



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№11/2011



Лауреат
V Национального
конкурса
«Золотая литера»

Журнал входит в Перечень научных изданий
Республики Беларусь для опубликования
результатов диссертационных исследований

Редакционная коллегия:

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

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

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

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

Редакционный совет:

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

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



Дорогие коллеги!

Ежегодно 14 ноября проходит Всемирный день диабета. Эта дата избрана не случайно — в этот день родился Ф. Бантинг (1891—1941), который вместе с Ч. Бестом (1899—1978) открыл в 1921 г. возможность использования инсулина в лечении сахарного диабета. Диабет — глобальная медико-социальная проблема XXI века. Еще 20 лет назад во всем мире число людей с сахарным диабетом не превышало 30 млн, сегодня их уже более 366 млн, а к 2030 г. это число может увеличиться до 552 млн. Каждый год от данной болезни умирает 4,6 млн человек, больше чем от СПИДа и гепатита, вместе взятых. В странах СНГ (европейская зона) диабетом болеет 7,6% населения (в Западной Европе и США — 10%). Мировые затраты на лечение пациентов с диабетом составляют 465 млрд долларов США.

Стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа — это негативное последствие развития нашей цивилизации. Глобализация изменила традиционный образ жизни, распространив индустрию полуфабрикатов и быстрого питания человека. Ускорение ритма жизни, повышение психологических нагрузок ведут к тому, что люди пребывают в состоянии постоянного стресса, который не только сам по себе пагубно воздействует на организм, но и требует, чтобы его постоянно «заедали» дополнительными калориями. У современного человека уже не остается ни сил, ни времени на двигательную активность, так необходимую для профилактики многих заболеваний. Несмотря на колоссальные достижения медицинской науки и громадные экономические затраты, заболеваемость диабетом растет. Именно поэтому гораздо эффективнее сохранять здоровье человека, своевременно выявляя заболевание, снижая риск инвалидизации и преждевременной смерти.

Диагноз «диабет» приводит человека в шоковое состояние — возникает страх, растерянность, депрессия. В значительной степени жизнь больного зависит от этой реакции: или он воспримет болезнь как вызов, изменив образ жизни, и справится с ней, или, проявив слабость, начнет «плыть по течению». Известный кардиохирург Н. М. Амосов говорил: «В большинстве болезней виновата не природа, не общество, а только сам человек. Чаще всего он болеет от лени и жадности, но иногда и от неразумности. Чтобы быть здоровым, нужны собственные усилия, постоянные и значительные. Заменить их нельзя ничем. Человек столь совершенен, что вернуть здоровье можно почти с любой точки его упадка. Только необходимые усилия возрастают по мере старости и углубления болезней». Об этом знали и в древности. «Кто рассчитывает обеспечить себе здоровье, пребывая в лени, тот поступает также глупо, как и человек, думающий молчанием усовершенствовать свой голос» (Плутарх).

Исследования показывают: у лиц с предиабетом можно предотвратить развитие сахарного диабета 2-го типа в 80% случаев, внося изменения в рацион питания и повысив уровень физической активности в сочетании с лекарственной терапией. Если вовремя поставить диагноз и вести рациональный образ жизни, с болезнью можно сосуществовать долгие годы. До преклонных лет выступала на сцене звезда американского джаза Э. Фицджеральд, с диабетом жили и творили Г. Уэллс, Э. Хемингуэй, М. Матростройни, Ю. Никулин. Диабет можно победить. Но чтобы одержать победу, надо понимать, с чем и как бороться.

В Республике Беларусь приоритетным направлением в лечении сахарного диабета является профилактическая работа, направленная на раннее выявление заболевания и обучение заболевших рациональному поведению в 215 «школах диабета» (среди стран СНГ впервые созданы в Беларуси) методам самоконтроля, рациональной инсулинотерапии и адаптации к полноценной жизни в обществе. Излечить от сахарного диабета нельзя, но болезнью можно управлять и жить полноценной жизнью долгие годы, сохраняя трудоспособность и хорошее самочувствие. Каждый врач должен помнить, что цель проведения Всемирного дня диабета — повышение уровня информированности населения о проблемах диабета и связанных с ним осложнений.

В Республике Беларусь приоритетным направлением в лечении сахарного диабета является профилактическая работа, направленная на раннее выявление заболевания и обучение заболевших рациональному поведению в 215 «школах диабета» (среди стран СНГ впервые созданы в Беларуси) методам самоконтроля, рациональной инсулинотерапии и адаптации к полноценной жизни в обществе. Излечить от сахарного диабета нельзя, но болезнью можно управлять и жить полноценной жизнью долгие годы, сохраняя трудоспособность и хорошее самочувствие. Каждый врач должен помнить, что цель проведения Всемирного дня диабета — повышение уровня информированности населения о проблемах диабета и связанных с ним осложнений.

С уважением

Ю. К. Абаев

Проблемы эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней

- Титов Л. П., Ермакова Т. С., Пыж А. Э., Шнып И. В.** Антибиотикорезистентность основных возбудителей постгриппозных пневмоний у взрослых в 2009—2011 гг. ... 4
- Глазкова С. Э., Носова Е. С., Бакаева Т. Н., Лебедев Ф. А., Титов Л. П., Левшина Н. Н., Строганова Р. А., Ключко Н. Л., Лазарев А. В., Смаль А. П., Судак С. Ю., Бобовик Г. К., Новомлинова Л. В., Копычко А. Н.** Молекулярно-генетический мониторинг *Neisseria meningitidis* на территории Республики Беларусь (2006—2010 гг.)..... 10
- Ермолович М. А.** Парвовирусная инфекция в структуре острых экзантемных заболеваний в Республике Беларусь 15
- Гаврилова И. А., Титов Л. П.** Устойчивость госпитальных изолятов стафилококков и синегнойной палочки к дезинфицирующим средствам 18
- Глазкова С. Э., Тулин С., Титов Л. П., Унемо М.** Проведение геносубтипирования менингококков в Беларуси 21
- Амвросьева Т. В., Поклонская Н. В., Безручко А. А., Кишкурно Е. П., Калачик О. В.** Диагностика вирусных осложнений при трансплантации почки 25

Клиническая медицина

- Волкова М. Н., Янченко В. В.** Иммунофенотип лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови у пациентов с хроническим периодонтитом 30
- Третьяк С. И., Ращинский С. М., Козлов В. Г., Ращинская Н. Т., Боровик Е. А.** Неанатомическая резекция головки поджелудочной железы в вариантах операции Фрея у пациентов с хроническим панкреатитом 35

Организация здравоохранения

- Метельская М. А., Рогов Ю. И.** Анализ заболеваемости раком тела матки и гиперпластическими процессами эндометрия 39

Оригинальные исследования

- Хрусталева В. В., Барковский Е. В., Колодкина В. Л., Игнатьев Г. М.** Иммуногенные области дифтерийного токсина и уровень их мутабельности 43

Обмен опытом

- Можейко Л. Ф., Новикова Е. В.** Применение орнизол в комплексной терапии воспалительных заболеваний придатков матки 49
- Лискович В. А., Кеда Л. Н., Пашенко Е. Н., Ганчар Е. П.** Эффективность использования геля «Дианатал» при родоразрешении 51
- Рузанов Д. Ю., Давидовская Е. И., Барановская Т. В.** Клиническая и фармакоэкономическая целесообразность применения фиксированной комбинации сальметерол/флутиказона пропионат 54
- Скрипова Л. В.** Паразитарные болезни и лабораторная диагностика 57
- Кабанова А. А., Походенько-Чудакова И. О.** Влияние препарата «Мексibel» на клинические, иммунологические показатели и лейкоцитарные индексы интоксикации у пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области 60

Срочные публикации

- Сорока Н. Ф., Зыбалова Т. С.** Лечение миокардитов 64

Круглый стол

- Внебольничные инфекции 71

История медицины

- Абаев Ю. К.** Медицина в жизни М. В. Ломоносова (к 300-летию со дня рождения) 74

Problems of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases

- Titov L. P., Yermakova T. S., Pyzh A. E., Shnyp I. V.** Resistance to antibiotics of main pathogenic agents caused adults post-influenza pneumonia in 2009—2011
- Glazkova S. E., Nosova E. S., Bakayeva T. N., Lebedev F. A., Titov L. P., Levshina N. N., Stroganova R. A., Klyuiko N. L., Lazarev A. V., Smal A. P., Sudak S. Yu., Bobovik G. K., Novomlinova L. V., Kopychko A. N.** *Neisseria meningitidis* molecular-and-genetic monitoring on territory of the Republic of Belarus (2006—2010)

Yermolovich M. A. Parvoviral infection in structure of acute exantematous diseases in the Republic of Belarus

Gavrilova I. A., Titov L. P. Resistance of staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa in-hospital isolates to disinfecting agents

Glazkova S. E., Tulin C., Titov L. P., Unemo M. Meningococci genosubtyping in Belarus

Amvrosiyeva T. V., Poklonskaya N. V., Bezruchko A. A., Kishkurno E. P., Kalachik O. V. Viral complications diagnosis after kidney transplantation

Clinical Medicine

Volkova M. N., Yanchenko V. V. Peripheral blood leukocytes and lymphocytes phenotypes in patients suffering from chronic periodontitis

Tretiyak S. I., Rashchinsky S. M., Kozlov V. G., Rashchinskaya N. T., Borovik E. A. Non-anatomic resection of head of pancreas in Frey's operation variants in patients with chronic pancreatitis

Public Health Organization

Metelskaya M. A., Rogov Yu. I. Analysis of prevalence of uterine carcinoma and endometrium hyperplastic processes

Original Investigations

Khrustalev V. V., Barkovsky E. V., Kolodkina V. L., Ignatiyev G. M. Immunogenic sites of diphtheria toxin and their mutability level

Sharing Experience

Mozheiko L. F., Novikova E. V. Ornisol administration in complex therapy for uterine appendages inflammatory diseases

Liskovich V. A., Keda L. N., Pashenko E. N., Ganchar E. P. Efficiency of Dianatal gel application at delivery

Ruzanov D. Yu., Davidovskaya E. I., Baranovskaya T. V. Clinical and pharmaco-economic expediency of Salmeterol/ fluticazone propionate fixed combination administration

Skripova L. V. Parasitic diseases and laboratory diagnosis

Kabanova A. A., Pokhodenko-Chudakova I. O. Effect of Mexibel on clinical immunological variables and intoxication leukocytic index in patients having odontogenic phlegmon in maxillofacial area

Urgent Publications

Soroka N. F., Zybalova T. S. Myocardites management

Talking at Round Table

Out-of-hospital infections

History of Medicine

Abayev Yu. K. Medicine in M. V. Lomonosov's life (to 300th anniversary)



Л. П. ТИТОВ, Т. С. ЕРМАКОВА, А. Э. ПЫЖ, И. В. ШНЫП

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПОСТГРИППОЗНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ВЗРОСЛЫХ В 2009—2011 гг.

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Установить этиологию бактериальных постгриппозных пневмоний, определить антибиотикорезистентность и вирулентность доминирующей микрофлоры.

Материал и методы. С ноября 2009 г. по апрель 2011 г. в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии исследовали 2150 изолятов, выделенных от 1273 пациентов клиник Минска, и 95 образцов аутопсийного материала.

Результаты. Установлены этиологически значимые возбудители внебольничной пневмонии, выявлена их устойчивость к антимикробным препаратам, установлены минимальные ингибирующие концентрации наиболее часто применяемых классов антибиотиков в отношении грамположительных (стафилококки) и грамотрицательных (клебсиеллы) бактерий.

Заключение. Выдвинуты предложения по тактике ведения больных с постгриппозной пневмонией. Предлагается разработать формуляр для врачей с указанием перечня этиологически значимых бактерий и уровней их антибиотикочувствительности, что позволит повысить эффективность эмпирической рациональной антибиотикотерапии на поликлиническом уровне.

Ключевые слова: постгриппозная пневмония, возбудители, антибиотикорезистентность.

Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из самых распространенных и опасных для жизни инфекционных болезней, занимает 4—8-е место в ряду ведущих причин смерти в мире и обуславливает наибольшее число летальных исходов от инфекционной патологии [2—5].

Этиология постгриппозных пневмоний непосредственно связана с микрофлорой индивидуума, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей, состав которой зависит от характера производственной деятельности, окружения человека, возраста, общего состояния здоровья, наличия сопутствующих заболеваний. Немногие микроорганизмы, обладающие повышенной вирулентностью, при попадании в нижние отделы дыхательных путей способны вызывать воспалительную реакцию. По данным ряда авторов, такими возбудителями являются: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и др. [11—28].

В настоящее время во всем мире отмечается интенсивное распространение устойчивых форм возбудителей инфекционных заболеваний к антимикробным препаратам (АМП). Возникновение антимикробной

резистентности является естественным биологическим ответом бактерий на нерациональное использование антибиотиков, что создает селективные условия, способствующие отбору, выживанию и размножению устойчивых штаммов микроорганизмов. По данным российских авторов, у пациентов с ВП, госпитализированных в 29 лечебно-профилактических учреждений 13 городов РФ в 2005—2006 гг., частота предшествовавшей антибактериальной терапии составила в среднем 21,1%, системные антибиотики в стационаре получали 99,8% пациентов [2—10]. Наиболее часто в качестве стартовой монотерапии нетяжелой ВП применяли цефотаксим (28,3%), ампициллин (21,2%) и цефтриаксон (17,3%), при тяжелой ВП — ампициллин (26%), цефотаксим (18,3%) и цефтриаксон (14,8%); комбинации АМП назначали в 15,7% и 33,7% случаев при нетяжелой и тяжелой ВП соответственно. Исследование продемонстрировало высокую вариабельность качества терапии госпитализированных пациентов с ВП. Наибольшие проблемы представляли неадекватная стратегия стартовой антибактериальной терапии при тяжелой ВП, применение нерациональных комбинаций АМП, низкая частота использования ступенчатой антибактериальной терапии.

Возбудители ВП характеризуются повышенной вирулентностью, которая обусловлена наличием и высокой экспрессией генов вирулентности. Инфекции, вызванные резистентными к антибиотикам и более вирулентными штаммами, отличаются длительным течением, требуется госпитализировать пациентов и увеличивается время пребывания в стационаре. При неэффективности препаратов выбора приходится использовать антимикробные средства, которые зачастую более дорогие, менее безопасны и не всегда доступны. Все это повышает прямые и косвенные экономические затраты, а также риск распространения резистентных штаммов в популяции людей [28—42].

Основная цель работы — установление этиологии бактериальных постгриппозных пневмоний, характеристика резистентности и вирулентности доминирующей микрофлоры.

Материал и методы

Исследования проводили в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии с ноября 2009 г. по апрель 2011 г. Материалом служили ткани легких, трахеи при аутопсии пациентов с клиническим или патологоанатомическим диагнозом ВП. Объектом были пациенты обоего пола в возрасте от 25 до 60 лет, обратившиеся по направлению лечащих врачей поликлиник с диагнозом ОРВИ, не находящиеся на стационарном лечении.

Забор клинического материала от больных с респираторной патологией (пробы мокроты, отделяемое полости рта, носа, рото- и носоглотки) проводили в соответствии с установленными правилами [1, 3, 7, 10]. Исследовали на следующие группы бактерий: стрептококки, гемофилы, стафилококки, энтеробактерии, дрожжеподобные грибы. Для выделения аэроб-

ных и факультативно-анаэробных микроорганизмов клинический материал высевали на чашки с желточно-солевым, дезоксихолатным, Эндо агаром, Конгорот агаром, 5% кровяным агаром, шоколадным агаром, агаром МакКонки, энтерококк агаром, агаром Сабуро. Применяли количественный метод с пересчетом количества микроорганизмов на 1 мл материала. Чашки с кровяным и шоколадным агаром инкубировали при 35°C в атмосфере с повышенным содержанием CO₂ (5%). Засеянные чашки с остальными селективными средами инкубировали в аэробных условиях при 37°C в течение 24—48 ч. Идентификацию выделенных культур бактерий проводили на основании морфологических, культуральных и биохимических свойств, отбирали штаммы, титр которых был 10⁶ КОЕ/мл и более.

Исследовано 2150 изолятов, выделенных от 1273 пациентов клиник Минска, и 95 образцов аутопсийного материала.

В работе использовали среды и реактивы российского производства, тест-системы для биохимической идентификации энтеробактерий производства РНПЦ эпидемиологии и микробиологии.

Антибиотикочувствительность идентифицированных микроорганизмов определяли диско-диффузионным методом и методом серийных разведений на Мюллера—Хинтон агаре в соответствии с инструкцией «Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2009).

Верификацию видовой принадлежности выделенных микроорганизмов и подтверждение антибиотикочувствительности проводили на микробиологическом анализаторе «Vitek 2 Compact» («BioMerieux», Франция).

Результаты обрабатывали с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

В ходе исследований 95 образцов аутопсийного материала с подтвержденным диагнозом на наличие вируса гриппа А (H1N1p) бактериальные возбудители выделены у 76 пациентов, тогда как в 19 образцах был идентифицирован вирус гриппа А (H1N1p), а также представители нормальной бактериальной микрофлоры (стрептококки, чувствительные к большинству классов антибиотиков).

Монокультура возбудителей выявлена у 50 (65%) пациентов, в микробных ассоциациях — у 26 (35%) человек; наиболее часто встречалось сочетание *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae* и *Klebsiella pneumoniae*.

Из образцов аутопсийного материала выделены и идентифицированы 165 штаммов этиологически значимых бактерий (табл. 1).

Как следует из представленных данных, преобладающими возбудителями ВП были *E. faecium*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*.

Результаты определения чувствительности/устойчивости к антибиотикам показали, что из 165 изолятов 18 проявили полирезистентность к большинству классов АМП. В отношении *K. pneumoniae* наиболее

эффективными были ко-тримоксазол (40% резистентных штаммов), *A. baumannii* — амикацин (50%), цефтазидим, цефепим (66%), *E. faecium* — тейкопланин (6%), ванкомицин (12%), моксифлоксацин (53% резистентных штаммов).

В ходе исследования образцов клинического материала, взятого от пациентов с постгриппозными ВП (мазки, мокрота и т. д.), выделены и идентифицированы 2150 штаммов этиологически значимых возбудителей (табл. 2).

Наиболее часто в клиническом материале, взятом от больных, выделяли стрептококки и стафилококки, которые в сумме по удельному весу составляли 72,8% от общего числа идентифицированных штаммов. Реже встречались грамотрицательные бактерии (23,1%) и представители семейства *Pasteurellaceae* (2,0%). В клиническом материале, выделенном от пациентов, до 30% случаев выявляли ассоциацию 2 и более микроорганизмов (стафилококк—энтеробактерия, стрептококк—энтеробактерия, стрептококк—стафилококк). Таким образом, на основании полученных данных типичными бактериальными возбудителями внебольничных пневмоний являются представители стрептококков, стафилококков, *H. influenzae*.

Как показали результаты исследований, представители семейств *Staphylococcaceae* и *Enterobacteriaceae* в структуре возбудителей ВП по удельному весу занимают лидирующие позиции, поэтому

Таблица 1
Структура и удельный вес этиологически значимых видов возбудителей ВП, выделенных из образцов аутопсийного материала

Вид микроорганизма	Количество штаммов	Удельный вес, %
<i>Enterococcus faecium</i>	39	23,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	17,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	13,3
<i>Escherichia coli</i>	21	12,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9	5,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	5,5
<i>Candida albicans</i>	9	5,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	9	5,5
<i>Neisseria spp.</i>	6	3,6
<i>Pantoea dispersa</i>	4	2,4
<i>Serratia ssp.</i>	4	2,4
Другие	4	2,4

Таблица 2
Структура и удельный вес основных видов бактерий, выделенных от пациентов с внебольничной пневмонией

Микроорганизмы	Количество штаммов	Удельный вес, %
Семейство <i>Streptococcaceae</i>	715	33,3
Семейство <i>Staphylococcaceae</i>	850	39,5
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	399	18,6
Семейство <i>Pseudomonadaceae</i>	97	4,5
Семейство <i>Pasteurellaceae</i> (<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Actinobacillus hominis</i>)	44	2,0
Другие	45	2,1

6 Проблемы эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней

представляло интерес выявить их устойчивость к антимикробным препаратам. Были определены уровни резистентности МИК₅₀ и МИК₉₀ и breakpoints S/(I+R) у популяции золотистых стафилококков — потенциальных МРСА и клебсиелл — потенциальных носителей β-лактамаз расширенного спектра.

Чувствительность *S. aureus* определяли в отношении следующих АМП: бензилпенициллин, цiproфлоксацин, клиндамицин, эритромицин, фузидин, левофлоксацин, линезолид, моксифлоксацин, оксациллин, рифампицин, тетрациклин, ко-тримоксазол, гентамицин, ванкомицин, тейкопланин (табл. 3).

На рис. 1 представлены результаты исследования чувствительности/резистентности стафилококков к антибиотикам.

Изоляты *S. aureus*, выделенные от больных с ВП, характеризовались 100%-й чувствительностью к фузидину, линезолиду, ко-тримоксазолу, ванкомицину и тейкопланину.

С другой стороны, их устойчивость к бензилпенициллину приближалась к 90%, для эритромицина, оксациллина и гентамицина она составляла 40—50%, к тетрациклину и клиндамицину — 28%, рифампицину — 22%. Среди фторхинолонов самой высокой антистафилококковой активностью обладает моксифлоксацин — только 5% штаммов проявили к нему устойчивость. Резистентность к цiproфлоксацину отмечалась у 28% изолятов, к левофлоксацину умеренно устойчивыми были 15% и устойчивыми — 12% штаммов *S. aureus*.

Чувствительность/резистентность *K. pneumoniae* тестировали к следующим АМП: амикацин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин, цефазолин, цефепим, цефотаксим, цефуроксим, цiproфлоксацин, гентамицин, левофлоксацин, меропенем, имипенем, нитрофурантоин, тетрациклин, ко-тримоксазол. Как следует из представленных в табл. 4 и на рис. 2 данных, высокой природной активностью в отношении этих возбудителей обладают карбапенемы (меропенем, имипенем) — резистентные изоляты не превышают 10%.

Установлено, что 80—85% клебсиелл проявляли резистентность к цефалоспорином, к аминогликозидам (амикацин, гентамицин и др.) — 50—70%, к фторхинолонам (цiproфлоксацин, левофлоксацин) — 55—75% изолятов.

Полученные результаты показывают, что в современной клинической практике «селекция» антибиотикорезистентных микроорганизмов может происходить не только на фоне применения АМП. Вероятно, распространение множественной устойчивости среди внебольничных штаммов микроорганизмов является лишь вопросом времени. Следовательно, эффективность современных антимикробных средств во многом зависит от их разумного применения.

Таким образом, исследован видовой состав микрофлоры у 1273 пациентов с постгриппозной пневмонией внебольничного происхождения. Были выделены и идентифицированы 2150 этиологически значимых штаммов (важную роль играют *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, коагулазонегативные стафилококки, грамотрицательные бактерии и др.). Выявлена их устойчивость к антимикробным средствам. Препаратами выбора для грамположительной микрофлоры могут быть ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины III—V поколений (цефтриаксон, цефтазидим, цефотаксим, цефепим), линкозамиды, ванкомицин. Высокой природной активностью в отношении грамотрицательных бактерий обладают ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины III—IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны.

Изучены 95 образцов аутопсийного материала, взятого у больных пневмонией, обусловленной высокопатогенным вирусом гриппа H1N1p. Бактериальные возбудители выделены у 76 пациентов: монокультура представлена в 65% случаев, микробные ассоциации — в 35%. Среди выделенных и идентифицированных 165 этиологически значимых штаммов преобладали *E. faecium* (23,6%), *K. pneumoniae* (17,5%), *S. aureus* (13,3%), *E. coli* (12,7%); в 5,5% случаев возбудителями внебольничной пневмонии были *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *H. influenzae*,

Таблица 3

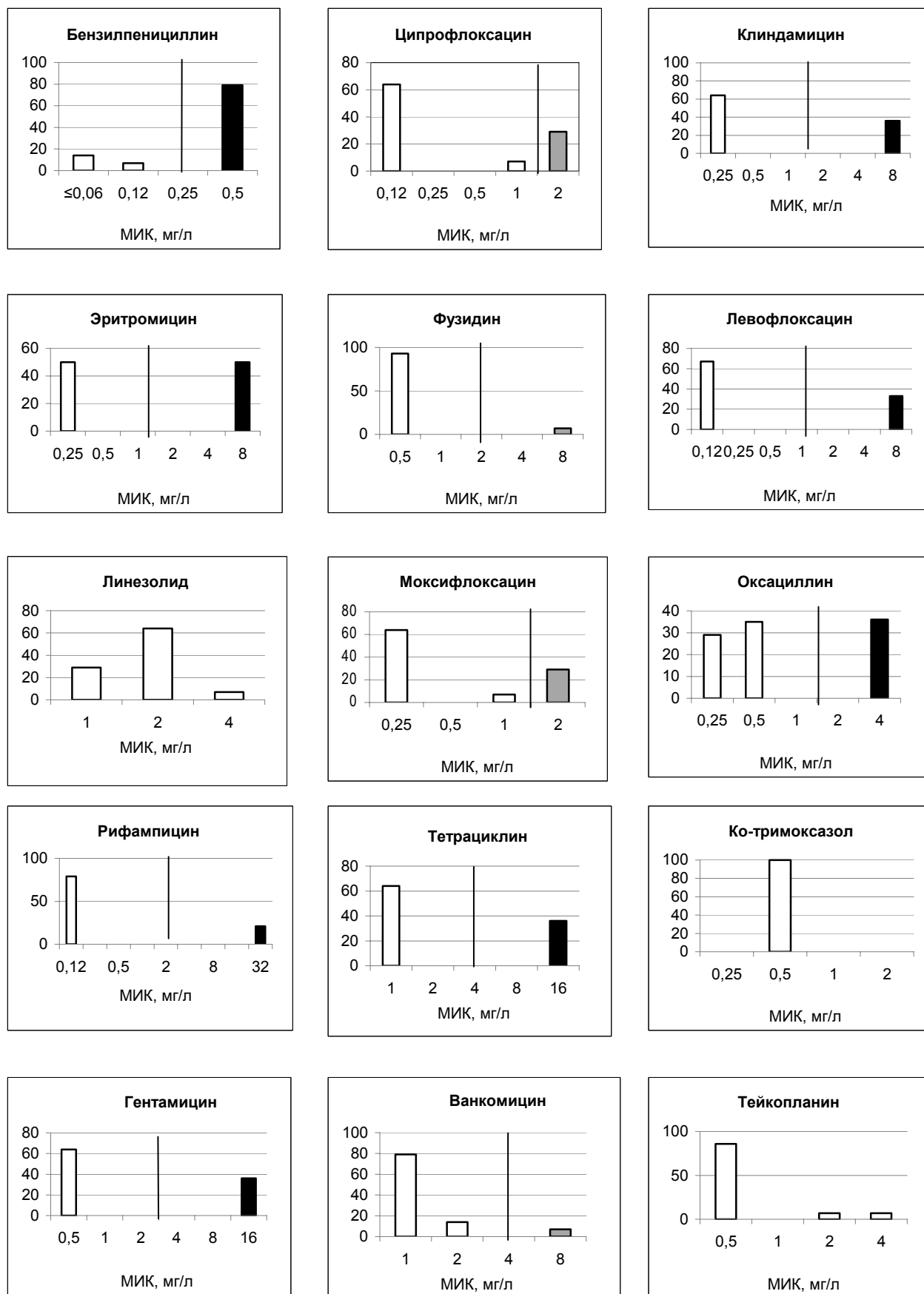
Резистентность *Staphylococcus aureus* к антибиотикам

Антимикробный препарат	Количество штаммов	Breakpoints S/(I+R)
Бензилпенициллин	14	≤0,12/>0,5
Цiproфлоксацин	14	≤1/>2
Клиндамицин	14	≤0,25/>8
Эритромицин	14	≤0,25/>8
Фузидин	14	≤0,5/>8
Левофлоксацин	3	≤0,12/>8
Линезолид	14	—
Моксифлоксацин	14	≤1/>2
Оксациллин	14	≤0,5/>4
Рифампицин	14	≤0,12/>32
Тетрациклин	14	≤1/>16
Ко-тримоксазол	14	—
Гентамицин	14	≤0,5/>16
Ванкомицин	14	≤2/>8
Тейкопланин	14	—

Таблица 4

Резистентность *Klebsiella pneumoniae* к антибиотикам

Антимикробный препарат	Количество штаммов	Breakpoints S/(I+R)
Амикацин	37	≤16/>64
Амоксициллин/клавуланат	37	≤8/>16
Ампициллин	45	—
Цефазолин	29	≤4/>64
Цефепим	45	≤8/>16
Цефотаксим	45	≤8/>64
Цефуроксим	24	≤4/>64
Цiproфлоксацин	45	≤0,25/>2
Гентамицин	45	≤1/>8
Левофлоксацин	8	≤2/>4
Меропенем	24	≤4/>16
Имипенем	29	≤4/>16
Нитрофурантоин	37	≤32/>64
Тетрациклин	29	≤4/>8
Ко-тримоксазол	45	≤1/>16

Рис. 1. Антибиотикочувствительность *S. aureus*:

■ — устойчивые; □ — чувствительные; ▒ — умеренно устойчивые

8 Проблемы эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней

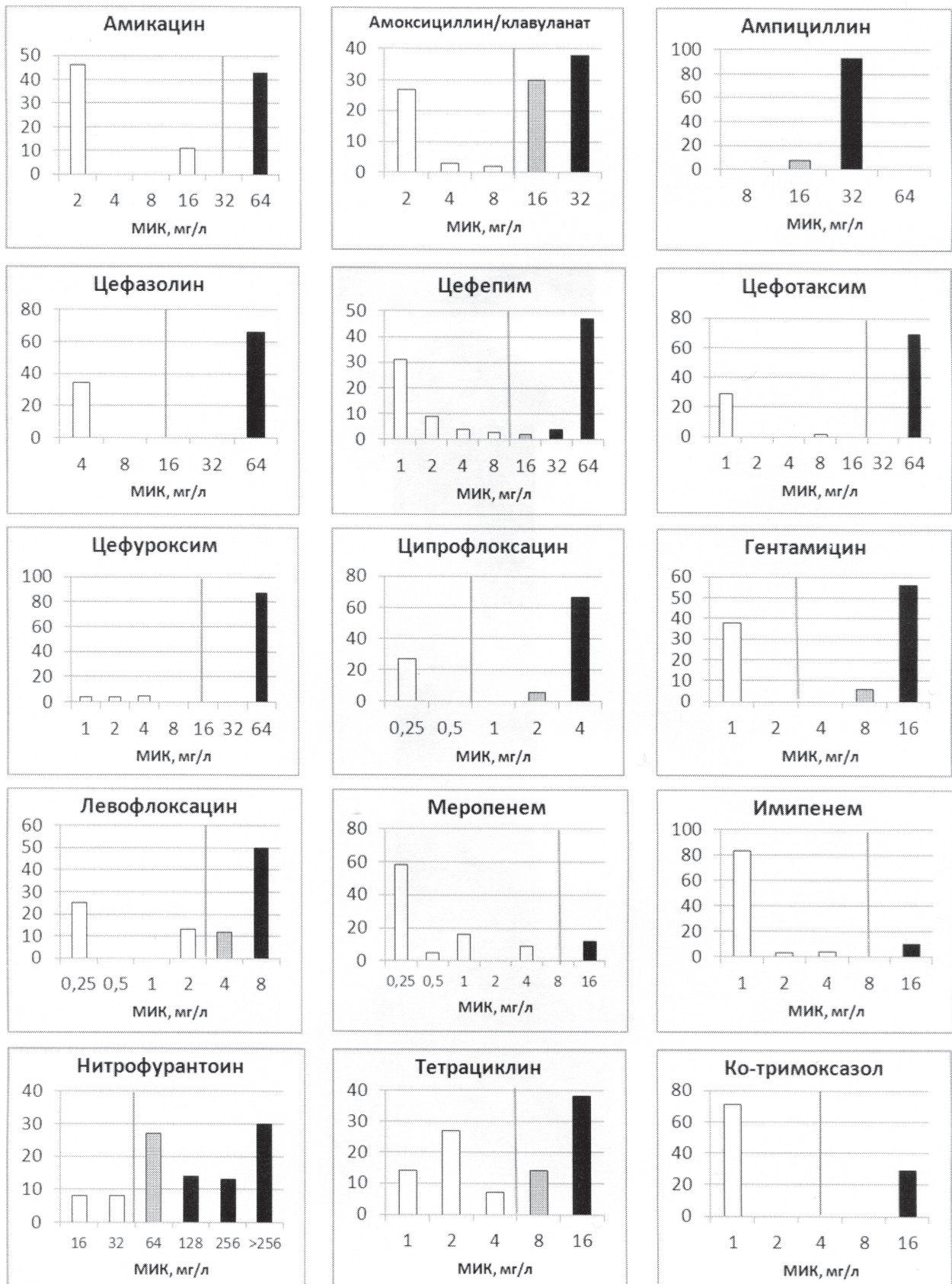


Рис. 2. Антибиотикочувствительность *K. pneumoniae*:
 ■ — устойчивые; □ — чувствительные; ▒ — умеренно устойчивые

в 3,6% — *Neisseria spp.*, в 2,4% — *Pantoea dispersa*, *Serratia ssp.*

Анализ результатов исследований позволил выдвинуть следующие предложения.

- Постоянно проводить забор материала у больных с целью установления этиологии пневмонии и антибиоточувствительности доминирующих возбудителей.

- При разработке тактики антибиотикотерапии использовать протоколы лечения больных с резистентными формами возбудителей пневмонии на основе данных антибиотикограмм.

- Применять ступенчатую антибактериальную терапию с учетом клинического состояния пациента в соответствии с нормативными документами; своевременно осуществлять замену неэффективных антибактериальных препаратов.

- Проводить противоинфекционные мероприятия, предупреждающие распространение внутрибольничных полирезистентных микроорганизмов.

- Результаты определения чувствительности/резистентности выделенных культур бактерий анализировать по каждому стационару. На этой основе разработать формуляр для врачей с указанием перечня этиологически значимых бактерий и их уровней чувствительности к применяемым препаратам для повседневного использования.

Полученные данные помогут врачам поликлинического звена повысить эффективность эмпирической рациональной антибиотикотерапии, сократить частоту применения неэффективных антибактериальных препаратов, что будет способствовать снижению распространения множественно устойчивых бактерий среди населения.

Авторы выражают благодарность сотрудникам группы гриппа и гриппоподобных заболеваний и канд. мед. наук Н. В. Грибковой за предоставленные данные по идентификации вируса гриппа и образцы аутопсийного материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Страчунский Л. С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике.— М., 2006.
2. Козлов Р. С., Сивая О. В., Шпынев К. В. и др. // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия.— 2006.— № 8.— С. 33—47.
3. Синопальников А. И. // Рус. мед. журн.— 2002.— Т. 10, № 23.— С. 1080—1085.
4. Иммунология инфекционного процесса / Под ред. В. И. Покровского, С. И. Гордиенко, В. И. Литвинова.— М., 1993.
5. Козлов С. Н., Рачина С. А. // *Consilium Medicum*.— 2003.— Т. 5, № 4.— С. 197—204.
6. Лобзин Ю. В., Козлов В. К., Журкин А. Т. и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология.— 2001.— № 1.— С. 19—35.
7. Навашин С. М., Чучалин А. Г., Белоусов Ю. Б. и др. // Клинич. фармакологич. терапия.— 1999.— Т. 1, № 8.— С. 41—50.
8. Новиков Ю. К. // Рус. мед. журн.— 2002.— Т. 10, № 20.— С. 915—918.
9. Нонинов В. Е. // *Consilium Medicum*.— 2001.— Т. 3, № 12.— С. 569—574.
10. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия.— 2010.— Т. 12, № 3.— С. 186—225.
11. Чучалин А. Г., Цой А. Н., Архипов В. В. // *Consilium Medicum*.— 2001.— Т. 4, № 12.— С. 175—196.
12. Справочник по иммунотерапии для практического врача / Под ред. А. С. Симбирцева.— СПб., 2002.
13. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология.— М., 2000.
14. Хамитов Р. Ф., Пальмова Л. Ю. *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* инфекции в пульмонологии: Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения.— Казань, 2001.
15. Шумская И. Ю., Ловачева О. В. // Проблемы туберкулеза.— 2002.— № 10.— С. 36—40.
16. Ballin B. J. et al. // *Med. Microbial Immunol.*— 1998.— № 187.— P. 23—42.
17. Couch R. B., Cate T. R., Chanock K. M. // *J.A.M.A.*— 1964.— Vol. 187.— P. 442—447.
18. Crayston J. T. et al. // *Int. J. Syst. Bacteriol.*— 1989.— № 39.— P. 88—90.
19. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study in Community-acquired Pneumonia (ESOCAP) Committee // *Eur. Resp. J.*— 1998.— № 11.— P. 986—991.
20. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2001.— Vol. 163, № 7.— P. 1730—1754.
21. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. // *Eur. Resp. J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 1138—1180.
22. Macfarlane J. An overview of community-acquired pneumonia with lessons learned from the British Thoracic Society Study // *Semin. Respir. Infect.*— 1994.— Vol. 9.— P. 153—165.
23. Guest J. F., Morris A. // *Eur. Resp. J.*— 1997.— Vol. 10.— P. 1530—1534.
24. Rapp R. P. // *Ann. Pharmacother.*— 1998.— Vol. 32, № 7—8.— P. 785—793.
25. Vergis E. N., Indorf A., File M. M., et al. // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 160, № 9.— P. 1294—1300.
26. Plouffe J., Schwartz O. B., Kolokathis A., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2000.— Vol. 44, № 7.— P. 1796—1802.
27. Ramirez J. A. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1995.— Vol. 22.— P. 219—223.
28. Murray P. R., Washington J. A. // *Mayo Clin. Proc.*— 1975.— Vol. 50.— P. 339—344.
29. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eleventh informational supplement.— 2005.— Vol. 21, № 1.
30. Европейское руководство по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств.— Смоленск, 1993.
31. Зубков М. Н., Самойленко В. А., Гуеуццдзе Е. Н., Чучалин А. Г. // Пульмонология.— 2001.— № 3.— С. 38—41.
32. Руководство по инфекционному контролю в стационаре / Под ред. Р. Венцлер, Т. Бревер, Ж-П. Бутцлер.— 2003.— С. 44—70.
33. Горбунов В. А., Титов Л. П., Ермакова Т. С., Блыга Е. Г. // Материалы науч.-практ. конф. «75 лет санитарно-эпидемиологической службы».— Минск, 2001.— С. 372—377.
34. Ермакова Т. С., Горбунов В. А., Титов Л. П. // Проблемы бактериологии и иммунологии.— Минск, 2005.— С. 74—77.
35. Luke O. R., Foulds G., Cohen S. F., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1996.— Vol. 40, № 11.— P. 2577—2581.
36. Garey K. W., Amsden G. W. // *Ann. Pharmacother.*— 1999.— Vol. 33, № 2.— P. 218—228.
37. Luke O. R., Foulds G. // *Ann. Pharmacother.*— 1997.— Vol. 31, № 9.— P. 965—969.
38. Dudas V., Hopefl A., Jacobs R., et al. // *Ann. Pharmacother.*— 2000.— Vol. 34.— P. 446—452.
39. Houck P. M., MacLehose R. F., Niederman M. S., et al. // *Chest.*— 2001.— Vol. 119.— P. 1420—1426.
40. Brown R. B., Iannini P., Gross P., et al. // *Chest.*— 2003.— Vol. 123.— P. 1503—1511.
41. Paladino J. A., Gudgel L. O., Forrest A., et al. // *Chest.*— 2002.— Vol. 122, № 4.— P. 1271—1279.

42. Kuzman, Dakovic-Rode O., Oremus M., et al. // *Chemotherapy*.— 2005.— Vol. 17, № 6.— P. 363—342.

Поступила 19.07.11.

RESISTANCE TO ANTIBIOTICS OF MAIN PATHOGENIC AGENTS CAUSED ADULTS POST-INFLUENZA PNEUMONIA IN 2009 — 2011

L. P. Titov, T. S. Yermakova, A. E. Pyzh, I. V. Shnyy

Objective. To determine the bacterial post-influenza pneumonia etiology, the dominating microorganisms resistance to antibiotics and virulence.

Materials and methods. From November 2009 till April 2011 twenty one hundred fifty isolates from 1273 patients treated at Minsk hospitals and ninety five autopsy samples were studied at the RSPC for Epidemiology and Microbiology.

Results. The etiologically significant pathogenic agents causing post-influenza pneumonia were determined, their resistance to anti-microbial

drugs was revealed, the minimal inhibiting concentrations were determined for the most frequently prescribed classes of antibiotics in relation to gram positive (*Staphylococci*) and gram negative (*Klebsiella*) bacteria.

Conclusion. Some ideas concerning the tactics of managing patients with post-influenza pneumonia were offered. It was proposed to develop a form for physicians with a list of etiologically significant bacteria and their levels of sensitivity to antibiotics as it would favor increasing the empiric rational antibiotic therapy efficiency at the polyclinic level.

Key words: post-influenza pneumonia, pathogenic agents, resistance to antibiotics.

Адрес для корреспонденции:

Титов Леонид Петрович.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 237-69-98.

С. Э. ГЛАЗКОВА, Е. С. НОСОВА, Т. Н. БАКАЕВА,
Ф. А. ЛЕБЕДЕВ, Л. П. ТИТОВ, Н. Н. ЛЕВШИНА,
Р. А. СТРОГАНОВА, Н. Л. КЛЮЙКО, А. В. ЛАЗАРЕВ,
А. П. СМАЛЬ, С. Ю. СУДАК, Г. К. БОБОВИК,
Л. В. НОВОМЛИНОВА, А. Н. КОПЫЧКО

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ
МОНИТОРИНГ *NEISSERIA MENINGITIDIS*
НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ
БЕЛАРУСЬ (2006—2010 гг.)**

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь, Минский городской
центр гигиены и эпидемиологии, Городская детская
инфекционная клиническая больница Минска,
Брестский областной центр гигиены и эпидемиологии,
Гродненский областной центр гигиены и эпидемиологии,
Могилевский областной центр гигиены и эпидемиологии

Цель исследования. Провести молекулярно-биологический мониторинг и типирование *Neisseria meningitidis*, циркулирующих на территории республики.

Материал и методы. Изучено 444 штамма *N. meningitidis*, выделенных в различных регионах страны в 2006—2010 гг.

Результаты. Установлено, что среди исследованных штаммов менингококка, выделенные от больных, составили 12,2±1,6%, от контактных лиц — 44,6±2,4%, от здоровых носителей — 43,2±2,4%. По данным ПЦР, к серогруппе А отнеслились 16,4% исследованных штаммов, В — 45,7%, С — 20,1%, 29E — 1,1%, Y — 0,7%, Z — 0,2%, нетипируемые формы составили 15,8%. Из поступивших 40 полиагглютинабельных штаммов методом ПЦР определены серогруппы в 60% случаев (n=24).

Заключение. В Беларуси создана система биологического и молекулярно-генетического мониторинга за популяцией менингококков, циркулирующих среди населения (в популяции *N. meningitidis* преобладает серогруппа В). Основной группой риска при менингококковой инфекции являются дети до 14 лет. Целесообразно использовать молекулярно-генетические методы серотипирования, что позволяет с помощью ПЦР-диагностики определить принадлежность

к серологическим группам более половины выделенных полиагглютинабельных штаммов.

Ключевые слова: мониторинг, менингококковая инфекция, серологическая группа.

Менингококковая инфекция (МИ) является значимой проблемой практического здравоохранения вследствие способности вызывать массовые вспышки, характеризуется выраженной тяжестью течения, высоким уровнем смертности, сложностью диагностики [1]. Возбудитель МИ — *Neisseria meningitidis* — грам-отрицательные диплококки размером 6—8 мкм, обладающие высокой вирулентностью и вызывающие у человека системную гнойно-воспалительную инфекцию, осложняющуюся поражением центральной нервной системы — менингитом [2].

Снаружи клетки менингококка покрыты капсулой — студенистой оболочкой, состоящей из высокомолекулярных полисахаридов, биологическое значение которой — защита бактерий от фагоцитоза. Однако не все штаммы генетически способны вырабатывать капсулы (как правило, образуются они преимущественно при неблагоприятных условиях, то есть при попадании во внутреннюю среду организма, где реална опасность встречи с фагоцитами). На основании неоднородности капсул штаммы менингококка делят на серологические группы А, В, С, Y, W-135 и др. [3].

Для здравоохранения Беларуси МИ является одной из главных среди бактериальных нейроинфекций. Актуальность данной проблемы для медицинской науки и практики определяется тем, что заболеваемость МИ в стране в последние годы остается еще достаточно высокой — в 2007 г. она составляла 2,2 случая на 100 тыс. населения, в 2008 г. — значительно снизилась до 1,6, в 2009 г. показатель снова увеличился до 2,2 [1, 4]. Около 80% заболевших являются дети и подростки [1].

В большинстве лабораторий этиологический диагноз менингита подтверждают бактериоскопическим и бактериологическим методами. Ранняя антибиотико-

терапия клинически диагностированного менингита затрудняет выделение возбудителей, в связи с чем доля расшифрованных случаев заболевания значительно снижается.

Альтернативным подходом к определению этиологии менингита является использование молекулярно-биологических методов [5, 6]. Применение ПЦР для диагностики менингита значительно повышает число подтвержденных случаев гнойных бактериальных менингитов [7, 8]. ПЦР является наиболее чувствительным и специфичным из существующих экспресс-методов детекции возбудителей в биологическом материале: достаточно несколько молекул ДНК в образце, чтобы обнаружить большинство известных микроорганизмов, в том числе некультивируемых. Таким образом, использование молекулярно-биологических методов диагностики менингита и типирования в эпидемиологических целях является незаменимым в системе надзора за инфекцией.

Целью работы является проведение молекулярно-биологического мониторинга и типирования *N. meningitidis*, циркулирующих среди населения республики.

Материал и методы

Исследовано 444 изолята *N. meningitidis*, выделенных от больных, контактных лиц и бактерионосителей в 2006—2010 гг. в разных регионах страны.

Больные, от которых выделяли культуры *N. meningitidis*, имели клинически подтвержденный менингококковый менингит. У них проведен забор крови и/или спинномозговой жидкости. Культуры, выделенные от контактных лиц и бактерионосителей, были получены с помощью мазков из носоглотки. Культуры изолятов с сопроводительными документами (информация о культуре, методах проведенных исследований и полученных результатах) из региональных лабораторий поступали в лабораторию клинической и экспериментальной микробиологии РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (РНПЦЭМ).

Посев материала проводили на плотную питательную среду, приготовленную на основе GC агар с добавлением 2% раствора гемоглобина, коммерческого фактора роста «IsoVitaleX» («Becton Dickenson») до финальной концентрации 1% V-C-N ингибитора (ванкомицин, колистин, нистатин, подавляющие рост грамположительных кокков, грамотрицательной флоры и сапрофитных видов *Neisseria*) [8]. Чашки инкубировали 24 ч при 37°C, 5% CO₂.

Для повторной бактериологической идентификации культур использовали дифференциально-диагностические тест-системы — энтеро-стрип «API NH» («BioMerieux», Франция), а также бактериальный автоматический анализатор «Vitek 2» («BioMerieux», Франция) согласно инструкции производителя.

Экстракцию ДНК проводили с помощью коммерческих наборов «ДНК-сорб-В» («АмплиСенс», Россия), «ДНК-экспресс» («Литех», Россия) согласно прилагаемым инструкциям производителя. Пробы ДНК хранили при температуре -20°C до проведения исследований.

Для дифференциальной амплификации специфичных последовательностей ДНК возбудителей гнойных менингитов (бактерии *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*) использовали коммерческий набор «*Neisseria spp.*, *Haemophilus spp.*, *Streptococcus spp.*—EPh» («АмплиСенс», Россия) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Амплифицировали специфичный продукт у *N. meningitidis* — 341 п. н., *H. influenzae* — 516 п. н., *S. pneumoniae* — 792 п. н. Для ПЦР использовали следующие режимы: 95°C — 5 мин, 95°C — 20 с, 67°C — 20 с, 72°C — 40 с — всего 40 циклов, 72°C — 1 мин. Реакцию проводили с постановкой отрицательных и положительных контрольных образцов, прилагаемых к набору.

Результаты амплификации анализировали с помощью гель-электрофореза в соответствии со стандартными методиками. После окончания электрофореза гель переносили на стекло трансиллюминатора и просматривали в ультрафиолетовом свете. Результаты ПЦР учитывали с положительным контрольным образцом, при этом отрицательный контрольный образец был отрицательным.

Принадлежность штаммов менингококков к серологическим группам определяли методом ПЦР с использованием коммерческого набора «*Neisseria meningitidis* A, B, C — EPh вариант 50R» («АмплиСенс», Россия) согласно инструкции производителя. Для амплификации специфичных последовательностей генов, специфичных серогруппам A, B, C *N. meningitidis* (349 п. н., 539 п. н., 209 п. н. соответственно), ПЦР осуществляли в следующих режимах: 95°C — 2 мин, 95°C — 10 с, 60°C — 10 с, 72°C — 10 с — всего 40 циклов, 72°C — 1 мин. Реакцию проводили с постановкой отрицательных и положительных контрольных образцов, прилагаемых к набору. Результаты амплификации анализировали с помощью гель-электрофореза в соответствии со стандартными методиками.

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета программ STATISTICA и Excel.

Результаты и обсуждение

Все культуры менингококков, поступившие в РНПЦЭМ, были определены как *N. meningitidis*.

Из Брестской области проанализировано 73 штамма (от больных — 20, от контактных — 35, от носителей — 18), из Гродненской — 2 (от контактных — 1, от носителей — 1), из Гомельской — 22 штамма (от контактных — 12, от носителей — 10), из Минской области и Минска — 324 (от больных — 28, от контактных — 134, от носителей — 162), из Могилевской области — 23 (от больных — 6, от контактных — 16, от носителей — 1).

Установлено, что среди исследованных штаммов менингококки, выделенные от больных, составили 12,2±1,6% (n=54), от контактных лиц — 44,6±2,4% (n=198), от здоровых носителей — 43,2±2,4% (n=192).

Преобладали штаммы, выделенные от взрослых, — 60% (n=302). Распределение штаммов среди детей (n=142) по возрастной структуре выглядело следующим образом: 0—2 года — 17,6%, 3—6 лет — 30,3%, 7—14 лет — 52,1%.

12 Проблемы эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней

Анализ данных показал, что к серогруппе А относились 16,4% (n=73) штаммов, В — 45,7% (n=203), к серогруппе С — 20,1% (n=89), 29Е — 1,1% (n=5), Y — 0,7% (n=3), Z — 0,2% (n=1), нетипируемыми оказались 15,8% (n=70) (рис. 1).

Среди всех исследованных штаммов доминировали менингококки серогруппы В, которые лидировали во всех группах обследованных. Менингококки серогруппы А преобладали у контактных лиц — 23,2% (n=46), у носителей были выявлены в 12% (n=23) слу-

чаев, от больных — в 7,4% (n=4). Штаммы серогруппы С наиболее часто выделяли от контактных лиц и бактерионосителей (18,7% и 22,9% соответственно), тогда как у больных они были выявлены в 8 (14,8%) случаях.

Следует также отметить значительное количество нетипируемых форм менингококков. Так, от больных было выделено наименьшее их число (n=4), от контактных лиц — 31 (15,7%) штамм, от бактерионосителей — 35 (18,2%).

Из поступивших 40 полиагглютинабельных штаммов методом ПЦР определены серогруппы в 60% (n=24) случаев, что позволяет говорить о целесообразности использования молекулярно-генетических методов серотипирования. Среди всех исследованных изолятов серогруппа А определена в 49 (31,27%) случаях, В — в 55 (35%), С — в 31 (19,7%), 29Е — в 6 (3,8%) случаях, нетипируемые формы менингококков — в 16 (10,2%).

От больных менингитом исследовано 54 культуры *N. meningitidis*. Из них 17 (31,5%) составили менингококки, выделенные от взрослых, 37 (68,5%) — от детей до 14 лет (0—2 года — 62,2% штаммов, 3—6 лет — 24,3%, 7—14 лет — 13,5%). Таким образом, основной группой риска при менингококковой инфекции являются дети, особенно в возрасте до 2 лет.

Выявлено, что у больных наиболее часто встречались менингококки серогруппы В — 70,4%, штаммы серогруппы С составили 14,8%, серогруппы А и нетипируемые варианты — по 7,4% (табл. 1).

