового цикла на каждой частоте стимуляции (при любой частоте повторения пар импульсов), иначе получится стимуляция желудочков сердца одиночными импульсами с удвоением частоты. Таким образом, парное ритмовождение состоятельно, если желудочковый парасистолический ритм возникает не ранее второго полупериода синусового цикла.

Смысл ритмостабилизирующего (ритмоподдерживающего) эффекта парной стимуляции при двойном ритмообразовании, синусовом и парасистолическом, но с аберрацией парасистолических импульсов заключается в создании электродеполяризующей конкуренции между импульсом желудочкового парацентра и вторым импульсом пары при электрической стимуляции сердца парными стимулами.

При сцепленной парасистолической желудочковой бигеминии частота парной стимуляции желудочков и задержка между импульсами пары эквивалентна половине периода синусового ритма. В случае аберрации парасистолических импульсов ведущим в сокращении сердца является замедленный синусовый ритм. При этом выбор и установление частоты парной стимуляции и интервала между первым и вторым импульсами пары осуществляется строго индивидуально в зависимости от частоты синусового ритма.

Во время стабилизации двух ритмов, синусового и аберрантного парасистолического, с помощью парной стимуляции желудочков, как правило, первый импульс пары совпадает по времени с электрической систолой,

обусловленной импульсом из синусового узла, с которой связана абсолютная рефрактерность миокарда желудочков, в связи с чем первый импульс пары не вызывает никаких деполяризаций миокарда. Второй импульс пары совпадает по времени с импульсом из желудочкового парацентра. Однако при нарушении функционального состояния реперфузированного миокарда, окружающего непосредственно желудочковый парацентр, рефрактерность этой части миокарда удлиняется и скорость распространения возбуждения в нем снижается, наступает абберация парасистолического импульса, при этом электрическую деполяризацию сократительного миокарда вызывает искусственный импульс, генерируемый на эндокардиальном электроде, — второй импульс пары, охватывающий раньше возбуждением миокард желудочков. В этих условиях импульс из желудочкового парацентра окажется неэффективным, так как он будет попадать на начало рефрактерного периода, созданного вторым импульсом пары.

Природа желудочковой экстрасистолии

Механизмы возникновения реперфузионной желудочковой экстрасистолии во многом схожи с таковыми при возникновении обычной экстрасистолии. Желудочковая экстрасистолия возникает в участке сократительного миокарда вблизи проводящей системы желудочков сердца [11].

Желудочковая экстрасистолия характеризуется преждевременными (внеочередными) по отношению к синусовому ритму возбуждениями и сокращениями желудочков сердца.

Желудочковая экстрасистолия возникает благодаря повторному распространению волны возбуждения, родившейся в синусовом узле (механизм re-entry). Механизм re-entry связан с представлением о кратковременной блокаде какого-то участка миокарда. В этот заблокированный участок синусовое возбуждение, охватывающее миокард, попадает с опозданием — лишь тогда, когда в нем исчезает блокада; к этому времени остальной миокард уже выходит из состояния абсолютной рефрактерности, и синусовое возбуждение, вернувшееся в ранее заблокированный участок, вторично передается окружающим клеткам и распространяется по всему миокарду желудочков, вызывая преждевременное сокращение.

Желудочковая экстрасистола интимно связана с предшествующим синусовым сокращением. Между основным синусовым сокращением и желудочковой экстрасистолой в разных ударах существуют четкие фиксированные интервалы сцепления (предэкстрасистолические интервалы: расстояние от R-зубца синусового сокращения до R-зубца экстрасистолического сокращения). Такая закономерность характерна для механизма re-entry.

Длительность предэкстрасистолических интервалов у каждого конкретного больного всегда одинакова. Колебания предэкстрасистолических интервалов в разных ударах незначительны (в пределах 0,02—0,04 с) и практически незаметны.

Желудочковая экстрасистола не имеет «блокады на выходе». Экстрасистолическое возбуждение, как правило, приходит в синусовый узел сразу после «рождения» синусового импульса. Синусовый импульс остается нереализованным. Следующий импульс из синусового узла появляется через положенное время. Отмечается полная компенсаторная пауза: суммарная продолжительность предэкстрасистолического интервала (интервала сцепления) и постэкстрасистолического интервала равна продолжительности двух нормальных (синусовых) сокращений.

Желудочковая экстрасистолия поддерживается парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы. В связи с этим желудочковая экстрасистолия приобретает характер экстрасистолической желудочковой бигеминии при значительном урежении синусовых сокращений в результате парасимпатикотонии.

Желудочковая экстрасистолия не создает сердечного ритма (гемодинамического эффекта). Эффективной в гемодинамическом отношении может быть только желудочковый парасистолический ритм в отсутствие электрической и гемодинамической альтернации желудочковых парасистол (в отсутствие абберантной конфигурации парасистолических желудочковых комплексов).

Желудочковая экстрасистолия характеризуется изменениями гемодинамики. В острый период инфаркта миокарда усугубление гемодинамики при желудочковой экстрасистолии связано с малым ударным объемом в экстрасистоле (недостаточное наполнение желудочков во время короткой предэкстрасистолической диастолы) и недостаточно большим (из-за некроза сократительного миокарда) сердечным выбросом во время очередного (после экстрасистолы) синусового цикла. На протяжении длинной постэкстрасистолической диастолы (при полной компенсаторной паузе) желудочки сердца предельно наполнены кровью.

Таким образом, по внешнему виду (электрокардиографически) желудочковые экстрасистолы напоминают желудочковые парасистолы. Более того, при появлении сцепленной парасистолической желудочковой бигеминии дифференциальный диагноз между желудочковой экстрасистолией и парасистолией крайне затруднен. В связи с вышесказанным в повседневной клинической практике всякая желудочковая бигеминия ошибочно рассматривается врачом как экстрасистолическая, а следовательно, неверно выбирается тактика лечения такого больного.

Как правило, в острый период инфаркта миокарда для купирования желудочковой бигеминии используют (без учета обстоятельств развития данной аритмии: до, во время или после проведения системного тромболитика) 2% раствор лидокаина в дозе 1 мг/кг массы тела струйно внутривенно. В ряде случаев подобная терапия оказывается неэффективной.

Лидокаин для внутривенного применения до сих пор считается самым распространенным препаратом, используемым при лечении желудочковой экстрасистолии в острый период инфаркта миокарда. Он обладает слабым отрицательным инотропным действием и по-

этому под его влиянием частота сердечных сокращений, артериальное давление и сердечный выброс снижаются несущественно. Однако использование лидокаина для пролонгированной медикаментозной антиаритмической терапии неоправданно, так как значительно усугубляется гемодинамика.

В острый период инфаркта миокарда в условиях быстро прогрессирующей недостаточности кровообращения введенный внутривенно однократно лидокаин с целью купирования реперфузионной желудочковой экстрасистолии не всегда успевает своевременно оказать «замораживающее» действие, а повторное введение лидокаина замедляет атриовентрикулярную проводимость (в дополнение к усугублению гемодинамики), то есть удлиняет интервал PQ синусовых циклов, а в ряде случаев инициирует развитие полной антероградной проксимальной атриовентрикулярной блокады.

Такая поперечная блокада сердца довольно часто сопровождается развитием аллоритмии (бигеминии) парасистолического происхождения, так как лидокаин наряду с замедлением атриовентрикулярной проводимости одновременно вызывает локальные нарушения антероградной внутрижелудочковой проводимости в дистальных участках проводящей системы желудочков (в волокнах Гиса—Пуркинью), создавая базис для формирования желудочкового парацентра. Под влиянием лидокаина в реперфузированном миокарде на смену желудочковой экстрасистолии приходит нередко желудочковый парасистолический ритм (парасистолическая желудочковая бигеминия). Дальнейшее введение лидокаина (в пределах максимально допустимых доз 1800—2000 мг/сут) в ряде случаев полностью нарушает внутрижелудочковую проводимость, желудочковые комплексы значительно уширяются ($QRS > 0,12$ с), функция автоматизма сердца передается клеткам Пуркинью, развивается идиовентрикулярный ритм либо полная дистальная атриовентрикулярная блокада, переходящая в асистолию желудочков сердца в отсутствие искусственного ритмовождения.

Вместе с тем внутривенная инфузия лидокаина накануне появления полной атриовентрикулярной блокады и асистолии желудочков сердца не препятствует эффективному искусственному ритмовождению, так как не повышает порог чувствительности миокарда желудочков к электрическим импульсам, стимулирующим сердечную деятельность.

Согласно «Рекомендациям по лечению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» Европейской ассоциации кардиологии (2008), такие аритмии, как ускоренный идиовентрикулярный ритм и даже короткие пробежки желудочковой тахикардии не являются надежными предикторами фибрилляции желудочков сердца в острый период инфаркта миокарда и поэтому не требуется специфическое лечение за исключением назначения стандартных препаратов, чаще всего β -блокаторов [12].

В настоящее время в практической медицине нет единой тактики ведения больных с ускоренными идиовентрикулярными ритмами. По мнению экспертов Ев-

ропейской ассоциации кардиологии, идиовентрикулярный ритм (менее 120 имп./мин) является безвредным проявлением реперфузии, при котором не требуется профилактическая антиаритмическая терапия. Отечественный клинический опыт также свидетельствует о том, что эпизоды идиовентрикулярного ритма, связанные с реперфузией, бывают кратковременными и гемодинамически стабильными, купируются самостоятельно, и в большинстве случаев нет необходимости в их медикаментозной коррекции.

Однако парасистолический ускоренный идиовентрикулярный ритм, возникший во время и после реперфузии и составляющий предметный элемент данной публикации, характеризуется гемодинамической нестабильностью, затяжным течением и высоким риском трансформации в фатальные желудочковые аритмии — в пароксизмальную желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков сердца.

Известен метод купирования желудочковой экстрасистолии, осложняющей острый инфаркт миокарда, включающий внутривенное струйное введение 2% раствора лидокаина в дозе 4—6 мл (80—120 мг) и последующее внутривенное капельное введение 10% раствора лидокаина в дозе 2—4 мл (200—400 мг) в 200 мл поляризующей смеси со скоростью 30—40 капель в минуту [13].

Лечение пароксизмальной желудочковой тахикардии проводят с использованием схем и доз медикаментозных средств, применяемых для купирования желудочковой экстрасистолии.

Такой способ лечения реперфузионной парасистолической желудочковой бигеминии у больных острым инфарктом миокарда можно применять только при сохраненной атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости (при нормальной длительности PQ-интервала и QRS-комплекса синусовых циклов на электрокардиограмме) до, во время и после системного тромболитика. Кроме того, данный способ не обеспечивает расхождение интервалов сцепления двух независимых регулярных ритмов — синусового и парасистолического — и тем самым не предотвращает появление сцепленной парасистолической желудочковой бигеминии. При этом способ не исключает развитие электрической и гемодинамической альтернации парасистолических желудочковых циклов с полиморфной (абберантной) конфигурацией желудочковых парасистол и не обеспечивает стабилизацию двух замедленных ритмов — абберантного парасистолического и синусового (или атриовентрикулярного узлового). В результате снижается эффективность инотропной медикаментозной терапии, а постоянная инфузия поддерживающей дозы лидокаина, в свою очередь, усугубляет гемодинамику, так как лидокаин обладает отрицательным инотропным действием. Более того, способ не обеспечивает одномоментное уничтожение (аннигиляцию) желудочкового парацентра и навязывание сердцу искусственного ритма, не позволяя предотвратить возможность возникновения асистолии желудочков сердца в случае утраты зоной Гиса—Пуркинью функции антероградного

проведения при развитии медикаментозно обусловленной дистальной полной атриовентрикулярной блокады.

Задачей практической медицины является разработка способа лечения реперфузионной парасистолической желудочковой бигеминии у больных острым инфарктом миокарда, который обеспечил бы аннигиляцию желудочкового парацентра как при сохраненной, так и при нарушенной атриовентрикулярной и/или внутрижелудочковой проводимости и позволил бы навязывать сердцу искусственный ритм в момент возникновения асистолии желудочков сердца, предотвратил бы появление сцепленной парасистолической желудочковой бигеминии посредством расхождения интервалов сцепления парасистолического и синусового (или атриовентрикулярного узлового) ритмов, исключил бы возможность развития электрической и гемодинамической альтернации парасистолических желудочковых циклов с аберрантной конфигурацией желудочковых парасистол, обеспечил бы стабилизацию двух замедленных ритмов — аберрантного парасистолического и атриовентрикулярного узлового (или синусового) — и одновременно позволил бы в минимально короткое время достигнуть максимального положительного инотропного эффекта при введении лекарственного средства с положительным инотропным действием (дофамина) [14].

Выводы

1. Реперфузионная парасистолическая желудочковая бигеминия в большинстве случаев имеет тенденцию к переходу в парасистолический ускоренный идиовентрикулярный ритм.

2. Идиовентрикулярный ритм (менее 120 имп./мин) является безвредным проявлением реперфузии, при котором не требуется профилактическая антиаритмическая терапия.

3. Парасистолический ускоренный идиовентрикулярный ритм, возникший во время и после реперфузии, характеризуется гемодинамической нестабильностью, затяжным течением, высоким риском трансформации

в фатальные желудочковые аритмии, в пароксизмальную желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков сердца, в связи с чем необходима активная лечебная тактика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sana S., Kesteloot H., Kromhout D. // *Eur. Heart J.*— 1997.— Vol. 18.— P. 1231—1248.
2. Kloner R. A., Bolli R., Reinlib L. et al. // *Circulation.*— 1998.— Vol. 97.— P. 1848—1867.
3. Braunwald E. // *Circulation.*— 1989.— Vol. 79.— P. 441—444.
4. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессовых и ишемических повреждений сердца.— М., 1984.
5. Явелов И. С. // *Трудный пациент.*— 2008.— № 7.— С. 39—43.
6. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*— 2003.— Vol. 24.— P. 28—66.
7. Трешкур Т. В. // *Вестн. аритмологии.*— 2005.— № 3.— С. 68—74.
8. Шляхто Е. В., Трешкур Т. В., Парамон Е. В. и др. // *Вестн. аритмологии.*— 2004.— № 2.— С. 5—11.
9. Парамон Е. В., Трешкур Т. В., Шляхто Е. В. // *Вестн. аритмологии.*— 2003.— № 3.— С. 60—71.
10. Basso G., Thiene G., Corrado D., et al. // *Circulation.*— 1996.— Vol. 94.— P. 983—991.
11. Кушаковский М. С. *Аритмии сердца.*— СПб., 2004.
12. The Task Force on the management of ST—segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. // *Eur. Heart J.*— 2008.— Vol. 29.— P. 2909—2945.
13. Полонецкий Л. З., Мирончик В. В., Полонецкий И. Л. *Инфаркт миокарда: диагностика и лечение: Пособие для врачей.*— Минск, 1999.
14. Осмоловский А. Н., Бабенкова Л. В., Веремьев И. В. // *Здравоохранение.*— 2010.— № 6.— С. 51—55.

Поступила 10.03.10.

CLINICAL SIGNIFICANCE AND METHODS FOR CORRECTING REPERFUSION PARASYSTOLIC VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

A. N. Osmolovsky, L. V. Babenkova, I. V. Veremiev

The problem of managing for reperfusion arrhythmias in patients after acute myocardial infarction is raised in the publication. The ventricular parasystole and extrasystole are characterized in detail and the key moments presenting those arrhythmias diagnosis and management difficulties are analyzed as well.

Key words: reperfusion arrhythmias, ventricular parasystole, ventricular extrasystole, treatment.

Медицинская литература России

Руле Ж.-Ф., Циммер С. **Профессиональная профилактика в практике стоматолога: Атлас по стоматологии.**— М., 2010.

Румянцев А. Г., Масчан А. А., Самочатова Е. В. **Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях.**— М., 2009.

Соколова Г. Н., Потапова В. Б. **Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка.**— М., 2009.

Справочник по пульмонологии / Под ред. А. Г. Чучалина, М. М. Ильковича.— М., 2009.

Стуканова Н. П. **Дерматовенерология: Учебник.**— М., 2010.

Схемы лечения: Эндокринология / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко.— М., 2009.

Шандала М. Г. **Актуальные вопросы общей дезинфектологии: Избр. лекции: Учеб. пособие.**— М., 2009.

Шифрин А. Г., Шифрин Г. А. **Медицина биологической целостности организма.**— М., 2009.

Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я., Кряжева С. С. **Заразные болезни человека: Справочник.**— М., 2009.

Г. Г. МАКСИМЕНЯ, Л. Н. МРОЧЕК

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Белорусский государственный медицинский университет,
Белорусская медицинская академия последипломного образования

Описаны свойства антибактериальных препаратов из разных групп, причем особое внимание уделено применению данных препаратов у беременных и кормящих грудью женщин.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, беременность, лактация.

В практике врача-акушера достаточно часто приходится пользоваться препаратами антибактериальной группы. Некоторые из них запрещены для использования во время беременности и лактации: антибиотики тетрациклиновой группы, хлорамфениколы, линкозамиды, аминогликозиды, фторхинолоны; другие ограничены и могут назначаться как резервные препараты в случаях, угрожающих жизни женщины: циклические полипептиды (гликопептиды — ванкомицин), оксазалидиноны (линезолид), синтетические противомикробные средства (сульфаниламиды, нитрофураны).

В настоящее время в нашей стране зарегистрированы и разрешены для использования множество противомикробных средств, в связи с этим доктору трудно выбрать самый эффективный и безопасный препарат для женщины и тем более для ее будущего ребенка или подобрать наилучшее сочетание нескольких препаратов.

Данное сообщение посвящено оценке клинико-фармакологических характеристик некоторых групп антибактериальных препаратов, назначаемых в акушерской практике беременным и кормящим грудью женщинам.

Антибактериальные препараты можно разделить на 2 группы: антибиотики и синтетические противомикробные средства. Объединяет данные группы ряд общих для них характеристик:

- химическая структура, определяющая классификационную группу препарата;
- тип антибактериального действия (бактерицидный, бактериостатический);
- спектр антибактериального эффекта (узкий, широкий и т. д.);
- показатели биоусвоения в ЖКТ, биодоступности препарата;
- сродство (связь) с белками плазмы крови;
- способность в среднетерапевтических концентрациях проникать через барьеры;
- минимальная ингибирующая (МИК) или подавляющая концентрация (МПК) определяются *in vitro*;
- тип антимикробной активности: концентрационно-зависимая или времязависимая;
- широта терапевтического коридора действия (разница между терапевтической и токсической дозами);

- собственный период полувыведения (T_{1/2});
 - метаболизм и экскреция препаратов;
 - наличие постантибиотического эффекта (возможность продолжения действия после отмены препарата за счет выделения из клеток крови);
 - возможные побочные эффекты;
 - результаты сочетания с другими группами лекарственных препаратов;
 - категория Администрации США по лекарственным средствам (ЛС) и пищевым добавкам (ФДА-категории) у беременных и кормящих женщин [1, 11].
- Выделены следующие категории ФДА.

А — в результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместр беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах).

В — изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено.

С — изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

Д — имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

Х — испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований на практике. Риск, связанный с применением ЛС у беременных, превышает потенциальную пользу. Имеется опасность воздействия на новорожденного при грудном вскармливании.

Антибиотики

I группа — бета-лактамы антибиотики. Препараты бета-лактамов представляют 4 группы: пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы и монобактамы. Общим в структуре этих антибиотиков является четырехчленное бета-лактамовое кольцо. Объединяет данные группы и ряд других общих характеристик:

- бактерицидный тип действия;
- все они являются кислотонеустойчивыми соединениями;
- имеют широкий коридор действия;
- плохо проникают через барьеры;
- концентрационнозависимая антимикробная активность;
- основной путь выведения большинства из них через почки;

— наиболее частой проблемой, с которой сталкивается доктор при их использовании, является аллергическая патология.

Тем не менее при их назначении в акушерской практике следует учитывать фармакологические особенности каждой из групп.

Классификация пенициллинов [2]

I поколение. Природные пенициллины, чувствительные к пенициллиназе: бензилпенициллина натриевая, калиевая и новокаиновая соли, феноксиметилпенициллин (V-пенициллин, пенициллин-ФАУ-Вольф-N, оспен), бензатин бензилпенициллин (бициллин I, ретарпен, экстенциллин), бензатин бензилпенициллин+бензилпенициллин (бициллин-3, бициллин-5).

II поколение. Полусинтетические пенициллины, устойчивые к пенициллиназе: оксациллин (оксациллина натриевая соль), флуклоксациллин, диклоксациллин, метициллин.

III поколение. Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (аминопенициллины): ампициллин (росциллин, стандациллин, эпикоциллин), амоксициллин (апо-амокси, амосин, амоксикар, амоксил, амокси-вольф, амоцилекс, бактокс, грамокс-Д, данемокс, моксипал, жульфамокс, оспамокс, упсамокс, флемоксин, хиконцил, Э-мокс), бакампициллин, пивампициллин.

IV поколение. Карбоксипенициллины — карбенициллин, карфециллин, тикарциллин.

V поколение. Уреидопенициллины — мезлоциллин, азлоциллин (секуропен), пиперациллин (пипрацил).

VI поколение. Амидинопенициллины — амдиноциллин.

Комбинированные пенициллины — ампициллин+оксациллин, амоксициллин+клавулановая кислота, ампициллин+сульбактам, амоксициллин+метронидазол, флуклоксациллин+ампициллин, тикарциллин+клавулановая кислота, пиперациллин+тазобактам.

Механизм действия пенициллинов связан с блокированием синтеза пептидогликана — биополимера, основного компонента клеточной стенки микроорганизма, — что ведет к гибели бактерии. Для преодоления действия бета-лактамаз (особые ферменты микробов) предложено использовать следующие химические вещества, получившие название ингибиторов бета-лактамаз: клавулановую кислоту, сульбактам, тазобактам. Новая группа пенициллинов получила название комбинированных, ингибиторозащищенных пенициллинов.

Несмотря на то, что пенициллины проходят через плаценту, неблагоприятное действие на плод отсутствует, так как при беременности увеличен их клиренс.

I поколение пенициллинов проявляет активность в отношении стрептококков, стафилококков, энтерококков (менее выражена). К ним чувствительны листерии, эшерихии, коринебактерии, большинство анаэробов и спирохеты.

Частота распространения приобретенной резистентности у взрослых людей к природным пенициллинам составляет 80—85% [3].

Показания для их использования ограничиваются лечением рожи, тонзиллофарингита, гонореи и сифилиса, профилактикой скарлатины и ревматизма. Малоэффективны препараты в лечении инфекций мочевыводящих путей [4, 5]. Поскольку они проникают в грудное молоко, существует высокий риск сенсбилизации, диареи, кандидоза, кожной сыпи у ребенка. У беременной женщины прием калиевой соли бензилпенициллина может привести к развитию гиперкалиемии, натриевой соли — к развитию застойной сердечной недостаточности, новокаиновая соль провоцирует появление психических расстройств. Бензилпенициллин+бензатин бензилпенициллин (бициллин-3, бициллин-5) на ранних стадиях беременности может повышать сократительную активность матки и увеличивать число спонтанных аборт [1, 5].

Полусинтетические пенициллины, устойчивые к пенициллиназе. Оксациллин связывается с белками плазмы крови на 90—94%, представляя опасность для детей первых месяцев жизни (высокий риск развития у них ядерной желтухи). Почти половина препарата (45%) метаболизируется в печени (значительная опасность поражения печени у беременных женщин) [1].

Показан данный препарат при инфекционных заболеваниях, вызванных микроорганизмами, продуцирующими пенициллиназу (септицемия, абсцессы, флегмоны, послеоперационные инфекции, бактериальный эндокардит, остеомиелит) [4].

Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (аминопенициллины). В ЖКТ усваивается 50% ампициллина, связывается с белками плазмы крови 20%, метаболизируется в печени 10%, основной путь выведения в неизменном виде — почки. Уступает по активности амоксициллину в отношении *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, сальмонеллы. У взрослых пациентов широко распространена устойчивость микроорганизмов к данному препарату [3].

Может быть использован у беременных для лечения инфекций почек и мочевыводящих путей, инфекций опорно-двигательного аппарата, менингита бактериального, септицемии, гонореи [4].

Усвоение амоксициллина в ЖКТ более значительное — 75—90% (можно принимать вне зависимости от приема пищи), 20% связывается с белками, 10% метаболизируется в печени, основной путь выведения — почки. Препарат рекомендован для лечения у беременных ЛОР-инфекций, инфекций мочеполовой системы, болезни Лайма, для эрадикации *H. pylori*, профилактики эндокардита [4]. Аналогичным образом применяют у беременных женщин амоксициллин, защищенный от разрушения широкого спектра плазмидных и некоторых хромосомных бактериальных бета-лактамаз клавулановой кислотой (о проникновении клавулановой кислоты в грудное молоко нет сведений).

Карбоксипенициллины активны в первую очередь в отношении грамотрицательных возбудителей, в последние годы отмечено развитие устойчивости к ним синегнойной палочки [3]. Описаны случаи кровотечений (требуется контроль протромбинового времени) и нейтропении при их использовании.

Карбенициллин назначают парентерально (6—8 введений). Показаниями для его использования являются нозокомиальные инфекции, инфекции, обусловленные *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактером.

Тикарциллин/клавулановая кислота используется как препарат резерва для лечения инфекций, вызванных устойчивой грамотрицательной флорой: тяжелых абдоминальных инфекций (послеродовый эндометрит, перитонит, осложненный аппендицит) [4]. Применяют препараты внутривенно или интраперитонеально.

Уреидопенициллины (азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин) проявляют высокую активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, при пероральном приеме не усваиваются, проникают через ГЭБ, 75% препарата выделяется с желчью. Являются препаратами резерва при эмпиеме плевры, для профилактики инфекций после кесарева сечения, для лечения послеродового эндометрита [4]. При остеомиелите, гнойных ранах, свищах их можно применять местно для промываний.

Если основными побочными эффектами для препаратов пенициллиновой группы у I, II, III поколений являются аллергические реакции, нейротоксичность, дисбактериозы с усилением грамотрицательной активности, у препаратов IV, V, VI поколений токсичность усиливается и наряду с аллергическими реакциями проявляется снижение агрегации тромбоцитов, тромбоцитопения, кровоточивость слизистых оболочек, лейкопения, повышение активности трансаминаз печени, возбуждение ЦНС вплоть до появления судорог и галлюцинаций и формирование суперинфекции резистентными бактериями или дрожжевыми грибами.

Наиболее рациональным при сочетании с препаратами группы пенициллинов является комбинация с аминоклизидами (при беременности не желательно). Ослабляют бактерицидный эффект пенициллинов тетрациклины, сульфаниламиды, хлорамфеникол. При совместном применении с антикоагулянтами, тромболитиками, НПВС повышается риск кровотечений (табл. 1).

Классификация цефалоспоринов [2]

I поколение: цефазолин (амзолин, интразолин, ифизол, кефзол, нацеф, оризолин, рефлин, тотациф, цефамезин, цефезол, цезолин), цефалексин (апо-цефалекс, оспексин, споридекс), цефалотин, цефрадин (тафрил-А), цефадроксил (биодроксил, дурацеф).

II поколение: цефаклор (альфацет, верцеф, цеклор), цефамандол (цефамабол, цефат, мандол), цефокситин (мефоксин), цефуроксим (аксетин, биофуроксим, зинекс, зинацеф, зиннат, кетоцеф, кимацеф, цефурабол, спизеф, кефстар).

III поколение: цефотаксим (биотаксим, валоран, глорифен, интраксим, клафобрин, клафоран, мефотаксим, оритаксим, талцеф, такс-о-бид, тарцефоксим, цефабол, цефантрал, цефотакс, цефосин), цефоперазон (гепацеф, медоцеф, цефобид), цефтазидим (биотум, лоразидим, орзид, фортум, фортазим, бестум, фортоферин, цефтум, тазицеф), цефтриаксон (азаран, биотраксон, ифицеф, лораксон, лендацин, медаксон, новосеф, офрамокс, росин, роцефин, стеридеф, терцеф, тороцеф, цефамед, цефикар, цефограм, цефаксон, цефтиорин, цефтриабол, цефтрифин), цефтибутен (цедекс), цефиксим (супракс), цефтизоксим.

