



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№4/2011

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

ПИНЕВИЧ Д. Л. (Минск)
СИКОРСКИЙ А. В. (Минск)
СНЕЖИЦКИЙ В. А. (Гродно)
СТОЛЯРОВ А. Ю. (Минск)
ХОДЖАЕВ В. А. (Минск)
ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)
ШРУБОВ В. И. (Могилев)



Дорогие коллеги!

Сегодня высшее медицинское образование находится в состоянии модернизации. Если раньше в учебном процессе внимание акцентировалось на выявление у студентов знаний, умений и навыков, то сейчас медицинские вузы обязаны давать не только профессиональные знания и умения, но и воспитывать у будущего врача культуру системного мышления, стремление к саморазвитию, умение принимать решение и реализовывать его. Особенно актуально это в связи с повышением конкурентоспособности на международном рынке образовательных услуг и формированием единого европейского образовательного пространства (Болонский процесс).

В прошлом году начата процедура присоединения нашей страны к Болонскому процессу, что предусматривает демократизацию образования, оптимизацию социально-гуманитарного компонента в подготовке специалистов и академические свободы. Для этого следует перестроить не столько систему образования, сколько систему управления, которая, кроме министерских структур, должна включать преподавателей и, что еще важнее, студенческие союзы. У нас управление образованием происходит по вертикали: министерство образования – структура управления университета. Европейской традиции свойственно формирование собственного стандарта в различных университетах, что создает уникальность каждого вуза. Имеются и иные отличия – двухцикловое обучение, рейтинговая система оценки знаний, европейская система переводных кредитов (ECTS), соответствие квалификаций и приложений дипломов.

Однако не все из Болонской декларации подходит для отечественного высшего медицинского образования, например двухцикловое обучение. Первый цикл заканчивается получением академической степени бакалавра и дает право доступа ко второму для получения степени магистра. Но с разделением обучения возникнут проблемы у тех, кто получит степень только бакалавра. Их как “недоученных” специалистов будут неохотно брать на работу. Что касается магистратуры, в XIX веке магистры были в России, их готовили по теоретическим дисциплинам, не требующим клинической подготовки.

Что сулит болонизация и какие дополнительные возможности открывает перед медицинскими вузами? Участие в Болонском процессе позволит осуществить реформы высшего образования, разработать новые стандарты для базового, последипломного и непрерывного профессионального образования врачей, более обоснованно определять потребность и приоритеты в подготовке медицинских кадров. Совершенствование образовательного процесса напрямую связано с повышением качества оказания медицинской помощи, а это в конечном итоге – залог успеха в охране здоровья населения в целом.

Сегодня перед белорусскими вузами стоит проблема – как, сохраняя исторические традиции, собственные принципы и методологию обучения, прошедшие проверку временем, встроиться в единое европейское образовательное пространство. Безусловно, реорганизация потребует финансовых затрат, однако самое главное – определиться с целями, концепцией, системой управления высшей школы. Готовы ли медицинские вузы к внедрению новых форм обучения? Министерство образования не запрещает включать в учебный процесс новые схемы и подходы. Другое дело – где взять преподавателей с новым уровнем мышления?

Предлагаем руководителям, профессорско-преподавательскому составу медицинских университетов, Белорусской медицинской академии последипломного образования высказать свое мнение по данному вопросу на страницах журнала «Здравоохранение».

С уважением

Ю.К. Абаев

Клиническая медицина

Вашкевич Г. В., Имшенецкая Т. А., Ситник Г. В.
Влияние амниопластики на структуру фильтрационных подушечек при синусотрабекулоэктомии 4

Колядко Н. Н., Липай Н. В., Дмитриев В. В., Прохорова В. И. Изменения в системе протеина С у онкологических больных с тромбоэмболическими осложнениями 10

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Ширко Д. И., Дорошевич В. И., Игнатъев В. В.
Оценка статуса питания молодых мужчин по показателям адаптационных возможностей организма 16

Лекции и обзоры

Мохорт Т. В. Использование антитромботических и вазопротективных средств в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета 21

Солнцева А. В., Сукало А. В. Новые подходы к оценке избыточной массы тела у детей 27

Гапеев Е. В., Державец Л. А. Уровень опухолевых маркеров, факторов роста, регуляторов неоангиогенеза у больных раком молочной железы 31

Строцкий А. В. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы в лечении больных после острой задержки мочи 34

Обмен опытом

Жерносек В. Ф., Дюбкова Т. П. Кипферон® в клинической практике педиатра 37

Авдей Г. М., Оводинская Т. Г., Игнатенко А. Л., Фролов В. А. Эффективность L-лизина эсцината в комплексном лечении больных с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника 44

В помощь практическому врачу

Амельченя О. А., Рычагов Г. П., Сидорович Е. В., Шавель И. Е. Лапароскопическая диагностика и лечение острого аппендицита у беременных 49

Борисевич С. Н., Вергун О. М., Шмигельский А. А. Лабораторная диагностика острых отравлений барбитуратами .. 52

Гладышев А. О., Емельянова О. А., Кириллов В. А. Экспертная система атипии клеток в диагностике заболеваний щитовидной железы 56

Случаи из практики

Ильина Е. Г., Ершова-Павлова А. А., Зобикова О. В., Шеина Т. В. Синдром Хайду—Ченея 61

Срочные публикации

Авдей Г. М. Остеопороз — актуальная проблема медицины 65

Кузнецов О. Е., Ляликов С. А., Савицкий С. Э., Курстак И. А. Частота мутаций гена BRCA и клинический риск при наследственных опухолях женской репродуктивной системы 71

В свободный час

Мудрость тысячелетий 75

Юбилей

Владимир Григорьевич Караваяев (к 90-летию со дня рождения) 77

Владимир Владимирович Спас (к 70-летию со дня рождения) 80

Clinical Medicine

Vashkevich G. V., Imshenetskaya T. A., Sitnil G. V.
Amnioplasty effect on filtration pad structure in case of sinustrabeculectomy

Kolyadko N. N., Lipay N. V., Dmitriyev V. V., Prokhorova V. Y. Changes in C protein system in oncologic patients having thromboembolic complications

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Shirko D. I., Doroshevich V. I., Ignatiyev V. V.
Assessment of young people nutrition status by body adaptation capabilities indexes

Lectures and Reviews

Mokhort T. V. Administration of antithrombotic and vasoprotective preparations for managing diabetes mellitus complications

Solntseva A. V., Sukalo A. V. New approaches to assessing excessive body mass in children

Gapeyenko E. V., Derzhavets L. A. Study of tumor markers, growth factors, neoangiogenesis regulators blood levels in breast cancer patients under systemic therapy

Strotsky A. V. Inhibitors of 5-alpha-reductase for managing patients after acute urinary retention

Sharing Experience

Zhernosek V. F., Dyubkova T. P. Kipferon® in pediatrician's clinical practice

Avdey G. M., Ovodinskaya T. G., Ignatenko A. L., Frolov V. A. L-lysine escinate efficiency in complex management of patients demonstrating spine osteochondrosis neurological manifestations

Help to Practitioner

Amelchenya O. A., Rychagov G. P., Sidorovich E. V., Shavel I. E. Laparoscopy in diagnosis and management of acute appendicitis in pregnant women

Borisevich S. N., Vergun O. M., Shmigelsky A. A. Laboratory diagnosis of acute intoxication with barbiturates
Gladyshev A. O., Emel'yanova O. A., Kirillov V. A. Expert system of cellular atypia in diagnosis of thyroid diseases

Case Reports

Ilyina H. G., Erschova-Pavlova A. A., Zobikova O. V., Sheina T. V. Hajdu – Cheney syndrome

Urgent Publications

Avdey G. M. Osteoporosis as actual problem of medicine

Kuznetsov O. E., Lyalikov S. A., Savitsky S. E., Kurstak I. A. BRCA gene mutation clinical risk and frequency under hereditary tumors of female reproductive system

At Leisure Time

Wisdom of millennia

Anniversaries

Vladimir Grigorievich Karavayev (to 90th anniversary)

Vladimir Vladimirovich Spas (to 70th anniversary)



Г. В. ВАШКЕВИЧ, Т. А. ИМШЕНЕЦКАЯ, Г. В. СИТНИК

ВЛИЯНИЕ АМНИОПЛАСТИКИ НА СТРУКТУРУ ФИЛЬТРАЦИОННЫХ ПОДУШЕЧЕК ПРИ СИНУСОТРАБЕКУЛОЭКТОМИИ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Цель исследования. Установить влияние имплантации амниотической мембраны (АМ) при синусотрабекулоэктомии (СТЭ) на структуру фильтрационной подушечки (ФП).

Материал и методы. Оптическую когерентную томографию (ОКТ) ФП на аппарате «Visante OCT» (Carl Zeiss Meditec) выполняли в послеоперационный период фистулизирующих операций 123 пациентам с первичной и вторичной глаукомой. В основную группу вошли 67 пациентов, которым проводили СТЭ с интрасклеральной и эписклеральной амниопластикой (СТЭ+АП), в группу контроля — 56 пациентов с СТЭ. В каждой из групп выделена подгруппа с низким и умеренным риском и подгруппа с высоким риском избыточного рубцевания. Критериями сохранения структуры ФП были определены открытая внутренняя фистула, многослойность ткани ФП и четкая визуализация границы склерального лоскута, а критерием завершения случая считалась их утрата.

Результаты. Сравнение кумулятивной выживаемости для структуры ФП в основной и контрольной группе не выявило достоверных различий в обеих подгруппах ($P > 0,05$). В обеих группах происходило постепенное уменьшение четкости структуры ФП в послеоперационный период. Неблагоприятный исход хирургического вмешательства в подгруппе с высоким риском рубцевания был достоверно связан с блокадой фистулы ($P < 0,05$), однако достоверных различий в частоте блокады фистулы между пациентами из основной и контрольной группы выявлено не было ($P > 0,05$).

Заключение. Включение в комплекс обследований ОКТ переднего отрезка глаза позволяет наблюдать внутреннюю структуру операционной зоны во всех сроках после операции, что позволяет установить вероятную причину отсутствия гипотензивного эффекта операции, такую как блокада фистулы. Имплантация АМ не влияет на риск развития неблагоприятного исхода фистулизирующего вмешательства вследствие блокады фистулы, однако не имеет и достоверного влияния на длительность сохранения структуры ФП.

Ключевые слова: амниотическая мембрана, синусотрабекулоэктомия, амниопластика, глаукома, хирургическое лечение глаукомы, оптическая когерентная томография, фильтрационная подушечка.

Амниотическая мембрана (АМ) обладает свойством подавлять пролиферацию и дифференцировку фибробластов теноновой капсулы в месте имплантации [1—3], при этом антипролиферативный эффект ее сопоставим с действием митомицина С [4, 5]. Впервые АМ была использована при трабекулоэктомии в 1998 г. Н. Fujishima и соавт., однако глубоких клинических исследований эффективности АМ как антифибротического средства не проводилось [6]. Большинство существующих исследований включало малое

количество наблюдений без группы контроля, в части из них сочеталось применение АМ и цитостатиков, поэтому результаты этих исследований не могут считаться убедительными [6—9]. Результаты прочих исследований противоречивы: при глаукоме с факторами риска рубцевания авторы отмечают как низкий [10], так и высокий [11, 12] эффект применения АМ при антиглаукомных операциях. Исследования эффекта АМ при антиглаукомных операциях с большим количеством наблюдений и наличием контрольной группы проводили только при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), и результаты их также противоречивы: по мнению одних авторов [13], результаты имплантации АМ не отличаются от контроля, в то время как другие [14] сообщают о высокой эффективности метода по сравнению со стандартной хирургией.

Объективным критерием, подтверждающим или опровергающим развитие фиброза при применении АМ, могло бы стать изучение гистологической структуры фильтрационных подушечек (ФП), но в силу ряда причин такое исследование невозможно. Однако активно внедряемый в настоящее время в клинику метод оптической когерентной томографии (ОКТ) позволяет получать прижизненные изображения тканей, приближенные к гистологическим. Метод основан на принципах низкокогерентной интерферометрии, полученные данные посредством компьютерного анализа преобразуются в картину светорассеивающей и отражающей способности тканей и используются для построения изображений и определения размеров анатомических структур в сканируемой зоне. Исследование проводится бесконтактно и может использоваться для оценки ФП в ранний послеоперационный период. Аппараты ОКТ обеспечивают получение изображений тканевых структур с аксиальным разрешением до 16 мкм, однако глубина сканирования в ткани, не обладающей прозрачностью, невысока: визуализировать зону цилиарного тела этим методом в большинстве случаев не представляется возможным [15—17]. Метод ультразвуковой биомикроскопии, который обычно используют в клинике для диагностики внутренней структуры ФП, обеспечивает детальную визуализацию ФП, цилиарного тела и структур, расположенных за радужкой, однако он имеет меньшее разрешение, чем ОКТ (до 25 мкм) [15]. Кроме того, основным его недостатком является необходимость контакта датчика с поверхностью глаза через иммерсионную среду, что требует высокого уровня навыков оператора [16], применения местной анестезии, а также ограничивает использование метода в ранний послеоперационный период в связи с риском инфицирования [15]. Метод ОКТ переднего отрезка глаза этими недостатками не обладает.

В литературе приводятся сведения о применении ОКТ для оценки ФП при антиглаукомных операциях,

в том числе с применением антимериталитов, а также для контроля при лазерном рассечении швов и для визуализации положения дренажей и дренажных устройств [18—24]. При этом ОКТ обеспечивает получение высококачественных изображений внутренней структуры ФП и позволяет выявлять механические препятствия оттоку жидкости, в частности обтурацию внутренней фистулы корнем радужки [25], а также устанавливать структурные особенности ФП при различных типах антиглаукомных операций [25, 26]. Характерными признаками, подтверждающими функционирование ФП, являются низкая рефлективность конъюнктивальной ткани, наличие в ней гипорективных пространств [19, 20, 27] и многослойность структуры [25, 27]. Нефункционирующие ФП, напротив, содержат мало гипорективных пространств и конъюнктивальная ткань в них имеет высокую отражающую способность [19, 20, 27]. С другой стороны, степень рефлективности ФП, так же как и в случае экзогенности тканей при ультразвуковой биомикроскопии, может обуславливаться процессом воспаления в первые несколько недель после операции [28]. По

мнению других авторов, исчезновение гипорективных пространств в ФП не является показателем утраты функции и уменьшение их в объеме с течением времени является закономерным [27]. Поскольку развитие фиброза в области ФП сопряжено с утратой ее функции, которая имеет характерные проявления на изображениях ОКТ, изменение структуры ФП в послеоперационный период может быть использовано для оценки антипролиферативного действия АМ.

Целью данного исследования стало определение влияния имплантации АМ при синусотрабекулоэктомии (СТЭ) на структуру ФП.