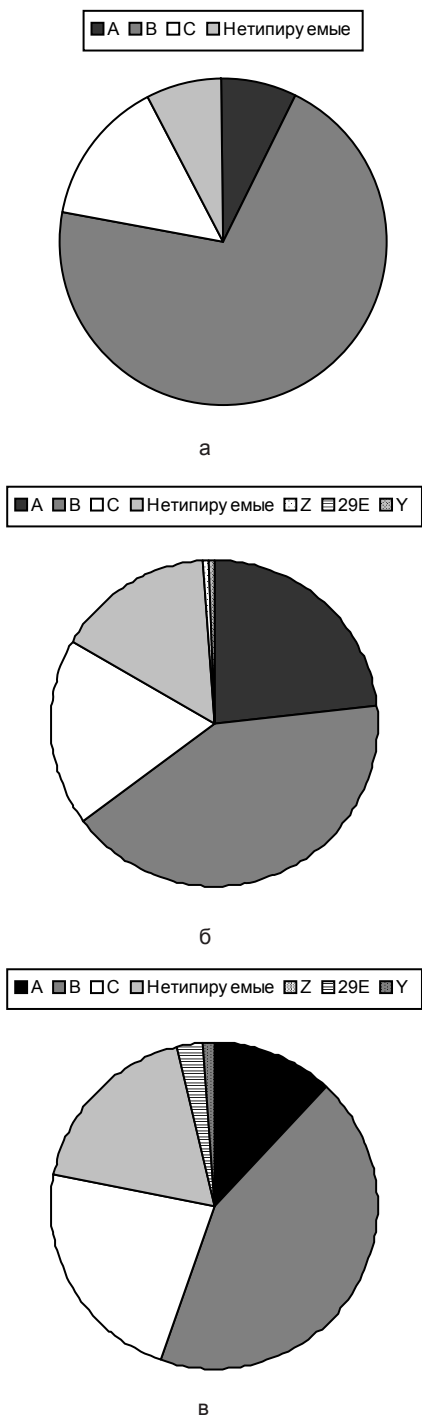


Рис. 1. Распределение штаммов по серологическим группам менингококков, выделенных от больных (а), контактных лиц (б) и бактерионосителей (в)

Таблица 1
Распределение менингококков по серогруппам в зависимости от возраста больных (n=54)

Пациенты	Серо-группа А	Серо-группа В	Серо-группа С	Нетипи-руемые формы
Взрослые	1	13	2	1
Дети:	3	25	6	3
0—2 года	2	16	3	2
3—6 лет	1	5	2	1
7—14 лет	0	4	1	0

Менингококки серогруппы В наиболее часто регистрировали как у детей (в 43% случаев в возрастной группе 0—2 года), так и у взрослых (76%). Важно отметить, что среди больных МИ также выделяли нетипируемые формы, хоть и в небольшом количестве (7%).

От контактных лиц было исследовано 198 культур менингококков. Наибольшую часть составили штаммы, выделенные от взрослых, — 71,2% (n=141). От детей в возрасте 0—2 года исследовано 2 изолята, 3—6 лет — 22, 7—14 лет — 33.

При анализе распределения менингококков по серологическим группам (табл. 2) выявлено, что в исследуемой выборке доминировали штаммы серогруппы В — 41,4%. Менингококки серогруппы А составили 23,2%, С — 18,7%, нетипируемые варианты — 15,7%, серогруппы Z и Y были представлены 1 штаммом.

В целом популяцию менингококков, выделенных от контактных лиц, можно охарактеризовать как гетерогенную (представлена шестью группами).

Таблица 2

Распределение менингококков по серологическим группам в зависимости от возраста контактных лиц (n=198)

Пациенты	Серогруппа А	Серогруппа В	Серогруппа С	Нетипируемые формы	Серогруппа Z	Серогруппа Y
Взрослые	30	71	21	17	1	1
Дети:	16	11	16	14	0	0
0—2 года	1	0	1	0	0	0
3—6 лет	7	4	7	4	0	0
7—14 лет	8	7	8	10	0	0

От здоровых бактерионосителей исследовано 192 культуры менингококков. Наибольшую часть составили штаммы, выделенные от взрослых, — 75% (n=144). От детей в возрасте 3—6 лет — 12 (25%) штаммов, 7—14 лет — 36 (75%).

Было выявлено, что доминировали менингококки серологической группы В — 43,2%, штаммы серогруппы С составили 22,9%, нетипируемые формы — 18,2%, А — 12%, 29Е и Y обнаружены в 2,6% и 1% случаев соответственно (табл. 3).

Как следует из данных табл. 3, популяция менингококков от носителей гетерогенна и представлена шестью серогруппами: А, В, С, Y, 29Е и нетипируемые формы.

В ходе анализа распределения серогрупп менингококков по областям было выяснено, что серогруппа В доминирует в Брестской (43,8%), Гродненской (100%), Минской (47%) и Могилевской (60,9%) областях (рис. 2). Средний показатель распространения менингококков серогруппы В по стране составил 45,7%.

По количеству изолятов серогруппа С доминировала в Гомельской области (63,6%), но также зафик-

сирован высокий уровень в Брестской (24,7%) и Могилевской (34,8%) областях (среднее значение по стране — 20,1%). Менингококки серогруппы А выделяли только в 2 регионах — Гомельской (4,5%) и Минской (22,2%) областях, со средним значением по стране 16,4%.

Частота распространения нетипируемых форм менингококков достоверно выше в Брестской области (21,9%), в Гомельской и Минской областях зарегистрированы 18,2% и 15,1% случаев соответственно. Средний показатель по стране составил 15,8%.

Менингококки других групп встречались реже: штаммы серологической группы 29Е выделялись в 1,1% (средний показатель по стране) в Брестской области, Y — в Минской и Могилевской, Z — в Минской.

Полученные в ходе исследования данные о серо- и генотипической структуре циркулирующих на территории республики менингококков показали, что доминирующими в популяции серогруппами являются А, В и С. Показатель распространенности штаммов серогруппы В был наибольший у всех обследованных: выделенных от больных — 70,4%, контактных лиц — 41,4% и бактерионосителей — 43,2%. Интересно отметить, что в России в 2007 г. доля менингококков серогруппы В, спровоцировавших инвазивную МИ, составляла 24,1%, тогда как основную массу заболеваний вызвали штаммы серогруппы А (36,1%) [9].

От контактных лиц довольно часто выделяли не только менингококки серогруппы В, но А и С. Так, по данным К. О. Миронова и соавт., при исследовании близкого контактных с больными в 20 очагах МИ преобладали менингококки серогруппы А [10].

При анализе распространенности менингококков по серологическим группам от бактерионосителей наиболее часто выделяли менингококки серогрупп В — 43,2%, С — 22,9% и нетипируемых форм — 18,2%. Однако распределение по серогруппам менингококков, выделенных от бактерионосителей, отличался в отечественном и ряде других зарубежных исследо-

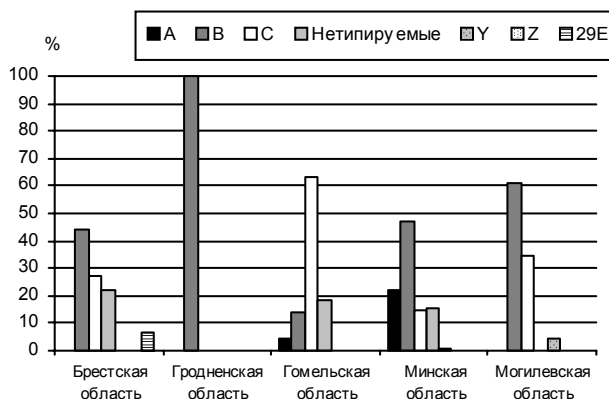


Рис. 2. Распределение менингококков по областям

Таблица 3

Распределение менингококков по серологическим группам в зависимости от возраста бактерионосителей (n=192)

Пациенты	Серогруппа А	Серогруппа В	Серогруппа С	Нетипируемые формы	Серогруппа 29Е	Серогруппа Y
Взрослые	20	69	21	27	5	2
Дети:	3	14	23	8	0	0
0—2 года	0	0	0	0	0	0
3—6 лет	1	0	10	1	0	0
7—14 лет	2	14	13	7	0	0

ваний. Так, в Беларуси в 2005—2006 гг. наблюдалось значительное увеличение числа бактерионосителей менингококка серогруппы С по сравнению с таковым серогруппы В (75,9% и 24,1% соответственно) [3]. В России в 2007 г. в структуре распределения менингококков по серологическим группам от бактерионосителей преобладали штаммы серогруппы А и нетипируемые формы (37,7% и 22,8% соответственно), серогруппы В были выявлены только в 14,9% случаев [9]. По данным Е. И. Ефимова, при анализе носительства менингококков в различных коллективах и возникающих форм МИ замечена связь показателей заболеваемости с носительством штаммов серогруппы А и полиагглютинабельных вариантов (чаще нетипируемые формы) [11].

Полученные в ходе молекулярно-биологического мониторинга данные имеют важное значение для планирования противоэпидемических мероприятий: проведения профилактики здорового носительства менингококков, санации контактных лиц, вакцинации противоменингококковыми вакцинами, осуществления дальнейшего бактериального и молекулярно-генетического мониторинга за популяцией *N. meningitidis*. Важной задачей эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией являются классификация, своевременное выявление и отслеживание эпидемически значимых штаммов *N. meningitidis*. Полный и всесторонний микробиологический мониторинг подразумевает генетическую и антигенную характеристику популяции менингококков, циркулирующих на определенной территории, обобщение и сопоставление данных, полученных в разных лабораториях.

Выводы

1. В Беларуси создана система биологического и молекулярно-генетического мониторинга за популяцией *N. meningitidis*. Основной группой риска при менингококковой инфекции являются дети до 14 лет (наибольшее число менингококков выделено от детей в возрасте 0—2 года).

2. В республике в популяции *N. meningitidis* преобладают штаммы серологической группы В (45,7%), наиболее часто выделяли среди больных, контактных лиц и носителей (70,4%, 41,4% и 45,7% соответственно, $P < 0,05$). Популяции менингококков, выделенные от контактных лиц и бактерионосителей, наиболее гетерогенны и представлены семью серологическими группами (А, В, С, Z, Y, 29E и нетипируемые формы).

3. Менингококки серогруппы А преобладали среди контактных лиц (23,2%), С — среди бактерионосителей (22,9%).

4. Частота выделения нетипируемых штаммов *N. meningitidis* достаточно высока; среди бактерионосителей она составила 18,2%, среди контактных лиц — 15,7%, среди больных — 7,4%.

5. Выявлены различия в принадлежности менингококков к серологическим группам в зависимости от региона. В Брестской, Гродненской, Минской и Могилевской областях преобладали менингококки серо-

группы В, в Гомельской области доминировали штаммы серогруппы С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глазкова С. Э., Титов Л. П. // *Здравоохранение*.— 2008.— № 11.— С. 31—34.
2. Глазкова С. Э., Носова Е. С., Титов Л. П. // *Мед. журн.*— 2007.— № 4.— С. 47—50.
3. Титов Л. П., Шиманец О. В., Янович О. О. и др. // *Здравоохранение*.— 2006.— № 11.— С. 16—18.
4. Glazkova S., Thulin S., Titov L., et al. // VII Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием «Молекулярная диагностика — 2010».— 2010.— Т. IV.— С. 273—274.
5. Maiden M. C. J., Feavers I. M. // *J. Med. Microbiol.*— 1994.— Vol. 40.— P. 157—158.
6. Diggle M. A., Clarke S. C. // *Expert. Rev. Mol. Diagn.*— 2006.— Vol. 6.— P. 79—87.
7. Платонов А. Е., Шипулин Г. А., Тютюнник Е. Н., Платонова О. В. *Генодиагностика бактериальных менингитов и генотипирование их возбудителей: Пособие для врачей*.— М., 2001.
8. Jordens J. Z., Williams J. N., Jones G. R., Heckels J. E. // *J. Clin. Microbiol.*— 2002.— Vol. 40.— P. 75—79.
9. Королева И. С., Белошицкий Г. В., Спирихина Л. В. и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*.— 2009.— № 2.— С. 406—444.
10. Тагаченко Т. А., Королева И. С., Миронов К. О. и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*.— 2009.— № 4.— С. 6—10.
11. Ефимов Е. И. // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*.— 1988.— № 8.— С. 56—61.

Поступила 05.08.11.

NEISSERIA MENINGITIDIS MOLECULAR-AND-GENETIC MONITORING ON TERRITORY OF THE REPUBLIC OF BELARUS (2006—2010)

S. E. Glazkova, E. S. Nosova, T. N. Bakayeva, F. A. Lebedev, L. P. Titov, N. N. Levshina, R. A. Stroganov, N. L. Klyuiko, A. V. Lazarev, A. P. Smal, S. Yu. Sudak, G. K. Bobovik, L. V. Novomlinova, A. N. Kopychko

Objective. To carry out the *Neisseria meningitidis* circulating among the Republican population molecular-and-biological monitoring and typing.

Materials and methods. Four hundred and forty four *N. meningitidis* strains isolated in the country various regions in 2006—2010 were studied.

Results. Among the meningococci studied those isolated from the sick persons accounted for 12.2±1.6%, from the contacted persons — 44.6±2.4%, from the healthy carriers — 43.2±2.4%. According to the PCR data 16.4% of the strains studied belonged to the A serogroup, 45.7% — to the B serogroup, 20.1% — to the C group, 1.1% — to the 29E serogroup, 0.7% — to the Y serogroup, 0.2% — to the Z serogroup, the forms impossible to type accounted for 15.8%. Among forty polyagglutinable strains serogroups were determined in 60% (n=24) of cases by the PCR method.

Conclusion. A system for biological and molecular-and-genetic monitoring the population of meningococci circulating among the population the B serogroup dominating among the *N. meningitidis* population. Children younger 14 are the main group of risk for the meningococcal infection. It is expedient to apply the molecular-and-genetic methods of serotyping as they allow determine in the PCR diagnosis to which serological groups belong more than half of the polyagglutinable strains isolated.

Key words: monitoring, meningococcal infection, serogroup.

Адрес для корреспонденции:

Глазкова Славяна Эдуардовна.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 237-69-98.

М. А. ЕРМОЛОВИЧ

ПАРВОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В СТРУКТУРЕ ОСТРЫХ ЭКЗАНТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Проведен анализ частоты выявления парвовирусной инфекции у лиц с острыми экзантемными заболеваниями во всех областях Беларуси. На наличие специфических IgM-антител к парвовирусу В19 или вирусной ДНК исследовано 1337 сывороток крови лиц с острыми экзантемными заболеваниями в возрасте 2—45 лет, выявленных в 2005—2010 гг. в рамках надзора за корью и краснухой.

Установлена важная роль парвовируса В19 в этиологии заболеваний, сопровождающихся острой пятнисто-папулезной сыпью: лабораторные маркеры парвовирусной инфекции присутствовали в 428 (32,0%) образцах, ежегодно число подтвержденных случаев составляло от 10 до 50,1%. Характерные для парвовирусной инфекции периоды подъема и снижения заболеваемости наблюдаются в разных регионах страны не одновременно, что определяет сходную частоту выявления парвовирусной инфекции в стране в течение нескольких лет.

Ключевые слова: парвовирус В19, острые экзантемные заболевания, пятнисто-папулезная сыпь, лабораторная диагностика.

Парвовирус В19 широко распространен во всем мире и может вызывать у человека как острую, так и хроническую инфекцию. Наиболее часто встречающейся клинической формой острой парвовирусной инфекции является инфекционная эритема с характерной пятнисто-папулезной сыпью, имеющей при классическом течении заболевания вид «следов пощечин» на лице и «кружевной» рисунок на теле и конечностях [1]. Эта форма заболевания встречается преимущественно у детей и подростков, однако может развиваться в любом возрасте. Инфицирование взрослых нередко сопровождается переходящими артритом и артропатиями [2]. Парвовирусная инфекция в период беременности может явиться причиной серьезного повреждения или гибели плода [3]. Парвовирус В19 размножается в клетках-предшественниках эритроцитов, вследствие чего инфицирование лиц с хроническими гемолитическими анемиями приводит к развитию апластического криза, а у иммунокомпрометированных пациентов — к тяжелой, трудно поддающейся лечению анемии [4].

В Беларуси в рамках выполнения программы Европейского регионального бюро ВОЗ по элиминации кори и краснухи выявляют больных с пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой и проводят лабораторную диагностику для верификации клинического диагноза. Чтобы не пропустить возможные случаи этих инфекций в популяции, согласно рекомендациям ВОЗ достаточно обследовать не менее 2 больных, подозрительных на корь и краснуху, на 100 000 населения в год [5]. Для Беларуси минимально необходи-

мое число ежегодно обследованных составляет около 200 пациентов, с 2009 г. этот критерий соблюдается не только в целом по стране, но и в каждой ее области. Благодаря высокому охвату детей плановой вакцинацией и дополнительным мероприятиям по иммунизации корь и краснуху в последние годы в республике практически не регистрируют, в 2007—2010 гг. заболеваемость составляла менее 1 случая на 1 000 000 человек [6]. В сложившихся условиях несомненный интерес представляет расширение спектра диагностируемых возбудителей экзантемных инфекций и установление роли каждого из них в структуре заболеваний, протекающих с пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой.

С 2005 г. в республиканской лаборатории по кори и краснухе (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии) проводится исследование на наличие маркеров парвовирусной инфекции сывороток крови, в которых отсутствуют лабораторные критерии кори и краснухи.

Цель работы — проанализировать случаи выявления парвовирусной инфекции у лиц с острыми экзантемными заболеваниями во всех областях страны в 2005—2010 гг.

Материал и методы

На наличие лабораторных маркеров парвовирусной инфекции — специфических IgM-антител или ДНК парвовируса В19 — исследовано 1337 сывороток крови лиц с острыми экзантемными заболеваниями в возрасте 2—45 лет, выявленных в Беларуси в 2005—2010 гг., в том числе в Минске — 509, Брестской области — 187, Витебской — 167, Гомельской — 106, Гродненской — 78, Минской — 110, Могилевской — 180. Проведенное ранее исследование показало отсутствие во всех сыворотках крови IgM-антител к вирусам кори и краснухи.

Выявление IgM-антител к парвовирусу В19 проводили в иммуноферментном анализаторе с использованием тест-систем «Biotrin» (Ирландия), «Virion/Serion» (Германия), «DRG» (Германия). Амплификацию фрагмента ДНК длиной 994 п.о., кодирующего NS1/VP1u область генома, осуществляли методом гнездовой ПЦР с применением описанных в литературе праймеров [7]. Вирусную ДНК выделяли с помощью набора «QIAamp DNA Blood Mini Kit» (Нидерланды) согласно инструкции производителя. Объем реакционной смеси составлял 25 мкл. Реакцию проводили при следующих условиях: начальная денатурация — 5 мин при 94°C, затем 40 циклов амплификации — 30 с при 94°C, 30 с при 58°C и 1 мин 30 с при 72°C, завершающая элонгация — 5 мин при 72°C. Для 2-го раунда ПЦР использовали 1 мкл продукта, полученного в 1-м раунде реакции. Синтез ПЦР-продуктов анализировали методом электрофореза в 1,5% агарозном геле в 1-TAE буфере. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 8.

Результаты и обсуждение

Из 1337 исследованных сывороток крови пациентов с острой экзантемой в 428 (32,0%) образцах об-

16 Проблемы эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней

наружены IgM-антитела к парвовирусу В19 или вирусная ДНК. В течение анализируемого периода наиболее высокая доля острой парвовирусной инфекции в структуре экзантемных заболеваний выявлена в 2006 г., когда она составила $50,1 \pm 3,6\%$ (191 из 376 обследованных; $P < 0,001$) (рис. 1). Наименьшее число случаев парвовирусной инфекции подтверждено в 2008 г. — у 16 ($10,1 \pm 2,4\%$) из 159 человек. В 2005, 2007, 2009 и 2010 гг. частота выявления парвовирусной инфекции у лиц с острой экзантемой различалась незначительно и составляла $30,6 \pm 3,2\%$, $27,5 \pm 3,4\%$, $22,1 \pm 2,8\%$ и $30,3 \pm 3,3\%$ соответственно.

В целом за шестилетний период наблюдения в Минске наличие парвовирусной инфекции подтверждено в 37,7% (у 192 из 509 обследованных) (рис. 2). В других областях страны частота выявления у лиц с острой экзантемой была несколько ниже, чем в Минске ($P < 0,05$): 28,3% — в Брестской области, 30,0% — в Витебской, 27,4% — в Гомельской, 24,4% — в Гродненской, 29,0% — в Минской и 29,5% — в Могилевской.

В каждом регионе подъем заболеваемости парвовирусной инфекцией наблюдался в разные годы (рис. 3). В Минске наибольшее число больных было выявлено в 2005 и 2006 гг. — 35 (36,4%) и 114 (58,5%) соответственно. В 2008 г. лабораторное подтверждение заболевания получено у 5 обследованных, в 2009 г. — у 11 (19,0%), в 2010 г. — у 17 (37,0%) человек.

В Брестской области в 2005 г. подтверждено 17 случаев парвовирусной инфекции. В последующие годы число выявленных больных снижалось и имело минимальный уровень в 2010 г. — 4 случая. В 2008 г., когда в целом по стране отмечено наименьшее за анализируемый период число случаев заболевания, в Брестской области ситуация не менялась (в 2007—2009 гг. выявлено 7, 6 и 6 случаев соответственно).

Подъем заболеваемости парвовирусной инфекцией в Витебской области отмечался в 2006 г., когда при лабораторном обследовании 46 пациентов в 24 (55,8%) случаях было выявлено заболевание. В 2007 г. парвовирус В19 являлся этиологическим агентом в 17 (39,5%) из 43 случаев острой экзантемы, однако в 2008 г. ни в одном из 13 исследованных образцов не были обнаружены маркеры парвовирусной инфекции. В последующие два года отмечался незначительный рост заболеваемости.

Наибольшее число заболевших парвовирусной инфекцией в Гомельской области выявлено в 2009 г. — 14 (43,8%) обследованных. В остальные годы встречались единичные случаи заболевания, в 2008 г. положительные образцы отсутствовали.

В Гродненской области в 2005 г. ни одного случая парвовирусной инфекции подтверждено не было, в 2006—2010 гг. ежегодно выявляли от 2 до 7 больных.

Вспышка парвовирусной инфекции в Минске в 2006 г. отразилась и на ситуации в Минской области — число лабораторно подтвержденных случаев за год возросло с 0 до 10; в последующие 3 года регистрировали единичные случаи. Очередной подъем заболеваемости наблюдался в 2010 г., когда было выявлено 15 человек.

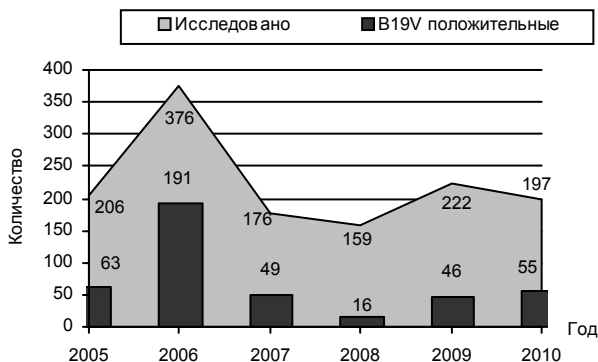


Рис. 1. Количество исследованных и положительных на парвовирус В19 образцов сыворотки крови лиц с острыми экзантемными заболеваниями

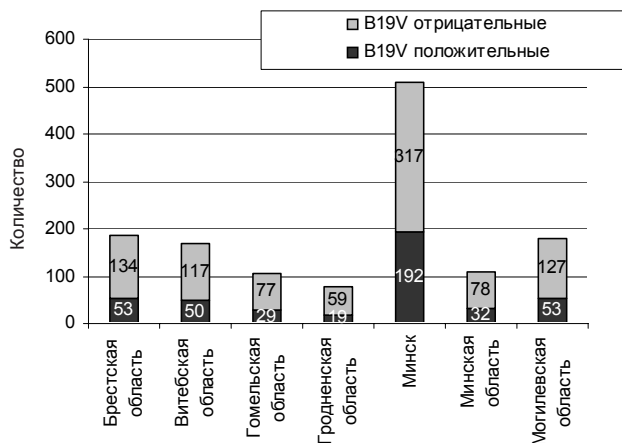


Рис. 2. Количество положительных и отрицательных на парвовирусную инфекцию образцов сыворотки крови лиц с острыми экзантемными заболеваниями в областях республики

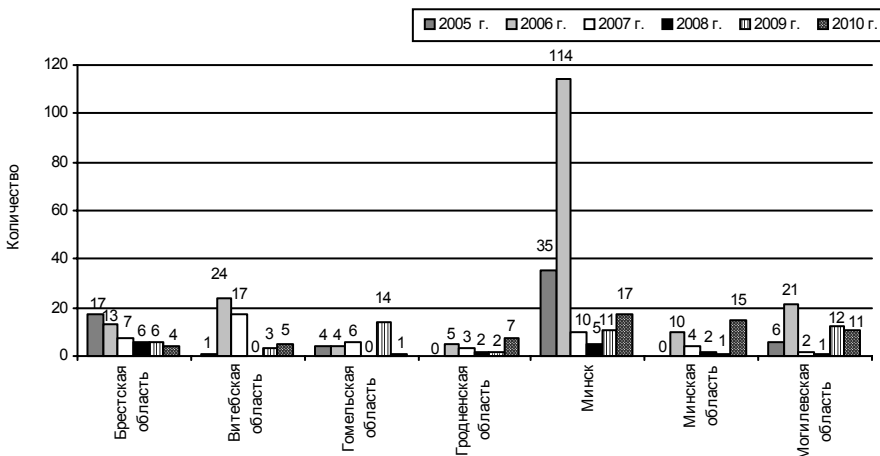


Рис. 3. Количество лабораторно подтвержденных в течение года случаев парвовирусной инфекции у лиц с острыми экзантемными заболеваниями в областях

В Могилевской области наибольшее число заболевших зарегистрировано в 2006 г. — 21 (36,8%) больной. В течение 2 последующих лет подтверждено всего 3 случая заболевания, затем в 2009 и 2010 г. число заболевших возросло до 12 и 11 соответственно.

Внедрение в 2005 г. в республиканской лаборатории по кори и краснухе исследований по выявлению маркеров парвовирусной инфекции в сыворотке крови пациентов с острыми экзантемными заболеваниями позволило подтвердить парвовирусную этиологию в более чем 30% случаев, которые ранее были определены как «ни корь, ни краснуха». Ежегодно парвовирусная инфекция в структуре экзантемных заболеваний составляла от 10 до 50%, что согласуется с данными, полученными в мире [8—10].

В целом за шестилетний период наблюдения на долю парвовирусной инфекции практически в каждом регионе страны пришлось около 30% лабораторно обследованных случаев заболеваний. Более высокая (37%) частота выявления парвовирусной инфекции в Минске связана как со вспышкой инфекционной эритемы, наблюдавшейся в 2006 г., так и с обследованием большего числа лиц с экзантемными заболеваниями. Несколько реже (24%) парвовирусная инфекция выявлялась в Гродненской области, что, вероятнее всего, связано с небольшим числом проведенных исследований.

Согласно данным литературы, парвовирусная инфекция характеризуется циклическим течением эпидемического процесса с подъемами заболеваемости каждые 4—7 лет [11, 12]. В течение 2005—2010 гг. в республике зарегистрирован один значительный подъем заболеваемости в 2006 г., что преимущественно определялось вспышкой инфекционной эритемы в Минске, а также ростом заболеваемости в Витебской и Могилевской областях. В 2008 г. в стране регистрировали единичные случаи парвовирусной инфекции во всех регионах, за исключением Брестской области. В течение 2005, 2007, 2009, 2010 гг. частота выявления парвовирусной инфекции у лиц с экзантемными заболеваниями в стране практически не различалась, однако каждый год характеризовался ростом заболеваемости в одних областях и ее снижением в других. Так, в 2005 г. парвовирусную инфекцию регистрировали преимущественно в Минске и Брестской области, в 2007 г. — Витебской области и Минске, в 2009 г. — Гомельской и Могилевской областях, в 2010 г. — Минской и Могилевской областях и Минске.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительной роли парвовируса B19 в этиологии заболеваний, сопровождающихся острой пятнисто-папулезной сыпью, и необходимости лабораторной диагностики для верификации клинического диагноза. Характерные для парвовирусной инфекции периоды подъема и снижения заболеваемости в разных регионах страны наблюдаются в разное время, что определяет практически одинаковую частоту вы-

явления парвовирусной инфекции в целом по стране в течение нескольких лет. Ежегодно значительную долю составляют пациенты из Минска, где лабораторно обследуется наибольшее, в сравнении с другими областями, число лиц с острой экзантемой. Проведенные исследования подтверждают важность более широкого выявления и обследования во всех регионах страны пациентов с пятнисто-папулезной сыпью, а также другими клиническими формами парвовирусной инфекции для получения данных об истинном распространении заболеваний, обусловленных парвовирусом B19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Broliden K., Tolfvenstam T., Norbeck O. // *J. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 260.— P. 285—304.
2. Servey J. T., Reamy B. V. // *Am. Fam. Physician.*— 2007.— Vol. 75.— P. 373—376.
3. Enders M., Schalasta G., Baisch C., et al. // *J. Clin. Virol.*— 2006.— Vol. 35.— P. 400—406.
4. Heegaard E. D., Brown K. E. // *Clin. Microbiol. Rev.*— 2002.— Vol. 15.— P. 485—505.
5. *Eliminating Measles and Rubella and Preventing Congenital Rubella Infection. WHO European Region strategic plan 2005—2010.*— Copenhagen, 2005.
6. Самойлович Е. О., Ермолович М. А., Колодкина В. Л. // *Здравоохранение.*— 2010.— № 10.— С. 5—12.
7. Hubschen J. M., Mihneva Z., Mentis A. F., et al. // *J. Clin. Microbiol.*— 2009.— Vol. 47, № 11.— P. 3735—3738.
8. An outbreak of erythematous eruption caused by parvovirus B19 // *Epidemiol. News Bull.*— 2002.— Vol. 28, № 2.— P. 1—6.
9. Salimi V., Hamkar R., Gouya M., et al. // *Iranian J. Publ. Health.*— 2008.— Vol. 37, № 4.— P. 19—25.
10. Mossong J., Hens N., Friederichs V., et al. // *Epidemiol. Infect.*— 2008.— Vol. 136.— P. 1059—1068.
11. Nicolay N., Cotter S. // *Eurosurveillance.*— 2009.— Vol. 14.— P. 1—5.
12. Oliveira S., Bastos Camacho L., Medeiros Pereira A., et al. // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*— 2002.— Vol. 97, № 7.— P. 965—970.

Поступила 19.07.11

PARVOVIRAL INFECTION IN STRUCTURE OF ACUTE EXANTEMATOUS DISEASES IN THE REPUBLIC OF BELARUS

M. A. Yermolovich

The parvoviral infection occurrence in persons with acute exantematous diseases was analyzed in every Belarus region. Thirteen hundred and thirty seven serum samples taken in persons with acute exantematous diseases aged 2—45 were studied for the specific IgM antibodies to parvovirus B19 or virus DNA presence the disease detected in 2005—2010 within the program of monitoring for measles and rubella. The parvovirus B19 was determined to play an important role in etiology of diseases accompanied by acute maculopapular rash: the viral infection laboratory markers were found in 428 (32.0%) samples, the number of cases confirmed being 10% to 50.1% every year. The periods of the disease occurrence increase and reduction characteristic for the parvoviral infection were observed in various regions not simultaneously evidencing about a similar parvoviral infection occurrence in the country for a number of years.

Key words: parvovirus B19, exantematous diseases, maculopapular rash, laboratory diagnosis.

Адрес для корреспонденции:

Ермолович Марина Анатольевна.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 267-70-97.

И. А. ГАВРИЛОВА, Л. П. ТИТОВ

УСТОЙЧИВОСТЬ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИЗОЛЯТОВ СТАФИЛОКОККОВ И СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКИ К ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИМ СРЕДСТВАМ

РНПЦ микробиологии и эпидемиологии
Минздрава Республики Беларусь,
Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучить чувствительность/устойчивость к дезинфектантам различных химических групп клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Материал и методы. Изучено 93 клинических штамма стафилококков и 66 — синегнойной палочки. Устойчивость бактерий к дезинфектантам определяли качественным суспензионным методом в отношении 5 дезинфектантов различных химических групп. Полученные данные обрабатывали с помощью пакета компьютерных программ STATISTICA 6.0.

Результаты. Устойчивость к дезинфицирующим средствам зависит не только от активнодействующего химического вещества дезинфектанта и механизма его работы, но и от видовой принадлежности микроорганизма, эколого-эпидемиологических особенностей стационара, а также от источника выделения возбудителя внутрибольничной инфекции.

Заключение. Выделение устойчивых к дезинфектантам штаммов бактерий из внешней среды стационара подтверждает роль объектов внешней среды как экологического резервуара условно-патогенных микроорганизмов и подчеркивает значимость микробиологического мониторинга чувствительности/устойчивости бактерий к биоцидам для оптимизации дезинфекционного режима в стационарах.

Ключевые слова: дезинфектанты, устойчивость, мониторинг, госпитальные инфекции, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

Несмотря на колоссальные достижения в области лечебно-диагностических технологий, в частности стационарного лечения, проблема внутрибольничных инфекций (ВБИ) приобретает все большую медицинскую и социальную значимость. Присоединяясь к основному заболеванию, ВБИ оказывают воздействие на состояние организма пациента и ведут к удлинению сроков госпитализации, увеличению затрат на лечение, хронизации процесса, в наиболее тяжелых случаях — к смерти больного.

Большинство ВБИ может быть связано с нарушением количественного и качественного состава и активизацией эндогенной микрофлоры самого пациента. Однако наибольшую опасность представляют гнойно-септические инфекции, вызванные так называемыми госпитальными штаммами условно-патогенных бактерий (экзогенное инфицирование). Госпитальные штаммы по сравнению с внегоспитальными обладают более высокой колонизабельностью, вирулентностью, гетерогенностью, частотой, уровнем и спектром устойчивости к антибиотикам, сниженной чувствительностью к антисептикам и дезинфектантам [1]. Основным источником инфекции при экзогенном инфицировании является внешняя сре-

да стационара и больные ВБИ. Микроорганизмы, основным резервуаром которых является человек, перемещаются непосредственно из одного организма в другой, а также некоторое время могут сохраняться во внешней среде. В процессе адаптации к агрессивному воздействию неблагоприятных факторов больничной среды время выживания на предметах может быть достаточно большим. Среди абиотических факторов, влияющих на состояние популяции микроорганизмов, резервуаром которых является внешняя среда стационаров, первое место занимает воздействие дезинфицирующих средств (ДС). Дезинфекционные мероприятия — наиболее действенное и общедоступное средство профилактики ВБИ. Эффективные дезинфектанты уничтожают патогенные и условно-патогенные микроорганизмы на предметах внешней среды стационара, что ведет к прерыванию путей передачи госпитальной инфекции. Развитие устойчивости к ДС у госпитальных штаммов микроорганизмов снижает эффективность терапевтических и профилактических мероприятий в стационарах и является важным фактором, способствующим распространению ВБИ [2].

Мониторинг устойчивости возбудителей гнойно-септических инфекций к ДС и антибиотикам является необходимым условием повышения эффективности антимикробных мероприятий в стационаре и как следствие — основой профилактики возникновения и распространения ВБИ [1, 3].

Выборные в качестве объекта исследования бактерии рода *Pseudomonas* и *Staphylococcus* характеризуются различной структурой генома, строением клеточной стенки и профилем резистентности к противомикробным препаратам. По данным исследований, эти микроорганизмы являются одними из доминирующих патогенов в этиологической структуре госпитальных инфекций. *Staphylococcus aureus* преобладает среди возбудителей ВБИ в отделении гнойной хирургии и гинекологии, онкологическом, стоматологическом стационарах. Согласно многоцентровым международным исследованиям синегнойная палочка в настоящее время является одним из наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии [4—7].

По данным мониторингового исследования, 210 учреждений здравоохранения Беларуси в 2008 — первой половине 2009 г., удельный вес выделенных от пациентов стационаров культур *S. aureus* составил 80%, *P. aeruginosa* — 60,8%. Этиологическая роль золотистого стафилококка доказана в 22,8% случаев госпитальных инфекций, синегнойной палочки — в 10,2% случаев ВБИ [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение чувствительности/устойчивости к дезинфектантам различных химических групп клинических штаммов *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Материал и методы

Изучено 93 штамма стафилококков и 66 штаммов синегнойной палочки, направленные из учреждений здравоохранения Республики Беларусь в функциони-

рующей на базе РНПЦ эпидемиологии и микробиологии в первом полугодии 2011 г. Референс-центр мониторинга резистентности к антибиотикам, антисептикам и дезинфектантам клинически значимых микроорганизмов. Бактерии были выделены от пациентов стационаров с гнойно-септическими инфекциями, а также от объектов внешней среды стационаров хирургического профиля Минска.

Изучение устойчивости проводили в отношении 5 дезинфектантов различных химических групп, применяемых в стационарах Беларуси; коммерческие названия ДС были закодированы:

№ 1 — дезинфектант из группы спиртов (действующие вещества — пропанол + четвертичное аммониевое соединение (ЧАС));

№ 2 — хлорсодержащий (дихлоризоциануровая кислота);

№ 3 — композиционный (ЧАС + полигуанидин);

№ 4 — на основе полигуанидинов;

№ 5 — на основе глутарового альдегида.

Данные препараты отличаются по механизму активности и воздействуют на различные компоненты бактериальной клетки. Рабочая концентрация и экспозиция ДС соответствовала указанным в инструкции производителя.

Исследование чувствительности/устойчивости бактерий к дезинфектантам проводили качественным суспензионным методом.

Ввод, статистическую обработку и анализ данных осуществляли с помощью компьютерных программ «Microsoft Office Excel 7.0» и STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Чувствительность/устойчивость к дезинфектантам клинических изолятов *Staphylococcus aureus*. Среди стафилококков наиболее высокий уровень резистентности выявлен к дезинфектанту № 3 на основе четвертичных аммониевых соединений. Из 93 исследованных штаммов 48 (51,6±5,2%; $P \leq 0,05$) оказались устойчивыми к нему. При анализе чувствительности к дезинфектанту № 4 (группа гуанидинов) выявлено 27 (29,0±4,7%; $P \leq 0,05$) резистентных штаммов из 93. К дезинфектанту на основе пропанола оказались устойчивыми 3 (3,2%) штамма, к хлор- и альдегидсодержащим дезинфицирующим средствам — по 2 (2,2%) штамма соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Чувствительность/устойчивость клинических изолятов *Staphylococcus aureus* к дезинфектантам (n=93)

Исследованный дезинфектант	Удельный вес штаммов стафилококков, %	
	устойчивые	чувствительные
№ 1 (АДВ* — пропанол)	3,2±1,8	96,8±1,8
№ 2 (АДВ — хлор)	2,2±1,5	97,8±1,5
№ 3 (АДВ — ЧАС)	51,6±5,2	48,4±5,2
№ 4 (АДВ — гуанидин)	29,0±4,7	71,0±4,7
№ 5 (АДВ — альдегид)	2,2±1,5	97,8±1,5

*Здесь и в табл. 2 АДВ — активное действующее вещество дезинфектанта.

Также был проведен анализ количества культур с повышенным уровнем резистентности к дезинфектантам (устойчивость к 2—3 ДС одновременно). Культуры стафилококков с повышенным уровнем резистентности составили 22,6±9,1% от общего числа исследованных штаммов (21 штамм из 93 исследованных). Из штаммов *S. aureus* с множественной резистентностью к дезинфектантам 38,1% составили штаммы, выделенные при смывах с предметов внешней среды стационаров. Следует отметить, что 100% штаммов с повышенной резистентностью были одновременно устойчивыми к дезинфектантам на основе гуанидина и композиционному дезинфектанту на основе гуанидина и ЧАС.

Чувствительность/устойчивость к дезинфектантам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*. Показатель устойчивости к дезинфектантам изолятов синегнойной палочки существенно отличался от такового среди стафилококков.

Среди штаммов синегнойной палочки отмечался высокий уровень устойчивости к дезинфектантам на основе гуанидина, глутаральдегида и ЧАС. Так, к биоциду на основе полигексаметиленгуанидина (№ 4) было резистентно 28,8% исследованных изолятов *P. aeruginosa*. Устойчивыми к ЧАС-содержащему дезинфектанту оказались 22,7% штаммов; к дезинфектанту на основе глутаральдегида — 19,7% изолятов, к хлорсодержащему — 9,1%. Из 66 исследованных штаммов лишь 2 (3,0%) были резистентны к дезинфектанту из группы спиртов (№ 1).

В табл. 2 представлена характеристика чувствительности/устойчивости изолятов синегнойной палочки к ДС.

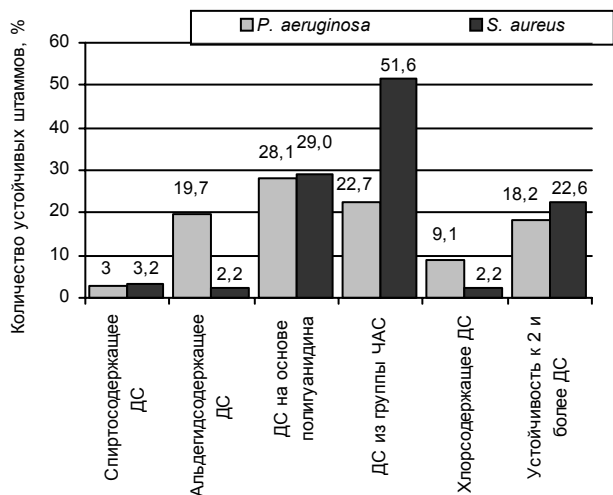
Доля штаммов *P. aeruginosa* с резистентностью к 2 и более дезинфектантам составила 18,2±4,8%, что недостоверно ниже, чем тот же показатель у стафилококков. Все штаммы с выявленной множественной устойчивостью к дезинфектантам выделены от пациентов стационаров и характеризовались резистентностью к разным сочетаниям дезинфектантов одновременно.

Таким образом, устойчивость к ДС зависит не только от активное действующего химического вещества дезинфектанта и механизма его действия, но и от видовой принадлежности микроорганизма, эколого-эпидемиологических особенностей стационара, а также от источника выделения возбудителя ВБИ (рисунок).

Таблица 2

Чувствительность/устойчивость к дезинфектантам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa* (n=66)

Исследованный дезинфектант	Удельный вес штаммов синегнойной палочки, %	
	устойчивые	чувствительные
№ 1 (АДВ* — пропанол)	3,0±2,1	97,0±2,1
№ 2 (АДВ — хлор)	9,1±3,5	90,9±3,5
№ 3 (АДВ — ЧАС)	22,7±5,2	77,3±5,2
№ 4 (АДВ — гуанидин)	28,8±5,6	71,2±5,6
№ 5 (АДВ — альдегид)	19,7±4,9	80,3±4,9



Устойчивость клинических штаммов стафилококков и синегнойной палочки к дезинфицирующим средствам

Выделение устойчивых к дезинфектантам штаммов бактерий из внешней среды стационара подтверждает роль объектов внешней среды как экологического резервуара условно-патогенных микроорганизмов и подчеркивает значимость микробиологического мониторинга чувствительности/устойчивости бактерий к биоцидам для оптимизации дезинфекционного режима в стационарах.

Выводы

1. Госпитальные изоляты стафилококков и синегнойной палочки характеризуются значительными уровнями и частотой устойчивости к ряду дезинфектантов.

2. Наиболее активными дезинфектантами из исследованных в отношении *S. aureus* явились дезинфектанты на основе дихлоризоциануровой кислоты и глутарового альдегида. Самый высокий уровень чувствительности среди изолятов *P. aeruginosa* наблюдался в отношении дезинфектанта на основе пропанола.

3. Более половины клинических изолятов *S. aureus* оказались устойчивыми к композиционному дезинфектанту на основе четвертичного аммониевого соединения и полигексаметиленгуанидина. Из группы полигуанидинов $29,0 \pm 4,7\%$ изолятов характеризовались резистентностью к дезинфицирующему средству. Активные в отношении синегнойной палочки препараты (по частоте выявления устойчивых изолятов) в порядке возрастания активности распределились следующим образом: ДС из группы гуанидинов < ЧАС-содержащий дезинфектант < альдегидсодержащий

дезинфектант < хлорсодержащий дезинфектант < ДС на основе пропанола.

4. Доля штаммов *P. aeruginosa* с резистентностью к 2 и более дезинфектантам составила 18,2%, что достоверно ниже, чем у стафилококков (22,6%).

5. Из штаммов *S. aureus* с множественной резистентностью к дезинфектантам 38,1% составили штаммы, выделенные при смывах с объектов внешней среды стационаров. Все штаммы синегнойной палочки с выявленной множественной устойчивостью к дезинфектантам были выделены от пациентов стационаров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудкова Е. И., Адарченко А. А., Слабко И. Н. и др. // Мед. новости. — 2003. — № 3. — С. 11—15.
2. Гудкова Е. И., Адарченко А. А., Слабко И. Н. и др. // Белорус. мед. журн. — 2003. — № 3. — С. 57—60.
3. Титов Л. П., Адарченко А. А., Гудкова Е. И. // Мед. новости. — 1999. — № 8. — С. 8—10.
4. Илюкевич Г. В. // Мед. новости. — 2004. — № 12. — С. 3—8.
5. Покровский В. И. // Стерилизация и госпитальные инфекции. — 2006. — № 1. — С. 8—11.
6. Титов Л. П., Ермакова Т. С., Горбунов В. А. // Здоровоохранение. — 2009. — № 10. — С. 63—66.
7. Hidron A. I., Edwards J. R., Patel J., et al. // Infect. Control Hospital Epidemiol. — 2008. — Vol. 29, № 11. — P. 996—1011.

Поступила 18.07.11.

RESISTANCE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN-HOSPITAL ISOLATES TO DISINFECTING AGENTS

I. A. GavriloVA, L. P. Titov

Objective. To study the *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in-hospital isolates to disinfecting agents sensitivity/resistance to disinfecting agents of various chemical groups.

Materials and methods. Ninety three *Staphylococcus aureus* clinical strains and 66 *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains were studied. The bacteria resistance to five disinfecting agents of various chemical groups was studied by a high quality suspension method. The data obtained were processed applying the computer software package STATISTICA 6.0.

Results. Resistance to disinfecting agents was determined to depend both on the disinfecting agent active chemical substance and the mechanism it acts through and on the microorganism species, the hospital ecologo-epidemiological characteristics and the source the pathogenic agent got to hospital from.

Conclusion. Isolation of bacteria strains resistant to disinfecting agents from the hospital environment confirms the role the environment objects play as an ecological reservoir of conventionally pathogenic microorganisms and stresses the significance of microbiological monitoring of the bacteria sensitivity/resistance to biocids for optimizing the disinfecting regime in hospitals.

Key words: disinfectants, resistance, monitoring, in-hospital infections, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

Адрес для корреспонденции:

Титов Леонид Петрович.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 267-69-98.

С. Э. ГЛАЗКОВА, С. ТУЛИН, Л. П. ТИТОВ, М. УНЕМО

ПРОВЕДЕНИЕ ГЕНОСУБТИПИРОВАНИЯ МЕНИНГОКОККОВ В БЕЛАРУСИ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь,
Университетский госпиталь, г. Орбредо, Швеция

Цель исследования. Провести геносубтипирование выделенных на территории республики менингококков.

Материал и методы. В работе использовали штаммы менингококков ($n=20$), выделенные от больных менингококковым менингитом, и от контактных лиц (2006—2010 гг.) из различных областей страны. Определение последовательностей переменных участков генов *porA* и *fetA* проводили с помощью секвенирования фрагментов генома.

Результаты. Описаны 11 вариантов фрагмента *VR* гена *fetA*, распределенных по 4 семействам. Наиболее часто встречались аллели, входящие в семейство 1 и 5, обнаруженные у 31,6% штаммов, к семейству 3 относились 26,3% штаммов, к семейству 4 — 10,5%. Определены последовательности 3 переменных участков гена *porA* (*VR1*, *VR2* и *VR3*). Наиболее часто у штаммов определялись геносубтипы *P1.5—1,2—2,36—2* (20%) и *P1.17,16—4,36* (20%). Дважды были обнаружены штаммы, обладавшие следующими геносубтипами: *P1.5—1,2—59,36—2* и *P1.22,14,36* (частота встречаемости составляет 10%). При анализе фрагмента переменного участка *VR1* определены наиболее часто встречающиеся последовательности: 5—1 (30%), 17 (20%), 22 (15%) и 7 (10%). Наиболее часто встречающимися последовательностями фрагмента *VR2* являются 2—2 (20%) и 2—59 (10%). Один вариант фрагмента *VR2* описан впервые (аллель 4—33). Частота встречаемости последовательностей переменного участка *VR3* 36 и 36—2 была наибольшей (35%).

Заключение. Определение доминирующих геносубтипов менингококков является необходимой частью проводимого молекулярно-эпидемиологического мониторинга за инфекцией, а также для совершенствования программы профилактики заболеваемости менингококковой инфекцией и иммунопрофилактики.

Ключевые слова: антигенное разнообразие, менингококки, геносубтипирование.

Neisseria meningitidis — грамотрицательные неподвижные диплококки размером 6—8 мкм, располагающиеся парами в форме кофейных зерен чаще внутри клеток, обладающие высокой вирулентностью [1]. Строение клеточной стенки менингококков является типичным для грамотрицательных микроорганизмов [2]. Схематическое ее изображение представлено на рис. 1.

Хорошо видна внутренняя мембрана (ИМБ), в составе которой имеется пенициллинсвязывающий белок 2 (PBP2), слой пептидогликана (PG) в периплазматическом пространстве, а также внешняя мембрана (ОМ), содержащая различные белки, например белки-порины *PorA* и *PorB*, белок структурного класса 4 — *Rmp*, белок проницаемости структурного класса 5 — *Opa*, белок *FetA*, белок адгезии нейссерий — *NadA*, связывающий фактор Н белок — *fHbp*, а также липополисахариды (LOS). Все компоненты окружены полисахаридной капсулой — *CPS* [2].

Характеристика антигенного разнообразия менингококков является дополнительным инструментом

классификации, повышающим дискриминирующую способность исследования методом МЛСТ эпидемиологически связанных штаммов, принадлежащих к одной серогруппе или одному клональному комплексу. Антигенная характеристика заключается в идентификации поверхностных переменных фрагментов белков наружной мембраны, к которым вырабатываются антитела при носительстве и/или генерализованных формах менингококковой инфекции (МИ). Антигенную характеристику менингококков рекомендуется проводить на основании секвенирования нуклеотидных последовательностей переменных участков антигенов белка внешней мембраны (БВМ) — *VR1*, *VR2* и *VR3* (*PorA*) [3], а также белка *FetA* (рецептор энтеробактина) [4].

Белок *FetA* является одним из наиболее распространенных белков наружной мембраны менингококков. В пространственной структуре его выделяют 13 экстрацеллюлярных участков. Наиболее переменным участком является фрагмент 7 петли (*VR*), ответственный за связывание с антителами. Согласно принятой номенклатуре последовательности данного фрагмента объединяют в семейства. Каждая уникальная последовательность фрагмента *VR* обозначается цифрой через тире после цифры, обозначающей семейство, в которое входит данная последовательность.

Для характеристики каждого переменного участка необходимо определить нуклеотидную последовательность длиной примерно 120 пар оснований. После проведения секвенирования и определения аминокислотных последовательностей переменных участков их обозначают согласно принятой международной номенклатуре, представленной в базах данных «*Neisseria meningitidis PorA variable regions database*» (<http://pubmlst.org/neisseria/PorA/> — для фрагментов *VR1* и *VR2*) и «*Neisseria meningitidis PorA VR3 database*» (http://www.shlmpri.scot.nhs.uk/PorA_VR3.asp — для фрагмента *VR3*). Обозначают переменные участки следующим образом: каждой уникальной последовательности присваивается номер; гомологичные аминокислотные последователь-

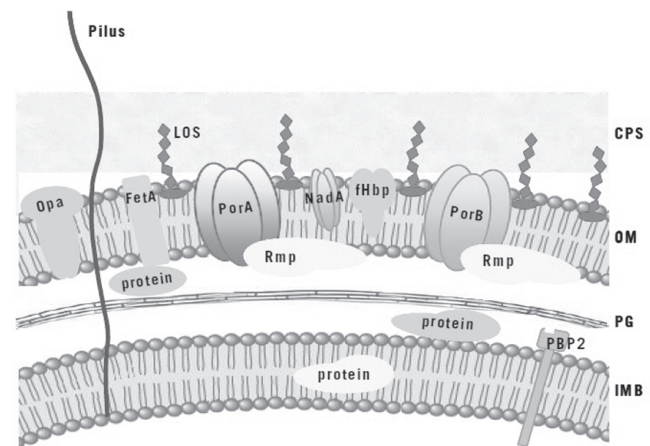


Рис. 1. Схематическое изображение структуры клеточной стенки менингококков

ности объединяются в семейства, номер варианта аминокислотной последовательности записывается через тире после цифры, обозначающей семейство. Для обозначения результатов субтипирования используется приставка P1., для результатов типирования белка FetA — приставка F. Например, из записи антигенного профиля «P1.5—1, 2—2, 36—2:F4—1» следует, что данный штамм имеет антигенный вариант 1 переменного участка VR1, входящий в семейство 5; антигенный вариант 2 переменного участка VR2, входящий в семейство 2; антигенный вариант 2 переменного участка VR3, входящий в семейство 36, и антигенный вариант 1, входящий в семейство 4 переменного участка VR белка FetA.

Результаты изучения антигенной структуры нейсерий позволили разработать номенклатуру, которая имеет следующий вид: [серогруппа]:[субтип]:[аллель фрагмента белка FetA]:[ST], затем в скобках указывается клональный комплекс («сс»), в который входит данный штамм (если он определен), например: B:P1.5—1,2—2:F2—7:ST—3355 (сс18).

Целью данного исследования было продолжить ранее начатое проведение молекулярно-эпидемиологического мониторинга менингококков [5], циркулирующих на территории страны, и впервые провести генотипирование выделенных изолятов.