IV поколение: цефпиром, цефепим (максипим).

Комбинированные препараты: цефоперазон+сульбактам.

Цефалоспорины относятся к бета-лактамам и представляют одну из основных групп антибактериальных препаратов. Препараты данной группы высокоэффективны, низкотоксичны и доступны по стоимости. Показания к клиническому применению препаратов каждого из поколений зависят от особенностей их антимикробной активности и фармакокинетических характеристик. Структурное сходство цефалоспоринов с пеницилинами предопределяет одинаковый механизм антимикробного действия и перекрестную аллергию у некоторых пациентов при их использовании.

Плохо сочетаются препараты группы цефалоспоринов со спиртосодержащими лекарственными средствами, с антикоагулянтами, тромболитиками и НПВС, а также с другими группами лекарственных препаратов, обладающих нефротоксичностью.

Цефалоспорины I поколения. Препараты активны в отношении грамположительной флоры: *Staphylococcus aureus*, стрептококков, кроме *Streptococcus pneumoniae*; грамотрицательной флоры: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*; не активны в отношении *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes* [3]. Первое поколение препаратов наиболее нефротоксично из всех 4 поколений цефалоспоринов.

Таблица 1

Клинические характеристики основных препаратов группы пенициллинов

Препарат	Доза для беременных женщин	ФДА-категория	Проникновение через плаценту	Проникновение в грудное молоко
Ампициллин/сульбактам	1,5—3,0 г каждые 6 ч в/в, в/м	B	В низких концентрациях	Проникает
Амоксициллин/клавуланат	0,625 г каждые 8 ч <i>per os</i> 2,4 г каждые 6—8 ч в/в	B	В высоких концентрациях	То же
Оксациллин	0,5 г каждые 6 ч <i>per os</i> , 1,0 г каждые 4—6 ч в/м	B	То же	В низких концентрациях*
Пиперациллин/тазобактам	3,375 г каждые 6 ч в/в	B	-«-	То же
Тикарциллин/клавуланат	3,1 г каждые 4—6 ч в/в	B	-«-	-«-
Азлоциллин	3,5 г каждые 12 ч в/в, в/м	B	-«-	Проникает

*Здесь и в табл. 2 препараты, имеющие высокий показатель сродства к белкам плазмы крови, представляющие опасность для новорожденных из-за возможности развития ядерной желтухи.

Показаниями для их применения являются: периперационная профилактика в акушерстве, инфекционная патология в ЛОР-практике, заболевания кожи и мягких тканей, заболевания мочевыводящих путей [4]. Пероральные формы уступают по антимикробной активности парентеральным.

Для растворения парентеральных форм цефалоспоринов нельзя использовать раствор новокаина и растворы, содержащие кальций. Используют в качестве растворителей воду для инъекций, 5% раствор декстрозы, 5% раствор леулезы, 0,9% раствор NaCl (для внутривенных инъекций) и 1% раствор лидокаина (для внутримышечных инъекций). Разведенные препараты цефалоспоринов нельзя хранить более 6 ч. Цефалексин, цефадроксил и цефрадин могут выпускаться в пероральных формах (гранулы, суспензии, капсулы, таблетки), их усвоение в ЖКТ составляет 20—25%. Цефазолин связывается с белками крови на 85%, что диктует необходимость осторожного его использования у новорожденных детей (риск развития у них ядерной желтухи).

Цефалоспорины I поколения не метаболизируются в печени, плохо проходят барьеры, выводятся почками. В высоких концентрациях цефадроксил, цефрадин, цефалотин попадают в грудное молоко [1].

Цефалоспорины II поколения активны в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*. Показаны при пиелонефритах средней тяжести у беременных, при периперационной подготовке (кесарево сечение), в ЛОР-практике, при лечении гонореи, сепсиса, менингита (цефуросксим) [4].

Цефуросксим — это единственный цефалоспорин II поколения, проникающий через ГЭБ. Он хорошо усваивается в ЖКТ (68%), имеется множество пероральных форм, показатель сродства с белками плазмы крови составляет 30—50%, выводится почками.

Базовые препараты **цефалоспоринов III поколения** проявляют активность в отношении энтерококков, VRSA (ванкомицин резистентные *Staphylococcus aureus*), *L. monocytogenes*, однако *B. anthracis* к их действию устойчивы [3].

Цефотаксим хорошо проникает через ГЭБ, цефтриаксон, цефтазидим также способны создавать высокие концентрации в спинномозговой жидкости и могут применяться для лечения менингитов. Цефотаксим акушеры применяют при кесаревом сечении как профилактическое средство. Два препарата III поколения — цефо-

перазон и цефтриаксон — экскретируются из организма с мочой и желчью, в результате их использования могут наблюдаться кровотечения, гипопротромбинемия, псевдохолелитиаз. Особенностью цефтриаксона является также самый значительный период полувыведения (T_{1/2}) — 6—8,5 ч, что позволяет его инфузионную форму использовать один раз в сутки.

Антисинежной активностью обладают только два препарата III поколения — цефоперазон (цефоперазон/сульбактам) и цефтазидим. Их особенностями являются выраженная активность в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов, меньшая активность в отношении стрептококков (*S. pneumoniae*), высокая чувствительность к гидролизу бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) [3].

Пероральные формы имеют цефиксим и цефтибутен. Они отличаются от других препаратов также отсутствием активности в отношении *Stafylococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *C. freundii*, *Serratia spp.*, *M. Morganii*, *P. stuartii*, *P. rettgeri* [3].

Препараты «Цефепим» и «Цефпиром», относящиеся к **IV поколению цефалоспорины**, имеют широкий спектр антимикробной активности (более широкий по сравнению с цефалоспорины III поколения), они устойчивы к различным бета-лактамазам, в том числе расширенного спектра, активны в отношении многих штаммов грамотрицательных бактерий, резистентных к цефалоспорины III поколения, хорошо проникают в ткани, сохраняются там в бактерицидных концентрациях в течение 12 ч, удобны в дозировании (принимаются каждые 12 ч), хорошо переносятся и нетоксичны. Их эффективность доказана в сравнительных клинических исследованиях (табл. 2).

Карбопенемы: меропенем (меронем), имипенем +циластатин (тиенам), эртапенем (инванз) [2].

Первый антибиотик этой группы имипенем появился в клинической практике в 1980 г. В нашей стране на сегодняшний день наиболее широко используются только два препарата группы карбопенемов. Они имеют ультраширокий спектр действия, бактерицидный тип действия. Но тем не менее встречаются микроорганизмы с первичной (природной) и вторичной (приобретенной) резистентностью к ним. Устойчивые микроорганизмы (кроме синегнойной палочки) имеют перекрестную резистентность к имипенему и меропенему. По фармакокинетическим показателям имипенем и меропенем существенно не различаются: период полувыведения обоих препаратов составляет почти 1 ч, после

Таблица 2

Клинические характеристики основных препаратов группы цефалоспоринов

Препарат	Доза для беременных женщин	FDA-категория	Проникновение через плаценту	Проникновение в грудное молоко
Цефазолин	1,0—2,0 г каждые 8 ч в/м	B	В высоких концентрациях	В низких концентрациях
Цефотаксим	2,0 г каждые 8—12 ч в/в, в/м	B	Проходит	То же
Цефуросксим	1,5 г каждые 8 ч в/в, в/м	B	То же	В высоких концентрациях
Цефоперазон	2,0 г каждые 12 ч в/в, в/м	B	В высоких концентрациях	В низких концентрациях*
Цефоперазон/сульбактам	2,0—4,0 г каждые 12 ч в/м, в/в	B	То же	То же*
Цефтриаксон	2,0 г каждые 24 ч в/в, в/м	B	Проходит	-«-
Цефепим	1,0—2,0 г каждые 12 ч в/в, в/м	B	То же	-«-

введения имипенема в крови создаются несколько более высокие концентрации по сравнению с меропенемом, антибиотики одинаково проникают в спинномозговую жидкость. Принципиальным отличием меропенема является то, что он не разрушается почечной дегидропептидазой-1 и поэтому не требуется добавлять ингибитор этого фермента — циластатин, который входит в состав коммерческого препарата «Имипенем» (тиенам). Наличие циластатина обуславливает просудорожную активность препарата, что может послужить причиной выкидыша во время беременности. Бактерицидное действие препаратов данной группы зависит от продолжительности поддержания в крови уровня, превышающего МПК для данного возбудителя. Достаточно поддержания ее на уровне 2—4-кратных значений. Принимая во внимание результаты эффективности, микробиологические и фармакокинетические данные, можно считать, что 1 г меропенема эквивалентен 1 г имипенема. Оба препарата имеют постантибиотический эффект (способны, выделяясь из клеток крови, после отмены создавать значительные концентрации в плазме) [6].

Меропенем можно назначать в период беременности как препарат резерва для лечения тяжелых госпитальных инфекций, осложненных абдоминальных инфекций, менингита, сепсиса [4].

Зарегистрирован и может быть использован третий препарат в данной группе — эртапенем (инванз). Выпускается он в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций по 1 г во флаконе. Дозы для применения препаратов группы карбопенемов следующие: имипенем+ циластатин — 50 мг/кг или 1—2 г (до 4 г)/сут в 2 введения в/м или 3—4 введения в/в капельно (длительность инфузии 60 мин); меропенем — 3 г/сут за 3 введения в/м, в/в капельно; эртапенем — 1 г/сут однократно в/в.

Монобактамы. Единственный препарат, относящийся к данной группе, азтреонам (азактам). Особенностью его является узкий спектр действия. Активен азтреонам прежде всего в отношении микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*. Не действует на ацинетобактер, грамположительные кокки и анаэробы.

Редко назначается данное ЛС самостоятельно, чаще сочетается с препаратами, активными в отношении грамположительных кокков (цефалоспорины) и анаэробов (метронидазол). Плохим является сочетание азтреонама с карбопенемами. Показаниями для использования препарата в акушерской практике являются тяжелые генерализованные госпитальные инфекции, вызванные грамотрицательной флорой [4] (табл. 3).

Таким образом, можно утверждать, что, несмотря на подобие химической структуры препаратов группы бета-лактамов, они имеют значительные отличия клинико-фармакологических характеристик. Большинство из них стали протокольными препаратами в акушерстве, другие составляют резерв.

Появление резистентных форм возбудителей привело к созданию новой группы препаратов — защищенных от действия бета-лактамаз пенициллинов и цефалоспоринов. Изучение развития врожденной и приобретенной резистентности позволит более рационально выбирать ЛС данной группы для получения достаточного противомикробного эффекта с минимальным проявлением побочных действий препаратов.

II группа — макролидные антибиотики.

Классификация макролидных антибиотиков [2]

а) макролидные антибиотики, содержащие в молекуле 14-членное лактонное кольцо:

— нативные: эритромицин (даверцин, эрик, эрифлюид, эрицилин, эритран, эрицин), олеандомицин;

— полусинтетические: рокситромицин (ацевор, брилид, роксид, роксептин, роксигексал, кситроцин, рокси-ГМ, роксилор, рулид, рулицин, рулокс, роксолит, элрокс), кларитромицин (кларикар, кларомин, кларипен, кларицит, клеримед, клацид, фромилид, клерон, клабакс, кларбакт);

б) макролидные антибиотики, содержащие в молекуле 15-членное лактонное кольцо:

— полусинтетические: азитромицин (азитрокс, азатрил, азилид, азимед, азикар, азивок, азитрал, азомин, зитроцин, зетамакс, зитролид, зи-фактор, сумамед, сумазид, сумамокс, сумалек, хемомицин);

в) макролидные антибиотики, содержащие в молекуле 16-членное лактонное кольцо:

— нативные: йозамицин (джозамицин, вильпрафен), спирамицин (ровамицин, спирамакс), мидекамицин (макропен, фармапен);

— полусинтетические: рокитамицин.

Антимикробное действие макролидов обусловлено нарушением синтеза белка на этапе трансляции в клетках чувствительных микроорганизмов. Тип действия является бактериостатическим. В высоких концентрациях, в 2—4 раза превышающих МПК, и в особенности в отношении тех микроорганизмов, которые находятся в фазе роста, макролиды могут оказывать бактерицидное действие. Подобным образом они действуют на бета-гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, менингококк, возбудителей коклюша и дифтерии, против золотистого стафилококка они проявляют бактериостатический эффект [7].

Таблица 3

Клинические характеристики основных препаратов групп карбопенемов и монобактамов

Препарат	Доза для беременных женщин	FDA-категория	Проникновение через плаценту	Проникновение в грудное молоко
Имипенем	0,5 г каждые 12 ч в/в	С	Тератогенное действие у животных	Проникает
Меропенем	0,5 г каждые 6 ч в/в	В	Проникает	То же
Азтреонам	0,5—2,0 г каждые 8—12 ч в/в	В	То же	В низких концентрациях

Рассматриваемые ЛС могут быть показаны как для лечения, так и для профилактики заболеваний у женщин в период беременности. Для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, первичного сифилиса рекомендовано использование данных препаратов при наличии в анамнезе у женщины аллергии на антибиотики бета-лактамовой группы [4]. Показаниями для их применения могут быть также инфекционные заболевания в ЛОР-практике, пневмонии, особенно атипичные формы (микоплазменные и хламидийные), инфицированные раны, импетиго, токсоплазмоз, криптоспоридиоз, негонококковый цервицит (мочеполовые инфекции у беременных, вызванные хламидией), амёбная дизентерия [4]. Макролидами проводится профилактика эндокардита, ревматизма, коклюша, клещевого энцефалита, болезни Лайма, менингита, лечение гастропареза (у больных с сахарным диабетом).

Макролидные антибиотики обладают следующими эффектами: антимикробным, постантибиотическим, иммуномодулирующим, противовоспалительным (последним обладают только 14- и 15-членные производные), антиоксидантным, прокинетическим. Кларитромицин, эритромицин, джозамицин=мидекамицин, рокситромицин, азитромицин, спирамицин являются ингибиторами цитохрома Р450 в порядке убывания (табл. 4) [7].

Побочные действия препаратов данной группы связаны прежде всего с диспептическими расстройствами. Обусловлено это активацией рецепторов, чувствительных к эндогенному агонисту — мотилину, особенно это касается эритромицина и других 14-членных макролидов, вместе с тем мидекамицин, джозамицин, спирамицин не влияют на двигательную функцию ЖКТ.

Рвота, вызванная возбуждением серотониновых рецепторов, является результатом применения всех макролидов. Холестатический гепатит реже проявляется при применении 16-членных макролидов. При внутривенном введении высоких доз эритромицина и кларитромицина больным с нарушением функции почек зарегистрированы случаи обратимых ототоксических реакций, увеличение интервала QT на ЭКГ, тромбозы. У женщин, получающих данные препараты, часто развивается суперинфекция в ЖКТ, во влагалище [7] (табл. 5, 6).

III группа антибиотиков — фосфомицины. Фосфомицин в акушерской практике может быть использован при неосложненных инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей. Препарат имеет бактерицидный тип действия, широкий спектр антимикробной активности (не действует на анаэробную флору). Усвоение в ЖКТ составляет 30—37%, с белками крови не связывается; 38% препарата выводится почками, 18% — с фекалиями.

При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей у беременных назначается однократно перорально в дозе 3 г [1].

Фосфомицин относится к FDA-категории В, в грудное молоко проникает мало. Имеется информация о его неблагоприятном действии на организм матери и на плод, полученная в эксперименте на животных [5].

IV группа — спектиномицин. Оказывает бактериостатическое действие, подавляя синтез белка рибосомами бактериальных клеток. Главное клиническое значение имеет его действие на гонококки, в том числе на штаммы, резистентные к пенициллину. Проявляет уме-

Таблица 4

Характеристика макролидных антибиотиков

Препарат	Доза для беременных женщин	Усвоение в ЖКТ	Период полувыведения	Связывание с белками плазмы
Эритромицин	0,5 г <i>per os</i> каждые 12 ч, 0,5—1,0 г каждые 6 ч в/в	65%	2 часа	70—90%*
Азитромицин	1,0 г <i>per os</i> однократно	37%	11—14 ч	До 50%
Кларитромицин	0,25 г каждые 12 ч <i>per os</i> , 0,5 г каждые 24 ч в/в	55%	3—7 ч	65—75%*
Диритромицин		14%	50—65 ч	19%
Джозамицин	1,0—2,0 г/сут 3 раза в день <i>per os</i>	5%	1,5—2,5 ч	15%*
Рокситромицин	150 мг 2 раза в день <i>per os</i>	50%	12 ч	30—75%*
Спирамицин	3 млн МЕ каждые 8—12 ч <i>per os</i> , 3 млн МЕ каждые 8—12 ч в/в	39%	4,5—13 ч	10—25%
Мидекамицин	0,4 г каждые 8 ч <i>per os</i>	90%	1,5 ч	47%

* Здесь и в табл. 5 препараты, представляющие опасность для новорожденных.

Таблица 5

Применение макролидных антибиотиков в период беременности и лактации

Препарат	FDA-категория	Беременность	Проникновение в молоко
Эритромицин	В	Проникает через плаценту в низких концентрациях	В низких концентрациях
Азитромицин	В	То же	Применять с осторожностью
Кларитромицин	С	Эмбриотоксичен у животных	Кормление прекратить
Диритромицин	С		Не применять
Джозамицин	В	Проникает через плаценту в низких концентрациях	В высоких концентрациях, не применять*
Рокситромицин	С	То же	Не применять
Спирамицин	В	Проникает через плаценту в высоких концентрациях	50% в молоке от концентрации в плазме
Мидекамицин	С		Не применять

Таблица 6

Результаты совместного назначения макролидных препаратов с лекарственными средствами из других групп

Группа препаратов	Результаты взаимодействия
Бензодиазепины	Усиление действия данных препаратов
Алкалоиды спорыньи	Ишемия конечностей, эрготизм с периферическим некрозом (особенно при приеме с эритромицином и кларитромицином)
Противосудорожные средства, ксантины, глюкокортикоиды, такролимус, винбластин, триметрексат, клозапин, бромокриптин, циклоспорин, фелодипин, антиаритмические средства	Увеличение концентрации данных препаратов в сыворотке крови и повышение риска их токсичности
Блокаторы H1-рецепторов, сердечные гликозиды, цизаприд	Повышение риска кардиотоксического действия (увеличение интервала QT, аритмии)
Рифампицин, рифабутин	Уменьшение концентрации макролидов
Зидовудин	Уменьшение его концентрации в крови
Линкозамиды	Антагонизм
Непрямые антикоагулянты	Гипопротромбинемия

ренную активность в отношении энтеробактерий и уреазплазм, может применяться во время беременности для лечения гонореи при аллергии на бета-лактамы группу антибиотиков.

Применяется спектиномицин только внутримышечно по 2,0 г каждые 12 ч в течение 3 дней. Относится к FDA-категории В, проникает в грудное молоко [5].

V группа — гликопептиды. Ванкомицин имеет узкий спектр действия, проявляет активность только в отношении грамположительных микроорганизмов. Эффективен при лечении тяжелых инфекций, преимущественно госпитальных, вызванных грамположительными возбудителями, устойчивыми к бета-лактамам препаратам (септицемия, эндокардит, госпитальная пневмония, остеомиелит, инфекции кожи, псевдомембранозный колит) [4]. Препарат обладает значительной токсичностью. Строго запрещено его применение в 1-м триместре беременности, далее — по медицинским показаниям. Имеются сообщения о транзиторных нарушениях слуха у новорожденных при его использовании во время беременности. Относится к FDA-категории С, в грудное молоко проникает [1, 5].

VI группа — оксазолидиноны. Линезолид (зивокс) представляет собой бактериостатическое средство узкого спектра действия: проявляет активность в отношении большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов. В отношении пневмококка, *B. fragilis*, *C. perfringens* действует бактерицидно. Резистентность к нему развивается медленно. Биодоступность составляет 100%, не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в крови отмечается через 1—2 ч. Связывание с белками — 31%, метаболизируется в печени, экскретируется с мочой, T_{1/2} — 4—5,5 ч. При назначении линезолида более чем на 2 нед требуется контроль числа тромбоцитов и гемоглобина. Опасность представляет его сочетание с симпатомиметиками (допамин, псевдоэфедрин и др.). На сегодняшний день препарат выпускается в различных формах — в виде раствора для инфузий, таблеток, гранул. Назначается внутрь и в/в в дозе 0,4—0,6 г/сут в 2 введения [5].

Относится к FDA-категории С, в грудное молоко проникает, является препаратом резерва [1, 4].

Синтетические противомикробные средства**1. Производные нитроимидазола (метронидазол, тинидазол, орнидазол).**

Показаниями для использования во время беременности метронидазола могут быть заболевания, вызванные простейшими (амебиаз, трихомоноз, балантидиаз, лямблиоз, кожный лейшманиоз) и анаэробной флорой. Местные лекарственные формы (гель, мазь, крем, свечи вагинальные, ректальные) используются при вульгарных угрях, пролежнях, ожогах кожи, экземе, геморрое, трещинах заднего прохода [1, 4]. Лечение бактериального вагиноза данными препаратами во время беременности не рекомендовано. Препарат является ингибитором ферментов Р450.

Противопоказан метронидазол в I триместр беременности, осторожности требует его применение во II и III триместрах. Имеются данные о возможности формирования у плода дефектов головного мозга, конечностей, гениталий. Доза метронидазола для беременной женщины — 0,5 г каждые 8 ч перорально или внутривенно.

Беременность: FDA-категория В, быстро проникает через плаценту. Кормление: проникает в большом количестве в грудное молоко, высок риск канцерогенного действия на ребенка [1, 5, 6].

2. Группа нитрофуранов (нитрофурантоин, нифурадел, фуразолидон).

Нитрофурантоин можно использовать в период беременности как средство при бессимптомной бактериурии у беременных, инфекциях мочевыводящих путей с клиническими проявлениями, пиелите, пиелостите, цистите (обязательным является определение чувствительности флоры к препарату). Показаниями для назначения препаратов данной группы могут также являться пищевые токсикоинфекции, трихомонадные кольпиты в период беременности [1, 3, 4]. Принимать нитрофурантоин (фурадонин) следует по 0,15 г 3—4 раза в день, запивая большим количеством воды (высшая разовая доза 0,3 г, суточная доза — 0,6 г).

Беременность: FDA-категория В, проходит через плаценту, высокая опасность развития гемолитической анемии у плода. В молоко попадает в низких концентрациях. Применение препаратов данной группы возможно только со II триместра беременности [1, 5, 6].

3. Антипротозойное средство пириметамин обладает активностью против малярийного плазмодия и токсоплазм. Показатель сродства с белками плазмы крови составляет 87%. Биотрансформация препарата происходит в печени, очень значительным является его период полувыведения ($T_{1/2}$) — 80—123 ч, 25% лекарственного средства выводится почками, в моче может определяться в течение 1 мес после отмены. Пириметамин используют для профилактики малярии и лечения токсоплазмоза у беременных по 50 мг в сутки 3 раза в неделю (обязательно с одновременным приемом фолиевой кислоты по 5—25 мг в сутки 3 раза в неделю).

Беременность: FDA-категория С, проходит через плаценту, проникает в грудное молоко, может вызвать нарушение фолиевого обмена у ребенка, высок риск развития у новорожденного ядерной желтухи [1, 5, 6].

4. Противотуберкулезные препараты.

Из данной группы самым безопасным средством при беременности является рифабутин. Усваивается препарат в ЖКТ на 20%, биотрансформация происходит в печени. Показатель сродства с белками плазмы крови значительный и составляет 85%, также значительным является и период полувыведения препарата ($T_{1/2}$ — 70 ч), элиминация почками — 58%, с желчью — 35%. При хроническом полирезистентном туберкулезе легких используется в дозе 300—450 мг/сут.

Беременность: FDA-категория В, проходит через плаценту, проникает в грудное молоко [1, 5, 6].

5. Группа притивогрибковых препаратов [2].

1. Препараты, применяемые при поверхностных локализованных микозах:

а) полиеновые антибиотики: нистатин, леворин, натамицин (пимафуцин);

б) имидазолы: изоконазол (травоген, гино-травоген), кетоконазол (бризорал, кетозол, микозорал, низавол, низокет, низорал, незоран, незо-фарм, оразол, ораназол), бифоназол (бифокар, бифосин, микоцид, микоспор), клотримазол (амиклон, акнеколор, дерматин, катризол, лотримин, антифунгол, йенамазол, кандид, канизон, кандибене, канестен, синиум), бутконазол (гинофорт), миконазол (гинезол, фунгазол), оксиконазол (мифунгар), омоконазол (микогал), эконазол (певарил, ифенек, гинопеварил, экодас), сертаконазол (залаин);

в) аллиламины: тербинафин (ламизил, бинафин, брамизил, ламитер, ламифаст, онихон, тербифин, тербинокс, тербизил, термикон, кламизин, экзифин, фунготербин), нафтифин (экзодерил);

г) другие группы: аморолфин (лоцерил), циклопирокс (батрафен), толциклат (толмицен), хлоронитрофенол (нитрофунгин), никлофен, ундециленовая кислота (микосептин, ундецин), соли цинка: пиритиона цинк (скин-кап), генцианвиолет, препараты йода, резорцин.

2. Препараты, применяемые при глубоких системных микозах:

а) полиеновые антибиотики: амфотерицин В (амфоглин, фунгизон, амбизом), амфотерицин В+меглюмин (амфоглюкамин), гризеофульвин, натамицин (пимафуцин);

б) имидазолы: миконазол, кетоконазол (кетозол, низорал, ораназол, микозорал);

в) триазолы: флуконазол (дифлокс, дифлюзол, флюмикон, цискан, дифлюкан, дифлазон, дифлоркан-М, ме-дофлюкон, микомакс, микосист, микофлюкан, флузамед, флузол, флукас, флюкос, флуколат, форкан, фунголон), итраконазол (орунгал, итразол, микотрокс, румикоз, ирунин, орунгамин, орунит), вориконазол (вифенд);

г) производные пиримидина: флюцитозин;

д) каспофунгин (кансидас);

е) аллиламины: тербинафин (ламизил, экзифин, ламикан, тербизил, термикон, фунготербин).

Полиеновые противогрибковые антибиотики связываются со стероидами клеточных мембран, что приводит к увеличению проницаемости калия и аминокислот. В результате образуются нарушения метаболизма клеток гриба и наступает его гибель. Препараты не всасываются из ЖКТ, через интактную кожу и слизистые оболочки, выделяются через кишечник. Не кумулируют. Спектр действия нистатина — дрожжеподобные грибы рода *Candida*, он не эффективен при кандидозе любой локализации у лиц с иммуносупрессией.

Беременность: FDA-категория нистатин-А, в грудное молоко не проникает. FDA-категория натамицин С, в грудное молоко не проникает [1, 5, 6].

Гризеофульвин назначается при микозах кожи, волос, ногтей, при фавусе, трихофитии, микроспории. Препарат проходит через плаценту, является стимулятором индукторов ферментов Р450.

Беременность: FDA-категория Д, использовать во время беременности нельзя, доказана эмбриотоксичность и тератогенность препарата (соединенные близнецы), о проникновении в грудное молоко нет данных.

Беременность: FDA-категория амфотерицин В, данные о проникновении в грудное молоко отсутствуют [1, 5, 6].

Имидазолы связываются с цитохромом Р450, замещая атом кислорода, и таким образом тормозят дегидрирование С14, могут взаимодействовать с человеческим цитохромом Р450. Кетоконазол является ингибитором ферментов Р450, активным в процессе синтеза андрогенов. Препараты имидазолов можно применять для лечения инфекций, вызванных дерматофитами, дрожжеподобными грибами и *Pityrosporum orbiculare*.

Беременность: применяемые внутрь кетоконазол, изоконазол, клотримазол, миконазол относятся к FDA-категории С, проникают в грудное молоко; при наружном применении — к FDA-категории В, при кормлении грудью не применять.