Материал и методы

ОКТ ФП выполняли в послеоперационный период фистулизирующих операций 123 пациентам с первичной и вторичной глаукомой, имеющим риск избыточного рубцевания. В основную группу вошли 67 пациентов, которым проводилась СТЭ с интрасклеральной и эписклеральной амниопластикой (СТЭ+АП), в контрольную — 56 пациентов с СТЭ. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с СТЭ и СТЭ+АП

Показатель	Вариант	СТЭ	СТЭ+АП	Критерий	P
		n (%)	n (%)		
Пол	Мужчин	29 (51,8)	28 (41,8)	χ^2 0,86	0,3547
	Женщин	27 (48,2)	39 (58,2)		
Возраст, лет	18—49	11 (19,6)	25 (37,3)	χ^2 3,79	0,0517
	50—79	39 (69,6)	39 (58,2)	χ^2 1,26	0,2614
	80 и более	6 (10,8)	3 (4,5)	Фишера	0,2977
ВГД, мм рт. ст.	До 32	8 (14,3)	15 (22,4)	χ^2 0,84	0,3599
	33 и более	48 (85,7)	52 (77,6)		
Стадия глаукомы	I	1 (1,8)	2 (3)	Фишера	1
	II	14 (25)	14 (20,9)	χ^2 0,11	0,7454
	III	19 (33,9)	22 (32,8)	χ^2 0	0,9490
	IV	22 (39,3)	29 (43,3)	χ^2 0,07	0,7914
Острота зрения	0,1—1,0	28 (50)	34 (50,7)	χ^2 0,01	0,9214
	0,09—0,03	3 (5,4)	5 (7,5)	Фишера	0,7266
	0,02—0,01	18 (32,1)	22 (32,8)	χ^2 0,01	0,9112
	0	7 (12,5)	6 (9)	χ^2 0,12	0,7321
Медикаменты	Кратность	4 (3; 5) (2—8)	3 (2; 5) (0—8)	MW	0,026620
	Количество	2 (2; 3) (1—4)	2 (1; 3) (0—4)	MW	0,293101
	Длительность, мес	24 (1; 48) (0—228)	36 (9; 168) (0—432)	MW	0,004450
Форма глаукомы	ПОУГ	9 (16,1)	4 (6)	Фишера	0,0832
	ЗУГ	3 (5,4)	3 (4,5)	Фишера	1
	ПЭГ	19 (33,9)	23 (34,3)	χ^2 0,02	0,8852
	НВГ	5 (8,9)	11 (16,4)	χ^2 0,92	0,3368
	ПТГ	5 (8,9)	6 (9)	χ^2 0,1	0,7550
	УГ	4 (7,1)	9 (13,4)	Фишера	0,3788
	Другая	11 (19,6)	11 (16,4)	χ^2 0,05	0,8192
Хирургия в анамнезе	Нет	18 (32,1)	17 (25,4)	χ^2 0,39	0,5300
	Есть	38 (67,9)	50 (74,6)		
Состояние хрусталика	Факичный	46 (82,1)	51 (76,1)	χ^2 0,35	0,5531
	Артифакция	6 (10,7)	10 (14,9)	χ^2 0,18	0,6728
	Афакия	4 (7,1)	6 (9)	Фишера	0,7541
Лазерная хирургия	Нет	36 (64,3)	51 (76,1)	χ^2 1,53	0,2159
	Есть	20 (35,7)	16 (23,9)		
Конъюнктивальная хирургия	Нет	41 (73,2)	28 (41,8)	χ^2 10,99	0,0009
	Есть	15 (26,8)	39 (58,2)		
Наблюдение, сут		132,5 (63; 308) (6—710)	158 (91; 330) (4—551)	MW	0,575941

Группы достоверно различались по количеству ранее проводившейся конъюнктивальной, в том числе антиглаукомной операции, длительности и количеству инстилляций гипотензивных препаратов. Для обеспечения однородности в каждой из групп выделены подгруппы с низким и умеренным риском и с высоким риском избыточного рубцевания. В подгруппу с низким и умеренным риском включали пациентов с псевдоэксфолиативной (ПЭГ) и ПОУГ с наличием факторов риска (далеко зашедшая стадия глаукомы, возраст моложе 50 лет, уровень ВГД 33 мм рт. ст. и более, длительный прием гипотензивных препаратов, применение двух и более препаратов, наличие аргонлазерной трабекулопластики в анамнезе), а также пациенты с закрытоугольной глаукомой (ЗУГ) при неэффективности иридотомии, оперированной однократно первичной и псевдоэксфолиативной глаукомой, вторичной глаукомой при артериальной гипертонии и афакии с сохраненной капсулой хрусталика, юношеской, увеальной (без неоваскуляризации) глаукомой (УГ) при легком и умеренном увеите, посттравматической глаукомой (ПТГ), предшествующей конъюнктивальной хирургией. В подгруппу с высоким риском отнесены пациенты с оперированной глаукомой умеренного риска, многократно оперированной (2 и более раз) первичной и вторичной глаукомой, сочетанием множественных факторов риска, неоваскулярной глаукомой (НВГ) и увеальной с неоваскуляризацией, глаукомой при тяжелом и хроническом увеите, при иридокорнеоэндотелиальном синдроме, при афакии без сохранения капсулы хрусталика [29—32]. Таким образом, в подгруппе с низким и умеренным риском рубцевания численность основной группы составила 28 пациентов, контрольной — 38 пациентов. В подгруппе с высоким риском в основную группу вошли 39 пациентов, в контрольную — 18 пациентов.

В предоперационный и послеоперационный период всем пациентам проводили полное офтальмологическое обследование, включавшее определение остроты зрения, измерение ВГД по Маклакову, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, эхобиометрию, эхоскопию, периметрию, ОКТ заднего отрезка глаза. В ранний послеоперационный период и при последующем наблюдении всем пациентам помимо ОКТ ФП определяли остроту зрения, измеряли ВГД, проводили биомикроскопию, офтальмоскопию, периметрию. Остальные обследования выполняли по показаниям. У всех пациентов было получено информированное согласие на проведение обследования и хирургического лечения.

ОКТ ФП осуществляли на оптическом когерентном томографе «Visante OCT» (Carl Zeiss Meditec). Сканирование выполняли в перпендикулярном и параллельном лимбу направлениях в режиме изображений высокого разрешения (рис. 1). Оценивали следующие качественные признаки: наличие слоев в структуре ФП, субконъюнктивальных кист, четкой границы краев склерального лоскута, интрасклеральной полости, состояние внутренней фистулы, субъективную оптическую плотность ткани ФП по отношению к плотности склеры.

Операция СТЭ+АП представляла собой модификацию способа, описанного в патенте РФ № 20176. После обычной обработки операционного поля и анестезии проводили разрез конъюнктивы по лимбу с обнажением склеры, выполняли гемостаз. На участке склеры, свободном от крупных сосудов, выкраивали прямоугольный лоскут размерами 4x4 мм, основанием к лимбу на 2/3 толщины склеры. Под лоскутом в зоне локализации венозного синуса склеры и трабекул иссекали полоску глубоких слоев склеры 1x3 мм, концентрично лимбу, проводили базальную иридэктомию. Консервированную по стандартной методике АМ промывали в растворе гентамицина и

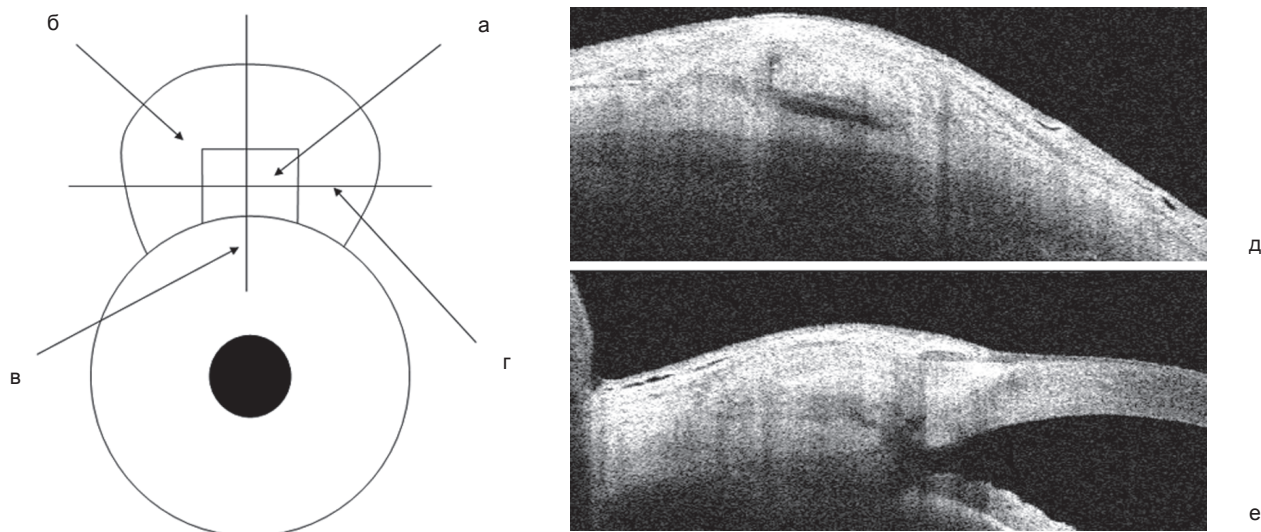


Рис. 1. Схема сканирования области ФП: а — склеральный лоскут; б — область ФП; в — направление продольных срезов через область ФП при сканировании; г — направление поперечных срезов при сканировании; д — поперечный срез через область ФП; е — продольный срез через область ФП

физиологическом растворе. Из нее выкраивали трансплантат размером 10x8 мм и укладывали эпителием вверх под склеральный лоскут таким образом, чтобы концы его выступали из-под склерального лоскута с боковых сторон на 3 мм, после чего фиксировали узловыми швами 10/0 к эписклере. Склеральный лоскут пришивали к склере узловыми швами 10/0. Передняя камера восполнялась стерильным воздухом через парацентез. Поверх склерального лоскута укладывали дополнительный трансплантат АМ эпителием вниз размером 10x15 мм и фиксировали узловыми швами 10/0 к эписклере. На конъюнктиву накладывали швы 10/0. Субконъюнктивально вводили раствор антибиотика широкого спектра действия.

Сравнение качественных признаков в основной и контрольной группе проводили с помощью таблиц сопряженности и теста χ^2 с поправкой Йейтса для признаков, абсолютные частоты которых представляли число не менее 5. Если абсолютная частота исследуемого признака хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности была меньше 5, оценку достоверности различия групп проводили с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Для сравнения количественных признаков использовали критерий Манна—Уитни.

Длительность сохранения структуры ФП как показатель эффективности проведенного хирургического лечения оценивали с помощью анализа выживаемости. Критериями сохранения структуры ФП были определены открытая внутренняя фистула, многослойность ткани ФП и четкая визуализация границы склерального лоскута, а критерием завершения случая считали их утрату. Для оценки достоверности различия исследуемых групп использовали критерий Гехана.

Результаты и обсуждение

Результаты хирургического лечения пациентов обеих подгрупп представлены в табл. 2. И в основной, и в контрольной группе выявляли постепенную утрату структуры ФП с повышением рефлексивности их ткани (рис. 2).

В подгруппе с низким и умеренным риском при анализе томографических изображений пациентов с СТЭ блокада фистулы корнем радужки и фрагментами склеры была выявлена в 8 (21%) случаях. Структура слоев в ФП при этом сохранялась в течение всего времени наблюдения только в 73,7% случаев. В группе СТЭ+АП блокада фистулы была выявлена в 7,1% случаев, структура слоев сохранялась в 85,7% случаев. Отличие частоты встречаемости блокады фистулы и присутствия многослойности ФП от таковых в контроле было недостоверным ($P>0,05$). При этом в течение всего периода наблюдения у пациентов из основной группы ВГД оставалось компенсированным, в то время как в контрольной группе было зафиксировано 5 (13,2%) неблагоприятных исходов, но различие в эффекте было недостоверным ($P>0,05$). Достоверного влияния состояния фистулы на эффективность хирургического лечения в исследуемой подгруппе выявлено не было (табл. 3).

Сравнение кумулятивной выживаемости для структуры ФП в основной и контрольной группе не выявило достоверных различий ($P>0,05$). Медиана выживаемости в группе опыта составила 415 дней, в то время как в группе контроля — 408 дней. В обеих группах наблюдали снижение различимости структуры слоев ФП в послеоперационный период сходным образом (рис. 3а).

У пациентов с высоким риском развития послеоперационного фиброза из основной группы фистула оказалась заблокирована корнем радужки в 15 (38,5%) случаях, в то время как в контроле — в 44,4% случаев.

Таблица 2

Результаты хирургического лечения пациентов при СТЭ и СТЭ+АП

Риск рубцевания	Показатель	Вариант	СТЭ	СТЭ+АП	Критерий	P
			n (%)	n (%)		
Низкий и умеренный	ВГД	Компенсировано	33 (86,8)	28 (100)	Фишера	0,0672
		Не компенсировано	5 (13,2)	0		
	Фистула	Открыта	30 (79)	26 (92,9)	Фишера	0,1705
		Блокирована	8 (21)	2 (7,1)		
	Структура подушечки	Сохранена	28 (73,7)	24 (85,7)	Фишера	0,362
		Утрачена	10 (26,3)	4 (14,3)		
Высокий	ВГД	Компенсировано	10 (55,6)	28 (71,8)	χ^2 0,82	0,3646
		Не компенсировано	8 (44,4)	11 (28,2)		
	Фистула	Открыта	10 (55,6)	24 (61,5)	χ^2 0,04	0,8336
		Блокирована	8 (44,4)	15 (38,5)		
	Структура подушечки	Сохранена	11 (61,1)	24 (61,5)	χ^2 0,07	0,7934
		Утрачена	7 (38,9)	15 (38,5)		

Таблица 3

Влияние состояния фистулы на исход СТЭ и СТЭ+АП

Риск рубцевания	Состояние фистулы	Результат лечения		P (критерий Фишера)
		успешный	неблагоприятный	
Низкий и умеренный	Открыта	53	3	0,1616
	Блокирована	8	2	
Высокий	Открыта	30	4	0,0000
	Блокирована	8	15	