Материал и методы

В работе использовали штаммы менингококков ($n=20$) от больных менингококковым менингитом, а также от контактных лиц, выделенные на территории Республики Беларусь в период 2006—2010 гг. из различных областей страны.

Три последовательности переменных участков гена *porA* были определены для 20 штаммов менингококков, последовательности гена амплифицированы и секвенированы согласно ранее описанной методике Р. Molling и соавт. [6].

Переменные участки гена *fetA* амплифицированы и секвенированы у 19 менингококков, как описано Е. А. Thompson и соавт. [7]. Номера аллелей присваивались в базе данных «*Neisseria FetA variable region database*» (<http://pubmlst.org/neisseria/FetA/>).

Результаты и обсуждение

Нуклеотидные последовательности гена *fetA* были определены у 19 менингококков, причем 2 последовательности были ранее не описаны. Всего наблюдалось 11 вариантов фрагмента VR, распределенных по 4 семействам (1, 3, 4 и 5). Результаты типирования не позволили определить преобладающий вариант в исследованной выборке.

Наиболее часто встречались аллели, входящие в семейство 1 и 5, обнаруженные у 6 (31,6%) штаммов, к 3 семейству относились 5 (26,3%) штаммов, к 4 — 2 (10,5%).

При проведении субтипирования штаммов менингококков, охарактеризованных ранее методом МЛСТ [5], у 20 были определены последовательности 3 переменных участков генома (VR1, VR2 и VR3). Наи-

более часто у штаммов определяли геносубтипы P1.5—1,2—2,36—2 (4 штамма, или 20%) и P1.17,16—4,36 (4 штамма, или 20%). Дважды были обнаружены штаммы, обладавшие следующими геносубтипами: P1.5—1,2—59,36—2 и P1.22,14,36 (частота встречаемости 10%).

При анализе фрагмента переменного участка VR1 определены наиболее часто встречающиеся последовательности: последовательность 5—1 (30% случаев), последовательность 17 (20%), 22 (15%) и 7 (10%). Наиболее часто встречающимися последовательностями фрагмента VR2 были 2—2 (20% случаев) и 2—59 (10%). Один вариант фрагмента VR2 ранее не был описан (аллель 4—33) и внесен в базу данных «*Neisseria meningitidis PorA variable regions database*». Частота встречаемости последовательностей переменного участка VR3 36 и 36—2 была наибольшей (35% каждая), а последовательности 35—1 и 37—1 составили по 10%.

Все инвазивные штаммы относились к различным секвенс-типам, однако некоторые из них объединились в общий клональный комплекс: СТ 3346 и 6542 относились к сс41/44 Lineage 3, а СТ 18 и 6542 — к сс18.

Общая информация по результатам генотипирования представлена в таблице.

Как видно из таблицы, из 17 ранее описанных фрагментов FetA чаще других встречался вариант F5—2, найденный у 4 (23,5%) штаммов, варианты F1—5, F3—9 и F4—1 обнаружены дважды (по 11,8% каждый), остальные варианты фрагмента представлены однократно — F1—7, F1—14, F1—80, F3—1, F3—4, F3—7, F5—16 (5,9%). Аллели F1—125 и F5—113 впервые выявлены в данной работе и внесены в базу данных «*Neisseria FetA variable region database*».

Согласно полученным данным, можно отметить значительное аллельное разнообразие поверхностных переменных фрагментов белков наружной мембраны исследованных менингококков (рис. 2).

Показано, что спектр последовательностей переменных участков VR1, VR2 и VR3, а также антигенных вариантов белка FetA у исследованных штаммов довольно специфичен за счет разнообразия определенных вариантов.

Антигенное секвенс-типирование является достаточно распространенным методом типирования *N. meningitidis*, результаты которого позволяют проследить эпидемиологические изменения в популяции во времени, определить множество циркулирующих типов антигенов для разработки вакцин на основе капсульных антигенов.

Определение доминирующих геносубтипов менингококков в стране является также необходимым для проведения правильной программы профилактики заболеваемости менингококковой инфекцией и вакцинопрофилактики.

В последнее время разрабатываются вакцины, содержащие компоненты эпидемически значимых субтипов менингококков. Так, VA-MENGOC-BC — вакцина, содержащая везикулы внешней мембраны эпидемического штамма B:4:P1.19,15 и капсульный полисахарид менингококка серогруппы C [8].

Результаты геносубтипирования штаммов менингококков

№	Источник выделения	Серогруппа	Серогено-группа	Аллели варибельного участка PorA			FetA	СТ / Кло-нальный комплекс
				VR1	VR2	VR3		
1	Инвазивный штамм/ МИ	Аутоагглютинабельный	B	12—3	4	37	F3—9	3346 / cc 41/44 / Lineage 3
27	Инвазивный штамм/ МИ	B	B	5—1	2—2	36—2	F4—1	8850
30	Инвазивный штамм/ МИ	B	B	5—1	2—2	36—2	F5—16	18 / cc18
33	Инвазивный штамм/ МИ	B	B	19—23	15	36	F3—7	—
83	Инвазивный штамм/ МИ	B	B	5—1	2—59	36—2	F5—2	8576 / cc103
84	Инвазивный штамм/ МИ	B	B	5—1	2—59	36—2	F5—2	8734
121	Инвазивный штамм/ МИ	C	B	5—1	2—2	36—2	F4—1	8541
331	Инвазивный штамм/ МИ	B	B	17	16—4	36	F1—14	8542 / cc 41/44 / Lineage 3
351	Инвазивный штамм/ МИ	B	B	22	14	36	F3—4	6347 / cc18
362	Инвазивный штамм/ МИ	Полиагглютинабельный	B	22	26	35—1	F3—1	8544
363	Контактный	B	B	22	14	36	F1—125*	8545 / cc18
364	Контактный	B	B	22	26	35—1	F1—7	8735
366	Контактный	Аутоагглютинабельный	B	7	30—8	38	F1—80	53 / cc53
375	Контактный	B	B	5—3	2—16	36—2	F5—2	8546
123	Инвазивный штамм/ МИ	C	C	5—1	2—2	36—2	—	—
340	Инвазивный штамм/ МИ	Полиагглютинабельный	C	17	16—4	36	F3—9	5190
32	Контактный	Полиагглютинабельный	C	21	4—33*	37—1	F5—2	8540
361	Контактный	Полиагглютинабельный	C	17	16—4	36	—	8543 / cc 41/44 / Lineage 3
367	Контактный	B	C	7	16	37—1	F1—5	8577 / cc174
373	Контактный	C	C	17	16—4	36	F1—5	8736
374	Контактный	C	NG	—	—	—	F5—113*	—

*Впервые описанные аллели; NG — нетипируемая форма менингококка.

Данная вакцина была разработана в Институте Finlay (Гавана, Куба) после эпидемии менингококковой инфекции (серогруппа B) на Кубе, она активно применялась в программе защиты общественного здоровья и даже показала свою эффективность в течение 4 лет применения в Бразилии, которой присуща гетерогенная структура популяции циркулирующих менингококков [8]. Недавно разработана новая вакцина (MeNZB; Chiron) для контроля за длительной эпидемией менингококковой инфекции, вызванной серогруппой B, в Новой Зеландии, причем доминирующим субтипом в популяции был P1.7—2,4. Эта штаммоспецифичная вакцина изготовлена из везикул внешней мембраны штамма B:4:P1.7—2,4 (Новозеландский штамм) и применяется во всех возрастных группах, начиная с 6 нед [8].

Экспериментальная бивалентная вакцина против менингококков серогруппы B была создана в Институте Finlay и GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals. Вакцина содержит везикулы внешней мембраны штаммов B:4:P1.7—2,4 (ST-44 complex/Lineage3) и B:4:P1.19,15 (ST-32 complex/ET-5 complex) [8]. Считается, что данная вакцина будет наиболее эффективна, в том числе

и в странах Европы, где циркулируют штаммы, принадлежащие к широко распространенным эпидемическим клональным комплексам [9].

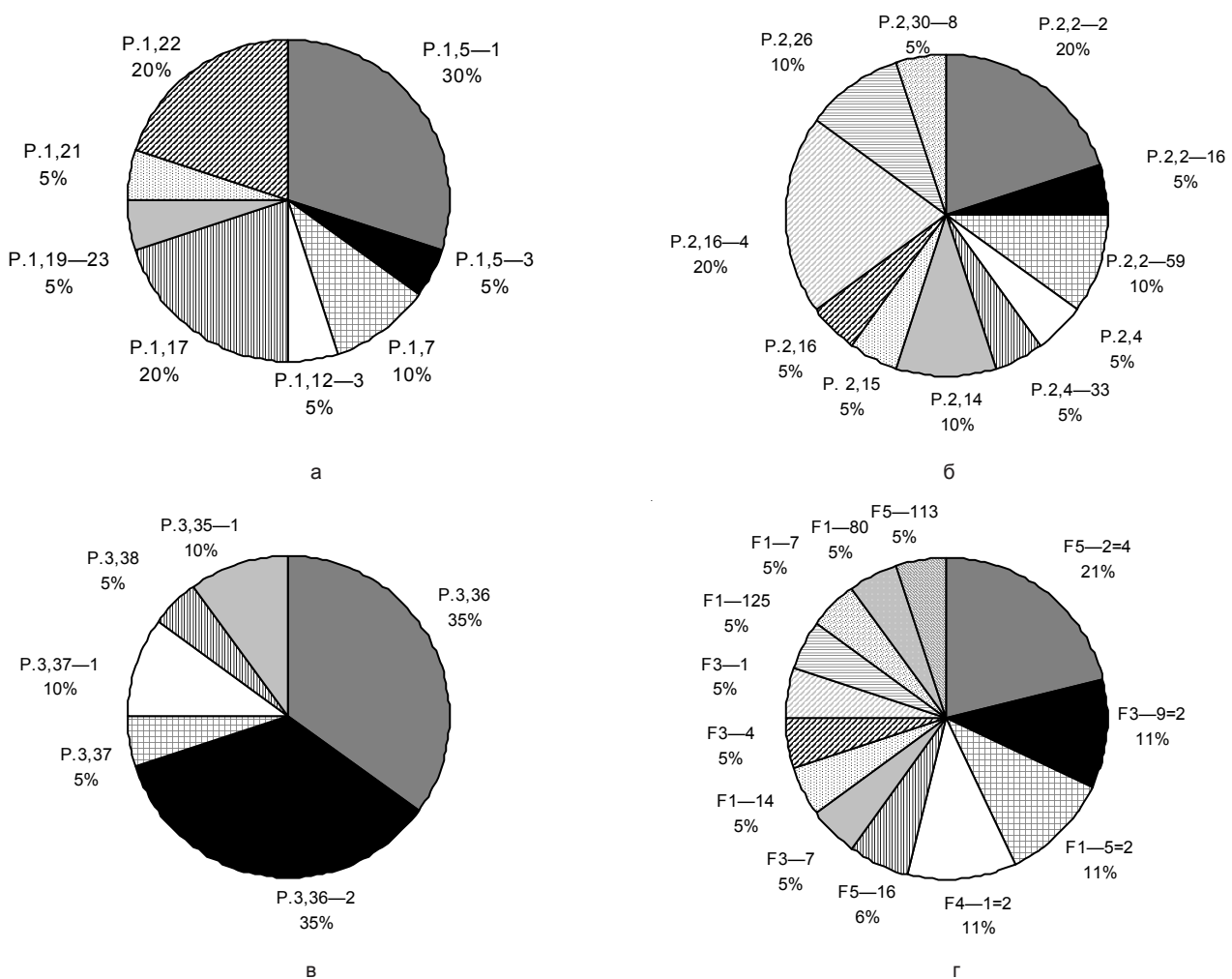
Выводы

1. Впервые в Республике Беларусь проведено геносубтипирование штаммов менингококков. Были определены доминирующие аллели варибельных фрагментов поверхностных белков внешней мембраны менингококков, циркулирующих в стране.

2. Аллели белка FetA F1—125 и F5—113 впервые выявлены в данной работе и внесены в базу данных «*Neisseria FetA variable region database*».

3. Один вариант фрагмента VR2 ранее не был описан (аллель 4—33) и внесен в базу данных «*Neisseria meningitidis PorA variable regions database*».

4. Определение доминирующих геносубтипов менингококков является необходимой частью проводимого в стране молекулярно-эпидемиологического мониторинга за инфекцией, а также для совершенствования программы профилактики заболеваемости менингококковой инфекцией и иммунопрофилактики.

Рис. 2. Распределение аллелей переменных участков *porA*: а — VR1; б — VR2; в — VR3; г — FetA

ЛИТЕРАТУРА

1. Глазкова С. Э., Носова Е. С., Титов Л. П. // Мед. журн.— 2007.— № 4.— С. 47—50.
2. Poolman J. T., van der Ley P. A., Tommassen J. // Meningococcal Disease / Ed. K. Cartwright.— Guildford, 1995.— P. 21—34.
3. Branham S. E. // Bacteriol. Rev.— 1953.— Vol. 17.— P. 175—188.
4. Abdillahi H., Poolman J. T. // FEMS Microbiol.— 1987.— Vol. 48.— P. 367—371.
5. Глазкова С. Э., Титов Л. П., Синюк К. В. и др. // Вестн НАН Беларуси.— 2011.— № 3.— С. 99—105.
6. Molling P., Jacobsson S., Backman A., Olcen P. // J. Clin. Microbiol.— 2002.— Vol. 40, № 12.— P. 4531—4535.
7. Thompson E. A., Feavers I. M., Maiden M. C. // Microbiology.— 2003.— Vol. 149 (Pt 7).— P. 1849—1858.
8. Boutriau D., Poolman J., Borrow R., et al. // Clin. Vaccine Immunol.— 2007.— P. 65—73.
9. Yazdankhah S. P., Kriz P., Tzanakaki G., et al. // J. Clin. Microbiol.— 2004.— Vol. 42.— P. 5146—5153.

MENINGOCOCCI GENOSUBTYPING IN BELARUS

S. E. Glazkova, C. Tulin, L. P. Titov, M. Unemo

Objective. To perform meningococci isolated on the Republic territory genosubtyping.

Materials and methods. Meningococci strains ($n=20$) isolated from patients with meningococcal meningitis and from contacted persons

(2006—2010) from various country regions were used in the study. The *porA* and *fetA* genes variable sites sequences were determined in the genome fragments sequence analysis.

Results. Eleven VR fragment variants of *fetA* gene distributed by four families were described. Alleles referred to families 1 and 5 detected in 31.6% of strains were met most frequently, 26.3% of strains referred to family 3, 10.5% — to family 4. Sequences of three gene *porA* variable sites (VR1, VR2, and VR3) were determined. The strains genosubtypes P1.5-1.2-2.36-2 (20%) and P1.17,16-4,36 (20%) were determined most often. Strains having the following genosubtypes — P1.5-1,2-59,36-2 and P1.22,14,36 were found two times (occurrence is 10%). While analyzing the VR1 variable site fragment the most frequently met sequences were determined: 5-1 (30%), 17 (20%), 22 (15%), and 7 (10%). VR2 fragment 2-2 (20%) and 2-59 (10%) sequences were met most often. One variant of the VR2 fragment (allele 4-33) was described for the first time. The 36 and 36-2 frequencies of the VR3 variable site sequences were the highest (35%).

Conclusion. Determining of the meningococci dominating genosubtypes is a necessary part of the infection molecular-and-epidemiological monitoring being necessary for improving the program of the meningococcal infection prevention and of immune prophylaxis.

Key words: antigen diversity, meningococci, genosubtyping.

Адрес для корреспонденции:

Глазкова Славяна Эдуардовна.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 237-69-89.

Т. В. АМВРОСЬЕВА, Н. В. ПОКЛОНСКАЯ,
А. А. БЕЗРУЧКО, Е. П. КИШКУРНО, О. В. КАЛАЧИК

ДИАГНОСТИКА ВИРУСНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, Белорусская медицинская академия последипломного образования, РНПЦ трансплантации органов и тканей на базе 9-й городской клинической больницы

Цель исследования. Совершенствование методических аспектов вирусологического обследования пациентов после трансплантации почки.

Материал и методы. В качестве основного метода диагностики использовали полимеразную цепную реакцию с электрофоретической и гибридационно-флюоресцентной детекцией продуктов реакции в реальном времени. Спектр диагностируемых вирусных агентов включал 5 доминирующих возбудителей вирусных осложнений из герпетической группы (вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр и вирус герпеса человека 6-го типа), а также полиомавируса. Вирусы группы герпеса выявлены у 33,3% пациентов с посттрансплантационными осложнениями. Среди возбудителей этой группы доминировал цитомегаловирус (25,0%), реже обнаруживали вирусы Эпштейна—Барр и вирус герпеса человека 6-го типа (8,3% и 2,7% соответственно). У большинства пациентов инфекция носила активный характер (88,8% больных с цитомегаловирусной инфекцией и 66,6% — с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна—Барр).

Результаты. Впервые в отечественной лабораторной практике адаптирована и внедрена эффективная методика выявления вируса ВК у пациентов, основанная на полимеразной цепной реакции в реальном времени с одновременным использованием двух пар праймеров и меченых зондов для выявления вирусспецифической ДНК в моче и сыворотке крови. Применение метода позволило выявить присутствие полиомавирусной инфекции (вирурия) у 50% обследованных и активную вирусную инфекцию (виремия) — у 5,6% пациентов.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о широкой распространенности инфекций, вызванных полиомавирусом, а также о необходимости дальнейшего совершенствования и внедрения молекулярно-биологических методов в лабораторную практику обследования доноров и реципиентов.

Ключевые слова: трансплантация почки, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр, вирус герпеса человека 6-го типа, полиомавирус.

Трансплантация органов является наиболее эффективным методом лечения определенной категории соматических больных, рефрактерных к традиционной медикаментозной или хирургической коррекции. В настоящее время данное направление оказания медицинской помощи тяжелобольным пациентам активно развивается в мире, и Республика Беларусь не является исключением. Сегодня отечественное здравоохранение располагает успешным опытом пересадки почки, сердца, печени, поджелудочной железы [1—4], есть реальные перспективы осуществления трансплантации других органов. В Беларуси наиболее богатую историю имеет опыт пересадки

почки. Ежегодно отечественные специалисты проводят около 100 трансплантаций этого органа.

Несмотря на впечатляющие достижения в области трансплантационных технологий в мире и в нашей стране, актуальной проблемой остается частое развитие у реципиентов инфекционных осложнений, среди которых доминируют вирусные инфекции. Риск возникновения таких осложнений определяется следующими основными моментами: 1) инфекционным статусом донора (наличие или отсутствие инфекции в клетках донорского органа); 2) инфекционным статусом реципиента (наличие вирусных инфекций в активной или латентной форме) и вероятностью его встречи с вирусными патогенами (в больничных и внебольничных условиях); 3) восприимчивостью реципиента к инфекциям [5—8]. В формирование последней могут вносить вклад экзо- и эндогенные факторы, в перечне которых основное негативное значение имеет иммуносупрессивная терапия (доза, продолжительность и последовательность) и наличие индивидуального иммунодефицита (аутоиммунные заболевания, функциональный иммунный дефицит и т. д.).

Накопленный в течение последних десятилетий мировой опыт в области трансплантологии свидетельствует о том, что к осложнениям чрезвычайной важности у реципиентов почки относятся инфекции, вызываемые цитомегаловирусом (ЦМВ), полиомавирусами (вирус ВК), вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ), вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2), вирусами герпеса человека 6-го и 8-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-8), вирусом Варицелла зостер (ВВЗ), парвовирусом В19 (ПВ В19), аденовирусами (АВ), вирусами гепатита В и С (ВГВ и ВГС), вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [7, 9—18]. Из перечисленных вирусных патогенов ЦМВ рассматривают как доминирующий возбудитель оппортунистических инфекций, наиболее часто регистрируемых у реципиентов всех без исключения органов [9]. В случае трансплантации почки особое значение уделяют вирусу ВК, который является этиологическим агентом нефропатии и геморрагического цистита [12, 13, 16, 19, 20]. Данные осложнения признаются тяжелыми и сложно поддаются лечению, вследствие чего являются одними из наиболее частых причин гибели пациентов после трансплантации почки [7].

Несмотря на достигнутый прогресс в этиологии посттрансплантационных вирусных осложнений, проблема их качественной и своевременной диагностики остается нерешенной. Развивающиеся в послеоперационный период оппортунистические вирусные инфекции продолжают оставаться частой причиной не только ухудшения качества жизни больных, но и нередко приводят к фатальному исходу.

В Республике Беларусь, как и в других странах, практическое здравоохранение испытывает реальные трудности в осуществлении диагностических исследований на предмет своевременной индикации и идентификации потенциальных возбудителей оппортунистических вирусных инфекций, которые должны выполняться в специализированных лабораториях и регла-

ментироваться соответствующим инструктивным документом. Имеющийся в настоящее время клинический протокол трансплантации почки хоть и содержит ряд пунктов, касающихся диагностики отдельных вирусных инфекций, но не позволяет практически специалистам осуществлять вирусологическое обследование доноров и реципиентов на должном уровне с учетом всего спектра возможных возбудителей. В частности, в протоколе отсутствуют исследования на маркеры таких актуальных вирусных патогенов, как вирус ВК, ВГЧ-6, ВГЧ-8, ПВ В19. Не указан четкий порядок, частота, рекомендуемые методы и показания для осуществления вирусологического обследования пациентов. Отсутствует раздел по оценке полученных лабораторных данных, что очень важно для назначения адекватной терапии и анализа ее эффективности. Не регламентируются также порядок и диагностически значимые для каждой инфекции показатели лабораторного обследования в процессе назначенного лечения. Решение имеющихся проблем в данной области невозможно без осуществления специальных научно-исследовательских работ, которые до недавнего времени практически не проводились в Беларуси, так же как и не анализировалась этиологическая структура и частота возникающих после пересадки почки вирусных осложнений. В отечественной литературе информация о диагностике инфекционных осложнений при органной трансплантации, спектре и рейтинге их возбудителей весьма ограничена.

Настоящая работа посвящена методическим аспектам диагностики вирусных осложнений при трансплантации почки, касающимся разработки эффективной схемы вирусологического обследования пациентов на основе подбора и оптимизации диагностических методов, в том числе индикации маркеров вируса ВК.

Материал и методы

Образцы крови 38 взрослых пациентов после трансплантации почки получены из РНПЦ трансплантации органов и тканей на базе 9-й городской клинической больницы.

Диагностику вируса ВК проводили в пробах мочи 8 пациентов после трансплантации почки (7 детей и 1 взрослый), которые были получены из 2-й городской детской клинической больницы и РНПЦ трансплантации органов и тканей.

Для выявления латентной и/или острой вирусной инфекции образцы цельной крови инкубировали 1 ч при 37°C, центрифугировали при 1500 об./мин в течение 10 мин, после чего отбирали сыворотку. Проводили параллельное исследование вирусных ДНК в сыворотке и сгустке крови.

Образцы мочи перед выделением нуклеиновых кислот пятикратно разводили транспортной средой для проб клинического материала (производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора).

Для выделения вирусных нуклеиновых кислот из сывороток крови применяли коммерческие наборы «РНК-сорб» (производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). Выделение вирусных нуклеиновых кислот из сгустков крови проводили с исполь-

зованием набора «ДНК-сорб В» (производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора).

Аmplификацию нуклеиновых кислот ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 проводили с помощью коммерческих тест-систем производства ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Постановку реакции осуществляли на ПЦР-амплификаторе «MJ Mini» («BioRad», США). Учет результатов реакции выполняли с помощью горизонтального электрофореза в агарозном геле.

Детекцию вируса ВК осуществляли с помощью ПЦР в реальном времени. Использовали Taq-полимеразу, 10x реакционный буфер и раствор MgCl₂ («PrimeTech», Беларусь), смесь дезоксирибонуклеотидов («Fermentas», Литва). Амплификацию проводили с применением взятых из литературных источников праймеров и зондов, синтезированных фирмой «PrimeTech» (Беларусь) [21].

Постановку ПЦР в реальном времени осуществляли на амплификаторах «Rotor Gene 3000» и «Rotor Gene 6000» («Corbett Life Sciences», Австралия).

Результаты и обсуждение

В развитие посттрансплантационных осложнений у пациентов после пересадки почки определенный вклад вносят следующие типы вирусов: ЦМВ, ВПГ-1 и ВПГ-2, ВЭБ, ВВЗ, ВГЧ-6 и ВГЧ-8, ПВ В19, вирус ВК, АВ, ВГС ВГВ, ВИЧ. С учетом биологии возбудителей данных вирусных инфекций, для большинства из которых характерен персистентный тип течения, в качестве основных диагностических методов были выбраны: ИФА — для выявления антивирусных IgM как ранних маркеров свежей или обострившейся инфекции, ПЦР — для детекции нуклеиновых кислот вирусов. Исследуемым клиническим материалом при проведении вирусологической диагностики служили образцы крови и мочи пациентов после трансплантации почки. Перед проведением исследования образцы крови разделяли для параллельной диагностики вируса в сыворотке и клетках (сгустке) крови. Обнаружение ДНК вирусов только в клетках крови больных указывало на латентную вирусную инфекцию, тогда как присутствие ее в сыворотке крови (виремия) рассматривали как свидетельство активной вирусной инфекции в организме больного.

В результате вирусологического обследования у 36 пациентов в отношении 5 вирусных агентов (ВПГ-1 и ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6) установлено, что наиболее часто (25% обследованных) детектируемым вирусным агентом после пересадки почки был ЦМВ, другие возбудители из группы вирусов герпеса выявлялись значительно реже (ВЭБ — у 8,3% пациентов, ВГЧ-6 — у 2,7%) или не детектировались вообще (рис. 1). Ни у одного больного не были обнаружены ВПГ-1 и ВПГ-2. Таким образом, в результате проведения вирусологического обследования наличие инфекции, обусловленной вирусами группы герпеса, было подтверждено у 33,3% больных. Параллельная детекция ДНК вирусов в сыворотке и клетках крови пациентов позволила определить наличие активной/латентной инфекции. Показано, что виремию регистрировали у большинства больных с ЦМВ (88,8%) и ВЭБ (66,6%), тогда

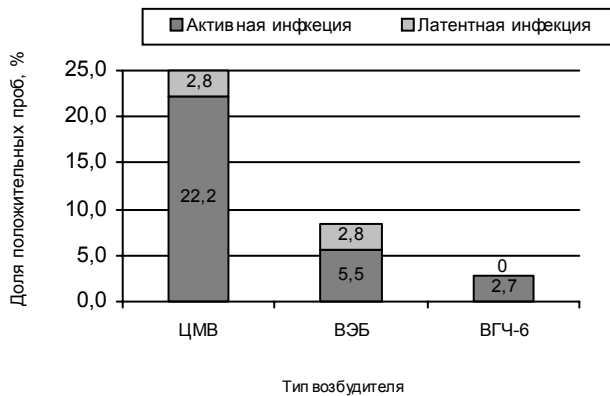


Рис. 1 Выявление ДНК вирусов группы герпеса у пациентов после трансплантации почки

как латентную инфекцию, при которой вирус обнаруживался только в клетках крови, выявляли значительно реже (11,2% пациентов с ЦМВ, 33,4% — с ВЭБ).

Вирус ВК играет большую роль в развитии посттрансплантационных осложнений у пациентов после пересадки почки [13], однако доступных для практического здравоохранения коммерческих наборов для диагностики данного возбудителя на отечественном рынке нет. Поэтому одной из основных задач настоящей работы был подбор и оптимизация методики выявления полиомавируса с помощью ПЦР в реальном времени. На первом этапе провели анализ литературы, на основании которого выбрали 2 набора праймеров и зондов, локализованных в различных регионах генома вируса ВК. Поскольку было показано, что на-

личие нуклеотидных замен в сайтах связывания праймеров оказывает существенное влияние на чувствительность реакции [21], выбор праймеров и зондов проводили по результатам компьютерного анализа консервативности сайтов их связывания. Было построено множественное выравнивание полногеномных нуклеотидных последовательностей вирусов ВК из базы данных NCBI и проведен анализ консервативности сайтов связывания нескольких наборов праймеров и зондов [21—24]. На основании полученных данных выбрали 2 набора праймеров и зондов, локализованных в участках генома, кодирующих капсидный белок VP1 (ВК-V3f, ВК-V3r, ВК-V3p) и большой Т-антиген (ВК-T3f, ВК-T3r, ВК-T3p) (табл. 1). Разработчики этих наборов использовали в качестве метки на 5'-конце зонда FAM, на 3'-конце — 6-TAMRA [20]. В связи с имеющимися данными о более эффективном использовании в качестве гасителя флюоресценции BHQ-1 именно эту метку применяли в качестве гасителя флюоресценции в гибридационных зондах.

Реакция включала 2 этапа: оптимизацию состава реакционной смеси (буфер ПЦР, концентрация $MgCl_2$) и условий проведения реакции (температурный профиль и длительность каждого из сегментов цикла). На первом этапе исследований проведена оценка эффективности ПЦР при независимом использовании каждого из наборов праймеров, ВК-T3 и ВК-V3. Исследовали 18 сывороток крови у взрослых пациентов после трансплантации почки, в том числе 16 — у ранее обследованных на вирусы герпетической группы. Ни в одном из вариантов реакции положительные результаты не

Таблица 1

Нуклеотидные последовательности праймеров и зондов, использованных для диагностики вируса ВК

Наименование олигонуклеотида	Нуклеотидная последовательность	Примечание
ВК-V3f	5'-ccttaccctaattccttttgct-3'	Прямой праймер
ВК-V3r	5'-ggctgccatccactctct-3'	Обратный праймер
ВК-V3p	5'-tgacctataaacaggagaacc-3'	FAM-зонд
ВК-T3f	5'-tttgaccaccattgca-3'	Прямой праймер
ВК-T3r	5'-agagccctgggttgatagatt-3'	Обратный праймер
ВК-T3p	5'-ccaaaccactgtggaagcagtcattgc-3'	FAM-зонд

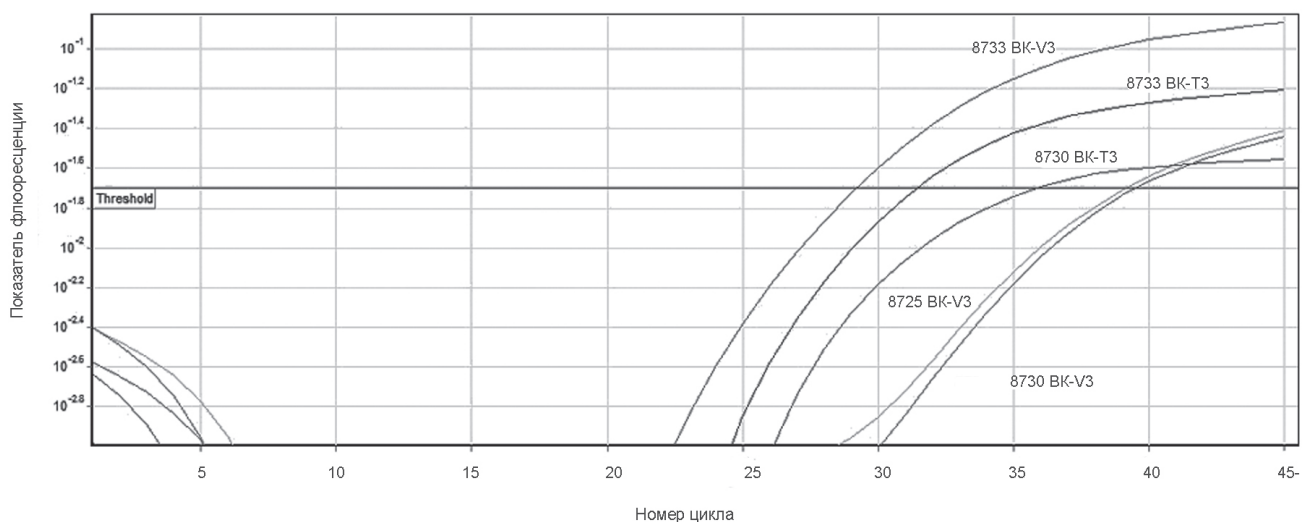


Рис. 2. Результаты исследования проб мочи с помощью ПЦР в реальном времени с независимым использованием двух пар праймеров (ВК-T3 и ВК-V3)

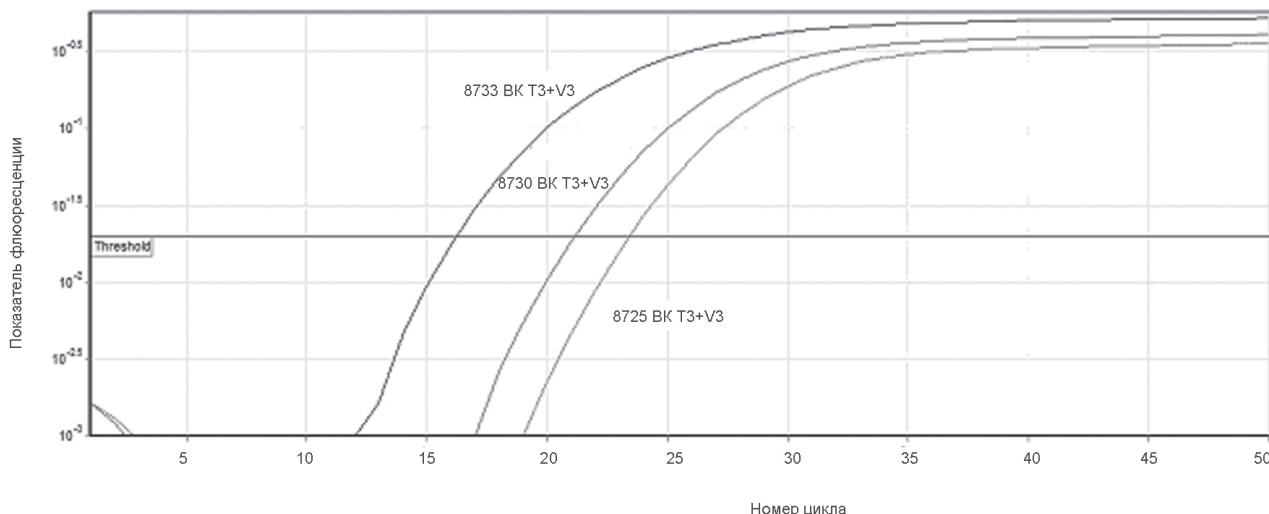


Рис. 3. Результаты исследования проб мочи с помощью ПЦР в реальном времени с одновременным использованием двух пар праймеров (BK-T3 + BK-V3)

были получены. Также исследовали 8 образцов мочи: 7 — у детей после трансплантации почки, 1 — у взрослого пациента с пересаженной почкой. Было получено 3 положительных результата (37,5%): у 1 взрослого пациента и 2 детей. Однако реакция проходила неэффективно: показатели флуоресценции находились на низком уровне, кривая накопления превышала установленный для положительных проб порог (0,02) на поздних циклах, значение порогового цикла (Ct) в некоторых случаях превышало 35 (рис. 2).

Для оптимизации реакции использовали 2 10х ПЦР-буфера различного состава: буфер А — 100 ммоль трис-НСI, рН 8,8, 500 ммоль КСI, 0,8% (v/v) Nonidet P40, буфер В — 650 ммоль трис-НСI, рН 8,8, 166 ммоль $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 0,2% Tween 20 и концентрации MgCl_2 в сочетании с каждым из буферов. Смесь дезоксинуклеотидов и Taq-полимеразу использовали в стандартных концентрациях (200 мкмоль и 2 ед. соответственно). Согласно полученным результатам использование буфера В приводило к незначительному увеличению чувствительности реакции (значение Ct уменьшалось на 0—0,5) при оптимальной концентрации MgCl_2 6 ммоль.

Температурный профиль реакции состоял из 45 циклов денатурации при 95°C в течение 20 с и объединенной стадии отжига-элонгации при 60°C в течение 60 с. Впоследствии время денатурации было сокращено до 10 с, время отжига-элонгации — до 40 с без снижения эффективности амплификации.

Для дальнейшей оптимизации реакции с целью повышения ее чувствительности использовали одновременно 2 набора праймеров и зондов. Постановка реакции в таких условиях с использованием проб, содержащих вирус BK, привела к значительному увеличению ее чувствительности (рис. 3).

Далее, в варианте реакции с одновременным участием 2 наборов праймеров, были повторно исследованы пробы, оказавшиеся отрицательными при проведении независимых реакций с каждой из пар праймеров. В этих условиях дополнительно выявлены 2 положительные пробы: в сыворотке крови взрослого пациента (в моче которого ранее уже была обнаружена ДНК ви-

руса BK) и в одной из проб мочи, взятой у детей после трансплантации почки (рис. 4). Полученные результаты показали, что оптимальным для диагностики вируса BK является использование варианта ПЦР в реальном времени с одновременным введением в реакционную смесь двух пар праймеров и двух меченых зондов, участвующих в двух параллельных процессах амплификации. В этих условиях диагностическая реакция отличается значительно большей чувствительностью.

Для оценки специфичности накопления нуклеотидных фрагментов вируса BK исследовали пробы клинического материала, в которых ранее было установлено присутствие ДНК других вирусных агентов: ЦМВ (1 проба), ВЭБ (2), ВГЧ-6 (1), ВПЧ (8) и ПВ В19 (1 проба). Ни в одной из данных проб амплификации ДНК не происходило, что свидетельствует об отсутствии неспецифического связывания используемых праймеров с нуклеотидными последовательностями вирусов других групп.

Таким образом, полученные с помощью ПЦР в реальном времени результаты указывали на присутствие инфекции, вызванной вирусом BK у значительной части пациентов после трансплантации почки. Доказательства вирусии (обнаружение ДНК вируса в моче) были получены для 50% обследованных (n=8), тогда как

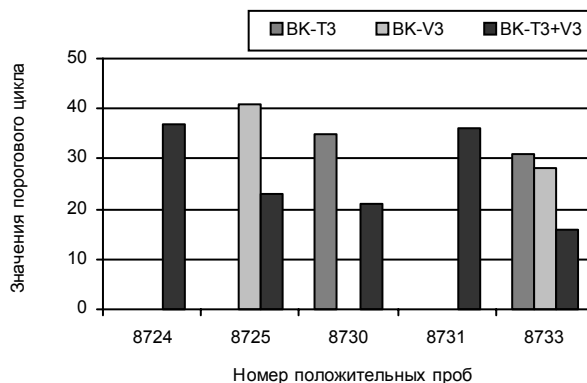


Рис. 4. Сравнение чувствительности ПЦР для выявления вируса BK при независимом и одновременном использовании двух наборов праймеров и зондов

Таблица 2

Результаты диагностики вирусных инфекций у реципиентов после трансплантации почки

Вид клинического материала	Количество проб	Количество проб положительных в ПЦР (вид возбудителя)	Доля положительных проб, %
Сыворотка крови	38	8 (ЦМВ) 2 (ВЭБ) 2 (ВГЧ-6) 1 (ВКВ)	22,2 (из 36 проб) 5,6 (из 36 проб) 5,6 (из 36 проб) 5,6 (из 18 проб)
Клетки крови	36	9 (ЦМВ) 3 (ВЭБ)	25,0 8,3
Моча	8	5 (ВКВ)	62,5
Всего...	82	30	36,6

виремия, на которую указывала детекция ДНК в сыворотке крови, имела место у 5,6% обследованных (n=18). Обобщенные данные о выявлении маркеров различных вирусных инфекций у пациентов после трансплантации почки представлены в табл. 2.

Полученные результаты указывают на значительную роль вирусных инфекций в развитии посттрансплантационных осложнений у пациентов после пересадки почки в Беларуси. Впервые в отечественной лабораторной практике адаптирована и внедрена эффективная методика выявления вируса ВК у пациентов, основанная на ПЦР в реальном времени с одновременным использованием двух пар праймеров и меченых зондов для выявления вирусоспецифической ДНК в моче и сыворотке крови. Результаты, полученные при использовании этого метода, свидетельствуют о широкой распространенности инфекций, вызванных полиомавирусом, а также о необходимости дальнейшего совершенствования и внедрения молекулярно-биологических методов в лабораторную практику обследования доноров и реципиентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Щерба А. Е., Слободин Ю. В., Авдей Е. Л. // *Новости хирургии*.— 2009.— Т. 17, № 1.— С. 13—19.
- Пилотович В. С., Калачик О. В. // *Медицина*.— 2011.— № 2.— С. 7—12.
- Островский Ю. П., Островский А. Ю., Колядко М. Г. // *Кардиология в Беларуси*.— 2009.— № 2.— С. 31—44.
- Усс А. Л., Кушниренко В. С., Миланович Н. Ф. и др. // *Здравоохранение*.— 2009.— № 7.— С. 4—7.
- Patel R., Paya C. V. // *Clin. Microbiol. Rev.*— 1997.— Vol. 10, № 1.— P. 86—124.
- Griffiths P. D. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1995.— Vol. 36 (Suppl. B).— P. 91—106.
- Weikert B. C., Blumberg E. A. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*— 2008.— Vol. 3.— P. S76—S86.
- Hlava N., Niemann C. U., Gropper M. A., Melcher M. L. // *J. Intens. Care Med.*— 2009.— Vol. 24.— P. 3—17.
- Ljungman P., Griffiths P., Paya C. // *Clin. Infect. Dis.*— 2002.— Vol. 34.— P. 1094—1097.
- Potena L. // *J. Clin. Microbiol.*— 2007.— Vol. 45, № 6.— P. 1804—1810.
- Jenkins F. J., Rowe D. T., Rinaldo C. R. // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*— 2003.— Vol. 10, № 1.— P. 1—7.
- Hariharan S. // *Kidney Intl.*— 2006.— Vol. 69.— P. 655—662.
- Bohl D. L., Brennan D. C. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*— 2007.— Vol. 2.— P. S36—S46.
- Morton L. M., Landgren O., Chatterjee N., et al. // *Blood*.— 2007.— Vol. 110.— P. 4599—4605.
- Abbot K. C. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2004.— Vol. 15.— P. 1633—1639.
- Munoz P., Fogeda M., Bouza E., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 41.— P. 1720—1725.
- Keung Y.-K., Chuahirun T., Wesson D. // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 1999.— Vol. 14.— P. 169—171.
- Singh N. // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 40.— P. 704—708.
- Saundh B. K., Tibble S., Baker R., et al. // *J. Clin. Pathol.*— 2010.— Vol. 63.— P. 714—718.
- Hirsch H. H. // *Transplantation*.— 2005.— Vol. 79, № 10.— P. 1277—1286.
- Hoffman N., Cook L., Atienza E., et al. // *J. Clin. Microbiol.*— 2008.— Vol. 46, № 8.— P. 2671—2680.
- Arthur R., Dagostin S., Shah K. // *J. Clin. Microbiol.*— 1989.— Vol. 27, № 6.— P. 1174—1179.
- Hirsch H., Mohaupt M., Klimkait T. // *J. Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 184.— P. 1494—1495.
- Iwaki K., Qazi S., Garcia-Gomez J., et al. // *Virology*.— 2010.— Vol. 29, № 7.— P. 295—304.

Поступила 18.07.11.

VIRAL COMPLICATIONS DIAGNOSIS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

T. V. Amvrosiyeva, N. V. Poklonskaya, A. A. Bezruchko, E. P. Kishkurno, O. V. Kalachik

Objective. Improvement of methodical aspects of virological examination of patients having been transplanted kidneys.

Materials and methods. Polymerase chain reaction with electrophoresis and hybridization-and-fluorescence detection of reaction products in real time was used as the basic method of diagnosis. The spectrum of the viral agents diagnosed included five dominating agents causing viral complications from the herpes group (simple herpes virus, types 2 and 2, cytomegalovirus, Epstein — Barr virus and virus of human herpes type 6) as well as polioma virus. Herpes viruses were detected in 33.3% of patients having post-transplantation complications. Among those viruses cytomegalovirus dominated (25.0%), Epstein — Barr viruses and viruses of human herpes type 6 were detected rarer (8.3% and 2.7%, respectively). In most patients infections (88.8% of patients with cytomegalovirus caused infection and 66.6% of patients with Epstein — Barr virus caused infection) had active character.

Results. An efficient technique for detecting viruses in patients basing on the polymerase chain reaction in real time using two pairs of primers and labeled probes for determining virus-specific DNA in urine and serum was adapted and introduced in the national laboratory practice for the first time. The method application allowed detect polioma virus caused infections (viruria) in 50% of the patients examined and active virus caused infections — in 5.6% of patients.

Conclusion. The data obtained evidence about a wide spread of infection caused by polioma viruses as well as about a necessity to improve and introduce the molecular-biological methods in the laboratory practice of donors and recipients examination.

Key words: kidney transplantation, simple herpes virus, cytomegalovirus, Epstein — Barr virus, virus of human herpes type 6, polioma virus.

Адрес для корреспонденции:

Амвросьева Тамара Васильевна.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 265-08-97.



М. Н. ВОЛКОВА, В. В. ЯНЧЕНКО

ИММУНОФЕНОТИП ЛЕЙКОЦИТОВ И ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ

Витебский государственный медицинский университет

Цель исследования. Установить различия в содержании популяций лейкоцитов и лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56+, CD22+, CD25+, CD19+, CD95+, CD34+, CD38+, CD71+, CD69+, CD3+HLA-DR+, CD13+, CD14+) в периферической крови у пациентов с хроническим периодонтитом (ХП) и доноров со здоровым периодонтом.

Материал и методы. Исследованы субпопуляции лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови у 56 пациентов с хроническим периодонтитом и 12 доноров со здоровым периодонтом. Определение субпопуляций проведено методом проточной цитометрии.

Результаты. Выявлены достоверные различия в абсолютном и относительном количестве клеток CD3+HLA-DR+ клеток ($P < 0,001$, $P < 0,001$ соответственно), CD25+ ($P = 0,04$, $P = 0,007$), CD38+ ($P = 0,003$, $P = 0,02$), CD69+ ($P < 0,001$, $P < 0,001$), CD14+ ($P = 0,027$, $P = 0,004$). У пациентов с ХП установлены достоверные различия в относительном количестве CD8+, абсолютном количестве CD3+HLA-DR+, относительном и абсолютном количества CD69+ в зависимости от степени тяжести заболевания.

Заключение. Хронический воспалительный процесс в тканях периодонта сопровождается изменениями относительного и абсолютного количества CD3+HLA-DR+, CD69+, CD25+, CD38+, CD14+ — популяций лимфоцитов и лейкоцитов периферической крови.

Ключевые слова: хронический периодонтит, иммунофенотип, CD-антигены, лейкоциты, лимфоциты.

Одним из направлений исследования различных звеньев иммунитета пациентов с хроническим периодонтитом (ХП) является изучение фенотипических характеристик клеток воспаления в тканях периодонта и показателей клеточного иммунитета периферической крови. Поскольку клетки иммунной системы постоянно рециркулируют, в том числе в очаг инфекции, а из него в лимфатическую систему и кровь, то они являются непосредственными участниками и компонентами локального воспаления.

Фенотипирование лимфоцитов дает дополнительную информацию о состоянии пациента с воспалительными заболеваниями и может использоваться для мониторинга в процессе лечения [1]. Фенотип — совокупность поверхностных антигенов клетки, связанных с различными этапами ее развития, дифференцировкой, активацией, пролиферацией, апоптозом или некрозом, которые она экспрессирует в момент исследования. Фенотип определяется активностью соответствующих структурных и регуляторных генов. Иммунокомпетентные клетки реагируют на происходящие в организме процессы путем изменения степени экспрессии, появления или исчезновения поверхностных или внутриклеточных функциональных моле-

кул, поскольку клетка стремится наиболее эффективно выполнить присущие ей регуляторные и эффекторные функции. Наиболее существенным фактором, определяющим состояние иммунитета, является количественная и функциональная характеристика субпопуляций клеток системы иммунитета, оцениваемая по экспрессии CD-антигенов [2].

При изучении вопросов регуляции иммунного ответа на периодонтопатогенные бактерии по многим направлениям отсутствуют согласованные данные результатов исследований, что связано с изучением ограниченного количества клеточных популяций. Авторы статьи изучили у пациентов с ХП изменения клеточного иммунитета с использованием широкого спектра CD-антигенов: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+CD56+, CD22+, CD25+, CD19+, CD95+, CD34+, CD38+, CD71+, CD69+, CD3+HLA-DR+, CD13+, CD14+.

Цель данного исследования — установить различия в содержании популяций лейкоцитов и лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56+, CD22+, CD25+, CD19+, CD95+, CD34+, CD38+, CD71+, CD69+, CD3+HLA-DR+, CD13+, CD14+) в периферической крови у пациентов с хроническим периодонтитом и пациентов со здоровым периодонтом.

Материал и методы

Исследование клеточного иммунитета выполнено в 2 группах пациентов. В основную группу включили 56 больных (18 мужчин и 38 женщин) с ХП, которые обращались в областную стоматологическую поликлинику Витебска и на кафедру терапевтической стоматологии ВГМУ. Группу сравнения составили 12 доноров со здоровым периодонтом (5 мужчин и 7 женщин), сопоставимые по возрастным и социальным характеристикам с пациентами первой группы. Критерии включения в исследование: возраст 18—65 лет, отсутствие системных заболеваний, системной антибактериальной, иммуномодулирующей и противовоспалительной терапии, беременности, периодонтального лечения в течение 6 мес перед исследованием. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Применяли такие клинические методы обследования, как измерение глубины периодонтальных карманов (ПК) и потери прикрепления. Для получения рентгенологических данных о деструкции альвеолярной кости использовали метод панорамной рентгенографии (ортопантомограф «Orthophos 3», «Sirona», Германия, рентгенологическая нагрузка 0,07 мЗв). На основании полученных результатов пациентов с ХП разделили по степени тяжести на 3 группы. Группу с ХП тяжелой степенью составили 9 пациентов 34—65 лет (средний возраст $49,55 \pm 10,08$) с глубиной ПК 5,75 [5,6—6,0] мм и потерей прикрепления 5,3 [4,8—5,6] мм. Группа с ХП средней степени тяжести — 24 больных 25—61 года (средний возраст $43,8 \pm 9,4$) с глубиной ПК 4,6 [4,3—4,8] мм и потерей прикрепления 4,35 [3,9—4,55] мм. В группу с ХП легкой степени

тяжести вошли 23 пациента 23—61 года (средний возраст $37,7 \pm 12,03$) с глубиной ПК $3,4 [3,3—3,6]$ мм и потерей прикрепления $3,1 [2,7—3,3]$ мм.

Всем обследованным была выполнена развернутая иммунограмма — определение абсолютного и относительного количества лейкоцитов, лимфоцитов и их популяций, типирование лейкоцитов и лимфоцитов по кластерам дифференциации.

Забор крови осуществляли в Витебской областной клинической больнице. Субпопуляции клеток выделяли из гепаринизированной периферической крови. Фенотипирование проводили в ЦНИЛ ВГМУ на проточном цитофлюориметре «Cytomics FC 500» («Becton Dickinson», США) согласно инструкции изготовителя. Для определения популяций лейкоцитов и лимфоцитов применяли наборы моноклональных антител «Invitrogen Corporation Mouse anti-human»: CD3 (FITC), (MHCD 0301 — 4); CD4 (PE — CY 5.5), (MHCD 0418); CD 8 (PE — CY 7), (MHCD 0812); CD13 (FITC), (MHCD 1301); CD14 (PE — TR), (MHCD 1417); CD19 (PE — CY 7), (MHCD 1912); CD22 (R — PE), (MHCD 2204); CD34 (R — PE), (CD3458104), CD38 (FITC), (CD 3801); CD HLA — DR (PE — TR), (MHLDR 17); CD95 (R — PE), (CD 7101); CD69 (PE — CY 5.5), (CD 6918); CD56 (R — PE), (CD 5612); CD45 (PE — CY7), (CD4512); CD45 (PE — CY5.5), (CD 4518); CD45 (PE — TR),

(CD4517); CD25 ECD Beckman Counter, (CD 6607112). Для лизирования эритроцитов крови использовали лизирующий раствор «OptiLyse C», (A11894) Beckman Counter.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Достоверных различий в абсолютном и относительном количестве Т-лимфоцитов (CD3+), а также их основных субпопуляций (CD4+, CD8+) и в показателях иммунорегуляторного индекса между обследуемыми пациентами не обнаружено. Ранее полученные результаты сравнения данных субпопуляций неоднозначны: большинство исследователей не находили различий в относительном и абсолютном количестве клеток CD3+, CD4+, CD8+ [3—5]. Однако в ряде исследований были найдены не только статистически достоверные различия, но и улучшение иммунологических параметров после периодонтальной терапии [6, 7]. Хронический периодонтит — заболевание, при котором воспалительный процесс в тканях периодонта имеет стабильное течение и не сопровождается

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа с ХП Me [LQ—UQ]	Группа контроля M [LQ—UQ]	P
Возраст, лет	42 [34—51]	36,5 [32—43]	0,212
Глубина периодонтального кармана, мм	4,25 [3,5—4,8]	2,15 [1,55—2,8]	<0,001
Потеря прикрепления, мм	3,85 [3,2—4,55]	2,3 [1,9—2,6]	<0,001
CD4+, %	41 [32,8—46,6]	43,7 [30,75—54,95]	0,16
кл./мкл	805,8 [562,7—1141,9]	819 [444,4—1100,8]	0,89
CD8+, %	22,6 [17,2—30,0]	27,9 [17—41,9]	0,28
кл./мкл	479,37 [283,4—677,5]	416,8 [299,5—789,1]	0,88
ИРИ	1,74 [1,23—2,33]	1,86 [0,9—3,1]	0,83
CD16+56+, %	12,3 [5,7—20,4]	19,4 [11,1—26,8]	0,09
кл./мкл	229,75 [106,76—382,2]	304,7 [215,1—758,9]	0,26
CD3+, %	67 [61,1—76,75]	67,75 [55,6—76,2]	0,98
кл./мкл	1362,1 [984,75—1866]	1306,8 [794,7—1689,8]	0,39
CD13+, %	0,05 [0,01—0,3]	2,14 [0,85—2,75]	<0,001
кл./мкл	1,25 [0,26—4,14]	27,9 [14,4—47,5]	<0,001
CD14+, %	3,95 [3,2—5,4]	1,08 [0,3—4,4]	0,027
кл./мкл	92,8 [60,59—131,67]	37,8 [7,04—72,5]	0,004
CD19+, %	8,1 [5,8—10,8]	7,6 [6,6—11,7]	0,89
кл./мкл	170,9 [120,28—223,1]	147,3 [108,7—282,2]	0,73
HLA-DR+, %	54,2 [45—65,2]	22,8 [9,6—34,9]	<0,001
кл./мкл	1019 [760—1363,4]	270,3 [172,9—712,7]	<0,001
CD22+, %	7,9 [5,8—11,1]	13,9 [6,7—19,3]	0,13
кл./мкл	160,1 [112,8—227,4]	206,8 [93,3—373,6]	0,66
CD25+, %	0,55 [0,2—2,5]	5,39 [2,1—6,7]	0,04
кл./мкл	11,41 [5,06—45,15]	119,6 [29—131,6]	0,007
CD34+, %	0,14 [0,09—0,2]	0,13 [0,1—0,2]	0,3
кл./мкл	3,17 [1,69—6,25]	1,89 [1,34—3,15]	0,11
CD38+, %	9,35 [2,3—15,7]	22,1 [11,3—34,2]	0,003
кл./мкл	161,62 [49,68—316,7]	348,6 [160,7—658,9]	0,02
CD69+, %	5,2 [1,4—9,8]	19,5 [10,5—27,6]	<0,001
кл./мкл	110,16 [30,5—200,82]	289,8 [204—415]	<0,001
CD71+, %	0,26 [0,1—0,55]	1,42 [0,1—0,3]	0,39
кл./мкл	5,22 [1,98—10,03]	2,17 [0,91—9,22]	0,33
CD95+, %	0,16 [0,05—0,41]	1,31 [0,00—2,25]	0,53
кл./мкл	2,63 [0,81—8,58]	12,01 [0,00—54,8]	0,55

выраженными дефектами в составе Т-клеточного звена иммунитета.