Триазолы ингибируют цитохром Р450 грибковой клетки, который необходим для превращения метилстеролов в эргостерол (является основным компонентом мембраны грибковой клетки). Под их воздействием происходит нарушение проницаемости и функции клеточной мембраны.

Флуконазол показан при системных поражениях, вызванных грибами *Cryptococcus* (криптококковый менингит, инфекции легких и кожи), при генерализованных кандидозах, отрубевидном лишае, при глубоких эндемических микозах. Флуконазол является ингибитором ферментов Р450.

Беременность: FDA-категория С, кормление грудью следует прекратить.

Интраконазол — высоко липофильное средство, концентрируется в жировой ткани, в коже, в легких, женских гениталиях. При его использовании необходимо проводить мониторинг активности аминотрансфераз в крови.

Беременность: FDA-категория С, кормление грудью следует прекратить.

Аллиламины ингибируют сквален эпоксидазы и тормозят синтез эргостерола в мембране грибковой клетки. Дефицит эргостерола и избыток сквалена нарушают мембрану и ведут к гибели клетки.

Тербинафин при применении внутрь усваивается на 80%, усвоение не зависит от приема пищи. Препарат высоко липофилен. Связь с белками плазмы крови — 99%. Биотрансформация происходит в печени. Период полувыведения препарата более 17 ч, а из рогового слоя кожи — до 5 дней. Элиминация почками составляет 80%. Может применяться при трихофитии, микроспории, эпидермофитии стоп, отрубевидном лишае.

Беременность: FDA-категория В, в молоко проникает только при внутривенном применении, у новорожденных может привести к развитию ядерной желтухи.

Флюцитозин, фторированный пиримидин, в клетках чувствительных микроорганизмов дезаминируется и встраивается в РНК возбудителя вместо урацила, нарушая этим синтез белка. Может быть использован для лечения системных микозов, инфекций, вызванных грибами *Torulopsis glabrata* и *Hansenula*. Беременность: FDA-категория С, кормление грудью следует прекратить.

Циклопирокс действует как фунгицидный и антибактериальный препарат, проявляет активность в отношении грамположительных и большинства грамотрицательных возбудителей, микоплазм, трихомонад, оказывает противовоспалительный эффект. Зарегистрированы только местные лекарственные формы. Может быть использован у беременных для лечения и профилактики грибковых инфекций кожи и слизистых оболочек, при грибковых вагинитах и вульвовагинитах, онихомикозах (лечение и профилактика).

Беременность: FDA-категория В, сведения о проникновении в грудное молоко отсутствуют.

Резорцин, соли цинка, препараты йода, ундециленовая кислота, генцианвиолет и другие антисептиче-

ские препараты можно использовать местно при грибковой патологии кожных покровов, сопровождающихся зудом с учетом их усвоения через кожу, которое составляет 2—5% (табл. 7).

Фармакоэпидемиологические исследования, проведенные в России, показали, что антимикробные препараты назначают 12,3% беременных [11]. Их можно использовать как для лечения женщины, так и для профилактики инфекционных заболеваний при высоком риске их возникновения у плода (профилактика токсоплазмоза и ВИЧ-инфекции у плода).

При лечении женщины во время беременности необходимо учитывать следующие возможные причины отсутствия положительного эффекта антибактериальной терапии:

— во-первых, необходимо убедиться в правильности выставленного диагноза. Рациональное применение антибактериальных препаратов базируется прежде всего на выявлении возбудителя заболевания;

— во-вторых, следует учитывать, что микробы могут быть резистентны по отношению к антибиотикам и другим противомикробным препаратам, необходимым является определение чувствительности микрофлоры к данным препаратам, особенно у беременных женщин;

— в-третьих, большое значение имеет правильный выбор дозы. Средняя терапевтическая концентрация антибиотика в крови должна в 3—4 раза превышать минимально ингибирующую концентрацию, кратность введения того или иного антибиотика зависит от продолжительности сохранения средней терапевтической концентрации его в плазме и меняется в зависимости от срока беременности;

— четвертой причиной может являться человеческий фактор: применение некачественных антибактериальных препаратов или недобросовестное выполнение назначений доктора средним медицинским персоналом.

Врач, планирующий лечение беременной, должен знать следующие особенности применения лекарственных препаратов в период беременности [11]:

— нет ни одного антибактериального лекарственного средства, в том числе это касается препаратов местного действия, которое может быть безопасно для плода на 100%;

Таблица 7

Клинические характеристики основных противогрибковых препаратов

Препарат	Доза для беременных женщин	FDA-категория	Проникновение через плаценту	Проникновение в грудное молоко
Амфотерицин В	Предельная суточная доза для в/в введения 0,5—0,7 мг/кг	В	Проникает	Нет данных
Гризеофульвин		Д	Проникает, доказана тератогенность и эмбриотоксичность	Нет данных
Натамицин		С	Проникает, используется только местно	Нет данных
Тербинафин	Внутри по 0,125 г 2 раза в сутки	В	Проникает	При в/в использовании проникает в грудное молоко*
Циклопирокс		В	Проникает, используется только местно	Нет данных

*Препараты, представляющие опасность для новорожденных.

— для лечения в первую очередь необходимо использовать препараты, у которых было изучено влияние на плод в экспериментах на животных и доказано отсутствие отрицательного влияния на будущего ребенка (беременность: FDA-категория А, В);

— в тех случаях, когда потенциальная польза применения препарата оправдывает возможный риск действия на плод или доказана резистентность, можно выбрать лекарственные средства с выявленным отрицательным влиянием на плод в экспериментах на животных (беременность: FDA-категория С);

— препараты с доказанной эмбриотоксичностью и тератогенностью (беременность: FDA-категория D и X) нельзя назначать беременным женщинам и женщинам детородного возраста без надежной контрацепции;

— разовые дозы, кратность и пути введения препаратов необходимо изменять в зависимости от срока беременности (различная проницаемость амниотического барьера, увеличение объема циркулирующей крови, почечной фильтрации, активности печеночных ферментов, объема внеклеточной жидкости, снижение связывания с белками плазмы крови отмечается во второй половине беременности);

— период полувыведения (T_{1/2}), длительность действия лекарственного препарата у плода больше, чем у женщины (низкая скорость метаболизма и выведения), что может явиться причиной создания высоких, токсических концентраций в крови плода;

— действие пероральных форм (у беременных женщин сократительная способность желудка, его объем и секреторная активность ферментов уменьшаются, препараты плохо растворяются и надолго задерживаются в желудке) и при внутримышечном использовании лекарственных препаратов (скорость адсорбции снижена из-за уменьшения притока крови к месту инъекции) у беременных женщин развивается медленно;

— при проведении комплексной терапии необходимо учитывать возможные неблагоприятные результаты сочетания антибактериальных препаратов с лекарствен-

ными средствами других групп (гипотензивные, противорвотные, отхаркивающие и т. д.).

Основное правило для беременных женщин, гарантирующее положительный результат лечения, — не заниматься самолечением, а для наиболее правильного и безопасного выбора фармакотерапии обращаться к квалифицированному акушеру, терапевту, клиническому фармакологу.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лекарственные средства: справочник-путеводитель практикующего врача.*— М., 2003.
2. Кевра М. К., Гавриленко Л. Н., Королевич М. П. и др. *Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств.*— Минск, 2009.
3. Стречунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии.*— М., 2007.
4. *Клинические протоколы динамического наблюдения при физиологической протекающей беременности, ведения родов, диагностики и лечения болезней беременных, рожениц, родильниц, гинекологических болезней.*— Минск, 2007.
5. Абрамченко В. В., Башмакова М. А., Корхов В. В. *Антибиотики в акушерстве и гинекологии: Руководство для врачей.*— СПб., 2001.
6. *Государственный реестр лекарственных средств.*— М., 2006.
7. Стречунский Л. С., Козлов Р. С., Стецук О. У. // *Клинич. фармакология и терапия.*— 1997.— Т. 6, № 4.— С. 59—62.
8. Стречунский Л. С., Козлов С. Н. *Макролиды в современной клинической практике.*— Смоленск, 2005.
9. *Клиническая фармакология по Гудману и Гильману / Под общ. ред. А. Г. Гильмана.*— М., 2006.
10. Четли Э. и организация «Международное действие за здоровье» // *Проблемные лекарства.*— 1998.— С. 200—211.
11. Кукес В. Г. *Клиническая фармакология: Учебник для вузов.*— М., 2008.

Поступила 26.05.10.

APPLIANCE OF ANTIBACTERIAL PREPARATIONS IN OBSTETRICAL PRACTICE

G. G. Maximenya, L. N. Mrochek

Various groups of antibacterial preparations are characterized particular attention being paid to appliance of such preparations for pregnant and breast feeding women.

Key words: antibacterial preparations, pregnancy, lactation.

Л. М. БЕЛЯЕВА, Е. В. ВОЙТОВА, Н. В. МИКУЛЬЧИК

РОЛЬ И МЕСТО АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ 1-го И 2-го ПОКОЛЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Статья посвящена применению антигистаминных препаратов при лечении и для профилактики аллергических заболеваний у детей. Приводятся и обсуждаются достоинства и недостатки антигистаминных препаратов 1-го и 2-го поколения. Дана характеристика широко представленных на рынке лекарственных средств, форм выпуска и их дозировок, механизма действия.

Делается заключение о целесообразности применения, индивидуальном подходе к назначению антигистаминных препаратов в зависимости от формы, тяжести и характера течения аллергического заболевания.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, аллергические заболевания, педиатрия.

Антигистаминные препараты — одна из наиболее используемых в педиатрии групп лекарственных средств. Основная область их применения — лечение аллергических состояний и заболеваний, однако эти лекарственные средства нередко назначают и в комплексном лечении ОРВИ, для профилактики побочных эффектов вакцинации, введения рентгеноконтрастных средств, переливания крови и кровезаменителей и др.

Данная группа лекарственных средств, обладает способностью избирательно блокировать гистаминовые рецепторы 1-го типа (H_1 -рецепторы).

Гистамин — это медиатор, который способен оказывать влияние на дыхательные пути (вызывая отек слизистой носа, бронхоспазм, гиперсекрецию слизи), кожу (зуд, уртикарно-гиперемическую реакцию), желудочно-кишечный тракт (кишечные колики, стимуляцию желудочной секреции), на сердечно-сосудистую систему (расширение капилляров, повышение проницаемости сосудов, гипотензия, нарушение сердечного ритма), гладкую мускулатуру (спазм).

Наиболее важным в действии антигистаминных препаратов считается блокирование H_1 -рецепторов клеточных мембран по принципу обратимой конкуренции с гистамином. Освобождаемый в результате этого в очаге воспаления гистамин не находит точек приложения, чтобы поддержать или развить данный процесс. Воспалительный процесс уменьшается и постепенно исчезает, создаются условия для выздоровления пациента и ремиссии аллергического заболевания.

Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (2003) предложила классифицировать существующие антигистаминные средства на препараты 1-го «старого» и 2-го «нового» поколения.

Они различны по механизмам действия, имеют свои преимущества и недостатки. Выбор врачом наиболее подходящего препарата для пациента должен определяться исходя из характеристики лекарственного средства, конкретной клинической ситуации и опыта применения.

Основные характеристики антигистаминных препаратов 1-го и 2-го поколения

Разделение этих лекарственных средств на 1-е и 2-е поколение основано на способности лекарственных средств проникать через гематоэнцефалический барьер, а значит — вызывать седативный эффект.

В связи с низкой липофильностью препараты 2-го поколения, в отличие от 1-го, в обычных, рекомендованных для терапии дозах, не проникают через гематоэнцефалический барьер. А седативный эффект антигистаминных средств обусловлен связыванием препаратов с H_1 -рецепторами в коре головного мозга и гиппокампа, что блокирует физиологический эффект эндогенного гистамина. Они не обладают седативным эффектом.

Второй отличительной характеристикой антигистаминных препаратов 1-го и 2-го поколения считается способность препаратов 1-го поколения оказывать антихолинергический эффект, с чем связывают возникновение при их использовании сухости слизистых оболочек рта и носа, увеличение вязкости мокроты, задержку мочеиспускания, запор, тахикардию.

Антигистаминные препараты 2-го поколения имеют меньшее сродство к мускариновым холинергическим, альфа-адренергическим и серотониновым рецепторам, чем препараты 1-го поколения.

Седация подразумевает два компонента: сонливость, влияние на тонкие структуры мозга и на психо-

моторную активность. Препараты 1-го поколения, полученные еще в начале 40-х годов, сыграли очень важную роль в лечении аллергических заболеваний, но из-за седативного эффекта они имеют определенные ограничения в применении.

Седативный эффект проявляется чувством усталости, сонливостью, реже — возбуждением, дрожью, нередко — нарушением координации движений и концентрации внимания, нарушением походки. Все это ухудшает работоспособность, учебу в школе, вождение автомобиля и т. д.

Побочные эффекты послужили одним из стимулов к созданию новых препаратов, лишенных седативного эффекта.

Несмотря на перечисленные недостатки, эти препараты по-прежнему имеют свои плюсы: среди них есть быстродействующие формы — инъекционные. В частности, хлорампирин, обладающий M-холиноблокирующим действием, значительно уменьшает зуд и явления аллергического воспаления в коже при атопическом дерматите, крапивнице, быстро купирует клинические проявления отека Квинке. Поэтому антигистаминные препараты 1-го «старого» поколения находят свое применение в купировании неотложных и острых аллергических состояний, используются в лечении зудящих алергодерматозов, при проведении премедикации в хирургической практике и др.

Минусы — действуют коротко, поэтому нужен 3-кратный суточный прием. Кроме седативного эффекта, обладают атропиноподобным и холинолитическим действием, поэтому их не следует применять при глаукоме, язвенной болезни, у больных с сердечно-сосудистой патологией. Ограничено также применение у больных с астмой, так как атропиноподобный эффект приводит к повышению вязкости бронхиального секрета.

Эти побочные эффекты послужили одним из стимулов к созданию новых препаратов, лишенных седативного эффекта.

Хифенадин (фенкарол). Фармакологические свойства: блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов. В отличие от большинства «классических» антигистаминных препаратов активирует фермент диаминоксидазу, которая расщепляет гистамин. Этим объясняется эффективность фенкарола в случаях возникновения устойчивости к другим противогистаминным препаратам.

Хифенадин обладает «двойным» механизмом действия — блокирует гистаминовые рецепторы и непосредственно разрушает гистамин в тканях.

Он обладает противозудными свойствами, применяется в комплексном лечении дерматитов, а также для облегчения зуда при ветряной оспе, уменьшает явления экссудации и при этом не сушит слизистые оболочки, не вызывает сонливости.

Диметинден малеат (фенистил). Выпускается в форме таблеток, капсул, раствора (капли внутрь), в форме геля для местного применения при зудящих дерматозах. Применение в педиатрии: острые аллергические реакции, в том числе на лекарственные препараты, пи-

щевые продукты, укусы насекомых, зудящие дерматозы, аллергический ринит, отек Квинке и др.

Хлоропирамин гидрохлорид (супрастин). Широко применяемый в педиатрии антигистаминный препарат 1-го поколения, обладает выраженным М-холинолитическим эффектом. Эффективен при острых аллергических реакциях: проникая через гематоэнцефалический барьер, дает успокоительный эффект, снижает зуд, способствует засыпанию ребенка, что имеет позитивный эффект в ряде ситуаций, например при ОРВИ и беспокойстве ребенка. Существуют инъекционные формы препарата.

Антигистаминные препараты 1-го поколения, в том числе в виде лекарственных форм для парентерального введения, следует использовать у детей в острый период аллергических проявлений, например при «пищевой аллергии», атопическом дерматите для уменьшения зуда, у пациентов с острыми проявлениями крапивницы и отека Квинке, при укусах насекомых, при острых аллергических реакциях на медикаменты, продукты питания, а также в комплексном лечении анафилактикоидных реакций и состояний и др.

Известно, что антигистаминные препараты повсеместно используют в лечении ОРВИ и у детей, не имеющих отягощенного преморбидного фона, однако эта практика недостаточно научно обоснована. В то же время Национальная научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика» (2002) рекомендует «назначать антигистаминные препараты всем пациентам с ОРВИ при наличии у них аллергических заболеваний или высокого риска их развития». При этом рекомендуется использовать антигистаминные препараты 1-го поколения —

например хлоропирамин (супрастин), хифенадин (фенкарол) и другие. Эти препараты достаточно эффективно блокируют H_1 -гистаминовые рецепторы, но при этом вызывают сонливость, головокружение, нарушают координацию. Это делает весьма ограниченным применение этой группы препаратов на практике.

Следует также учитывать и тот факт, что антигистаминные препараты 1-го поколения, обладая М-холинолитическим эффектом, вызывают сухость слизистых оболочек и ухудшают отхождение и без того вязкой мокроты у пациентов с ОРВИ, с круглогодичным аллергическим ринитом, обструктивным бронхитом и особенно с бронхиальной астмой.

Во-первых, увеличивая вязкость мокроты, эти препараты усиливают обструкцию бронхов, тем самым ухудшают течение заболевания.

Во-вторых, пациенты с астмой прежде всего нуждаются в уменьшении аллергического воспаления и снижении количества рецепторов, которые помогают вирусам внедряться в слизистую оболочку дыхательных путей.

Значительным событием для медицины в целом и для клинической аллергологии явилось появление нового поколения антигистаминных препаратов: цетиризин (зиртек, зодак); лоратадин (klarитин); эбастин (кестин); акривастин (семпрекс); фексофенадин (телфаст); дезлоратадин (эриус) и др.

Антигистаминные препараты 2-го поколения

Для базисной и противорецидивной терапии хронических аллергических заболеваний, стойких проявлений «пищевой аллергии», атопического дерматита и аллергического ринита (и их сочетанных форм) после

Антигистаминные препараты 1-го поколения

Название препарата		Форма выпуска	Доза и кратность приема
торговое	генерическое (химическое)		
Диазолин	Меггидролин	Драже* 0,05 г и 0,1 г	От 2 до 5 лет — 50—100 мг/сут От 5 до 10 лет по 100 мг/сут Кратность приема — 2 раза/сут
Перитол	Ципрогептадин	Табл. 0,004 г Сироп (1 мл=0,4 мг)	От 6 мес до 2 лет (по особым показ.) — 0,4 мг/кг/сут От 2 до 6 лет — 6 мг/сут От 6 до 14 лет — до 12 мг/сут Кратность приема — 3 раза/сут
Супрастин	Хлоропирамин	Табл. 0,025 г	От 1 мес до 1 года — по 1/4 табл. От 1 до 6 лет — по 1/3 табл. От 6 до 14 лет — по 1/2 табл. Кратность приема — 2—3 раза/сут
Тавегил	Клемастин	Табл. 0,001 г, Сироп (5 мл = 0,0005 г)	От 1 до 3 лет — по 2—2,5 мл сиропа От 3 до 6 лет — по 5 мл сиропа или 1/2 табл. От 6 до 12 лет — по 0,5—1 табл. Старше 12 лет — по 1 табл. (10 мл сиропа) Кратность приема — 2 раза/сут
Фенистил	Диметиндена малеат	Капли для приема внутрь (1 мл=20 капель=1 мг) Капсулы 0,004 г	От 1 мес до 1 года — по 3—10 капель От 1 года до 3 лет — по 10—15 капель От 3 до 12 лет — по 15—20 капель Кратность приема капель — 3 раза/сут Старше 12 лет — 1 капсула 1 раз/сут
Фенкарол	Хифенадин	Табл. 0,01, 0,025 г	От 1 года до 3 лет — по 5 мг От 3 до 7 лет — по 10 мг От 7 до 12 лет — по 10—15 мг От 12 лет и старше — по 25 мг Кратность приема — 2—3 раза/сут

снятия острых явлений антигистаминными препаратами 1-го поколения целесообразно назначить на длительный период антигистаминные препараты 2-го поколения, которые не обладают седативным действием и имеют пролонгированный эффект.

Длительный прием антигистаминных препаратов 2-го поколения у детей при упорной «пищевой аллергии» и при атопическом дерматите в комплексной терапии на фоне гипоаллергенного питания оказывает протективное действие в отношении формирования респираторной аллергии. Продолжительность их курсового приема не ограничена временем (определяется врачом в каждом конкретном случае).

Противовоспалительные эффекты этих средств наиболее отчетливо проявляются при лечении уже в течение 1-го месяца приема.

Антигистаминные препараты 2-го поколения, лишённые седативного эффекта, в настоящее время широко используются в терапии хронических аллергических заболеваний.

Достоинства антигистаминных препаратов 2-го поколения:

- они оказывают селективное действие, вызывая блокаду только H_1 -гистаминовых рецепторов и не вызывая при этом блокаду других типов рецепторов, обладают противоаллергическим и противовоспалительным действием;

- у препаратов этой группы за счет их липофобности и плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер практически отсутствует седативный и снотворный эффекты.

- продолжительность их действия — до 24 ч, поэтому большинство этих препаратов назначают 1 раз в сутки;

- отсутствует привыкание к ним даже при длительном применении (от 3 до 6 и более мес);

- у большинства препаратов этой группы остаточное действие может продолжаться еще в течение 1 нед после их отмены, что следует учитывать при проведении пациентам аллергологического обследования.

Антигистаминные препараты 2-го поколения характеризуются пролонгированной и более выраженной противовоспалительной и антигистаминной активностью (в сравнении с препаратами 1-го поколения), отсутствием седативного действия и побочных эффектов, связанных с воздействием на нервную и сердечно-сосудистую системы.

Целесообразность применения антигистаминных препаратов при различных аллергических заболеваниях (крапивница, атопический дерматит, аллергические риниты и конъюнктивиты, аллергическая гастропатия) обусловлена широким спектром действия гистамина.

Их основными преимуществами являются очень высокая эффективность, высокий профиль безопасности, продолжительность действия до 24 ч, они не вызывают сонливости, привыкания, не сушат слизистые оболочки и, что очень важно, обладают противовоспалительным действием.

Многочисленными исследованиями доказано, что наиболее эффективными и безопасными антигистамин-

ными препаратами 2-го поколения являются цетиризин и дезлоратадин.

За счет своего двойного действия (антигистаминного и противовоспалительного) цетиризин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противозудным действием, уменьшает заложенность носа. Препарат начинает действовать уже через 20—30 мин после приема и эффективен более суток. Применять цетиризин можно длительно, при необходимости — несколько месяцев. Цетиризин практически не вызывает сонливости, не увеличивает вязкости бронхиального секрета.

Назначение цетиризина оправдано у всех пациентов с ОРВИ, страдающих бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, атопическим дерматитом, а также у тех, кто имеет склонность к развитию аллергических реакций, то есть и у детей из семей «аллергиков».

Встречаются работы, свидетельствующие о возможности длительного приема цетиризина у детей, склонных к аллергии, часто болеющих ОРВИ, а также в случае гиперплазии аденоидных вегетаций (аденоидов), особенно у пациентов с иммунодиатезами (атопическим и лимфатико-гипопластическим). Персистирующие инфекции носоглотки и аллергическое воспаление задерживают возрастную физиологическую инволюцию аденоидных вегетаций, что способствует в последующем формированию аденоидитов и у детей школьного возраста.

Таким пациентам для улучшения носового дыхания необходим более длительный прием антигистаминных препаратов последнего поколения (в течение 2—3 мес), способных не только контролировать симптоматику ринита (зуд, чихание, ринорея), но и глобально уменьшать отечно-воспалительные реакции со стороны лимфоидной ткани носоглотки. Именно аллергическое воспаление является причиной продолженного роста аденоидных вегетаций у детей, перенесших аденотомию. Поэтому если у детей с респираторной аллергией предпринимались такие вмешательства (по строгим показаниям), то в послеоперационный период целесообразно назначать им 2—3-недельный курс лечения антигистаминными препаратами 2-го поколения (они дают противоотечный эффект).

Обсуждается также целесообразность применения антигистаминных препаратов в комплексном лечении бронхиальной астмы. Важный вывод был сделан Van de Venne и соавт. (2001), которые показали, что включение цетиризина (применяли оригинальный препарат) в схему комплексной терапии персистирующей бронхиальной астмы способствует уменьшению потребности в бронхолитиках и существенно улучшает степень контроля симптомов астмы как у взрослых, так и у детей.

Цетиризин является метаболитом гидроксизина (ата-ракс). В нашей стране цетиризин зарегистрирован под 10-ю торговыми названиями, среди которых оригинальным является «Зиртек» (UCB Farchim S. A., Швейцария), остальные — препаратами-дженериками.

В Республике Беларусь зарегистрирован препарат «Зодак» («Зентива», Чехия), активным веществом ко-

тогого также является цетиризин. Он считается одним из наиболее эффективных и безопасных антигистаминных препаратов последнего поколения, который облегчает течение аллергических реакций, обладает противозудным и противовоспалительным действием, уменьшает заложенность носа. Действие препарата начинается через 20—30 мин и продолжается более суток. Применять зодак можно длительное время, при необходимости — несколько недель.

Зодак практически не вызывает сонливости, не увеличивает вязкость бронхиального секрета. Показанием для назначения зодака служат сезонный и круглогодичный аллергический ринит, поллиноз, аллергический конъюнктивит, хроническая идиопатическая крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек. Препарат назначают в комплексной терапии атопического дерматита, «пищевой аллергии», бронхиальной астмы. Назначение зодака оправдано у пациентов с ОРВИ, особенно из группы риска развития аллергических заболеваний.

С целью изучения эффективности и безопасности препарата «Зодак» (цетиризин) в форме сиропа у детей от 2 до 6 лет, страдающих атопическим дерматитом, детскими аллергологами амбулаторных аллергологических кабинетов Санкт-Петербурга проведено открытое несравнительное исследование [6]. Было сделано заключение, что включение препарата «Зодак» в комплексную терапию атопического дерматита у детей обеспечивало достижение быстрого клинического эффекта, в первую очередь за счет уменьшения зуда, экскориаций, эритемы и папулезных элементов. Отмечено также, что сироп «Зодак» хорошо переносится детьми.

Для взрослых зодак выпускается в виде таблеток, которые применяют один раз в день. Для детей препарат используют в виде капель и сиропа, которые не содержат сахара и красителей. Капли и сироп «Зодак» позволяют обеспечить ребенку необходимую дозу лекарства, что сложно при делении таблетки на несколько частей. Препарат безопасен, поэтому капли разрешены для применения у детей с 1 года.

Рекомендуемые дозы: детям от 1 года до 2 лет — 2,5 мг (5 капель) до 2 раз в день; детям от 2 до 6 лет — 2,5 мг (5 капель или 1 мерную ложку сиропа) 2 раза в день или 5 мг (10 капель или 1 мерную ложку сиропа) 1 раз в день. Эффективность препарата «Зодак» не зависит от приема пищи.

В качестве вспомогательных веществ в сироп входят: метилпарабен, пропилпарабен, глицерол, пропиленгликоль, сорбинол жидкий, натрия сахарин, натрия ацетат, кислота уксусная ледяная, банановый ароматизатор, вода очищенная. Важно понимать, что банановый вкус и запах препарата обеспечивают аромати-

затор, а не натуральный банановый экстракт. Поэтому проводить параллель между наличием аллергии на бананы и запретом на использование лекарственных средств с банановым ароматом необоснованно.

Таким образом, следует отметить, что антигистаминные препараты являются неотъемлемой частью комплексного лечения аллергических состояний и заболеваний в педиатрии. Индивидуальный подход к выбору препарата, учитывающий клиническую ситуацию, возраст пациента и диагноз, позволяет подобрать соответствующее лекарственное средство и продолжительность терапевтического курса.