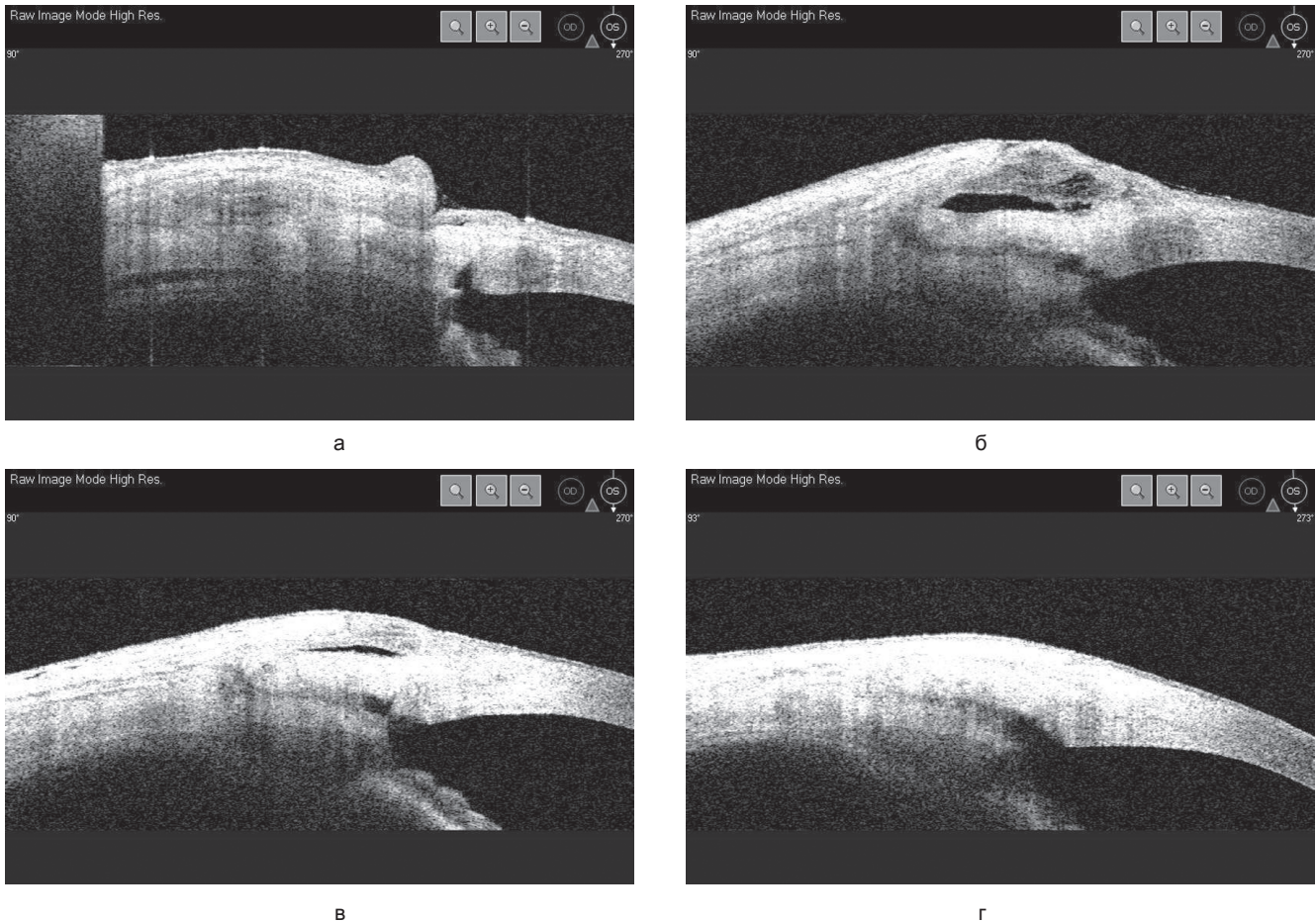


Рис. 2. Постоперационные изменения структуры ФП при СТЭ+АП: а — 4-й день после операции: выражена структура множественных слоев, отмечается диастаз конъюнктивальной раны и расширение супрацилиарного пространства; б — через 1 мес после операции: сохраняются слои, имеется гипорефлективная зона (полость), четко определяются границы склерального локуста; в — через 2,5 мес после операции: сохраняются слои и полость, однако рефлективность тканей усилилась; г — через 1 год и 1 мес после операции: фистула открыта, имеется интрасклеральная щель, однако слои не определяются, рефлективность тканей высокая, при этом гипотензивный эффект операции сохраняется

Структура ФП в течение времени наблюдения оказалась утрачена в 38,5% случаев у пациентов из основной группы и в 38,9% случаев — в контрольной. Статистически достоверных различий изменений ФП между обеими группами выявлено не было ($P > 0,05$). ВГД в течение всего периода наблюдения оставалось компенсированным у пациентов, подвергшихся СТЭ+АП в 71,8% случаев, тогда как в контроле всего в 55,6% случаев, однако различие это также было недостоверным ($P > 0,05$). При этом неблагоприятный исход хирургического лечения был достоверно связан с блокадой фистулы (см. табл. 3). Поэтому из анализа выживания были исключены пациенты, фистула у которых была закрыта.

Однако при сравнении кумулятивной выживаемости для структуры ФП в основной и контрольной группе, как и в предыдущей подгруппе, не выявлено достоверных различий ($P > 0,05$). Медиану выживаемости вычислить не удалось в обеих группах, поскольку после исключения пациентов с закрытой фистулой количество завершённых случаев в каждой из них не превышало 50%. В обеих группах наблюдалось снижение различимости структуры слоев ФП в послеоперационный период, однако при СТЭ+АП оно происходило несколько

медленнее: до 6 мес кумулятивная выживаемость структуры ФП в группе СТЭ+АП составила 93%, в то время как в контрольной — 88%, а через 6—12 мес — 93% и 63% соответственно, однако в более поздние сроки отмечалось резкое снижение различимости структуры слоев ФП в основной группе (рис. 3б).

Таким образом, включение в комплекс обследований ОКТ переднего отрезка глаза позволило определять состояние операционной зоны, в том числе и в ранние сроки после операции, что сделало возможным установить вероятную причину отсутствия гипотензивного эффекта после проведенной операции, такую как блокада фистулы. Известно, что вероятность синехиальной блокады фистулы высока, когда угол передней камеры недостаточно широк [33]. Среди пациентов с закрытой фистулой чаще всего встречались пациенты с вторичной увеальной и неоваскулярной глаукомой, а также пациенты с ЗУГ, иридокорнео-эндотелиальным синдромом, имеющие сращения в области угла передней камеры, пациенты с юношеской глаукомой и наличием гониодисгенеза и пациенты с артефакцией и ПТГ, имеющие либо незавершенное внутриглазное воспаление (послеоперационное,

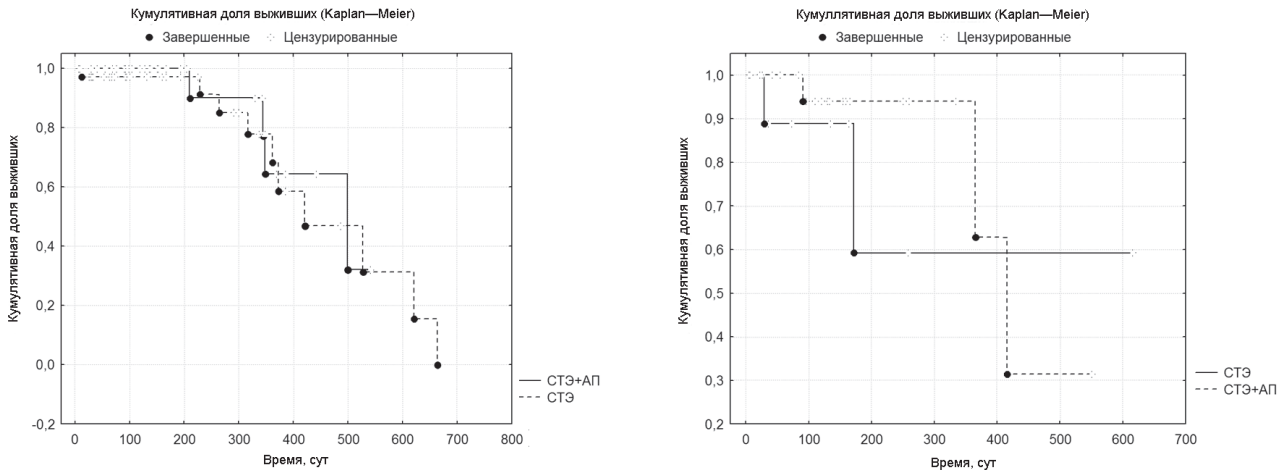


Рис. 3. Кривые выживаемости структуры ФП при СТЭ и СТЭ+АП:
а — у пациентов с низким и умеренным риском рубцевания; б — у пациентов с высоким риском рубцевания

связанное с травмой), либо сформированные синехии, создающие вероятность формирования дополнительных синехий в послеоперационный период.

При наблюдении с помощью ОКТ за изменениями тканей в области ФП в отдаленные сроки было установлено, что имплантация АМ не оказывает влияния на длительность сохранения структуры ФП. В отдаленные сроки ФП в тех случаях, когда была имплантирована АМ, и в случаях без ее имплантации теряют четкость структуры слоев сходным образом. Это, возможно, объясняется тем, что при имплантации АМ в области ФП, так же как и в случаях СТЭ, развивается соединительная ткань. Вероятно, эта ткань может иметь строение, которое в меньшей степени препятствует оттоку, чем обычный рубец, поскольку в ряде случаев ВГД у пациентов оставалось компенсированным, несмотря на утрату многослойной структуры ФП в отдаленный послеоперационный период. Таким образом, вопрос о влиянии, которое АМ оказывает на окружающие ткани при имплантации в ходе СТЭ, остается открытым.

Выводы

1. Включение в комплекс обследований оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза позволяет наблюдать внутреннюю структуру операционной зоны в течение всех сроков наблюдения после операции, что способствует установлению вероятной причины отсутствия гипотензивного эффекта операции, такой как блокада фистулы, даже в ранние сроки после вмешательства. Имплантация амниотической мембраны не влияет на риск развития неблагоприятного исхода фистулизирующего вмешательства вследствие блокады фистулы.

2. Как при синусотрабекулоэктомии, так и при СТЭ+АП происходит постепенное уменьшение четкости структуры фильтрационной подушки в послеоперационный период. Имплантация амниотической мембраны при этом не имеет достоверного влияния на длительность сохранения структуры фильтрационной подушки в отдаленные сроки после операции.

ЛИТЕРАТУРА

- Moroi S. E., Eisengart J., Bruno C. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2005.— Vol. 46.— Abstr. 98.
- Chen S.-Y., Lee W., He H., et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2007.— Vol. 48.— Abstr. 1492.
- Takahashi H., Igarashi T., Fujimoto C., et al. // *Jpn J. Ophthalmol.*— 2007.— Vol. 51.— P. 3—9.
- Wang L., Liu X., Zhang P., Lin J. // *Yan Ke Xue Bao.*— 2005.— Vol. 21, № 2.— P. 126—131.
- Demir T., Turgut B., Akyol N., et al. // *Ophthalmology.*— 2002.— Vol. 216, № 6.— P. 438—442.
- Fujishima H., Shimazaki J., Shinozaki N., Tsubota K. // *Ophthalm. Surg. Lasers.*— 1998.— Vol. 29, № 5.— P. 428—431.
- Willoch C. M., Nicolaissen B. // *Acta Ophthalmol. Scand.*— 2003.— Vol. 81.— P. 658—659.
- Drolsum L., Willoch C., Nicolaissen B. // *Acta Ophthalmol. Scand.*— 2006.— Vol. 84.— P. 786—789.
- Bruno C., Eisengart J., Radenbaugh P., Moroi S. // *Ophthalm. Surg. Lasers.*— 2006.— Vol. 37, № 3.— P. 190—197.
- Liu Z. R., Wang J. // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.*— 2004.— Vol. 40, № 2.— P. 78—81.
- Lu H., Mai B. // *Yan Ke Xue Bao.*— 2003.— Vol. 19, № 2.— P. 89—91.
- Каспаров А. А., Маложен С. А., Труфанов С. В., Розилова В. Н. // *Вестн. офтальмол.*— 2003.— № 4.— С. 10—13.
- Eliezer R. N., Kasahara N., Caixeta-Umbelino C., et al. // *Arq. Bras. Oftalmol.*— 2006.— Vol. 69, № 3.— P. 309—312.
- Курышева Н. И., Марных С. А., Борзинок С. А. и др. // *Вестн. офтальмол.*— 2005.— № 6.— С. 21—25.
- Ishikawa H. // *Br. J. Ophthalmol.*— 2007.— Vol. 91.— P. 1420—1421.
- Konstantopoulos A., Hossain P., Anderson D. F. // *Br. J. Ophthalmol.*— 2007.— Vol. 91.— P. 551—557.
- Завадский П. Ч. // *Рецепт.*— 2007.— № 2 (64)— С. 117—124.
- Пахтаев Н. П., Горбунова Н. Ю., Поздеева Н. А., Артемьева Т. Ф. // *Офтальмохирургия.*— 2006.— № 4.— С. 49—52.
- Labbe A., Hamard P., Iordanidou V., et al. // *J. Fr. Ophthalmol.*— 2007.— Vol. 30.— P. 225—231.
- Leung C. K., Yick D. W., Kwong Y. Y., et al. // *Br. J. Ophthalmol.*— 2007.— Vol. 91.— P. 340—344.
- Nozaki M., Kimura H., Kojima M., Ogura Y. // *Am. J. Ophthalmol.*— 2002.— Vol. 133.— P. 837—839.
- Sarodia U., Sharkawi E., Hau S., Barton K. // *Am. J. Ophthalmol.*— 2007.— Vol. 143.— P. 1054—1056.
- Singh M., Aung T., Friedman D. S., et al. // *Am. J. Ophthalmol.*— 2007.— Vol. 143.— P. 873—875.
- Verbraak F. D., de Bruin D. M., Sulak M., et al. // *Lasers Med. Sci.*— 2005.— Vol. 20.— P. 41—44.
- Вашкевич Г. В., Имшенецкая Т. А., Ситник Г. В. // *Здравоохранение.*— 2010.— № 1.— С. 58—63.

26. Savini G., Zanini M., Barboni P. // *Clin. Exp. Ophthalmol.*— 2005.— Vol. 33.— P. 483—489.
27. Nakano N., Hangai M., Nakanishi H., et al. // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*— 2010.— Vol. 248.— P. 1173—1182.
28. Тахчиди Х. П., Ходжаев Н. С., Егорова Э. В. и др. // *Офтальмохирургия.*— 2006.— № 5.— С. 30—36.
29. Lama P. J., Fechtner R. D. // *Surv. Ophthalmol.*— 2003.— Vol. 48.— P. 314—346.
30. Wimmer I., Welge-Luessen U., Picht G., Grehn F. // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*— 2003.— Vol. 241.— P. 631—636.
31. Khaw P. T., Chang L., Wong T. T. L., et al. // *Curr. Opin. Ophthalmol.*— 2001.— Vol. 12.— P. 143—148.
32. Бессмертный А. М. // *Глаукома.*— 2005.— № 3.— С. 34—36.
33. Руководство по глазной хирургии / Под ред. М. Л. Краснова, В. С. Беляева.— М., 1988.— С. 241—252.

Поступила 16.09.10.

AMNIOPLASTY EFFECT ON FILTRATION PAD STRUCTURE IN CASE OF SINUSTRABEUCLECTOMY

G. V. Vashkevich, T. A. Imshanatskaya, G. V. Sitnik

Objective. To determine the amniotic membrane (AM) implantation effect on the filtration pad (FP) structure in case of sinustrabeculectomy (STE). **Materials and methods.** Optic coherent tomography of FP was performed during the postoperative period applying the Visante OCT (Carl Zeiss Meditec) apparatus in 123 patients with primary or secondary

glaucoma undergone fistulizing surgeries. The basic group was formed of 67 patients undergone STEs accompanied by intrascleral and episcleral amnioplasty (STE + AP), the control group included 56 patients exposed to STEs. A subgroup of patients at a low risk and at a moderate risk for excessive cicatrization and a subgroup of patients at a high risk were separated in every group. An opened internal fistula, the polylayer FP tissue, and the sclera flap borders clear visualization were determined as the criteria for the FP structure saving whereas their absence was considered the failure.

Results. While comparing the FP structure cumulative survival in the basic group and in the control group no statistical difference was revealed ($p > 0.05$). The FP structures were becoming less clear in the postoperative period in both groups. The unfavorable outcomes of surgeries in the subgroup at a high risk for excessive cicatrization were reliably associated with the fistula blockade ($p < 0.05$) though no statistical difference ($p > 0.05$) was determined between the fistula blockade frequencies in the basic group and in the control.

Conclusion. Inclusion of the eye anterior department into the complex OCT examination allows monitor the operation site internal structure in every term of the postoperative period thus making possible revealing such probable cause of the surgery hypotensive effect absence as the fistula blockade. AM implantation does not influence the risk for an unfavorable outcome after the fistulizing interference due to the fistula blockade though no reliable effect on the FP structure saving time has been determined as well.

Key words: amniotic membrane, sinustrabeculectomy, amnioplasty, glaucoma, surgical management of glaucoma, optic coherent tomography, filtration pad.