При исследовании В-клеточного звена иммунитета также не выявлено достоверных различий в экспрессии CD19-активационной и CD22-ингибиторной молекул, связанной с В-клеточным рецептором у пациентов первой и второй групп. Однако относительное и абсолютное количество клеток CD22+ выше у больных первой группы — 13,9 [6,7—19,3] и 206,8 [93,3—373,6] против пациентов с ХП — 7,9 [5,8—11,1] и 160,1 [112,8—227,4]. Значения CD19+ в обеих группах были более равными. Ряд исследователей не нашли достоверных различий в уровне В-лимфоцитов периферической крови между пациентами [3, 4]. Однако увеличение количества В-лимфоцитов и пропорции В-/Т-клеток в тканях периодонта [8, 9] и уменьшение количества В-лимфоцитов в крови больных с ХП [1] делает необходимым дальнейшее изучение В-клеточного звена иммунитета у пациентов с ХП, особенно соотношения экспрессии активационных и ингибиторных молекул.

При сравнении показателей CD16+56+ в периферической крови выявлен более низкий их относительный уровень у пациентов первой группы (значения медианы 12,3 и 19). Не было достоверных различий в абсолютном количестве данных клеток, однако сохранялась тенденция к более высокому их абсолютному количеству у пациентов второй группы (значения медианы 304,69 и 229,75). Кроме того, определена отрицательная корреляция средней силы между относительным и абсолютным количеством CD16+56+ и глубиной ПК (табл. 2). Полученные данные отличаются от ранее проведенных исследований, согласно которым количество NK, несущих CD16+56+, в периферической крови у пациентов с ХП выше, чем у лиц со здоровым периодонтом [10]. Снижение в крови количества CD16+56+ у пациентов с ХП является следствием миграции NK в ткани периодонта. Как известно, NK уничтожают клетки, лишенные HLA-молекул. Эти молекулы на поверхности фибробластов, остеоцитов или эпителиоцитов могут разрушаться периодонтопатогенными бактериями [11]. Установлено, что NK играют роль в патогенезе периодонтальных заболеваний через их цитотоксическую активность при активации NK ЛПС грамотрицательных бактерий [12]. Возможно, CD16+56+ участвуют

в деструкции тканей периодонта и через разрушение клеток тканей периодонта, лишенных HLA-молекул.

Между обследуемыми пациентами установлены достоверные различия в количестве клеток крови, экспрессирующих активационные молекулы: HLA-DR+, CD25+, CD38+, CD69+.

Повышенный относительный и абсолютный уровень клеток CD3+HLA-DR+ определен у пациентов с ХП ($P < 0,001$). Эти данные согласуются с ранее полученными, в которых процент активированных лимфоцитов в периферической крови был выше у пациентов с заболеваниями периодонта, чем у здоровых [10]. Инвазия периодонтальных патогенов вызывает секрецию широкого спектра цитокинов, которые стимулируют экспрессию антиген-презентирующей молекулы HLA-DR+ на поверхности Т-лимфоцитов.

У пациентов с ХП был установлен пониженный уровень абсолютного и относительного числа клеток, несущих рецепторы ранней активации — CD69+ ($P = 0,001$, $P = 0,001$ соответственно), а также поздней активации — CD38+ ($P = 0,003$, $P = 0,02$ соответственно), по сравнению с аналогичными показателями у пациентов группы контроля. Данный факт можно объяснить тем, что периодонтопатогенные бактерии выделяют ферменты, которые расщепляют поверхностные рецепторы лимфоцитов [11]. Кроме того, дефицит CD69+ и CD38+ может быть связан с недостаточной активностью генов, отвечающих за экспрессию рецепторов CD69+ и CD38+. Возможно, пониженный уровень CD69+ и CD38+ у пациентов с ХП указывает на недостаточную активацию иммунокомпетентных клеток, необходимых для эффективного иммунного ответа, обеспечивая преимущества бактерий перед защитными механизмами организма хозяина и поддерживая патологический процесс в тканях периодонта. Установленная отрицательная корреляция между относительным и абсолютным количеством CD38+ и глубиной ПК также свидетельствует об участии активационных молекул в иммунных механизмах защиты от патогенных бактерий (см. табл. 2).

У пациентов первой группы относительно группы контроля выявлен пониженный уровень CD25+ ($P = 0,04$, $P = 0,007$). Кроме того, определена слабая отрицательная корреляция между относительным и абсолютным количеством клеток CD25+ и глубиной ПК (см. табл. 2). Однако полученные данные по количеству CD25+ расходятся с результатами ранее проведенных исследований, где их количество было выше у пациентов с ХП и определена положительная корреляция количества CD25+ — позитивных клеток в периферической крови и клинических периодонтальных параметров [6].

Между обследуемыми группами было установлено статистически достоверное различие в относительном и абсолютном ($P = 0,027$, $P = 0,004$ соответственно) количестве клеток, несущих CD14+ ($P = 0,027$, $P = 0,004$ соответственно) и CD13+ ($P < 0,001$, $P < 0,001$ соответственно), их слабая положительная корреляция между относительным и абсолютным количеством и глубиной ПК (см. табл. 2). Важнейший фактор вирулентности периодонтопатогенов — липополисахарид-

Таблица 2

Уровень корреляции между относительным и абсолютным количеством лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови и глубиной ПК у пациентов с ХП

Субпопуляция лимфоцитов и лейкоцитов	Коэффициент корреляции, r
CD16+56+, % кл./мкл	$r = -0,445$, $P = 0,002$ $r = -0,296$, $P = 0,046$
CD14+, % кл./мкл	$r = 0,278$, $P = 0,046$ $r = 0,279$, $P = 0,04$
CD25+, % кл./мкл	$r = -0,4$, $P = 0,003$ $r = -0,35$, $P = 0,009$
CD38+, % кл./мкл	$r = -0,35$, $P = 0,01$ $r = -0,27$, $P = 0,044$

ный эндотоксин — является активатором системы иммунитета. Выявлен повышенный уровень CD14+, связывающих ЛПС, в периферической крови пациентов с ХП, что свидетельствует об активации моноцитов периферической крови, приводящей к секреции цитокинов и других медиаторов, поддерживающих воспаление в тканях периодонта.

Не обнаружено достоверных различий между исследуемыми группами в уровне CD34+ ($P=0,3$, $P=0,11$ соответственно), однако их абсолютное количество было выше у пациентов с ХП (значения медианы 3,17 и 1,89). При любом воспалительном процессе возможно более высокое содержание CD34+ в периферической крови, поскольку они являются маркером стволовых клеток. Установлено, что периодонтальное лечение приводило к достоверному снижению циркулирующих CD34+, которое положительно коррелировало с уменьшением кровоточивости при зондировании ПК [13]. Также не были определены достоверные различия между исследуемыми группами в содержании циркулирующих CD71+ ($P=0,39$, $P=0,33$ соответственно) и CD95+ ($P=0,53$, $P=0,55$ соответственно).

При сравнении показателей клеточного иммунитета между пациентами с ХП разной степени тяжести определены существенные различия. Самый низкий показатель относительного количества CD8+ (16,2 [12,9—20]) периферической крови отмечен у больных с ХП тяжелой степени. Установлены достоверно более высокие уровни CD8+ у пациентов с ХП легкой степени (21,8 [17,3—30], $P=0,026$), с ХП средней степени тяжести (27 [21,8—30,8], $P<0,001$) и в группе здоровых доноров (23,75 [17,0—41,9], $P=0,033$) относительно пациентов с тяжелым ХП. Поскольку не было изменений в абсолютном количестве CD8+, пониженный относительный их уровень у больных с ХП связан с ускоренной миграцией CD8+ в очаги воспаления в периодонте на фоне эффективного гемо- и иммунопоэза этой клеточной популяции. Абсолютное количество CD3+HLA-DR+ у лиц с ХП тяжелой степени (1282,54 [1068,97—1403,7]) было достоверно выше, чем у пациентов с ХП легкой степени ($P=0,017$, 1192,5 [837,9—1648,1]), с ХП средней степени тяжести ($P=0,03$, 840,29 [677,85—1233,3]) и у здоровых ($P=0,001$, 270,3 [172,9—712,7]). Экспрессия молекул HLA-DR+ возникает после контакта клеток с антигенами периодонтогенных бактерий [14, 15], поэтому максимальные значения клеток CD3+HLA-DR+ в крови у пациентов с тяжелой степенью ХП связаны с выраженным деструктивным процессом в тканях периодонта и попаданием в кровотоки большего количества антигенных продуктов в результате гибели микроорганизмов. Относительное и абсолютное количество CD69+ было достоверно выше ($P=0,02$, $P=0,02$ соответственно) у лиц с ХП легкой степени (6,4 [3,6—10,7]; 153,07 [75,9—213,2] соответственно) относительно пациентов с тяжелой степенью ХП (1,4 [0,7—4,1]; 34,69 [18,2—78] соответственно). По другим исследуемым показателям клеточного иммунитета между группами пациентов с ХП достоверных различий не выявлено.

Состояние здоровья определяется балансом относительного содержания субпопуляций лимфоцитов и нормальным уровнем их абсолютного количества. Оценка фенотипа маркеров различных клеточных популяций помогает объяснить иммунные механизмы патогенеза заболеваний периодонта и использовать их для идентификации иммунодефицитов, предрасполагающих к развитию конкретной иммунопатологии.

Выводы

1. Достоверно повышенный относительный и абсолютный уровень CD14+ ($P=0,027$, $P=0,004$ соответственно) в периферической крови у лиц с хроническим периодонтитом по сравнению с пациентами со здоровым периодонтом, а также положительная корреляция между относительным и абсолютным количеством CD14+ в крови и глубиной периодонтального кармана указывают на активацию антигенными структурами периодонтопатогенных микроорганизмов моноцитов периферической крови, которые участвуют в запуске механизмов периодонтальной деструкции.

2. Достоверно повышенный абсолютный и относительный уровень клеток CD3+HLA-DR+ ($P<0,001$, $P<0,001$ соответственно) в крови у пациентов с хроническим периодонтитом по сравнению с группой сравнения указывает на существенное влияние периодонтопатогенных микроорганизмов на Т-лимфоциты, проявляющееся выраженной экспрессией антиген-презентирующей молекулы II класса HLA-DR на Т-клетках периферической крови у пациентов с хроническим воспалительным процессом в тканях периодонта.

3. Пониженная экспрессия активационных молекул CD25+ ($P=0,04$, $P=0,007$), CD38+ ($P=0,003$, $P=0,02$), CD69+ ($P<0,001$, $P<0,001$) на лимфоцитах периферической крови относительно группы сравнения указывает на наличие дефекта в клеточном иммунном ответе у пациентов с хроническим периодонтитом и является фактором восприимчивости для возникновения воспалительных заболеваний периодонта.

4. CD3+HLA-DR+, CD69+, CD25+, CD38+ (популяции лимфоцитов) и CD14+ (популяция лейкоцитов) периферической крови являются показателями клеточного иммунитета, реагирующими на хроническое воспаление в периодонте, по которым следует определять иммунный статус пациентов с хроническим периодонтитом и эффективность применения иммунотропных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Симонова А. В. Фенотип лимфоцитов крови при воспалительных заболеваниях человека.— М., 2001.
2. Новиков Д. К., Новиков П. Д. Клиническая иммунопатология: Руководство.— М., 2009.
3. Loos B. G., Roos M. T. L., Schellekens P. Th. A., et al. // *J. Periodontol.*— 2004.— Vol. 75, № 4.— P. 557—564.
4. Emingil G., Karaarslan F., Keskinoglu A., et al. // *J. Int. Acad. Periodontol.*— 2001.— Vol. 4, № 3.— P. 87—94.
5. Petit M. D., Hovenkamp E., Hamann D., et al. // *J. Periodont. Res.*— 2001.— Vol. 36, № 4.— P. 214—220.
6. Gorska R., Laskus-Perendyk A., Gregorek H., Kowalski J. // *J. Periodontol.*— 2005.— Vol. 76, № 8.— P. 1304—1310.

7. Белоклицкая Н. Ф., Цецура Н. В. // *Соврем. стоматология.*— 2010.— № 4.— P. 67—70.
8. Lappin D. F., Koulouri O., Radvar M., et al. // *J. Clin. Periodontol.*— 1999.— Vol. 26.— P. 183—189.
9. Orima K., Yamazaki K., Aoyagi T., Hara K. // *Clin. Experim. Immunol.*— 1999.— Vol. 115.— P. 153—160.
10. Afar B., Engel D., Clark E. A. // *J. Periodont. Res.*— 1992.— Vol. 27.— P. 126—133.
11. Ламант Дж. Р., Лантс М. С., Берне Р. А., Лебланк Л. Дж. *Микробиология и иммунология для стоматологов / Под ред. В. К. Леонтьева.*— М., 2010.
12. Seymour G. J., Horwood B. W., Aaskov J., Powell R. N. // *J. Periodontol.*— 1985.— Vol. 55.— P. 289—293.
13. Li X., Tse H. F., Yiu K. H., et al. // *J. Clin. Periodontol.*— 2011.— Vol. 38.— P. 148—156.

Поступила 08.07.11.

PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES AND LYMPHOCYTES' PHENOTYPES IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC PERIODONTITIS

M. N. Volkova, V. V. Yanchenko

Objective. To determine differences in the peripheral blood leukocytes and lymphocytes (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56+, CD22+, CD25+,

CD19+, CD95+, CD34+, CD38+, CD71+, CD69+, CD3+HLA-DR+, CD13+, CD14+) populations in patients suffering from chronic periodontitis and in persons having healthy periodontium.

Materials and methods. Peripheral blood leukocytes and lymphocytes subpopulations were studied in 56 patients suffering from chronic periodontitis and in twelve donors having healthy periodontium. Flow cytometry was performed for determining the subpopulations.

Results. Reliable differences were found in the absolute and relative quantities of CD3+HLA-DR+ cells ($p < 0.001$, $p < 0.001$), CD25+ cells ($p = 0.04$, $p = 0.007$), CD38+ cells ($p = 0.003$, $p = 0.02$), CD69+ cells ($p < 0.001$, $p < 0.001$), CD14+ cells ($p = 0.027$, $p = 0.004$). Reliable differences were determined for the CD8+ relative quantities, CD3+HLA-DR+ absolute quantities, CD69+ relative and absolute quantities depending on the disease severity in the CP patients.

Conclusion. The chronic inflammatory process in the periodontium tissues was determined to be accompanied by changes in the CD3+HLA-DR+, CD69+, CD25+, CD38+, CD14+ cells — peripheral blood leukocytes and lymphocytes populations — relative and absolute quantities.

Key words: chronic periodontitis, immunophenotype, CD antigens, leukocytes, lymphocytes.

Адрес для корреспонденции:

Волкова Маргарита Николаевна.

Витебский государственный медицинский университет.

210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27; сл. тел. (8-0212) 24-04-33.

Медицинская литература России

- Воробьев А. С. **Электрокардиография: Пособие для самостоят. изучения.**— СПб., 2011.
- Вялов С. С. **Противомикробная терапия: алгоритмы выбора: Практич. руководство.**— М., 2010.
- Генетика бронхолегочных заболеваний: Монография / Под ред. В. П. Пузырева, Л. М. Огородовой.**— М., 2010.
- Гиляров М. Ю., Андреев Д. А. **Тромбоэмболия легочной артерии: диагностика, лечение и профилактика.**— М., 2010.
- Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: Теория и практика / В. И. Киселев, И. С. Сидорова, А. Л. Унанян и др.**— М., 2011.
- Гринберг М. С. **Нейрохирургия.**— М., 2010.
- Детская нефрология: Практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна.**— М., 2010.
- Детская терапевтическая стоматология: Национальное руководство / Под ред. В. К. Леонтьева, Л. П. Кисельниковой.**— М., 2010.
- Детская хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия: Сб. иллюстрированных клинич. задач и тестов: Учеб. пособие / Под ред. О. З. Топольницкого, С. В. Дьяковой, В. П. Вашкевич.**— М., 2011.
- Доброчастные заболевания матки / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, В. М. Пашков и др.**— М., 2011.
- Епифанов В. А., Епифанов А. В. **Восстановительное лечение при заболеваниях и повреждениях позвоночника.**— М., 2010.
- Ефимов А. П. **Реабилитационная биомеханика переломов верхней конечности: Монография.**— Н. Новгород, 2010.
- Жулев Е. Н. **Частичные съемные протезы (теория, клиника и лабораторная техника): Руководство для врачей.**— М., 2011.
- Ивашкин В. Т., Драпкина О. М. **Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока.**— М., 2011.
- Ивашкин В. Т., Павлов Ч. С. **Фиброз печени.**— М., 2011.
- Игнашин Н. С. **Ультразвуковая диагностика урологических заболеваний.**— М., 2010.
- Кайзер А. М. **Колоректальная хирургия.**— М., 2011.
- Камышников В. С. **Карманный справочник врача по лабораторной диагностике.**— М., 2011.
- Картелишев А. В., Румянцев А. Г., Смирнова Н. С. **Актуальные проблемы ожирения у детей и подростков.**— М., 2010.

С. И. ТРЕТЬЯК, С. М. РАЩИНСКИЙ, В. Г. КОЗЛОВ,
Н. Т. РАЩИНСКАЯ, Е. А. БОРОВИК

НЕАНАТОМИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ВАРИАНТАХ ОПЕРАЦИИ ФРЕЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Белорусский государственный медицинский университет,
Городская клиническая больница
скорой медицинской помощи Минска

Цель исследования. Оценка эффективности вариантов исполнения операции Фрея (ОФ) у пациентов, оперированных по поводу различных осложнений ХП.

Материал и методы. Проанализированы протоколы обследования и результаты лечения 37 больных, оперированных с использованием принципов ОФ на базе отделения хирургической гепатологии ГК БСМП Минска с июля 2008 г. по сентябрь 2010 г. Средний возраст пациентов был 42,5 года. Среди них 32 пациента мужского пола и 5 женщин (6,4/1). Проанализированы результаты оперативного лечения до выписки из стационара, показатели опросника SF-36 v.2TM, характеризующие качество жизни пациентов, до хирургического вмешательства и после выписки из стационара.

Результаты. Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 13,5% пациентов. Летальный исход наступил в 1 случае (2,7%). При сравнении показателей опросника SF-36 v.2TM у 36 выживших пациентов получено достоверное улучшение физических и психологических компонентов качества жизни. У 92,3% больных отмечена прибавка в весе до 6—8 кг.

Заключение. Полученные данные подтверждают целесообразность и эффективность выполнения ОФ у пациентов, страдающих осложненными формами ХП. Отбор пациентов для выполнения ОФ должен быть строго индивидуализирован, исходя из особенностей патологической анатомии гепатопанкреатодуоденальной зоны, причины боли и сопутствующей патологии, что позволит адекватно улучшить качество жизни больных ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, хирургия, операция Фрея.

В настоящее время под хроническим панкреатитом (ХП) понимают воспалительный процесс, приводящий к необратимому повреждению экзокринных и эндокринных клеток паренхимы поджелудочной железы (ПЖ) с последующим замещением их фиброзной тканью [1, 2], при котором возможно вовлечение в этот процесс близлежащих органов и тканей [3—5]. Это определяет многообразие клинических проявлений заболевания у пациентов, страдающих ХП. Однако вопросы о методах лечения заболевания, а также о сроках их применения остаются дискуссионными среди гастроэнтерологов и хирургов [3, 4, 6].

Основными показаниями для оперативного лечения ХП являются следующие: некупирующаяся анальгетиками боль, наличие осложнений со стороны близлежащих органов (механическая желтуха, хроническая дуоденальная непроходимость), а также подозрение на малигнизацию процесса в ткани ПЖ [3—5, 7]. Целью хирургического лечения является улучшение качества жизни пациентов, поэтому лю-

бое оперативное пособие должно быть по возможности простым в исполнении, обеспечивать длительный эффект купирования болевого синдрома и различных осложнений ХП, иметь небольшое количество послеоперационных осложнений и летальных исходов, а также существенно не влиять на экзокринную и эндокринную функцию ПЖ. Все более широкое применение находят методики хирургических вмешательств, сочетающие принципы резекции и дренирования пораженных участков ткани ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Хорошо известными из них являются дуоденосохранивающая субтотальная резекция головки ПЖ, предложенная Н. G. Veger [8] и локальная неанатомическая резекция головки ПЖ с иссечением ткани передней поверхности тела и хвоста ПЖ над главным панкреатическим протоком (ГПП) с продольной панкреатикоюностомией (ППЕ), описанная С. F. Frey [9]. Первоначально эти 2 методики отличались объемом резецируемой ткани головки ПЖ, которая при выполнении операции по Н. G. Veger составляла 25—45 г, а по методике С. F. Frey — только 8—10 г [10, 11]. Кроме этого, при выполнении операции по Н. G. Veger отсутствовала необходимость в ППЕ по принципам, предложенным R. F. Partington и R. E. L. Rochelle [12], которая была обязательным этапом методики С. F. Frey. Авторы в последующем модернизировали свои методики. Так, С. F. Frey в случае отсутствия расширения ГПП более 6—7 мм отказался от необходимости резекции ткани ПЖ вдоль передней поверхности тела и хвоста ПЖ для ППЕ [11, 13]. Н. G. Veger, наоборот, увеличил объем резекции ткани ПЖ вдоль тела и хвоста ПЖ для выполнения необходимой в этих случаях ППЕ (при ширине ГПП более 6—7 мм) [10, 14]. В. Gloog и соавт. предложили методику, которая сочетает в себе положительные моменты вышеперечисленных хирургических вмешательств [15]. При ее выполнении, по мнению коллектива авторов, нет необходимости в пересечении ткани головки ПЖ над воротной веной с наложением 2 панкреатодигестивных анастомозов (методика Бегера), а также устраняется недостаток операции Фрея (ОФ), который заключается в отсутствии адекватной коррекции стеноза терминального отдела холедоха (ТОХ), выявляемого, по данным Н. G. Veger, у 36% оперированных больных [10]. Главной отличительной чертой методики В. Gloog от ОФ является более широкий объем резецируемой ткани передней поверхности головки ПЖ [15].

По мере накопления опыта проведения вышеперечисленных резекционно-дренирующих оперативных вмешательств появились аналитические обзоры, в которых сравнивали результаты их выполнения в рандомизированных группах больных, страдающих ХП [13, 16, 17]. Оба вида хирургического вмешательства купируют болевой синдром у 85—94% пациентов [13, 16, 17]. Существует мнение, что ОФ легче в исполнении и имеет меньшее количество послеоперационных осложнений и летальных исходов [13, 16, 17].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности вариантов исполнения ОФ у пациентов, оперированных по поводу различных осложне-

ний ХП. Для этого выполнено проспективное исследование по нескольким критериям без рандомизации.

Материал и методы

Проанализированы протоколы обследования и результаты лечения 37 больных, оперированных с использованием принципов ОФ на базе отделения хирургической гепатологии ГК БСМП Минска с июля 2008 г. по сентябрь 2010 г.

До операции протокол обследования включал ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) — скрининг-методика для обоснования необходимости выполнения других методов исследования), фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) с осмотром зоны большого дуоденального соска. Во всех случаях с целью оценки характера изменений паренхимы ПЖ и ГПП ПЖ применялась спиральная компьютерная томография органов брюшной полости (СКТ ОБП) на аппарате GE «Light Speed Pro¹⁶» по стандартной методике с шагом 2,5 мм. У 18 (48,6%) пациентов СКТ ОБП проводили с внутривенным болюсным усилением йодсодержащим контрастным веществом «Омнипак 350». В сложных диагностических случаях (синдром холестаза, увеличение головки ПЖ, расширение ГПП ПЖ) протокол исследования дополняли магнитной резонансной томографией с обработкой информации об интенсивности сигнала в T2-режиме в программе холангиопанкреатографии (МРТ ХПГ) — у 4 больных.

После проведения вышеперечисленных исследований пациентов в группу проспективного наблюдения отбирали по следующим критериям:

- наличие рецидивирующего болевого синдрома, требующего приема различных анальгетиков в течение последних 3—6 мес;
- увеличение головки ПЖ воспалительного характера более 35 мм;
- кальцификация паренхимы ПЖ в зоне поражения с наличием (или без) камней в ее протоковой системе;
- наличие осложнений со стороны близлежащих органов (стеноз интрапанкреатической части ТОХ, стеноз ДПК).

Клиническая характеристика пациентов, вошедших в группу исследования, приведена в табл. 1.

С целью оценки эффективности вариантов выполнения ОФ проанализированы результаты оперативного лечения в ранний послеоперационный период (до момента выписки из стационара), а также показатели руссифицированной версии опросника SF-36 v.2TM, характеризующие качество жизни пациентов [19]. Опрос больных проведен накануне хирургического вмешательства и после выписки из стационара (через 6—7 мес). Полученные данные обработаны с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 для Windows XP с применением непараметрического критерия Вилкоксона (до и после лечения).

Результаты и обсуждение

На лечении находилось 1143 пациента с разными клиническими проявлениями ХП. Из них различные виды хирургических вмешательств были выполнены

у 281 (24,6%) больного. В 37 (13,2%) случаях была проведена ОФ. Средний возраст оперированных больных в этой группе составил 42,5 [36,5; 49,0] года (Ме [25%; 75%]). В группу вошли 32 пациента мужского пола и 5 женщин (6,4/1). Основными этиологическими факторами, способствующими развитию ХП, было употребление алкогольных напитков и курение, которое отмечено в 35 (94,6%) случаях. По данным анамнеза, сроки консервативного лечения и наблюдения до выполнения операции составили 29 [13; 34] мес (Ме [25%; 75%]).

Объем оперативного вмешательства определялся наличием и сочетанием осложнений ХП (увеличение головки ПЖ, псевдокисты ПЖ, вирсунголитиаз, стеноз интрапанкреатической части ТОХ или признаки стеноза ДПК). Наряду с классическим вариантом ОФ (16 пациентов), в 21 (56,8%) случае выполнена только неанатомическая резекция ткани головки ПЖ без ППЕ [11]. Обязательным этапом операции была мобилизация ДПК по Кохеру, которая после выделения ДПК из рубцовых тканей позволила в 10 (27,0%) случаях устранить клинические проявления ее стеноза. Всем пациентам выполняли холецистэктомию, если она не была проведена ранее (5,4%). С целью коррекции синдрома холестаза

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ХП

Клинические и диагностические показатели	Абс. (%)
Количество больных	37 (100)
Пол (муж./жен.)	32 (86,5)/ 5 (13,5)
Возраст, лет (Ме [25%; 75%])	42,5 [36,5; 49,0]
Длительность заболевания, мес (Ме [25%; 75%])	29 [13; 34]
Этиология (алкоголь, табак)	35 (94,6)
Наличие боли в течение 3—6 мес	37 (100)
Потеря массы тела >10%	26 (67,6)
Увеличение головки ПЖ:	
35—50 мм	7 (18,9)
51—80 мм	21 (56,8)
>80 мм	9 (24,3)
Кальцификация ПЖ	29 (78,4)
Псевдокисты ПЖ (интрапанкреатическая и перипанкреатическая локализация >20 мм)*	21 (56,8)
Подпеченочная форма портальной гипертензии	12 (32,4)
Вирсунголитиаз	13 (35,1)
Стеноз ДПК различной степени компенсации	10 (27,0)
Стеноз общего желчного протока	9 (24,3)
Псевдоаневризмы ПЖ (вирсунгоррагия)	7 (18,9)
Панкреатогенный асцит/плеврит	5 (13,5)/ 4 (10,8)
Морфологические изменения (Кембриджская классификация [18]):	
стадия IV	21 (56,8)
стадия V	16 (43,2)
Сахарный диабет (специфический инсулинозависимый)	4 (10,8)

*Изолированные интрапанкреатические кисты в головке ПЖ (n=1); сочетание интрапанкреатической кисты в головке ПЖ и перипанкреатической кисты (n=6); изолированное увеличение головки ПЖ с наличием перипанкреатических кист (n=4).

у 15 (40,5%) больных выполнена панкреатохоледохостомия (ПХА) по принципу «открытой двери» [15]. У 2 пациентов вариантом операции, дренирующей желчные протоки, выбран холедоходуоденоанастомоз (ХДА) или холедохоеюноанастомоз (ХЕА) на петле тощей кишки, мобилизованной по принципам, предложенным Roux. При значительных размерах отдельно расположенных перипанкреатических псевдокист операцию дополняли внутренним (цистоеюностомия — 3 случая) или наружным дренированием (2). Полная характеристика модификаций объема ОФ приведена в табл. 2.

Рациональное сочетание ОФ с одновременной коррекцией всех осложнений ХП позволяет улучшить отдаленные результаты хирургического лечения больных, уменьшить вероятность выполнения в последующем повторных и реконструктивных операций [20, 21]. S. Egawa и соавт., описывая результаты ОФ (период наблюдения 46 мес), выполнение которой в 5,6% случаев сочеталось с дистальной резекцией ПЖ или ХДА, констатировали купирование болевого синдрома у 100% больных [21]. Изолированное выполнение ОФ D. Kelemen и O. P. Horvath позволило достичь адекватного обезболивающего эффекта только у 57,1% пациентов (период наблюдения 20 мес) [22].

Результаты хирургического лечения до выписки из стационара оценивали по характеру послеоперационных осложнений и наличию летальных исходов (табл. 3).

Причинами выполнения релапаротомий у оперированных больных были: в одном случае очаговый некроз ткани ПЖ в зоне резекции (область перешейка ПЖ); в другом — некроз стенки интрапанкреатической части общего желчного протока; а у третьего пациента

— профузное внутрибрюшное кровотечение на фоне ДВС-синдрома. С. F. Frey и K. Amikura приводят данные о выполнении релапаротомий у 8 (16%) из 50 прооперированных ими пациентов в связи с сепсисом, внутрибрюшным кровотечением, несостоятельностью панкреатодигестивного анастомоза [25]. Аналогичные причины отмечают и другие авторы с частотой от 4,3% до 17,1% [21, 26—28], колебание которой зависят от тяжести клинических проявлений ХП на фоне потери массы тела и злоупотребления алкоголем.

При выполнении ОФ у 40 пациентов D. Kelemen и O. P. Horvath отметили отсутствие послеоперационных осложнений и летальных исходов [22]. В других исследованиях осложнения в ранний послеоперационный период были зарегистрированы у 7,5—39% прооперированных больных [13, 21, 25—29], летальность колебалась в пределах от 0% до 3,2% [13, 16, 21, 25—27, 29]. Летальные исходы в отдаленный период (более 24 мес) обусловлены в основном прогрессированием заболеваний, связанных с продолжающимся употреблением алкоголя (ХП, цирроз печени), и составляют от 10,6% до 22,2% [13, 16].

В проанализированной группе прооперированных пациентов различного рода послеоперационные осложнения отмечены в 13,5% случаев (см. табл. 3). Один летальный исход зарегистрирован на 5-е сутки после операции (через 6 ч пациенту была проведена релапаротомия — диапедезное кровотечение из зоны диссекции тканей) в связи с полиорганной недостаточностью на фоне септического состояния с некрозом кожи и подкожной клетчатки поясничной области [23, 24].

При выполнении оперативного вмешательства у пациентов, страдающих ХП, важным являются не только показатели, характеризующие частоту осложнений и летальных исходов, но и то качество жизни, которое они получают после выписки из стационара [3, 9, 13, 16, 17]. Результаты оценки качества жизни (опросник SF-36 v.2™), полученные в группе наблюдения накануне хирургического вмешательства и после операции (через 6—7 мес), представлены в табл. 4.

Показано, что у прооперированных пациентов получено достоверное улучшение ($P < 0,01$) как частных, так и суммарных показателей, характеризующих физический и психологический компоненты качества жизни. Полученные результаты подтверждают целесообразность и эффективность выполнения ОФ у пациентов, страдающих осложненными формами ХП, отбор которых проведен на основании предложенных 4 критериев проспективного исследования. По данным литературы, высокую эффективность и простоту исполнения данного оперативного вмешательства отмечают и другие исследователи, которые проводили оценку качества жизни оперированных больных [13, 16, 29].

Выводы

1. Операция Фрея у пациентов, страдающих хроническим панкреатитом с преимущественным поражением головки поджелудочной железы и наличием осложнений со стороны близлежащих органов, является наиболее простой в исполнении и сопровождается неболь-

Таблица 2

Объем выполненных операций у пациентов с ХП

Объем операции	Абс. (%)
ОФ+ХЭ*	20 (54,1)*
ОФ+ХЭ/ПХА (ХС), в том числе	15 (40,5)*
ОФ+ХЭ/ПХА (ХС)+ЦЭА	3 (8,1)
ОФ+ХЭ/ПХА (ХС)+НД	2 (5,4)
ОФ+ХЭ/ХДА*	1 (2,7)
ОФ без ХЭ*/ХЕА	1 (2,7)
Всего пациентов	37 (100)

*Учтена ранее проведенная ХЭ.

Таблица 3

Осложнения после выполнения ОФ

Характер осложнений	ОФ (n=37)
Поверхностная инфекция области хирургического вмешательства (ассоциированная с покровами тела) [23]	5 (13,5%)
Очаговый некроз ткани ПЖ в зоне резекции	1 (2,7%)
Некроз стенки общего желчного протока	1 (2,7%)
Внутрибрюшное кровотечение	1 (2,7%)
Спонтанный разрыв нижней трети пищевода	1 (2,7%)
<i>Pancreatic panniculitis</i> [24]	1 (2,7%)
Релапаротомия	3 (8,1%)
Послеоперационная летальность	1 (2,7%)
Всего (процент к общему количеству)*	5 (13,5%)

*У некоторых пациентов было более одного осложнения.

Показатели качества жизни пациентов до и после оперативного лечения

Показатель	Операция по С. Ф. Фрей (n=36)		
	до операции Me [25%; 75%]	после операции Me [25%; 75%]	критерий Вилкоксона
Физическое функционирование	50 [35; 55]	80 [70; 85]	P<0,01
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	0 [0; 0]	75 [50; 100]	P<0,01
Интенсивность боли	22 [10; 32]	100 [74; 100]	P<0,01
Общее состояние здоровья	35 [25; 45]	52 [47; 65]	P<0,01
Жизненная активность	40 [15; 50]	65 [55; 75]	P<0,01
Социальное функционирование	37,5 [25; 50]	75 [75; 87,5]	P<0,01
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	0 [0; 0]	66,7 [66,7; 100]	P<0,01
Психическое здоровье	48 [20; 64]	76 [64; 84]	P<0,01
Физический компонент здоровья	33,6 [29,1; 34,8]	46,6 [41,8; 50,7]	P<0,01
Психологический компонент здоровья	33,2 [21,7; 38,8]	51,5 [46,2; 54,8]	P<0,01

шим процентом послеоперационных осложнений (13,5%) и невысокой послеоперационной летальностью (2,7%).

2. Отбор пациентов для выполнения операции Фрей должен быть строго индивидуализирован, исходя из особенностей патологической анатомии гепатопанкреатодуоденальной зоны, причины боли и сопутствующей патологии, что позволит адекватно улучшить качество жизни больных с хроническим панкреатитом.

ЛИТЕРАТУРА

- Schneider A., Lohr J. M., Singer M. V. // *J. Gastroenterol.*— 2007. Vol. 42.— P. 101—119.
- Kloppel G. // *Mod. Pathol.*— 2007.— Vol. 20.— P. 113—131.
- Маев И. В., Кучерявый Ю. А. *Болезни поджелудочной железы: Практическое руководство.*— М., 2009.
- Beger H., Mihaljevic A. L., Buchler M. W., et al. // *Clin. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 22, № 1.— P. 167—181.
- Frey C. F., Andersen D. K. // *Am. J. Surg.*— 2007.— Vol. 194, № 10.— P. 53—60.
- Huffman L., McIntyre B. // *Curr. Probl. Surg.*— 2006.— Vol. 43.— P. 135—238.
- Wani N. A., Parray F. Q., Wani M. A. // *Int. J. Surg.*— 2007.— Vol. 5.— P. 45—56.
- Beger H. G., Witte C., Krautzbergerr W., Bittner R. // *Chirurg.*— 1980.— Bd 51.— S. 303—307.
- Frey C. F., Smith G. J. // *Pancreas.*— 1987.— Vol. 2.— P. 701—707.
- Beger H. G., Schlosser W., Schwarz A. // *HPB.*— 2005.— Vol. 7.— P. 114—119.
- Frey C. F., Ho S. H. // *Operat. Techn. General Surg.*— 2002.— Vol. 14, № 2.— P. 153—167.
- Partington R. F., Rochelle R. E. L. // *Ann. Surg.*— 1960.— Vol. 152.— P. 1037—1042.
- Frey C. F., Mayer K. L. // *World J. Surg.*— 2003.— Vol. 27.— P. 1217—1230.
- Beger H. G., Gansauge F., Siech M., Poch B. // *Operat. Techn. General Surg.*— 2002.— Vol. 14, № 2.— P. 141—152.
- Gloor B., Friess H., Uhl W., Buchler M. W. // *Dig. Surg.*— 2001.— Vol. 18, № 1.— P. 21—25.
- Izbicki J. R., Strate T., Bloechle C., et al. // *Ann. Surg.*— 2005.— Vol. 241, № 4.— P. 591—598.
- Makowiec F., Izbicki J. R., Knoefel W. T., et al. // *J. Gastrointest. Surg.*— 2005.— Vol. 9, № 8.— P. 1080—1086.
- Axon A. T., Classen M., Cotton P. B., et al. // *Gut.*— 1984.— Vol. 25.— P. 1107—1112.
- Новик А. А., Ионова Т. И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине.*— М., 2002.
- Howard T. J., Browne J. S., Zyromski N. J., et al. // *J. Gastrointest. Surg.*— 2008.— Vol. 12, № 12.— P. 2087—2096.
- Egawa S., Motoi F., Sakata N., et al. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*— 2010.— Vol. 17, № 6.— P. 745—751.
- Kelemen D., Horvath O. P. // *Dig. Surg.*— 2002.— Vol. 19.— P. 28—34.
- Еремин С. Р., Зуева Л. П. // *Хирургические инфекции: Руководство / Под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова.*— СПб., 2003.
- Garcia-Romero D., Vanaclocha F. // *Dermatol. Clin.*— 2008.— Vol. 26, № 4.— P. 465—470.
- Frey C. F., Amikura K. // *Ann. Surg.*— 1994.— Vol. 220, № 4.— P. 492—504.
- Keck T., Wellner U. F., Riediger H., et al. // *J. Gastrointest. Surg.*— 2010.— Vol. 14, № 3.— P. 549—556.
- Falconi M., Bassi C., Casetti L., et al. // *J. Gastrointest. Surg.*— 2006.— Vol. 10, № 4.— P. 504—510.
- Chaudhary A., Negi S. S., Masood S., Thombare M. // *Am. J. Surg.*— 2004.— Vol. 188, № 3.— P. 277—281.
- Izbicki J. R., Bloechle C., Knoefel W. T., et al. // *Chirurg.*— 1997.— Bd 68.— S. 369—377.

Поступила 15.06.11.

NON-ANATOMIC RESECTION OF HEAD OF PANCREAS IN FREY'S OPERATION VARIANTS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

S. I. Tretiyak, S. M. Rashchinsky, V. G. Kozlov, N. T. Rashchinskaya, E. A. Borovik

Objective. Assessment of efficiency of Frey's operation (FO) variants in patients operated on for various CP associated complications. **Materials and methods.** The protocols of examination and outcomes of managing 37 patients operated on basing on the FO principles at Minsk Department of Surgical Hepatology in July 2008 — September 2010 were analyzed. The patients mean age was 42.5 years. Among the patients were 32 males and five females (6.4/1). The outcomes of surgical management before the dismissal from hospital as well as the data of the questionnaire SF-3 v.2™ describing the quality of life of patients before the surgical interference and after the dismissal from hospital were analyzed.

Results. Postoperative complications were registered in 13.5% of patients. A lethal outcome was stated in one case (2.7%). While comparing the data of the questionnaire SF-36 v.2™ a reliable improvement of the physical and psychological components of quality of life in 36 patients survived was determined. Body mass increase by 6—8 kg was revealed in 3% patients.

Conclusion. The data obtained confirm the expediency and efficiency of FO performance in patients suffering from the CP complicated forms. Subjects for performing FOs should be selected strictly individually considering the pathological anatomy of the hepatopancreatoduodenal area, the pain causes and presence of accompanying pathology as such an approach would allow improving the quality of life of CP patients adequately.

Key words: chronic pancreatitis, surgery, Frey's operation.

Адрес для корреспонденции:

Третьяк Станислав Иванович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-70-98.



М. А. МЕТЕЛЬСКАЯ, Ю. И. РОГОВ

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ И ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Цель исследования. Проанализировать заболеваемость раком тела матки среди женщин Минска и Беларуси за период 2002—2010 гг.

Материал и методы. Проведен анализ базы данных Белорусского канцер-регистра по Минску и республике за 9 лет. Для расчета показателей заболеваемости по республике и Минску использовали среднегодовую численность только женского населения страны.

Результаты. Среди всех возрастных групп наибольшая заболеваемость отмечена в 2005, 2007 и 2009 гг., самый низкий показатель — в 2010 г. В преобладающем большинстве случаев при гистологическом исследовании выявлено наличие опухоли с инвазией в миометрий. По морфологическому строению в материале преобладали эндометриоидные аденокарциномы, что соответствует мировым общестатистическим данным. В большинстве случаев при морфологической верификации операционного материала рак тела матки уже имел инвазивный рост в миометрий.

Заключение. Отмечено увеличение заболеваемости раком тела матки среди минчанок. Гиперпластические процессы эндометрия чаще наблюдаются у женщин трудоспособного возраста, существует вероятность дальнейшего роста этой патологии и среди молодежи.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, анализ заболеваемости

Рак эндометрия (РЭ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости женского населения развитых стран мира. По данным долгосрочного прогноза, в начале XXI века он выйдет на первое место, как это уже произошло в США [1, 15]. Ухудшение экологии, урбанизация, рост урогенитальных инфекций, хронический стресс способствуют увеличению частоты гиперпластических процессов, предрака и рака эндометрия. Заболеваемость РЭ за последние 15 лет в некоторых регионах Европы возросла в два раза и занимает 1—2-е место среди злокачественных опухолей женских гениталий [2]. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2008 г. грубый интенсивный показатель заболеваемости в США составил 25,4 на 100 тыс. женского населения, в странах Евросоюза — 22,5, Израиле — 18,3, Австралии — 18,0, на Африканском континенте — 1,5, в Азии — 6,6, Польше — 22,5, Литве — 29,7 [3]. Аналогичный показатель в Украине в 2008—2009 гг. был 27,8 и 26,3 соответственно [4], в Российской Федерации — 24,6 и 25,7 соответственно (прирост заболеваемости с 1999 по 2009 г. составил 35,68%) [5]. Средний возраст заболевших — 59—60 лет [6, 7]. Тенденцию к росту заболеваемости раком тела матки от-

части можно объяснить увеличением средней продолжительности жизни и нарастанием частоты таких «заболеваний цивилизации», как ановуляция, хронический гиперэстрогенизм, бесплодие, эндометриоз. Сочетание их с изменениями эндокринной функции и обмена веществ (ожирение, сахарный диабет, гиперинсулинемия, гиперлипидемия) приводит к развитию синдрома нарушений в репродуктивной, обменной и адаптационных системах организма [8]. Среди заболевших неуклонно растет число молодых пациенток (доля женщин в репродуктивном и в перименопаузальном возрасте составляет почти 40% от общего числа больных).

В Беларуси в 1970 г. был выявлен 251 случай заболевания раком тела матки, а к 2004 г. их число увеличилось более чем в четыре раза (показатель заболеваемости по республике за 24 года вырос с 5,7 до 23,7) [9]. Благодаря отработанной компьютеризованной системе сбора и обработки информации, касающейся онкологических больных (Белорусский канцер-регистр), с 1990 г. динамические данные о показателях заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований выверяются и контролируются. Рост заболеваемости объясняет в определенной степени повышенное внимание к вопросу проведения тщательной диагностики (в частности морфологической), определяющей последующий выбор метода лечения и определения индивидуального прогноза у конкретной больной.

Часто к моменту гистологической верификации операционного материала имеется уже значительно большее распространение процесса, чем было выявлено при клиническом обследовании [10]. В настоящее время установлено, что в большинстве случаев РЭ является вторичным и возникает вследствие злокачественной трансформации предшествующих гиперпластических процессов, которые рассматриваются в качестве потенциальных предикторов злокачественной патологии, развивающихся как реакция ткани-мишени в ответ на нарушение гормонального гомеостаза [11, 12]. При наблюдении таких пациенток главным моментом является возможность развития РЭ в будущем или его одновременное сосуществование с гиперплазией эндометрия [13, 14].

Цель исследования — проанализировать заболеваемость раком тела матки за период 2002—2010 гг. в Минске в разных возрастных группах, охарактеризовать частоту встречаемости патологии с учетом гистологической верификации, типа опухоли и распространенности процесса на момент морфологической диагностики. Провести анализ заболеваемости гиперпластическими процессами эндометрия в Минске и республике в целом.

Материал и методы

Проведен анализ базы данных Белорусского канцер-регистра по Минску за 2002—2010 гг. в сравне-

нии с данными по республике. Использовали отчетные выходные формы, заложенные в регистр по коду заболевания по МКБ-10 (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра): С54 злокачественное новообразование тела матки; С54.1 РЭ (первичная заболеваемость, показатели по онкологии, входящие в модель конечных результатов). Для характеристики частоты встречаемости рака в разных возрастных группах с учетом гистологического типа опухоли и распространенности процесса проведен ретроспективный анализ базы данных регистра «Биопсия» в онкоморфологическом отделении Городского клинического патологоанатомического бюро за 2005—2010 гг. и архивных журналов за 2002—2004 гг. При анализе сведений учитывали изолированное поражение тела матки (одиночный РЭ) и рак тела матки при наличии другой злокачественной нозологической формы, степень распространенности процесса, гистологический тип опухоли.

Расчет показателей заболеваемости гиперпластическими процессами как отдельной нозологической формы в Беларуси стал возможен только с 2002 г. с переходом на МКБ-10. С 2002 г. в статистическую отчетную форму «Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у больных в возрасте 15 лет и старше, проживающих в районе обслуживания организации здравоохранения, оказывающей лечебно-профилактическую помощь», затем с 2008 г. в форму 1 отдельной строкой внесена заболеваемость гиперплазиями эндометрия (данные учитываются при расчете заболеваемости по классу болезней мочеполовой системы). Для анализа заболеваемости гиперпластическими процессами эндометрия (объединены N85.0 железистая гиперплазия эндометрия и N85.1 аденоматозная (атипическая) гиперплазия эндометрия) использовалась форма 1 государственной статистической отчетности Минздрава Беларуси за 2002—2010 гг. (абсолютные цифры). Возраст заболевших стали учитывать только с 2008 г. В соответствии с рекомендациями IARC для расчета показателей заболеваемости по республике и Минску брали среднегодовую численность только женского населения (рассчитывали на 100 тыс.). Статистическую обработку информации проводили по унифицированной методике расчета интенсивных (грубых) и экстенсивных показателей

с использованием пакета статистических программ Excel.

Результаты и обсуждение

За анализируемый период в Минске рак тела матки регистрировали у женщин 25—29 лет и 30—34 лет (за исключением 2004, 2009 гг.), в возрастных группах 35—39, 40—44, 45—49 лет не было зафиксировано случаев заболеваний за 2008, 2009 гг. (рис. 1). Рост показателей заболеваемости за все годы отмечен в группах, начиная с 55—59 лет, наиболее часто рак тела матки диагностировали в возрасте 55—59 лет (пик заболеваемости наблюдался в 2004 г. — 142,5), 60—64 лет (в 2009 г. — 156,8), 70—74 лет (в 2009 г. — 140,2) и 75—79 лет (в 2005 г. — 165,2). У пациенток моложе 55 лет наибольшее число случаев фиксировали в подгруппах 45—49 и 50—54 лет в 2003 г. (41,8 и 78,3 соответственно). Среди всех возрастных групп наибольший показатель заболеваемости отмечен в 2005, 2007, 2009 гг. (38,2, 38,4 и 40,6 соответственно), самый низкий — в 2010 г. (18,5) (табл. 1). При анализе показателей в возрастных группах 25—44 и 45 лет и старше выявлено, что в последней заболеваемость превышала таковую среди молодых пациенток в 2002 г. в 6 раз, в 2006, 2010 гг. — в 15 (см. рис. 1).

В течение анализируемого периода аденокарциномы с ростом только в пределах эндометрия были ве-

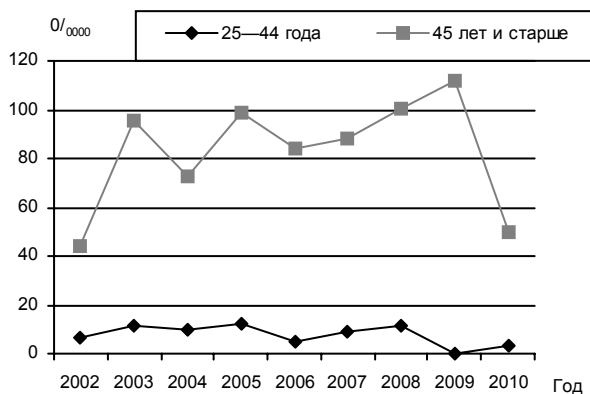


Рис. 1. Динамика заболеваемости раком тела матки в возрасте 25—44 лет и 45 лет и старше

Таблица 1

Заболеваемость раком тела матки в зависимости от возраста, Минск

Год	Возраст, лет													Всего
	25—29	30—34	35—39	40—44	45—49	50—54	55—59	60—64	65—69	70—74	75—79	80—84	85 и старше	
2002		1,6	2,9	14,9	38,7	52,9	68,2	112,5	113,4	104,3	105,5	45,1	29,7	28,9
2003		1,6	6,1	26,4	41,8	78,3	92,0	89,9	123,5	150,7	149,1	88,2	45,5	36,4
2004			3,2	17,2	33,3	58,5	142,5	93,3	91,4	81,0	124,7	17,4	14,3	30,9
2005			1,6	22,9	31,6	65,6	118,7	94,5	147,8	143,1	165,2	83,1	41,3	38,2
2006		1,5	4,9	9,4	22,8	58,8	133,0	84,2	110,3	109,3	114,8	109,5	13,2	33,2
2007	2,4	11,6	3,2	18,5	35,9	61,3	11,4	132,4	105,4	130,4	115,6	129,0	74,5	38,4
2008		11,6				51,3	88,7	113,1	125,9	128,9	118,0	87,8	88,2	35,8
2009						62,8	107,7	156,8	141,9	140,2	140,2	75,8	66,2	40,6
2010		1,3	1,6	6,8	13,1	43,5	70,0	57,7	60,9	65,1	50,2	51,1	36,5	18,5

рифицированы от 1,2% случаев в 2002 г. до 7,5% в 2009 г. Поражение тела матки, выходящее за пределы одной локализации, было гистологически отмечено в 1,2—2,7% случаев. В преобладающем большинстве при гистологическом исследовании выявлено наличие опухоли с инвазией в миометрий (от 89 до 92% от всего взятого материала). В 9—16% случаев за анализируемый период кроме рака тела матки у больных диагностирован злокачественный процесс другой локализации (наиболее часто рак шейки матки, толстой кишки, яичников и молочной железы, злокачественные новообразования кожи). По морфологическому строению в материале преобладали эндометриоидные аденокарциномы, неэндометриоидные формы рака верифицированы в 4,8—12,9% (серозно-папиллярный рак, светлоклеточная аденокарцинома, в 3,4—4,6% от всех случаев установлен диагноз недифференцированного рака), причем только в возрастной группе старше 50 лет. Показатели заболеваемости в Минске за анализируемый период были выше республиканских (рис. 2).