Использованная литература

1. *Аллергические болезни. Диагностика и лечение: Практическое руководство / Р. Паттерсон, Л. К. Грэммер, П. А. Гринбергер.*— М., 2000.
2. *Аллергические риниты у детей (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): Метод. рекомендации / Л. М. Беляева, Е. В. Войтова, Н. В. Микучик и др.* // — Минск, 2010.
3. Беляева Л. М., Буза Д. В. // *Здравоохранение.*— 2001.— № 6.— С. 2—4.
4. Беляева Л. М. *Атопический дерматит и аллергический ринит у детей и подростков.*— Минск, 2006.
5. Горячкина Л. А. // *Леч. врач.*— 2006.— № 4.— С. 20—21.
6. Макарова И. В., Аракелян Р. Н., Бальцерович Н. Б. и др. *Опыт применения сиропа цетиризина в лечении атопического дерматита у детей.*— СПб., 2007.
7. *Научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика».*— М., 2000.
8. *Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств.*— Вып. 11000 «РЛС», 2004.
9. Коростовцев Д. С., Макарова И. В., Ревякина В. А., Горланов И. А. // *Аллергология.*— 2000.— № 3.— С. 39—43.
10. Намазова Л. С., Огородова Л. М., Левина Ю. Г. и др. // *Леч. врач.*— 2006.— № 4.— С. 28—32.
11. Ревякина В. А., Филатова Т. А. // *Леч. врач.*— 2006.— № 1.— С. 16—20.
12. Hanifin M., Rajka G. // *Acta. Dermatol. Venerol (Stockh).*— 1980.— № 11.— P. 146—148.
13. Hoare C., Li Nan POA., Nilliams H. // *Health. Technol. Assess.*— 2000.— № 7.— P. 25—180.
14. Schenkel E. and the Desloratadine Study Group. *Desloratadine improved SAR symptoms in patients with mild to moderate asthma and SAR.* *Ann. Meeting of American College of Allergy, Asthma and Immunology, Seattle, 2004.*

Поступила 16.06.10.

ANTIHISTAMINE PREPARATIONS OF GENERATIONS I AND II ROLE AND PLACE IN PEDIATRIC PRACTICE

L. M. Belyaeva, E. V. Voitova, N. V. Mikulchik

The article is devoted to antihistamine preparations administration for managing and preventing allergic diseases in children. The advantages and defects of antihistamine preparations of generations I and II are discussed. The drugs presented widely on the market, their pharmacologic forms and doses, the mechanisms of action are characterized. It is concluded that it is expedient to administer antihistamine preparations the approach to their prescription being individual considering the allergic disease form, severity and course.

Key words: antihistamine preparations, allergic diseases, pediatrics.



М. Д. ЛЕВИН, Г. МЕНДЕЛЬСОН, В. В. ТРОЯН, З. КОРШУН

РОЛЬ СФИНКТЕРОВ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ВЕРХНЕЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ

Государственный гериатрический центр (Натания, Израиль),
Белорусская медицинская академия последипломного
образования

Цель исследования. С помощью рентгенографии двенадцатиперстной кишки (ДПК) определить локализацию функциональных сфинктеров Капанджи и Окснера, установить их роль в патогенезе синдрома верхней брыжеечной артерии.

Материал и методы. Обследованы 90 больных в возрасте от 55 до 92 лет с жалобой на диспепсию. Стандартное рентгенологическое исследование верхнего отдела пищеварительного тракта прошли 83 пациента 1-й группы (результаты оценены ретроспективно). В ходе обследования 7 больных 2-й группы в бариевую взвесь добавляли витамин С.

Результаты. На рентгенограммах у 16 пациентов 1-й группы выявлено сокращение во второй части ДПК, средняя длина которого составляет $2,05 \pm 0,09$ см. У 20 больных зафиксировано сокращение длиной $3,20 \pm 0,15$ см в третьей части кишки. У 3 пациентов 2-й группы обнаружено резкое сокращение в третьей части ДПК, напоминавшее картину при синдроме верхней брыжеечной артерии. Рентгенологическое исследование подтверждает наличие функциональных сфинктеров Капанджи (во второй части) и Окснера (в третьей части ДПК). Сокращение сфинктера Окснера предотвращает проникновение кислого химуса из желудка в тощую кишку, а сокращение сфинктера Капанджи препятствует рефлюксу его в желудок. В результате смешивания с желчью и панкреатическим соком pH химуса повышается, после чего сфинктер Окснера раскрывается и пропускает болюс в тощую кишку.

Заключение. Предложена гипотеза: сочетание двух триггеров синдрома верхней брыжеечной артерии (механическое сдавление ДПК в аорто-брыжеечном углу и значительная потеря веса в катаболической стадии) приводит к дискинезии сфинктера Окснера. В дальнейшем, возможно, будет изменена тактика лечения при синдроме верхней брыжеечной артерии.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, функциональные сфинктеры, синдром верхней брыжеечной артерии.

В русскоязычной литературе в числе когда-либо описанных сфинктеров пищеварительного тракта встречаются два функциональных сфинктера двенадцатиперстной кишки (ДПК): сфинктер Капанджи и сфинктер Окснера [1]. Их называют функциональными, так как они не имеют анатомического представительства и были выявлены только в ходе рентгенологического исследования как повторяющиеся зоны сокращения [2]. В англоязычной литературе описывается только сфинктер Одди [3, 4]. А. Shafik и соавт. показали наличие сфинктера в области дуоденоюнального перехода [5, 6]. Игнорирование существования сфинктеров Капанджи и Окснера можно объяснить тем, что сокращение ДПК в зоне предполагаемого сфинктера при рентгенологическом исследовании наблюдается редко и его трудно отличить от обычного перистальтического сокра-

щения. Кроме того, не установлена его роль в патологическом процессе.

Артериомезентериальная компрессия ДПК, или синдром верхней брыжеечной артерии (СВБА), является редким заболеванием, которое характеризуется нарушением проходимости третьей части ДПК [7]. Впервые эту болезнь описал профессор С. Rokitansky в 1842 г. [8]. В 1927 г. D. P. Wilkie опубликовал серию из наблюдений 75 больных [9]. С тех пор это заболевание коллеги называют синдромом Wilkie. Среди пациентов, обследованных с применением бария, разные авторы диагностировали данную патологию в 0,20—0,78% случаев [10]. В настоящее время считается, что непроходимость ДПК возникает в результате ее сдавления в углу между аортой и отходящей от нее верхней брыжеечной артерией (ВБА). В норме на высоте третьего поясничного позвонка между аортой и ВБА формируется угол от 25 до 60 градусов (в среднем 45 градусов), а расстояние от аорты до ВБА колеблется от 10 до 28 мм [11]. Утверждается, что в нормальном состоянии забрюшинный жир и лимфатическая ткань служат «подушкой», которая отталкивает ВБА и, таким образом, предохраняет ДПК от сдавления [12]. При СВБА аортобрыжеечный угол резко уменьшается (составляет 6—15 градусов), а расстояние между аортой и ВБА сокращается (2—8 мм) [11, 13]. В результате сдавления ДПК в узком аортобрыжеечном углу замедляется пассаж химуса, что приводит к расширению кишки проксимальнее перетяжки. Также нередко увеличивается объем желудка.

Анализ клинических и рентгенологических симптомов СВБА позволил в 1990 г. предположить, что в области сдавления ДПК существует патологический сфинктер [14].

Настоящая работа посвящена рентгенофункциональному исследованию ДПК.

Материал и методы

По поводу диспепсии обследованы 90 больных в возрасте от 55 до 92 лет (в среднем 78 лет). Они были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу вошли 83 пациента. Проведенные стандартные рентгенологические исследования верхнего отдела пищеварительного тракта с использованием обычной бариевой взвеси оценены ретроспективно. Измерены длина и ширина разных отделов ДПК, а также зоны сокращения.

При обследовании 7 больных 2-й группы исходили из предположения, что в норме сокращение сфинктера Окснера предотвращает свободное продвижение кислого содержимого из желудка в тощую кишку. Так как в обычно приготовленной бариевой взвеси кислота отсутствует, сфинктер не реагирует и не препятствует дальнейшему продвижению бария. Чтобы вызвать сокращение сфинктера Окснера и зафиксировать его, к 200 мл бариевой взвеси добавили 3 г витамина С.

Результаты и обсуждение

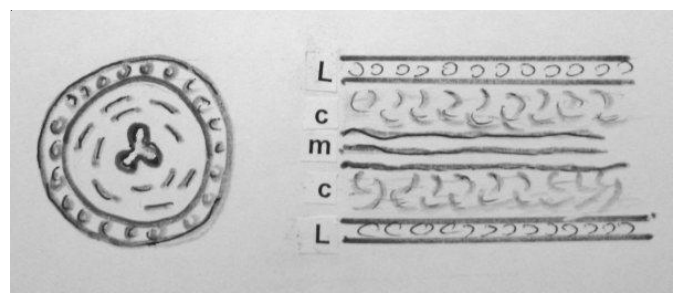
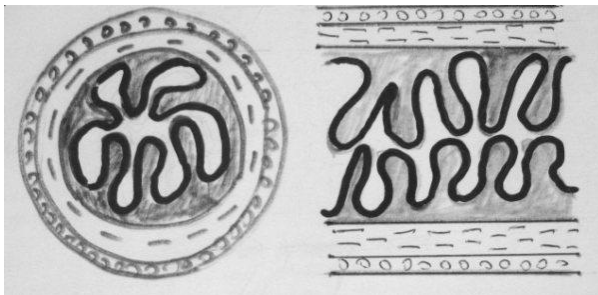
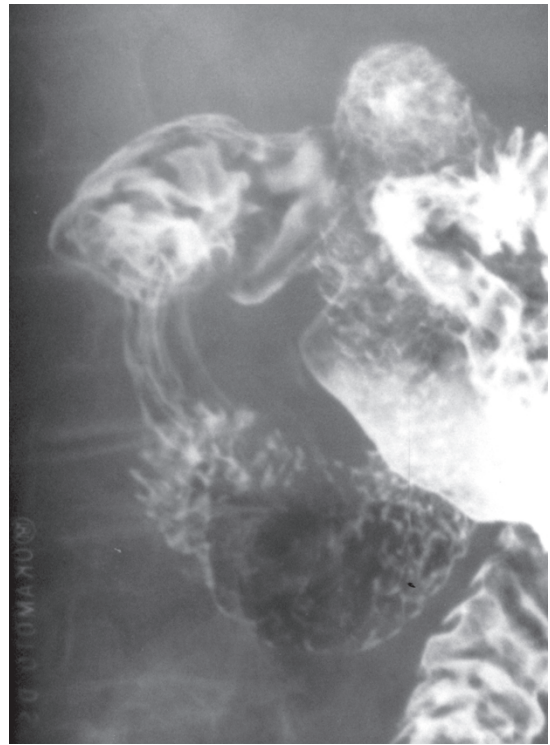
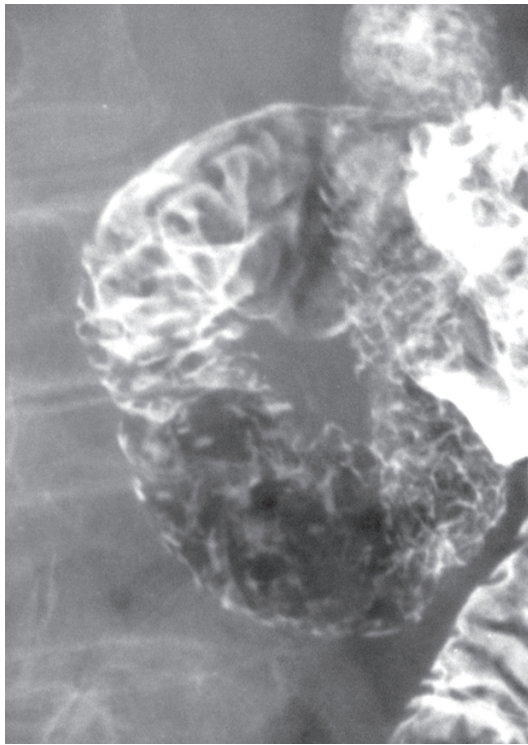
У 47 (56,6%) больных 1-й группы в ДПК не было обнаружено признаков сфинктеров. В местах, где не было тугого заполнения ДПК контрастным веществом, смазанные барием лакуны складок слизистой оболочки создавали перистый рельеф. Ширина разных отделов колебалась от 1,2 до 4 см (рис. 1, а). В каждом случае самой широкой была третья часть ДПК, менее широкой — вторая часть, самой узкой — четвертая.

У 16 (19,3%) пациентов наблюдалось сужение во второй части ДПК на расстоянии 2—3 см каудальнее верхушки луковицы, но всегда краниальнее середины второй части. В этом месте вместо перистого рисунка виднелись 2—3 линии, параллельные стенке кишки. Длина их колебалась от 1 до 3 см (в среднем $2,05 \pm 0,09$ см) (рис. 1, б).

Второе сужение (находилось в третьей части ДПК в проекции третьего поясничного позвонка и чаще всего было смещено влево от срединной линии) обнару-

жено в 20 (24,1%) случаях. У 2 больных оно представляло собой рентгенонегативное расстояние между контрастированными участками ДПК (рис. 2). У 10 пациентов в этой зоне вместо перистого рисунка были видны параллельные складки слизистой (рис. 3). Длина сужения колебалась от 2 до 4,20 см (в среднем $3,20 \pm 0,15$ см). В 8 случаях измерить сужение не представлялось возможным, так как дифференцировался только проксимальный край сужения, над которым концентрировалось остановленное над сокращенной зоной контрастное вещество (рис. 4).

Ни в одном из наблюдений не было обнаружено сужения или других доказательств препятствия для прохождения контрастного вещества в области дуоденоеюнального перехода, то есть в области связки Трейтца. В то же время не было случая ретроградного заброса бария из тощей кишки в ДПК. Локализация обеих зон сужения была однотипной во всех наблюдениях: не отмечалось смещения на снимках разных па-



а

б

Рис. 1. Рентгенологическое исследование ДПК: а — видны складки слизистой оболочки на всем протяжении ДПК. Мышечные волокна циркулярного слоя, расположенные снаружи от слизистой оболочки, образуют окружность диаметром около 2 см; б — во второй части ДПК определяется зона сужения длиной 2 см с продольными складками. Сильным сокращением циркулярного слоя складки слизистой раздавлены. Сокращенный слой циркулярных волокон стал шире, но диаметр ДПК значительно уменьшился (сфинктер Капанджи)

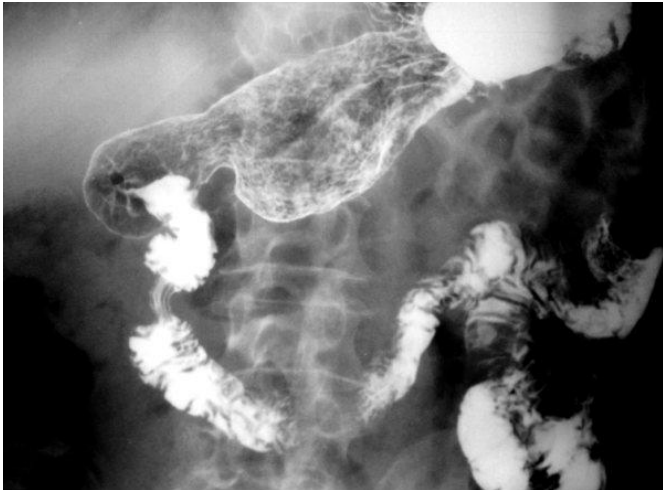


Рис. 2. Рентгенограмма ДПК: видны две зоны сужения. Во второй части — сфинктер Капанджи, в третьей части — сфинктер Окснера

циентов, то есть не было зафиксировано участия в перистальтическом движении.

У 4 (57,1%) пациентов 2-й группы вышеописанные сокращения в ДПК если и регистрировались, то быстро исчезали. Рентгенологическая картина не отличалась от таковой у пациентов 1-й группы. У 3 (42,9%) больных сокращение в третьей части ДПК было настолько сильным и длительным, что напоминало подобное при синдроме верхней брыжеечной артерии (рис. 5). Однако в процессе исследования зона сокращения исчезала без следа.

После прохождения бариевого болюса в тонкую кишку в складках слизистой ДПК остаются следы контрастного вещества. При этом ширина третьей части ДПК колеблется от 1,2 до 4 см. Это значит, что циркулярный мышечный слой ДПК имеет диаметр 1,2—4 см, то есть находится в расслабленном состоянии. Перекрывание просвета ДПК и образование перистого рисунка слизистой обусловлено тоническим сокращением мышечного слоя слизистой оболочки (*muscularis mucosa*). При анализе рентгенограмм обнаружены две зоны сокращения ДПК. Во второй части кишки сужение было длиной $2,05 \pm 0,09$ см, в третьей части — длиной $3,20 \pm 0,15$ см. Складки слизистой оболочки в этих местах были либо раздавлены до полного исчезновения, либо выявлены 2—3 параллельные складки диаметром 2—3 мм. Очевидно, что это происходит в результате сокращения циркулярного мышечного слоя ДПК. Несмотря на то, что при сокращении циркулярного мышечного слоя толщина его увеличивается, общий диаметр ДПК резко уменьшается (см. рис. 1), а значит, кишка в аортомезентериальном углу занимает меньше места. Настоящее исследование подтвердило наличие в ДПК функциональных сфинктеров: Капанджи (во второй части) и Окснера (в третьей части ДПК) [1, 2].

Резкое сокращение сфинктера Окснера у 3 (42,9%) больных, обследованных с применением кислой бариевой взвеси, позволяет сделать два заключения. Во-первых, сокращение сфинктера Окснера препятствует проникновению кислого желудочного содержимого в

тощую кишку, а сокращение сфинктера Капанджи предохраняет от дуоденогастрального рефлюкса. При их координированном сокращении происходит перемешивание кислого химуса с секретом поджелудочной железы и желчью, в результате чего повышается pH химуса. Затем сфинктер Окснера расслабляется и пропускает болюс в тощую кишку. Во-вторых, оказалось, что у пожилых больных с диспепсией отмечаются разные реакции сфинктера Окснера на кислоту (обнаружена только у 3 из 7 пациентов).

Не трудно заметить, что рентгенологическая картина сокращенного сфинктера Окснера при воздействии контрастного вещества, содержащего кислоту, по длине и по локализации напоминает картину при синдроме верхней брыжеечной артерии. Отличаются они только тем, что в норме сфинктер Окснера после выполнения своей функции раскрывается, а при СВБА сужение этой зоны остается неизменным во время всего исследования.

Приведенная выше гипотеза патогенеза СВБА не имеет доказательств и полна противоречий. Она не учитывает тот факт, что именно в этой зоне расположен сфинктер Окснера, чему есть подтверждения.

1. Так, например, считается, что непроходимость ДПК возникает в результате резкого уменьшения объема жировой и лимфатической ткани в углу между аортой и ВБА, что приводит к уменьшению этого угла и расстояния между аортой и ВБА. Между тем данные измене-



Рис. 3. Зона сужения и параллельные складки в третьей части ДПК длиной 3 см. Сокращенный сфинктер Окснера

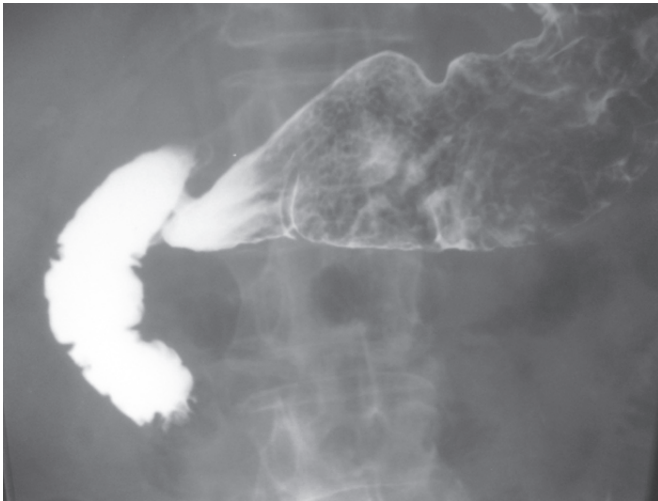


Рис. 4. Сокращение сфинктера Окснера: контрастное вещество задержалось над зоной сокращения

ния можно объяснить дискинезией сфинктера Окснера, при сокращении которого ДПК занимает меньше места.

2. Судя по тому, что консервативное лечение, направленное на восстановление веса, приводит к выздоровлению большинства больных, изменение угла не носит ригидный характер. Тогда почему это служит препятствием для перистальтики ДПК? Напротив, трудно представить, чтобы в процессе консервативного лечения прибавление нескольких десятков граммов рыхлой жировой ткани могли бы раздвинуть до того ригидный аортomezентериальный угол и сместить кпереди ВБА диаметром 5 мм.

3. Профессор Я. Д. Витебский обнаружил, что при СВБА в ответ на введение контрастного вещества под высоким давлением в зону перед сужением происходит раскрытие этой зоны до такой степени, что признаков сужения вообще не видно [15]. Если бы сужение имело чисто механическую природу, контрастное вещество проникало бы через относительно узкий канал. Наблюдения Я. Д. Витебского показывают, что зона сужения при СВБА ведет себя как сфинктер, но функ-

ция его искажена — пороговое давление раскрытия значительно выше нормы.

4. В учебном пособии по рентгенологии [16] приводится исследование у здорового пациента с временным сокращением в третьей части ДПК, которое по характеру идентично зоне сокращения при СВБА (рис. 6). Хотя R. L. Eisenberg не объясняет механизма данного явления, очевидно, что такое временное сужение может быть обусловлено лишь наличием сфинктера в этой зоне.

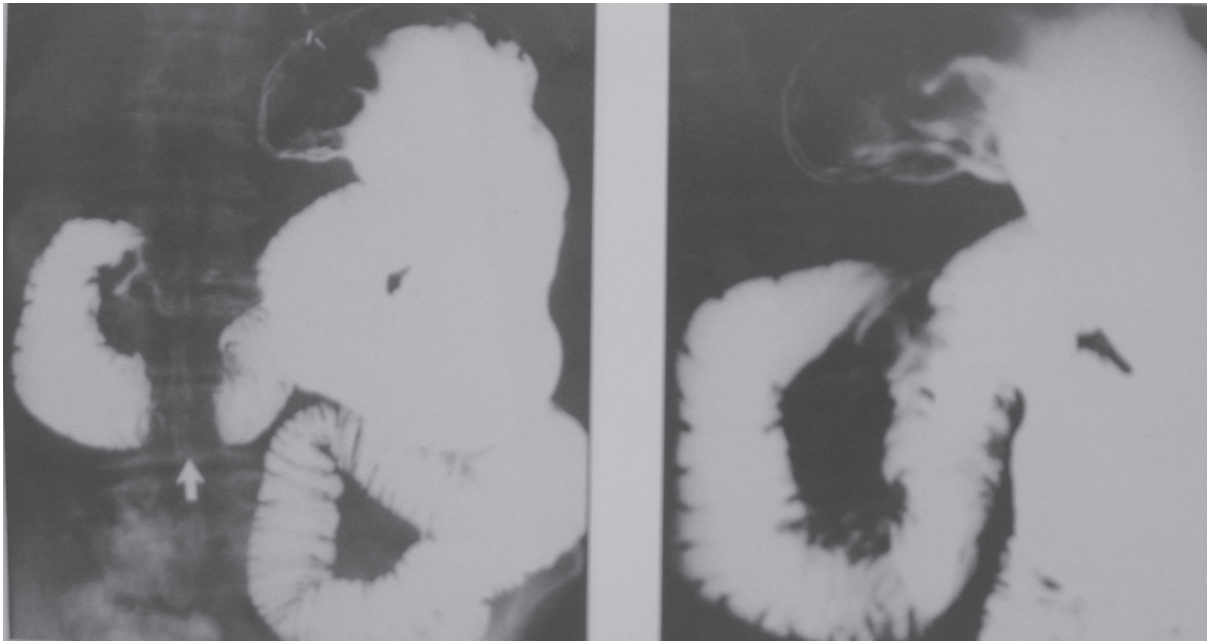
5. На типичных рентгенограммах больных с СВБА длина бесконтрастной четко очерченной зоны равна 2,5—3 см. Понятно, что зона такой длины не может быть причиной компрессии верхней брыжеечной артерии, ширина которой равна 0,5 см [17]. Значит, зона сужения возникает не только и не столько в результате сдавления сосудом. Между тем именно в этом месте располагается сфинктер Окснера, длина которого равна длине сужения ДПК при СВБА.

6. Несмотря на то, что, с точки зрения признанного патогенеза заболевания, высвобождение ДПК из удавки острого угла при операции Стронга представляется оправданным, хирурги для лечения СВБА предпочитают дуоденоюноанастомоз [17—19]. Худшие результаты после операции Стронга можно объяснить тем, что у части больных продолжается чрезмерное сокращение сфинктера Окснера. Поэтому более эффективным является обходной анастомоз.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что пусковыми механизмами СВБА (триггерами), являются механическое давление верхней брыжеечной артерии, а также значительная потеря веса в катаболической стадии, включая тяжелые травмы, ожоги, злокачественные образования и состояние после тяжелых операций. Сочетание двух триггеров приводит к повышению тонуса сфинктера Окснера, а затем к его дискинезии. Он отвечает расслаблением только на высокое давление в предсфинктерной зоне, значит, большую часть времени находится в сокращенном состоянии.



Рис. 5. Резкое сокращение сфинктера Окснера в результате применения бариевой взвеси с добавлением витамина С



а

б

Рис. 6. Преходящее расширение проксимальной части ДПК у здорового пациента: а — во фронтальной проекции выявляется обструкция третьей части ДПК, предполагающая СВБА (стрелка); б — в правой передней косой проекции, выполненной позднее, определяется нормальная подкова ДПК, без какой-либо органической обструкции (по R. L. Eisenberg)

Настоящая гипотеза позволяет надеяться на существенное изменение тактики лечения при СВБА, аналогично тем, которые применяются при дискинезии сфинктера Одди. Например, такие методы, как растяжение сфинктера или введение в его стенку ботулинического токсина [3, 4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Рентгенодиагностика в педиатрии: Руководство для врачей. / Под ред. В. Ф. Баклановой, М. А. Филиппкина.—М., 1988.—Т.1
2. Aldot G., Kapandji M., Ringendach J. // Arch. Mal. Appar. Dig. Mal. Nutr.— 1956.— Vol. 45, № 12.— P. 449—457.
3. Niiyama H., Kallou A. N. // Minerva Gastroenterol. Dietol.— 2003.—Vol. 49, № 1.— P. 31—40.
4. Toouli J. // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2009.— Vol. 24 (Suppl. 3).— P. 57—62.
5. Shafic A., Sibai E. I. O., Shafic A. A., Shafic I. A. // Front Biosci.—2006.—Vol. 11.— P. 2790—2794.
6. Shafic A., Shafic A. A., Sibai E. I. O., Shafic I. A. // World J. Gastroenterol.— 2007.— Vol. 13, № 30.— P. 4112—4116.
7. Agrawal G. A., Johnson P. T., Fishman E. K. // J. Clin. Gastroenterol.— 2007.— Vol. 41, № 1.— P. 62—65.
8. Rokitsansky C. Handbuch der pathologischen Anatomie.— Wein, 1842. — Bd 3.— S. 187.
9. Wilkie D. P. // Am. J. Med. Sci.— 1927.— Vol. 173.— P. 643—649.
10. Birsan U., Aykit A., Gokham K., et al. // Diagn. Interv. Radiol.— 2005.— Vol.11.— P. 90—95.
11. Neri S., Signorelli S. S., Mondati E., et al. // J. Intern. Med.— 2005.— Vol. 257.— P. 346—351.
12. Ahmed A. R., Taylor I. // Postgrad. Med. J.— 1997.— Vol. 73.— P. 766—768.
13. Lippl F., Hannig C., Weiss W., et al. // J. Gastroenterol.— 2002.— Vol. 37.— P. 640—643.
14. Левин М. Д. // Здоровье. Белоруссии.— 1990.— № 4.— С. 49—55.
15. Витебский Я. Д. // Хирургия.— 1977.— № 12.— С. 22—26.

16. Diagnostic imaging in internal medicine.— Eisenberg, 1985.

17. Брюшная аортография. Руководство по ангиографии / Под ред. И. Х. Рабкина.— М., 1977.