Н. Н. КОЛЯДКО, Н. В. ЛИПАЙ, В. В. ДМИТРИЕВ,
В. И. ПРОХОРОВА

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПРОТЕИНА С У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова,
РНПЦ детской онкологии и гематологии

Цель исследования. Изучить функциональный резерв протеина С у онкологических больных с тромбозэмболическими осложнениями путем определения степени торможения генерации тромбина (ТГТ) в присутствии активатора протеина С по сравнению с таковой у онкологических больных без тромбозэмболических осложнений и практически здоровых доноров.

Материал и методы. Исследована плазма у 19 больных со злокачественными и доброкачественными опухолями с тромбозэмболическими осложнениями, у 37 онкологических больных без клинических признаков тромбоза и у 16 практически здоровых доноров. Определяли следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активность факторов протромбинового комплекса (АФПК), концентрацию фибриногена и Д-димеров, активность плазминогена, антиплазмина, протеинов С и S, АТIII, параметры теста генерации тромбина, степень ТГТ в присутствии активатора протеина С.

Результаты. В ходе исследования показано, что у больных с тромбозэмболическими осложнениями степень ТГТ с активатором протеина С составила 13,2% [3,7; 47,0], что в 3,3 раза ниже, чем у онкологических больных без тромбозов, и в 6 раз ниже, чем в группе доноров. Корреляции данного показателя с активностью протеина С выявлено не было. На клиническом примере показано, что такие нарушения в

системе протеина С на фоне нормальных стандартных показателей коагулограммы могут быть обнаружены еще до развития тромбоза.

Заключение. Степень ТГТ с активатором протеина С может быть еще одним лабораторным параметром, позволяющим определить риск развития тромбозэмболических осложнений у различных категорий больных и вовремя скорректировать профилактические и лечебные мероприятия для предотвращения тромбоза.

Ключевые слова: тест генерации тромбина, протеин С, тромбозэмболические осложнения.

Онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромбозэмболических осложнений (ТЭО). Связанные с онкологическим процессом ТЭО значительно влияют на смертность этой категории больных [1]. В основе повышенной склонности к развитию ТЭО лежит взаимодействие опухолевых клеток и системы свертывания крови у онкологического больного [2, 3]. В связи с этим у больных со злокачественными новообразованиями наблюдается активация гемостаза, что приводит к усиленной генерации тромбина и, соответственно, к повышенному образованию фибрина.

Для выявления пациентов, относящихся к группе риска возникновения тромбоза, многие исследователи предлагают наряду с хронометрическими показателями регистрировать маркеры ускоренного тромбинообразования: фрагменты протромбина F1+2, растворимые комплексы мономеров фибрина, концентрацию Д-димеров, уровень продуктов деградации фибриногена и фибрина [4, 5]. Однако гиперкоагуляция в послеоперационный период, выявляемая посредством указанных показателей, наблюдается практически у всех онкологических больных, в отличие от тромботических осложнений. Вероятность развития тромбозов

в значительной степени обусловлена функциональным состоянием естественных антикоагулянтов протеинов С и S, антитромбина III (АТIII). Однако лабораторное определение содержания маркеров тромбообразования и уровня активности естественных антикоагулянтов на этапах лечения онкологических больных в ряде случаев не позволяет объяснить причину возникновения тромбоза и далеко не всегда гарантирует своевременное, до появления клиники и визуализации тромбоза, выявление пациента группы риска. Поэтому сегодня является актуальным поиск новых факторов риска ТЭО (клинических и лабораторных) для усовершенствования профилактических и лечебных мероприятий.

В последние годы все большее распространение получает функциональный метод оценки системы гемостаза, отражающий процесс формирования основного фермента свертывания крови в реальном времени, — тест генерации тромбина [6]. Он был предложен как метод определения функции тромбина посредством регистрации его эндогенного потенциала и максимального количества [7]. Эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ), определяемый как количество тромбина, которое может быть генерировано после активации свертывания крови тканевым тромбопластином и фосфолипидами *in vitro*, был предложен создателями как лабораторный показатель для исследования гипер- и гипокоагуляционных свойств крови [8]. Он характеризует то количество ферментативной «работы», которую потенциально может выполнить тромбин в течение своей активной жизни [9]. Несколькими авторами предложено определение степени торможения процесса генерации тромбина в условиях активации протеина С для оценки функциональных резервов этого естественного антикоагулянта [10, 11]. Степень торможения генерации тромбина (ТГТ) в присутствии активатора протеина С сравнивали со степенью ТГТ этого же образца плазмы, но в присутствии буферного раствора. Определение изменений в функционировании естественных антикоагулянтов с позиции их влияния на динамику генерации тромбина позволит выявить больных, относящихся к группе риска развития ТЭО.

Целью исследования стало изучение функционального резерва протеина С у онкологических больных с ТЭО путем определения степени ТГТ в присутствии активатора протеина С в сравнении с таковой у онкологических больных без ТЭО и практически здоровых доноров.

Материал и методы

В исследование включено 72 человека: в 1-ю группу вошли 19 больных с доброкачественными и злокачественными опухолями с подтвержденным тромбозом или тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА); 2-ю группу составили 37 пациентов с солидными опухолями без тромбозов; в 3-ю вошли 16 практически здоровых доноров. Средний возраст пациентов 1-й группы составил 59,4±16,8 года (мужчины — 52,6%, женщины — 47,4%); 2-й группы — 60,3±15,4 года (мужчины — 54,1%, женщины — 45,9%).

У больных 1-й группы наблюдали следующие локализации опухолевого процесса: плоскоклеточный рак кожи, рак легкого, остеобластокластома, рак сигмовидной кишки, ректосигмоидного соединения, ободочной и прямой кишки, саркому Юинга, саркому печени, рак яичка, ворсинчатую опухоль прямой кишки, десмоид забрюшинного пространства.

Исследование свертывания крови проводилось на бестромбоцитной цитратной плазме и включало определение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) по методу J. Caen, протромбинового времени по методу A. Quik, тромбинового времени по методу R. Biggs, R. Macfarlane и концентрации фибриногена по методу A. Clauss. Для определения активности АТIII и протеина С использовали хромогенные субстраты, концентрации Д-димеров — набор реагентов фирмы «Stago». Все исследования выполнены с помощью реагентов фирмы «Stago» на анализаторе «STA Compact» (Roche Diagnostics, Франция).

Определение параметров теста генерации тромбина проводили на флюориметре «Fluoroscan Ascent» (Thermo Electron Corporation) с использованием реагентов для измерения генерации тромбина производства Thrombinoscope BV (Нидерланды). В качестве активатора для протеина С применяли стандартный реагент из набора для определения активности протеина С (Diagnostica Stago, Франция), содержащий яд змеи *Agkistrodon contortrix*.

Принцип методики определения степени ТГТ в условиях активации протеина С заключается в следующем:

- 1) к исследуемой плазме добавляется определенное количество активатора протеина С в буферном растворе, не изменяющем pH среды;
- 2) к тому же образцу исследуемой плазмы добавляется определенное количество буферного раствора, после чего для обоих образцов регистрируется ЭПТ по тесту генерации тромбина;
- 3) рассчитывается степень ТГТ, для чего используют показатель ЭПТ, измеренный в присутствии активатора протеина С и без него. Степень ТГТ вычисляется по формуле:

$$\frac{100 \cdot (\text{ЭПТ}_1 - \text{ЭПТ}_2)}{\text{ЭПТ}_1},$$

где ЭПТ₁ — ЭПТ, измеренный без добавления активатора; ЭПТ₂ — ЭПТ, измеренный в присутствии активатора.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программного обеспечения STATISTICA 6.0. Результат представлен как медиана и интерквартильный размах (Ме [25-я; 75-я процентиля]). Достоверность различий в группах была принята при уровне статистической значимости P<0,05 по критерию Манна—Уитни для независимых выборок.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных табл. 1, большинство хронометрических показателей у больных 1-й группы не отличаются от таковых у пациентов 2-й и 3-й групп.

**Степень ТГТ у больных с солидными опухолями
в присутствии активатора протеина С, Ме [25-я; 75-я процентиля]**

Показатель	1-я группа, n=19	2-я группа, n=20	3-я группа, n=16
АЧТВ, с	37,4 [35,0; 42,3]	35,1 [32,0; 36,2]	36,3 [35,4; 38,2]
АФПК, %	77,0 [65,0; 88,0]***	96,0 [89,0; 102,0]	99,0 [88,0; 103,0]
Тромбиновое время, с	18,5 [16,1; 21,2]	17,9 [17,2; 18,6]	17,1 [16,5; 17,4]
Фибриноген, г/л	3,9 [3,1; 4,7]*	4,1 [3,4; 5,5]*	2,6 [2,5; 2,9]
Антитромбин III, %	88,0 [76,0; 113,5]	102,0 [89,0; 111,0]	105,0 [102,0; 119,0]
Протеин С, %	81,5 [68,8; 94,8]***	95,0 [86,0; 110,0]	105,0 [93,0; 114,0]
Д-димер, мкг/мл	5,7 [3,9; 10,7]***	0,5 [0,3; 0,8]	0,2 [0,1; 0,2]
Максимальное количество тромбина, нмоль	317,3 [294,2; 372,8]	332,9 [278,7; 366,8]	298,0 [256,4; 324,3]
ЭПТ, нмоль-мин	1542,8 [1286,0; 1736,5]	1557,0 [1281,0; 1775,0]	1568,5 [1328,0; 1669,3]
Время достижения пика, мин	4,7 [3,6; 6,2]	5,3 [4,3; 6,1]	4,3 [4,2; 5,4]
Лаг-фаза, мин	2,5 [2,0; 3,8]	2,5 [2,0; 2,7]	2,0 [2,0; 2,3]
Степень ТГТ в присутствии активатора протеина С, %	13,2 [3,7; 47,0]***	43,9 [24,4; 68,7]*	80,8 [68,8; 87,0]

* Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми у доноров, $P < 0,05$.

** Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми у больных 2-й группы, $P < 0,05$.

Снижение активности факторов протромбинового комплекса у больных 1-й группы связано с тем, что некоторые пациенты в момент забора крови уже получали антикоагулянтную терапию.

Повышение концентрации фибриногена у онкологических больных 1-й и 2-й групп по сравнению с таковой у пациентов 3-й группы также вполне объяснимо, так как развитие злокачественного процесса сопровождается увеличением количества этого белка как в результате хронического воспаления, так и гиперкоагуляции. В то же время часть рассматриваемых больных находилась в послеоперационном периоде, для которого характерно увеличение данного показателя.

Естественными являются и высокие цифры, характеризующие концентрацию в крови Д-димеров: 5,7 мкг/мл — у больных 1-й группы, 0,5 мкг/мл и 0,2 мкг/мл — во 2-й и 3-й группах соответственно, что указывает на значительное усиление процессов тромбообразования и фибринолиза у пациентов с тромбозами.

В табл. 1 представлены параметры ТГТ при добавлении к плазме буферного раствора. При сравнении показателей в группах достоверных различий не выявлено.

При оценке активности протеина С, регистрируемой по способности высвободить хромогенную метку, видны значимые различия между больными 1-й группы (81,5% [68,8; 94,8]) и двумя другими группами: доноры (105% [93,0; 114,0]) и пациенты без ТЭО (95,0% [86,0; 110,0]). При нормальном уровне этого показателя от 70 до 130% лишь у 5 из 19 больных 1-й группы значения вышли за нижнюю границу диапазона.

Что касается показателя степени ТГТ в присутствии активатора протеина С, то при вычислении его по указанной выше формуле были выявлены следующие изменения: степень ТГТ в ответ на добавление к плазме активатора протеина С у пациентов 3-й группы составила 80,8% [68,8; 87,0], во 2-й группе этот показатель

был в 1,84 раза ниже (43,9% [24,4; 68,7], $P = 0,0003$), то есть у части больных без тромбозов уже присутствуют определенные нарушения в активации протеина С, что приводит к ослаблению угнетения им генерации тромбина.

При оценке показателя в 1-й группе больных были выявлены еще более выраженные изменения — степень ТГТ оказалась в 6 и 3,3 раза ниже по сравнению с таковой в 3-й и 2-й группах соответственно ($P = 0,000034$, $P = 0,04$) и составила 13,2% [3,7; 47,0].

Корреляции между показателями активности протеина С и степени ТГТ в присутствии активатора протеина С у больных 1-й группы выявлено не было.

Для большей наглядности приведем клинический пример.

Б о л ь н а я Б. Н. М., 54 года, находилась в РНПЦ ОМР по поводу радикального лечения рака прямой кишки. Была включена в научный протокол, в качестве антикоагулянтной профилактики в послеопе-

Таблица 2

**Показатели свертывающей системы крови
больной Б.Н.М. до и после развития
флеботромбоза**

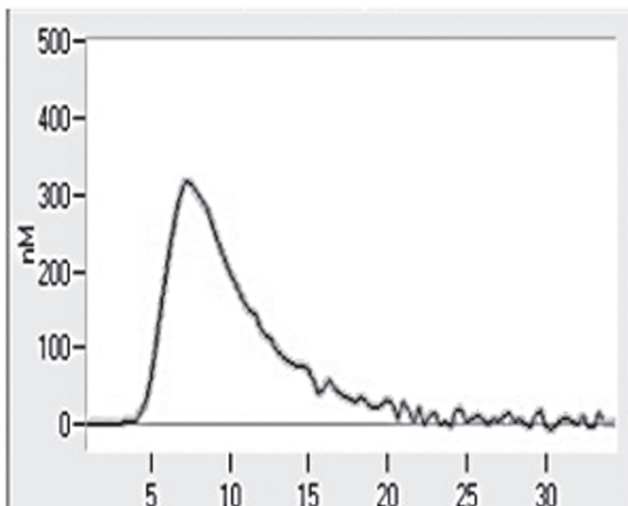
Показатель	До тромбоза	После тромбоза
АЧТВ, с	30,20	33,10
АФПК, %	102,00	90,00
Фибриноген, г/л	2,49	3,92
ТВ, с	19,60	19,60
Д-димеры, мкг/мл	1,36	12,99
Пламиноген, %	110,00	108,00
Антиплазмин, %	112,00	92,00
Антитромбин III, %	105,00	80,00
Протеин С, %	120,00	98,00
Протеин S, %	98,00	78,00
Лаг-фаза, мин	1,89	2,00
ЭПТ, нмоль-мин	2092,67	2559,33
S_{\max} , нмоль	459,00	486,10
T_{\max} , мин	3,78	3,67
Степень ТГТ в присутствии активатора протеина С, %	7,27	0,00

рационный период получала фрагмин в дозе 7500 МЕ. На 11-е сутки после операции развился флеботромбоз в бассейне глубоких вен на левой нижней конечности. Забор крови проводили в течение нескольких суток до- и послеоперационного периода. В табл. 2 приведены данные коагулограммы, теста генерации тромбина и степени ТГТ в присутствии активатора протеина С больной до хирургического вмешательства и в послеоперационный период после развития тромбоза.