При анализе заболеваемости гиперпластическими процессами эндометрия за 9 лет среди всего женского населения республики отмечен постепенный рост показателя, наименьшее значение в 2003 г. — $272,0 \pm 2,33$ (в 2002 г. — $320,0 \pm 2,53$), наибольшее в 2010 г. — $484,0 \pm 3,10$ (табл. 2). При расчете тренда заболеваемости на последующие 2 года можно предположить ее дальнейший рост (рис. 3). При анализе числа выявленной железистой и аденоматозной (атипической) гиперплазии в Минске установлено, что наибольшее количество зарегистрировано в 2003 и 2006 гг. ($523,0 \pm 8,06$ и $474,0 \pm 7,68$ соответственно), в последующие годы значения показателя были снижены (см. табл. 2). Первичная заболеваемость гиперпластическими процессами трудоспособного женского населения как по республике в целом, так и по Минску за 2008—2010 гг. превышала таковую среди лиц 55 лет и старше (рис. 4). Данный показатель среди минчанок был выше республиканского.

С 2008 г. отмечено снижение коэффициента соотношения заболеваемости в трудоспособном возрасте к таковой в возрасте 55 лет и старше: по республике он составил: 4,25 и 3,6 в 2008 и 2010 гг. соответственно, в Минске — 1,9 и 1,3 соответственно.

Таким образом, в течение анализируемого периода отмечен рост заболеваемости раком тела матки среди минчанок с наибольшим показателем в 2009 г. ($40,6$ на 100 тыс. женщин) и его резким снижением в 2010 г. ($18,5$). Выявлено, что случаи заболевания (преимущественно аденокарцинома) гистологически диагностировали в довольно молодом возрасте — 25—29 лет (заболеваемость в разные годы колебалась от 1,5 до 2,4 на 100 тыс. женщин) и в 30—34 года ($1,5—11,6$). Среди женщин трудоспособного возраста пик заболеваемости отмечен в возрасте 50—54 лет ($78,3$ — в 2003 г.). За-

болеваемость у минчанок за анализируемый период превышала показатели по республике. Преобладающим гистологическим типом опухоли была эндометриоидная аденокарцинома, что соответствует мировым общестатистическим данным. В большинстве случаев при морфологической верификации операционного материала рак тела матки уже имел инвазивный рост в миометрий, рост опухоли только в пределах эндометрия в операционном материале за анализируемый период диагностирован не более чем в 7,5% случаев.

Что касается гиперпластических процессов эндометрия (большинство исследователей считает их фоном для развития РЭ), можно отметить увеличение показателя заболеваемости за анализируемые годы (высокий уровень зафиксирован у женщин трудоспособного возраста), а также вероятностный дальней-

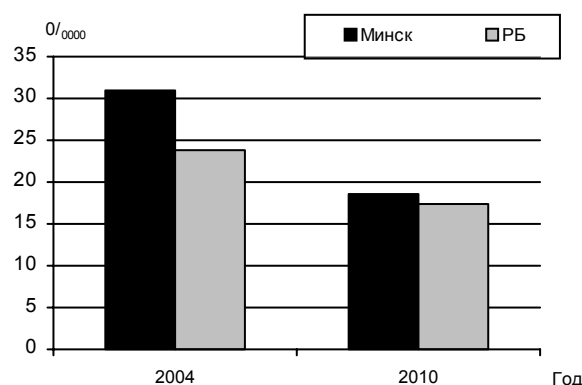


Рис. 2. Заболеваемость аденокарциномами эндометрия

Таблица 2
Заболеваемость гиперплазиями эндометрия (на 100 тыс. женского населения)

Год	Республика	Минск
2002	$320,0 \pm 2,53$	$414,0 \pm 7,18$
2003	$272,0 \pm 2,33$	$523,0 \pm 8,06$
2004	$310,0 \pm 2,49$	$338,0 \pm 6,49$
2005	$411,0 \pm 2,86$	$394,0 \pm 7,00$
2006	$455,0 \pm 3,01$	$474,0 \pm 7,68$
2007	$464,0 \pm 3,04$	$395,0 \pm 7,01$
2008	$450,0 \pm 2,99$	$332,0 \pm 6,43$
2009	$470,0 \pm 3,48$	$365,0 \pm 6,74$
2010	$484,0 \pm 3,10$	$380,0 \pm 6,88$

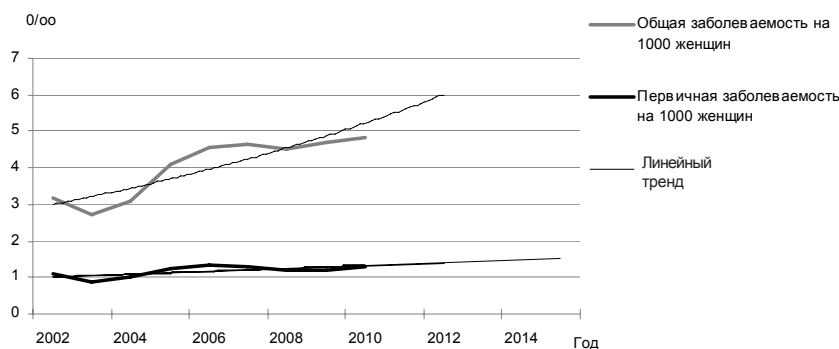


Рис. 3. Динамика заболеваемости гиперплазиями эндометрия в республике

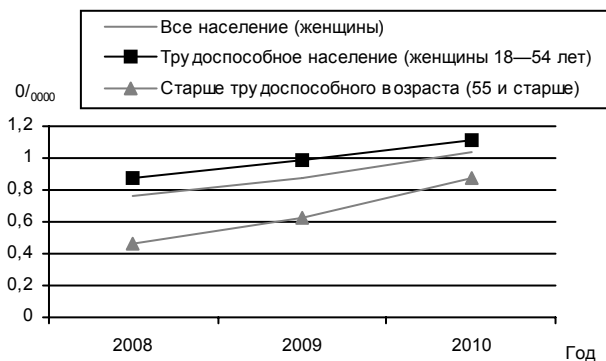


Рис. 4. Динамика заболеваемости гиперплазиями эндометрия в Минске

ший рост этой патологии среди молодых женщин. К сожалению, из-за отсутствия нормативной документации по учету конкретных гистологических форм гиперплазий в соответствии с классификацией ВОЗ (1994, 2003) нельзя оценить значимость показателей заболеваемости гиперплазиями для прогноза дальнейшего озлокачествления.

Настораживает тот факт, что на момент операционного вмешательства процесс носит уже инвазивный характер. Именно гистологическая структура опухоли, степень ее дифференцировки и глубина инвазии в миометрий являются ведущими факторами прогноза при раке тела матки и определении лечебной тактики и ожидаемой продолжительности жизни.

Наметилась тенденция к увеличению показателей заболеваемости железистыми и аденоматозными (атипическими) гиперплазиями эндометрия среди женского населения республики, что связано с общим ростом онкогинекологической заболеваемости, а также усовершенствованием и увеличением количества диагностических процедур, возможностей лечебно-диагностической сети при проведении исследований, а также числа больных женщин, подлежащих диспансерному наблюдению. Однако значительное увеличение количества заболевших в трудоспособном возрасте по сравнению с более старшей возрастной группой должно вызывать серьезную озабоченность среди врачей, учитывая онкологический риск этой патологии, требует оптимизации ключевых приоритетов в диагностическом и клиническом плане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. // *CA Cancer J. Clin.*— 2008.— Vol. 58, № 2.— P. 71—96.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. *Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 году.*— М., 2004.
3. *Globocan 2008, International Agency For Research on Cancer [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.globocan.iarc.fr/>*

4. *Рак в Україні, 2008—2009: Бюлетень Національного канцер-реєстру № 11.*— Киев, 2010.

5. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. *Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность).*— М., 2010.

6. IARC. *Survival of Cancer Patients in Europe: Eurocare 2 Study.*— Lyon, 1999.

7. Doherty J. A., Weiss N. S., Freeman R. J., et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*— 2005.— Vol. 14.— P. 357—366.

8. Бонита М. де Куэртен, Т. Дуайер и др. *Мониторинг факторов риска неинфекционных заболеваний. Принцип поэтапной реализации, предложенный ВОЗ. Краткий обзор / Р.— 2001 г.— ВОЗ, Отдел неинфекционных и психических заболеваний. [Электронный ресурс].— Режим доступа: http://www.who.int/ncd/surveillance/surveillance_publications.htm/.— Дата доступа: 29.11.2008 г.*

9. Залуцкий И. В., Аверкин Ю. И., Артемова Н. А. и др. *Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси.*— Минск, 2006.

10. Morrow C. P., Bundy B. N., Kurman R. J., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 1999.— Vol. 40, № 1.— P. 55—65.

11. Раскратов Ю. В. *Гиперпластические процессы и предраковые состояния эндометрия: Метод. рекомендации.*— Тверь, 2000.— С. 3—24.

12. Brun J. L., Descat E., Boubli B., et al. // *Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*— 2006.— Vol. 35.— P. 542—550.

13. Allison K. H., Reed S. D., Voigt L. F., et al. // *Am. J. Surg. Pathol.*— 2008.— Vol. 32.— P. 691—698.

14. Weiderpass E., Persson I., Adami H. O., et al. // *Cancer Causes Control.*— 2000.— Vol. 11, № 2.— P. 185—192.

15. Киселев В. И., Лященко А. А. *Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов.*— М., 2005.

Поступила 19.07.11.

ANALYSIS OF PREVALENCE OF UTERINE CARCINOMA AND ENDOMETRIUM HYPERPLASTIC PROCESSES

M. A. Metelskaya, Yu. I. Rogov

Objective. To analyze the prevalence of uterine carcinoma in Minsk and Belarus women for 2002—2010.

Materials and methods. The data of Belarus Cancer Register for Minsk and the Republic were analyzed for nine years. Calculations of the morbidity values for the Republic and Minsk were based on the annual average number of the country female population.

Results. The highest occurrence was registered in every age group in 2005, 2007 and 2009, the lowest value — 2010. Tumors invading into the myometrium were found in most cases during the histological studies. The material morphological structure evidenced about endometrioid adenocarcinoma prevailing — it corresponds to the world general statistic data. In most cases the operation material morphological verification showed the uterine carcinoma invading into myometrium.

Conclusion. The uterine carcinoma occurrence has been stated to be increasing among Minsk women. The endometrium hyperplastic processes are observed more frequently among the women in the working age, that pathology further increasing is probable among young women as well.

Key words: endometrium hyperplasia, endometrium carcinoma, analysis of prevalence.

Адрес для корреспонденции:

Метельская Марина Анатольевна.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
220013, Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сл. тел. (8-017) 290-98-17.



В. В. ХРУСТАЛЕВ, Е. В. БАРКОВСКИЙ,
В. Л. КОЛОДКИНА, Г. М. ИГНАТЬЕВ

ИММУНОГЕННЫЕ ОБЛАСТИ ДИФТЕРИЙНОГО ТОКСИНА И УРОВЕНЬ ИХ МУТАБЕЛЬНОСТИ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь,
Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Определить, какая из иммуногенных детерминант дифтерийного токсина, стимулирующих выработку нейтрализующих антител, является наименее мутабельной с целью последующего использования ее в качестве основы вакцин и диагностических тестов для оценки протективного иммунитета.

Материал и методы. Проанализированы все доступные нуклеотидные последовательности гена *tox* фагов *S. diphtheriae* и *S. ulcerans* с помощью оригинальных компьютерных алгоритмов «VVK Sliding Window» и «VVK In Group». Для поиска наиболее иммуногенных В-клеточных эпитопов были использованы программы «DiscoTope 1.2», «EpiTope», «Epces» и «VeriPred 1.0» наряду с оригинальным алгоритмом «Unique Antigen».

Результаты. Определены границы 4 наиболее иммуногенных регионов дифтерийного токсина. Согласно полученным результатам наименее мутабельные эпитопы находятся между аминокислотными остатками 463 и 482, 519 и 548. Эти эпитопы защищены от мутационного АТ-давления в большей степени, чем остальные. Они расположены на рецепторсвязывающем домене, который, как известно, стимулирует выработку нейтрализующих антител.

Заключение. Рекомбинантный рецепторсвязывающий домен В-цепи дифтерийного токсина может быть использован в качестве компонента поливалентных вакцин. С той же целью можно применять и синтетический пептид, соответствующий аминокислотной последовательности одного из эпитопов этого домена.

Ключевые слова: дифтерийный токсин, В-клеточные эпитопы, мутационное давление, синонимичные сайты, мутабельность.

Дифтерийный токсин является бактериальным экзотоксином А/В-типа. Молекула токсина, летальная доза которого для чувствительных животных, включая и человека, равна 100 нг/кг веса или менее, транслируется как одна полипептидная цепь с молекулярной массой 62 кДа [1]. Активная форма белка, состоящая из двух полипептидных цепей, связанных одной дисульфидной связью, образуется в результате посттрансляционного процессинга. Аминоконец (N-конец) белка (фрагмент А; 193 аминокислотных остатка) содержит каталитический (С) домен с АДФ-рибозилтрансферазной активностью; карбоксильный конец (С-конец), представляющий собой фрагмент В (342 аминокислотных остатка), содержит трансмембранный (Т) и рецепторсвязывающий (R) домены [2, 3]. Рецептором для дифтерийного токсина является гепаринсвязывающий фактор роста, подобный фактору роста эпителия. Эта молекула может находиться как в связанном с клеточной мембраной состоя-

нии (выполняя роль рецептора), так и в свободном состоянии (играя роль лиганда). Фрагмент В связывается со своим рецептором на поверхности клеток, обуславливая проникновение токсина в эндосому. При закислении среды (снижение рН) в эндосоме конформация токсина претерпевает изменения: участок трансмембранного домена фрагмента В, состоящий из гидрофобных аминокислотных остатков, образующих 2 длинные альфа-спирали, внедряется в мембрану эндосомы. Благодаря этому каталитический домен токсина попадает в цитоплазму [3].

При попадании в цитоплазму фрагмент А ингибирует синтез белка путем инактивации эукариотического фактора элонгации EF-2, таким образом убивая чувствительные клетки [4]. Носителем гена дифтерийного токсина (этот ген относится к структурным) является семейство коринефагов. Дифтерийный токсин продуцируется изолятами *S. diphtheriae* и *S. ulcerans*, содержащими токсигенные (*tox+*) профаги [5, 6].

Дифтерийный токсин (инактивированная форма) полноразмерная молекула дифтерийного токсина) как кандидат для создания вакцин был предложен в начале 20-х годов G. Ramon [7]. Введение и использование таких вакцин во многих странах, начиная с 40-х годов, обеспечило эффективный контроль заболеваемости дифтерией. Однако возникновение вспышек дифтерии в ряде стран в последние годы показало необходимость поддержания в популяции высокого уровня протективного иммунитета путем проведения ревакцинаций против дифтерии. В целях улучшения программы иммунизации использование новых вакцин, обеспечивающих более длительный иммунитет путем выработки нейтрализующих токсин антител, также важно в предотвращении и контроле заболеваемости дифтерией. Мониторинг антител к отдельным фрагментам или эпитопам белков возбудителей будет более целенаправленным и точным, чем мониторинг антител к полноразмерной молекуле, что представляется важным в оценке иммунного статуса как отдельных лиц, так и популяции в целом.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что только антитела к фрагменту В, а именно к области рецепторсвязывающего домена и к области петли, находящейся между 2 гидрофобными альфа-спиралями трансмембранного домена, нейтрализуют молекулу дифтерийного токсина, то есть являются протективными и относятся к иммуноглобулинам субкласса G1 [8, 9, 10]. Попытки синтеза рекомбинантного фрагмента В дифтерийного токсина предпринимались D. V. Nascimento и соавт. [11] с целью снижения риска развития осложнений после вакцинации, а также затрат на производство вакцины. Показано, что фрагмент В является менее устойчивым при выделении его из *E. coli*, чем полноразмерный токсин (состоящий из связанных друг с другом фрагментов А и В). Однако последние варианты полученного рекомбинантного фрагмента В, содержащего гексагистидиновый конец,

позволяют достичь высокого уровня выделения данного белка из *E. coli* [11].

Целью настоящего исследования явился поиск наиболее устойчивых к мутационному давлению В-клеточных 3D-эпитопов дифтерийного токсина для использования их в производстве новых вакцин.

Материал и методы

В качестве материала использованы 17 нуклеотидных последовательностей, кодирующих дифтерийный токсин, из базы данных GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov). Были выделены 6 последовательностей гена *tox* от бактериофагов (бета- и омега-коринефагов); 8 последовательностей принадлежат различным штаммам *S. ulcerans*; 3 — различным штаммам *S. diphtheriae*. Одна из этих последовательностей является неполной (отсутствуют 23 кодона, кодирующие С-конец токсина). На сегодняшний день эта выборка является исчерпывающей.

Идентификаторы использованных нуклеотидных последовательностей в GenBank: NP_938615.1; V01536; K01722; X00703; EU069362; K01723; AJ576101; AY820132; D78299; AV304279; FJ858272; AV498872; AV304280; AV304278; AY141014; AY703827; AY141013.

В работе использованы данные рентгеноструктурного анализа трехмерной структуры дифтерийного токсина [4], хранящиеся в банке данных PDB (идентификатор: 1SGK).

Для выделения наиболее иммуногенных областей в дифтерийном токсине применяли 3 новейших алгоритма, работающих с данными о трехмерной структуре белка («DiscoTope 1.2»; «EpiTope» и «Erces») и алгоритм, способный с высокой степенью точности находить линейные В-клеточные эпитопы при работе с аминокислотной последовательностью белка (VeriPred 1.0).

В результате анализа при помощи этих алгоритмов выяснилось, что в дифтерийном токсине можно выделить 4 наиболее иммуногенные области: 1 — расположена во фрагменте А, 3 — во фрагменте В.

На рис. 1 представлены аминокислотные последовательности 4 наиболее иммуногенных областей дифтерийного токсина (см. первые строки на рис. 1, а—г соответственно). Под ними расположены строки, в которых указаны аминокислотные остатки, включенные алгоритмом «DiscoTope 1.2» в состав В-клеточных 3D-эпитопов [12]. Ниже приведены аминокислотные остатки, экспонированные на поверхности белковой глобулы, по предсказаниям алгоритма «EpiTope» [13]. Аминокислотные остатки, обладающие наибольшей антигенностью согласно комбинированной шкале алгоритма «Erces» [14], можно найти в предпоследних строках на рис. 1, а—г. В последних строках перечислены аминокислотные остатки, включенные в линейные В-клеточные эпитопы алгоритмом «VeriPred 1.0» [15].

На рис. 2 представлена модель трехмерной структуры дифтерийного токсина, построенная по данным рентгеноструктурного анализа, с отмеченными на ней наиболее иммуногенными аминокислотными остатка-

ми [4]. Степень иммуногенности аминокислотных остатков и экспонированность их водному окружению были вычислены по комплексной шкале с помощью алгоритма «EpiTope» [13]. Фрагмент В состоит из 2 доменов: преимущественно альфа-спирального (трансмембранного) и бета-структурного (рецептор-связывающего). В относительно гидрофильном участке альфа-спирального домена расположен 3D-эпитоп № 2. В бета-структурном домене (представляет собой С-концевой фрагмент фрагмента В длиной в 153 аминокислотных остатков, начиная с аминокислотного остатка № 408) расположены 3D-эпитопы № 3 и № 4. Интересно отметить, что 4-й иммуногенный участок фактически включает 2 конформационных эпитопа. Один из них («бета-шпилька») хорошо заметен на рис. 2 как самая «выдающаяся» часть рецептор-связывающего домена дифтерийного токсина.

Данные об основных антигенных сайтах дифтерийного токсина подтверждаются и при построении профилей акрофильности, гидрофильности [16] и гидро-

	51	78
Референтный штамм	GYVDSIQKGIQKPKSGTQGNYYDDDKWGF	
DiscoTope 1.2 (3D эпитоп)	GY--SI-K--QKPKSGTQGNYYDD-WK-F	
а EpiTope (3D эпитоп)	GY-DSIQKG-QKPKSGTQGNYYDDDKW--	
Erces (антигенность > 80)	-----I-----QKPKSG-----	
VeriPred 1.0 (линейный эпитоп)	GYVDS-QKGIQKPKSGTQGNYYDDDKWGF	
	232	268
Референтный штамм	DVIRDKTKTKIESLKEHGPIRKNMSESPNKTVSEKA	
DiscoTope 1.2 (3D эпитоп)	DV--D---T--ES-KEHGPIRKNMSESPNK--S-EKA	
б EpiTope (3D эпитоп)	DV--DK-KT--ES-KEHG--KNMSESPNKTVSEEK-	
Erces (антигенность > 80)	-----T--T--ES-KEH--KN-----	
VeriPred 1.0 (линейный эпитоп)	---DKTKTK---LKEHGPIRKNMSESPNKTVSEKA	
	463	482
Референтный штамм	PGKLDVWNSKTHISVNGRKI	
DiscoTope 1.2 (3D эпитоп)	PG----N-SK----NGR-I	
в EpiTope (3D эпитоп)	PGK-DVWNSK-H-SVNGRK-	
Erces (антигенность > 80)	-----NNSK-HIS---RK-	
VeriPred 1.0 (линейный эпитоп)	PGKLDVWNSK-----	
	519	548
Референтный штамм	SSSEKIHNSNEISSDSIGVLGYQKTVDHNTKV	
DiscoTope 1.2 (3D эпитоп)	SSSEK-HENE-----KTVDHNTKV	
г EpiTope (3D эпитоп)	SSSEKIHNSNEISSDS---L-YQKTVDHNTKV	
Erces (антигенность > 80)	---EK-----T-DH---	
VeriPred 1.0 (линейный эпитоп)	S-SEKIHNSNEISSS-----TVDHNTK-	

Рис. 1. Аминокислотные последовательности четырех наиболее иммуногенных областей дифтерийного токсина

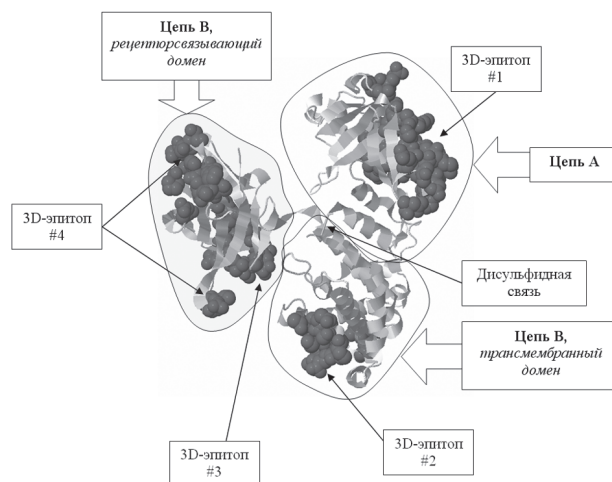
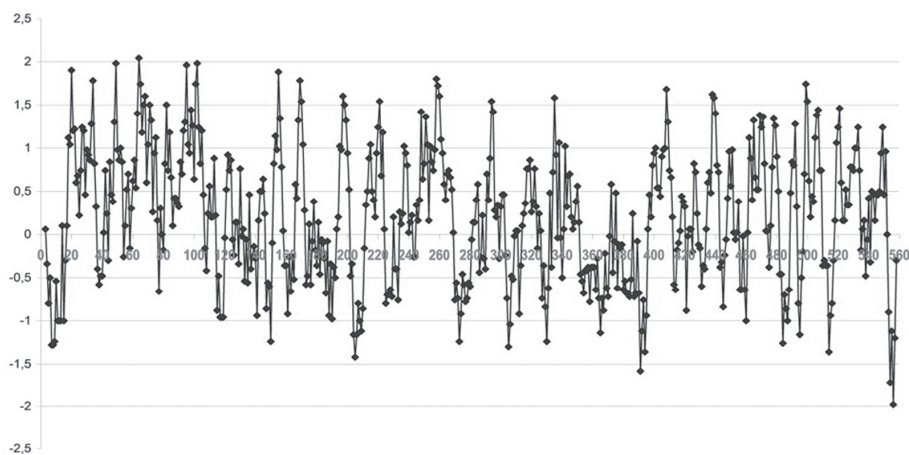


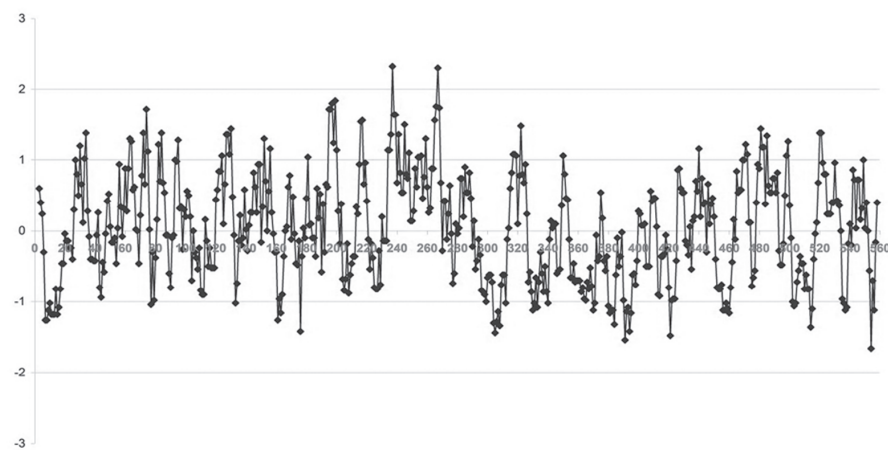
Рис. 2. Трехмерная структура дифтерийного токсина с отмеченными на ней (темным цветом) наиболее иммуногенными областями (программа «EpiTope»)

фобности [17] с использованием соответствующих вероятностных шкал, которые были созданы на основании анализа данных, полученных эмпирическим путем. С помощью оригинального компьютерного алгоритма «Unique Antigen» был рассчитан средний уровень акрофильности, гидрофильности и гидрофобности для каждого из перекрывающихся пентапепти-

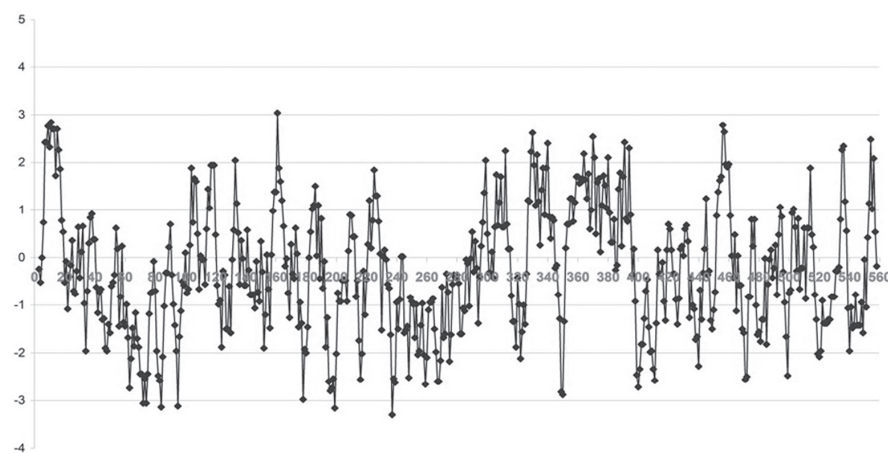
дов (5 аминокислотных остатков, расположенных друг за другом). Как во фрагменте а, так и во фрагменте б существуют гидрофобные области, находящиеся внутри белковой глобулы (рис. 3). Особенно четко визуализируется продолжительная гидрофобная область, входящая в состав альфа-спирального домена фрагмента б, которая способна к внедрению



а



б



в

Рис. 3. Профили акрофильности (а), гидрофильности (б) и гидрофобности (в) дифтерийного токсина

в мембрану эндосомы при снижении pH (см. рис. 3, в: аминокислотные остатки 345 — 397).

Дальнейшие исследования проводили с помощью оригинального алгоритма «VVK Sliding Window», предназначенного для расчета частот использования нуклеотидов на протяжении кодирующего участка, и алгоритма «VVK in group» [18,19], предназначенного для одновременного расчета частот использования нуклеотидов в нескольких нуклеотидных последовательностях.

Результаты и обсуждение

На рис. 4 представлена частота использования нуклеотидов в третьих положениях кодонов на протяжении кодирующего участка гена дифтерийного токсина. Кодирующий участок гена *tox* из генома референтного *S. diphtheriae* был «разрезан» на перекрывающиеся фрагменты (окна) длиной по 70 кодонов. Сдвиг каждого нового «окна» относительно предыдущего составляет всего 1 кодон. В большинстве этих фрагментов частота использования тимина и аденина в третьих положениях кодонов превышает частоту использования гуанина и цитозина. Эта закономерность позволяет предположить, что ген *tox* подвержен мутационному АТ-давлению: нуклеотидные мутации по направлению GC на AT происходят чаще, чем мутации обратного направления (AT на GC).

Поскольку большинство замен в третьих положениях кодонов являются синонимичными (то есть не приводят к замене аминокислотного остатка в кодируемом белке), частота использования нуклеотидов в них отражает направление и интенсивность процессов мутационного давления [20]. Однако третьи положения кодонов неоднородны. Часть из них является абсолютно нейтральными: все замены синонимичны. Такие сайты называются четырехкратно вырожденными.

На рис. 5 представлена частота использования нуклеотидов в четырехкратно вырожденных сайтах на протяжении гена *tox*. Хорошо видно, что наиболее часто в четырехкратно вырожденных сайтах гена *tox* находится тимин. В большинстве фрагментов гена *tox* частота использования аденина в четырехкратно вырожденных сайтах (A4f) значительно ниже (см. рис. 5), чем частота использования тимина (T4f). Разность

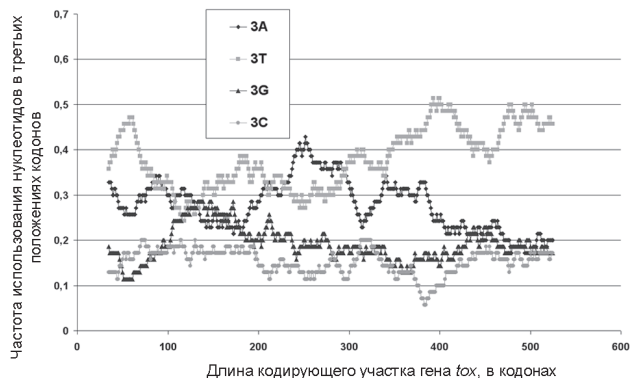


Рис. 4. Частота использования нуклеотидов в третьих положениях кодонов на протяжении кодирующего участка гена *tox*

между T4f и A4f достоверна ($P < 0,001$ в тесте парных разностей, где средняя разность для всех «окон» равна $0,161 \pm 0,007$).

Третьи положения кодонов могут быть представлены сайтами, в которых синонимичной является только транзигия. Такие сайты называются двукратно вырожденными. На рис. 6 представлена частота использования пиримидиновых нуклеотидов (цитозин и тимин) в двукратно вырожденных сайтах на протяжении гена *tox*. Частота использования тимина, как правило, выше частоты использования цитозина ($P < 0,001$ в тесте парных разностей, где средняя разность для всех «окон» равна $0,190 \pm 0,007$). Аналогичный график для частоты использования пуриновых нуклеотидов показан на рис. 7. Частота использования аденина в двукратно вырожденных сайтах в большинстве фрагментов гена *tox* превышает частоту гуанина ($P < 0,001$ в тесте парных разностей, где средняя разность для всех «окон» равна $0,144 \pm 0,005$).

Судя по данным, представленным на рис. 4—7, в гене *tox* часто происходят как транзигии, снижающие частоту использования цитозина и гуанина (замены C на T и G на A), так и трансверсии, снижающие частоты использования этих же нуклеотидов (замены G на T и C на A). Цитозин и гуанин в гене *tox* следует признать более «мутабельными», чем аденин и тимин.

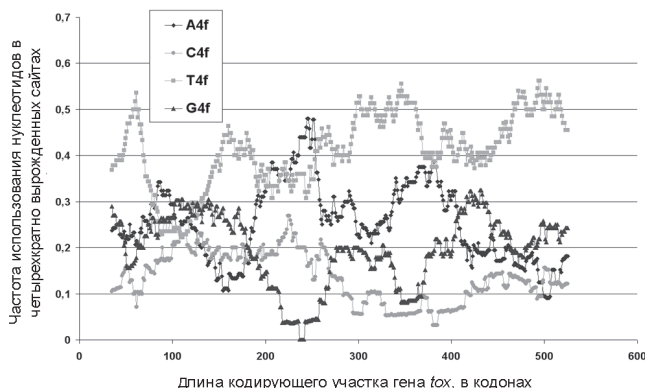


Рис. 5. Частота использования нуклеотидов в четырехкратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов на протяжении кодирующего участка гена *tox*

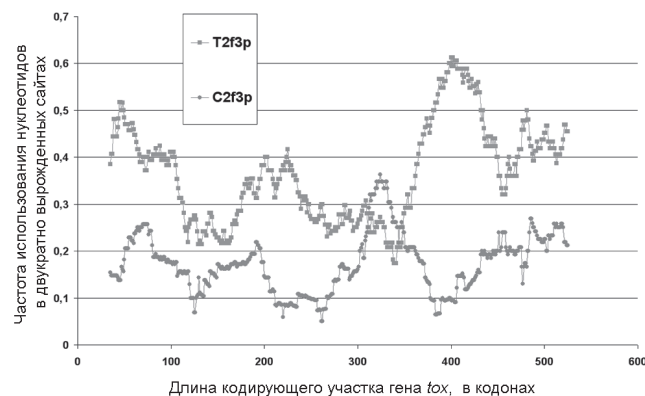


Рис. 6. Частота использования цитозина и тимина в двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов на протяжении кодирующего участка гена *tox*

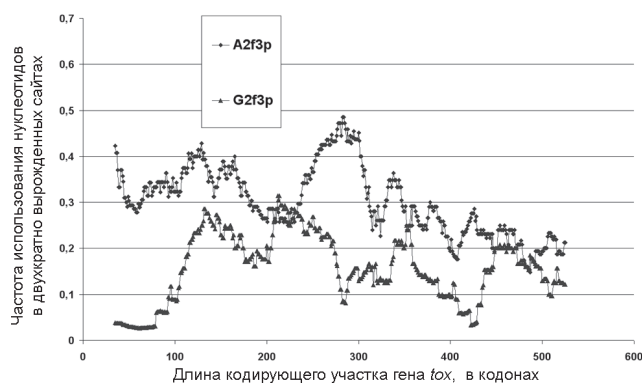


Рис. 7. Частота использования аденина и гуанина в двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов на протяжении кодирующего участка гена *tox*

На следующем этапе работы проводился расчет частот использования «мутабельных» нуклеотидов (гуанин и цитозин) в участках гена *tox*, кодирующих 4 наиболее иммуногенные области дифтерийного токсина.

Средняя частота использования гуанина и процент сайтов, в которых транзигия G на A будет синонимичной, представлены на рис. 8 для участков, кодирующих 3D-эпитопы дифтерийного токсина. Частота ис-

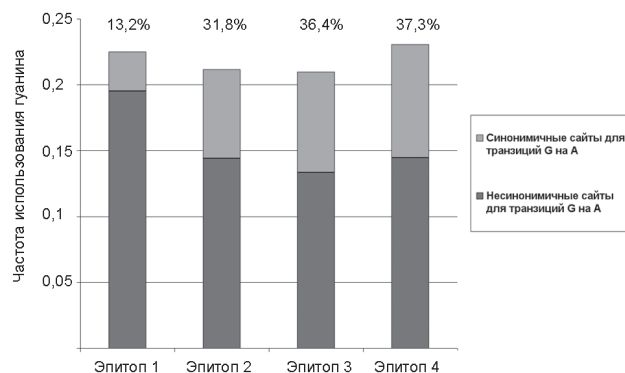


Рис. 8. Средняя частота использования гуанина и процент синонимичных сайтов для транзигий G на A в участках, кодирующих 3D-эпитопы дифтерийного токсина

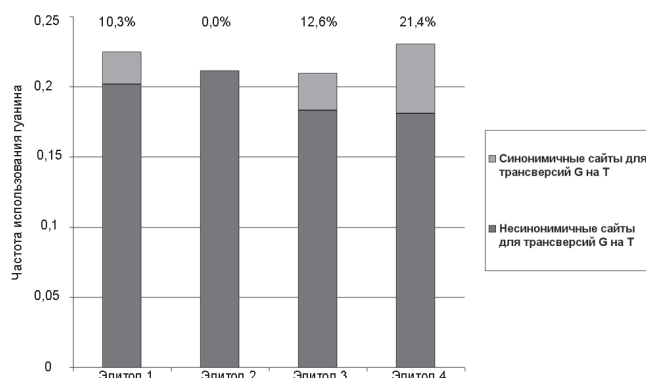


Рис. 9. Средняя частота использования гуанина и процент синонимичных сайтов для транзигий G на T в участках, кодирующих 3D-эпитопы дифтерийного токсина

пользования гуанина в несинонимичных сайтах для транзигий G на A в участке, кодирующем 3D-эпитоп № 1, достоверно превышает таковую в 3 остальных участках. Частота использования гуанина в синонимичных для замен G на A сайтах участка, кодирующего 3D-эпитоп № 1, наоборот, достоверно ниже таковой для всех остальных участков.

На рис. 9 представлен аналогичный график (со средней частотой использования гуанина в участках, кодирующих 4 3D-эпитопы), на котором отмечен процент синонимичных сайтов для транзигий G на T. Видно, что в участке, кодирующем второй 3D-эпитоп, любая замена G на T будет несинонимичной (вызывает замену аминокислотного остатка в белке). В остальных 3 кодирующих участках есть вероятность того, что транзигия G на T будет синонимичной. Самый большой размер «буфера» для транзигий G на T имеет участок, кодирующий 4-й 3D-эпитоп.

На рис. 10 приведены средние значения частот использования цитозина в синонимичных и несинонимичных сайтах для транзигий C на T. Наиболее «защищенным» от аминокислотных замен, вызываемых транзигиями цитозина, является участок, кодирующий 3D-эпитоп № 4, наименее — участок, кодирующий 3D-эпитоп № 2.

Участок, кодирующий 3D-эпитоп № 3, в большей степени защищен от несинонимичных транзигий C на A (рис. 11). Участки, кодирующие 3D-эпитопы № 1 и № 4, находятся в менее выгодном положении.

Более высокий уровень использования тимина в четырехкратно вырожденных сайтах гена *tox* по сравнению с уровнем использования аденина в данных сайтах (см. рис. 5), является свидетельством того, что транзигии G на T в гене *tox* происходили и, скорее всего, будут происходить чаще, чем транзигии C на A. Исходя из этого, при выборе наиболее защищенных от несинонимичных замен эпитопов приоритет должен отдаваться тем из них, которые в большей степени защищены от транзигий G на T.

Таким образом, можно сделать следующий вывод: эпитопы № 3 и № 4 в большей степени защищены от несинонимичных мутаций по направлению GC на AT, чем эпитопы № 1 и № 2 (см. рис. 8—11).

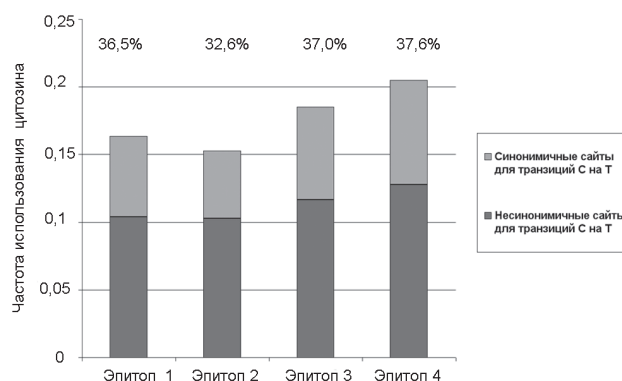


Рис. 10. Средняя частота использования цитозина и процент синонимичных сайтов для транзигий C на T в участках, кодирующих 3D-эпитопы дифтерийного токсина

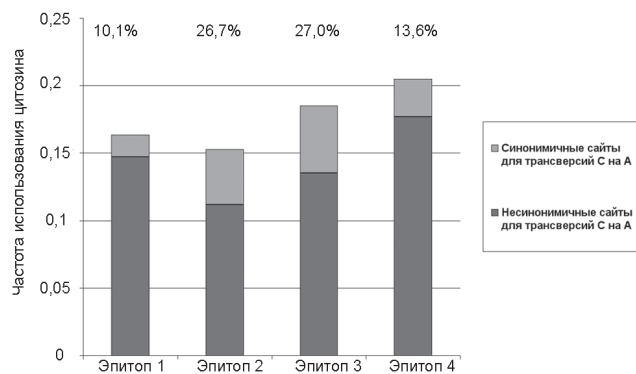


Рис. 11. Средняя частота использования цитозина и процент синонимичных сайтов для трансверсий С на А в участках, кодирующих 3D-эпитопы дифтерийного токсина

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают результаты секвенирования гена токсигенности штаммов *C. diphtheriae*, изолированных в период эпидемии дифтерии в России и Украине. В участке, кодирующем фрагмент В, были выявлены 3 замены Г на А (направление указано относительно гена референтного штамма), которые были синонимичными: своеобразный буфер [18, 19] в виде гуанина в третьих положениях кодонов сработал [21]. В участке, кодирующем фрагмент А, была выявлена замена Т на С, которая также была синонимичной. Все 4 выявленные Н. Накао и соавт. [21] синонимичные мутации произошли в участках, кодирующих области, расположенные между описанными выше 3D-эпитопами.

Таким образом, по результатам проведенного анализа можно заключить, что вероятность возникновения аминокислотных замен под воздействием мутационного АТ-давления в 3D-эпитопе № 1 (расположенном во фрагменте А) превышает таковую в 3 остальных 3D-эпитопах (расположенных во фрагменте В) дифтерийного токсина. Среди последних трех 3D-эпитопов наиболее устойчивыми к мутационному АТ-давлению являются участки дифтерийного токсина, расположенные на С-конце (от 463 до 482 и от 519 до 548 аминокислотного остатка).

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования рекомбинантного бета-структурного (рецепторсвязывающего) домена В-цепи дифтерийного токсина, или же короткого синтетического пептида, соответствующего «бета-шпильке» 3D-эпитопа № 4 из бета-структурного домена фрагмента В, в составе комбинированных иммунобиологических препаратов (поливалентные вакцины).

ЛИТЕРАТУРА

1. Pappenheimer A. M. // *Ann. Rev. Biochem.*— 1977.— Vol. 46.— P. 69—94.
2. Choe S., Bennett M. J., Fujii G., et al. // *Nature (Lond.)*— 1922.— Vol. 357.— P. 216—222.
3. Silverman J. A., Mindell J. A., Zhan H., et al. // *J. Membr. Biol.*— 1994.— Vol. 137.— P. 17—28.

4. Bell C. E., Eisenberg D. // *Biochemistry.*— 1997.— Vol. 36.— P. 481—488.
5. Holmes R. K. // *J. Infect. Dis.*— 2000.— Vol. 181 (Suppl. 1).— P. 156—167.
6. Sing A., Hogardt M., Bierschenk S., Heesemann J. // *J. Clin. Microbiol.*— 2003.— Vol. 41.— P. 4848—4851.
7. Ramon G. // *C. Soe Biol. (Paris.)*— 1923.— Vol. 1777.— P. 1338—1340.
8. Pappenheimer A. M. // *Diphtheria / Ed. R. Germanier.*— New York, 1984.— P. 1—36.
9. Audibert F., Jolivet M., Chedid I., et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 1982.— Vol. 79.— P. 5042—5046.
10. Perera V. Y., Corbel M. J. // *Epidemiol. Infect.*— 1990.— Vol. 105.— P. 457—468.
11. Nascimento D. V., Lemes E. M. B., Queiroz J. L. S., et al. // *Brazil. J. Med. Biol. Res.*— 2010.— Vol. 43.— P. 460—466.
12. Andersen P. H., Nielsen M., Lund O. // *Prot. Sci.*— 2006.— Vol. 15.— P. 2558—2567.
13. Rubinstein N. D., Mayrose I., Martz E., Pupko T. // *BMC Bioinformatics.*— 2009.— Vol. 10.— P. 287.
14. Liang S., Zheng D., Zhang C., Zacharias M. // *Ibid.*— P. 302.
15. Larsen J. E. P., Lund O., Nielsen M. // *Immun. Res.*— 2006.— Vol. 2.— P. 2.
16. Hopp T. P., Woods K. R. // *Mol. Immunol.*— 1983.— Vol. 20.— P. 483—489.
17. Kyte J., Doolittle R. // *J. Mol. Biol.*— 1982.— Vol. 157.— P. 105—132.
18. Khrustalev V. V. // *In Silico Biol.*— 2009.— Vol. 9.— P. 255—269.
19. Khrustalev V. V. // *Immunol. Invest.*— 2010.— Vol. 39.— P. 551—569.
20. Sueoka N. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1988.— Vol. 85.— P. 2653—2657.
21. Nakao H., Mazurova K., Glushkevich T., Popovic T. // *Res. Microbiol.*— 1997.— Vol. 148.— P. 45—54.

Получена 25.03.11.

IMMUNOGENIC SITES OF DIPHTHERIA TOXIN AND THEIR MUTABILITY LEVEL

V. V. Khrustalev, E. V. Barkovsky, V. L. Kolodkina, G. M. Ignatyev

Objective. To determine which of the diphtheria toxin immunogenic determinants stimulating neutralizing antibodies production is less mutable for its application as a basis for manufacturing vaccine and diagnostic tests for assessing the protective immunity in future.

Materials and methods. Every available nucleotide sequence of the *C. diphtheriae* u *C. ulcerans* phages tox genes was analyzed applying the original computer algorithms VVK Sliding Window and VVK In Group. For searching the most immunogenic B-cell epitopes the programs DiscoTope 1.2, EpiTope, Epces and BepiPred 1.0 were used in addition to the original algorithm Unique Antigen.

Results. Limits for four most immunogenic sites of the diphtheria toxin were determined. According to the data obtained the least mutable epitopes are between the amino acid residues 463 and 482, 519 and 548. These epitopes are protected from the mutating AT pressure more than the others. They are located on the receptor binding domain which is known to stimulate the neutralizing antibodies production.

Conclusion. The recombinant receptor binding domain of the diphtheria toxin B chain may be used as a component of polyvalent vaccines. A synthetic peptide corresponding to the amino acid sequence of that a certain epitope of that domain may be used with that aim, too.

Key words: diphtheria toxin, B cell epitopes, mutating pressure, synonymic sites, mutability.

Адрес для корреспонденции:

Хрусталеv Владислав Викторович.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сп. тел. (8-017) 272-52-95.



Л. Ф. МОЖЕЙКО, Е. В. НОВИКОВА

ПРИМЕНЕНИЕ ОРНИЗОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ

Белорусский государственный медицинский университет

Применение орнизола в комплексе антимикробной терапии обострений воспалительных заболеваний придатков матки способствует более быстрому купированию болевого синдрома, восстановлению менструальной функции и сопровождается улучшением иммунологических и биохимических показателей, что помогает сохранить репродуктивное здоровье молодых женщин.

Ключевые слова: орнизол, комплексная терапия, воспалительные заболевания придатков матки.

В последнее время отмечается тенденция к увеличению числа женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) [10, 11, 14, 15, 17]. Основным этиологическим фактором ВЗОМТ являются ассоциации возбудителей (грамположительные и отрицательные, аэробные и анаэробные), повышающие вирулентность микроорганизмов и устойчивость к антимикробным препаратам [4, 9, 12, 13]. Кроме того, наблюдается увеличение частоты инфекций, передающихся половым путем. Среди них наиболее часто отмечают хламидиоз, уреоплазмоз и микоплазмоз, которые нередко выявляют в ассоциации с другими возбудителями ВЗОМТ. Согласно данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется 95 млн случаев уrogenитального хламидиоза. Следует отметить, что ВЗОМТ у молодых женщин сопровождаются нарушениями репродуктивной функции — бесплодием, невынашиванием беременности, различными видами патологии беременности, плода и новорожденного [7, 11, 12].

Учитывая возросшую роль микст-инфекций, при выборе схем терапии ВЗОМТ следует назначать антибактериальные препараты широкого спектра действия и использовать комбинации противомикробных средств, обеспечивающих элиминацию как специфических (хламидии, трихомонады, гонококки), так и неспецифических возбудителей [8, 10].

Целью данного исследования явилась разработка и клиническое обоснование применения препарата «Орнизол» в комплексной терапии обострений хронического сальпингоофорита у молодых нерожавших женщин.

Материал и методы

Обследовано 96 молодых нерожавших женщин в возрасте 18—25 лет с хроническим воспалением придатков матки в стадии обострения и длительностью заболевания от года до 5 лет. В зависимости от применяемой схемы антибактериальной терапии па-

циенток раздели на 2 группы. Основную группу составила 51 пациентка, которой были назначены в комплексе терапии цефтриаксон 1,0 г 2 раза в сутки внутримышечно и орнизол 500 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 дней. Орнизол (корпорация «Артериум», Украина) — противопротозойный препарат с антимикробным действием, активен в отношении трихомонад, гарднерелл, а также облигатных анаэробных возбудителей (бактероиды, фузобактерии и др.) и некоторых грамположительных бактерий (клостридии, пептострептококки и др.). Препарат быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность составляет 90%. В отличие от метронидазола орнизол не вызывает антабусной реакции, обладает высокой бактерицидной активностью, меньшей выраженностью побочных эффектов, к нему реже формируется резистентность у трихомонад. Максимальная концентрация препарата в крови наблюдается уже через 3 ч после приема. Период полувыведения орнизола составляет 13—14 ч, поэтому в крови намного дольше сохраняется эффективная противотрихомонадная концентрация.

Группу сравнения составили 45 пациенток, получавших в комплексе терапии цефтриаксон 1,0 г 2 раза в сутки внутримышечно и метронидазол 250 мг 3 раза в сутки перорально.

Оценивали клиническое течение заболевания, тесты функциональной диагностики, результаты бимануального исследования, а также клинико-лабораторные данные, включающие исследование отделяемого из влагалища, данные сонографического исследования органов малого таза, показатели иммунологической реактивности и прооксидантно-антиоксидантного баланса организма. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Основными жалобами большинства пациенток до начала лечения были тупые ноющие боли в низу живота (94,8%), болезненность во время полового акта (63,5%) и обильные выделения (60,4%). Дисменорею отмечали 76% обследованных женщин, нерегулярные менструации — 33,3%, опсоменорею — 8,3%, гиперполименорею — 12,5% пациенток.

При бимануальном исследовании придатков матки тяжесть наблюдалась в 96,9% случаев, болезненность при пальпации — в 52,1%, ограничение в подвижности — в 32,3% случаев. Исследование мазков из влагалища свидетельствовало, что у 88,5% женщин отмечалось повышенное количество лейкоцитов, у 16,7% — выявлены «ключевые клетки».

Уже к 3-м суткам терапии пациентки основной группы отмечали уменьшение (43,1%) и исчезновение (37,3%) болевого синдрома, на 10-е сутки исчезновение болей отметили все пациентки данной группы. В группе сравнения на уменьшение болевого синдрома к 5-м суткам указали 35,6% женщин, а на его

Таблица 1

Иммунологические показатели у обследованных женщин

Группа	CD4+, %	CD8+, %	ИРИ	IgA, мг/мл	IgM, мг/мл	IgG, мг/мл
До лечения						
Основная (n=14)	34,2 [32,1; 35,9]	32,1 [29,9; 34,0]	1,07 [0,96; 1,17]	1,1±0,17	1,6±0,20	8,9±1,83
Группа сравнения (n=14)	34,8 [32,9; 36,7]	30,6 [29,6; 32,7]	1,12 [1,09; 1,17]	1,3±0,20	1,7±0,13	7,26±1,33
На 10-е сутки						
Основная (n=14)	37,3* [36,4; 39,0]	21,2 [18,2; 24,6]	2,06* [1,71; 2,16]	1,8±0,09*	2,15±0,22	15,7±1,27*
Группа сравнения (n=14)	34,4 [31,9; 35,3]	23,1 [18,8; 27,5]	1,3 [1,20; 1,81]	1,3±0,20	1,7±0,13	0,4±0,72

*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в группе сравнения, P<0,05.

отсутствие — лишь 17,8%. На 10-е сутки жалобы на боли внизу живота сохранялись у 31,1% пациенток группы сравнения.