18. Welsch Th., Buchler M. W., Kienle P. // Dig. Surg.— 2007.— Vol. 24.—P. 149—156.

19. Ступин В. А., Федоров Ф. В., Салахутдин М. // Хирургия.— 1988.— № 2.— С. 135—139.

Поступила 06.04.10.

DUODENAL FUNCTIONAL SPHINCTERS ROLE IN SUPERIOR MESENTERIC ARTERY SYNDROME PATHOGENESIS

M. D. Levin, G. Mendelson, V. V. Troyan, Z. Korshun

Objective. To determine in X-ray study of duodenum the functional Kapandji's and Ochsner's sphincters localization as well as their role in the superior mesenteric artery syndrome pathogenesis.

Material and methods. Ninety patients aged 55 to 92 complaining of dyspepsia were examined. The digestive tract upper compartment X-ray studying was performed in eighty three patients from the 1st group (the results were assessed retrospectively). While examining seven patients from the 2nd group vitamin C was added to the barium suspension.

Results. The roentgenograms of sixteen patients demonstrated contractions in the duodenum second part its medium length being 2.05 ± 0.09 cm. In 20 patients 3.20 ± 0.15 cm contractions were found in the intestine third part. In three patients of the 2nd group sharp contractions in the duodenum third part were determined its picture being like that in case of the superior mesenteric artery syndrome. The X-ray study results confirmed the functional Kapandji's (in the second part) and Ochsner's (the duodenum third part) sphincters presence. The Ochsner's sphincter contraction was shown to prevent the acid chyme passage from the stomach in the jejunum whereas the Kapandji's sphincter contraction hindered its reflux into the stomach. When chyme was mixed with bile and pancreatic juice its pH value increased, Ochsner's sphincter opened and the bolus passed into the jejunum.

Conclusion. A hypothesis is proposed: combining of two triggers for the superior mesenteric artery syndrome (the DNA mechanic pressing in the aorto-mesenteric angle and the weight significant loss at the catabolic stage) lead to Ochsner's sphincter dyskinesia. Later the treatment tactics in case of the superior mesenteric artery syndrome may be changed.

Key words: duodenum, functional sphincters, superior mesenteric artery syndrome.



Ю. А. УСТИНОВИЧ, О. Я. СВИРСКАЯ

ВЛИЯНИЕ СВЕРХРАННЕЙ СУРФАКТАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, РНПЦ «Мать и дитя»

В настоящее время существует несколько методик проведения сурфактантной терапии респираторного дистресс-синдрома недоношенных новорожденных: ранняя заместительная терапия и отсроченная, проводимая после стабилизации газообмена и кислотно-основного состояния. Проведен анализ летальности недоношенных детей при использовании отсроченной сурфактантной терапии в период раннего проведения лечения. В 2007 г. применялась тактика отсроченного введения. В 2009 г. все недоношенные новорожденные получали курс сурф сразу после рождения с последующим переводом на СРАР или ИВЛ при неэффективности первого. Новая тактика позволила снизить летальность недоношенных новорожденных более чем на 30%.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, сурфактант, респираторный дистресс-синдром.

Интенсивная терапия и выхаживание недоношенных новорожденных, особенно с очень и чрезвычайно низкой массой тела при рождении, представляет значительные трудности для врачей-специалистов. В условиях, когда обеспечение демографической безопасности является приоритетным направлением деятельности государства, спасение каждой новой жизни приобретает особую актуальность. Проблема усугубляется и тем фактом, что удельный вес преждевременных родов не имеет тенденции к существенному снижению, превышая 4% от общего количества родов. Ежегодно в Республике Беларусь появляется на свет более 4000 недоношенных детей, которые нуждаются в специализированной медицинской помощи. От своевременности и качества этой помощи зависит исход лечения. Речь идет не только о выживаемости этих пациентов, но и качестве их последующей жизни, которое может драматически ухудшаться вследствие развития стойких отдаленных негативных последствий патологии неонатального периода.

Следует акцентировать внимание на том, что дети, родившиеся недоношенными, характеризуются крайне высоким уровнем заболеваемости, приближающимся к 100%. По данным ряда отечественных и зарубежных исследователей, летальность недоношенных новорожденных выше таковой в популяции доношенных более чем в 100 раз.

Критически незрелой у преждевременно рожденного ребенка является система внешнего дыхания, что вынуждает клиницистов использовать целый арсенал методов поддержки внешнего газообмена, включающих ИВЛ, методики СРАР и другие. Кислородное го-

лодание, выступая универсальным повреждающим фактором, индуцирует каскад патофизиологических нарушений, проявляющихся полиорганной дисфункцией. От корректности проведения интенсивной терапии в неонатальный период зависит не только сохранение жизни ребенка, но и ее последующее качество. Вынужденно используемые методы интенсивной терапии недоношенных новорожденных сами по себе небезопасны и в сочетании с основным заболеванием могут приводить к развитию стойких отдаленных последствий.

Незрелость легких недоношенного ребенка обусловлена тем, что до 36 нед гестационного развития пневмоциты 2-го типа не способны синтезировать в достаточном количестве сурфактант — естественный противотелектатический фактор, обнаруженный М. Е. Avery (США) и В. Robertson (Швеция) в конце 50-х—начале 60-х годов прошлого века. Развивающееся при его дефиците патологическое состояние получило название респираторного дистресс-синдрома (РДС), часто также называемого болезнью гиалиновых мембран (БГМ). Недоношенный ребенок рождается с некоторым запасом сурфактанта в легких, но он быстро расходуется вследствие мукоциллиарного клиренса, поглощения клеточными макрофагами и распределяясь по возрастающей альвеолярной поверхности раскрывающихся легких. Скорость продукции сурфактанта у недоношенного ребенка снижена и не в состоянии обеспечить его расход. В итоге быстро прогрессирует ателектазирование альвеол, интерстициальный отек легких,ходящий в крайних случаях до альвеолярного отека с отложением фибрина в просвете альвеол. Газообмен драматически ухудшается. Нарастающие гипоксемия и гиперкапния вынуждают организм активизировать анаэробный путь получения макроэргических субстратов Эмбдена—Мейергофа, что приводит к нарастанию ацидоза. Сами по себе гипоксия и ацидоз угнетают и без того сниженную продукцию сурфактанта. Патологический круг замыкается.

Первые попытки решения проблемы датируются 1980 г., когда Т. Fujiwara и соавт. сообщили о первом успешном применении сурфактанта, вводимого в легкие недоношенного ребенка для лечения БГМ [1]. Через 10—15 лет благодаря его дальнейшим работам и работам В. Robertson сурфактантная терапия стала стандартом в комплексном лечении недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью [2, 3]. После эндотрахеального введения сурфактанта недоношенный ребенок нуждается в респираторной поддержке методом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением (continuous positive airway pressure — СРАР), поскольку для поддержания альвеол в расправленном состоянии в зависимости от срока гестации необходимо положительное давление в конце выдоха не менее 3—4 см вод. ст. Для поддержания адекватной оксигенации вынужденно используют дотацию кислорода в дыхатель-

ную смесь. Поскольку использование ИВЛ, СРАР и повышенных концентраций кислорода небезопасно, многие годы ведется активный поиск более щадящих, оптимальных подходов к лечению РДС.

ИВЛ сама по себе весьма травматична для незрелых легких недоношенного ребенка, даже если речь идет о так называемых «мягких» «щадящих» режимах. Канадские исследователи пытались усовершенствовать протоколы ИВЛ у детей с очень и чрезвычайно низкой массой тела (ОНМТ, ЧНМТ), разработав, на их взгляд, более оптимальную стратегию вентиляции. Это привело к сокращению длительности ИВЛ и увеличило частоту успешных попыток экстубации. В результате было достигнуто значительное снижение частоты развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) III/IV степени. Но при этом авторы констатируют отсутствие снижения частоты развития синдрома утечки воздуха, некротического энтероколита, бронхолегочной дисплазии, необходимости хирургического закрытия артериального протока и, главное, отсутствие снижения летальности [4].

В первые годы XXI века произошли значительные изменения в тактике респираторной терапии недоношенных новорожденных. Они связаны с ростом популярности ранней сурфактантной терапии и малоинвазивных способов поддержки функции внешнего дыхания, ограничением кислородотерапии как по длительности, так и по концентрации. Американские исследователи (С. Geary и соавт.) констатируют, что если в 2001—2002 гг. только 1% пациентов находился на СРАР в первые сутки жизни, то в 2005 г. их доля возросла до 80%. За этот же период доля детей, находившихся на ИВЛ, сократилась с 98,8 до 59,5% [5].

В отделении реанимации новорожденных РНПЦ «Мать и дитя» сурфактантную терапию начали использовать с ноября 1997 г. Достаточно длительный период времени сурфактант вводили недоношенным детям, находящимся на ИВЛ, после рентгенографического обследования, анализа газового состава крови и кислотно-основного состояния, то есть через 1—1,5 ч после рождения. По такой методике отделение работало по 2007 г. включительно. При этом накапливался опыт проведения сурфактантной терапии и выхаживания глубоко недоношенных детей.

Наиболее популярной в настоящее время следует выделить тактику раннего введения сурфактанта с быстрой последующей экстубацией пациента. Методика раннего применения назального СРАР, сразу после рождения ребенка, с первыми его вдохами, общеизвестна как «Скандинавская модель» респираторной терапии. По причине значительной травматичности ИВЛ для легких недоношенного ребенка все больше перинатальных центров отдают предпочтение СРАР. В то же время раннее введение сурфактанта является основой предотвращения прогрессирования патофизиологических изменений в легких, имеющих место при РДС. В итоге появилась так называемая методика INSURE (INtubation SURfactant Extubation), подразумевающая интубацию на очень короткий временной

промежуток, необходимый для введения сурфактанта. После этого пациент быстро экстубируется и переводится на СРАР [6].

По такой методике отделение анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных РНПЦ «Мать и дитя» стало активно работать с 2008 г. После некоторого периода становления, адаптации к новой тактике, сурфактант стали вводить всем недоношенным новорожденным, имеющим срок гестации менее 35 нед непосредственно в родильном зале или операционной, если родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения. При этом патофизиологические изменения в легких ребенка, характерные для РДС, останавливаются или тормозятся на ранних стадиях, пока интерстициальный отек легких не успел развиться до альвеолярного отека с отложением фибрина в просвете альвеол. Такой вариант этиотропной терапии РДС позволяет в большинстве случаев ограничиться респираторной поддержкой в форме СРАР. Если же спонтанное дыхание под постоянным положительным давлением оказывается недостаточным, то создаются условия для искусственной вентиляции с более щадящими параметрами ИВЛ как по механическим характеристикам, так и по концентрации кислорода, что позволяет раньше экстубировать и перевести пациента на СРАР.

В настоящей работе проведен анализ эффективности тактики сверхранного введения сурфактанта, в первые минуты жизни ребенка, с позиций улучшения выживаемости недоношенных детей.

Материал и методы

Использовали натуральный препарат сурфактанта «Курсурф» производства фирмы «Никомед», поставлявшийся в республику в рамках государственных закупок. ИВЛ проводили аппаратами «Newport E 100», «SLE 5000» и «Babylog 8000 plus», при оказании респираторной помощи методом СРАР использовали либо указанные аппараты ИВЛ, либо системы СРАР Medin.

В 2007 г. в отделение реанимации поступило 656 недоношенных детей. Из них 23 ребенка умерло, летальность составила 3,51%. По результатам патологоанатомического исследования РДС стал основной причиной смерти в 6 случаях, что составило 26,1% от всех умерших. Масса тела умерших детей составляла 1160 г, 620 г, 990 г, 750 г, 1619 г и 670 г (средняя масса 968 г, медиана 870 г).

Результаты и обсуждение

В 2009 г. в отделении получали лечение 515 недоношенных детей. Из них умерло 13 человек. Показатель летальности составил 2,52%. При этом РДС стал причиной смерти 3 детей, что составляет 23,0% от общего количества умерших недоношенных пациентов. Следует отметить, что масса тела умерших от РДС детей составляла 640 г, 690 г и 520 г (средняя 617 г, медиана 640 г).

Анализ изменений общей летальности недоношенных новорожденных и их летальности от РДС с нача-

лом сверххранного использования сурфактанта представлен на рис. 1.



Рис. 1. Динамика общей летальности недоношенных новорожденных и летальности от РДС на фоне сверххранного применения сурфактанта

Из данных рис. 1 следует, что с началом сверххранного применения курсурфа летальность от РДС снизилась на 3%, а общая летальность недоношенных новорожденных — в 1,4 раза. Столь значимое снижение общей летальности недоношенных новорожденных при незначительном снижении летальности от РДС имеет объяснение. Гипоксия, сопровождающая РДС, индуцирует развитие легочно-сердечной недостаточности, гемодинамических расстройств, мультисистемной дисфункции. При этом имеет место флюктуация мозгового кровотока и нарушение перфузии неприоритарных органов, в частности кишечника, что может приводить к развитию ВЖК посредством разрыва сосудов герметативного матрикса в боковых желудочках головного мозга и некротическому энтероколиту. Такие пациенты вынужденно длительное время находятся на ИВЛ, что провоцирует развитие пневмоний и бронхолегочной дисплазии, иногда — сепсиса. При этом РДС, явившийся пусковым фактором, уходит на второй план, а непосредственной причиной смерти становятся упомянутые выше заболевания.

Известно, что вероятность летального исхода тесно коррелирует с массой тела при рождении и гестационным возрастом недоношенного ребенка. Чем меньше масса тела и срок гестации, тем более незрелыми оказываются органы и системы младенца, в том числе и сурфактантная система легких. При этом наиболее сложно курабельным контингентом являются дети с очень и чрезвычайно низкой массой тела при рождении (масса тела 1000 — 1500 г и 500 — 999 г соответственно). Анализ структуры динамики количества умерших и выживших недоношенных детей за исследованные временные интервалы представлен на рис. 2.

Данные рис. 2 демонстрируют значительное снижение летальности детей с ОНМТ и ЧНМТ при рождении с началом сверххранного применения сурфактантной терапии. Так, летальность детей с ЧНМТ снизилась более чем в 2 раза (с 15,79 до 7,50%). Среди детей с ОНМТ достигнут еще более впечатляющий успех: летальность

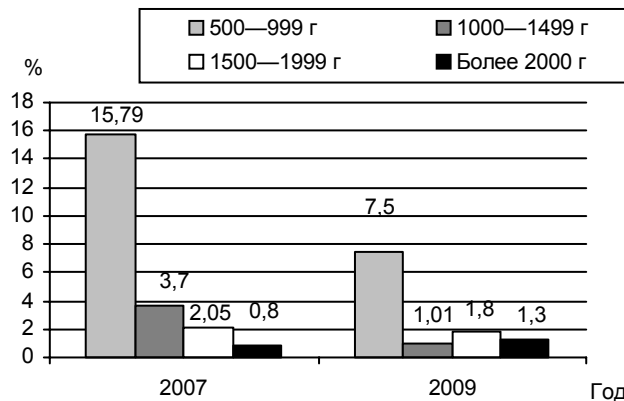


Рис. 2. Структура летальности недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении

этих пациентов снизилась более чем в 3 раза (с 3,7% до 1,01%). Обращает внимание рост летальности среди детей с массой тела при рождении более 2000 г с 0,8 до 1,3%. Это объясняется влиянием малых цифр на статистику, поскольку в 2007 г. умерло 2 таких пациента, а в 2009 г. — 3.

Причиной смерти 2 недоношенных детей с массой тела при рождении более 2000 г в 2007 г. стала в первом случае тяжелая форма гемолитической болезни новорожденного, во втором — внутриутробная инфекция. Причиной смерти 3 детей с массой тела при рождении более 2000 г в 2009 г. стали врожденный сепсис, врожденный листериоз и врожденная пневмония в сочетании с внутричерепным кровоизлиянием. Летальности от РДС не отмечено.

Констатируя значительное снижение летальности среди новорожденных с ОНМТ и ЧНМТ, следует отметить, что за эти годы существенно изменился контингент недоношенных новорожденных. Это проявляется увеличением удельного веса детей с ОНМТ и ЧНМТ в общем количестве поступивших недоношенных новорожденных с 32,17% в 2007 г. до 35,14% в 2009 г. Эти изменения структуры произошли за счет значительного (в 1,37 раза) увеличения удельного веса детей с массой тела при рождении менее 1000 г (табл.).

В целом в 2009 г. среди недоношенных пациентов, получавших сурфактантную терапию, отмечено снижение средних показателей массы тела с 2006 г в 2007 г. до 1745 г в 2009 г. (медианы составили 1840 г и 1700 г соответственно). При этом максимальная масса тела недоношенного ребенка, получившего сурфактант в 2007 г., составила 2890 г, а минимальная — 560 г. В 2009 г. эти показатели были 2600 г и 490 г соответственно.

Таким образом, проведение сурфактантной терапии путем сверххранного введения сурфактанта в родильном зале (операционной) позволяет существенно снизить летальность недоношенных новорожденных, осо-

Динамика удельного веса (%) детей с ОНМТ и ЧНМТ в отделении реанимации

Масса тела новорожденного	2007 г.	2009 г.
Менее 1000 г	11,59	15,92
1000—1499 г	20,58	19,22

бенно детей с очень и чрезвычайно низкой массой тела при рождении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fujiwara T., Maeta H., Chida S., et al. // *Lancet*.— 1980.— Vol. 75.— P. 55.
2. Seger N., Soll R. // *Cochrane Database Syst Rev*.— 2009.— Vol. 15, № 2.— P. CD007836.
3. Sweet D. G., Halliday H. L. // *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.*— 2009.— Vol. 94, № 3.— P. 78—83.
4. Hermeto F., Bottino M. N., Vaillancourt K., Sant'Anna G. M. // *Pediatrics*.— 2009.— Vol. 123, № 5.— P. 907—916.
5. Geary C., Caskey M., Fonseca R., Malloy M. // *Pediatrics*.— 2008.— Vol. 121, № 1.— P. 89—96.
6. Bohlin K., Jonsson B., Gustafsson A. S., Blennow M. // *Neonatology*.— 2008.— Vol. 93, № 4.— P. 309—315.

Поступила 29.06.10.

Е. И. ЮШКО, С. В. ЖУКОВСКАЯ, Т. В. ИГНАТЬЕВА,
А. И. ЛИННИК

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ БИОПСИИ И КРИОКОНСЕРВАЦИИ БИОПТАТА В ПРОГРАММЕ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Белорусский государственный медицинский университет,
Центр репродуктивной медицины, Минск

Рассматриваются современные подходы к диагностике и лечению пациентов с азооспермией. В период с 2003 по 2010 г. обратилось 2277 пациентов с мужским бесплодием. Из них азооспермия наблюдалась в 233 случаях, что составило 10,2%. С учетом результатов проведенных исследований и пожеланий семьи лечебно-диагностическая тестикулярная биопсия была проведена 121 пациенту, которые составили исследуемую группу. Установлена структура форм азооспермии: 55% — экскреторная, 45% — секреторная. В 112 случаях получены сперматозоиды, пригодные для вспомогательных репродуктивных технологий. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ICSI) было проведено с использованием сперматозоидов 96 пациентов, из них в 92 случаях использовали сперматозоиды, полученные из биоптата, подвергшегося криоконсервации. Из 96 процедур ЭКО+ICSI беременность наступила в 42 случаях (вероятность наступления беременности — 43,75%). Из них 29 закончились родами. Репродуктивные потери (беременности, прекратившие развитие в процессе гестации) составили 8 (19%) случаев.

Ключевые слова: азооспермия, тестикулярная биопсия, мужское бесплодие.

Мужское бесплодие — болезнь, обусловленная нарушением генеративной и копулятивной функции и классифицируемая в «Международной классификации болезней» (МКБ-10) как инфертильное состояние в качестве самостоятельной нозологической формы [1].

За последние 20—30 лет нарушение репродуктивной функции мужчин, состоящих в бесплодном браке, приобрело особую медицинскую и социальную значи-

SUPEREARLY SURFACTANT THERAPY INFLUENCE ON NEONATAL MORTALITY

Y. A. Ustsinovich, O. Ya. Svirskaya

Several practices of surfactant therapy are used in modern neonatology such as early replacement therapy and late therapy after gas exchange and acid-base balance stabilization. Preterm neonates' mortality rates during the periods of late and early surfactant replacement therapy strategies have been investigated. In 2007 the late surfactant therapy practice was selected as preferable. 2008 was the year of discussion and unification of strategies. As a result early surfactant replacement strategy was chosen by all physicians. In 2009 all preterm born neonates were administered Curosurf immediately after birth with further support by CPAP or IMV in cases when CPAP was not enough to maintain adequate gas exchange. In 2007 23 preterm newborns out of 656 live born infants died. In 2009 515 preterm neonates have been admitted to NICU of whom only 13 died. Superearly surfactant therapy appeared to be more beneficial and allowed to reduce mortality of preterm neonates by more than 30%. **Key words:** preterm newborn, surfactant, respiratory distress syndrome.

мость. Демографические показатели в Беларуси и большинстве стран мира свидетельствуют об увеличении частоты встречаемости мужского бесплодия, что связано с ростом инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, увеличением числа аномалий развития половых органов, влиянием вредных факторов окружающей среды, урбанизацией, широким и неконтрольным применением лекарственных средств, аллергизацией населения и другими факторами [2].

Публикаций о распространенности бесплодия немного, лишь некоторые из них заслуживают полного доверия. Обычно сообщаются данные ВОЗ, согласно которым примерная распространенность бесплодия (первичного и вторичного) составляет 15% от общего числа супружеских пар репродуктивного возраста, а на долю мужского фактора приходится 52% [3, 4]. Из этого следует простой вывод: более 7% женатых мужчин в течение жизни сталкиваются с проблемами нарушения фертильности и, следовательно, распространенность бесплодия в мужской популяции явно превосходит распространенность сахарного диабета (1- и 2-го типа), которую считают почти эндемичной [3].

Одной из самых сложных для лечения форм мужского бесплодия следует считать азооспермию (в эякуляте отсутствуют сперматозоиды), частота которой в общей структуре причин мужского бесплодия за последние годы значительно возросла. По данным литературы, в 1998 г. азооспермия составляла 5% в структуре мужского бесплодия, в 2005 г. этот показатель значительно увеличился до 10—15% [5, 6].

В настоящее время предложено несколько классификаций азооспермий. Наиболее полной является классификация по уровню возникновения или расположения патологического процесса, а причины, вызывающие данное заболевание, разделены на претестикулярные, тестикулярные и посттестикулярные [2, 7].

Претестикулярная патология — это причины, приводящие к секреторной азооспермии. Претестикулярная патология может быть врожденная и приобретен-

ная. Причинами врожденной патологии является частичный или полный синдром Кальмана, ассоциированный с агенезией первой пары черепных нервов и аносмией. Уровни ФСГ/ЛГ снижены, яички могут быть уменьшены либо нормальных размеров. Причинами приобретенной претестикулярной патологии могут быть гипофизарные опухоли, краниофарингиома, менингит, саркоидоз, гипоплазия надпочечников (синдром Кушинга), гемохроматоз.

Тестикулярная патология — группа, объединяющая наиболее частые причины секреторной азооспермии. На морфологическом уровне патологические процессы представлены дегенерацией, дезорганизацией, гиалинозом и атрофией канальцев. Врожденная тестикулярная патология: синдром Кляйнфельтера, микроделеция длинного плеча Y-хромосомы, аутосомные заболевания, крипторхизм, анорхия. Среди причин приобретенной патологии отмечаются инфекционно-воспалительные заболевания гениталий, эндокринные нарушения (гипер- и гипогонадотропный гипогонадизм, гиперпролактинемия, тестостерондефицитные состояния), последствия несвоевременно пролеченного варикоцеле (в условиях венозного застоя снижается перфузия ткани яичка, возникает ишемия и гипоксия, что приводит к нарушению функций клеток Сертоли и атрофии семенных канальцев, а также повреждению гематотестикулярного барьера, что создает условия для развития аутоиммунного орхита) [2], токсическое воздействие (ионизирующая радиация, лучевая, гормоно- и химиотерапия, неадекватный или длительный прием транквилизаторов и антигипертензивных средств, сульфаниламидов, производных нитрофурана).

Посттестикулярная патология (в основе лежат причины, вызывающие обтурационную азооспермию) — врожденная аплазия семявыносящего протока (CAVD), кистозный фиброз, синдром Young, синдром Zipner; приобретенная непроходимость протоков в результате обструкции, возникшей вследствие воспалительного процесса (туберкулез, гонококковая и хламидийная инфекции, оспа, филяриоз), кисты и опухоли придатков яичка, ятрогенные повреждения семявыносящего протока или извитого протока придатка в процессе проведения хирургических манипуляций на яичке, придатке, семенном канатике, нижней трети мочеочника и т. д.

Однако традиционно большинство исследователей и практических врачей используют классификацию с разделением азооспермии на секреторную (необтурационную), экскреторную (обтурационную) и смешанную [2, 8]. Она удобна для практического использования и может применяться на любом этапе обследования и лечения пациентов с данной патоспермией.

Одним из высокоэффективных методов диагностики и возможного лечения азооспермии является тестикулярная биопсия (ТБ), впервые предложенная Chapu (1940) и Hotchkiss (1942). Данное хирургическое пособие является единственным объективным способом проведения дифференциальной диагностики между обтурационными и необтурационными формами азоо-

спермии, манипуляция может применяться как с диагностической, так и с лечебной целью в случае получения сперматозоидов достаточного качества [8, 9].

За последнее десятилетие в развитии репродуктивной медицины во всем мире отмечается тенденция к криоконсервации яйцеклеток, сперматозоидов, эмбрионов и бластоцист. Метод криоконсервации позволяет сохранять качество биологического материала на протяжении нескольких лет, что достигается благодаря тщательной разработке и изучению методик замораживания и оттаивания. Такой подход обеспечивает большую управляемость и эффективность лечения в преодолении мужского и женского бесплодия. В настоящее время в Беларуси ТБ и криоконсервация биоптата с последующим использованием его во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) проводится только в Центре репродуктивной медицины.

Цель работы состоит в оценке эффективности метода пункционной (аспирационной) биопсии яичка и его придатка и последующего использования сперматозоидов, полученных из биоптата, для ВРТ. Задачами исследования являются определение частоты азооспермии в структуре мужского бесплодия по данным Центра репродуктивной медицины, установление причин азооспермии в исследуемой группе, а также оценка результатов ВРТ с применением ТБ у пациентов с азооспермией.

Материал и методы

Работа выполнена на основании данных, предоставленных Центром репродуктивной медицины, который в полном объеме занимается диагностикой и лечением женского и мужского бесплодия.

В период с 2003 по 2010 г. в центр обратилось 2277 пациентов с мужским бесплодием, из них азооспермия наблюдалась в 233 случаях, что составило 10,2%. С учетом результатов проведенных исследований и пожеланий семьи лечебно-диагностическая ТБ была проведена 121 пациенту, которые и составили исследуемую группу.

Возрастная структура: до 25 лет — 5 человек (4,1%), 25—35 лет — 109 (90,1%), 35—42 года — 7 (5,8%). Длительность лечения бесплодия в других медицинских учреждениях до обращения в ЦРМ: до 5 лет — 21 человек (17,4%), 5—10 лет — 88 человек (72,7%), более 10 лет — 12 человек (9,9%). Эти данные свидетельствуют о недостаточной информированности врачей об истинных причинах азооспермии и о временных пределах консервативного лечения данной патоспермии.

Всем пациентам проведено общее медицинское обследование, исследование мочеполовой системы. Использовали следующие лабораторно-диагностические методы: спермограмма, гормональный скрининг (ФСГ/ЛГ, пролактин, эстрадиол, тестостерон, тиреоидные гормоны, антитела к пероксидазе тиреоцитов и тиреоглобулину), обследование на ИППП, серологическая диагностика инфекций (ВИЧ, сифилис, гепатит В и С), ультразвуковое исследование органов мошонки, предстательной железы, семенных пузырьков, меди-

ко-генетическое исследование (определение кариотипа). Из общего числа обследованных у 2 пациентов с обтурационной азооспермией, возникшей после вазэктомии в первом браке, проведенной с целью стерилизации, были дети.