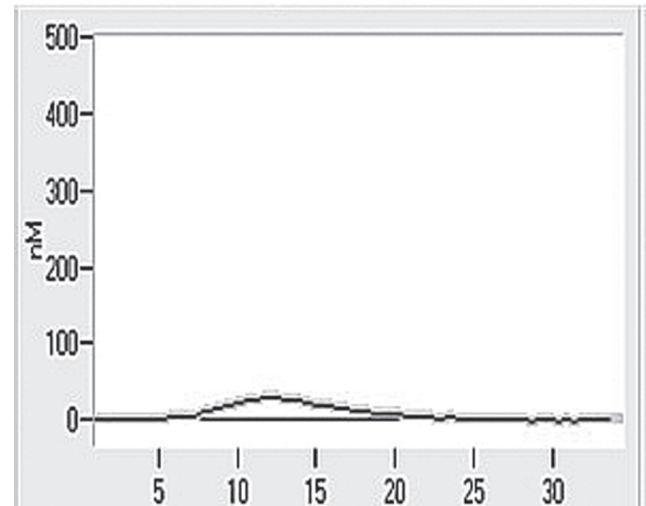
При анализе данных, полученных до развития тромбоза, выявлено, что из показателей коагулограммы только концентрация Д-димеров (1,36 мкг/мл) выходит за границы нормальных значений (до 0,5 мкг/мл). Однако повышенные уровни этого показателя характерны для онкологических больных без клинических симптомов тромбоза, так как являются признаком постоянного повышенного тромбообразования. Не наблюдается изменений в систе-

ме естественных антикоагулянтов и фибринолиза, то есть по данным коагулограммы заподозрить нарушения в системе противотромботической защиты организма больной не представляется возможным. Но при оценке показателя степени ТГТ в присутствии активатора протеина С видно, что значение его (7,27%) далеко выходит за пределы, полученные у представителей 3-й и 2-й групп — 80,8% [68,8; 87,0] и 55,8% [38,7; 73,1] соответственно. Процесс генерации тромбина в виде тромбограмм больной Б. Н. М. в сравнении с нормальной плазмой отражен на рис. 1 и 2.

После развития флеботромбоза в состоянии системы гемостаза больной наблюдаются изменения (рис. 3). Закономерное повышение концентрации Д-димеров до 12,99 мкг/мл не оставляет сомнений о наличии тромбоза. Снижение таких показателей, как АТIII, протеинов С и S, объясняется потреблением их в послеоперационный период в от-

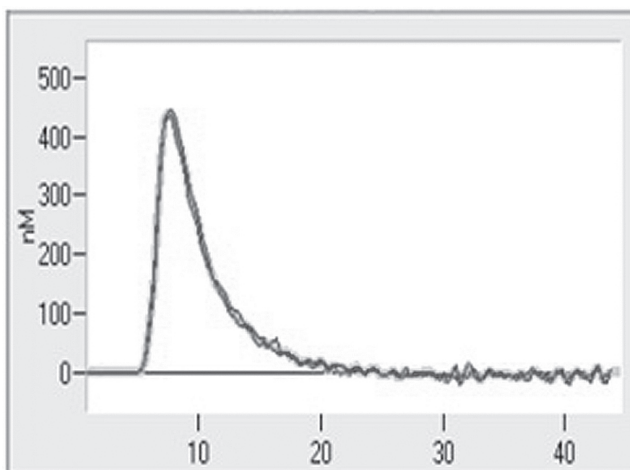


а

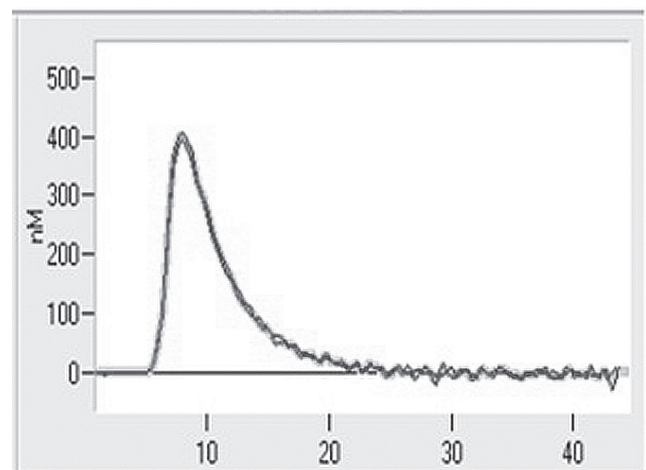


б

Рис. 1. Тромбограмма — контрольная плазма: а — без добавления активатора протеина С; б — с активатором протеина С. нМ — нмоль тромбина



а



б

Рис. 2. Тромбограмма больной Б. Н. М. до развития тромбоза: а — без добавления активатора протеина С; б — с активатором протеина С. нМ — нмоль тромбина

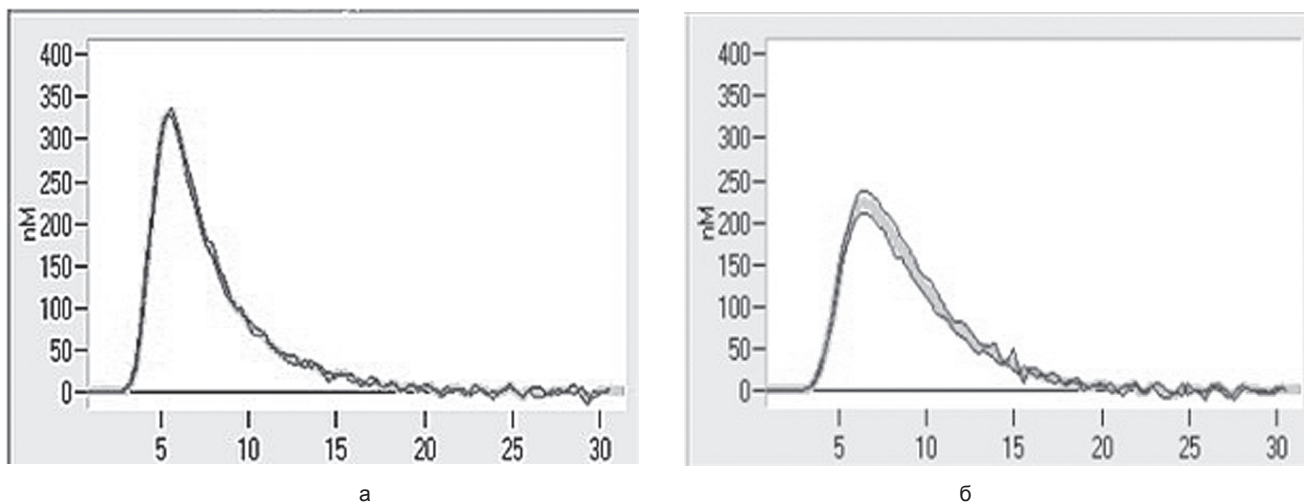


Рис. 3. Тромбограмма больной Б. Н. М. после развития тромбоза: а — без добавления активатора протеина С; б — с активатором протеина С. нМ — нмоль тромбина

вет на активизацию свертывания крови. Но уровни указанных параметров не позволяют утверждать о каких-либо нарушениях в этом звене гемостаза, даже после развития тромбоза. Все они находятся в пределах нормальных значений. Показатель степени ТГТ в ответ на активацию протеина С (0,0%) указывает на полное истощение функциональной активности при развитии тромбоза после хирургического лечения.

Как видно из приведенного примера, только показатель степени ТГТ в условиях активации протеина С мог свидетельствовать о высоком риске развития тромбоза в послеоперационный период, а также указать на его причину. Это позволило бы вовремя скорректировать лечение и, возможно, предупредить его развитие.

Таким образом, результаты проведенного исследования по определению степени ТГТ в условиях активации протеина С у онкологических больных позволяют выявить такие нарушения в антикоагулянтном звене свертывающей системы, которые невозможно определить стандартными методами исследования гемостаза. Использование этого метода, вероятно, позволит выделять больных, относящихся к группе риска развития ТЭО, не только среди онкологических больных, но и пациентов иного профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Falanga A., Vignoli A. // *Exp. Oncol.*— 2004.—Vol. 26.— P. 11—14.
2. Rickles F. R., Patierno S., Fernandez P. M. // *Chest.*— 2003.— Vol. 124.— P. 58—68.
3. Dogan M., Demirkazik A. // *Support. Cancer Ther.*— 2005.— Vol. 3, № 1.— P. 28—34
4. Ay C., Vormittag R., Dunkler D., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2009.— Vol. 27, № 25.— P. 4124—4129.
5. Arpaia G., Carpenedo M., Verga M. // *Blood Coagul. Fibrinol.*— 2009.—Vol. 20, № 3 — P. 170—175

6. Al Dieri R., Alban S., Beguin S., Hemker H.C. // *J. Thromb. Haemost.*— 2004.—Vol. 2.— P. 1395—1401
7. Hemker H.C., Giesen P., Al Dieri R., et al. // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*— 2003.—Vol. 33. — P. 4—15
8. Chantarangkul V., Clerici M., Bressi C., et al. // *Haematologica.*— 2003.— Vol. 88. — P. 547—554
9. Al Dieri R., Peyvandi P., Santagostino E., et al. // *Thromb. Haemost.*— 2002.—Vol. 88. — P. 576—582
10. Tchaikovski S. N., Vliet H. A., Thomassen C., et al. // *Thromb. Haemost.*—2007.—Vol. 98.— P. 1350—1356.
11. Hezard N., Bouaziz-Borgi L., Remi M-R., et al. // *Thromb. Haemost.* — 2007.— Vol. 97.— P. 165—166.

Поступила 03.11.10.

CHANGES IN C PROTEIN SYSTEM IN ONCOLOGIC PATIENTS HAVING THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

N. N. Kolyadko, N. V. Lipay, V. V. Dmitriyev, V. I. Prokhorova

Objective. To study the C protein functional reserve in oncologic patients having thromboembolic complications in determination of the thrombin generation hindering (TGH) degree in presence of the C protein activators as compared with the same in oncologic patients lacking thromboembolic complications and practically healthy donors.

Materials and methods. The plasma samples of 19 patients having malignant and benign tumors, of 37 patients lacking thrombosis clinical manifestations and of 16 practically healthy donors were studied. The following parameters were determined: the activated partial thromboplastin time (APTT), the pro-thrombin complex factors activity (PTFA), the fibrinogen and D-dimers concentrations, the plasminogen, anti-plasmin, C and S proteins activities, the ATIII values, the thrombin generation assay values, the TGH degree in presence of the C protein activators.

Results. In the process of the study it was shown that the patients having thromboembolic complications demonstrated the TGH degree in presence of 13.2% [3.7; 47.0] of a C protein activator 3.3 times lower than in the oncologic patients lacking thrombosis and 6 times lower than in the group of donors. No correlation between that characteristic and the C protein activity was revealed. A clinical case demonstrated that such disorders in the C protein system on the background of the coagulogram normal standard values could have been found.

Conclusion. The TGH degree in presence of a C protein activator may become an additional laboratory characteristic allowing determination of the risk for thromboembolic complications development in various categories of patients and timely correction of preventive and therapeutic measures aimed at thrombosis prevention.

Key words: thrombin generation test, C protein, thromboembolic complications.

ХИРУРГИЧЕСКИЙ ШОВНЫЙ МАТЕРИАЛ

Корпорация DemeTECH – всемирно известный лидер по изготовлению хирургических швов и лезвий. DemeTECH стремится улучшить отношения между доктором и пациентом с помощью тяжелой работы, самоотверженности и применения передовых технологий и инноваций. Головной офис DemeTECH находится в Майами (штат Флорида), а филиалы расположены по всей Северной и Южной Америке, Азии, Ближнему Востоку и Европе.

DemeTECH – уникальная корпорация, которая использует технологии следующего поколения, чтобы удовлетворить растущие потребности современного общества. Наше качество снова и снова доказывается временем: высокий спрос по всему миру, регистрация более чем в 30 странах и сертификация в трех крупнейших медицинских ведомствах: FDA, CE и ISO. Благодаря эффективности своей работы, DemeTECH имеет возможность поставлять шовный материал высшего качества по более низкой и разумной цене.



Полигликолевая кислота представляет собой синтетический, рассасывающийся, стерильный хирургический шовный материал, на 100% состоящий из гликолида. На материал нанесено покрытие, которое обеспечивает более легкое прохождение сквозь ткани с минимальным сопротивлением. Предлагаются размеры до 8/0



Нейлон представляет собой нерассасывающийся, стерильный хирургический шовный материал, произведенный из длинноцепочечных полимеров Нейлон 6 и Нейлон 6,6. Доступны окрашенные в черный или синий цвет нити. Предлагаются размеры до 10/0



Шелк представляет собой нерассасывающийся, стерильный хирургический шовный материал, произведенный из органического белка, называемого фибриноном. Компания DemeTECH покрывает материал Шелк силиконовой оболочкой, чтобы предотвратить его рассасывание, увеличить пластичность и минимизировать воспалительную реакцию в тканях. Предлагаются размеры до 10/0

Предлагаемые типы игл для офтальмохирургии

Микрошпатель



CSU шпатель



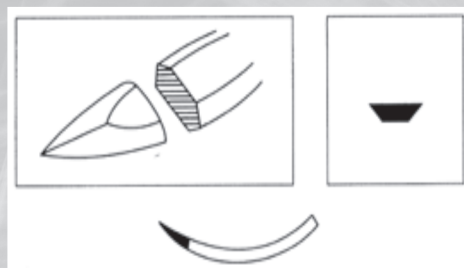
SBR шпатель



Шпатель



Компания DemeTECH Corp. использует высококачественные иглы из нержавеющей стали, что гарантирует исключительную прочность и эластичность шовных материалов. Нержавеющая сталь DemeTECH Corp. – это мартенситный легкообрабатываемый сплав, который обладает высочайшей прочностью и проникающей способностью.



Специалисты отдела медицинского оборудования:

Бубашкина Ольга (029) 7 610 352
Юшко Борис (029) 1 687 160
Ивченко Анна (029) 6 190 278
Осипов Михаил (029) 6 914 314

Адрес и контактные телефоны
НПК «Технологія»:
220007, г. Минск, ул. Левкова, 19.
Тел./факс: (+375 17) 227 19 40,
219 07 45, 219 05 15
E-mail: med@tn.by; www.tn.by



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

ОЦЕНКА СТАТУСА ПИТАНИЯ МОЛОДЫХ МУЖЧИН ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Оценить статус питания молодых мужчин по показателям адаптационных возможностей организма.

Материал и методы. Наблюдали 1966 курсантов Военной академии Республики Беларусь и военнослужащих срочной службы.

В работе использовали соматометрические (измерение массы и длины тела, окружности грудной клетки, индекса массы тела, величины жирового компонента тела, идеальной массы тела, индекса Пинье), асцилометрический (определение частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления), физиометрический (показатели variability сердечного ритма), расчетный (индекс функциональных изменений системы кровообращения, амплитуда моды и индекс напряжения регуляторных систем) и статистический методы обработки информации.

Результаты. Установлено, что адаптационные возможности молодых людей в наибольшей степени связаны с величиной жирового компонента тела, а для оценки статуса питания наиболее целесообразно использовать показатели индекса функциональных изменений системы кровообращения. По показателям адаптационных возможностей организма большинство военнослужащих имели оптимальный статус питания.

Ключевые слова: статус питания, адаптационные возможности организма, курсанты, военнослужащие срочной службы.

В настоящее время под статусом питания понимают состояние здоровья, которое сложилось в результате предшествующего питания (состав и количество пищи), а также условий потребления и генетически детерминированных особенностей метаболизма питательных веществ [1].

Вместе с тем для определения уровня здоровья индивидуума, а также различных групп и популяций населения широкое распространение нашла теория адаптации, согласно которой здоровье оценивается степенью адаптированности всех органов и систем организма к условиям окружающей среды [2—4].

Для оценки адаптационных возможностей рекомендуется использовать ряд показателей, в частности белкового обмена и иммунологической резистентности организма [5, 6], однако в практике массовых обследований населения чаще применяют методы изучения деятельности сердечно-сосудистой системы, которая, по мнению ряда авторов, играет ведущую роль в обеспечении адаптационной деятельности и является индикатором общих приспособительных реакций организма [7].