При бимануальном исследовании, которое проводили на 7-е сутки, было отмечено, что у большинства женщин, получавших в комплексе лечения орнизол, отсутствовала тяжесть (76,5%) и болезненность (80,4%) при пальпации придатков матки. В то же время у пациенток группы сравнения сохранялась грубая тяжесть (44,4%) и болезненность (73,3%).

Следует отметить, что у всех пациенток основной группы и у 62,2% женщин группы сравнения отмечалась II степень чистоты влагалищных мазков.

Оценивая менструальную функцию пациенток через 1 мес, выявлено, что дисменорея сохранялась лишь у 3,9% женщин основной группы и у 40,0% — группы сравнения. При этом менструальный цикл был овуляторным у 94,1% и 42,2% пациенток обеих групп соответственно.

Состояние иммунологической реактивности оценивали по содержанию в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов, количеству субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+) и значениям иммунорегуляторного индекса (ИРИ) (CD4+/CD8+) (табл. 1).

До назначения противовоспалительной терапии показатели клеточного звена иммунитета существенно не различались у всех обследованных женщин.

Из табл. 1 следует, что на 10-е сутки динамического наблюдения у женщин, получавших орнизол, отмечалась нормализация иммунорегуляторного индекса. Кроме того, относительное количество лимфоцитов CD4+, а также иммуноглобулинов классов А и G достоверно превышало аналогичные значения у пациенток группы сравнения.

При анализе интенсивности процессов липопероксидации и состояния антиоксидантной защиты организма на момент обращения пациенток не было выявлено статистически значимых различий в показателях обследованных женщин (табл. 2).

Однако к 10-м суткам после начала лечения отмечено достоверное снижение интенсивности процессов липопероксидации по уровню малонового диальдегида у женщин основной группы, которое сопровождалось высокой активностью антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы и каталазы. В то

Таблица 2

Состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса у обследованных пациенток

Группа	СОД, ед/мг Hb	КАТ, мкмоль H ₂ O ₂ /мк Hb-мин	МДА, мкмоль/мл
До лечения			
Основная (n=30)	5,93±0,58	57,26±3,16	11,59±0,86
Группа сравнения (n=30)	5,36±0,31	62,25±4,39	10,38±0,90
На 10-е сутки			
Основная (n=29)	6,78±0,33*	82,81±5,57*	5,85±0,64*
Группа сравнения (n=30)	4,75±0,24	54,66±2,29	13,36±0,81

*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в группе сравнения, P<0,05.

же время в группе сравнения отмечались более высокие значения МДА в гемолизате венозной крови и достоверно меньшая активность антиоксидантных ферментов.

Таким образом, применение орнизол в комплексе антимикробной терапии обострений воспалительных заболеваний придатков матки способствует более быстрому купированию болевого синдрома, восстановлению менструальной функции и сопровождается улучшением иммунологических и биохимических показателей, что помогает сохранить репродуктивное здоровье молодых женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мальцева Л. И., Миннуллина Ф. Ф., Церетелли И. К. и др. // *Акушерство и гинекология*.— 2010.— № 1.— С. 62—64.
2. Шрамко С. В., Архипова С. В., Баженова Л. Г., Зорина Р. М. // *Бюл. сиб. медицины*.— 2006.— Т. 5, № 3.— С. 112—116.
3. Нестеров И. М., Тотолян А. А. *Иммунокорректирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы*.— СПб., 2007.
4. Протасова И. Н., Цхай В. Б., Перьянова О. В., Макаренко Т. А. // *Вестн. Новосиб. гос. университета. Серия: Биология, клинич. медицина*.— 2007.— Т. 5, № 1.— С. 10—14.
5. Коросан Е. И., Фролов М. В. // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*.— 2008.— Т. 7, № 2.— С. 382—385.
6. Кулаков В. И., Серов В. Н., Абакарова П. Р. *Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*.— М., 2005.

7. Смирнова И. В., Бресский А. Г., Рандаренко И. Г. // *Охрана материнства и детства*.— 2007.— № 2.— С. 26—31.
8. Горин В. С., Сагинор М. Е., Мальтинская Н. А. и др. // *Вестн. Новосиб. гос. университета. Серия: Биология, клинич. медицина*.— 2008.— Т. 6, № 1.— С. 73—83.
9. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. // *Акушерство и гинекология (Прил.)*.— 2006.— С. 17—24.
10. Тихомиров А. Л. // *Трудный пациент*.— 2010.— № 1—2.— С. 9—12.
11. Фролов И. Б. // *Акушерство и гинекология*.— 1984.— № 2.— С. 44—47.
12. Фролов М. В., Халим Х. // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*.— 2006.— Т. 5, № 4.— С. 833—837.
13. Шапран М. В. // *Гинекология*.— 2005.— Т. 7, № 1.— С. 37—38.
14. AbouZahr C., Vaughan J. P. // *Bull. WHO*.— 2000.— Vol. 78, № 5.— P. 569—714.
15. Asacawa T., Matsushita S. // *Lipids*.— 1980.— Vol. 15, № 1.— P. 137—140.
16. Ridgway G. // *Abstr. of Proceed. of the 4th Meeting of Eur. Society for Chlamydia Research*.— Helsinki, 2000.— P. 18—20.

17. World Health Organization. *Guidelines for the Management of Sexually Transmitted Infections*.— Geneva, WHO, 2003.

Поступила 15.09.11.

ORNISOL ADMINISTRATION IN COMPLEX THERAPY FOR UTERINE APPENDAGES INFLAMMATORY DISEASES

L. F. Mozheiko, E. V. Novikova

Ornisol administration in complex anti-microbial therapy for uterine appendages inflammatory diseases exacerbation was determined to favor the quicker cupping of pain syndrome, the menstrual function restoration and to be accompanied by the immunological and biochemical variables improvement allowing preserve young women's reproductive health.

Key words: ornisol, complex therapy, uterine appendages inflammatory diseases.

Адрес для корреспонденции:

Можейко Людмила Федоровна.

Белорусский государственный медицинский университет.

220013, г. Минск, пр. Независимости, 64;

сл. тел. (8-017) 331-69-26.

В. А. ЛИСКОВИЧ, Л. Н. КЕДА, Е. Н. ПАШЕНКО,
Е. П. ГАНЧАР

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕЛЯ «ДИАНАТАЛ» ПРИ РОДОРАЗРЕШЕНИИ

Гродненский областной клинический перинатальный центр,
Гродненский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучить влияние акушерского геля «Дианатал» на течение родов и послеродового периода, состояние новорожденного.

Материал и методы. Проведено 60 естественных родов по альтернативной методике. В основную группу вошли 30 рожениц, у которых в родах использовали акушерский гель «Дианатал». Контрольную группу составили 30 женщин без применения дианатала. Оценивали продолжительность 1-го и 2-го периодов родов, повреждения родового канала, побочные эффекты у матери и плода.

Результаты. Использование в родах акушерского геля «Дианатал» позволяет уменьшить общую продолжительность родов, сократить число травматических повреждений тканей родового канала и частоту проведения оперативных вмешательств, избежать возникновения родового травматизма у новорожденного.

Заключение. Акушерский гель «Дианатал» является эффективным средством для снижения травматизма в родах матери и ребенка.

Ключевые слова: родоразрешение, снижение травматизма в родах, акушерский гель «Дианатал».

Из всех областей медицины акушерство по праву считается одной из наиболее трудных и ответственных. Родовспоможение сопряжено с большой ответственностью врача за жизнь роженицы и новорожденного вследствие высокого риска возникновения возможных осложнений и требует профессионализма. В XIX веке известный акушер Э. Бумма говорил: «При физиологических условиях, которые, к счастью, имеются в преобладаю-

щем большинстве всех родов, изгнание плода и его придатков осуществляется силами природы в наиболее совершенном виде. Там, где природа предусмотрительна, для искусства остается мало дела, остается наблюдать за течением родов, чтобы своевременно распознать отклонения от нормы. Плох акушер, который не может выждать бережной тактики природы, хочет вести роды по хирургическим принципам. Чем активнее родовспоможение, тем оно опаснее» [5].

Однако за 200 последующих лет акушерство претерпело значительные изменения. В настоящее время зарегистрирован рост числа женщин с экстрагенитальной патологией, первородящих женщин [1, 5]. Отмечено увеличение массы плода и размеров его головки [1, 5, 7]. Все это приводит к учащению травматических повреждений родового канала при родах, развитию травм у новорожденных, возникновению патологий в ранний неонатальный период, косвенно связанных с перенесенными механическими затруднениями и гипоксией плода в родах [3, 7, 8].

В процессе родов плод, продвигаясь по родовому каналу, испытывает значительное сопротивление со стороны тканей матери и сам воздействует на прилежащие ткани. Одним из методов профилактики разрывов шейки матки, влагалища и тканей промежности является исключение травматических родов (быстрые, стремительные, затяжные) [4]. Особое место следует отвести хирургической защите промежности и тазового дна в родах, применению акушерских пособий: наложению акушерских щипцов, вакуум-экстракции плода [5]. Рождение через родовые пути в 4—11 раз увеличивает риск выпадения внутренних половых органов, в 2,7 раза — риск недержания мочи при напряжении [1, 3, 4]. Травмы промежности во время родов в последующем могут привести к болевым ощущениям при половой жизни, стойкой боли в промежности, опущению и выпадению половых органов, недержанию мочи и кала.

В настоящее время считают, что выпадение половых органов обусловлено недостаточностью мышц тазового дна, которая развивается вследствие снижения тонуса мышечно-фасциальных структур в совокупности с дефектами травматического генеза [1, 2, 6]. В результате многих исследований была установлена четкая взаимосвязь между родами, послеродовыми осложнениями и дисфункцией органов тазового дна [7]. Существует мнение о влиянии длительности 2-го периода родов на риск возникновения недостаточности мышц тазового дна. Однако любая беременность, длящаяся более 20 нед, независимо от способа родоразрешения повышает риск патологии тазового дна. Этим объясняют негативное влияние на тазовое дно не 2-го, а 1-го периода родов [2, 4].

Таким образом, одним из перспективных методов улучшения течения естественных родов может быть использование в родах веществ, уменьшающих силу трения между тканями родового канала и подлежащей частью плода. Облегчение прохождения плода по родовому каналу смогло бы значительно уменьшить вышеуказанные осложнения [5, 8].

Еще в I веке до нашей эры Соранус из Эфеса впервые применил смазывание маслом родовых путей [5]. В последнее время для облегчения вагинальных родов стали применять новый препарат — акушерский гель «Дианатал». Он представляет собой стерильный изотонический гель со слабокислым показателем pH (5,5—6,5), практически без цвета и запаха. Препарат не содержит фармакологически активных компонентов и консервантов, безопасен для матери и ребенка.

Действие геля основано на его способности уменьшать силу трения, возникающую в родовых путях матери в процессе родов. При нанесении дианатала на стенках вагинального родового канала образуется биоадгезивная пленка, снижающая трение, что способствует сокращению продолжительности родов, увеличению резистентности мягких тканей к растяжению. Дианатал позволяет уменьшить статистическое и динамическое трение в родах.

Цель настоящего исследования — изучить влияние акушерского геля «Дианатал» на течение родов и послеродового периода, состояние новорожденного.

Материал и методы

По альтернативной методике проведено 60 родов через родовые пути в родовом отделении Гродненского областного клинического перинатального центра. Критериями включения в исследование являлись: возраст 18—35 лет, спонтанные роды, одноплодная беременность путем естественного зачатия, роды в затылочном предлежании, предполагаемая масса плода 3000—4000 г, низкий риск материнской и перинатальной патологии. Пациентки распределены на 2 группы с соблюдением принципа рандомизации. В основную вошли 30 рожениц, в родах у которых использовали акушерский гель «Дианатал», контрольную группу составили 30 женщин, роды которых вели без применения вышеуказанного препарата.

В основной группе дианатал использовали с превентивной целью: согласно инструкции наносили на

ткани родового канала во время вагинальных осмотров. Начало применения геля — 1-й период родов (до 4 см раскрытия), окончание — рождение ребенка.

Оценивали следующие параметры: продолжительность 1-го и 2-го периодов родов, повреждения родового канала, побочные эффекты у матери и плода. Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ Excel, STATISTICA 6.0. Сравнение групп осуществляли с использованием критерия Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст рожениц в обеих группах статистически не отличался и составил $25 \pm 2,5$ года ($P > 0,05$). Все обследуемые пациентки своевременно взяты на учет по беременности. Степень материнского и перинатального риска установлена как низкая. Гестационный период у женщин обеих групп протекал без осложнений. Все роженицы поступили в родовое отделение со спонтанной родовой деятельностью в сроки беременности 38—40 нед. У 7 (23,3%) пациенток основной группы и у 5 (16,7%) контрольной зарегистрировано раннее излитие околоплодных вод ($P > 0,05$). Родостимуляция в сравниваемых группах не проводилась. Данные о продолжительности родов представлены в табл. 1.

Масса новорожденных в основной группе составила 3750 ± 255 г, в контрольной — $3600 \pm 285,5$ г ($P > 0,05$). Все новорожденные родились с оценкой по шкале Апгар более 8 баллов ($P > 0,05$).

Данные о травматизме и оперативных пособиях в родах представлены в табл. 2.

Таблица 1

Продолжительность родов

Исследуемый параметр	Основная группа	Контрольная группа
Продолжительность родов, мин	$292 \pm 16^*$	394 ± 24
Продолжительность 1-го периода, мин	$275 \pm 14,5^*$	$371 \pm 22,2$
Продолжительность 2-го периода, мин	$16 \pm 1,5^*$	$21 \pm 2,8$

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

Таблица 2

Травматизм и оперативные пособия в родах

Исследуемый параметр	Основная группа абс. (%)	Контрольная группа абс. (%)
Роды с хирургической защитой промежности	1 (3,3)*	6 (20)
Травматическое повреждение:		
шейки матки	1 (3,3)*	4 (13,3)
влагалища	0 (0)*	2 (6,7)
промежности	0 (0)	0 (0)
Преходящие нарушения функции органов малого таза	0 (0)*	2 (6,7)
Родовой травматизм у новорожденного	0 (0)	1 (3,3)

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

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что использование в родах акушерского геля «Дианатал» позволяет уменьшить общую продолжительность родов (в среднем на 34,9%), сократить число травматических повреждений тканей родового канала и частоту проведения оперативных вмешательств (эпизио-, перинеотомия), избежать возникновения родового травматизма у новорожденного. У рожениц, которым в родах применяли дианатал, не наблюдались симптомы преходящих нарушений функции органов малого таза, таких как недержание мочи, ощущение тяжести внизу живота, расстройства акта дефекации, отхождение газов, имеющие место в первые несколько дней после родов.

Следует отметить, что при применении в родах акушерского геля «Дианатал» не отмечено случаев нежелательных побочных реакций у рожениц и новорожденных.

Выводы

1. Акушерский гель «Дианатал» является эффективным средством для снижения травматизма матери и ребенка в родах, уменьшения оперативных пособий в родах, частоты ранних послеродовых осложнений (симптомы преходящих нарушений функции органов малого таза) и общей продолжительности родов.

2. При применении акушерского геля за счет снижения или полного отсутствия травматизма роженицы в отдаленный период возможно снижение вероятности дистенции (пролапс) тазовых органов и возникновения заболеваний (эктопия, дисплазия и др.) при сохраненной (не травмированной разрывами) шейке матки.

3. Акушерский гель «Дианатал» не вызывает побочного эффекта у роженицы и плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахаев В. В., Горин В. С. // *Акушерство и гинекология.*— 2009.— № 3.— С. 7—10.
2. Беженарь В. Ф., Богатырева Е. В. // *Журн. акушерства и женских болезней.*— 2009.— Т. LVIII, вып. 2.— С. 16—21.
3. Буянова С. Н., Савельев С. В., Гришин В. Л., Сенчакова Т. Н. // *Акушерство и гинекология.*— 2001.— № 3.— С. 39—43.
4. Горбенко О. Ю., Иценко А. И., Чушков Ю. В., Слободенюк А. И. // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.*— 2008.— Т. 7, № 6.— С. 68—75.
5. Давыдова Ю. В. // *Медицинские аспекты здоровья женщины.*— 2009.— № 10.— С. 28—30.
6. Дивакова Т. С., Мицкевич Е. А. // *Репродуктивное здоровье в Беларуси.*— 2009.— № 5.— С. 21—37.
7. Радзинский В. Е. *Перинеология.*— М., 2006.
8. Kearney R., Miller J. M., Ashton-Miller J. A., DeLancey Jo. // *Obstet. Gynecol.*— 2006.— Vol. 107.— P. 144—149.

Поступила 21.09.11.

EFFICIENCY OF DIANATAL GEL APPLICATION AT DELIVERY

V. A. Liskovich, L. N. Keda, E. N. Pashenko, E. P. Ganchar

Objective. To study the effect the obstetric gel Dianatal has on the delivery and the postpartum period course as well as on the newborn's state.

Materials and methods. Sixty natural deliveries were conducted. The basic group consisted of 30 women in labor the obstetric gel Dianatal was applied at the deliveries. The control group was formed of 30 women in labor the deliveries were conducted without Dianatal. The durations of the delivery 1st and 2nd periods and the side effects in the mother and the baby were assessed.

Results. The obstetric gel Dianatal application in the delivery allows reduce the delivery total duration, the number of traumatic impairments of the birth canal and need in the operative interventions, avoid birth damages in the newborn.

Conclusion. The obstetric gel Dianatal is an efficient formulation for the traumatic impairment occurrence reduction in the delivery both in the mother and in the newborn.

Key words: delivery, reduction of traumatism in delivery, obstetric gel Dianatal.

Адрес для корреспонденции:

Лискович Виктор Андреевич.
Гродненский областной клинический перинатальный центр.
230015, г. Гродно, ул. М. Горького, 77; сл. тел. (8-0152) 43-55-51.

Медицинская литература России

Катэрино Дж. М., Кахан С. **Медицина неотложных состояний.**— М., 2010.

Кирюшин В. А., Большаков А. М., Моталова Т. В. **Гигиена труда: Руководство к практическим занятиям.**— М., 2011.

Клиническая андрология / Под ред. В.-Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива.— М., 2011.

Клиническая фармакология: Общие вопросы клинической фармакологии: Учеб. пособие / Под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева, Л. С. Долженкова и др.— М., 2011.

Клиническая хирургия: Нац. руководство: В 3 т.: Т. 3 / Под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко.— М., 2010.

Козинец Г. И. **Анализ крови и мочи: Клинич. значение.**— М., 2011.

Козлов В. И., Цехмистренко Т. А. **Анатомия нервной системы: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.

Кохрановское руководство: беременность и роды / Д. Ю. Хофмейр, Д. П. Нейлсон, З. Алфиревич и др.; Под общ. ред. Г. Т. Сухих.— М., 2010.

Комаров Ф. И., Осадчук М. А., Осадчук А. М. **Практическая гастроэнтерология.**— М., 2010.

Консторум С. И. **Опыт практической психотерапии.**— 3-е изд., стереотип.— М., 2010.

Критическое состояние в клинической практике / С. А. Румянцева, В. А. Ступин, В. В. Афанасьев и др.— М., 2010.

Крылов В. В. **Нейрореанимация. Практическое руководство.**— М., 2010.

Д. Ю. РУЗАНОВ, Е. И. ДАВИДОВСКАЯ,
Т. В. БАРАНОВСКАЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ САЛЬМЕТЕРОЛ/ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ

Гомельский государственный медицинский университет,
Белорусская медицинская академия последипломного
образования

Последовательно изучена клиническая и экономическая эффективность лечения 266 пациентов с бронхиальной астмой препаратами базисной терапии, назначаемыми отдельно с короткодействующими бронхолитиками, и эффективность лечения фиксированной комбинацией сальметерол/флутиказона пропионат. Выявлено, что практика лечения бронхиальной астмы существенно отличается от международных и национальных рекомендаций. Переход на фиксированную комбинацию сальметерол/флутиказона пропионат позволяет увеличить долю пациентов с контролируемой астмой до 74,4% и в 2,06 раза снизить стоимость затрат на лечение. Использование фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -адреностимуляторов является наиболее оптимальным вариантом выполнения рекомендаций GINA.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фармакоэкономика, длительно действующий β_2 -агонист, ингаляционный глюкокортикостероид, фиксированная комбинация, анализ затрат.

В 1993 г. появился первый детальный международный согласительный документ, касающийся различных аспектов бронхиальной астмы (БА) и известный в мире как GINA — «Глобальная стратегия лечения и профилактики астмы» [1]. В Беларуси положения этого консенсуса легли в основу «Согласованного национального руководства по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации бронхиальной астмы» пересмотра 2006 г., актуального в настоящее время [2]. Как и GINA, руководство предусматривает широкий выбор лекарственных средств базисной терапии: ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), антилейкотриеновые препараты, кромоны в сочетании с коротко- или длительно действующими β_2 -адреностимуляторами (ДДБА). При этом каждый терапевт и пульмонолог понимает, что реальная практика отличается от принципов GINA и, к сожалению, добиться контроля над астмой по меньшей мере у рекомендованных 75% пациентов в большинстве случаев не удается [1]. Говоря о неконтролируемой астме, в первую очередь специалист оценивает клинические и социальные аспекты: тяжесть состояния, осложнения, необходимость частых госпитализаций, снижение качества жизни, инвалидизация. Однако не следует забывать, что медицина является высокочрезвычайно затратной отраслью, и в стране с ограниченными финансовыми ресурсами баланс «затраты—эффективность» необходимо учитывать наиболее тщательно. Увеличение

затрат по причине неадекватной терапии астмы неоднократно подтверждалось данными зарубежных авторов [3—5]. В Беларуси масштабных фармакоэкономических исследований по БА не проводилось. Но при этом в реальной практике можно встретить именно «фармакоэкономический», не выдерживающий никакой критики подход, часто определяющий выбор лекарственных средств по принципу «высокая стоимость препарата делает бронхиальную астму высокочрезвычайно затратной». С 2006 г. комбинация ДДБА и ИГКС рассматривается как оптимальный вариант терапии [6] при неэффективности низких доз ИГКС, однако более широкое использование данной фиксированной комбинации зачастую сдерживается именно стоимостью лекарственного средства.

Цель исследования — оценить реальную практику назначения препаратов в лечении БА, изучить клиническую и экономическую эффективность фиксированной комбинации ДДБА и ИГКС.

Материал и методы

В основу данного исследования легли результаты наблюдения за 266 пациентами в течение 30 мес. Проанализирована эффективность лечения различными препаратами базисной терапии, назначаемыми отдельно с короткодействующими бронхолитиками (1-й период/12 мес), и эффективность лечения фиксированной комбинацией сальметерол/флутиказона пропионат (серетид), назначенной в последующем (2-й период/12 мес). Все пациенты до начала 1-го периода получали ИГКС не менее полугодом. Второй период начинался через 6 мес после начала применения фиксированной комбинации.

В исследование включены пациенты со всей республики. Критериями включения являлись: установленный диагноз БА, лечение препаратами базисной терапии не менее полугодом, назначаемыми отдельно с короткодействующими бронхолитиками, перевод (возможность перевода) на использование фиксированной комбинации ИГКС и ДДБА, возможность ретроспективно провести анализ. Вследствие отсутствия контролируемого учета за приемом терапевтических средств предполагалось, что пациенты принимали препараты с рекомендованной кратностью в рекомендованных дозировках. Большинство пациентов составили женщины — 174 (65,4%). Средний возраст на момент окончания наблюдения — 44,4±8,9 года и 47,1±9,2 года для женщин и мужчин соответственно. Группу инвалидности имели 36 (13,5%) человек. Работавших было 194 (72,9%) пациента. Длительность заболевания БА (после установления диагноза) составила 14,4±6,2 года. На момент включения в исследование средняя степень тяжести установлена у 70,7% пациентов, тяжелая — у 27,8% и легкая — у 1,5%.

Анализируя 1-й период наблюдения, отмечено, что в качестве базисной терапии чаще всего использовали ИГКС — 91,0% случаев, 45 пациентам дополнительно назначали системные глюкокортикостероиды *per os*. К случаям использования ГКС не относили инъекции глюкокортикостероидов при оказании экстр-

ренной или стационарной помощи. Реже всего применяли антилейкотриеновые препараты (2 пациента). Частота использования различных вариантов базисной и бронхолитической терапии представлена в табл. 1. К базисной терапии относили и использование ДДБА в отдельном дозированном ингаляторе (ДИ).

Необходимо отметить, что имели место случаи назначения базисной терапии вразрез с рекомендациями GINA [1]. Так, кромоны в 81,8% случаев назначений этой группы использовали при среднетяжелой и тяжелой астме, ИГКС в 29,8% случаев применяли в заниженных и в 11,6% — в завышенных дозировках. Чаще других ИГКС использовали беклометазон (66,9%), реже — будесонид (27,7%) и флутиказон (5,4%). Наблюдалась и «порочная» практика назначения пролонгированных глюкокортикостероидов — 9 случаев из числа использующих системные кортикостероиды.

Бронхолитики назначали всем пациентам (табл. 2). В 75,6% случаев применяли бронхолитики из 2 и более групп.

Обращает внимание частота использования короткодействующих теофиллинов и эфедринсодержащих препаратов, не входящих в рекомендации М-холинолитиков, — 198 пациентов/назначений. В бронхолитическую терапию, используемую в 1-й период наблюдения, не вошли инъекционные теофиллины для оказания экстренной или стационарной помощи. В среднем пациент использовал $15,6 \pm 2,7$ баллончика короткодействующего β_2 -агониста (КБДА) в год.

Кроме базисной и бронхолитической терапии проанализировали частоту применения других фармацевтических препаратов для патогенетической, симптоматической терапии или лечения осложнений БА. Антибиотики были наиболее часто используемой группой (табл. 3), при этом учитывались только антибиотики, назначаемые при респираторной патологии.

Каждый пациент в течение года получал в среднем $2,6 \pm 0,8$ курса антибиотикотерапии по поводу респираторной патологии. Обращает внимание и использование в 19,3% случаев нереконмендованных групп антибиотиков (грамотрицательные фторхинолоны, аминогликозиды). Только в 38,5% случаев антигистаминные препараты имели показания к назначению и использовались при сочетании БА с аллергической нереспираторной патологией. В 16,4% случаев из антигистаминных препаратов применяли димедрол.

Уровень контроля оценивали по критериям Asthma Control Test [7]. Контролируемая астма наблюдалась у 15,4% пациентов в 1-й период, неконтролируемая — у 84,6%.

Результаты и обсуждение

Анализируя аспект оказания медицинской помощи, выделили основные составляющие: госпитальная, амбулаторная, экстренная (скорая медицинская) помощь. Госпитальную помощь оценивали по количеству проведенных койко-дней, амбулаторную — по количеству внеплановых визитов в поликлинику (табл. 4). К плановым визитам было отнесено 12 посещений в год, необходимых для выписки льготных рецептов на препараты базисной и бронхолитической терапии. Собраны сведения о временной нетрудоспособности (ВН) 194 работающих пациентов. Наступление ВН сопровождало как стационарное, так и амбулаторное лечение.

После смены базисной терапии с ИГКС на фиксированную комбинацию ИГКС и ДДБА в течение 12 мес оценивали объем медикаментозного сопровождения, медицинской помощи, ВН и уровень контроля. Второй период начинался через 6 мес после начала использования фиксированной комбинации флутиказона пропионат/сальметерол.

Таблица 1

Варианты базисной терапии, используемые в 1-й период наблюдения

Группа препаратов	Число пациентов	
	абс.	%
Кромоны	22	8,2
ИГКС	191	70,8
ИГКС+ГКС <i>per os</i>	45	16,9
ИГКС+ДДБА различными ДИ	6	2,3
Антилейкотриеновые	2	0,8

Таблица 2

Варианты бронхолитической терапии, используемые в 1-й период наблюдения

Группа препаратов	Число назначений	
	абс.	%
Короткодействующие β_2 -агонисты	214	80,5
М-холинолитики	20	7,5
Комбинация β_2 -агонист/ М-холинолитик	65	24,4
Теофиллины короткодействующие (в таблетках)	82	30,8
Теофиллины длительно действующие	97	36,5
Эфедринсодержащие	31	11,7

Таблица 3

Препараты вспомогательной патогенетической и симптоматической терапии, используемые в 1-й период наблюдения

Группа препаратов	Число назначений	
	абс.	%
Антигистаминные	41	15,4
Отхаркивающие	186	69,9
Противокашлевые	27	10,2
Антибиотики	235	88,3
Иммуномодуляторы	79	29,7

Таблица 4

Объем медицинской помощи в 1-й период наблюдения

Медицинская помощь	Среднее на одного пациента в год
Число внеплановых обращений в поликлинику	7,3
Количество койко-дней госпитализации	19,0
Вызовы скорой помощи	8,5
Число дней ВН	25,4

Необходимо также отметить, что и во 2-й период имели случаи назначения базисной терапии вразрез с рекомендациями GINA [1]. ИГКС (флутиказона пропионат) в 19,8% случаев применяли в заниженных и в 10,1% — в завышенных дозировках. В 5,3% случаев нарушалась необходимая кратность применения фиксированной комбинации, что приводило к снижению рекомендованной дозы сальметерола.

Основными критериями сравнения стали уровень контроля (рис. 1) и стоимость ведения пациента с БА (табл. 5). Так, по окончании 2-го периода наблюдения удалось добиться полного контроля у 37,9% пациентов (1,5% в 1-й период) и хорошего контроля у 36,5% (13,9% — в 1-й). Косвенным критерием уровня контроля БА может служить количество употребляемых баллончиков ДИ КДБА — во 2-й период потребность в них составила менее одного ($0,78 \pm 0,19$) в год.

Очевидно, что переход на фиксированную комбинацию сальметерол/флутиказона пропионат позволил существенно увеличить долю пациентов с контролируемой астмой, которая сопоставима с уровнем, рекомендованным GINA (75%).

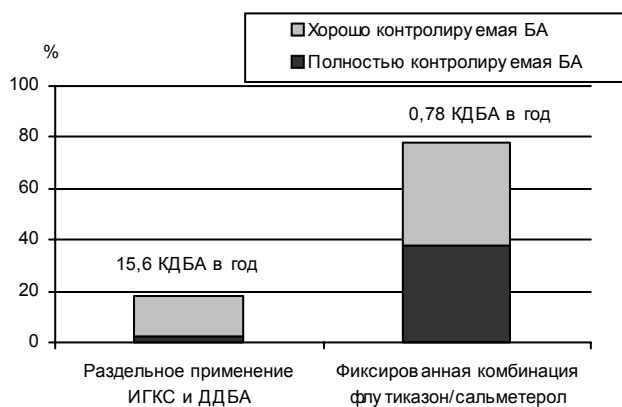


Рис. 1. Уровень контроля при различных схемах базисной терапии БА

Таблица 5

Структура усредненных затрат в год на один случай БА

Структура затрат	Раздельное назначение ИГКС и КДБА (тыс. руб)	Фиксированная комбинация флутиказона пропионат/сальметерол (тыс. руб)
Медикаментозная терапия, в том числе		
базисная	1285,5	2237,8
бронхолитическая	485,6	2137,3
вспомогательная	390,3	36,5
вспомогательная	409,6	64,0
Медицинская помощь, в том числе	3109,7	273,3
госпитальная	2407,4	206,8
амбулаторная	97,6	21,0
экстренная помощь	604,7	45,5
Выплаты по ВН	1046,2	134,9
Всего...	5441,4	2646,0

Учитывая стоимость различных препаратов и оказания медицинской помощи, среднюю заработную плату по разным отраслям по состоянию на 01.02.2011, были проведены фармакоэкономические расчеты, определена структура затрат по основным составляющим: базисная и бронхолитическая терапия, вспомогательная патогенетическая и симптоматическая терапия, амбулаторная, госпитальная и экстренная помощь, выплаты по ВН. При отсутствии точных сведений о конкретном фармацевтическом препарате использовали среднюю взвешенную стоимость лекарственной группы. Все расчеты проведены для 2 периодов наблюдения.

Несмотря на то что стоимость базисной терапии выросла более чем в 4 раза, затраты на медикаментозную терапию в целом возросли всего на 74,1% за счет существенного сокращения объема короткодействующей бронхолитической и вспомогательной патогенетической терапии, которая ранее существенно превосходила стоимость базисной.

Использование фиксированной комбинации ИГКС и ДДБА позволило в 39 из 45 случаев отменить используемые ранее системные глюкокортикостероиды, в 2,8 раза уменьшить назначение антибиотиков, минимизировать другую вспомогательную терапию, снизить число случаев нарушения международных и национальных рекомендаций и косвенно свидетельствует об увеличении приверженности к лечению.

Необходимо отметить, что за рамками исследования остались прямые немедицинские затраты, упущенные возможности за время отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность; пособия по инвалидности и иные социальные выплаты, предусмотренные действующим законодательством; экономические потери от снижения производительности труда. Исследование не предусматривало и определения нематериальных затрат, уровня качества жизни пациентов при различной схеме терапии.

Анализ «минимизации затрат» позволяет установить экономическую эффективность перехода с раздельного использования препаратов базисной терапии и короткодействующих бронхолитиков на фиксированную комбинацию сальметерол/флутиказона пропионат (серетид), которая составляет 2795,4 тыс. рублей. Рентабельность такого перехода — 105,6%. Графическое изображение составляющих стоимости БА представлено на рис. 2.

Если смоделировать переход 23 378 (43%) пациентов с неконтролируемой БА [8] в Республике Беларусь на фиксированную комбинацию ИГКС и ДДБА (серетид), то экономический эффект составит 65,4 млрд руб. (по состоянию на 01.02.2011).

Таким образом, практика лечения БА с отдельным использованием препаратов базисной терапии и короткодействующих бронхолитиков отличается от международных и национальных рекомендаций по лечению необоснованным использованием в базисной терапии кромонов (5,3% случаев), несоблюдением дозировок ингаляционных глюкокортикостероидов

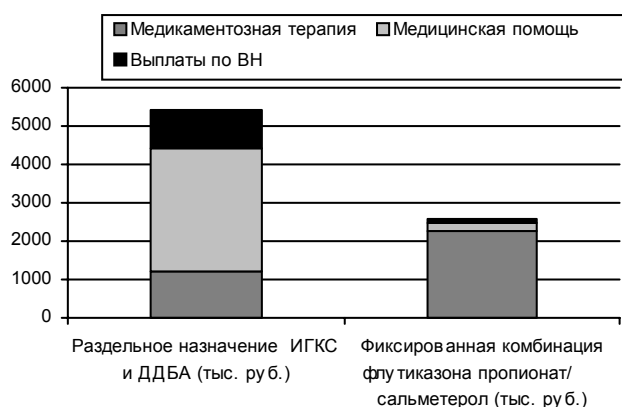


Рис. 2. Стоимость лечения БА при различных схемах базисной терапии

(до 41,4%), назначением нерекондованных групп бронхолитических препаратов (198 случаев) и во всех случаях неоправданно широким использованием вспомогательной патогенетической и симптоматической терапии. Усредненные затраты в год на один случай БА при такой тактике лечения составляют 5,44 млн рублей (по состоянию на 01.02.2011).

Переход на фиксированную комбинацию ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -адреностимуляторов (сальметерол/флутиказона пропионат) позволяет увеличить долю пациентов с контролируемой астмой до 74,4% (15,4% — при раздельном использовании названных средств), что существенно сказывается на объеме необходимого дополнительного лекарственного обеспечения и медицинской помощи, длительности ВН. Экономическая эффективность такого перехода составляет 105,6% с экономией 2,8 млн рублей в год на одного работающего пациента с БА.

Л. В. СКРИПОВА

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Рассмотрены основные методы диагностики паразитарных кишечных инвазий, используемые в настоящее время в лабораториях Республики Беларусь. Проведены сравнительные исследования эффективности данных методов. Выявлено, что одним из наиболее эффективных методов выделения возбудителей является метод соляно-эфирного осаждения.

Ключевые слова: паразитарные болезни, лабораторные методы паразитологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Revised 2009. www.ginasthma.org
2. *Согласованное национальное руководство по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации бронхиальной астмы (пересмотр 2006 г.)*.— Минск, 2006.
3. *Практическая фармакоэкономика: бронхопульмонология* / Под ред. Р. И. Ягудиной.— М., 2010.
4. Accordini S., Bugiani M., Arossa W., et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.*— 2006.— Vol. 141.— P. 189—198.
5. Briggs A. H., Bousquet J., Wallace M. V., et al. // *Allergy.*— 2006.— Vol. 61.— P. 531—536.
6. Dahl R., Chucha A., Gor D. // *Respir. Med.*— 2006.— Vol. 100, № 7.— P. 1152—1162.
7. Schatz A., Nathan Q., Landey M. R., et al. // *Allergy Clin. Immunol.*— 2004.— Vol. 86.— P. 217—222.
8. Walters R. // *Abstr. of EAACI Congr.*— 2009.— Abstr. 167.

Поступила 21.09.11.

CLINICAL AND PHARMACO-ECONOMIC EXPEDIENCY OF SALMETEROL/FLUTICAZONE PROPIONATE FIXED COMBINATION ADMINISTRATION

D. Yu. Ruzanov, E. I. Davidovskaya, T. V. Baranovskaya

The clinical and economic expediency of managing 266 patients suffering from bronchial asthma applying basic therapy formulations prescribed separately from the broncholytic drugs with a short action and the efficiency of treating with the Salmeterol/Fluticasone propionate fixed combination were studied consecutively. It was revealed that the practice of managing persons with bronchial asthma differed significantly from both — the international and the national recommendations. Prescription of the Salmeterol/Fluticasone propionate fixed combination would allow increase the percent of patients the asthma being controlled up to 74.4% and cut 2.06 times the therapy cost. Administration of the combined formulations of the inhalation glucocorticosteroids and prolonged β_2 -adrenostimulating drugs is the most optimal variant of the GINA recommendations.

Key words: bronchial asthma, pharmacoeconomics, prolonged β_2 -agonist, inhalation glucocorticosteroid, fixed combination, cost analysis.

Адрес для корреспонденции:

Рузанов Дмитрий Юрьевич.
Гомельский государственный медицинский университет.
246009, г. Гомель, ул. Добрушская, 5; сп. тел. (8-0232) 35-61-47.

В последнее время интерес медицинских работников к вопросам практической паразитологии возрос. Это вызвано не только открытием многочисленной группы паразитозов, но и все еще широким распространением паразитарных болезней.

Вследствие ряда объективных социально-экономических причин заболеваемость населения кишечными паразитарными болезнями в Беларуси, в том числе в Минске, возрастает. В республике регистрируется 11 нозологических форм паразитозов. Увеличению заболеваемости способствуют интенсивные миграционные процессы и завоз тропических болезней из стран дальнего зарубежья. Через территорию Беларуси до западной границы транзитом, легально и нелегально попадают многочисленные группы людей

из афро-азиатских стран. Остановившаяся на длительное время в стране и на переходе государственной границы, они несут потенциальную эпидемическую опасность заноса трудноизлечимых кишечных паразитарных болезней (шистосомоз, метагонимоз, парагонимоз, нанафиетоз, клонорхоз, стронгилоидоз, амелиаз, балантидиаз, лямблиоз, криптоспориоз и др.). Прослеживается тенденция к росту заболеваний лямблиозом, криптоспориозом и амелиазом среди населения.

Заболеваемость редкими гельминтозами на территории республики увеличилась за последние пять лет на 48,4%. В указанной группе паразитозов наибольшее распространение получил стронгилоидоз. Данное заболевание требует особого внимания вследствие вероятности летального исхода, а в случае завоза на непораженные территории возможно формирование новых очагов инвазии.

Из числа тропических паразитарных болезней наиболее часто завозимыми являются анкилостомидозы и шистосомозы. Пораженность этими паразитами может привести к манифестации течения инвазии, органной патологии с летальным исходом, а завоз анкилостом — к эпидемиологическим последствиям: формированию временных или постоянных очагов заболевания.

Паразитарные болезни наносят существенный ущерб народному хозяйству страны, основными составляющими которого являются:

- влияние заболеваемости на производительность труда;
- отрицательное воздействие на физическое развитие детского населения;
- отрицательное влияние на течение беременности и роды у женщин;

— увеличение обращаемости населения в медицинские учреждения;

— увеличение длительности временной нетрудоспособности;

— необходимость продолжительного лечения больных.

Главным клиническим симптомом криптоспориоза, лямблиоза и амелиаза является диарея, тяжелые формы которой наблюдаются при криптоспориозе. За последнее время изменилось представление о криптоспориозе: его рассматривают не как редкую и бессимптомную инфекцию, а как причину диареи. Криптоспориоз у людей протекает по типу острого энтерита и проявляется частым обильным поносом (частота стула достигает 20 и более раз в сутки) с потерей жидкости до 10% от массы тела. Экономический ущерб от одного случая данной спидассоциированной инфекции колоссален (табл. 1).

Несмотря на трудоемкие и малоэффективные лабораторные методы диагностики, ежегодно выявляют до 200 тыс. инвазированных паразитарными агентами, что превышает показатели многих инфекционных заболеваний. Для предупреждения распространения инвазий необходима качественная лабораторная диагностика, поскольку лабораторные методы паразитологического исследования являются ведущими в диагностике паразитозов. Не вызывает сомнений важность лабораторных методов при атипичном течении инвазии, а также при выявлении паразитоносительства, когда незначительны или полностью отсутствуют признаки заболевания. Незаменимы методы паразитологической лабораторной диагностики и в случаях, когда необходимо дать заключение об эффективности лечения, а также проводимых профилактических мероприятий в очагах инвазии.

Таблица 1

Экономический ущерб от одного случая криптоспориоза в ценах на 01.12.2010 г.

Слагаемые ущерба	Тяжесть течения криптоспориоза				Средняя стоимость одного случая криптоспориоза	
	субклиническая	легкая	среднетяжелая	тяжелая	руб.	% к итогу
1. Затраты на медицинские мероприятия (руб.):	206791,2	243439,2	452278,8	686718	397306,8	41,0
— лечение больных в стационаре;	146592	183240	366480	549720	311508	
— лечение больных в амбулаторных условиях (включая клиничко-лабораторные, инструментальные исследования и медицинское наблюдение);	51199,2	51199,2	76798,8	127998	76798,8	
— эпидемиологическое обследование.	9000	9000	9000	9000	9000	
2. Расходы государства по социальному страхованию и социальному обеспечению (руб.):				4 770589		
— оплата листов нетрудоспособности;	48214,8	60268,5	120537	180805,5	102456,4	10,6
— выплата пенсий.				4 589784		
3. Ущерб от недоиспользования трудовых ресурсов (руб.):	225931,5	278352	547006,5	824314,5	468900,9	48,4
— недопроизведенный ВВП в связи с временной нетрудоспособностью;	209682	262102,5	524205	786307,5	445574,2	
— недопроизведенный ВВП в связи с посещением лечебно-профилактических учреждений.	16249,5	16249,5	22801,5	38007	23326,6	
В с е г о на 1 случай	480937,5	582059,7	1119822,3	1691838	968664,1	100,0

Таблица 2

Результаты паразитологического исследования копрологического материала методами нативного мазка, Като—Миура и соляно-эфирного осаждения

Объект	Количество проб	Количество экземпляров		
		метод нативного мазка	метод Като—Миура	метод соляно-эфирного осаждения
Копроматериал (оформленный)	30	я. аскарид — 1—6 ц. лямблий — 0	я. аскарид — 1—7 ц. лямблий — 0	я. аскарид — 71—93 ц. лямблий — 70—90
Копроматериал (неоформленный)	30	я. аскарид — 1—7 ц. лямблий — 0	я. аскарид — 1—8 ц. лямблий — 0	я. аскарид — 70—87 ц. лямблий — 90
Копроматериал (жидкий)	30	я. аскарид — 1—7 ц. лямблий — 0	я. аскарид — 1—8 ц. лямблий — 0	я. аскарид — 78—95 ц. лямблий — 80—96

В связи с тем, что подавляющее большинство гельминтов и простейших в половозрелой стадии обитает у человека в желудочно-кишечном тракте или связанных с ним органах (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа), наиболее распространенными при диагностике являются копрологические методы исследования.

Непременным условием полноценной лабораторной диагностики паразитарных болезней является высокий уровень выполнения исследований, который может быть достигнут с помощью чувствительной, малозатратной по времени и экономически эффективной методики на уровне современных научных знаний и доступных для лабораторий широкой сети.

В настоящее время существуют методы лабораторной диагностики кишечных паразитарных заболеваний — нативный мазок, толстый мазок под целлофаном (Като и Миура), Фюллеборна, Калантарян, Телемана [1—3] и соляно-эфирный [4]. Методы Фюллеборна и Калантарян — самые трудоемкие в исполнении, длительные по времени (90 мин) и выделяют только крупные яйца гельминтов.

Проведены экспериментальные исследования по определению эффективности указанных выше методов. Использовали культуру яиц *Ascaris lumbricoides* и цист *Lambliа intestinalis*. В исследуемых пробах копроматериала по методу нативного мазка и Като—Миура яйца аскарид обнаруживались до 8 из 100 экземпляров в пробе. Следует отметить, что цисты лямблий в обоих случаях не были обнаружены. Метод соляно-эфирного осаждения показал свою эффективность и чувствительность не только к крупным по размерам яйцам аскарид, но и к мелким экземплярам, таким как цисты лямблий.

Экспериментальные исследования показали, что методы нативного мазка и Като—Миура несложные в исполнении, но недостаточно улавливают яйца аскарид (до 8%) и не обнаруживают цисты лямблий (табл. 2).

Методы Телеман и соляно-эфирный дают возможность выделять не только яйца гельминтов, но и цисты простейших.

Следовательно, более эффективным в выделении возбудителей оказался метод соляно-эфирного осаждения. Принцип его работы заключается в том, что обогащение яиц гельминтов и цист простейших, содержащихся в фекалиях, происходит не только фи-

зическим путем — осаждением, но и в результате воздействия химических растворителей, которые частично растворяют белково-жиродержащие составные части фекалий, в результате чего происходит высвобождение из фекалий яиц гельминтов и цист простейших. В осадке происходит концентрирование возбудителей независимо от их удельного веса и обнаруживается до 96% яиц гельминтов и цист простейших. Данный метод высокочувствителен, но длительный по времени, вследствие чего его не применяют в лабораториях практического здравоохранения.

Ситуация с лабораторной диагностикой паразитарных заболеваний неоднозначна. В лабораториях практического здравоохранения в основном используют методы нативного мазка и толстого мазка под целлофаном, которые не позволяют получать достоверных результатов, вследствие чего невозможно давать истинную картину по паразитарным заболеваниям в республике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Практическая паразитология* / Под ред. Д. В. Виноградова-Волжинского.— Л., 1977.
2. *Справочник по клиническим лабораторным методам исследования* / Под ред. Е. А. Кост.— М., 1975.
3. Красильников А. А. *Методы лабораторной диагностики гельминтозов*.— М., 1980.
4. Скрипова Л. В., Романенко Н. А. // *Лаб. дело*.— 1989.— № 12.— С. 47—49.
5. *Supplemental web materials is available at Science Online at www.cultinfo.ru/fulltext/1/001/008/062/204.htm*.

Поступила 05.01.11.

PARASITIC DISEASES AND LABORATORY DIAGNOSIS

L. V. Skripova

The basic methods for diagnosing parasitic intestine invasions applied nowadays in the laboratories of the Republic of Belarus are discussed. Comparative experimental studies of those methods efficiency have been carried out. Thiamine has been stated that the method of salt-ester precipitation is one of the most efficient methods for pathogenic agents detection.

Key words: parasitic diseases, laboratory methods of parasitological studies.

Адрес для корреспонденции:

Скрипова Лариса Викторовна.

Республиканской научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 268-02-56.

А. А. КАБАНОВА, И. О. ПОХОДЕНЬКО-ЧУДАКОВА

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «МЕКСИБЕЛ» НА КЛИНИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ ИНТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучить влияние препарата «Мексибел» на клинические, иммунологические показатели, лейкоцитарные индексы интоксикации у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной челюстно-лицевой области, и определить их информативность для оценки эффективности использования данного лекарственного средства.

Материал и методы. Обследовано 95 пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области и 15 здоровых человек (группа эталона). Пациентов разделили на 2 группы: контрольную (64 больных получали стандартный комплекс лечения) и основную (31 человек, курс лечения включал мексибел). Из этих групп выделены подгруппы: в 1-ю вошли пациенты с флегмоной одного клетчаточного пространства, во 2-ю — с флегмоной двух и более клетчаточных пространств.

Результаты. Мексибел в комплексном лечении пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной челюстно-лицевой области, приводит к сокращению сроков госпитализации, длительности лихорадки, продолжительности АБТ, снижению уровня содержания IgA в ротовой жидкости на 3-и сутки после операции, что позитивно сказывается на результатах терапии (указанные показатели информативны при определении эффективности данного лекарственного средства). В то же время лейкоцитарные индексы интоксикации и уровень содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови не информативны для оценки эффективности использования препарата «Мексибел» у пациентов данной категории.

Заключение. Результаты исследования позволили определить перечень информативных показателей для оценки эффективности применения препарата «Мексибел» у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: гнойно-воспалительный процесс, иммуноглобулины, интегральные лейкоцитарные индексы интоксикации, клинические показатели, ротовая жидкость.

Одонтогенные гнойно-воспалительные заболевания являются одной из самых распространенных форм септического воспаления [1, 2]. На протяжении всего времени изучения данной патологии отмечается увеличение заболеваемости, частоты встречаемости его атипичных, в том числе молниеносных форм, рост числа тяжелых осложнений. Возникновение и развитие острых одонтогенных воспалительных процессов в значительной мере зависит от функциональной полноценности антиоксидантной системы организма [3]. В связи с этим фактом применение антиоксидантов как в качестве средств лечения, так и препаратов профилактики данной патологии представляется целесообразным и эффективным.

В последнее десятилетие проблеме антиоксидантной терапии посвящено большое число исследований [4]. Антиоксиданты приобретают все большую значимость: в повседневной практике врачи применяют их как самостоятельные средства, так и в комплексе с другими лекарствами. В Беларуси выпускается препарат «Мексибел», основным действующим веществом которого является мексидол. Механизм действия мексибела обусловлен его антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает уровень активности супероксиддисмутазы, обеспечивает стабилизацию соотношения липид/белок, уменьшает вязкость мембран и увеличивает их текучесть. Препарат модулирует активность мембраносвязанных ферментов, что усиливает их связь с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Использование данного средства в качестве дополнения к традиционному лечению, особенно при внутримышечном введении, значительно улучшает клиническую картину [5]. Однако вопрос об эффективности препарата «Мексибел» в комплексном лечении пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной, ранее изучен не был.

Цель исследования — изучить влияние препарата «Мексибел» на клинические, иммунологические показатели, лейкоцитарные индексы интоксикации у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной челюстно-лицевой области, и определить их информативность для оценки эффективности использования данного лекарственного средства.

Материал и методы

Обследовано 95 пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложненным флегмоной окологлазничных тканей, находившихся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии Витебской областной клинической больницы с 2007 по 2011 г., и 15 практически здоровых человек (группа эталона). Указанные группы не имели статистически достоверных различий по возрасту и полу. Пациенты с остеомиелитом, осложненным флегмоной, были разделены на 2 группы: контрольную (64 человека получали стандартный комплекс лечебных мероприятий) и основную группу (31 человек в составе комплексной терапии принимал препарат «Мексибел»). В каждой группе было выделено две подгруппы в зависимости от распространенности гнойно-воспалительного процесса: в 1-ю подгруппу контрольной и основной группы вошли соответственно 38 и 18 человек с одонтогенной флегмоной одного клетчаточного пространства, во 2-ю подгруппу — 26 и 13 человек с одонтогенной флегмоной двух и более клетчаточных пространств. Всем госпитализированным в день поступления проводили первичную хирургическую обработку (ПХО) гнойного очага, назначали антибактериальную, десенсибилизирующую,

дезинтоксикационную терапию. Пациентам основной группы в течение 7 дней внутримышечно по 200 мг 2 раза в сутки вводили препарат «Мексibel», нежелательных реакций выявлено не было.

Определяли сроки госпитализации (койко/день), длительность гипертермии, максимальную температуру тела и температурную кривую, продолжительность антибактериальной терапии (АБТ) каждого больного. Контрольные точки температурной кривой (t1, t2, t3, t4) соответствовали дням забора проб ротовой жидкости (РЖ). При констатации клинического выздоровления пациенты были выписаны с рекомендацией продолжать лечение в амбулаторных условиях под наблюдением стоматолога-хирурга в поликлинике по месту жительства (дальнейшего распространения процесса и тяжелых осложнений не отмечено).

Забор крови проводили натощак в первый и последний дни лечения: для общего анализа крови (ОАК) забор материала осуществляли из пальца, для иммунологических методов кровь брали из локтевой вены. ОАК выполняли по стандартной методике [6]. У пациентов контрольной и основной групп при поступлении в клинику и по окончании курса стационарного лечения на основе ОАК изучали интегральные лейкоцитарные индексы [7].

• Лейкоцитарный индекс интоксикации Островского (ЛИИО) [8]:

$$\text{ЛИИО} = (\text{С} + \text{П} + \text{Ю} + \text{Ми} + \text{Пл. кл.}) / (\text{Л} + \text{М} + \text{Э} + \text{Б});$$

• ядерный индекс интоксикации (ЯИ) по Г. А. Даштаянцу [9]:

$$\text{ЯИ} = (\text{Ми} + \text{Ю} + \text{П}) / \text{С};$$

• индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) [10]:

$$\text{ИСЛК} = (\text{Э} + \text{Б} + \text{Н}) / (\text{М} + \text{Л});$$

• лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ) [11]:

$$\text{ИЛГ} = (\text{Л} \cdot 10) / (\text{С} + \text{П}), \text{ где}$$

С — сегментоядерные, П — палочкоядерные, Ю — юные формы, Ми — миелоциты, Пл. кл. — плазматические клетки, Л — лимфоциты, М — моноциты, Э — эозинофилы, Б — базофилы, Н — нейтрофилы.