Для достижения наилучшего результата, обусловленного оплодотворяющей способностью полученных при ТБ сперматозоидов, проводили общую и специальную подготовку пациентов: санацию очагов инфекции, коррекцию гормональных нарушений, стимуляцию сперматогенеза, витаминотерапию, диетотерапию.

В качестве основного и завершающего этапа диагностических и лечебных мероприятий всем пациентам проведена ТБ: у 100 человек — вакуумная аспирация биоптата непосредственно из ткани яичка (международная аббревиатура — TESA), у 21 человека — аспирация биоптата из придатка яичка (PESA).

ТБ проводили под внутривенным обезболиванием с использованием пропофола. Для аспирации использовали иглу типа «butterfly», проколы осуществляли в верхней, средней и нижней трети яичка (множественная биопсия при наличии фокальных очагов сперматогенеза). Биоптат исследовали с использованием микроскопов «Nikon TE-2000S» (Япония, окуляр 10x/20, объектив Achromat C 40x Хоффман МК) для фазово-контрастной микроскопии и «Olympus IX51» (Япония, окуляр 10x/22, объектив Achromat C 40x) для проведения инвертированной люминесцентной микроскопии.

При криоконсервации биоптата использовали криопротекторы производства «Medicult» (Дания). По данным литературы, с этой целью чаще всего используется желточный буфер либо соевый лецитин; данные вещества не имеют значительных отличий по влиянию на подвижность и морфологические особенности сперматозоидов, на их способность связываться с гиалуроновой кислотой *in vitro* и на целостность ДНК после размораживания [10, 11]. Существует два варианта криоконсервации: метод медленной заморозки и более новый — витрификация, то есть мгновенная заморозка, в результате которой достигается значительно более высокая выживаемость и подвижность сперматозоидов после размораживания в необходимые для последующего ВРТ сроки [12].

По мере необходимости биоптат подвергали размораживанию и использовали для проведения интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ICSI). Сперматозоиды обрабатывали средой «Medicult» (Дания) и помещали в инкубатор для культивации. Фертилизацию осуществляли методом ICSI при использовании манипуляционной системы «Narishige» (Япония).

Результаты и обсуждение

Частота азооспермии в структуре мужского бесплодия, по данным Центра репродуктивной медицины, составила 10,2% (233 случая на 2 277 пациентов, обратившихся с мужским бесплодием). Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой актуальности данной проблемы в Республике Беларусь. На

основании результатов биопсии и результатов ранее проведенных исследований, была определена итоговая структура форм азооспермии: обтурационная — у 55%, необтурационная — у 45% пациентов. Установлены причины обтурационной (эскреторной) азооспермии: инфекционно-воспалительная — 50,7%, послеоперационная — 28,3%, посттравматическая — 10,4%, врожденные аномалии семявыносящих протоков — 6%, кисты придатка яичка — 4,6%.

Причины необтурационной (секреторной) азооспермии: вторичный гипергонадотропный гипогонадизм — 35,2%, последствия несвоевременно пролеченного варикоцеле — 25,9%, первичный гипогонадизм — 20,4%, хромосомные транслокации и делеции — 13%, синдром Кляйнфельтера (мозаицизм) — 5,5%.

У пациентов с азооспермией ВРТ возможны только с применением метода ICSI [13]. Для этого можно использовать как сперматозоиды, полученные в процессе биопсии яичка и не подвергавшиеся криоконсервации, так и сперматозоиды, полученные из биоптата, подвергнутого криоконсервации. При проведении различных вариантов биопсии 121 пациенту в 112 случаях получены сперматозоиды, пригодные для ВРТ. В 108 случаях из 112 проводилась криоконсервация полученного путем биопсии материала с последующим размораживанием биоптата и экстракцией сперматозоидов, в 4 случаях фертилизация была проведена сперматозоидами из биоптата без криоконсервации.

Проведено 96 циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с использованием методики ICSI. Из них в 92 случаях использовали сперматозоиды, полученные из биоптата, подвергнутого криоконсервации. В результате 96 процедур ЭКО наступило 42 (43,75%) беременности, из них 38 — после использования ранее криоконсервированного материала, в 4 случаях биоптат не подвергался криоконсервации. Закончились родами 29 беременностей, еще 5 продолжают развиваться. По нашим данным, репродуктивные потери составили 8 случаев из 42 (19%) начавшихся беременностей: 7 беременностей прекратили развитие в I триместре (из них — 1 эктопическая), одна неразвивающаяся беременность диагностирована и прервана во II триместре.

Изучено влияние длительности бесплодия на частоту репродуктивных потерь. Установлено, что при длительности бесплодия до 5 лет репродуктивные потери составили 9%, от 5 до 10 лет — 22%; при длительности бесплодия более 10 лет не наступило ни одной беременности. Полученные данные позволяют сделать следующий вывод: эффективность ВРТ напрямую зависит от своевременности обращения пациентов за медицинской помощью. Это со всей очевидностью подчеркивает практическую целесообразность раннего начала комплексного обследования и лечения после установления диагноза «бесплодие».

Многолетний опыт работы Центра репродуктивной медицины показал, что для успешного лечения бесплодия в рамках программы ЭКО необходимо тщательное обследование обоих супругов. Сегодня андроло-

гическое и урологическое обследование мужчин является обязательным условием начального этапа идентификации причин бесплодия супружеской пары [14].

Проведенное исследование является доказательством того, что ТБ — ценный диагностический и у части пациентов лечебный метод в преодолении мужского бесплодия, вызванного азооспермией, являющийся перспективным направлением в развитии ВРТ.

Выводы

1. Частота азооспермии в структуре мужского бесплодия, по данным Центра репродуктивной медицины, составила 10,2%.

2. Определена структура форм азооспермии: в исследуемой группе (121 пациент) у 55% пациентов отмечается обтурационная форма, у 45% — необтурационная.

3. Из 96 проведенных циклов ТБ с последующей ICSI беременность наступила в 42 (43,75%) случаях. Из них 29 закончились родами, в настоящее время продолжает развиваться еще 5 беременностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10 пересмотр / ВОЗ.— М., 1995.— Т. 1, ч. 2.
2. Сухих Г. Т., Тер-Аванесов Г. В., Назаренко Т. А. и др. Мужское бесплодие: этиопатогенез, диагностика и лечение.— М., 2007.
3. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / Под ред. Э. Нишлага, Г. М. Бере.— М., 2005.
4. Корякин М. В., Акопян А. С. // Пробл. репродукции.— 2000.— № 5.— С. 68—74.
5. Irvine D. S. // Hum. Reprod.— 1998.— Vol. 13 (Suppl. 1).— P. 33—44.
6. Hernandez U. L., Cervera-Aguilar R. // Gynecol. Obstet.— 2005.— Vol. 69.— P. 322—326.

7. Elder K., Elliott Th. The Use of Testicular and Epididymal Sperm in IVF.— Great Britain, 1998.— P. 93—99.

8. Schlegel P. N. // Reprod. Fertil. Dev.— 2004.— Vol. 16, № 5.— P. 561—572.

9. Schoor R. A., Elhanbly S., Niederberger C. S., Ross L. S. // J. Urol.— 2002.— Vol. 167, № 1.— P. 197—200.

10. Reed M. L., Fzeh P. C., Hamic A., et al. // Fertil. Steril.— 2009.— Vol. 92, № 5.— P. 1787—1790.

11. Wolfw J., Bryant G. Cryobiology and Anhydrobiology of Cells.— Sydney, 2004.

12. Vutyavanich T., Piromlertamorn W., Nunta S. // Fertil. Steril.— 2010.— Vol. 93, № 6.— P. 1921—1928.

13. Deuroey P., Nagy Z., Tournaye H., et al // Hum. Reprod.— 1996.— Vol. 11, № 5.— P. 930—937.

14. Кулаков В. И., Леонов Б. В., Кузмичев Л. Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии.— М., 2005.

Поступила 23.06.10.

ESTIMATION OF RESULTS OF TESTICULAR BIOPSY AND CRYOPRESERVATION OF BIOPSY MATERIAL IN TREATMENT OF MALE INFERTILITY

E. I. Youshko, S. V. Zhukovskaya, T. V. Ignatieva, A. I. Linnik

Literature findings and the research data were used for analyzing contemporary approaches to diagnosis and treatment of patients with azoospermia. During 2003—2010, 2277 patients suffering from male infertility underwent diagnostic procedures, 233 of them had azoospermia — therefore, the frequency of azoospermia among patients with male infertility turned out to be 10,2%. Testicular biopsy aimed both at diagnostics and treatment was carried out in 121 cases, depending on the results of previous examination and patients' demands; those 121 men formed the focus group.

The causes of azoospermia were divided into two groups — obstructive (55%) and non-obstructive (45%). Spermatozoa of satisfactory quality for reproductive technologies were extracted in 112 cases. In-vitro fertilization (IVF) with ICSI (intracytoplasmic spermatozoa injection) were carried out in 96 cases, and 92 of them were performed with spermatozoa use, extracted from the biopsy material that had previously been cryopreserved. 42 out of 96 cases of IVF+ICSI resulted in pregnancy, the pregnancy rate being 43,75%. 29 pregnancies finished with successful deliveries, 5 ones are still in the process of development. Reproductive failures (pregnancies that stopped their development) were registered in 8 cases (19%).

Key words: azoospermia, testicular biopsy, male infertility.

Медицинская литература России

- Агаджанян Н. А. и др. Стресс. Адаптация. Репродуктивная система: Монография.— Н. Новгород, 2009.
- Акимов В. Антикризисный маркетинг стоматологической клиники: Пособие для руководителя.— М., 2009.
- Алешина Н. А. Основы лечебного питания.— М., 2009.
- Анестезиология и интенсивная терапия в педиатрии: Учебник для вузов / Под ред. В. А. Михельсона, В. А. Гребенникова.— М., 2009.
- Антонченко И. В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств.— М., 2010.
- Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов.— М., 2009.
- Багненко С. Ф. и др. Рецидивные язвенные желудочно-кишечные кровотечения.— М., СПб., 2009.
- Бельков А. В. Руководство по факультетской хирургии: Учеб. пособие для вузов.— М., 2009.
- Бокарев И. Н., Попова Л. В., Козлова Т. В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике.— М., 2009.
- Вайнер Э. Н. Лечебная физическая культура: Учебник для вузов.— М., 2009.
- Вакцины для профилактики рака шейки матки / Под ред. Л. Стерна, Г. С. Китченера.— М., 2009.
- Васильев А. Ю., Ольхова Е. Б. Ультразвуковая диагностика в неотложной детской практике: Руководство для врачей.— М., 2010.



Ю. К. АБАЕВ

ЖИЗНЬ, ОТДАННАЯ ХИРУРГИИ (к 200-летию со дня рождения Н. И. Пирогова)

Белорусский государственный медицинский университет

Начиная — нужно верить.
Н. И. Пирогов

В статье освещен жизненный путь Н. И. Пирогова, охарактеризованы заслуги великого русского хирурга в области хирургии, анатомии, военной медицины и педагогике.

Ключевые слова: Н. И. Пирогов, заслуги, наука.

В первой половине XIX века в России было немало замечательных хирургов — И. Ф. Буш, Е. О. Мухин, Х. Х. Саломон, Я. В. Виллие, И. В. Бюяльский, Н. Ф. Арендт, А. И. Поль, В. А. Басов, но лишь одного из них — Н. И. Пирогова история наградила титулом первого хирурга России [1—3]. Николай Иванович Пирогов родился 13 ноября (по ст. стилю) 1810 г. в Москве и был тринадцатым ребенком в семье чиновника интендантского ведомства Ивана Ивановича Пирогова. Значительную роль в жизни Н. И. Пирогова сыграл профессор Московского университета Е. О. Мухин, лечивший больного брата. Получив первоначальное образование в пансионе Кряжева, 14-летний Николай Пирогов поступил в Московский университет [4—6].

Среди наставников Н. И. Пирогова в университете были известные педагоги и врачи: Х. И. Лодер, М. Я. Мудров, Е. О. Мухин, А. А. Иовский, А. Ф. Мерзляков и др. После окончания университета в 1828 г. Н. И. Пирогова как наиболее способного студента направляют в Дерптский (ныне Тартуский) университет для подготовки к профессорскому званию. В Дерпте руководителем Николая Ивановича был профессор И. Ф. Мойер — крупный хирург, прошедший школу у итальянского анатома А. Скарпы. В 1832 г. Н. И. Пирогов защитил докторскую диссертацию «Является ли перевязка брюшной аорты при аневризме паховой области легко выполнимым и безопасным вмешательством?». Диссертация привлекла внимание и была напечатана в немецком журнале [7—10].

В 1833—1835 гг. Николай Иванович находился в заграничной командировке в Германии (Берлин, Вюрцбург, Геттинген), где посещал клиники немецких профессоров — Д. Руста, К. Грефе, Д. Диффенбаха, Д. Юнгена, К. Текстора. Отдавая должное технике оперативных вмешательств известных хирургов, Н. И. Пирогов был удивлен недостаточностью их теоретической подготовки. Позже он напишет, что застал «... практическую медицину почти совершенно изолированную от главных реальных ее основ: анатомии и физиологии». В его воспоминаниях содержатся любопытные факты, например, К. Грефе обыкновенно приглашал анатома Ф. Шлемма,

у которого по ходу операции справлялся «не проходит ли тут ствол или ветвь артерии?». Д. Диффенбах считал праздной выдумкой возможность тяжелых осложнений у больного, истекающих от незнания хирургом анатомии, и исходил из принципа «кости пилить, мягкие ткани резать, кровоточащие сосуды перевязывать». Однако молодой ученый видел не только недостатки. В Геттингене его поразило техническое совершенство операций, проводившихся К. Лангенбеком — единственным в Германии хирургом-анатомом. На протяжении всей своей хирургической деятельности Н. И. Пирогов будет строго соблюдать принцип Лангенбека: «Нож должен быть смычком в руке настоящего хирурга» [11—14].

После возвращения в Россию в 1836 г. Н. И. Пирогова избирают профессором теоретической, оперативной и клинической хирургии Дерптского университета. Избрание прошло не просто. Николай Иванович вспоминал: «Против меня восстали преимущественно теологи. Говорили, что ... только протестанты могли быть профессорами университета» [14]. Уже будучи профессором, в 1838 г. он знакомится с преподаванием анатомии и хирургии за границей, посещая клиники Д. Лисфранка, Ф.-Ж. Ру, Д. Амюсса, А. Вельпо.

Дерптский период в жизни Николая Ивановича — время активной научной, клинической и педагогической деятельности. Он становится требовательным «гепр профессором», у которого для каждого студента приготовлена сотня вопросов и еще один, бесконечно повторяющийся: «Почему?» (рис. 1). В Дерпте Н. И. Пирогов публикует капитальный труд «Хирургическая анатомия артериальных стволов и фасций», монографию «О перерезке ахиллова сухожилия как оперативно-ортопедическом средстве лечения» (1837). В «Анналах хирургического отделения клиники Дерптского университета» (1837—1839) молодой ученый дал пример понимания врачебного долга, подвергнув критике свои ошибки в распознавании и лечении болезней. Откровенное признание ошибок вызвало недоумение одной части профессуры, возмущение другой и лишь у немногих сочувствие и уважение [14—17].

В январе 1841 г. Н. И. Пирогов становится профессором Петербургской медико-хирургической (ныне Военно-медицинской) академии и руководителем госпитальной хирургической клиники. На годы работы в академии приходится расцвет его научного творчества [18]. Несмотря на враждебное отношение со стороны руководства академии, Николай Иванович настойчиво добивался реализации своих идей — расширил клиническую базу кафедры до 2000 коек (1841), организовал Анатомический институт (1846), ввел новые методы преподавания анатомии и хирургии — клинические обходы с подробным анализом болезней пациентов, принцип послойной препаровки тканей, дежурства студентов и др. [19—23].

Н. И. Пирогов подчеркивал: «...основной задачей преподавателя является обучение будущих врачей

искусству наблюдать природу не глазами и ушами своего учителя, но своими собственными». Николай Иванович всегда критически относился к своим успехам. «Главное достоинство клинического оператора, — говорил он, — состоит в откровенности и чистосердечии, требующих от него признания сделанных ошибок и промахов перед самими учениками». В критике он видел эффективный метод воспитания и улучшения подготовки врачей [24].

В январе 1846 г. Н. И. Пирогова постигло большое горе — после рождения второго сына скончалась его жена Екатерина Дмитриевна. Тяжелая утрата и стоившая многих сил борьба с академической рутинной расстроили здоровье. В марте 1846 г. он уезжает в Западную Европу. Критически относясь ко всему, что видел в зарубежных клиниках, Н. И. Пирогов в то же время отмечал достижения К. Лангенбека и Д. Диффенбаха в Германии, Г. Дюпюитрена и А. Нелатона — во Франции, Э. Купера — в Англии [1, 3].

К этому времени Николай Иванович стал признанным авторитетом в области хирургии и анатомии не только в России, но и за рубежом. Он опубликовал исследования по обезболиванию «Анатомические и физиологические исследования об этеризации» (1847), выпустил «Полный курс прикладной анатомии человеческого тела» (1843—1847), анатомические атласы (1852—1858) [2, 16, 25, 26]. Основатель эмбриологии К. М. Бэр писал, что «... прикладная анатомия г. Пирогова есть важное по своему плану, совершенно оригинальное и самостоятельное творение; отвергнув от себя ограниченную задачу, удовлетворять только отечественной потребности, оно выступает на всемирное поприще литературы в полном уверении стяжать себе и на нем самое почетное имя». За эту работу Академия наук присудила Демидовскую премию.



Рис. 1. Н. И. Пирогов. 1840 г.

С изданием «Прикладной анатомии» Н. И. Пирогову довелось пережить немало горьких минут. Издатель журнала «Северная пчела» Ф. Булгарин обвинил ученого в плагиате, утверждая, что опубликованные материалы заимствованы у английского хирурга Ч. Бэлла. Николай Иванович настаивал на судебном расследовании, однако военный министр считал достаточным письменное извинение Булгарина. В ответ на это Н. И. Пирогов написал письмо, в котором просил об отставке, излагая причины, побудившие его пойти на такой шаг.

В письме, представляющем интерес с этической точки зрения, Николай Иванович писал: «...можно ли быть истинным врачом и хорошим наставником, не имея убеждений о высоком достоинстве своего искусства? А можно ли требовать этого убеждения от будущего врача, который, учеником, видел унижение учителя в глазах света? Вот откровенное изложение причин, побуждающих меня оставить службу при академии. В службе моей я никогда не искал личных выгод и потому я оставляю ее, как скоро этого требует мой взгляд на собственное достоинство, которым я привык дорожить». Министр уговорил Николая Ивановича остаться в академии [5, 20].

Большую пользу Н. И. Пирогов принес молодой русской медицинской промышленности, исполняя обязанности директора по технической части Петербургского «завода медицинских заготовлений» (в последующем завод «Красногвардеец»). Он разработал и усовершенствовал различные хирургические инструменты: войсковые и патологоанатомические наборы, аневризматическую иглу, набор для стафилографии, остеотом, скрытый литотом, ортопедический аппарат для лечения косолапости и др. [27].

Летом 1847 г. Николай Иванович едет на Кавказ, где участвует в медицинском обеспечении боевых действий. Здесь при осаде горного укрепления Салты в Южном Дагестане впервые в полевых условиях он применил эфир для наркоза, а также крахмальные повязки, стремясь уменьшить пагубное влияние транспортировки раненых. Введение в практику фиксирующей повязки позволило впервые в истории применить резекцию костей и суставов при огнестрельных ранениях. Успешное применение эфира в полевых условиях открыло новую страницу в истории медицины. Н. И. Пирогов писал: «Россия, опередив Европу нашими действиями при осаде Салтов, показывает всему просвещенному миру не только возможность в приложении, но неоспоримо благодетельное действие эфирования над ранеными на поле самой битвы. Мы надеемся, что отныне эфирный прибор будет составлять точно так же, как и хирургический нож, необходимую принадлежность каждого врача во время его действия на бранном поле» [25, 28, 29].

Возвратившись с Кавказа, Николай Иванович принимает активное участие в борьбе с эпидемией холеры в Петербурге (1848). Итогом работы было издание «Патологической анатомии азиатской холеры» (1849), основанной на результатах сотен вскрытий умерших

от холеры и удостоенной Академией наук Демидовской премии. Труд о холере с атласом *in folio* получил высокую оценку известных ученых в России и за рубежом (К. М. Бэр, Р. Вирхов) [8, 30].

Считая своим долгом принять участие в Крымской войне, Н. И. Пирогов получил «не без труда, разрешение» и 12 ноября 1854 г. прибыл в осажденный Севастополь. Здесь много внимания он уделял сортировке и транспортировке раненых, размещению госпиталей, занятиям с врачами оперативной хирургией, внедрил в практику гипсовую повязку. Впервые в отечественной медицине для ухода за ранеными были привлечены сестры милосердия Крестовоздвиженской общины, деятельностью которых Николай Иванович руководил лично [31, 32].

Объем хирургической помощи Н. И. Пирогова и его помощников исключительно велик. За 12 мес сделано около 10 000 «значительных» операций, большинство с применением обезболивания. Для борьбы с осложнениями ран — «госпитальными миазмами» — испытан принцип «рассеяния» раненых. В Севастополе Н. И. Пирогов проявил себя как крупный организатор медицинской помощи раненым и непримиримый боец за правду, что принесло ему много тяжелых переживаний. Он писал: «Чем же я виноват и перед кем, что у меня в сердце еще не заглохли все порывы к высокому и святому, что я не потерял еще силу воли жертвовать счастьем...» После возвращения из Севастополя 4 января 1856 г. Николай Иванович, уставший от борьбы с чиновниками, подал рапорт об уходе из академии [33—36].

Возникает вопрос, почему признанный хирург в расцвете сил, в возрасте 45 лет, вдруг оставил академическую карьеру? В одном из севастопольских писем Н. И. Пирогов писал, что ему «быть вдали от академии во сто крат приятнее, чем в академии: я здесь, по крайней мере, не вижу удручающих жизнь, ум и сердце чиновничьих лиц, с которыми по воле и неволе встречался ежедневно в Петербурге». По этому поводу его современник С. П. Боткин говорил: «Чувство зависти к этому большому человеку перешло в озлобление. Обожаемый своими учениками и всеми близко знавшими Николая Ивановича, он был ненавидим известной частью нашей медицинской корпорации, не прощавшей ему его нравственного превосходства и той правдивости, которой отличался Николай Иванович...» В итоге причиной увольнения послужило «...нравственное утомление в борьбе с людьми, для которых цели научной и нравственной правды мало понятны...» [37—39].

Моральным оправданием ухода из Академии для Н. И. Пирогова было «убеждение в необходимости служения пробуждающемуся обществу». Находясь на педагогической работе в течение 20 лет, Николай Иванович не мог не видеть пороков в системе образования, присущих средней и высшей школе того времени. Свои взгляды он изложил в статье «Вопросы жизни» (1856), где указывал, что до того, как молодой человек получит специальные знания, он должен приоб-

рести «общечеловеческое» образование. «Дайте выработаться и развиться внутреннему человеку! — писал он. — Дайте ему время и средства подчинить себе наружного, и у вас будут и негоцианты, и солдаты, и моряки, и юристы; а главное, у вас будут люди и граждане!» [7, 18].

Резко выраженное убеждение в нелепости существующего сословного воспитания и большом разладе между школой и жизнью произвели сильное впечатление, вызвав большой резонанс в России. Прогрессивные взгляды Н. И. Пирогова выдвинули его в ряд крупнейших педагогов России и способствовали проведению важных реформ в средней школе и медицинском образовании [6].

В 1856 г. Н. И. Пирогова назначают попечителем Одесского учебного округа. Здесь он пытался реализовать передовые по тому времени идеи, однако встретил препятствие со стороны генерал-губернатора, который обвинил нового попечителя во «вредном направлении и вольнодумстве, несогласными с духом нашего правления». Это послужило поводом для перевода Николая Ивановича в 1858 г. попечителем Киевского учебного округа. Позже он напишет: «В Киеве выпали на мою долю новые трудности и столкновения. Я отстаивал мой коренной принцип, по которому попечитель обязан оказывать на учащихся и учащихся одно лишь нравственное влияние и быть охранителем закона в университете, другие же власти желали навязать мне тайно полицейский надзор, то есть именно ослабить мое нравственное влияние в глазах учащихся и учащихся».

Увольнение последовало в 1861 г. По этому поводу А. И. Герцен писал: «Видеть... падение человека, которым Россия гордится, — и не краснеть до ушей от стыда, — невозможно». В прощальной речи, обращенной к киевским студентам, Николай Иванович сказал: «Враги мои ненавидели меня за то, что я не был уступчив, что искательства были мне чужды и что я выше всех чтил истину... Учение и распространение научных истин я считал за священнодействие и глубоко уважал истинных наставников. Но и в слабых я чтил человеческое достоинство и личность. В молодых людях я любил и уважал молодость, потому что хорошо помнил свою» [12, 16, 18].

Расставшись с государственной службой, Н. И. Пирогов уехал в свое имение — с. Вишня Каменец-Подольской губернии (ныне Винницкая область). Однако в марте 1862 г. его назначают руководителем молодых русских ученых, совершенствующихся в университетах Германии для подготовки к профессорскому званию. На этом последнем официальном посту Николай Иванович снискал большое уважение руководимой им группы ученых, многие из которых составили себе почетное имя в русской и мировой науке — А. Н. Веселовский, В. И. Герье, В. И. Ламанский, И. И. Мечников, А. А. Потебня, О. В. Миллер и др. За границей Н. И. Пирогова пригласили на консультацию к раненому национальному герою Италии Д. Гарибальди. Николай Иванович установил место нахождения

пули и рекомендовал не спешить с ее удалением. В дальнейшем пуля была легко извлечена [2, 5, 8, 16].

В 1870 г. известный всему миру ученый по поручению Общества попечения о больных и раненых воинах (в последующем Общество Красного Креста) выезжал на франко-пруссский фронт в Эльзас и Лотарингию для наблюдения за деятельностью военно-лечебных учреждений и разработки мер по упорядочению помощи раненым. С той же целью в 1877—1878 гг. во время русско-турецкой войны Николай Иванович находился в Болгарии и Румынии (рис. 2).

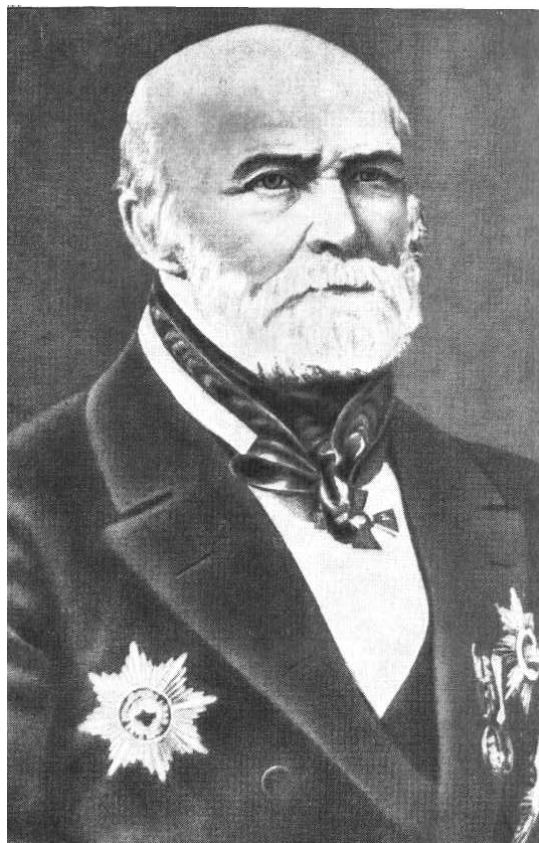


Рис. 2. Н. И. Пирогов. 1881 г.