Для этого используют индекс функциональных изменений (ИФИ) системы кровообращения и следующие показатели variability сердечного ритма: амплитуда моды (АМо) — число кардиоинтервалов, соответствующих значениям моды (Мо), в процентах к объему выборки; вариационный размах (ВР) — степень выраженности значений кардиоинтервалов в исследуемом динамическом ряду, вычисляемая по разнице максимального и минимального кардиоинтервала; индекс напряжения регуляторных систем (ИН), равный отношению АМо к двойному произведению Мо (наиболее часто встречающегося в данном динамическом ряду значения кардиоинтервала) и ВР [7—10].

Вместе с тем связь между адаптационными возможностями организма и характером питания, а также их состояние при различных уровнях статуса питания изучены недостаточно.

Целью настоящего исследования была оценка статуса питания молодых мужчин по показателям адаптационных возможностей организма.

Предстояло:

- 1) установить связь между статусом питания и адаптационными возможностями организма;
- 2) определить показатели, которые могут быть использованы для оценки состояния здоровья молодых людей в связи с характером питания (должны быть представительными, простыми в определении, давать однозначную оценку изучаемого параметра и выявлять его изменения);
- 3) установить критерии статуса питания по показателям адаптационных возможностей организма.

Наиболее оптимально проводить данные исследования среди курсантов высших учебных заведений и военнослужащих срочной службы, так как условия жизнедеятельности внутри данных групп являются однотипными, а питание организовано по единой продовольственной программе.

Материал и методы

В исследование включено 302 курсанта 1—5-го курсов Военной академии Республики Беларусь и 1664 военнослужащих срочной службы.

Наибольшую численность составили молодые люди в возрасте 17—20 лет (67,76%), из них 17 лет исполнилось 3,15% обследованных, 18 лет — 19,53%, 19 лет — 21,67%, 20 лет — 23,41%; в два раза меньше было число юношей постарше (32,24%): 21 год — 13,78%, 22 года — 8,44%, 23 года — 6,66%, 24 года — 2,44% и 25 лет — 0,92%.

На основании того, что в наибольшей степени характер питания влияет на структуру тела [5, 6], использовали следующие соматометрические показатели: масса тела (МТ), индекс массы тела (ИМТ), индекс Пинье (ИП), величина жирового компонента тела (ЖКТ).

Измерение МТ обследованных осуществляли с помощью напольных медицинских весов, точность измерения составляла 0,2 кг. Взвешивали утром натощак, без одежды, после освобождения мочевого пузыря и кишечника. Для измерения роста (Р) использовали ростомер, точность измерения — 0,1 см. Величину МТ сопоставляли с идеальными значениями, рассчитываемыми в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации нутрициологов [11, 12] по формуле:

$$MT = P, \text{ см} - 100 - (P, \text{ см} - 152) \cdot 0,2. \quad (1)$$

ИМТ рассчитывали по следующей формуле [13]:

$$ИМТ = MT, \text{ кг} : P, \text{ м}^2. \quad (2)$$

Окружность грудной клетки (ОГК) определяли общепринятым способом с помощью сантиметровой ленты.

На основании данных Р, МТ и ОГК рассчитывали индекс Пинье [14]:

$$ИП = P, \text{ см} - (MT, \text{ кг} + ОГК, \text{ см}). \quad (3)$$

Для определения величины жирового компонента тела измеряли кожно-жировые складки (КЖС) в четырех точках, расположенных на правой половине тела: на уровне средней трети плеча над бицепсом и трицепсом, под углом лопатки и в паховой области на расстоянии 2—3 см выше пупартовой связки с помощью калипера, обеспечивающего стандартное постоянное давление 10 г/мм², с точностью 0,1 мм и последующий расчет по формуле [15]:

$$ЖКТ = 495 : C - M \cdot \lg(\sum КЖС) - 450, \quad (4)$$

где ЖКТ — жировой компонент тела в %;

С и М — эмпирические коэффициенты для расчета удельного веса тела у людей 17—19 лет, равные 1,162 и 0,0630, для обследуемых старше 20 лет — 1,1631 и 0,0632;

$\sum КЖС$ — сумма толщины кожно-жировых складок, измеренных в 4 точках, мм.

Для определения частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) в состоянии покоя использовали полуавтоматический электронный тонометр AND UA-703 (Япония), в основе работы которого лежит асцилометрический метод.

Заявленная производителем погрешность измерения артериального давления в диапазоне 40—150 мм рт. ст. составляет менее 3 мм рт. ст., 150—280 мм рт. ст. — менее 2%, ЧСС — менее 5%.

ИФИ системы кровообращения рассчитывали по формуле [7]:

$$ИФИ = 0,011ЧСС, \text{ уд./мин} + 0,014САД, \text{ мм рт. ст.} + 0,008ДАД, \text{ мм рт. ст.} + 0,009MT, \text{ кг} - 0,009P, \text{ см} + 0,014KB, \text{ лет} - 0,27, \quad (5)$$

где ИФИ — индекс функциональных изменений, усл. ед.; KB — календарный возраст, полных лет.

Показатели сердечного ритма (ИН, АМо и ВР) определяли при помощи экспресс-анализатора частоты пульса «Олимп» («Медиор», Республика Беларусь), сертификат РБ № 2444 от 31.07.2003 г.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (Stat. Soft Inc., США) [16]. Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения проверяли при помощи критерия Шапиро—Уилка. Для оценки степени зависимости сравниваемых величин, характеризующихся непараметрическим распределением, использовали метод ранговой корреляции Спирмена (с), а показателей с параметрическим распределением — метод анализа корреляций по Пирсону. Для сравнения относительных показателей применяли χ^2 -критерий (V-square), χ^2 -критерий с поправкой Йетса на непрерывность — при использовании абсолютных частот менее 10 (Yates corrected Chi-square) [16, 17].

Все статистические тесты проведены для двустороннего уровня значимости. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования для установления связи между показателями структуры тела и адаптационных возможностей организма (302 курсанта) был проведен корреляционный анализ, в результате которого установлено (табл. 1), что показатели ИФИ в наибольшей степени связаны с величиной жировой составляющей МТ ($r=0,35$, $P<0,001$), в равной мере с ИМТ и МТ ($r=0,26$, $P<0,001$) и несколько слабее с ИП ($r=-0,22$, $P>0,001$).

Показатели вариабельности сердечного ритма не зависели от показателей ЖКТ.

Значения ИН имели слабую прямую достоверную связь с ИМТ, МТ ($r=0,13$, $P<0,05$) и обратную с ИП ($r=-0,13$, $P>0,05$).

Таблица 1

Оценка корреляционной связи между показателями структуры тела и адаптационных резервов организма

Показатель		ИМТ, кг/м ²	ИП, усл. ед.	МТ, % от идеальной	ЖКТ, %
ИФИ, усл. ед.	r	0,26	-0,22	0,26	0,35
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ИН, усл. ед.	r	0,13	-0,15	0,13	0,04
	P	<0,05	<0,01	<0,05	>0,05
АМо, %	r	0,12	-0,12	0,12	-0,03
	P	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
ВР, с	r	-0,18	0,18	-0,18	-0,10
	P	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05

Величины АМо и ВР в равной мере зависели от ИМТ, МТ ($r=0,12$, $P<0,05$ и $r=-0,18$, $P<0,01$).

Аналогичные по силе, но противоположные по направлению связи установлены и с ИП.

На основании этого исследования ИФИ оценивали у 1664 военнослужащих срочной службы с различной величиной ЖКТ. В результате установлена сильная корреляционная связь по типу функциональной между ИФИ системы кровообращения и данным показателем структуры тела ($r=0,99$, $P<0,001$).

Далее с помощью регрессионного анализа была определена зависимость ИФИ системы кровообращения от величины ЖКТ:

$$\text{ИФИ} = 1,4 + 0,05 \text{ ЖКТ, \%} \quad (6)$$

Таким образом, был разработан способ оценки статуса питания у молодых мужчин по величине ИФИ системы кровообращения, определяемого путем калиперометрического измерения толщины КЖС в четырех точках на правой половине тела (над бицепсом, трицепсом, под углом лопатки и в паховой области), с использованием формулы:

$$\text{ИФИ} = 24,75: [C - M \cdot \lg(\Sigma \text{КЖС})] - 21,1, \quad (7)$$

где 24,75 и 21,1 — коэффициенты регрессии.

Путем расчетов пределов колебаний значений ИФИ (табл. 2) для молодых людей в возрасте 17—25 лет с различным содержанием жира в теле были уточнены критерии уровней адаптации:

- менее 2,25 усл. ед. — организм обладает удовлетворительной адаптацией;
- 2,25—2,66 усл. ед. — напряжение механизмов адаптации;
- 2,67—3,00 усл. ед. — неудовлетворительная адаптация;
- 3,01 усл. ед. и более — срыв адаптации.

Было установлено, что 81,7% военнослужащих имели удовлетворительное состояние адаптации, 17,1% — напряжение механизмов адаптации и 1,2% — неудовлетворительную адаптацию.

С целью определения чувствительности ИФИ к изменяющимся факторам внешней среды было проведено повторное исследование адаптационных возможностей молодых людей в искусственно созданных стрессогенных условиях:

- первые дни после поступления в вуз и прибытия из каникулярного отпуска;
- незнакомый исследовательский персонал;

— измерение показателей гемодинамики в рамках комплексного изучения состояния здоровья.

Полученные данные свидетельствовали о достоверной отрицательной динамике показателей адаптации по величине ИФИ в сравнении с результатами предыдущего исследования.

Удовлетворительное состояние адаптации было отмечено лишь у 123 (40,73%) обследованных ($\chi^2=38,99$, $P<0,001$), напряжение механизмов адаптации — у 131 (43,38%) ($\chi^2=60,05$, $P<0,001$), неудовлетворительная адаптация — у 40 (13,25%) ($\chi^2=109,23$, $P<0,001$) и срыв адаптации — у 8 (2,64%) молодых людей ($\chi^2=36,96$, $P<0,001$).

Если сравнить полученные результаты с данными литературы, то обнаруживаются некоторые противоречия.

По данным М. П. Захарченко и соавт., среди практически здоровых лиц 37,9% обследованных имеют напряжение механизмов адаптации, 25,8% — неудовлетворительную адаптацию, а 8,9% — срыв адаптации [18].

В. П. Казначеев и соавт. приводят сведения о том, что среди обследованного мужского населения 18—25 лет удовлетворительная адаптация определялась в 75,5% случаев, напряжение механизмов адаптации — в 10,5%, неудовлетворительная адаптация — в 7% и срыв адаптации — также в 7% [4].

Следовательно, по результатам проведенного исследования можно утверждать, что адаптационные возможности молодых людей в наибольшей степени связаны с величиной ЖКТ, а для оценки статуса питания целесообразно применять ИФИ.

Используя установленные критерии оценки статуса питания по величине ЖКТ и выведенное уравнение регрессии, были определены критерии оценки различных уровней статуса питания по величине ИФИ [19].

Так, значения менее 1,85 усл. ед. предложено считать показателями недостаточного статуса питания, 1,85—1,99 усл. ед. — пониженного, 2,00—2,30 усл. ед. — оптимального, 2,31—2,45 усл. ед. — повышенного и более 2,45 усл. ед. — избыточного.

При проведении оценки статуса питания по величине ИФИ установлено, что недостаточный статус питания имели 6,01% (100) обследованных, пониженный — 17,79% (296), оптимальный — 62,01% (1032), повышенный — 10,70% (178) и избыточный — 3,49% (58).

Таблица 2

Пределы колебаний значений ИФИ (усл. ед.) для молодых людей 17—25 лет с различной структурой тела

ЖКТ, %	Удовлетворительная адаптация	Напряжение адаптации	Неудовлетворительная адаптация	Срыв адаптации
Менее 9	1,70—1,85	1,86—2,19	2,20—2,47	2,48 и более
9—12	1,86—2,00	2,01—2,38	2,39—2,69	2,70 и более
12—18	2,01—2,30	2,31—2,73	2,74—3,06	3,09 и более
18—21	2,31—2,45	2,46—2,91	2,92—3,29	3,30 и более
Более 21	2,46—2,60	2,61—3,09	3,10—3,49	3,50 и более
В с е г о ...	2,00—2,24	2,25—2,66	2,67—3,00	3,01 и более

Выводы

1. Адаптационные возможности молодых людей в наибольшей степени связаны с величиной жирового компонента тела.

2. Для оценки статуса питания целесообразно использовать показатели индекса функциональных изменений системы кровообращения.

3. Критериями недостаточного статуса питания являются значения ИФИ менее 1,85 усл. ед., 1,85—1,99 усл. ед. — пониженного, 2,00—2,30 усл. ед. — оптимального, 2,31—2,45 усл. ед. — повышенного и более 2,45 усл. ед. — избыточного.

4. Большинство военнослужащих в обычных условиях жизнедеятельности имели оптимальный статус питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бацукова Н. Л., Борисова Т. С. Гигиеническая оценка статуса питания: Учеб.-методич. пособие.— Минск, 2005.
2. Агаджанян И. А. // Физиологические проблемы адаптации.—Тарту, 1984.— С. 3—13.
3. Баевский Р. М. //Здравоохран. Российской Федерации.— 1987.— № 8.— С. 6—10.
4. Казначеев В. П. Адаптация человека в различных климатогеографических и производственных условиях: Тез. докл. III Всесоюз. конф.— Ашхабад, 1981.— Т. 1.— С. 5—7.
5. Общая и военная гигиена: Учебник / Под ред. Б. И. Жолуца.— СПб., 1997.
6. Кошелев Н. Ф. Гигиена питания войск.— СПб., 1993.— Ч. 2.
7. Баевский Р. М., Береснева А. П., Палеев Р. Н. / Экспресс-информация.— М., 1987.
8. Баевский Р. М. Оценка функционального состояния организма на основе математического анализа сердечного ритма: Методич. рекомендации.— Владивосток, 1988.
9. Дорошевич В. И. // Здоровье и окружающая среда: Сб. науч. тр.— Минск, 2009.— Вып. 14.— С. 80—86.
10. Сарычев С. А. // Экология человека.— 2006.— № 8.— С. 62—64.

11. Суджаева Е. Г. // Здравоохранение.— 2005.— № 12.— С. 9—13.
12. Громыко В. Н. // Мед. журн.— 2008.—№ 2.— С. 4—7.
13. Потребности в энергии и белке: Доклад объединенного консультативного совещания экспертов ФАО УООН / ВОЗ.— Женева, 1987.
14. Никитюк Б. А., Чтецов В. П. Морфология человека.— М., 1983.
15. Durnin J. V., Womersley J. // Brit. J. Nutr.— 1974.— Vol. 32, № 2.— P. 77—97.
16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.— М., 2002.
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика.— М., 1998.
18. Захарченко М. П. // Гигиена и санитария.— 2001.— № 5.— С. 27—31.
19. Дорошевич В. И. Статус питания и здоровье военнослужащих.— Минск, 2004.

Поступила 29.11.10.

ASSESSMENT OF YOUNG PEOPLE NUTRITION STATUS BY BODY ADAPTATION CAPABILITIES INDEXES

D. I. Shirko, V. I. Doroshevich, V. V. Ignatyev

Objective. To assess the young people nutrition status by the body adaptation capabilities indexes.