Забор РЖ проводили натощак 4 раза в течение периода наблюдения: 1-я проба — в день поступления в стационар перед ПХО гнойного очага; 2-я — на следующий день после ПХО; 3-я — на третьи сутки после операции; 4-я проба — в первый день клинического выздоровления, совпадающий с выпиской пациента из стационара.

Для определения уровня содержания иммуноглобулинов использовали способ радиальной иммунодиффузии в геле, основанный на методе Манчини [12].

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета прикладных таблиц STATISTICA 6.0 и Excel. Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков. При распределении признака, отличном от нормального, результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25-я; 75-я процентиля]). Оценку статистической значимости различий между зависимыми группами проводили с учетом распределения признака с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Для оценки статистической значимости между несвязанными груп-

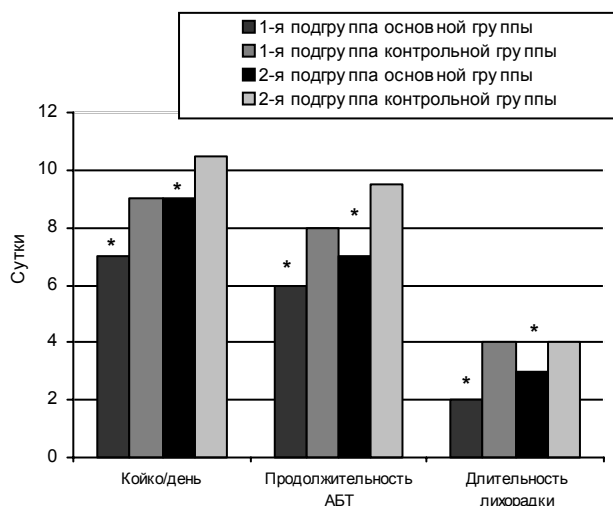
пами использовали критерий Манна—Уитни. Различия признавались статистически достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов 1-й подгруппы основной группы составил 37,5 [26; 51] лет, что статистически не отличалось от возраста представителей групп контроля и эталона. Соотношение женщин и мужчин (40% и 60% соответственно) также было сопоставимо с таковым в исследуемых группах. Длительность госпитализации пациентов 1-й подгруппы основной группы составила 7 [6; 8] дней, что статистически достоверно ниже, чем в 1-й подгруппе контрольной группы — 9 [7; 10] ($P=0,003$) (рисунок). Средняя продолжительность АБТ составила 6 [6; 6] сут, что достоверно ниже в сравнении с контролем ($P=0,0003$). Повышенную температуру тела у больных в среднем регистрировали в течение 2 [2; 2] сут с момента госпитализации, что достоверно ниже, чем у пациентов, не получающих мексibel ($P=0,0005$). При этом максимальное повышение температуры тела составило 37,4 [37,4; 37,9]°С, что не отличалось от показателя в контрольной группе — 37,75 [37,4; 38]°С. У 3 (17%) человек температура тела повышалась до 38—39°С, у 15 (83%) — до 37—38°С. Температура тела в день поступления (t1) составила 37,4 [37,2; 37,5]°С, на следующий день после ПХО гнойного очага (t2) — 37,4 [37,2; 37,9] °С, на 3-и сутки после операции (t3) — 36,8 [36,7; 36,9]°С, в 1-й день клинического выздоровления (t4) — 36,6 [36,6; 36,6]°С. Статистически достоверные отличия в основной и контрольной группах выявлены только по показателю t2 ($P=0,03$).

Средний возраст пациентов во 2-й подгруппе основной группы составил 34 [30; 53] года; в нее вошли 5 (38%) женщин и 8 (62%) мужчин. Длительность госпитализации больных составила 9 [8; 9] дней, что статистически достоверно ниже, чем в контроле ($P=0,04$) (см. рисунок). Средняя продолжительность АБТ в данной подгруппе составила 7 [7; 8] дней, в контроле — 9,5 [8; 12] ($P=0,006$). Повышенная температура тела регистрировалась в течение 3 [3; 4] сут с момента госпитализации, что достоверно ниже, чем в контрольной группе — 4 [4; 5] дня ($P=0,004$). При этом максимальное повышение температуры составило 38 [38; 38]°С, что было статистически достоверно ниже, чем в контроле — 38,2 [37,8; 38,8]°С ($P=0,04$). У 10 (77%) человек температура тела повышалась до 38—39°С, у 3 (23%) — до 37—38°С. Температура тела t1 составила 37,8 [37,4; 38]°С, t2 — 38 [38; 38]°С, t3 — 36,9 [36,9; 37,4]°С, t4 — 36,6 [36,6; 36,7]°С. При этом у пациентов в контрольной группе температура тела была достоверно выше на 3-и сутки после ПХО ($P=0,002$). В остальные сроки наблюдения показатели температуры тела в основной и контрольной группах пациентов с флегмоной двух и более клетчаточных пространств не имели достоверных отличий.

Таким образом, у пациентов основной группы с различной распространенностью гнойно-воспалительного процесса в сравнении с представителями группы контроля был более низкий показатель дли-



Клинические характеристики пациентов с одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной околочелюстных тканей различной распространенности
* Статистически достоверные отличия между пациентами основной и контрольной групп

тельности лихорадки и продолжительности АБТ, а также сокращены сроки госпитализации. У пациентов 2-й подгруппы основной группы выявлен более низкий показатель максимального подъема температуры тела, более низкая температура тела на 3-и сутки после операции. У пациентов 1-й подгруппы основной группы наблюдалось снижение температуры тела в сравнении с контролем на следующий день после проведения ПХО гнойного очага.

У пациентов основной и контрольной групп с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмонами различной распространенности, ЛИИО,

ЯИ, ИСЛК статистически значимо снижались ($P < 0,05$), а ИЛГ повышался в процессе лечения. Интегральные лейкоцитарные индексы интоксикации в основной группе статистически значимо не отличались от таковых в группе контроля (табл. 1).

Уровень содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке крови пациентов основной группы не отличался от такового в группах эталона и контроля ни в 1-й, ни в последний день стандартного комплексного лечения ($P > 0,05$), что указывает на отсутствие влияния изучаемого препарата на данные показатели (табл. 2).

При сравнительной оценке уровня содержания иммуноглобулинов в РЖ пациентов основной и контрольной групп было выявлено статистически достоверное снижение показателя IgA на 3-и сутки после операции с использованием препарата «Мексibel» (табл. 3), содержание IgA в остальные дни наблюдения и IgG на протяжении всего времени не имели достоверных отличий. Полученные данные доказывают влияние лекарственного средства на показатель IgA.

Было отмечено, что показатель IgG в течение всего периода наблюдения и использования препарата «Мексibel» у пациентов основной группы был снижен в сравнении с таковым в группе здоровых лиц, за исключением 1-го дня клинического выздоровления (см. табл. 3). Так, уровень содержания IgG у пациентов 1-й подгруппы в 1-й, 2-й и 3-й дни был достоверно ниже, чем в группе эталона ($P = 0,004$, $P = 0,0003$, $P = 0,001$ соответственно), а в 1-е сутки клинического выздоровления достоверных отличий не наблюдали. Уровень содержания IgG в РЖ пациентов группы эталона составил 1,27 [1,23; 1,3] г/л, что было достоверно выше, чем у пациентов 2-й подгруппы основной группы в 1-й, 2-й и 3-й дни ($P = 0,01$, $P = 0,001$, $P = 0,02$ соответственно). В то же время показатель IgG в пер-

Таблица 1

Результаты вычисления интегральных лейкоцитарных индексов интоксикации у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной

Показатель	Основная группа, Ме [25-я; 75-я]		Контрольная группа, Ме [25-я; 75-я]		
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	1-я подгруппа	2-я подгруппа	
ЛИИО	1-й день лечения	3,26 [1,80; 4,34]	4,00 [2,70; 4,26]	3,76 [2,39; 4,55]	3,54 [3,00; 5,6]
	последний день	1,98 [0,90; 2,45]	1,61 [1,22; 1,94]	1,46 [1,22; 1,98]	1,38 [0,96; 1,94]
ЯИ 1	0,10 [0,04; 0,15]	0,10 [0,06; 0,12]	0,09 [0,06; 0,13]	0,11 [0,07; 0,16]	
ЯИ 2	0,03 [0,02; 0,07]	0,06 [0,02; 0,13]	0,03 [0,01; 0,07]	0,05 [0,02; 0,09]	
ИСЛК 1	3,36 [1,90; 4,64]	4,00 [2,70; 4,56]	3,88 [2,57; 4,88]	3,65 [3,00; 5,66]	
ИСЛК 2	2,13 [0,96; 2,57]	1,94 [1,27; 2,33]	1,77 [1,29; 2,14]	1,43 [1,12; 2,12]	
ИЛГ 1	2,67 [1,97; 4,53]	2,05 [1,50; 2,47]	2,00 [1,27; 2,84]	1,83 [1,12; 2,53]	
ИЛГ 2	4,36 [3,33; 7,92]	4,55 [3,58; 6,38]	5,04 [3,71; 6,75]	5,68 [2,73; 8,12]	

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов (г/л) в сыворотке крови у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной, и у здоровых людей

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		Эталон Ме [25-я; 75-я]	
	1-я подгруппа Ме [25-я; 75-я]	2-я подгруппа Ме [25-я; 75-я]	1-я подгруппа Ме [25-я; 75-я]	2-я подгруппа Ме [25-я; 75-я]		
1-й день	IgA	2,85 [1,90; 3,50]	2,70 [1,90; 3,00]	2,30 [1,70; 3,02]	1,92 [1,29; 3,54]	2,40 [1,60; 2,57]
	IgM	1,70 [1,20; 2,10]	1,80 [1,20; 2,10]	1,60 [1,00; 2,42]	1,81 [1,19; 2,44]	2,02 [1,22; 2,46]
	IgG	11,90 [11,00; 12,90]	12,90 [11,50; 16,50]	13,20 [10,70; 16,40]	14,90 [10,36; 16,76]	13,60 [11,40; 17,10]
Последний день	IgA	2,85 [1,90; 3,20]	3,20 [2,40; 3,60]	2,18 [1,85; 3,20]	2,24 [1,86; 3,47]	2,40 [1,60; 2,57]
	IgM	1,8 [1,50; 2,50]	1,20 [0,90; 2,20]	1,80 [1,50; 2,27]	1,82 [1,30; 2,50]	2,02 [1,22; 2,46]
	IgG	14,85 [12,00; 16,80]	17,70 [12,0; 19,20]	12,95 [10,70; 19,00]	13,02 [11,04; 16,10]	13,6 [11,40; 17,10]

Таблица 3

Содержание иммуноглобулинов (г/л) в ротовой жидкости у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной, и группы эталона

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		Эталон Ме [25-я; 75-я]	
	1-я подгруппа Ме [25-я; 75-я]	2-я подгруппа Ме [25-я; 75-я]	1-я подгруппа Ме [25-я; 75-я]	2-я подгруппа Ме [25-я; 75-я]		
1-й день	IgA	0,23 [0,20; 0,25]	0,23 [0,21; 0,32]	0,24 [0,23; 0,27]	0,26 [0,23; 0,38]	0,25 [0,23; 0,26]
	IgG	0,98 [0,95; 1,15]	1,10 [0,98; 1,07]	1,03 [0,77; 1,23]	0,97 [0,84; 1,07]	1,27 [1,23; 1,3]
2-й день	IgA	0,23 [0,21; 0,25]	0,24 [0,21; 0,26]	0,26 [0,24; 0,29]	0,26 [0,24; 0,41]	0,25 [0,23; 0,26]
	IgG	0,96 [0,92; 1,06]	0,98 [0,95; 1,03]	1,03 [0,84; 1,11]	1,00 [0,89; 1,22]	1,27 [1,23; 1,30]
3-й день	IgA	0,22 [0,21; 0,26]*, P=0,006	0,21 [0,19; 0,30]*, P=0,02	0,26 [0,24; 0,30]	0,26 [0,24; 0,31]	0,25 [0,23; 0,26]
	IgG	0,96 [0,90; 1,06]	1,00 [0,95; 1,12]	1,03 [0,84; 1,22]	0,97 [0,81; 1,11]	1,27 [1,23; 1,30]
4-й день	IgA	0,21 [0,21; 0,24]	0,23 [0,22; 0,24]	0,24 [0,22; 0,29]	0,25 [0,23; 0,43]	0,25 [0,23; 0,26]
	IgG	1,03 [0,95; 1,30]	1,12 [0,95; 1,20]	1,05 [0,84; 1,14]	0,91 [0,81; 1,22]	1,27 [1,23; 1,30]

*Достоверные различия между показателями основной и контрольной групп.

вый день клинического выздоровления (1,12 [0,95; 1,2] г/л) не отличался от такого в группе эталона.

Таким образом, уровень содержания IgG в РЖ пациентов с различной распространенностью одонтогенных флегмон при комплексном лечении с использованием препарата «Мексibel» ниже, чем у здоровых лиц в течение всего срока наблюдения, за исключением 1-го дня клинического выздоровления.

Мексibel в комплексном лечении пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной челюстно-лицевой области, приводит к сокращению сроков госпитализации, длительности лихорадки, продолжительности АБТ, снижению уровня содержания IgA в РЖ на 3-и сутки после операции. Результаты исследования свидетельствуют об информативности указанных показателей при определении эффективности данного лекарственного средства. В то же время лейкоцитарные индексы интоксикации и уровень содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови не информативны для оценки эффективности использования препарата «Мексibel» у пациентов данной категории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов В. С. Инфекционные воспалительные заболевания челюстно-лицевой области.— М., 2004.
2. Коротких Н. Г. Абсцессы и флегмоны лица: диагностика, лечение, прогноз.— Воронеж, 2010.
3. Чебан Н. А. Зависимость тяжести клинического течения острых одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области от функционального состояния антиоксидантной системы организма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 1991.
4. Терехина Н. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система.— Пермь, 2005.
5. Лемецкая Т. И., Сухова Т. В. // Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России.— М., 2000.— С. 223—226.
6. Карабанов Г. И. // Вестн. хирургии.— 1989.— № 4.— С. 146—149.
7. Мустафина Ж. Г., Крамаренко Ю. С., Кобцева В. Ю. // Клинич. лабораторная диагностика.— 1999.— № 5.— С. 47—48.

8. Островский В. К., Свитич Ю. М. // Здравоохран. Казахстана.— 1982.— № 7.— С. 24

9. Даштаянц Г. А. Клиническая гематология.— М., 1978.

10. Яблучанский И. Н., Пилепенко В. А., Кондратенко В. Г. // Лаб. дело.— 1983.— № 1.— С. 60—61.

11. Овсянникова Т. В. Особенности нарушений гемолимфоциркуляции в патогенезе обострения хронического воспалительного процесса органов малого таза у женщин и их коррекции лимфогенными технологиями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Новосибирск, 2007.

12. Mancini G., Garbonara A., Heremas G. // Immunochemistry.— 1965.— Vol. 2, № 3.— P. 235—254.

Поступила 11.05.11.

EFFECT OF MEXIBEL ON CLINICAL IMMUNOLOGICAL VARIABLES AND INTOXICATION LEUKOCYTIC INDEX IN PATIENTS HAVING ODONTOGENIC PHLEGMON IN MAXILLOFACIAL AREA

A. A. Kabanova, I. O. Pokhodenko-Chudakova

Objective. To study the Mexibel effect on the clinical, immunological variables, intoxication leukocytic indices in patients having acute odontogenic osteomyelitis complicated by a phlegmon in the maxillofacial area and to determine their informative value in assessing the medicinal formulation efficiency.

Materials and methods. Ninety five patients with pyo-inflammatory processes in the maxillofacial area and 15 healthy persons (reference group) were examined. The patients were divided into two groups: the control group (64 patients received the standard complex therapy), the basic group (31 persons were administered Mexibel). The groups were divided into subgroups: the 1st subgroup included patients having phlegmons of one cellular space, the 2nd groups was formed of subjects having phlegmons of two or more cellular spaces.

Results. Mexibel in the complex therapy of patients having acute odontogenic osteomyelitis complicated by a phlegmon in the maxillofacial area was shown to reduce the hospitalization duration, the fever duration, the ABT duration, the IgA levels in the mouth fluid on the third day after the surgery positively effecting the therapy outcomes (those variables are considered informative in determining the medicinal formulation efficiency). At the same time the intoxication leukocytic indices and the serum immunoglobulins levels were not informative in assessing the Mexibel administration efficiency in those patients.

Conclusion. The results obtained in the study allowed determine the list of informative variables recommended for assessing the Mexibel efficiency in patients having acute odontogenic osteomyelitis complicated by a phlegmon in the maxillofacial area.

Key words: pyo-inflammatory process, immunoglobulins, integral intoxication leukocytic indices, mouth fluid.



Н. Ф. СОРОКА, Т. С. ЗЫБАЛОВА

ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТОВ

Белорусский государственный медицинский университет

Рассматриваются вопросы физической активности и диеты при миокардитах. Представлены современные данные по применению при миокардитах нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов, иммунодепрессантов и тиотриазолина. Обсуждаются возможности этиотропной и иммуномодулирующей терапии, симптоматического и хирургического лечения миокардитов. Приведены результаты исследований по использованию фитотерапии.

Ключевые слова: миокардиты, лечение.

В предыдущих публикациях были представлены современные данные об этиологии, патогенезе и диагностике миокардитов [1, 2]. Лечение пациентов с миокардитом — достаточно серьезная и слабо разработанная проблема. Единых подходов, международных стандартов по лечению воспаления миокарда не существует. В то же время правильное и своевременное лечение влияет на течение заболевания и определяет прогноз трудоспособности, а при наличии выраженных симптомов поражения миокарда — и прогноз выживаемости. При неверном же выборе лекарственных средств может наступить клиническое ухудшение и прогрессирование болезни [3].

Физическая активность и диета

В острой стадии миокардитов важно максимально ограничить физическую активность. Необходимо минимизировать гемодинамические потребности организма, облегчить работу воспаленного миокарда. Результаты исследований показали, что физические нагрузки провоцируют увеличение вирусной репликации в кардиомиоцитах и снижают показатели выживаемости [4]. Физическая нагрузка при воспалении миокарда способствует также дилатации полостей сердца. В связи с этим в активную фазу заболевания пациенту предпочтительнее соблюдать постельный режим, и чем тяжелее миокардит, тем продолжительнее ограничение нагрузки. При легком миокардите физическую нагрузку минимизируют в течение 1—2 мес, при средней тяжести — 2—4 мес, при тяжелом — 4—6 мес. Расширение нагрузки начинают после нормализации размеров сердца при отсутствии признаков застойной сердечной недостаточности и серьезных нарушений сердечного ритма.

Отсутствие клинических проявлений миокардиальной дисфункции является основанием для назначения лечебной физкультуры уже с первых дней заболевания. Начинают с дыхательных упражнений и гимнастики для мелких и средних мышечных групп рук и ног. Затем физическая активность постепенно увеличивается.

Пища пациентов должна быть легкоусвояемой и состоять из отварного мяса, рыбы, молочных и овощных

блюд. Миокардит часто сопровождается развитием сердечной недостаточности, поэтому должно быть ограничено потребление поваренной соли и жидкости.

Этиотропное лечение

Согласно современным представлениям этиотропная терапия проводится лишь при установленном возбудителе. При бактериальной инфекции назначают антибактериальные и химиотерапевтические препараты после определения чувствительности микроорганизма к лекарственным средствам. Стратегия и длительность этиотропной терапии зависят от конкретного микроорганизма и индивидуального течения заболевания у пациента. При необходимости курс антибактериальной терапии следует повторить с использованием резервных антибактериальных препаратов.

При вирусном миокардите специфической терапии, позволяющей предупредить поражение миокарда, не существует, хотя в мире проводят экспериментальные и клинические исследования с применением противовирусной терапии для лечения миокардитов на разных стадиях заболевания. Большинство авторов считают, что в первой фазе вирусного миокардита в схему лечения необходимо включать неспецифические противовирусные препараты и/или проводить прямую противовирусную терапию, особенно если возбудитель определен [3]. Потенциально эффективным противовирусным агентом является рибавирин — синтетический препарат класса аномальных нуклеозидов, обладающий широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов. В одном экспериментальном исследовании проводили изучение влияния рибавирина на выживаемость мышей с миокардитом, вызванным вирусом Коксаки В3 [5]. Оказалось, что выживаемость мышей с добавлением в схему лечения рибавирина была достоверно выше, чем в группе без противовирусного препарата. Однако положительное влияние возможно лишь в случае назначения рибавирина в острую фазу миокардита (4—5-е сутки от начала заболевания). Этот факт, а также токсичность и недостаточно изученный механизм действия ограничивают использование рибавирина в клинической практике, несмотря на его высокую эффективность.

Иммуномодулирующая терапия

Перспективным направлением в лечении острых вирусных миокардитов в настоящее время является иммуномодулирующая терапия. При вирусной инфекции стимуляция иммунной системы осуществляется посредством рецепторного или классического клеточно-опосредованного путей. Обычно активность иммунной системы снижается практически до нормы после прекращения вирусной пролиферации, и в этой ситуации происходит выздоровление пациента. Однако в ряде случаев и после элиминации вируса иммунная активация и аутоиммунные реакции могут поддерживаться, а иногда и развиваться. В настоящее время

целесообразность применения иммуномодуляторов при вирусных миокардитах доказана лишь в случае преобладания аутоиммунных механизмов повреждения миокарда [3].

Благоприятные эффекты иммунокоррекции при лечении вирусных миокардитов в острой фазе заболевания, по-видимому, можно ожидать от использования активаторов иммунной защиты в виде интерферонов и иммуноглобулинов. Интерферон, наряду с иммуномодулирующим, обладает и противовирусным эффектом. Независимо от вида вируса, интерферон играет существенную роль в противовирусной защите, блокируя внутриклеточную репликацию вируса. В настоящее время известны 3 типа интерферона: альфа-интерферон, вырабатываемый лейкоцитами, бета-интерферон, вырабатываемый фибробластами, и гамма-интерферон, вырабатываемый лимфоцитами.

В литературе имеются указания на положительный эффект альфа-интерферона, связанный с уменьшением внутримиекардиальной репликации вируса у пациентов с энтеровирусиндуцированными миокардитами [6]. Гамма-интерферон оказался эффективным у больных с острыми миокардитами, вызванными кардиовирусами (семейство пикорнавирусов) [7]. Некоторыми авторами на фоне терапии альфа-интерфероном и тимомодулином отмечено достоверное увеличение фракции выброса, сохраняющееся в течение 2 лет наблюдения, улучшение функционального состояния пациентов и более быстрая нормализация ЭКГ [8]. Однако в это исследование, кроме больных миокардитом, были включены и пациенты с дилатационной кардиомиопатией, что делает результаты менее репрезентативными.

Особый интерес вызывает иммуномодулирующая терапия вирусных миокардитов с применением бета-интерферона. Целесообразность ее использования была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях. Так, в одном из них изучали эффективность бета-интерферона у 22 пациентов с гистологически доказанными острыми вирусными миокардитами, вызванными адено- или энтеровирусами и сниженной систолической функцией миокарда [9]. Пациентам в течение 24 нед подкожно вводили бета-интерферон (Бенеферон). Через 6 мес от начала наблюдений, по данным повторной эндомикардиальной биопсии с использованием полимеразной цепной реакции, установлено полное устранение вирусного генома у 22 (100%) пациентов, улучшение показателей функции левого желудочка — у 15 (68%). Наблюдалось достоверное уменьшение конечного диастолического (с $59,7 \pm 11,1$ до $56,5 \pm 10,0$ мм) и конечного систолического (с $43,2 \pm 13,6$ до $39,4 \pm 12,1$ мм) объемов левого желудочка, а также увеличение фракции выброса (с $44,6 \pm 15,5$ до $53 \pm 16,8$ %). Кроме того, отмечена хорошая переносимость и отсутствие побочных действий бета-интерферона в 100% назначений.

В 2002 г. стартовало проспективное плацебоконтролируемое рандомизированное мультицентровое исследование по изучению влияния бета-интерферона у пациентов с хронической вирусной кардиомиопатией [3]. После получения его результатов будет

возможна более полная оценка роли бета-интерферона в качестве иммуномодулирующей терапии вирусных миокардитов и кардиомиопатий. Известно, что, также как и интерферон, наряду с противовирусным, он обладает и иммуномодулирующим эффектом, поэтому его использование в терапии острых вирусных миокардитов представляется перспективным, однако недостаточно изученным [10].

В последнее время проведено несколько клинических исследований по изучению влияния гамма-иммуноглобулина на течение и прогноз вирусного миокардита, а также дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Представлен обзор литературы, посвященный применению внутривенного гамма-иммуноглобулина у детей и взрослых с гистологически доказанными миокардитами [10].

При лечении больных 2 рандомизированных групп, состоящих из 62 взрослых пациентов с острыми вирусными миокардитами, различий в изменении сократительной способности миокарда, снижении функционального класса сердечной недостаточности, а также прогнозе заболевания у больных, получающих гамма-иммуноглобулин, отмечено не было. При лечении миокардитов у детей получены более обнадеживающие результаты: в группе (21 пациент) с применением гамма-иммуноглобулина установлено более значительное увеличение фракции выброса в сравнении с группой контроля (25 больных). Вместе с тем авторы обратили внимание на 1 случай гемолитической анемии, связанной с использованием внутривенного гамма-иммуноглобулина у детей.

В другом исследовании в результате лечения 62 пациентов (37 мужчин и 25 женщин, средний возраст $43,0 \pm 12,3$ года) с недавно начавшейся (≤ 6 мес) дилатационной кардиомиопатией, рандомизированных на 2 группы в зависимости от добавления к стандартной терапии внутривенного гамма-иммуноглобулина (2 г/кг) или плацебо, не выявлено различий по значениям фракции выброса, которые достоверно увеличивались в обеих группах (с $25 \pm 0,08$ % до $41 \pm 0,17$ % через 6 мес и до $42 \pm 0,14$ % через 12 мес; $P < 0,001$) [11]. Однако краткосрочный прогноз в группе с добавлением в стандартную схему лечения гамма-иммуноглобулина был более благоприятным (92 и 88% через 1 и 2 года соответственно) в сравнении с группой плацебо.

Интересными представлялись результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, где изучали влияние гамма-иммуноглобулина на уменьшение функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) и улучшение сократительной способности миокарда у 40 пациентов с ишемической или дилатационной кардиомиопатией [12]. Авторы выявили, что через 26 нед после внутривенного введения гамма-иммуноглобулина у пациентов независимо от причины ХСН достоверно увеличивалась фракция выброса (с 26 ± 2 % до 31 ± 3 %; $P < 0,01$). Улучшение сократительной способности миокарда коррелировало со снижением в сыворотке крови концентрации предсердного натрийуретического пептида и провоспалительного цитокина альфа-фактора некроза опухоли (α -ФНО), а также с повышении

ем концентрации противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 в плазме крови. В группе пациентов с ХСН при добавлении к стандартной терапии плацебо также отмечали положительную динамику систолической функции миокарда, однако изменений уровней нейроргормонов и цитокинов не отмечено. Существует предположение, что α -ФНО в синергизме с другими провоспалительными цитокинами может способствовать формированию ХСН также, как и дисфункция левого желудочка способна повышать уровень цитокинов в плазме крови [13].

Активность провоспалительных циркулирующих цитокинов модулируется противовоспалительными цитокинами по механизму обратной связи. Дисбаланс между этими системами способствует развитию ХСН. Элевация α -ФНО тесно ассоциирована с индексом катаболических процессов, определяющих в значительной мере тяжесть состояния пациента в конечных стадиях ХСН. Очевидно, особенности патогенеза ХСН, включающие цитокиновую агрессию, диктуют необходимость разработки новых подходов к его фармакотерапевтической коррекции с применением модуляторов активности цитокиновой и нейрогуморальных систем.

Патогенетическая терапия

Весьма актуальна и дискуссионна проблема патогенетического лечения миокардита, которое включает назначение иммуносупрессивных противовоспалительных препаратов. Единого мнения по поводу целесообразности назначения иммуносупрессивной терапии у пациентов с миокардитами в настоящее время не существует. Вероятно, не следует назначать иммуносупрессивную терапию в начале заболевания, поскольку подавление раннего иммунного ответа приводит к удлинению персистенции вируса или его фрагментов в организме, и, следовательно, к переходу патологического процесса в хроническое воспаление с постепенным формированием кардиосклероза, кардиомегалии, усугублением сердечной недостаточности и формированием дилатационной кардиомиопатии. В то же время у пациентов с выраженным поздним иммунным ответом, что более вероятно является аутоиммунной активацией, а также при активном, быстро прогрессирующем течении миокардита со значительными проявлениями сердечной недостаточности от иммуносупрессивной терапии можно ожидать благоприятных эффектов. Считают, что при лечении таких пациентов следует использовать азатиоприн, циклоспорин и глюкокортикостероидные гормоны [14, 15].

Применение глюкокортикостероидных препаратов для лечения больных миокардитом основывается на их способности тормозить клеточный и гуморальный иммунитет, синтез антител и образование иммунных комплексов. Кортикостероиды обладают прямым противовоспалительным действием, стабилизируя клеточные мембраны, уменьшая проницаемость стенок капилляров и тормозя активность протеолитических ферментов. Они замедляют пролиферацию клеток соединительной ткани и развитие фиброза.

Результаты проведенных клинических исследований по изучению эффективности иммуносупрессивной терапии у пациентов с миокардитами и дилатационной кардиомиопатией были неоднозначными, а иногда и противоречивыми. В одном из них 111 пациентов с миокардитом, диагностированным, в том числе и по Далласским критериям, с систолической дисфункцией (ФВ < 45%), были рандомизированы на 2 группы, получающих стандартную терапию и сочетание преднизолона и азатиоприна или преднизолона и циклоспорина [16]. Через 28 нед после начала лечения больные не различались по значениям фракции выброса, которые достоверно увеличивались (в среднем с $25 \pm 1\%$ до $34 \pm 2\%$; $P < 0,001$). Группы также не различались по уровню смертности в течение 1-го года (20%) и 4,3 лет (56%) наблюдения. Другие исследователи выявили сходные данные, обследовав 2305 пациентов с ХСН. У 2233 больных основное заболевание верифицировали с помощью эндомикардиальной биопсии. Иммуносупрессивную терапию получали 66 человек [17].

Вместе с тем опубликованы данные, полученные при лечении больных 2 рандомизированных групп, состоящих из 39 пациентов с миокардитом и получающих преднизолон и азатиоприн в течение 3 мес. В результате лечения отмечалось существенное увеличение фракции выброса, снижение функционального класса сердечной недостаточности и уменьшение инфильтративных процессов в миокарде. Однако различий в прогнозе заболевания отмечено не было [15].

Существует также мнение, что отрицательный эффект иммуносупрессивной терапии у пациентов с миокардитом может свидетельствовать о персистенции вирусного генома в миокарде и, соответственно, о продолжающемся повреждении кардиомиоцитов [18]. Так, в одном из исследований наблюдали 652 человека, которым была выполнена эндомикардиальная биопсия. Острый миокардит по Далласским критериям диагностирован у 112 из них. Части больных (41 пациент), у которых миокардит сопровождался застойной сердечной недостаточностью, к стандартной терапии добавили преднизолон в сочетании с азатиоприном. Через 6 мес от начала иммуносупрессивной терапии разрешившийся (вылеченный) миокардит, по данным повторной эндомикардиальной биопсии, а также улучшение фракции выброса с $25,7 \pm 4,1\%$ до $47,1 \pm 4,4\%$ установили у 21 пациента, тогда как у 20 больных отмечалось прогрессирование заболевания с формированием ДКМП. Ретроспективно, используя замороженные эндомикардиальные биоптаты, выполнена полимеразная цепная реакция, в результате которой вирусный геном обнаружен у 17 из 20 пациентов с ДКМП. Распределение пациентов в зависимости от вирусного возбудителя было следующим: у 5 больных выявлен энтеровирус, у 5 — вирус Эпштейна—Барр, у 4 — аденовирус, по 1 образцу содержали вирус гриппа и парвовирус В19, у 1 пациента — энтеро- и аденовирусы. Через 1 год от начала наблюдения в группе больных с ДКМП у 3 пациентов была выполнена трансплантация сердца, 12 — продолжали консервативное лечение, 5 — умерли.

Большой интерес представляют данные по эффективности иммуносупрессивной терапии при лечении гистологически доказанных острых диффузных миокардитов с левожелудочковой дисфункцией у детей [19]. Все больные в зависимости от схемы лечения были разделены на 4 группы. В 1-й группе (9 пациентов) терапия проводилась в течение $8,1 \pm 0,7$ мес по стандартной схеме, включающей сердечные гликозиды, мочегонные препараты и вазодилататоры. Во 2-й группе (12) к стандартной схеме добавили преднизолон, в 3-й (16) — преднизолон и азатиоприн, в 4-й (13) — преднизолон и циклоспорин. Терапия иммуносупрессорами осуществлялась в среднем $8,4 \pm 1,2$ мес. В результате проведенного лечения в группе контроля только у 2 из 9 пациентов отмечена положительная динамика состояния с улучшением показателей внутрисердечной гемодинамики. Уменьшение воспалительного инфильтрата в миокарде установлено у 1 из 4 больных стандартной группы, которым проводили повторную эндомиокардиальную биопсию. Схожие данные были получены во 2-й группе (преднизолон): 3 из 12 пациентов имели положительную клинику и гемодинамику, 2 из 5 больных — регресс воспалительного процесса в миокарде. В 3-й (преднизолон+азатиоприн) и 4-й (преднизолон+циклоспорин) группах результаты существенно различались в сравнении с группой контроля: положительные клинические и гемодинамические изменения наблюдали у 81% и 77% пациентов соответственно, а уменьшение воспаления в миокарде — в 100% случаев в обеих группах. За время исследования умерло 4 пациента: 2 — из 2-й группы, по 1 — из 3-й и 4-й группы. Анализ полученных данных позволил сделать вывод, что использование азатиоприна или циклоспорина в сочетании с преднизолоном может улучшать прогноз у детей с острыми диффузными миокардитами и систолической левожелудочковой дисфункцией.

По мнению других исследователей, использование глюкокортикостероидных гормонов у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и признаками иммунной активации может приводить лишь к временному улучшению сократительной функции левого желудочка [14].

В целом литературные данные, основанные на результатах современных экспериментальных и клинических исследований, свидетельствуют о том, что назначение глюкокортикостероидных гормонов, также как и других иммуносупрессантов, пациентам с миокардитом должно быть избирательным и строго дифференцированным. Глюкокортикостероидные гормоны целесообразно использовать при затяжных, хронических и рецидивирующих формах миокардита, в патогенезе которых большое значение приобретают аутоиммунные механизмы. Их назначают при миокардитах, протекающих с выраженным аллергическим компонентом или иммунными нарушениями, сопровождающихся перикардитом (миоперикардитами) и с выраженным болевым синдромом. Целесообразно назначение кортикостероидов при тяжелом гигантоклеточном миокардите, а также у больных СПИДом.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) оказывают активное противовоспалительное действие. Они уменьшают окислительное фосфорилирование, что приводит к ограничению продукции АТФ, снижают повышенную проницаемость капилляров, оказывают стабилизирующее влияние на мембраны лизосом. Несмотря на широкое применение НПВП, их эффективность при миокардите не доказана. Более того, имеются данные о способности салицилатов, индометацина и ибупрофена при назначении их в первые 2 нед от начала заболевания увеличивать репликацию вирусов в миокарде, тяжесть его воспалительного повреждения и летальность у мышей с миокардитом, вызванным вирусом Коксаки В [20]. Так, в одном из экспериментов мышам с Коксаки В4-индуцированными миокардитами вводили индометацин в течение 7 сут [21]. Максимальную смертность животных отметили на 4-е и 7-е сутки, что коррелировало со значительным снижением уровня интерферона в сыворотке крови в эти же дни ($P=0,028$ и $P=0,008$ соответственно). При изучении биоптатов эндомиокарда у мышей наиболее обширную инфильтрацию в миокарде выявляли на 7-е и 21-е сутки от начала лечения. Обсуждая полученные результаты, авторы выразили беспокойство относительно безопасности неразборчивого использования индометацина и других НПВП при лечении миокардитов вирусной природы.

Во многих странах при лечении миокардитов НПВП вообще не применяются. Их назначение оправдано при наличии признаков сопутствующего перикардита [22]. Клиническое течение миоперикардита чаще благоприятное, с вполне удовлетворительным эффектом от проводимой противовоспалительной терапии. Однако возможно рецидивирование заболевания даже через много лет после первичного процесса. Механизм рецидивирования миоперикардита неясен [23].

По нашему мнению, полностью игнорировать применение НПВП при миокардитах не стоит. С одной стороны, нельзя однозначно переносить результаты экспериментальных работ на человека, с другой стороны, немалый клинический опыт свидетельствует об эффективности НПВП при наличии воспаления в миокарде. И, наконец, третье. Ни у кого не возникает сомнений при назначении НПВП пациенту с острой ревматической лихорадкой, основным клиническим проявлением которой является кардит. Безусловно, патогенез миокардита при острой ревматической лихорадке отличается от неревматического, но противовоспалительный эффект НПВП при ревматической лихорадке никем не оспаривается. Считаем, что при неревматических миокардитах НПВП показаны пациентам с наличием воспалительной реакции, проявляющейся повышением СОЭ и уровня С-реактивного белка.

К средствам патогенетической терапии миокардитов можно отнести тиотриазолин. Это лекарственное средство из группы тиазола, представляет собой морфолиновую соль 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоуксусной кислоты. С нашей точки зрения, роль тиотриазо-

лина при воспалительных поражениях миокарда сегодня недооценивается.

Тиольная группа придает молекуле тиотриазолина высокие восстановительные свойства и способность принимать электроны от активных форм кислорода и других нестойких соединений. Тиольная группа конкурирует за супероксидрадикал с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков клеточной мембраны, органелл и ядра, препятствуя обратимой и необратимой модификации белковых структур. Инактивируя активные формы кислорода, препарат защищает от избытка активных форм кислорода чувствительные остатки цистеина — cys 252, cys 154 и cys 61 — в его ДНК-связывающих доменах. Тиотриазолин усиливает экспрессию генов, ответственных за синтез супероксиддисмутазы — важнейшего эндогенного антиоксидантного фермента [24, 25].

Тиотриазолин способен активировать также транскрипцию ядерного фактора NF- κ B. Этот процесс реализуется через тиореданин, который непосредственно может влиять на транскрипцию NF- κ B. Тиотриазолин препятствует окислению тиореданина, тем самым способствуя сохранению равновесия в паре «тиореданин окисленный — тиореданин восстановленный». В итоге получается, что тиотриазолин через тиореданин тормозит каскад реакций, приводящих клетку к гибели. Это важная точка приложения тиотриазолина при миокардитах и его прямое показание к применению при воспалительных кардиомиопатиях [26]. Подобным действием не обладают другие препараты из группы корректоров метаболизма миокарда (милдронат, триметазидин, ранолазин)

Кроме того, тиотриазолин благоприятно влияет на углеводный обмен в митохондриях кардиомиоцитов. Он способствует нормализации активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — фермента, адаптирующего глюкозу к дальнейшей трансформации в АТФ. Активируется реакция с лактатдегидрогеназой, вследствие которой лактат трансформируется в необходимый для гликолиза пируват. Результатом этого процесса является снижение в клетке содержания лактата и уменьшение ацидоза [26, 27].

Вторая важная составляющая действия тиотриазолина — возможность антиоксидантной и метаболической защиты гепатоцита, то есть наличие гепатопротекторного эффекта. В разных исследованиях продемонстрировано достоверное снижение уровня трансаминаз печени даже при непродолжительном курсе лечения тиотриазолином [28, 29].

Проблема заключается в том, что при тяжелых миокардитах развивается застойная сердечная недостаточность. В печени при хронической сердечной недостаточности наблюдаются процессы гипоксии, жировой дистрофии, возможны центростремительные некрозы и фиброзные изменения. С другой стороны, многие лекарственные препараты, в том числе применяемые для лечения миокардитов (глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, антибиотики и др.), способны повреждать гепатоциты. Тиотриазолин благодаря своему мембраностабилизирующему эффекту, способности тормозить процессы свободнорадикально-

го окисления липидов, активации ферментов антирадикальной защиты в поврежденных тканях, стимуляции анаэробного гликолиза предупреждает гибель гепатоцитов, снижает степень их жировой инфильтрации и распространение центростремительных некрозов печени, способствует процессам регенерации. Назначение тиотриазолина особенно показано больным с повышенным уровнем трансаминаз печени (АСТ, АЛТ). Даже короткий курс приема препарата позволяет снизить уровень гиперферментемии и, таким образом, расширить терапевтические возможности у данной категории больных.

Оптимальной терапевтической дозой тиотриазолина для взрослых является 300—600 мг в сутки. Препарат обладает дозозависимым эффектом. Курс лечения составляет 20—40 дней.

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия направлена на устранение нарушений сердечного ритма, признаков сердечной недостаточности, гипертонии, предупреждение тромбоэмболических осложнений. Медикаментозное лечение сердечной недостаточности проводится согласно общим принципам лечения этого патологического синдрома. В комплекс терапии ХСН обычно включают ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики и сердечные гликозиды [3]. Что касается последних, то при миокардите с признаками застойной сердечной недостаточности их следует назначать с большой осторожностью. В острой стадии заболевания передозировка сердечных гликозидов наступает быстрее, а проявления интоксикации выражены в гораздо большей степени. Известно, что дигоксин в больших дозах усиливает экспрессию воспалительных цитокинов и вызывает смертность в экспериментальных моделях на животных [30].

При миокардитах необходим мониторинг и лечение нарушений ритма [31]. Антиаритмические средства назначают по строгим показаниям, поскольку большинство из них имеет отрицательный инотропный эффект. По показаниям возможно проведение трансвенозной кардиостимуляции, имплантации искусственного водителя ритма.

Антикоагулянты назначают при тяжелых формах миокардита с выраженной клинической и лабораторной активностью. В подобных случаях антикоагулянты не только способствуют профилактике тромбоэмболических осложнений, но и снижают активность лизосомальных ферментов, угнетают перекисное окисление липидов, уменьшают сосудистую проницаемость.

Обычно симптоматическая терапия обеспечивает полный или частичный регресс клинических проявлений острого миокардита, однако она далеко не всегда способна предотвратить переход острого миокардита в аутоиммунную, а затем в хроническую стадию [32].

Лечение пациентов с хроническим миокардитом направлено на замедление непрерывного процесса ремоделирования полостей сердца путем защиты кардиомиоцитов, ослабление продолжающейся нейрогуморальной и, возможно, цитокиновой активации,

снижение гемодинамического стресса и предотвращение различных осложнений.

Таким образом, при отсутствии хронической персистирующей вирусной инфекции или текущей аутоиммунной активности лечение пациентов с хроническим миокардитом аналогично терапии больные с ХСН высоких функциональных классов. Дальнейшее неблагоприятное ремоделирование левого желудочка и клиническое ухудшение у пациентов может приводить к развитию дилатационной кардиомиопатии [33].

Фитотерапия при миокардитах

Интересными, на наш взгляд, явились данные о возможном использовании фитотерапевтических средств в лечении вирусных миокардитов [34]. Двумя независимыми рецензентами были проанализированы 40 рандомизированных исследований с вовлечением 3448 пациентов с миокардитом. Все исследования проводились в Китае, изучали эффективность лечения миокардитов растительными средствами как при монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными препаратами. Методологическое качество исследований рецензентами было оценено как низкое, поскольку не у всех пациентов с миокардитами проводили забор эндомикардиального материала и, соответственно, не проводили иммуногистохимический анализ образцов, а это означает, что не была установлена вирусная этиология заболевания. Однако, учитывая отсутствие побочных эффектов и положительную динамику показателей функции левого желудочка, был сделан вывод, что некоторые лекарственные растения можно применять в дополнение к основной терапии вирусных миокардитов. Из фитотерапевтических средств для приготовления сборов можно использовать плоды фенхеля, можжевельника и шиповника, корни валерианы, солодки и родиолы, цветки адониса и ромашки, а также душицу, пустырник, череду и зверобой.

Хирургические методы лечения

На поздних стадиях заболевания применяют различные методы хирургического лечения: ресинхронизацию (двухкамерная стимуляция), поддержку сокращения желудочков с помощью аппаратов, пересадку сердца. Сегодня ресинхронизирующую терапию с проведением бивентрикулярной кардиостимуляции рассматривают наряду с фармакологическими методами лечения как один из наиболее эффективных способов ожидания трансплантации сердца.

Трансплантация показана пациентам с подтвержденным биопсией гигантоклеточным миокардитом, 5-летняя выживаемость этих пациентов достигала 71%, несмотря на пострасплантационный рецидив у 25% больных, что наблюдалось у 9 из 34 пациентов при исследовании в Мультицентре гигантоклеточного миокардита. Пересадка сердца должна планироваться только на поздних стадиях заболевания, особенно с учетом высокой ранней послеоперационной летальности в результате отторжения трансплантата у пациентов, чья иммунная система исходно активирована против антигенов кардиомиоцитов [35].

Критериями эффективности лечения миокардитов являются: хорошее общее самочувствие пациента, нормализация лабораторных показателей, нормализация или стабилизация электрокардиографических изменений, уменьшение размеров сердца и отсутствие венозного застоя в легких при рентгенографическом исследовании, а также нормализация внутрисердечной гемодинамики клинически и при применении специальных методов исследования (эхокардиография). Возможными исходами миокардита могут быть внезапная смерть, нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность, тромбоэмболии, кардиосклероз, дилатационная кардиомиопатия, выздоровление. Большинство пациентов с легким течением заболевания выздоравливают без резидуальной дисфункции сердца. Спонтанное разрешение заболевания наблюдается у 10—50% пациентов [36]. У детей при традиционном лечении миокардита ежегодная смертность составляет 20%, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и фракцией выброса менее 45% 4-летняя смертность достигает 56%. При Коксаки В-миокардите частота смерти у новорожденных — 75%, у детей старшего возраста — 10—15%. При гигантоклеточном миокардите ежегодная смертность достигает 80%. Полное восстановление желудочковой функции после вирусного миокардита наблюдается у 50% пациентов [37].

Таким образом, из представленных данных следует, что для лечения миокардита на современном этапе используют симптоматическую, патогенетическую, иммуносупрессивную, иммуномодулирующую и противовирусную терапию. Эффективность лечебных мероприятий в первую очередь зависит от сроков установления диагноза, выяснения этиопатогенетических особенностей и выраженности клинической картины заболевания у каждого конкретного пациента. Несмотря на существенный прогресс в изучении вопросов этиологии, патоморфологии, патогенеза миокардитов, многие аспекты проблемы остаются загадкой, что определяет трудности диагностики, специфической терапии и профилактики этой обширной группы кардиологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сорока Н. Ф., Зыбалова Т. С. // *Здравоохранение*.— 2010.— № 5.— С. 37—40.
2. Сорока Н. Ф., Зыбалова Т. С. // *Здравоохранение*.— 2011.— № 1.— С. 33—39.
3. Dennert R., Crijns H. L., Heymans S. // *Eur. Heart J.* — 2008.— Vol. 29.— P. 2073—2082.
4. Tilles J. G., Elson S. H., Shaka J. A., et al. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*— 1964.— P. 117—177.
5. Kishimoto C., Crumpacker C. S., Abelmann W. H. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1988.— Vol. 12, № 5.— P. 1334—1341.
6. D'Aliento L., Calabrese F., Tona F., et al. // *Heart Lung Transplant.*— 2003.— Vol. 22, № 2.— P. 214—217.
7. Yamamoto N., Shibamori M., Ogura M., et al. // *Circulation.*— 1998.— Vol. 97, № 10.— P. 1017—1023.
8. Miric M., Vasiljevic J., Bojic M., et al. // *Heart.*— 1996.— Vol. 75.— P. 596—601.
9. Kuhl U., Pauschinger M., Schwimmbeck P. L., et al. // *Circulation.*— 2003.— Vol. 107, № 22.— P. 2793—2798.
10. Robinson J. L., Hartling L., Crumley E., et al. // *Cardiovasc. Disord.*— 2005.— Vol. 5, № 1.— P. 12.

11. McNamara D. M., Holubkov R., Starling R. C., et al. // *Circulation*.— 2001.— Vol. 103, № 18.— P. 2254—2259.
12. Gullestad L., Aass H., Fjeld J. G., et al. // *Circulation*.— 2001.— Vol. 103, № 2.— P. 220—225.
13. Сорока Н. Ф., Зыбалова Т. С. Альфа-фактор некроза опухоли и хроническая сердечная недостаточность.— Минск, 2007.
14. Jones S. R., Herskowitz A., Hutchins G. M., Baughman K. L. // *Am. J. Cardiol*.— 1991.— Vol. 68, № 4.— P. 370—376.
15. Maisch B., Schonian U., Hengstenberg C., et al. // *Postgrad. Med. J.*— 1994.— Vol. 70.— P. 29—34.
16. Mason J. W., O'Connell J. B., Herskowitz A., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 333, № 5.— P. 269—275.
17. Hahn E. A., Hartz V. L., Moon T. E., et al. // *Eur. Heart J.*— 1995.— Vol. 16.— P. 162—167.
18. Frustaci A., Chimenti C., Calabrese F., et al. // *Circulation*.— 2003.— Vol. 107, № 6.— P. 857—863.
19. Camargo P. R., Snitcowsky R., da Luz P. L., et al. // *Pediatr. Cardiol.*— 1995.— Vol. 16, № 2.— P. 61—68.
20. Costanzo-Nordin M. R., Reap E. A., O'Connell J. B., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1985.— Vol. 6, № 5.— P. 1078—1082.
21. Khatib R., Reyes M. P., Smith F., et al. // *Lab. Clin. Med.*— 1990.— Vol. 116, № 1.— P. 116—120.
22. Imazio M., Trincherо R. // *Int. J. Cardiol.*— 2007.— Vol. 118.— P. 286.
23. Imazio M., Cecchi E., Demichelis B., et al. // *Heart*.— 2008.— Vol. 94.— P. 498.
24. Suzuki K., Sawa Y., Ichikawa H., Kaneda Y., et al. // *Ann. Thorac. Surg.*— 1999.— Vol. 68.— P. 1266—1271
25. Мазур И. А., Чекман И. С., Беленичев И. Ф. *Метаболические препараты*.— Запорожье, 2007.
26. Мазур И. А., Волошин Н. А., Чекман И. С. и др. *Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение*.— Запорожье, 2005.
27. Визир В. А., Волошин И. Н., Мазур И. А., Беленичев И. Ф. *Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике*.— Запорожье, 2006.
28. Бабаджанян Е. И. // *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*.— 1995.— Т. 5, № 3.— С. 12—13.
29. Козько В. М., Мишенин В. А., Винокурова О. М. // *Врачеб. практика*.— 2000.— № 3.— С. 42—46.
30. Matsumori A., Igata H., Ono K., et al. // *Jpn. Circ. J.*— 1999.— Vol. 63, № 12.— P. 934—940.
31. Zipes D. P., Camm A. J., Borggrefe M., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 48.— P. 1064.
32. Kuhl U., Pauschinger M., Seeborg B., et al. // *Circulation*.— 2005.— Vol. 112, № 13.— P. 1965—1970.
33. Kuhl U., Pauschinger M., Noutsias M., et al. // *Circulation*.— 2005.— Vol. 111.— P. 887.
34. Liu J. P., Yang M., Du X. M. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2004.— Vol. 4.— CD003711.
35. O'Connell J. B., Breen T. J., Hosenpud J. D. // *Eur. Heart J.*— 1995.— Vol. 16.— P. 137—139.
36. Bernstein D. // *Nelson Textbook of Pediatrics / Ed. R. M. Kliegman, R. E. Behrman, H. B. Jenson, B. F. Stanton.*— Philadelphia, 2007.
37. Белозеров Ю. М. *Детская кардиология*.— М., 2004.

Поступила 10.08.11.

MYOCARDITES MANAGEMENT

N. F. Soroka, T. S. Zybalova

Some aspects of physical activity and diet under myocarditis are being discussed. Current data concerning administration of non-steroid anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, immunodepressants, and thiotriazoline for myocarditis are presented. Possibilities of etiotropic and immunity modulating therapy, of symptomatic and surgical management of myocarditis are being discussed. The outcomes of studies devoted to phytotherapy application are presented.

Key words: myocarditis, management.

Адрес для корреспонденции:

Сорока Николай Федорович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017)-272-57-93.