24 и 25 мая 1881 г. Москва торжественно отметила 50-летие научной, врачебной и общественной деятельности Н. И. Пирогова, избрав его своим почетным гражданином. С. П. Боткин в связи с юбилеем писал: «...Пирогов был значительно выше того времени, в которое ему приходилось действовать. Опередив свой век в науке, он опередил его и в общественной деятельности...» [36]. В ответе на многочисленные поздравления Николай Иванович сказал: «Высокой нравственной наградой считаю я для себя и звание почетного гражданина, которым удостоила меня моя родина. Действительно, может ли быть, что нравственно выше того, когда родина дает это звание одному из своих сынов, и при том не за материальные выгоды ей доставленные, а за трудовую деятельность на поприще просвещения, науки и гражданственности» [14].

Умер Н. И. Пирогов 23 ноября 1881 г. Тело великого русского хирурга забальзамировано и помещено в

склеп недалеко от усадьбы, где в 1947 г. открыт мемориальный музей.

В истории русской и мировой культуры Н. И. Пирогов явление выдающееся. Опередив свое поколение, он дал мощный импульс развитию научной медицинской мысли не только в России, но и за рубежом. «Естествоиспытательский ум» Н. И. Пирогова отметил великий русский физиолог И. П. Павлов: «Ясными глазами гениального человека на самых первых порах, при первом прикосновении к своей специальности — хирургии — он открыл естественнонаучные основы этой науки — нормальную и патологическую анатомию и физиологический опыт — и в короткое время настолько на этой почве установился, что сделался творцом в своей области» [40].

С первых дней профессорской деятельности Николай Иванович большое значение придавал анатомии. «Хирург должен заниматься анатомией не так, как анатом...», — писал он, — пусть анатом до мельчайших подробностей изучит человеческий труп, и все-таки он никогда не будет в состоянии обратить внимание учащихся на те пункты анатомии, которые для хирурга в высшей степени важны, а для него могут не иметь равно никакого значения». В «Хирургической анатомии артериальных стволов и фасций» впервые анатомические факты получили практическое освещение. Н. И. Пирогов первым указал на большое значение фасций для хирургии: «Они [фасции] играют чрезвычайно важную роль при грыжах, аневризмах, нарывах и т. д.; ясное и полное представление о развитии и течении этих болезней может составить только тот, кто со скальпелем в руках тщательно изучил относительное расположение и взаимную связь фасциальных пластинок». Это произведение сделало имя тогда еще молодого ученого известным всей Европе [2, 8, 20].

Другим исследованием, принесшим Н. И. Пирогову уже всемирную славу, является «Атлас распилов». Для создания атласа был использован оригинальный метод — «скульптурная (ледяная)» анатомия. Николай Иванович сконструировал специальную пилу и производил распилы замороженных при температуре -18°C трупов человека в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. В результате было получено 970 распилов, которые зарисовывались в натуральную величину. Таким образом были изучены форма и положение нормальных и патологически измененных органов. Оказалось, что их расположение вследствие нарушения герметичности закрытых полостей было вовсе не таким, каким представлялось при вскрытиях. Например, стало известно, что, за исключением зева, носа, барабанной полости, дыхательного и пищеварительного каналов, ни в одной части тела в нормальном состоянии не встречается пустого пространства. Стенки полостей плотно прилегают к заключенным в них органам. Сегодня этот замечательный труд Н. И. Пирогова переживает второе рождение. Дело в том, что рисунки распилов «ледяной анатомии» поразительно похожи на изображения, получаемые при помощи КТ и МРТ [2, 16, 20].

Имя Пирогова носят многие описанные им морфологические образования. Это позадипрямокишечная фасция (Вальдейера—Пирогова), утолщение циркулярного мышечного слоя нижнего отдела сигмовидной кишки (сфинктер О'Бейрна—Пирогова—Мутье), клетчаточное пространство нижней трети предплечья (пространство Парона—Пирогова), апоневроз двуглавой мышцы плеча (Пирогова), место слияния подключичной и внутренней яремной вен (венозный узел Пирогова), канал в фасции плеча (плечевой канал Пирогова), канал задней поверхности коленного сустава (подколенный канал Пирогова).

Известны линии проекций бедренной и локтевой артерий, лучевого и плечевого сосудисто-нервных пучков, подколенной, подмышечной и наружной подвздошной артерий (линии Пирогова), наивысшая часть гребня подвздошной кости (точка Пирогова), язычный треугольник в переднем треугольнике шеи (треугольник Пирогова). Существуют лимфатическое глоточное кольцо (Пирогова—Вальдейера), межфасциальная рыхлая клетчатка между поперечной и предбрюшинной фасциями (жировой слой Пирогова—Богро), фасциальная капсула, дубликат висцеральной фасции таза (капсула Пирогова—Ретциуса), лимфатический узел в медиальной части сосудистой лакуны бедра (Пирогова—Розенмюллера), две белесоватые полосы на фасции предплечья (пироговские полосы). Большинство «пироговских» образований являются ценными ориентирами при оперативных вмешательствах [2, 11, 20].

Характерной чертой Н. И. Пирогова была добросовестность. Он всегда критически относился к умозаключениям, старательно избегал априорных суждений, каждую мысль старался подкреплять анатомическими изысканиями, а когда этого было недостаточно, прибегал к эксперименту. Таким образом, уже в дерптский период молодой ученый заложил основы научной хирургии, тем самым начав развивать анатомо-физиологическое направление в медицине.

Но не только в тщательности исследований выражалась добросовестность Николая Ивановича. В «Анналах» он впервые открыто заговорил о своих ошибках клинициста, чем «вложил, — по его словам, — перст в раны многих клинических учителей». Он говорил: «...у нас недостает сочинений, содержащих откровенную исповедь практического врача и особенно хирурга». Издание «Анналов» принесло хирургу-новатору не меньшую славу, чем другие его произведения, ибо в них было отражено горячее стремление оградить учеников от повторения ошибок учителя [15, 16].

Исследования Н. И. Пирогов проводил в определенной последовательности — вначале анализировал клинические наблюдения, затем проводил эксперименты и только после этого предлагал разработанное оперативное вмешательство. В этом отношении показательна работа «О перерезке ахиллова сухожилия как оперативно-ортопедическом средстве лечения». Ранее никто не решался выполнять эту операцию. «В бытность мою в Берлине (1834—1835), — писал Николай Ивано-

вич, — я еще не слышал ни слова об оперативной ортопедии. Таким образом, я осуществил до некоторой степени рискованное предприятие, когда в 1836 г. впервые решился произвести перерезку ахиллова сухожилия в моей частной практике» [10].

Метод был апробирован на 80 животных. Первая операция выполнена 14-летней девочке по поводу косолапости. Затем было сделано 40 тенотомий детям в возрасте от 1 года до 6 лет по поводу косолапости, контрактур голеностопного, коленного и тазобедренного суставов. После операций применялось вытяжение при помощи оригинальных экстензионных аппаратов. Н. И. Пирогов производил детям и другие операции: по поводу заячьей губы, волчьей пасти, туберкулезной «костоеды», «мешотчатых» опухолей конечностей, «белой опухоли» (туберкулез) суставов, удалял щитовидную железу, исправлял сходящееся косоглазие и др. [10, 29, 41].

Введение в практику эфирного и хлороформного наркоза позволило Николаю Ивановичу значительно расширить круг оперативных вмешательств еще до начала эпохи антисептики. В 1854 г. вышел труд «Костно-пластическое удлинение костей голени при вылущении стопы», положивший начало костно-пластической хирургии [25]. Предвидя большие возможности трансплантации органов и тканей, одним из первых вместе со своими учениками К. К. Штраухом и Ю. К. Шимановским он произвел пересадку кожи и роговицы [2].

Просматривая «Анналы» и отчеты хирургической клиники в Академии, можно убедиться — не было ни одной операции, которой бы не интересовался или которую бы не выполнял Николай Иванович [15]. Причем, не ограничиваясь применением известных хирургических приемов, он предлагал собственные. Это операции при разрыве промежности во время родов, при выпадении прямой кишки, пластика носа, костно-пластическое удлинение костей голени, конусообразный метод ампутации конечностей, вычленение IV и V пястных костей, доступы к подвздошной и подъязычной артериям, способ перевязки безымянной артерии и др. Следует отметить, что в клинике Н. И. Пирогова применялось микроскопическое изучение удаленных тканей. И это в то время, когда только наблюдалось становление гистологии как самостоятельной науки [2, 3, 14].

Исследования Н. И. Пирогова сыграли важную роль в развитии ангиологии. Операции обнажения и перевязки крупных артериальных сосудов были редкими и наиболее трудными вмешательствами в первой половине XIX века. Видный английский хирург Э. Купер в 1806 г. первым перевязал сонную артерию, а в 1818 г. попытался перевязать брюшную аорту, но безуспешно [2]. В докторской диссертации Николай Иванович разработал технику этой операции, подробно исследовал расстройства кровообращения, доказав, что перевязывать брюшную аорту одномоментно не следует. Для этой цели он предложил метод закручивания лигатуры с помощью специального турникета. Н. И. Пирогов первым подчеркнул большое значение адвентиции артерии для хирургической практики. «Я думаю, — писал он, — что в процессе сращения артериальных ран еще

недостаточно оценили роль, которую играет адвентиция. Эта оболочка для жизни артерий то же, что надкостная плева для костей» [10].

Эффективность методов лечения Н. И. Пирогов стремился оценивать по отдаленным результатам. Он писал: «...статистика, одно из надежнейших средств, определяющих достоинства операции, только тогда сообщает нам верно результаты, когда она будет основана на многочисленных, строго анализированных и с точностью группированных фактах...». В то же время он считал, что статистика, «...взятая формально, без учета конкретной действительности, вместо отражения реальности только приведет к искажению фактов» [42].

Чтобы оценить вклад Н. И. Пирогова в военно-полевую хирургию, необходимо представить уровень ее развития до Пирогова. Об этом можно судить по трудам французских хирургов П. Перси и Д. Ларрея [43, 44]. Военно-полевая хирургия включала: 1) учение о ранах; 2) учение об ампутации; 3) учение об организации медицинской помощи в войсковом районе. Каждая рана считалась зараженной (инфицированной). Рану необходимо было раскрыть и обследовать пальцем. Пули удаляли из больших разрезов щипцами. Ампутации при огнестрельных переломах конечностей рассматривали как императивное требование и производили в первые сутки после ранения. Правило гласило: «Пропустив время для первичной ампутации, мы теряем больше раненых, чем сохраняем рук и ног». Считалось, что опасность огнестрельной раны настолько велика, что в сравнении с ней угроза ампутации со всеми последствиями (шок, инвалидность) просто ничтожна [45, 46].

П. Перси и Д. Ларрей были организаторами помощи раненым в виде «летучих амбулансов» (подвижных лазаретов). Однако эта система оказалась мало пригодной, и от нее отказались почти во всех армиях. Помощь раненым носила хаотический характер, смертность достигала 80% и выше. Вот что писал офицер наполеоновской армии Ф. де Форер: «Страшное впечатление представляло после окончания боя поле Бородинского сражения при полном почти отсутствии санитарной службы и деятельности. Все селения и жилые помещения были битком набиты ранеными обеих сторон в самом беспомощном положении. Селения погибали от непрерывных хронических пожаров, свирепствовавших в районе расположения и движения французской армии. Те из раненых, которым удалось спастись от огня, ползали тысячами у большой дороги, ища средств продолжать свое жалкое существование» [цит. по 27]. Почти аналогичная картина наблюдалась в Севастополе спустя 40 лет после Бородинской битвы [33].

Первые наблюдения военного хирурга Н. И. Пирогов описал в «Отчете о путешествии по Кавказу» (1849), в котором сообщал о применении эфира для обезболивания, а также об эффективности иммобилизирующей крахмальной повязки. Николай Иванович предложил расширять входное и выходное отверстие пулевых ран. Тогда же он высказал мысль о целесообраз-

ности иссечения краев раны, доказанном в последующем экспериментально [25]. Особенно богатый опыт Н. И. Пирогов приобрел при обороне Севастополя, опираясь на который он обстоятельно изложил основные вопросы военно-хирургической практики в «Началах общей военно-полевой хирургии» (1865) [33, 47]. В «Отчете о посещении военно-санитарных учреждений в Германии, Лотарингии и Эльзасе в 1870 г.» он сравнил свои рекомендации в период Кавказской и Крымской кампаний и убедился в их правильности. В последнем труде «Военно-врачебное дело и частная помощь на театре войны в Болгарии и в тылу действующей армии в 1877—1878 гг.» Н. И. Пирогов писал: «...в минувшую нашу войну 1877—1878 гг., более чем все другие сходную с Крымской 1854 г., я имел случай еще более глубоко увериться в прочности основных начал моей полевой хирургии...» [48].

Большое значение Николай Иванович придавал своевременности первой помощи раненым, выносу их с поля боя и доставке на ближайший этап эвакуации. Главную роль он отводил само-, взаимопомощи и «безотлагательной помощи», оказываемой фельдшерами («первая инстанция врачебно-полевой администрации»). «Второй инстанцией» Н. И. Пирогов называл перевязочные пункты (передовые, главные). Под сортировкой Николай Иванович понимал «раскладку» раненых при поступлении на перевязочный пункт, разделение их на категории (безнадежные, нуждающиеся в хирургическом пособии, подлежащие эвакуации и др.), распределение на группы в зависимости от срочности эвакуации и т. д. «Для такой сортировки, — писал Н. И. Пирогов, — должны назначаться самые опытные хирурги... потому что здесь главную роль играет правильный научный диагноз». «Третьей инстанцией» обозначалась транспортировка раненых в госпитали — подвижные и постоянные [28, 45].

Николай Иванович подчеркивал принципиальное различие между хирургией общей и военно-полевой. «Начинающий, — писал он, — может еще лечить раненых, не зная хорошо ни головных, ни грудных, ни брюшных ран; но практически его деятельность будет более чем безнадежна, если он себе не осмыслил значения травматических сотрясений, напряжения, давления, общей окоченелости, местной асфиксии и нарушения органической целостности» [46].

Исходя из положения, что «война есть травматическая эпидемия» и медицинская помощь на войне должна быть такой же организованной, как рациональные противозидемические меры, Н. И. Пирогов впервые обосновал важность деятельности врачей-администраторов. Он говорил: «Я убежден из опыта, что к достижению благих результатов в военно-полевом госпитале необходимы не столько научная хирургия и врачебное искусство, сколько дельная и хорошо учрежденная администрация». Н. И. Пирогова по праву считают создателем наиболее совершенной по тому времени лечебно-эвакуационной системы. Следует отметить, что сортировка в европейских армиях начала осуществляться только через несколько десятилетий [46].

Знакомство в Салтах с методами лечения горцев гаками (местные врачи) привело Николая Ивановича к убеждению, что некоторые огнестрельные раны могут заживать без всякого вмешательства. Для обоснования своей точки зрения он изучил свойства пуль (Минье, Лоренца, Шаспо, Снайдера, Пибоди), применявшихся в войнах 1847—1878 гг. Эрудиция Н. И. Пирогова в вопросах баллистики ручного огнестрельного оружия поражает. Замечательным является его представление о «сотрясении» тканей при огнестрельном ранении. Это чисто умозрительное представление, как известно, блестяще подтвердилось в наши дни [27]. В итоге Н. И. Пирогов пришел к выводу, что «рану нужно оставлять насколько можно в покое и не обнажать поврежденных частей. Я считаю долгом совести предостерегать молодых врачей от исследования пулевых ран пальцами, от извлечения осколков и вообще от всяких новых травматических насилий». Данная установка была связана с опасностью тяжелых инфекционных осложнений после травматических операций. При этом Николай Иванович рекомендовал рассечение фасции с целью ослабления «напряжения» тканей. Исключительно важным является его мнение о вреде глухих швов на рану после ампутации, как это рекомендовалось некоторыми европейскими хирургами. Задолго до Ш. Шассеньяка он говорил о важности широкого дренирования при нагноениях с целью выхода «миазматических бродил» [35].

Н. И. Пирогов разработал учение об иммобилизирующих повязках. Уже во время Кавказской войны с этой целью он применял крахмальные повязки, а затем «налепные алебастровые» (гипсовые) (1852), детально изложив показания для их применения. В гипсовой повязке он видел эффективное средство, облегчающее транспортировку раненых и позволяющее значительно улучшить результаты лечения ранений конечностей [25].

Велика роль Н. И. Пирогова в разработке методов лечения ран повязками. Уже в то время он говорил о «капиллярскопичности», а не о гигроскопичности перевязочного материала, полагая — чем лучше повязка очищает и защищает рану, тем она совершеннее. Для покрытия ран он рекомендовал использовать английскую корпию, вату, хлопок, очищенную паклю, каучуковые пластинки, требуя обязательного микроскопического исследования материала на чистоту. При несложном заживлении ран безразлично, какой материал применяется, главное — чтобы повязка обеспечивала покой. Н. И. Пирогов считал целесообразным редкую смену повязки, иногда оставляя ее на 8—10 дней. При осложненном раневом процессе перевязки выполняли чаще, с употреблением растворов хлорной извести, азотнокислого серебра — «адского камня» (ляпис), а также камфорного спирта, терпентинового спуска (мазь) и перуанского бальзама [27, 44].

Пирогов-клиницист отличался исключительной наблюдательностью. Его мысли, касающиеся «заражения» ран, являются по существу предвосхищением метода Д. Листера. Николай Иванович в своем определении миазмов очень близко подошел к понятию

патогенных микробов. Он признавал за миазмами органическое происхождение, способность размножаться и накапливаться в лечебных учреждениях, особенно переполненных. «Гнойное заражение распространяется не столько через воздух, который делается вредным только при скучивании раненых в закрытом пространстве, — писал он, — сколько через окружающих раненых предметы: белье, матрацы, перевязочные средства, стены, пол и даже санитарный персонал».

Исходя из этих представлений Н. И. Пирогов предложил ряд важных практических мер, в частности перевод больных рожей, гангреной, пиемией в особые здания, тем самым положив начало организации отделений гнойной хирургии. В то же время он не отказался полностью от старых представлений, связывая массовое возникновение раневых осложнений с метеорологическими и сезонными изменениями в природе. К сожалению, в дальнейшем, с развитием бактериологии, преувеличенное, иногда наивное, но в основе своей правильное представление о роли взаимодействия организма и окружающей среды сменилось почти полным пренебрежением факторами внешней среды и признанием значения одной лишь инфекции [3, 27].

Н. И. Пирогов с большим вниманием относился к введению в практику антисептической повязки Д. Листера (1867), составив положительное мнение о листеровском методе как таковом, но критическое — о целесообразности его применения в полевых условиях, особенно протестуя против герметичного закрытия ран. Малоизвестным является факт, что в тот же год, когда Д. Листер впервые опубликовал данные о своем методе, Н. И. Пирогов предложил для лечения глубоких ран «сквозной дренаж, проведенный ко дну и чрез основание раны и соединенный с постоянной ирригацией». Рана орошалась 1% раствором карболовой кислоты [47, 49]. Д. Листер и Н. И. Пирогов практически одинаково осмыслили достижения современной им медицинской науки, однако итоги своих раздумий Д. Листер оформил в стройное учение, тогда как Н. И. Пирогов разбросал их по своим трудам золотой россыпью мыслей, перековав в цепочку практических правил [2, 35].

Вопросом принципиальной важности в XIX веке было лечение ранений крупных костей и суставов. Ампутации выполнялись сотнями и тысячами. Приехав в Салты, Н. И. Пирогов следовал этим установкам, однако вскоре вера в непогрешимость учения Д. Ларрея была подорвана. В Севастополе, изучив результаты первичных ампутаций, Николай Иванович пришел к выводу: «Ампутации бедра не дают наилучшие надежды на успех. Поэтому все попытки сберегательного лечения огнестрельных ранений, переломов бедра и при ранении коленного сустава должны считаться истинным прогрессом полевой хирургии» [29, 46].

Большое внимание Н. И. Пирогов уделял реакции организма на травму. Он писал: «Вообще травма поражает целый организм гораздо глубже, чем это обыкновенно себе представляют. И тело, и дух раненого делаются гораздо восприимчивее к страданиям различного рода. Эта восприимчивость еще более усили-

вается с ослаблением раненого. Всем военным врачам известно, как сильно действует душевное состояние на ход ран, как различна цифра смертности между ранеными у побежденных и победителей...» Им дано классическое описание шока, которое до сих пор цитируется в учебниках [27, 46].

Бессмертной заслугой Н. И. Пирогова является разработка трех принципов в лечении ранений: 1) защита ран от внешних травмирующих воздействий; 2) иммобилизация при ранениях; 3) обезболивание при оперативных вмешательствах в полевых условиях. Сейчас даже трудно представить, что и как можно было делать без наркоза. Невозможно вообразить и мрачное мужество врачей, производивших, как Д. Ларей, по 200 ампутаций в дни бородинских боев.

Особо следует сказать о Пирогове-терапевте. Он первым указал на преобладание заболеваний над ранениями в период войн. Интересным является его мнение о том, что «лечение внутренних болезней гораздо разнообразнее и требует более индивидуализирования больных со стороны врача, чем наружные повреждения». Николай Иванович обращал внимание на гигиеническую обстановку, питание раненых и больных, решительно выступал против кровопусканий, неумеренного применения холода и голодных диет. Придавал большое значение авитаминозам, применяя пивные дрожжи, тертую сырую морковь и кислое тесто для лечения цинготных ран. «Вообще, — говорил он, — всякое ослабляющее лечение вредно действует на организм солдата, особенно в конце продолжительной войны». Интерес представляют его взгляды, касающиеся развития острого туберкулеза у раненых, к сожалению, забытые и после первой мировой войны «открытые» как нечто новое иностранными авторами [28, 45].

Если суммировать научное наследие Н. И. Пирогова, то среди более ста сочинений на медицинские темы наиболее ярко выделяются работы по хирургии. Историю хирургии в России можно разделить на два периода — «до Пирогова» и «после Пирогова». Им разрешены многие проблемы травматологии, ортопедии, трансплантологии, нейрохирургии, стоматологии, оториноларингологии, урологии, офтальмологии, гинекологии, детской хирургии, протезирования. Николай Иванович всей своей жизнью продемонстрировал насколько важно для врача не замыкаться в рамках узкой специальности, а постигать ее в неразрывной связи с анатомией, физиологией и общей патологией. Главной заслугой Н. И. Пирогова является создание естественнонаучной основы хирургии, что позднее сделали в других областях медицинской науки И. М. Сеченов, С. П. Боткин, И. И. Мечников, И. П. Павлов.

Всю жизнь Н. И. Пирогов трудился много и самозабвенно, работая по 16 часов в сутки. Только на изготовление препаратов для 4-томного атласа по топографической анатомии ему потребовалось почти 10 лет упорного труда. По ночам он работал в анатомическом театре, утром читал лекции студентам, днем оперировал в клинике. Его пациентами были и члены царской семьи,

и неимущий люд. Оперировал он много, притом самых тяжелых больных, добываясь успеха там, где другие опускали руки. Еще при жизни о нем ходили легенды как о замечательном враче, прекрасном диагносте и виртуозном хирурге. Открытый для критики, он всегда стремился использовать ее для улучшения предлагаемых методов лечения. Характерной чертой Николая Ивановича было отсутствие замкнутости. Он популяризировал свои идеи и методы лечения, у него всегда были единомышленники и последователи. Великого Пирогова упрекали в том, что он не оставил научной школы, на что можно ответить словами В. А. Оппеля: «Его школа — вся русская хирургия» [3].

«Нельзя не задуматься перед могучим явлением счастливого сочетания ума, таланта, знания, страстной и стремительной любви к истине и безупречной честности», — так оценил личность Н. И. Пирогова его выдающийся современник С. П. Боткин. На склоне лет в «Дневнике старого врача» Николай Иванович пытался изложить пережитое и передуманное. Читая «Дневник», мы видим образ врача-гуманиста, ученого, страстно любящего свою родину, верящего в творческие силы молодежи и глубоко убежденного в дальнейшем прогрессе отечественной науки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесов В. И. Страницы из истории отечественной хирургии. — М.—Л., 1953.
2. Мирский М. Б. Хирургия от древности до современности: Очерки истории. — М., 2000.
3. Оппель В. А. История русской хирургии. — Вологда, 1923.
4. История медицины / Под ред. Б. Д. Петрова. — М., 1954. — Т. 1.
5. Максименков А. Н. Николай Иванович Пирогов. Жизнь и деятельность (основные черты). — Л., 1956.
6. Максименков А. Н. // Вестн. хирургии. — 1956. — Т. 77, № 11. — С. 3—9.
7. Афонский А. П. Н. И. Пирогов, его жизнь и педагогическая исповедь. — М., 1911.
8. Багдасарьян С. М. // Клинич. медицина. — 1982. — Т. LX, № 7. — С. 111—115.
9. Вигель Э. С. // Вестн. хирургии. — 1956. — Т. 77, № 11. — С. 37—39.
10. Пирогов Н. И. Собрание сочинений. — М., 1957. — Т. I.
11. Волкович Н. М. Н. И. Пирогов как хирург и значение его для русской медицины. — М., 1910.
12. Геселевич А. М. Научное, литературное и эпистолярное наследие Н. И. Пирогова. — М., 1956.
13. Коган И. С. Н. И. Пирогов — основоположник русской хирургии. — Киев—Харьков, 1946.
14. Пирогов Н. И. Собрание сочинений. — М., 1962. — Т. VIII.
15. Калью П. И. Научно-педагогическая деятельность Н. И. Пирогова в Тарту. — М., 1954.
16. Пирогов Н. И. Собрание сочинений. — М., 1959. — Т. II.
17. Муровина Ф. Николай Иванович Пирогов. — М., 1947.
18. Бурденко Н. Н. // Хирургия. — 1937. — № 2. — С. 3—16.
19. Бертенсон И. В. Николай Иванович Пирогов. Очерк его общественной деятельности как профессора, врача-хирурга, писателя и педагога. — СПб., 1881.
20. Георгиевский А. С. Деятельность Н. И. Пирогова в Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии: К 150-летию со дня рождения. — Л., 1960.
21. Шевкуненко В. Н. // Хирургия. — 1937. — № 2. — С. 14—21.
22. Буклин Ю. В. // Вестн. хирургии. — 1956. — Т. 77, № 11. — С. 34—37.
23. Фомин М. А. // Вопр. реконструктив. и пластич. хирургии. — 2009. — № 3. — С. 52—57.

24. Разумовский В. И. Н. И. Пирогов как научный деятель и профессор хирургии.— СПб., 1910.
25. Геселевич А. М. // Нов. хирургич. арх.— 1956.— № 6.— С. 3—8.
26. Пирогов Н. И. Собрание сочинений.— М., 1959.— Т. III.
27. Прусак А. В. // Вестн. хирургии.— 1956.— № 2.— С. 76—78.
28. Бурденко Н. Н. // Сов. медицина.— 1941.— № 6.— С. 3—12.
29. Энциклопедический словарь военной медицины / Под ред. Е. И. Смирнова.— М., 1948.— Т. 4.
30. Пирогов Н. И. Собрание сочинений.— М., 1960.— Т. IV.
31. Бакунина Е. М. // Вестн. Европы.— 1898.— № 3.— С. 163.
32. Воропай А. В. Н. И. Пирогов и краснокрестное движение.— М., 1985.
33. Ковалевский П. М. // Вестн. хирургии.— 1956.— Т. 77, № 11.— С. 40—42.
34. Пирогов Н. И. Собрание сочинений.— М., 1961.— Т. VI.
35. Руфанов И. Г., Геселевич А. М. // Клинич. медицина.— 1960.— № 11.— С. 6—11.
36. Смирнов Е. И. // Воен.-мед. журн.— 1945.— № 1—2.— С. 6—12.
37. Боткин С. П. // Ежегод. клинич. газета.— 1881.— № 20.— С. 345—351.
38. Будко А. А. // Воен.-мед. журн.— 2007.— № 11.— С. 72—78.
39. Письма Н. И. Пирогова к родным.— М., 1916—1920.— Т. 95, № 4.
40. Павлов И. П. // Рус. хирургич. арх.— 1907.— К. 5.— С. 38.
41. Нуштаев И. А. // Дет. хирургия.— 2007.— № 4.— С. 54—55.
42. Кувакин В. И. Николай Иванович Пирогов и военно-медицинская статистика.— СПб., 1996.
43. Larrey D. J. Memoires de chirurgie militaire et campagnes.— Paris, 1812—1817.
44. Percy P. F. Manuel du chirurgien d'armee.— Paris, 1792.
45. Бурденко Н. Н. // Госпит. дело.— 1942.— № 1—2.— С. 7—14.
46. Энциклопедический медицинский справочник для военных фельдшеров / Под ред. Н. И. Завалишина.— М., 1953.
47. Пирогов Н. И. Собрание сочинений.— М., 1961.— Т. V.
48. Пирогов Н. И. Собрание сочинений.— М., 1960.— Т. VII.
49. Геселевич А. М. // Вестн. хирургии.— 1956.— Т. 77, № 11.— С. 25—31.