Materials and methods. Nineteen hundred and sixty six cadets of the Military Academy of the Republic of Belarus and soldiers of compulsory military service were observed. While observing the somatometric (the body mass and length, thorax, body mass index, body fat component, body ideal mass, Pinier index measurements), ascilometric (heart rate, systolic and diastolic blood pressure determinations), physiometric (heart rhythm variability values), calculated (index of blood circulation functional changes, mode amplitude, and index of the regulatory systems tension) as well as statistical methods and methods for processing information were used.

Results. It was determined that the young people adaptation capabilities were associated mostly with the body fat component whereas the nutrition status was more expedient to assess by the index of the blood circulation system functional changes. The adaptation capabilities of most military men evidenced about the nutrition optimal status.

Key words: cadets, soldiers of compulsory military service, body adaptation capabilities, nutrition status.

Медицинская литература России

- Гарднер Д., Шобэк Д. **Базисная и клиническая эндокринология:** Кн. 1.— М., 2010.
- Гастроэнтерология** / Под ред. И. Н. Денисова.— М., 2010.
- Горохова С. Г. **Диагноз при сердечно-сосудистых заболеваниях: Формулировка, классификация: Практик. руководство: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.
- Гребнев А. Л., Шептулин А. А. **Непосредственное исследование больного: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.
- Губергриц Н. Б. **Хроническая абдоминальная боль.**— М., 2010.
- Гуровец Г. В. **Детская невропатология: Естественнонаучные основы специальной дошкольной психологии и педагогики.**— М., 2010.
- Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И. **Неврология и нейрохирургия:** В 2т.: Т. 2: Нейрохирургия.— М., 2010.
- Деменции: Руководство для врачей** / Н. Н. Яхно и др.— М., 2010.
- Детская терапевтическая стоматология** / Под ред. Л. П. Кисельниковой.— М., 2010.
- Диагностика смерти мозга** / Под ред. И. Д. Стулина.— М., 2010.
- Избранные лекции по общественному здоровью и здравоохранению: Учеб. пособие для вузов** / Под ред. В. З. Кучеренко.— М., 2010.

Утилизация и обеззараживание медицинских отходов NEWSTER

Зачастую с медицинскими отходами в окружающую среду поступают токсичные химические вещества, различные бактерии и вирусы, в дальнейшем они распространяются в воздушной, водной среде и почве и оказывают крайне негативное влияние на экологическую ситуацию в целом.

Кроме того, обращение с медицинскими отходами связано с возникновением таких рисков, как риск инфекционного заражения при контакте с инфицированным материалом, риск физического поражения кожных покровов и слизистых оболочек, риск заражения водных источников через неочищенные сточные воды, сбрасываемые медицинскими учреждениями.

В Республике Беларусь организация обращения и утилизации медицинских отходов регламентируется:

- санитарными нормами и правилами 2.1.7.14-20-2005 «Правила обращения с медицинскими отходами», согласно которым медицинские отходы групп Б, В, Г подлежат обязательной специальной обработке;
- санитарными правилами и нормами 2.1.2.12-33-2005 «Гигиенические требования к охране поверхностных вод от загрязнения», согласно которым сточные воды, содержащие возбудителей инфекционных заболеваний бактериальной, вирусной и паразитарной природы, могут сбрасываться в водные объекты только после соответствующей очистки и обеззараживания.

Для решения проблемы утилизации твердых медицинских отходов и обеззараживания сточных вод медицинских учреждений **ЗАО «ДиАрКласс»** предлагает использование современных установок компании **«Ньюстер»** (Италия), являющейся одним из мировых лидеров по производству данного оборудования.

Утилизатор медицинских отходов «Newster-10», «Newster-5»

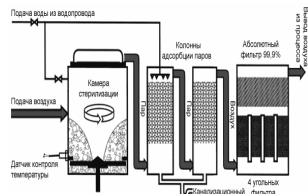
предназначен для переработки и дезинфекции твердых медицинских отходов, содержащих жидкости, возможно загрязненных патогенными микроорганизмами (шприцы, иглы, одноразовые скальпели, зонды, фильтры, катетеры, перевязочные материалы, флаконы, коробки из пластика и стекла и т.д.). В основе метода переработки медицинских отходов в утилизаторе «Newster» — термическое обеззараживание в закрытой камере без парогенератора (отсутствуют побочные выбросы, загрязняющие окружающую среду).



В результате переработки медицинские отходы превращаются в однородную сухую гранулированную массу общим объемом 75% и весом 25-40% от исходных значений, становятся безопасными и далее могут утилизироваться как бытовые отходы.

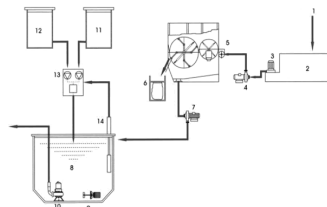
Технология не имеет сопутствующих опасных отходов или выбросов, загрязняющих воздух, воду или землю, а значит является экологически безопасной.

Утилизатор, занимая небольшую площадь помещения, может быть установлен в любом ЛПУ. За один рабочий цикл, длительностью 30 минут, «Newster-10» перерабатывает 15-20 кг отходов, что соответствует общей производительности переработки отходов — 30-40 кг/час; «Newster-5» — 15-30 кг/час. При минимальных экономических затратах данные установки способны обслуживать ЛПУ с большим коечным фондом и обеспечивать максимальный практический эффект.



Установка для очистки сточных вод «Newster SWT»

(Safe Water Treatment) предназначена для удаления микроорганизмов, которые могут присутствовать в сточных водах, производимых медицинскими учреждениями, в частности инфекционными отделениями.



Первоначально сточные воды проходят предварительную — механическую очистку, которая позволяет утилизировать твердый материал, попавший в систему канализации

(например, марлю, бумагу, пластик, резину, иглы и шприцы и др.), а затем окончательную очистку — дезинфекцию сточных вод с помощью химических соединений. Обеззараженные жидкие отходы попадают в общую систему канализации. Твердые частицы высушиваются и помещаются в пластиковые контейнеры, пригодные для дальнейшей переработки.

Установка работает в автоматическом режиме и не требует контроля со стороны персонала. Проверка аппарата оператором проводится только по необходимости.



Сам процесс дезинфекции абсолютно безопасен как для обслуживающего персонала, так и для окружающей среды.

Компания **«Ньюстер»** имеет сертификацию UNI EN ISO 9001:2000, а производимое оборудование соответствует существующему законодательству и санитарно-гигиеническим нормам Европейского союза и Республики Беларусь.

Установки «Newster» используются в 17 странах Европы, Азии и Африки (более 300 установок). На территории Республики Беларусь они успешно функционируют в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии» (установка «Newster-10») и ГУ «432-й ордена Красной Звезды Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных сил РБ» (установки Newster 10, Newster SWT).

ЗАО «ДиАрКласс» предлагает повышение эффективности обращения с медицинскими отходами и снижение их негативного воздействия на окружающую среду путем предоставления качественных и высокотехнологичных инженеринговых услуг, отвечающих требованиям заказчиков и общества в целом.

Высококвалифицированный персонал и большой опыт в сфере инженеринговых услуг дают возможность нашей компании своевременно выполнять полный комплекс работ «под ключ»: разработку проектно-сметной документации, авторский надзор, поставку или сопровождение поставки технологического оборудования, проведение шеф-монтажа, монтажа и пусконаладочных работ, получение заключений соответствующих государственных экспертиз, гарантийный и постгарантийный сервис. Тесное взаимодействие с нашими зарубежными партнерами обеспечивает оперативное внедрение новейших разработок.

ЗАО «ДиАрКласс»

220035 г. Минск, ул. Тимирязева, 9, Литер Ж 8/к, 6 этаж, оф. 601,
тел./факс 200 04 32, www.diarklass.by, e-mail: diarklass@diarklass.by



Т. В. МОХОРТ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ И ВАЗОПРОТЕКТИВНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕНИИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Белорусский государственный медицинский университет

Проблема профилактики и лечения сосудистых осложнений сахарного диабета не теряет своей актуальности, поскольку высокий риск их развития остается даже при долгосрочной компенсации заболевания. В статье рассматривается возможность ведения пациентов с осложненным сахарным диабетом при назначении препаратов, действующих на уровне регуляции сосудистых и внутрисосудистых механизмов. Изложены особенности патогенеза развития диабетических осложнений и приведены результаты клинических исследований, что позволяет рекомендовать изложенные подходы в лечебную практику.

Ключевые слова: сосудистые осложнения, сахарный диабет, сулодексид.

Высокие риски развития микро- и макрососудистых осложнений при сахарном диабете (СД) сохраняются, несмотря на оптимизацию методов гипогликемизирующей терапии [10, 36, 39]. При этом СД 1-го и 2-го типа характеризуется незначительными различиями в общем спектре сосудистых осложнений: общепринято, что для СД 2-го типа характерны макроангиопатии, но это не исключает развития макроангиопатических осложнений при СД 1-го типа, особенно если заболевание длится более 20 лет и у человека избыточная масса тела. В настоящее время доказано существование метаболической, точнее, гликемической памяти [17, 18]. Это понятие базируется на доказательстве фактов негативного влияния предшествующего неадекватного гликемического контроля на конечные исходы (слепота, ампутация, почечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт). Поскольку доказано позитивное влияние метаболического контроля, непреложной рекомендацией является необходимость поддержания длительной и строгой компенсации сахарного диабета [26, 36, 39].

Метаболические нарушения, приводящие к клеточным повреждениям и развитию ангио- и нейропатий, характеризуются системностью и включают:

- неферментное и ферментное гликирование белков с продукцией конечных продуктов гликозилирования;
- повышение внутриклеточной осмолярности (полиоловый шунт);
- нарушение деятельности K^+/Na^+ -насоса;
- активацию окислительного стресса;
- активацию протеинкиназы C;

- активацию продукции факторов роста;
- активацию немикробного воспаления;
- дислипидемию;
- аутоиммунные механизмы;
- экспрессию PPAR в сосудах и др. механизмы [6].

Кроме того, клинические проявления атеротромбоза как финальной стадии развития атеросклеротического процесса являются непосредственной причиной смерти 80% больных СД, из них 3/4 — связаны с различными проявлениями поражения коронарных и мозговых сосудов [42]. Развитие облитерирующего поражения сосудов нижних конечностей, первым симптомом которого зачастую является перемежающаяся хромота, также может приводить к ограничению продолжительности жизни, высокому риску ампутаций и возникновению гангрены [15, 42].

Очевидно, что полифакторность патогенетических особенностей развития ангиопатий определяет различные терапевтические подходы к профилактике и лечению сосудистых осложнений. Важное место в патогенезе сосудистых осложнений отводится дисфункции эндотелия и нарушениям системы гемостаза, в частности нарушениям агрегационных свойств тромбоцитов и гиперкоагуляционным изменениям различных факторов свертывания крови и антитромбина III [1, 24].

Согласно действующим рекомендациям по ведению больных с СД и предиабетом с позиций снижения кардиоваскулярного риска ESC/EASD (European Society of Cardiology, European Association for Study of Diabetes) определено, что антитромбоцитарные препараты (рис. 1) должны назначаться при макрососудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь мозга, облитерирующая болезнь периферических артерий конечностей) [26]. При этом препаратом первого выбора называется ацетилсалициловая кислота, но отмечается предпочтительность комбинированного использования с антагонистами рецептора АДФ (клопидогрель) или блокаторами гликопротеина IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан). В повседневной практике препаратом первого выбора остается ацетилсалициловая кислота, которая должна использоваться в дозе от 75—150 мг/сут до 300 мг/сут [13, 30]. Длительный прием препарата зачастую лимитирован переносимостью, что инициировало разработку оптимизированных лекарственных средств (кишечно-растворимые, комбинированные формы, содержащие гидроокись магния и др.).

Альтернативным и аддитивным методом антитромбоцитарной терапии при СД является использование антагонистов рецептора АДФ (клопидогрель, тиклопидин). Использование тиклопидина ограничено высокой частотой развития тромбоцитопении, поэтому альтернативным препаратом в большинстве случаев является клопидогрель, который хорошо переносится. Случаи

- **Ингибитор тромбосана A_2**
— ацетилсалициловая кислота
- **Ингибитор фосфодиэстеразы**
— дипиридамол
- **Блокаторы гликопротеина IIb/IIIa**
— парентеральные: абциксимаб, эптифибатид, тирофибан
- **Антагонисты рецептора АДФ**
— клопидогрель
— тиклопидин



Рис. 1. Комбинация использования антитромбоцитарных препаратов [26]

возникновения тромбоцитопенической пурпуры при использовании клопидогреля редки — риск составляет 4 случая на 1 млн пациентов, что не требует рутинного проведения гематологического мониторинга. Клопидогрель не оказывает повреждающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что снижает риск гастроинтестинальных кровотечений [16].

Результаты мета-анализа 9 исследований, включающих наблюдение за 4961 больным СД, свидетельствуют, что антиагреганты снижают риск осложнений всего на 7% (25% — в общей группе наблюдения). Судя по заключению исследователей Antithrombotic Trialists' Collaboration, определено, что назначение антитромбоцитарной терапии не увеличивает риск развития геморрагий в стекловидное тело и сетчатку у больных СД, но доказательств позитивного влияния на развитие специфических сосудистых «поздних» осложнений СД для препаратов этой группы выявлено не было [13]. Для пациентов с СД, требующих пожизненной терапии и использования не только гипогликемизирующих препаратов, но и средств гипотензивного, гиполипидемического, антитромбоцитарного действия, оптимальным является выбор препарата комплексного влияния, способного оказывать не только лечебный эффект по устранению выявленного синдрома или симптома, но и влияние на микрососудистый прогноз.

В то же время не существует доказательной базы, подтверждающей эффективность антитромбоцитарных препаратов в профилактике и лечении микрососудистых осложнений СД (ретинопатии, нефропатии) и нейропатии. Поскольку в основе патогенеза диабетической микроангиопатии ключевую роль играет гиперкоа-

гуляционный синдром, обосновано использование в комплексной терапии лекарственных средств, воздействующих на компоненты системы свертывания.

В течение многих лет известен препарат «Сулодексид» (Вессел Дуэ Ф), который оказывает антитромботическое, профибринолитическое, антикоагулянтное и вазопротективное действие на уровне макро- и микрососудов [19, 22]. Сулодексид является натуральным продуктом, выделенным из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи, и представляет собой смесь двух гликозаминогликанов из быстротекущей средненизкомолекулярной гепариноподобной фракции (рис. 2), которая имеет сродство к антитромбину III (АТ III) — физиологическому антикоагулянту (80%) и дерматановой фракции, имеющей сродство к кофактору гепарина II (КГ II) — второму ингибитору тромбина (20%). В результате сулодексид обеспечивает:

- антитромботическое действие (за счет подавления факторов Ха, IIa, усиления синтеза и секреции простагландина (простагландин I₂), снижения уровня фибриногена и уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов);
- профибринолитическое действие (за счет повышения уровня тканевого активатора плазминогена и снижения ингибитора тканевого активатора плазминогена);
- вазопротективное действие (определяется повышением отрицательного заряда эндотелиальных клеток и их резистентностью к повреждающему действию многих веществ: экзо- и эндотоксинов, иммунных комплексов, холестерина липопротеинов низкой плотности, лейкоцитарных протеаз (эластаза и др.), цитокинов с последующим доказанным снижением пролиферации гладкомышечных клеток) [12, 23, 32, 33].