Медицинская литература России

- Баграмов Р. И., Александров М. Т., Сергеев Ю. Н. *Лазеры в стоматологии, челюстно-лицевой и реконструктивно-пластической хирургии*.— М., 2010.
- Белопольский Ю. А., Бабанин С. В. *Детские болезни*.— М., 2010.
- Бехтерев В. *Гипноз. Внушение. Телепатия*.— М., 2010.
- Биохимическая фармакология: Учеб. пособие** / Под ред. П. В. Сергеева, Н. Л. Шимановского.— М., 2010.
- Бичун А. Б., Васильев А. В., Михайлов В. В. *Неотложная помощь в стоматологии*.— М., 2010.
- Болевые синдромы в неврологической практике** / Под ред. В. О. Голубева.— М., 2010.
- Бронштейн А. М., Малышев Н. А. *Гельминтозы человека: Крат. справочник для врачей*.— М., 2010.
- Бронштейн А., Лемперт Т. *Головокружение*.— М., 2010.
- Буткевич И. П., Михаленко В. А., Отеллин В. А. **Тоническая боль при воспалении: Физиологические, поведенческие и онтогенетические аспекты**.— СПб., 2010.
- Бутов М. А. **Пропедевтика внутренних болезней: Учеб. пособие**.— М., 2011.
- Вакцины для профилактики рака шейки матки** / Под ред. П. Л. Стерна, Г. С. Китченера.— М., 2011.
- Вальтер Х. **Функциональная визуализация в психиатрии и психотерапии**.— М., 2010.
- Введение в молекулярную диагностику: В 2 т: Т.1** / Под ред. М. А. Пальцева.— М., 2010.
- Витулкас Дж. **Materia Medica Viva: Справочник**.— М., 2010.
- ВИЧ-инфекция и СПИД** / Под ред. В. В. Покровского.— М., 2010.
- Внутренние болезни: Тесты и ситуационные задачи: Учеб. пособие для вузов** / В. И. Маколкин, В. А. Сулимов, С. И. Овчаренко и др.— М., 2011.



ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Несмотря на то, что сегодня существенно изменились возможности антибиотикотерапии, летальность от инфекционной патологии остается высокой, значимы и финансовые затраты на лечение. Вопросы проведения адекватной терапии неспецифических внебольничных инфекций и профилактики нарастания антибиотикорезистентности микроорганизмов подняли участники очередного заседания круглого стола в редакции журнала «Здравоохранение» во главе с профессорами Г. В. Илюкевичем и И. А. Карповым.

Г. В. Илюкевич, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии БелМАПО, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Минздрава Республики Беларусь, профессор:

— Все известные нам инфекции можно подразделить на внебольничные и внутрибольничные или госпитальные. Такое разделение в настоящее время никак не связано с тяжестью течения заболевания, а основным и единственным критерием разграничения является место возникновения инфекции.

Большинство из нас застали то время, когда под термином «внебольничная инфекция» подразумевали нетяжелую в плане течения и лечения инфекцию, когда работала схема «ампициллин—гентамицин—клиндамицин». Сегодня наравне с госпитальными штаммами микроорганизмы, вызывающие внебольничную инфекцию, обладают устойчивостью к антибиотикам, способны выделять бета-лактамазы, что существенно усугубляет ситуацию.

Предстоит обсудить, насколько реальна опасность внебольничной микрофлоры, распространенной в Беларуси, оценить эффективность и дать фармакоэкономическое обоснование применяемой антибиотикотерапии, выяснить, насколько врачи вооружены теоретически и практически, какие шаги необходимо предпринять, чтобы сократить финансовые и временные затраты в борьбе с внебольничной инфекцией.

И. А. Карпов, зав. кафедрой инфекционных болезней БГМУ, главный внештатный инфекционист Минздрава Республики Беларусь, профессор:

— Действительно, вопрос очень важный. Далеко не каждый микроорганизм способен сделать брешь в иммунитете здорового человека. В данной ситуации не приходится говорить о чувствительности микробов к любой группе антибактериальных препаратов — на практике необходимо сделать точный выбор антибиотика на основании знаний закономерностей антибиотикорезистентности, в том числе и у нас в республике. Особняком стоят тяжелые инфекции: часто необходим выбор оптимального препарата с расчетом на широту спектра действия. В таких, пусть и не частых, случаях грамотное назначение лекарственных средств в реанимации решает судьбу больного.

А. Н. Кудлач, зам. начальника Республиканского госпиталя МВД по лечебной работе:

— У меня, скорее, больше вопросов, нежели ответов. Регулярно к нам поступает из санэпидемстанции информация, какой из циркулирующих микробов превалирует, а вот данных по мониторингу антибиотикорезистентности регулярно не получаем. Чем мы в такой ситуации руководствуемся? Придерживаемся российских рекомендаций, поскольку подходы к проведению антибиотикотерапии одни и те же (в свое время ознакомились с результатами исследований российских коллег, согласно которым порядка 80% микроорганизмов нечувствительны к гентамицину, и перестали закупать этот антибиотик в госпиталь, тем самым избавили себя от неоправданных финансовых затрат).

Второе: экспресс-методы диагностики бактериологических инфекций. При пневмонии или лор-заболевании результаты мазков по Граму часто получаем поздно. Поскольку мы не можем бездействовать неделю, эмпирически назначаем антибиотик, который, как правило, «перекрывает» весь спектр, что, естественно, ведет к перерасходу средств. Не знаю, что в таком случае выгоднее: иметь в клинике собственную бакте-

риологическую лабораторию или транспортировать образцы в централизованную (к тому же есть вопросы к качеству проведенных исследований).

Третье: как начмед, который дает разрешение на применение резервных антибиотиков, меня интересует, насколько тщательно осуществляется контроль качества выигравших тендер препаратов (импортных и отечественных). Встречаются ситуации, когда они не «работают», правда, нет механизмов, позволяющих это доказать (можно кивать на некачественный антибиотик или говорить, что в данной ситуации попались антибиотикорезистентные штаммы или неправильно введено лекарство). Но факт остается фактом: назначаем схему, если в течение 3 дней нет улучшения, меняем на антибиотик другой группы, что автоматически означает неэффективность использования предыдущего. Но не доктор должен это доказывать — у него другие задачи.

Г. В. Илюкевич:

— По поводу данных по резистентности микроорганизмов могу сказать, что подвижки в решении проблемы имеются. Приказом Министра здравоохранения организована рабочая группа (многие из собравшихся входят в нее) по созданию документа, касающегося вопросов лабораторной диагностики внебольничной инфекции, где оговаривается целесообразность и объем бактериологических исследований, в том числе и определения антибиотикочувствительности внебольничной флоры. При ряде заболеваний вообще нет смысла проводить диагностику — пустая трата времени и денег. Достаточно будет точно провести мониторинг, какие микроорганизмы чувствительны к антибиотикам. Особое значение имеют данные наблюдения изначально тяжелых инфекций, госпитализированных в стационар. Они позволяют начать эмпирическую терапию безотлагательно, что и требуется в данной ситуации.

Что касается качества дженерических препаратов, то это проблема не только одной страны и окончательное решение ее пока сложно ожидать в ближайшее время.

Н. В. Малашко, начальник отдела организации лекарственного обеспечения Минздрава Республики Беларусь:

— Лекарственная устойчивость к антибиотикам — результат их бесконтрольного и безграмотного применения. Все идет по цепочке: врач в поликлинике рекомендует антибиотик, но не фиксирует свое назначение, больной в аптеке просит фармацевта дать «хорошее» лекарство. То есть вместо тривиального антибиотика, который помог бы в данной ситуации, человек получает более мощный препарат. Доктор также не настаивает на пациентах, что антимикробные средства необходимо принимать курсом, а не бросать, как только полегчало.

По поводу контроля качества. Согласно мировым требованиям регистрация препаратов-дженериков отечественного производства происходит только после изучения досье экспертом. При регистрации импортного лекарственного сред-



В. С. Ильенкова, И. А. Карпов, А. Н. Кудлач

ства осуществляется полный химический контроль первых серий препарата. Если в течение нескольких лет не было нареканий на качество продукции, то поставщик-производитель имеет приоритет «упаковка—маркировка». У меня другой вопрос, информировали ли врачи специалистов Центра экспертизы и испытаний в здравоохранении о том, что вызывает сомнение эффективность того или иного препарата?..

В. С. Ильенкова, Страновое бюро ВОЗ в Республике Беларусь:

— Всемирной организацией здравоохранения 2011 г. объявлен годом борьбы с лекарственной устойчивостью. В план сотрудничества на 2012—2013 гг., подписанный Министром здравоохранения Республики Беларусь и Региональным директором Европейского регионального бюро ВОЗ, входит большой раздел, включающий внедрение системы мониторинга за применением антибактериальных препаратов и резистентности к ним.

В. А. Жарин, зам. начальника 432-го Главного военного клинического медицинского центра Вооруженных Сил Республики Беларусь по медицинской части:

— В нашем центре функционирует система, включающая автоматический гемокультиватор и бактериологический анализатор, с помощью которой можем определять чувствительность к антибиотикам. Но встает вопрос соотношения «цена—качество», поскольку расходные материалы — дорогостоящие. До настоящего времени не определены четкие обоснованные показания для бактериологического исследования биологического материала.

В отделениях реанимации врачи при необходимости уходят от устаревших клинических стандартов, ориентируясь на собственный опыт. Во время вспышки гриппа А(H1N1) в 2009—2010 гг. мы также действовали по своему алгоритму и справились — не было ни одного летального случая.

С. М. Метельский, начальник пульмонологического отделения 432-го Главного военного клинического медицинского центра Вооруженных Сил Республики Беларусь:

— Хорошо, что наметилось движение в создании единого республиканского формуляра по схемам лечения внебольничных инфекций с учетом определения региональных особенностей антибиотикорезистентности (для меня актуальна патология дыхательных путей). Как нельзя кстати будут национальные методические рекомендации, на которые можно будет ориентироваться при выборе антибиотиков.

Действительно, на практике возникают сомнения по поводу качества отдельных антибиотиков, однако без убедительных клинических и бактериологических доказательств заявления об их неэффективности с юридической точки зрения недопустимы. Требуется изучение информации о развивающихся на фоне приема некоторых антибиотиков побочных эффектах: аллергические реакции, токсическое воздействие на органы.

И. А. Карпов:

— Подведу промежуточный итог. Основное направление — оптимизация лечения внебольничных инфекций. Республика располагает хорошей аппаратурой для проведения мониторинга, но не это главное. Как заметила один из ведущих специалистов СНГ О. И. Кречикова из Смоленского института антимикробной химиотерапии, аппаратура — это количество, а качество исследования зависит от профессионализма бактериолога.

Мы должны четко понимать: внебольничная флора имеет свои особенности, в том числе устойчивый фенотип резистентности. Когда мы называем нозологическую форму, то подразумеваем ряд возбудителей со стойкой лекарственной устойчивостью. Например, в нашем арсенале есть 3 группы лекарств, которые можно использовать при внебольничной инфекции дыхательных путей — бета-лактамы, респираторные фторхинолоны и макролиды. Эмпирическая терапия — верное направление, осталось только практическим врачам четко разъяснить, разработать протоколы лечения, подготовить методические рекомендации, где будут указаны, какие препараты в какой ситуации предпочтительнее, причем это должно быть фармакоэкономически обосновано.

Если есть нарекания на качество лекарств, то нужно писать релизацию, причем довольно жесткую, и когда в Центре экспертизы и испытаний в здравоохранении десятки-сотни таких заявлений будет — сразу изменится отношение к производителям антибиотиков и их самим к своим лекарствам.

Предоставляю слово реаниматологам, которые в своей практике часто встречаются с пациентами с тяжелыми состояниями, вызванными внебольничной флорой. Какой терапией отдаете предпочтение, что, на ваш взгляд, нужно изменить?

Ю. А. Зелковский, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии 9-й ГКБ Минска:

— В 2009 г. во время эпидемии гриппа вплотную столкнулись с проблемой внебольничных инфекций. Приходилось использовать антибиотики широкого спектра действия и направленности, вследствие чего сегодня в отделении выработан стандарт лечения того или иного инфекционного процесса, основанный на данных микробиологических исследований с учетом клинической картины госпитализированных и др. Мы используем деэскалационный принцип назначения антибактериальных препаратов в первые сутки поступления пациента, в итоге продолжительность лечения уменьшается, исход заболевания улучшается, что приводит к сокращению экономических затрат.

В стране много антибиотиков, но, думаю, лучше отдавать предпочтение препаратам, которые зарекомендовали себя, хорошо «работают», ведь начинать антибиотикотерапию со слабых и наращивать их мощь означает риск потерять время и больного. На практике пришли к выводу, что если со старта выбирать довольно агрессивную тактику лечения, то будет успех. В таком случае в распоряжении реаниматологов должны быть качественные, эффективные препараты. Есть положительный опыт применения эртапенема, мы только «за», если он будет доступен для наших пациентов.

А. М. Дзядзько, зав. отделом анестезиологии и реанимации РНПЦ трансплантологии органов и тканей 9-й ГКБ Минска:

— Понятие «антибиотикорезистентность» несколько девальвировало на протяжении последних десятилетий: антибиотики назначают сегодня повсеместно, зачастую бессистемно, иногда без показаний. Вместе с тем в отделении реанимации применение антимикробных средств — один из основных разделов интенсивной терапии критических состояний, причем жизненно важным является адекватное первичное назначение.

По словам коллеги из одной из европейских клиник, эмпирическая антибиотикотерапия хирургических больных у них сводится к назначению той комбинации, которая у нас не используется как стартовая как раз из-за распространенной в отделениях реанимации резистентности к аминогликозидам и отсутствия возможности лекарственного мониторинга концентрации нефротоксичных антибиотиков. Понятно, что мы не можем механически перенести стандарты лечения, принятые у соседей, нужно выработать единую тактику ведения тяжелых больных с учетом наших реалий.

В отделении реанимации тесно переплетены вопросы внутри- и внебольничной инфекции. Нерациональное назначение эмпирической антибиотикотерапии больного, который поступил «с улицы», приводит к возникновению внутрибольничной инфекции, против которой нередко мы становимся просто бессильными. Значит, нужен протокол не «для галочки», который будет пересматриваться раз в 5 лет, а «живой» документ и рабочая, постоянно действующая комиссия. Следует также поднять вопрос о внутрибольничной гигиене. При существующем штатном расписании (одна медицинская сестра на трех пациентов) и дефиците кадров медицинский персонал в отделениях реанимации становится переносчиком инфекции.

И. А. Дунаев, зав. анестезиолого-реанимационным отделением с палатами реанимации и интенсивной терапии РНПЦ детской онкологии и гематологии:

— Полностью согласен с коллегой: клиники специфические, больные иммуносупрессивные, поступают чаще в тяжелом состоянии. Постепенно меняется и проблематика — стирается грань между внутри- и внебольничной инфекцией. В процессе наблюдения выделяешь явные преимущества одних препаратов перед другими, к примеру, главный плюс эртапенема заключается в том, что его необходимо вводить 1 раз в сутки, что особенно актуально для реанимации, где ежедневно медсестра выполняет более десятка назначений. К тому же эртапенема лишен антисинегнойной активности, но в 100% случаев действует на энтеробактерии, клебсиеллы, кишечную палочку.

На мой взгляд, в клинических протоколах следует указать, чего не нужно делать, поскольку эффективную антибиотико-



С. М. Метельский, В. А. Жарин, Н. В. Малашко, И. И. Пикиреня, Г. В. Илюкевич

терапию можно погубить на корню неправильным выбором антибиотика, неадекватной дозой или комбинацией препаратов.

И. И. Пикиреня, главный хирург Минздрава Республики Беларусь:

— Бесконтрольное применение антибиотиков имеет место в большей степени на амбулаторном этапе, чего не скажешь о стационарах (закупаем определенные препараты, выйти за эти рамки трудно). Сегодня Минздрав утвердил список лекарств, которые в аптечной сети будут реализовывать только по рецептам — это первые шаги на пути сдерживания антибиотикорезистентности. Отказ от необоснованного назначения антибиотиков при инфекции легкой и средней степени тяжести в хирургической практике также дает положительные результаты.

Сейчас на этапе утверждения пересмотренные клинические протоколы по неотложной хирургии (были изданы в 2005 г.). В отношении внебольничной инфекции просто необходим подобный документ, основанный на данных мониторинга лекарственной устойчивости, с учетом рекомендаций ведущих ученых, где будут даны четкие указания для специалистов амбулаторного звена и стационаров. Действия врача должны ограничиваться правовыми рамками (есть случаи, когда «тяжелая артиллерия» антибиотиков с первых дней лечения оказывается экономически оправданной). Постоянно действующая рабочая группа, куда войдут хирурги, врачи-реаниматологи, инфекционисты, микробиологи, в состоянии сдвинуть проблему с мертвой точки и подсказать, в каком направлении двигаться.

Г. В. Илюкевич:

— Безусловно, наибольшие трудности в назначении антибактериальной терапии испытывают врачи отделений интенсивной терапии и реанимации. Однако следует отметить, что и здесь есть некоторые подвижки. Собраны и опубликованы данные мониторинга структуры и антибиотикорезистентности возбудителей вторичных инфекций в 15 отделениях интенсивной терапии и реанимации Минска. Принцип деэскалации определен как наиболее эффективный при антибактериальной терапии ряда самых тяжелых инфекций. Доказана эффективность стартовой терапии эртапенемом, с учетом имеющихся данных — эффективность имипенема/циластатина, дрипенема, цефоперазона/сульбактама и линезолида. Разработаны рекомендации по профилактике возникновения и развития инфекций.

О. В. Зубович, менеджер отдела маркетинга фармацевтической компании «MSD»:

— В условиях ограниченных финансовых возможностей врач реанимации стоит перед выбором: назначить пациенту брендовый, дорогой, как ему кажется, антибиотик и, скорее всего, получить «нагоняй» от заведующего отделением, или предпочесть дженерик (участники круглого стола все как один, парировали, что выберут зарекомендовавший себя качественный препарат — *прим. автора*). Неужели не назрела необходи-

мость выработать критерии назначения антибиотиков для тяжелых состояний, как, скажем, в других странах (для примера принес американский справочник «The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy» 2009 и 2011 гг., где целая глава посвящена вопросам эмпирической антибиотикотерапии, в том числе тяжелых состояний)?

Нужно отметить, что безуспешная неадекватная антибиотикотерапия — один из факторов госпитальной летальности. Во всем мире признана эффективной деэскалационная схема применения антибактериальных средств в случае тяжелых негоспитальных инфекций. В Беларуси просто необходимы подобные рекомендации.

Что касается эртапенема — это первый и единственный карбапенем, одобренный FDA для профилактики нарастания наиболее опасной антибиотикорезистентности нозокомиальной флоры *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. По результатам многоцентровых исследований, группой экспертов рекомендовано в клиниках назначать эртапенем в качестве стартового компонента эмпирической терапии тяжелых и среднетяжелых пациентов с интраабдоминальными инфекциями, внегоспитальной пневмонией, инфекциями мочевыводительной системы, кожи и подкожной клетчатки, органов малого таза, бактериальной септициемией.

В. С. Ильенкова:

— Вы сегодня озвучили все компоненты предложенной ВОЗ программы по борьбе с лекарственной устойчивостью: профилактика инфекций (внутрибольничная гигиена), лечение качественными препаратами, рациональное использование антибактериальных средств и мониторинг антибиотикорезистентности. Для более рационального применения антибиотиков необходимы рекомендации, четко поясняющие, в какой ситуации назначать, а когда следует отказаться от применения антимикробных препаратов. Кроме того, важно активизировать медицинскую общественность подавать информацию о случаях развития побочных эффектов у пациентов после приема лекарств (по опыту оценки эффективности антиретровирусных препаратов, которые по определению предполагают развитие осложнений, скажу, что подобных заявлений в Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении не было).

И. А. Карпов:

— В ходе беседы мы подняли один из важных вопросов — бесконтрольное, необдуманное применение антибактериальных средств, в результате чего сегодня наблюдаем опасные тенденции нарастания резистентности микрофлоры. Мониторинг чувствительности штаммов к антибиотикам, создание клинических протоколов, рациональное использование резервных препаратов позволят выработать единую политику проведения антибиотикотерапии и таким образом сдерживать лекарственную устойчивость микроорганизмов, а лечение пациентов сделать еще более эффективным.

Итак, подвожу итоги состоявшейся дискуссии:

— целесообразно на высоком методологическом уровне еще раз проанализировать чувствительность/резистентность основных внебольничных возбудителей к цефалоспорином, фторхинолонам, карбапенемам, макролидам;

— дать фармакоэкономическое обоснование применению существующих схем антибиотикотерапии (в том числе деэскалационной) при тяжелых внебольничных инфекциях;

— оптимизировать схемы лечения тяжелых внебольничных инфекций на основании рационального использования современных антибиотиков, в том числе карбапенемов, не обладающих антисинегнойной активностью;

— создать рабочую группу по разработке и внедрению современных схем и протоколов антибиотикотерапии при тяжелых внебольничных инфекциях.

Подготовила Т. Ясевич.



Ю. К. АБАЕВ

МЕДИЦИНА В ЖИЗНИ М. В. ЛОМОНОСОВА (к 300-летию со дня рождения)

Белорусский государственный медицинский университет

Охарактеризованы естественно-научные взгляды великого русского ученого М. В. Ломоносова, его вклад в развитие отечественной медицины и здравоохранения, воздействие на формирование материалистического направления в медицинской науке.

Ключевые слова: М. В. Ломоносов, медицина, здравоохранение.

Память о великих людях имеет для нас не меньшее значение, чем их живое присутствие.

Сенека

Михаил Васильевич Ломоносов вошел в историю науки и культуры как гениальный ученый-энциклопедист и просветитель. В сферу его деятельности входили исследования по физике, химии, геологии, географии, астрономии, горному делу и металлургии, технологии стекла, истории, грамматике. А. С. Пушкин удивительно точно выразил многогранность таланта великого ученого: «Соединяя необыкновенную силу воли с необыкновенной силою понятия, Ломоносов обнял все отрасли просвещения... Историк, ритор, механик, минералог, художник и стихотворец — он все испытал и во все проникнул» [1].

В этом перечне отсутствует упоминание о медицинской деятельности М. В. Ломоносова — после окончания Марбургского университета ему было присвоено звание кандидата медицины [2]. Собственно врачебной практикой он занимался в особых случаях, однако к вопросам медицины и здравоохранения обращался на протяжении всей своей деятельности. Даже в работах, далеких от медицины, при определении практических задач Михаил Васильевич постоянно держал в поле зрения проблемы, касающиеся здоровья, и высказывал соображения, не утратившие значения и в настоящее время [3].

В истории России XVIII век — эпоха болезненного конфликта исконного и привнесенного, «своего» и «чужого». Как писал Л. Н. Толстой, XVIII век российской истории является «началом всего». Страна начала путь освоения ценностей европейской цивилизации. Происходят кардинальные изменения, связанные с переходом от религиозного мировоззрения к доминированию светской, рационалистической картины мира, постепенно укореняется вера в безграничные возможности человеческого разума [4]. Здесь можно выделить два качественно различных этапа. Первый — время активного ученичества у Западной Европы, перенесение на российскую почву, иногда механически, главных европейских достижений. Второй — формирование своей, новоевропейской куль-

туры, в недрах которой рождаются фигуры мирового масштаба, наиболее заметная среди них — М. В. Ломоносов, подготовивший своим творчеством почву для расцвета российской науки в целом и медицины в частности в XIX столетии.

Научная деятельность М. В. Ломоносова на протяжении всей его жизни была связана с Петербургской академией наук.

Академия наук, учрежденная Петром I в 1724 г., с первых лет своей деятельности собрала выдающихся ученых, получив прекрасную репутацию в Европе. Медицина с самого зарождения российской науки развивалась в тесной связи с естествознанием. Этому способствовало то, что ряд ученых, приглашенных из Европы, были медиками по образованию. Академик-математик Д. Бернулли окончил медицинский факультет, в 1721 г. защитил диссертацию «О дыхании», в 1726 г. опубликовал работы «О движении мышц», «О зрительном нерве»; другой математик Л. Эйлер внес немало нового в изучение гемодинамики; академики И. Г. Дювернуа и И. Вейтбрехт опубликовали ряд работ по анатомии [5, 6]. Эту традицию продолжил М. В. Ломоносов.

Главной в трудах М. В. Ломоносова является идея материального единства мира и всех форм движения в природе на том основании, что все тела состоят из одних и тех же химических компонентов и под-



М. В. Ломоносов (1711—1765)

чиняются общим законам. В диссертации «Элементы математической химии» ученый сформулировал корпускулярную теорию материи, сохранившую свое значение и в настоящее время. Впервые в истории атомистики им введено четкое различие между атомом и молекулой (элементом и корпускулой).

Опираясь на экспериментальные данные, Михаил Васильевич формулирует закон сохранения массы вещества и движения, считая его частным случаем всеобщего «естественного закона природы». Закон является дальнейшим развитием идеи древних мыслителей о неунуничтожимости и несотворимости материи и движения в природе [7—9]. Придавая решающее значение принципу детерминизма, М. В. Ломоносов считал основания всех явлений качественно устойчивыми в сопоставимых условиях, одинаковыми по своему характеру. «Природа весьма проста... — писал он, — крепко держится своих законов и всюду одинакова» [10].

Оставаясь в рамках механистического материализма, Михаил Васильевич рассматривал явления природы в процессе их развития, одним из первых в XVIII веке выдвинул идею эволюционной геологии, которая только через столетие получила развитие в трудах Ч. Лайеля (1797—1875). В работе «О слоях земли» он четко сформулировал идею эволюции: «... видимые телесные на земле вещи и весь мир не в таком состоянии были с начала от создания, как ныне находим, но великие происходили в нем перемены...» [10]. Процессы развития неорганической природы он связывал с изменениями органической природы и сделал вывод о единстве живого и неживого, растительного и животного мира, что имело большое значение для понимания и утверждения эволюционного учения.

В своих исследованиях ученый сочетал эмпирические методы с теоретическими. Он полагал — факты и явления должны рассматриваться исходя из реальных причин их существования. Мистические и умозрительные приемы средневековой схоластики, от которых еще не были свободны умы ученых XVIII века, изобличались им как «дым века прошедшего». Исходными для него были природа и ее «основоположения»; в постижении закономерностей, причин явлений должны принимать участие как органы чувств, так и разум.

Теория познания Ломоносова лишена какого бы то ни было агностицизма: «Науки подают ясное о вещах понятие и открывают потаенные действия и свойств причины». Чувства, по его мнению, нас не обманывают, а правильно представляют в ощущениях предметы материального мира. Но мы должны познавать не только то, что непосредственно воздействует на чувства, но и то, что лежит за их пределами. Более того, именно в ненаблюдаемых, недоступных нашим чувствам «нечувствительных частичках» лежат причины наблюдаемых явлений, свойств и качеств вещей [11].

В гносеологических воззрениях М. В. Ломоносов приближался к Ф. Бэкону (1561—1626), который заложил начала материалистического понимания при-

роды и дал обоснование индуктивного метода познания. Методологической стороне научных исследований М. В. Ломоносов придавал первостепенное значение. Как раз в этом естественные науки нуждались более всего.

Ученый любил повторять: «Один опыт я ставлю выше, чем тысячу мнений, рожденных только воображением». Однако, утверждая первичную роль опыта, он не становился на позицию эмпиризма, а подчеркивал необходимость теоретических обобщений: «Из наблюдений устанавливать теорию, через теорию исправлять наблюдения — есть лучший всех способов к изысканию правды» [8]. Медицину ученый считал частью «физики», то есть естествознания. А поскольку им неоднократно подчеркивалось значение опыта и наблюдения для естествознания, тем самым он признавал важную роль опыта и в медицине [12].

Считая опыт основой познания и ставя достижения наук в непосредственную связь с успехами опытных исследований, М. В. Ломоносов отвергал рационализм Р. Декарта (1596—1650). Однако, выступая против познания естественных вещей только воображением, в гораздо более резкой форме он протестовал против элементарного собирания фактов и их констатации. «Для чего столь великих мужей были труды и жизни опасные испытания? — восклицает Ломоносов. — Для того ли только, что, собрав великое множество разных вещей и материй в беспорядочную кучу, глядеть и удивляться их множеству, не размышляя об их расположении и приведении в порядок» [6].

Многие прогрессивные черты отечественной медицины берут начало в теоретическом наследии великого ученого. Он неоднократно утверждал важность медицины как науки. В «Письме о пользе стекла» отображена его вера в медицину и уважение к врачам [10]. Отношение М. В. Ломоносова к медицине выражалось не только в общих замечаниях о ее важности, но и в необходимости изучения человеческого организма. Он подчеркивал, что «... через познание свойств тела человеческого достигает причину нарушенного здоровья и, употребляя приличные к исправлению оно средство, часто удрученных болезнию почти из гроба восстанавливает».

Организм человека, его строение и функции ученый рассматривал с позиций метафизического материализма, пользуясь законами физики [3, 13, 14].

В соответствии с медицинскими воззрениями своего времени основной функцией человеческого организма М. В. Ломоносов считал, в первую очередь, движение крови. За 17 лет до А. Л. Лавуазье (1743—1794) он обосновал химическую природу горения и окисления, что позволило глубже понять процесс дыхания. Проводя эксперименты на животных, ученый сделал вывод, что «животные без воздуха умирают». Сегодня такое утверждение звучит наивно, но тогда это было научным открытием [7]. Закон сохранения вещества и движения, внедрение в химию количественного анализа, выяснение химических закономерностей процесса окисления явились важным этапом в подготовке дальнейших биохимических и физиологических исследований.

Ученый полагал: без знания анатомии врач не может быть хорошим специалистом. «Но к точному и подробному познанию какой-нибудь вещи, — указывал он, — должно знать части, которые оную составляют. Ибо как можем рассуждать о теле человеческого, не зная ни сложения костей и составов для его укрепления, ни союза, ни положения мышц для движения, ни распространения нервов для чувствования, ни расположения внутренностей для приготовления питательных соков, ни протяжения жил для обращения крови, ни прочих органов сего чудного строения» [10]. Обладая энциклопедической эрудицией, М. В. Ломоносов взял на себя труд по редактированию перевода анатомических терминов для атласа, подготовленного его учеником — анатомом А. П. Протасовым.

Отмечая связь медицины с другими науками, Михаил Васильевич большое значение придавал химии: «Медик без довольного познания химии совершенен быть не может... Химия может установить наличие в тех или иных телах целебных свойств, поскольку их причина лежит в частях, недоступных остроте зрения». Он считал, что врач должен обладать глубокими знаниями и в области физики. В одном из проектов нового регламента для университета ученый писал: «Анатом, будучи при том физиологом, должен давать из физики причины движения животного тела... Ботаник для показания причин растения должен иметь знание физических и химических главных причин» [11].

Функцию органов чувств и ощущения ученый рассматривал с точки зрения законов механики, выступая против идеалистических представлений о нервной деятельности как проявления особой жизненной силы. Им разработана прогрессивная для того времени теория функции органов чувств. Чувственные восприятия обусловлены воздействием предмета на органы зрения, слуха, обоняния, осязания и вкуса. «Жизненные соки в нервах, — писал М. В. Ломоносов, — таковым движением возвещают в голову бывающие на концах их перемены, сцепляясь с прикасающимися им внешних тел частицами. Сие происходит нечувствительным временем для непрерывного совмещения частиц по всему нерву от конца до самого мозга» [11].

Михаил Васильевич сделал важную для своего времени попытку объяснить сущность чувственных восприятий, их связь с мозгом и теоретическим мышлением. Предметы, явления природы, воздействуя на органы чувств, вызывают ощущения, которые через нервы передаются в мозг, и хотя он объяснял этот процесс с точки зрения законов механики, важна попытка истолковать его материалистически [15]. Раздражение органа чувства по Ломоносову возникает в результате соприкосновения заложенного в нем нервного окончания с соответствующей ему по своему характеру «материей» внешнего мира. Это частный случай выдвинутого ученым принципа совмещения, конгруэнции, который он применил и в теории цветоощущения, описанной до Т. Юнга (1773—1829) и Г. Л. Гельмгольца (1821—1894) [13]. Важность та-

кого подхода при всей его ограниченности была в том, что механизм возникновения ощущений включался в систему общебиологических закономерностей, а это имело большое значение для борьбы против мистики и идеализма в медицине.

Представляет интерес перевод М. В. Ломоносовым статьи академика Г. В. Крафта «О сохранении здоровья». Есть все основания полагать, что ряд мыслей, высказанных там, принадлежит Михаилу Васильевичу [12]. В статье описывается взаимное влияние «души» (психики) и телесных проявлений. Подчеркивается значение психического состояния для здоровья: «Сие совсем подлинно, что ум человеческий такую власть над своим телом имеет, чрез которого действие оное здраво содержать и большую часть немощей от него отвратить может». Раскрывается физиологическая основа этого взаимодействия, суть которого заключается в том, что беспечный и спокойный ум возбуждает и поддерживает умеренное движение в «жизненных духах», поэтому сердце бьется ровно, кровь движется «изрядно», человек здоров. Неспokoйное состояние психики, сильные эмоции, особенно отрицательные, могут привести к болезни и даже смерти. Учитывалась также возможность заболевания в результате внушения и самовнушения. Вместе с автором М. В. Ломоносов выступал против популярного в то время учения о «панацее», утверждая, что «лекарства действуют не токмо по одному состоянию своих собственных сил, но купно и по свойствам того тела, которое их принимает». Особое внимание заслуживает положение, что «несравненно легче настоящею здравие соблюсти, нежели потерянное возвратить».

Во многих трудах ученого нашли отражение его мысли о болезнях и причинах их возникновения. М. В. Ломоносов еще не разделял понятий «причина» и «сущность» болезни, позже это сделает выдающийся патолог Р. Вирхов (1821—1902), однако в своих воззрениях он поднялся выше господствовавших тогда теологических, анимистических и онтологических взглядов о природе болезней. Михаил Васильевич понимал болезнь как заболевание всего организма, происходящее «от повреждения жидких материй... обращающихся в теле нашем...», что вытекало из представления ученого о целостности организма. Исходя из того что живая природа находится в тесном взаимодействии с неживой, он стремился обнаружить причины болезней как во внешней окружающей человека среде, так и в образе жизни людей и вредных привычках.

Причину «повреждения соков» ученый видел в состоянии воздуха, особенностях питания, душевных потрясениях. На вопрос, заданный ему в 1741 г. «Что за подлинные начала и причины всех болезней признать надлежит?», ответ был сформулирован следующим образом: «Первейшая причина есть воздух. Ибо искусство показывает довольно, что при влажной к дождю склонной и туманной погоде тело тяжело и дряхло бывает, от безмерно студеной нервы очень вредятся; и иные сим подобные неспособности случаются. Потом едение и питье, которое немочи

причиной быть может, ежели кто оного через меру примет... Еще принадлежат к причинам болезней и пристрастия души нашей: понеже довольно известно, что за вред нечаянное испуганье, гнев, печаль, боязнь и любовь нашему телу навести могут» [2]. Среди причин болезней упомянута и «душа», но в совершенно ином смысле — как связь душевной (нервной) деятельности с функционированием всего организма.

Что касается роли атмосферы в происхождении болезней, то ее ученый касался неоднократно. Большое значение он придавал температуре воздуха. Значительно большее значение для возникновения болезней по М. В. Ломоносову имеет зной, который расслабляет человека, способствует гниению воды, пищевых продуктов и появлению эпидемических болезней («поветрий»). Холод же оказывается более полезным, особенно для привычных к нему русских людей.

В «Описании разных путешествий по северным морям» причину эпидемий в тропических странах Михаил Васильевич видел не в происках злого духа или потустороннего существа, а в «согниении воды и съестных припасов» и связанным с этим «рождением в них червей». Во времена М. В. Ломоносова в соответствии с классификацией К. Линнея (1707—1778) микроорганизмы относились к червям. Несмотря на разделяемый ученым этот господствовавший пред-рассудок, он по существу сделал шаг в сторону бактериальной этиологии эпидемических болезней, утвердившейся окончательно лишь через полтора столетия.

Помимо температуры воздуха важную роль в происхождении болезней М. В. Ломоносов придавал прекращению солнечной радиации — затмениям солнца. По его мнению, солнце излучает «электрическую силу», благоприятно действующую на живой организм. Отсутствие этого электричества заставляет растения «ночью спать», а затмение солнца, то есть внезапное прекращение действия этой силы, вызывает гибель всего живого: растения вянут, начинают эпидемии, падеж скота [3].

Во взглядах Михаила Васильевича на роль солнечных затмений в происхождении болезней соединились с одной стороны отголоски астральных теорий, а с другой — гениальное предвидение значения солнечного излучения и связанного с ним электрического состояния атмосферы. В то время как большинство исследователей приводило лишь «факты» без всяких объяснений или давало им астрологическое толкование, взгляды М. В. Ломоносова были свободны от суеверий и перенесли вопрос в плоскость материального воздействия конкретной, хотя и не вполне понятной, электрической силы. Ошибаясь в частностях, он был прав в основном — в признании материальной причины болезней.

Медицинские воззрения в Европе в первой половине XVIII века определялись взглядами немцев Ф. Гоффмана (1660—1742), проповедника детерминизма предустановленной гармонии — энтелехии, и Г. Э. Шталя (1660—1734), создателя теории флогистона и анимизма (учение о душе), а также голландца

Г. Бургава (1668—1738). Последний, наиболее знаменитый среди них, отмеченный званием «Communis Europe preceptor» (Учитель всей Европы), — старался соединить достижения науки, в первую очередь механики, гидравлики и анатомии с клиническим наблюдением больного, объединяя ястромеханику с гиппократовским семиотическим исследованием.

Некоторые элементы теории М. В. Ломоносова о возникновении болезни имели сходство с воззрениями голландского ученого. Хотя она носила умозрительный характер и представляла собой продукт дедуктивных умозаключений, все же это был шаг вперед по сравнению с галеновскими представлениями о «вторжении беспорядка в равновесие и гармонию», составляющих тело четырех первоэлементов, господствовавших в Европе почти полтора тысячелетия [16].

Михаил Васильевич живо интересовался практической медициной. В годы пребывания в Германии он изучал химию у профессора Ю. Г. Дуйзинга, читавшего ее на медицинском факультете Марбургского университета. «Возможно, — пишет биограф ученого А. А. Морозов, — что любознательный Ломоносов, посещая занятия Ю. Г. Дуйзинга, приобщился и к различным другим предметам, преподаваемым на том же факультете, и бывал в анатомическом театре» [17].

Михаил Васильевич был знаком с методикой исследования больных, осведомлен не только о клинических проявлениях и часто практикуемых способах лечения распространенных заболеваний, но и признаках редких повреждений, например, поражения молнией. Это видно из описания осмотра тела погибшего при проведении опыта его друга и соратника — профессора Г. В. Рихмана (1711—1753), и тех мер, которые были приняты: «Первый удар от привешенной линии с ниткой пришел ему в голову, где красновинное пятно видно на лбу; а вышла из него громовая электрическая сила из ног в доски. Нога и пальцы сини, и башмак разодран, а не прожжен. Мы старались движение крови в нем возобновить, затем что он еще был тепл, однако голова его повреждена, и больше нет надежды» [10].

Свои взгляды на здравоохранение М. В. Ломоносов изложил в письме к покровителю наук, графу И. И. Шувалову, которое вошло в историю как размышление «О размножении и сохранении российского народа». Письмо свидетельствует об исключительной проницательности и глубине взглядов ученого-просветителя. Россия, по его мнению, должна заняться самым важным делом — «сохранением и размножением российского народа, в чем состоит величество, могущество и богатство всего государства, а не в обширности, тщетной без обитателей» [10]. По сути, была сформулирована национальная идея государства, сохраняющая свою актуальность и в настоящее время. Широта взглядов, блестящий язык, искреннее убеждение в правоте своего мнения позволяют считать это письмо одним из выдающихся литературных произведений в русской литературе XVIII столетия.

«Несчастье России, — писал Михаил Васильевич, — состоит не в избытке, а в недостатке населения».

По его словам, Россия может «вместить в свое безопасное недра целые народы». При этом ученый не ограничился констатацией факта недостаточности обитателей для обширных пространств России. Для сохранения существующего населения и увеличения его численности он предложил целую систему социально-экономических и санитарно-гигиенических мероприятий.

М. В. Ломоносов не мог не видеть, что одной из важнейших причин, отрицательно влияющих на прирост населения, является непомерно высокая детская смертность. По его подсчетам, ежегодно умирало до 100 тыс. детей в возрасте до 3 лет: «Много несчастных родителей, кои до 10 и 15 детей родили, а в живых ни одного не осталось. И даже у царя Петра и у царицы Екатерины из 11 народившихся детей — девять умерло в раннем возрасте». По его мнению, до 10 тыс. младенцев можно было бы сохранить, если принять должные меры.

«Для ребенка, — писал М. В. Ломоносов, — опасно самое рождение, страждет младенец не менее матери. Часто при рождении ребенок претерпевает большие повреждения, особенно головы. Он либо умирает, либо здоровье его повреждается навсегда. Сие можно отвратить, хотя несколько облегчить искусством повивальных бабок и осторожностью беременных. Болезнь при выходе зубов, грыжи, оспа, черви в животе и другие причины детской смерти требуют знания, как лечить те болезни» [11].

Для уменьшения детской смертности он предложил систему мероприятий общегосударственного масштаба. К ним относилась подготовка повивальных бабок, издание на родном языке наставлений о «повивальном искусстве» и книг о лечении «младенческих болезней», продажа доступных по цене лекарств, организация приютов для внебрачных детей и т. д.

Проблемы роста населения Михаил Васильевич ставил в зависимость от возраста супругов: «В обычай вошло, особенно по деревням, что малых ребят женят на девках взрослых, первые после женитьбы лета проходят бесплодны, следовательно, такое супружество вредно размножению народа... жена могла бы иметь детей раньше, наносится вред здоровью подростка. Для сего вредное приумножение и сохранению народа неравенство супружества запретить и в умеренные пределы включить должно. По моему мнению, невеста жениха не должна быть старше, разве только двумя годами... Всего сходно, ежели муж жены старше от семи до десяти лет». Ученый также выступал против пострига в монахи мужчин до 50 лет и женщин до 45 лет.

М. В. Ломоносов призывал организовать борьбу со всевозможными обрядами и предрассудками. Он писал: «Простые безграмотные мужики и бабы лечат наугад, соединяя часто натуральные способы с ворожением и шептанием, и тем самым еще более укрепляют в людях суеверие и приводят их в страх и уныние». Вместе с тем, борясь с невежеством и суевериями, Михаил Васильевич ценил народную мудрость. Он понимал — во многих народных приемах врачевания кроется рациональное зерно, многие обы-

чай народной медицины являются плодом вековых наблюдений и коллективного опыта.

Много внимания ученый уделял вопросам общественного здоровья — разделу медицины, который позднее стал называться социальной гигиеной. М. В. Ломоносов понимал большое значение антисанитарных условий в тогдашних городах, порождающих заболевания: «Сверх того, вскоре следует начало весны, когда все скверности, накопленные от человеков и других животных, бывших всю зиму заключенными от морозов, вдруг освобождаются и наполняют воздух, мешаются с водой и нам с мокротными и цынготными рыбами в желудок, в легкое, в кровь, в нервы и во все строение жизненных членов человеческого тела вливаются, рожают болезни в здоровых, умножаются оные в больных и смерть ускоряют в тех, кои еще могли пожить доле» [10].

В письме М. В. Ломоносова ярко выражено стремление к предотвращению заболеваний: «Поветрия (эпидемии) на людей хотя по большей части в южных пределах здешнего государства случаются, однако всякие способы против того употреблять должно. Оные состоят в истреблении уже начавшегося или в отвращении приходящего».

Михаил Васильевич требовал отказаться от использования детского труда на тяжелых физических работах, особенно в горнорудной и металлургической промышленности, где дети «в нежном своем возрасте тяжкою работою и ядовитую пылью здоровье травят и на всю жизнь себя увечат». В сочинении «Первые основания металлургии или рудных дел» дано много указаний, направленных на сохранение здоровья рудокопов. В трактате «О вольном движении воздуха, в рудниках примеченном» сформулирована теория движения воздуха в шахтах, которая легла в основу расчета естественной вентиляции, применяемого и в настоящее время.

Призывы ученого во многом остались неосуществленными при его жизни, но в отношении улучшения родовспоможения и подготовки повивальных бабок передовые врачи второй половины XVIII века С. Г. Зыбелин (1735—1802), Н. М. Максимович-Амбодик (1744—1812), Д. С. Самойлович (1744—1805), А. М. Шумлянский (1748—1795) в своей деятельности следовали заветам М. В. Ломоносова.

В поисках «приращения общей пользы для населения» Михаил Васильевич проявлял интерес к «описательному государствоведению и политической арифметике» (экономическая география и статистика). Он ставит вопрос о поголовной переписи населения российских городов в 1742 г. и разрабатывает подробную анкету из 30 вопросов. Вносит предложение о подготовке специальных переписчиков и направлении их на обследование промышленных центров: «На какой реке или озере город стоит, сколько в нем домов и жителей, какие бывают ярмарки, местные ремесла, промыслы и художество людей». На переписчиков возлагалась обязанность проверять численность населения городов и выявлять его половой, возрастной и социальный состав [18].

Ученый затрагивал вопросы, связанные с питанием, отмечая важную роль химии при исследовании пищевых продуктов. По его мнению, химические методы позволяют отличить здоровую пищу от вредной, а в «Курсе истинной физической химии» он даже описал процесс производства продуктов питания. Известна его практическая деятельность в этом вопросе. При подготовке экспедиции адмирала В. Я. Чичагова (1726—1809) для отыскания «возможного прохода Сибирским океаном в Восточную Индию» по рекомендации М. В. Ломоносова команда «сверх регламентной дачи» была обеспечена и «противоцинготными средствами» (мед-сырец, сосновый экстракт, рисовый солод, морощка, горчица, хрен, лук) [19].

Россия в XVIII веке испытывала острую необходимость в врачах. Обучение медицине проводилось лишь в нескольких госпитальных школах. Приглашение врачей из-за границы обходилось дорого и не имело широкого распространения. М. В. Ломоносов поднимал актуальный для того времени вопрос: «Требуется по всем городам довольно число докторов, лекарей и аптек, удовлетворенных лекарствами, хотя б только по нашему климату пристойными, — чего не токмо нет и сотой доли, но и войско российское весьма недовольно снабжено медиками, так что лекари не успевают перевязывать и раненых, не токмо, чтобы всякого осмотреть, выпросить обстоятельно, дать лекарства и тем страждущих успокоить. От такого непризнания многие, коим бы ожить, умирают» [10].

Михаил Васильевич рекомендовал расширить практиковавшиеся способы подготовки врачей: направление за границу в университеты русских студентов и индивидуальное ученичество у иностранных лекарей с требованием обучения «с великим прилежанием, ничего не тая» и обязательным контролем над их деятельностью. Приглашенные в Россию иностранцы, щедро оплачиваемые и пользовавшиеся привилегиями, часто не оправдывали возлагавшихся на них надежд. Если свои профессиональные обязанности они и выполняли с грехом пополам, то от передачи знаний всячески уклонялись. Лишь немногие из них, например, известный хирург Н. Л. Бидлоо (1670—1735), честно обучали учеников госпитальных школ, большинство же открыто этому препятствовало.

М. В. Ломоносов прекрасно понимал, что широкая подготовка врачей возможна только в России, поэтому наряду с требованием усилить существующую систему обучения настойчиво добивался создания университета с медицинским факультетом. При Петербургской академии наук существовал университет, основанный еще в 1725 г., однако он не получил должного развития и влачил жалкое существование. В одном из обличительных писем, направленных против «неприятелей наук российских», ученый в резкой форме ставил им в вину малое число студентов в университете. Читая послание, поражаешься смелости, порой граничащей с дерзостью, но это было лишь выражение страстной души ученого-патриота.

Когда было запрошено его мнение о регламенте для академического университета, он ответил: «Ду-

маю, что в университете неотменно должно быть трем факультетам — юридическому, медицинскому и философскому (богословский оставляю синодальным училищам)». Такую же структуру он предложил для Московского университета, открытого в 1755 г. [20].

Михаилу Васильевичу не пришлось увидеть полностью осуществленным свой план университета. Вначале на медицинском факультете Московского университета не было ни одного профессора. С 1759 г. весь факультет олицетворял лишь профессор И. Х. Карстенс, читавший минералогию, в 1764 г. к нему присоединился профессор И. Ф. Эразмус, читавший анатомию и акушерство. Только с появлением профессора С. Г. Зыбелина в 1765 г., начавшего читать «все части медицины теоретической», то есть физиологию, диететику, патологию и общую терапию, а через несколько лет анатомию, хирургию и химию, медицинский факультет стал отвечать своему назначению.

М. В. Ломоносов полагал, что стране нужны не только специалисты-лекари, но и врачи, облеченные почетным званием доктора медицины. Поэтому он настаивал, чтобы Академии наук и ее университету было присвоено право «инаугурации» — возведения в ученую степень («ученый градус»), надеясь в дальнейшем распространить его и на Московский университет. Такое право было даровано Екатериной II в 1764 г. Медицинской коллегии — высшему органу медицинского управления в России. Однако коллегия, в которой большинство составляли иностранцы, не стремилась пользоваться своим правом. Только в 1768 г. этого звания добился российский врач, финн по происхождению, Г. Орреус. Лишь в 1791 г. Московский университет получил право возводить в степень доктора медицины.

Документы и отзывы современников свидетельствуют об огромном авторитете М. В. Ломоносова. Научные труды ученого получили признание не только в России, но и за рубежом — в 1760 г. его избрали почетным членом Шведской академии наук, в 1764 г. — Болонской академии наук. Он продолжал много работать, мечтал о развитии спорта в стране, предполагал написать работу «Олимпийские игры», однако силы были истощены. В январе 1765 г. Михаил Васильевич тяжело заболел. Появился «частый лом в ногах», отекали ноги, варикозное расширение вен осложнилось тромбозом, на правой голени появились угрожающие признаки гангрены. Чувствуя приближение смерти, Михаил Васильевич писал: «Я не тужу о смерти: пожил, потерпел и знаю, что обо мне дети Отечества пожалеют». 4 (15) апреля 1765 г. в 5 часов вечера великого ученого не стало.

Плодотворная научная и просветительская деятельность М. В. Ломоносова способствовала культурной революции в России (конец XVIII — первая половина XIX века), которая привела к изменению всей системы взаимосвязей в сфере медицины. Было положено начало подготовке отечественных медиков, заложены основы государственного управления медико-санитарным делом и медицинского обеспечения армии, санитарного законодательства и аптечного дела, появились зачатки организации медицинской

помощи городскому населению. Медицина стала важной частью общегосударственной политики.

Михаилу Васильевичу отечественная медицина идейно обязана своими основными направлениями: гуманностью («страждущих успокоить»), профилактичностью («отвращении приходящего»), целостным подходом к организму человека («должно все рассматриваться как одно целое»). Философская мысль М. В. Ломоносова наложила отпечаток на все развитие медицины в России. Благодаря ему материалистическое направление стало ведущим в медицинской науке, оказав значительное влияние на мировоззрение российских врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пушкин А. С. Полное собрание сочинений.— М.—Л., 1949.— Т. VII.
2. Захарова Н. С., Мазуркевич Т. Л., Грибанов Э. Д. // *Клинич. мед.*— 1987.— № 2.— С. 142—146.
3. Громбах С. М. *Медицина в трудах М. В. Ломоносова.*— М., 1985.
4. Голицына О. Ю. *Медицина в культуре России XVIII в.: Автореф. дис. ... канд. историч. наук.*— Волгоград, 2009.
5. Грот Я. К. *Очерк академической деятельности Ломоносова.*— СПб., 1865.
6. Осипов В. И. *Философское мировоззрение М. В. Ломоносова и русских естествоиспытателей XIX в.*— Архангельск, 2001.
7. Вавилов С. И. *Ломоносов и русская наука.*— М., 1947.
8. Уемов А. И. // *Вестн. Московского университета. Сер. 7. Философия.*— 2003.— № 5.— С. 123—128.
9. Ломоносов М. В. *Сб. статей и материалов.*— М.—Л., 1940—1951.— Т. 1—3.
10. Ломоносов М. В. *Избранные философские произведения.*— М., 1950.
11. Ломоносов М. В. *Избранные произведения: В 2 Т.*— М., 1986.
12. Громбах С. М. *Русская медицинская литература XVIII в.*— М., 1953.
13. Губергриц А. Я. М. В. Ломоносов и отечественная медицина.— Ижевск, 1957.
14. Марчукова С. М. *Медицина в зеркале истории.*— СПб., 2003.
15. Гусаков Н. И. *Развитие медицины в России.*— М., 1993.
16. Плетнев Д. Д. // *Клинич. медицина.*— 1934.— № 11—12.— С. 1521—1549.
17. Морозов А. А. *Михаил Васильевич Ломоносов (1711—1765).*— Л., 1952.
18. Дидрихсон Б. Ф. // *Советский врачев. журн.*— 1937.— № 21.— С. 1659—1660.
19. Вольперт И. Н. // *Вопр. питания.*— 1954.— № 1.— С. 35—37.
20. Белявский М. Т. М. В. Ломоносов и основание Московского университета.— М., 1955.

Поступила 05.09.11.

MEDICINE IN M. V. LOMONOSOV'S LIFE (to 300th anniversary)

Yu. K. Abayev

The outstanding Russian scientist M. V. Lomonosov's scientific viewpoints at the nature are characterized, his impact in developing his own country medicine and public health protection as well as in formation of the materialistic direction in the medical science are assessed.

Key words: M. V. Lomonosov, medicine, public health protection.

©“Здравоохранение”, 2011

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Компьютерная верстка: Наталья Гелжец

Подписано в печать с оригинал-макета 27.10.2011.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,5 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.

Уч.-изд. л. 12,6. Тираж 2224 экз. Зак. 2968

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.