Поступила 09.11.09.

LIFE DEVOTED TO SURGERY (to 200th anniversary)

Yu. K. Abaev

N. I. Pirogov's life is enlightened, the services to surgery, anatomy, military medicine and pedagogics are characterized.

Key words: N. I. Pirogov, services to science.

Медицинская литература России

- Абрамченко В. В., Громько Г. Л., Бойко И. Н. **Метаболическая терапия при беременности и родах: Руководство для врачей.**— М., СПб., 2009.
- Агаджанян Н. А. и др. **Стресс. Адаптация. Репродуктивная система: Монография.**— Н. Новгород, 2009.
- Александровский Ю. А. **Предболезненные состояния и пограничные психические расстройства (этиология, патогенез, специфические и неспецифические симптомы, терапия).**— М., 2010.
- Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии: Практик. руководство для врачей /** Под ред. И. С. Сидоровой, Т. В. Овсянниковой, И. О. Макарова.— М., 2009.
- Анестезиология /** Под ред. А. Р. Айткенхеда, Г. Смита, Д. Дж. Роуботама.— М., 2010.
- Артамонова В. Г., Мухин Н. А. **Профессиональные болезни: Учебник для вузов.**— М., 2009.
- Атлас. Микроскопия нативной крови /** Сост. О. Н. Морылевой.— М., 2009.
- Васюк Ю. А. и др. **Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии.**— М., 2009.
- Гинсберг Л. **Неврология для врачей общей практики.**— М., 2010.
- Гипербарическая медицина: Практик. руководство /** Под ред. Д. Матье.— М., 2009.
- Губергриц Н. Б. **Хроническая абдоминальная боль: Боль при заболеваниях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки.**— М., 2010.
- Денисов М. Ю. **Заболевания пищеварительной системы у детей раннего возраста: Руководство для врачей.**— М., 2010.
- Дуров А. М. и др. **Особенности циркадианных ритмов показателей кардиореспираторной системы у женщин зрелого возраста: Монография.**— Тюмень, 2009.
- Егоров Е. А., Ставицкая Т. В., Тутаева Е. С. **Офтальмологические проявления общих заболеваний: Руководство для врачей.**— М., 2009.
- Женская консультация /** Под ред. В. Е. Радзинского.— М., 2010.
- Заболевания пародонта /** Под ред. Л. Ю. Ореховой, А. И. Грудянова.— М., 2009.
- Избранные разделы пульмонологии: Учеб. пособие.**— Архангельск, 2009.
- Ильин Л. А., Кириллов В. Ф., Коренков И. П. **Радиационная гигиена: Учебник для вузов.**— М., 2010.
- Ишманов М. Ю. и др. **Медицинские анализы и исследования: Полный справочник.**— М., 2009.
- Калинина Е. В. и др. **Окислительный стресс и глутатион-зависимые процессы в развитии лекарственной устойчивости опухолевых клеток.**— М., 2009.
- Кеннеди Л., Басу А. **Диагностика и лечение в эндокринологии: Проблемный подход.**— М., 2009.
- Козлова И. В., Пахомова А. Л. **Практическая гастроэнтерология: Ч. 1: Руководство для врачей.**— М., 2010.
- Кочнева С. А. **Простатит и другие заболевания предстательной железы: диагностика, лечение, профилактика.**— М., 2010.



А. И. ЛАРИОНОВ, С. А. КРАСНЫЙ, С. А. ПЕТРОВА

РЕСПУБЛИКАНСКОМУ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМУ ЦЕНТРУ ОНКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ им. Н. Н. АЛЕКСАНДРОВА — 50 ЛЕТ

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

Статья посвящена истории создания Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, которому 3 сентября 2010 г. будет 50 лет.

Ключевые слова: Республиканской научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии, история создания, 50-летний юбилей.

Онкологическая служба нашей республики вплоть до 60-х годов прошлого века в силу сложившихся реалий находилась на крайне низком уровне. Даже Республиканский онкологический диспансер, которому отводилась роль научно-исследовательского центра, не имел своей собственной клинической базы, а из остальных 11 диспансеров лишь 7 имели маломощные (на 25—50 коек) стационары, размещенные в ветхих приспособленных зданиях. Подготовка специалистов-онкологов для этих учреждений осуществлялась за пределами страны. 23 мая 1959 г. постановлением Совета Министров БССР «Об усилении научных исследований по раку» в качестве первоочередной задачи предусматривалось создание Научно-исследовательского института онкологии и медицинской радиологии (НИИ ОМР), правопреемником которого в 2007 г. стал Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

Днем рождения нового института считается 3 сентября 1960 г. — день, когда был подписан первый приказ по институту его первым директором профессором Н. Н. Александровым.

С этого времени фактически начинается история создания крупного белорусского онкологического центра как самобытного научно-исследовательского учреждения страны, разрабатывающего основы организации онкологической помощи, диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований, добившегося на этом поприще признания не только отечественных, но и международных научных организаций.

Первоначально новый институт располагался на базе Республиканского онкологического диспансера. При личном участии Н. Н. Александрова было осуществлено проектирование основного комплекса корпусов института, строительство которого началось в 1961 г. под Минском в поселке Боровляны.

С первых дней существования института особенно остро стоял кадровый вопрос. Основной состав млад-

ших научных сотрудников, врачей, ординаторов — выпускники Минского медицинского института 1961—1962 гг. Уже в 1960 г. на базе вновь созданного НИИ ОМР стала работать кафедра онкологии и медицинской радиологии Белорусского института усовершенствования врачей. При этом институт и кафедра с самого начала функционировали как единый, руководимый Н. Н. Александровым научно-производственный комплекс. С 1962 г. НИИ ОМР приступил к подготовке кадров через аспирантуру и ординатуру. К 1964 г. в институте работало 8 аспирантов и 10 клинических ординаторов. В результате он не только обеспечивал себя собственными сотрудниками всех необходимых профилей, но и имел возможность направлять многих подготовленных специалистов в различные учреждения страны, прежде всего в онкологические диспансеры и кабинеты.

Окончание в 1965 г. строительства первой очереди нового института, в котором была развернута клиника на 450 коек, позволило ввести специализацию клинических отделений и сформировать научные отделы. В институте стали применяться все виды лечения опухолей: хирургия, лучевая терапия, химиотерапия. В хирургической практике были заложены основы абдоминальной (Л. С. Суковатых, Г. В. Егорова, А. А. Будник, Л. И. Оситрова) и торакальной (И. А. Голубович, Л. С. Яскевич, И. В. Давидовский) хирургии. Создается отечественная школа онкомаммологов (Т. Т. Поддубная, Т. А. Пантюшенко, Т. С. Козел), онкогинекологов



Н. Н. Александров, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент АМН СССР, Герой Социалистического Труда, лауреат Государственной премии БССР, директор института в 1960—1981 гг.

(Е. В. Трушникова, Е. Е. Вишневская, И. К. Шинкевич), врачей онкопатологии (А. В. Ваккер) и лучевых терапевтов (И. Г. Жаков, Г. В. Муравская, А. В. Карась). В отделе экспериментальной и клинической химиотерапии начато изучение новых противоопухолевых препаратов и различных схем лечения (И. П. Сержанин).

Монтируют и вводят в эксплуатацию первый отечественный линейный ускоритель электронов на 25 МэВ и бетатрон фирмы «Сименс» на 42 МэВ (Г. А. Гуманский, И. Г. Тарутин). В 60—70-х годах организуют многопрофильные клиничко-биохимическую и гормональную лаборатории (В. К. Кухта, Е. Ф. Конопля, В. И. Прохорова, Г. А. Зенькович) и лабораторию радиоизотопной диагностики с блоком открытых изотопов (Б. Д. Шитиков, А. Б. Сеницын). Работа рентгенодиагностической службы (Г. Д. Голуб) обеспечивает подготовку национальных кадров по диагностике онкопатологии. Создается служба онкоморфологии (Г. А. Берлов, Г. Н. Муравьев, А. В. Фурманчук). В институте открывается центр клинической цитологии (Л. Б. Ключкина), обеспечивающий подготовку специалистов для всего региона. Используется комплексный подход с применением методов цитологии, гистологии, гистохимии, морфометрии.

Планирование и проведение научных исследований началось с 1962 г. Одна из первых запланированных научных тем была посвящена проблеме лечения запущенных форм рака молочной железы, профилактике рецидивов и метастазов этого заболевания. Начинаются широкомасштабные работы по гормонотерапии рака молочной железы (Т. А. Пантюшенко, Т. Т. Поддубная, А. И. Ковалев, Е. Ф. Конопля). Сотрудники института под руководством Н. Н. Александрова не только первыми в стране применили для лечения больных с далеко зашедшими формами рака молочной железы двустороннюю адреналэктомию, но и разработали оригинальный вид операции на надпочечниках — их трансплантацию в зону воротной вены, полностью устраняющую необходимость пожизненной кортизонотерапии.

Традиционным для института, начиная со дня его организации, являлось направление исследований, связанное с разработкой научных основ организации противораковой борьбы и профилактики злокачественных опухолей, в том числе с повышением эффективности онкологического компонента массовых профилактических осмотров. С этой целью была создана одна из первых в СССР подвижная станция ранней диагностики и профилактики рака, многолетняя работа которой в различных регионах республики оказала неоценимую помощь общелечебной сети в своевременном обнаружении этого заболевания (Е. Е. Скобля, В. Я. Жуков). Особое внимание уделялось изучению возможностей раннего выявления больных с опухолями желудка, используя крупнокадровую гастроплюорографию. Итоги этой работы позволили обосновать целесообразность выпуска отечественного гастроплюорографа, опытный образец которого был изготовлен по разработанному сотрудниками института медико-техническому заданию (Г. Д. Голуб, Б. А. Микитинский, И. Я. Брун).

Одним из существенных научных и клинических достижений 60-х годов прошлого века было обоснование перспективности применения радиоактивного коллоидного золота при комбинированном лечении больных с опухолями желудка, легких, толстой кишки. Сообщение об этом привлекло пристальное внимание на X Международном противораковом конгрессе в США (1970). Коллектив исследователей, который возглавлял Л. С. Суковатых, определил показания к радиохирургическому лечению рака, изготовил аппаратуру для введения изотопов, предложил меры защиты медицинского персонала от воздействия ионизирующих излучений, разработал и внедрил в практику ряд оригинальных устройств, обеспечивающих автоматизацию процессов клинического использования открытых и закрытых радиоактивных источников. Институт стал клинической базой для испытания более 50 новых радиофармпрепаратов.

Большую роль в обеспечении контроля за состоянием онкологической помощи населению, деятельностью онкологических учреждений и эффективностью проводимых противораковых мероприятий сыграла разработанная в институте в 70-х годах автоматизированная система обработки информации (АСОИ) обо всех вновь выявленных и состоящих на диспансерном учете онкологических больных (Л. Я. Шустер, З. М. Гутман, А. Е. Океанов). Она позволила анализировать широкий круг взаимосвязанных клинических, эпидемиологических и организационных факторов, создать оптимальные условия для комплексной оценки уровня медицинской помощи указанным больным, оперативного управления онкологической службой и научно обоснованного планирования ее развития. Министерство здравоохранения СССР специальным приказом от 3 декабря 1976 г. рекомендовало внедрить АСОИ в практику работы онкологических учреждений всех республик страны.

Новой вехой в развитии отечественной онкологии явились исследования по применению гипертермии. Созданная и апробированная в клинике отечественная аппаратура позволила развить исследования по разным направлениям гипертермических воздействий: регионарная гипертермическая перфузия конечностей, общая водоструйная гипертермия, общая и локальная СВЧ- и ВЧ-гипертермия и др. За цикл работ «Разработка и внедрение в практику методов лечения злокачественных опухолей с использованием гипертермии и гипергликемии» группа специалистов была удостоена Государственной премии БССР (Н. Н. Александров, С. З. Фрадкин, Э. А. Жаврид, И. Г. Жаков, В. И. Безручко, Ю. П. Истомин, И. И. Малиновский, Т. В. Ходина, Н. Е. Савченко).

В 1977 г. НИИ ОМР согласно постановлению Совета Министров БССР «О мерах по дальнейшему совершенствованию и планированию научно-исследовательских работ и ускорению внедрения их результатов в производство» одним из первых среди научно-исследовательских учреждений республики перешел на программно-целевое планирование исследований по проблеме «Онкология» с широким привлечением к работе

ученых академических структур и научных учреждений других ведомств республики и Союза. Для координации работ по этой важнейшей проблеме был создан Межведомственный координационный совет под председательством Н. Н. Александрова, а НИИ ОМР МЗ БССР был определен как ведущее учреждение.

Создание в Белоруссии НИИ ОМР, ставшего организационным, методическим и консультативным центром, в значительной степени способствовало развитию и укреплению сети онкологических учреждений республики. Так, если в 1960 г. общее число онкологических коек в БССР составляло всего 739, то к 1980 г. — 2217, то есть увеличилось в 3 раза. Почти в 4 раза возросло за эти годы и число врачей-онкологов и радиологов. Сотрудниками института выполнялась большая издательская работа: издано 14 монографий, регулярно выпускались сборники научных трудов по актуальным вопросам онкологии и медицинской радиологии, ежегодно публиковалось свыше 120 печатных работ. К 1980 г. в институте работало свыше 1000 сотрудников, среди них 6 докторов и 41 кандидат наук.

Конец 70-х — начало 80-х годов характеризовались ростом авторитета института в международном онкологическом сообществе. При активном участии Н. Н. Александрова была разработана программа совместных исследований со странами социалистического содружества и онкологами США по созданию специализированной онкологической службы, в частности организации противораковой борьбы, определению роли и места онкологических центров в системе оказания онкологической помощи населению. Результатом этих совместных исследований явилась монография «Противораковая борьба в странах-членах СЭВ», изданная на русском и английском языках.

Сотрудники института неоднократно выступали с научными докладами на многих форумах как на территории СССР, так и за рубежом. В 1977 г. в Минске состоялась III Всесоюзная конференция по химиотерапии злокачественных новообразований. В 1978 г. на базе института проведено координационное совещание ВОЗ по учету и отчетности по онкологической заболеваемости. В этом же году в составе делегации советских онкологов Н. Н. Александров участвовал в работе экспертного совещания по раку в США и был принят Президентом Р. Никсоном.

За достигнутые успехи в научной, лечебной, организационно-методической и консультативной работе институт неоднократно награждался премиями МЗ СССР и МЗ БССР, дипломами и медалями ВДНХ СССР. В 1974 г. НИИ ОМР получил статус учреждения первой категории, стал одним из крупнейших онкологических центров страны, а по некоторым проблемам — головным в Советском Союзе. В 1977 и 1978 г. по результатам Всесоюзного смотра научно-исследовательских учреждений институт награжден переходящим Красным Знаменем МЗ СССР и ЦК профсоюза медицинских работников, а первому директору института Н. Н. Александрову в 1977 г. присвоено высокое звание Героя Социалистического Труда.

Основополагающие традиции института, заложенные Н. Н. Александровым, который ушел из жизни 7 октября 1981 г., продолжали успешно развиваться при его преемниках. С 1982 г. директорами института были И. Г. Жаков (1982—1990 гг.), Е. А. Короткевич (1991—2000 гг.), И. В. Залуцкий (2000—2009 гг.). С ноября 2009 г. руководителем центра назначен А. И. Ларионов.

При И. Г. Жакове в 1983 г. было закончено строительство нового корпуса института. Это позволило расширить клинику до 900 коек и создать возможности для дальнейшей ее специализации. В структуру института были включены отделения детской онкологии, интенсивной терапии, контактной лучевой терапии и др. В сентябре 1983 г. в институт было переведено первое в республике онкоурологическое отделение (А. С. Мавричев, Ю. А. Баранов и др.)

В 1986 г. сотрудники института принимали активное участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Была дана оценка радиационной обстановке в наиболее пострадавших районах республики. Проведен радиологический контроль тысяч людей, многие из которых прошли обследование и лечение в клинических отделениях института. Для изучения последствий аварии на хромосомном уровне была организована лаборатория цитогенетики (С. А. Петрова). За эту работу ряд сотрудников института (И. Г. Жаков, И. Г. Тарутин, М. К. Брекешев) были удостоены правительственных наград.

В этот период продолжались исследования по основным направлениям: профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний. Интенсивными методами создавали систему критериев ретроспективного прогноза клинического течения онкологических заболеваний (В. В. Жарков). Разработка оригинальных методов лучевой терапии и принципиально новой концепции предоперационного облучения, создание математических программ облучения, в том числе при использовании медицинских ускорителей новых поколений, позволили существенно повысить роль лучевых методов в лечении онкологических больных.

В середине 80-х годов был создан антиоксидантный комплекс — нетоксичный модификатор химиолучевых реакций (В. Н. Суколинский, Т. С. Морозкина). На основе его радиозащитных свойств и способности значительно уменьшать токсическое действие цитостатиков предложены новые способы комбинированного и комплексного лечения больных раком желудка, легкого и прямой кишки.

За цикл работ «Решение проблемы повышения эффективности лечения онкологических больных путем разработки и внедрения в клиническую практику новых способов лучевой терапии» сотрудникам института Г. В. Муравской, Е. Е. Вишневской, Н. И. Крутилиной, Т. С. Морозкиной, В. Н. Суколинскому, И. Г. Тарутину была присуждена Государственная премия Республики Беларусь.

Научные направления института всегда отличались оригинальностью, широтой и практической значимостью. В 90-е годы получили дальнейшее развитие новые научные и практические направления: контактная лучевая терапия, детская онкология, медицинская ре-

абилитация больных, интенсивная химиотерапия, нейроонкология, фотодинамическая терапия и др.

Опыт автоматизированного применения контактной лучевой терапии с использованием различных рентгенопометрических установок и компьютерных систем позволил оценить возможности различных составляющих брахитерапевтического комплекса и разработать методологию их использования (Н. И. Океанова).

Многолетняя работа НИИ ОМР по созданию низкодозной системы компьютерной рентгенографии (Б. Д. Шитиков) привела в конечном итоге к промышленному выпуску стационарной и передвижной установки «Пульмоскан-760».

Большое распространение получает метод фотодинамической терапии злокачественных новообразований, основанный на деструкции опухолевой ткани при взаимодействии светового излучения с накопившимся в опухоли фотосенсибилизатором. Выраженный клинический эффект в лечении новообразований кожи с использованием созданного совместно с НАН Беларуси отечественного фотосенсибилизатора хлорина е6 впервые получен в клинике института (Э. А. Жаврид, Ю. П. Истомин), тем самым был заложен фундамент для дальнейшего применения метода фотодинамической терапии и диагностики в онкологии.

В этот и в последующие периоды большое внимание уделяется совершенствованию хирургических методов лечения опухолей основных локализаций. Достигнуты значительные успехи в хирургическом лечении рака легкого. Все шире становятся показания к этому виду лечения, резко сократились противопоказания, особенно у больных в преклонном возрасте. Совершенствование анестезиологического пособия дало возможность выполнять бронхо- и трахеопластические операции, снизить летальность (В. В. Жарков, Ю. Е. Демидчик, Ж. А. Стефанович). Расширение показаний к хирургическому лечению при интраторакальных локализациях опухоли позволило увеличить показатель резектабельности при повышенной излеченности больных. Широкое внедрение методов пластической хирургии при опухолях трахеи, пищевода, а также для замещения дефектов грудной клетки и магистральных сосудов расширило возможности торакальной хирургии.

Институт был лидером в Советском Союзе в разработке проблемы пластической и реконструктивной хирургии в онкологии. Начальный этап пластической хирургии в отечественной онкологии, относящийся еще к 60—70-м годам прошлого столетия (М. И. Ковалев, Н. А. Тищенко), был с успехом продолжен спустя два десятилетия, в том числе за счет внедрения методов микрохирургии (И. В. Залуцкий). За короткий период времени были разработаны методологические основы органосохраняющих методов лечения больных местнораспространенными опухолями головы и шеи, наружных покровов, опорно-двигательного аппарата, которые позволяют не только повысить эффективность лечения, но и улучшить качество жизни онкологических больных.

Приоритетным направлением работы онкоурологического отделения в 90-е годы являлось изучение но-

вых методов интенсивного лечения больных раком почки, включая прогнозирование результатов лечения. Впервые разработанная методика сочетанного воздействия лучевой терапии и эмболизации почечных сосудов в предоперационный период, а также применение общей гипертермии и гипергликемии в сочетании с химиотерапией позволили существенно повысить эффективность лечения (А. С. Мавричев, О. Г. Суконко, С. А. Красный, С. Л. Поляков). Указанные подходы не имели зарубежных аналогов.

В последующие годы достижениями онкоурологии стало внедрение в практику эндоскопических трансуретральных и лапароскопических операций, радикальных простатэктомий и цистэктомий с сохранением нервных сплетений таза, пластических операций по формированию нового мочевого пузыря из кишечника, операций с использованием хирургического лазера и др.

Эффективное использование новых технологий привело к созданию в институте первой отечественной автоматизированной системы научной информации в области онкологии. В 1996 г. был создан телекоммуникационный узел, на базе которого успешно развивалась медицинская научно-информационная сеть Минздрава Беларуси, объединяющая более 50 медицинских организаций (В. Е. Кратенок, В. М. Нозик).

В 1992 г. при институте организован совет по защите докторских и кандидатских диссертаций по онкологии, лучевой диагностике и лучевой терапии. За последние 18 лет докторские диссертации защитило 22 сотрудника, кандидатские — 108, в том числе 44 специалиста из других учреждений.

В 1997 г. институту присвоено имя его первого руководителя — основоположника отечественной онкологии Н. Н. Александрова.

В мае 2001 г. институт посетил Президент Республики Беларусь Александр Григорьевич Лукашенко. Визит Президента придал новый импульс процессу материально-технического переоснащения института и интенсификации научных исследований. Была подготовлена и представлена в Совет Министров и Минздрав Республики Беларусь «Концепция развития и переоснащения материально-технической базы НИИ ОМР им. Н. Н. Александрова». В результате ее реализации институт существенно расширил технические и технологические возможности оказания диагностической и лечебной помощи онкологическим больным.

В этот период введены в строй новые (современный корпус для патоморфологической и лабораторных служб) и модернизированы старые корпуса института, приобретено и используется самое современное диагностическое и лечебное оборудование, в том числе суперсовременный комплекс для проведения мегавольтной лучевой терапии. Завершены реконструкция и капитальный ремонт операционно-реанимационного корпуса с полным переоснащением операционных залов и реанимационных палат. Предусмотрены видеоассистированные операционные, позволяющие внедрять высокотехнологичные медицинские вмешательства.

В этот период уделяется большое внимание совершенствованию хирургических методов лечения злокачественных опухолей основных локализаций, проводятся углубленные исследования в области общего обезболивания, реанимации и интенсивной терапии больных после расширенных хирургических вмешательств и операций с массивными кровопотерями. Началось выполнение оперативных вмешательств у онкологических больных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией и распространенным опухолевым процессом.

Наряду с расширенными и комбинированными операциями в практику клинических исследований внедряются малоинвазивные рентгенохирургические и видеоскопические оперативные вмешательства.

Спектр научных исследований представлен разнообразной тематикой, охватывающей важнейшие направления профилактики, диагностики и лечения опухолей.

В области лучевой терапии научные исследования сосредоточены в первую очередь на обеспечении гарантии качества этого вида лечения, его индивидуализации, подведения максимальной дозы облучения к опухоли при минимальном повреждении нормальной ткани. Планирование лечения проводится с применением трехмерного изображения. Внедрены новые методы стереотаксической лучевой терапии, брахи- и эндovasкулярной терапии.

Научная деятельность в области химиотерапии опухолей сконцентрирована на разработке и внедрении в клиническую практику новых режимов лечения онкологических заболеваний, поиске молекулярно-биохимических маркеров прогнозирования эффективности противоопухолевой терапии, разработке национальных стандартов химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований и др.

Отдел эпидемиологии рака (Ю. И. Аверкин) последовательно занимается мониторингом и прогнозированием заболеваемости злокачественными опухолями населения Республики Беларусь, а также изучением онкологического компонента последствий катастрофы на ЧАЭС.

В мае 2004 г. на базе НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова был проведен III съезд онкологов и радиологов стран СНГ, подтвердивший востребованность достижений белорусских ученых-онкологов за рубежом.

Указом Президента Республики Беларусь А. Г. Лукашенко от 6 июля 2005 г. онкология включена в структуру приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2006—2010 гг.

В декабре 2007 г. институт переименован в Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии (РНПЦ ОМР) им. Н. Н. Александрова. За значительный научно-практический вклад в развитие отечественной онкологии, разработку и внедрение медицинских технологий и методов диагностики и лечения опухолевых заболеваний, подготовку квалифицированных медицинских кадров в июне 2008 г. РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова награжден Почетной грамотой Совета Министров Республики Беларусь.

Мощным стимулом для дальнейшей интенсификации научной и практической деятельности центра явилось утверждение Советом Министров Республики Беларусь (Постановление № 141 от 1 февраля 2010 г.) Государственной комплексной программы профилактики, диагностики и лечения злокачественных заболеваний на 2010—2014 гг.

Сегодня в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова работает молодое поколение ученых, которые активно участвуют в разработке и укреплении экспериментальной и клинической базы центра. По результатам исследований ежегодно в центре публикуется около 200 научных трудов, включая монографии, издается реферируемый «Онкологический журнал», учредителем которого является Белорусское общество онкологов.

РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова координирует научные исследования с ведущими медицинскими центрами страны и международными организациями, разрабатывающими проблему рака, сотрудничает с медицинскими центрами США, России, Канады, Литвы, Германии, Франции и других стран. С 2009 г. РНПЦ ОМР принимает активное участие в Европейской школе онкологов по программе «Онкология для студентов медицинских вузов».

В 2009 г. РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова явился инициатором проведения в Минске первого евразийского конгресса «Опухоли головы и шеи», в котором приняли участие более 400 ученых-онкологов из 35 стран ближнего и дальнего зарубежья, и евразийского семинара «Опухоли печени и поджелудочной железы». Это явилось признанием успехов наших специалистов, ученых и практиков в разработке новых высокоэффективных технологий, методов диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Национальный онкологический центр является крупнейшей школой для подготовки врачей общей практики и онкологов по клинической онкологии. На его базе работает кафедра онкологии и медицинской радиологии Белорусской медицинской академии последипломного образования. Систематически проводятся семинары, научно-практические конференции по различным разделам онкологии с участием ведущих ученых Беларуси и других стран. В августе 2006 г. создан музей истории РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, который с первых дней своего существования стал информационным центром и составной частью воспитательной работы.

Свое 50-летие Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова встречает в расцвете сил как одно из крупнейших и авторитетнейших научных учреждений по изучению проблем рака. Более чем полуторатысячный коллектив сотрудников, в котором работают 68 кандидатов и 23 доктора наук, бережно относится к традициям, заложенным предшественниками и создателями центра, что позволяет успешно решать актуальные научные и практические задачи в области здравоохранения.