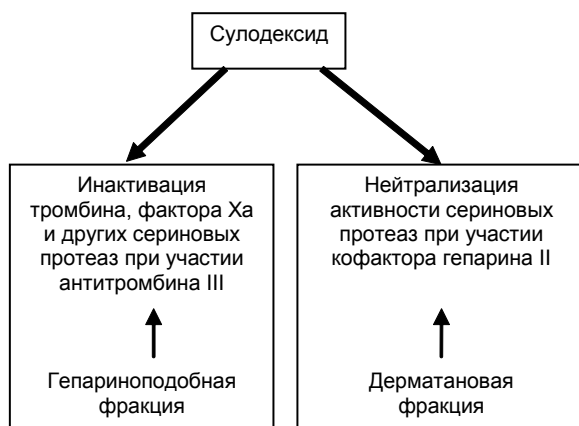


Рис. 2. Двойной механизм антитромботического действия сулодексид

Стимуляция выработки простаглицина при использовании сулодексид сопровождается снижением адгезии не только тромбоцитов, но и лейкоцитов к интима сосудов за счет повышения отрицательного заряда эндотелия [12]. Кроме того, сулодексид увеличивает содержание и активность липопротеинлипазы, благодаря чему снижается уровень холестерина и триглицеридов.

Гликозаминогликаны представляют собой неразветвленные полисахаридные цепи, построенные из повторяющихся дисахаридных единиц, входят в состав межклеточного вещества соединительной ткани, содержатся в костях, синовиальной жидкости, стекловидном теле и роговице глаза. Вместе с волокнами коллагена и эластина гликозаминогликаны в составе протеогликанов образуют соединительнотканый матрикс (основное вещество), поэтому сулодексид способен вызывать уплотнение базальной мембраны капилляров и снижение ее проницаемости. Один из представителей гликозаминогликанов — гепарин, обладающий противосвертывающей активностью, находится в межклеточном веществе ткани печени, легких, сердца, стенках артерий. Гликозаминогликаны в составе протеогликанов покрывают поверхность клеток, играют важную роль в ионном обмене, иммунных реакциях, дифференцировке тканей, что определяет их потенциальное влияние на состояние как базальной мембраны, так и эндотелия.

В настоящее время доказано, что сулодексид способен ослаблять синтез TGF- β (фактор роста тканей), индуцированный протеинкиназой C, активация которой происходит в результате гипергликемии. Этот механизм обуславливает антипролиферативное действие сулодексид на гладкомышечные клетки сосудов [33].

Кроме того, сулодексид является хорошим ингибитором гепараназы-1, активирующейся в условиях гипергликемии и являющейся одним из ферментов, обеспечивающих деструкцию гепарансульфата, в том числе на поверхности эндотелия. При этом изменение свойств базальной мембраны характеризуется не

только замещением отрицательно заряженных частиц на поверхности эндотелия, но и изменением свойств базальной мембраны с ограничением зоны склероза и снижением ее проницаемости.

Одним из первых изученных свойств сулодексид является его антилипидемическое действие, которое оценивалось по снижению уровня липидов под действием липопротеинлипазы. Именно этот механизм положен в основу определения активности и дозировки препарата, которая оценивается в липопротеинлипазных единицах (ЛЕ).

До 90% сулодексид абсорбируется на эндотелии, при этом концентрация препарата на эндотелии превышает его содержание в других тканях в 20—30 раз. Метаболизируется в печени и почках, через 2 ч после введения экскреция составляет 50%, а через 48 ч — 67% [29].

Диабетическая нефропатия. Аксиома нефропротекции включает использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов ангиотензина II (БРА), что аргументировано системным гипотензивным эффектом, локальным снижением внутриклубочковой гипертензии и ингибацией негемодинамических эффектов ангиотензина II с уменьшением клеточной пролиферации, гипертрофии, экспансии матрикса и синтеза цитокинов и ростовых факторов, активации макрофагов, их пролиферации и миграции. Тем не менее проблема прогрессии нефропатии остается актуальной, так как более 50% больных с хронической болезнью почек, нуждающихся в почечно-заместительной терапии, представлены группой пациентов с СД.

В патогенезе диабетической нефропатии имеют значение повышение внутриклубочкового давления и активация факторов роста, определяющих процессы пролиферации. ИАПФ и БРА приводят к нормализации внутриклубочкового давления и частично ингибируют ростовые факторы, в частности TGF- β . Дополнительные воздействия на ростовые факторы являются желательными, поэтому сулодексид, оказывающий влияние на протеинкиназу C, рассматривается в качестве дополнительной альтернативы, позволяющей обеспечить снижение степени выраженности альбуминурии. Нефропротективное действие сулодексид доказано в многочисленных клинических исследованиях, крупнейшим из которых является рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование у 223 пациентов с СД 1-го и 2-го типа с микро- и макроальбуминурией DiNAS (Diabetic Nephropathy and Albuminuria Sulodexide) [28]. Через 4 мес приема сулодексид в дозе 200 ЛЕ в сутки отмечено снижение уровня экскреции альбумина на 74% по сравнению с таковым в группе пациентов, принимавших плацебо ($P < 0,0001$), через 8 мес от начала исследования и через 4 мес после окончания лечения — на 62% ($P < 0,0001$). При этом эффект снижения уровня экскреции альбумина наблюдался независимо от типа СД у пациентов, степени альбуминурии (микро-,

макроальбуминурия), приема ИАПФ и, что имеет особое значение, сохранялся после прекращения лечения. В ходе исследования DiNAS было показано, что сулодексид способен снижать альбуминурию без негативного влияния на функцию почек, артериальное давление и другие показатели метаболизма (рис. 3). Известно, что у больных диабетом имеется склонность к гиперкоагуляции, при которой прием антитромботического препарата (сулодексид) может обеспечить дополнительную эффективную поддержку [5, 28]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [9, 11, 31, 43].

Таким образом, сулодексид может быть рекомендован для комплексной терапии диабетической нефропатии в качестве дополнения к ИАПФ и БРА. Нефропротективное действие сулодексида основывается на восстановлении отрицательного заряда базальных мембран клубочков почек; снижении пролиферации гладкомышечных клеток субэндотелия и клеток мезангия; уменьшении продукции внеклеточного матрикса; антитромботических и профибринолитических эффектах; стимуляции липопротеинлипазы [5, 38, 44].

Диабетическая ретинопатия до настоящего времени является одной из доминирующих в мире причин слепоты. Основным патогенетическим процессом при формировании ретинопатии является повышение количества коллагена, накопление волокнистого и гиалинового вещества в базальной мембране и потеря гликозаминогликанов с утолщением базальной мембраны, изменением отрицательного заряда и нарушением проницаемости капилляров. Основные общепринятые методы лечения включают дополнительное применение лазерной фотокоагуляции сетчатки, витрэктомии, склеропластики, которые используются при наличии значимых и необратимых изменений, сопровождающихся снижением зрения. Методика лазерной фотокоагуляции позволяет прекратить постоянное просачивание жидкости из патологически измененных сосудов и инициирует процессы фиброза. Назначают интравитреальные инъекции (гиалуронидаза, глюкокортикостероиды), аналоги соматостатина, антитела сосудистого эндотелиального фак-

тора роста, ингибиторы протеинкиназы С, фибраты (фенофибрат), гепарансульфаты (сулодексид). При этом интравитреальные инъекции, аналоги соматостатина, антитела сосудистого эндотелиального фактора роста используются при угрозе слепоты, а для применения ингибиторов протеинкиназы С нет доказательной базы. Доказано снижение риска прогрессии ретинопатии, при исключении эффектов гипогликемизирующей терапии, только для фенофибрата (исследование FIELD) и сулодексида [40].

Результаты наблюдений по использованию сулодексида подтверждают его эффективность при непролиферативной стадии диабетической ретинопатии. Так, было организовано многоцентровое клиническое исследование, в котором приняли участие 30 пациентов с СД 1-го и 2-го типа с непролиферативной диабетической ретинопатией, в течение 3 нед. По данным флюоресцентной ангиографии и фотографирования глазного дна, зафиксировано достоверное снижение выраженности экссудации, интравитреальных микроангиопатий и геморрагий у 88% пациентов независимо от стабилизации уровня артериального давления и компенсации диабета [37]. Логично предположить, что сулодексид, не обладающий антикоагулянтным эффектом, может быть использован при препролиферативной стадии диабетической ретинопатии, но этот факт требует клинического подтверждения.

Синдром диабетической стопы (СДС) объединяет патологические изменения волокон периферической нервной системы, артерий, капилляров, костных структур стопы, что сопровождается высоким риском развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы [2, 6, 7]. Очевидно, что многоплановые патогенетические нарушения определяют тактику лечения, включающую рекомендации по рациональному уходу за стопами, отказу от курения, дозированной ходьбе, использование пентоксифиллина, α -липоевой кислоты, бенфотиамина, антитромбоцитарных, гиполипидемических и др. препаратов базируется на дифференцированном подходе, определенном преобладанием нейропатических или ишемических проявлений. Тем не менее консервативная терапия не всег-

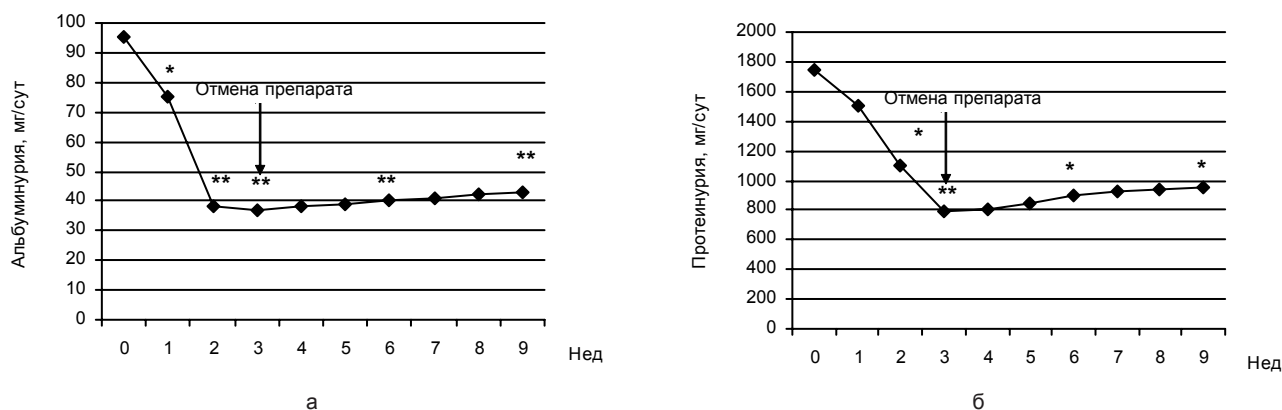


Рис. 3. Динамика микроальбуминурии (а) и протеинурии (б) на фоне лечения сулодексидом [11].
Достоверность различий показателей: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$

да способна замедлить прогрессирование патологического процесса, поэтому возникает необходимость ангиохирургических вмешательств (стентирование, ангиопластика, шунтирование) или хирургических вмешательств с проведением некрэктомии, «малых» или «больших» ампутаций [4].

Механизм действия сулодексида позволяет обосновать рациональность его использования при наличии ишемической формы СДС, так как по антитромботическому эффекту он занимает промежуточное положение между гепаринами, вазопротекторами, антиагрегантами и активаторами фибринолиза, оказывая слабое влияние на все звенья гемостаза и значительно менее выраженные и побочные эффекты (геморрагические) [2, 14]. Именно поэтому основным показанием для назначения сулодексида является окклюзионная болезнь периферических артерий или, как принято в диабетологии, макроангиопатия с поражением периферических сосудов конечностей. Доказательная база использования сулодексида при наличии перемежающейся хромоты свидетельствует о его эффективности при СДС, подтвержденной суррогатными показателями: динамикой клинических показателей, доплерографическими исследованиями, показателями плетизмографии и позитивными изменениями уровня триглицеридов, АпоА-1, холестерина липопротеинов высокой плотности, фибриногена, вязкости плазмы, активности антитромбина III, активатора плазминогена I и др. [2, 7, 15, 19]. Так, в исследовании A. Gaddi и соавт. через 2 нед после начального внутримышечного введения 600 ЛЕ сулодексида отмечается уменьшение интенсивности перемежающейся хромоты — основного клинического симптома, определяющего клинические проявления заболевания до появления трофических изменений [27]. При продолжении терапии в течение 72 дней (500 ЛЕ в сутки) при доплерографии зарегистрировано увеличение скорости магистрального кровотока в артериях стоп и голеней; тенденция к нормализации содержания липидов крови у 61% обследованных; достижение нормокоагуляции у большинства (97,6%) пациентов; значительное улучшение оксигенации тканей пораженной зоны; полная эпителизация язвенных дефектов стоп через 16 нед лечения (68% больных). Аналогичные результаты были получены при использовании сулодексида в комплексном хирургическом лечении (хирургическая обработка гнойно-некротического очага с последующим ранним пластическим закрытием раны) СДС [22]. При этом у всех 15 пациентов исследуемой группы удалось сохранить пораженную конечность (выполняли различные пластические операции).

В исследовании SUAVIS, проведенном S. Coccheria и соавт., применение сулодексида в течение 47 нед в группе из 143 пациентов с СД 2-го типа по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, обеспечивало увеличение безболевого расстояния ходьбы и снижение уровня фибриногена [20]. Авторы наблюдали группу

сравнения с окклюзионной болезнью конечностей без СД и получили аналогичные результаты [21]. Приведенные данные подтверждались другими авторами в исследованиях с различными вариантами дизайна [3, 34, 35, 41].

Точкой приложения сулодексида также являются флеботомии, тромбозы глубоких вен, посттромбофлебитические состояния, антифосфолипидный синдром, которые зачастую осложняют СДС при СД 2-го типа [25].

Таким образом, сулодексид оказывает позитивное влияние на проявления диабетических микроангиопатий, нейропатии и макроангиопатии, сопровождающихся развитием СДС. Полифакторное действие препарата позволяет рекомендовать его включение в комплексную терапию при СД, особенно при развитии нефропатии и СДС с проявлениями окклюзионных поражений периферических артерий [8, 24, 28]. Следует отметить, что препарат хорошо переносится и имеет ограниченный перечень противопоказаний (гиперчувствительность, геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови; I триместр беременности), что имеет принципиальное значение при СД с развитием полиорганных нарушений.

Сулодексид оказывает системное антикоагулянтное действие только при его парентеральном приеме (за счет высокой концентрации). При пероральном приеме концентрация сулодексида в крови увеличивается медленно, не достигая уровня, достаточного для антикоагулянтного действия, но с сохранением антитромботического эффекта.

В последние годы интерес к сулодексиду значительно возрос, что обусловлено патогенетическим обоснованием его использования, полученными в рандомизированных исследованиях результатами и его безопасностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н. В. Микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2006.
2. Анциферов М. Б., Староверова Д. Н. // Рус. мед. журн.— 2003.— Т. 1, № 27.— С. 1503—1506.
3. Бреговский В. Б. Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения.— М., 2000.— С. 65—70.
4. Великий А. В. Особенности патогенеза, клиники и лечения синдрома диабетической стопы при сахарном диабете и гипертонической болезни у лиц старших возрастных групп: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2005.
5. Воронцов А. В., Дедов И. И., Шестакова М. В. и др. // Пробл. эндокринологии.— 1996.— № 3.— С. 14—17.
6. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет.— М., 2003.
7. Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. Синдром диабетической стопы.— М., 1998.
8. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: Методич. рекомендации.— М., 2002.
9. Чугунова Л. А., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В. // Сахарный диабет.— 2003.— Т. 3, № 1.— С. 2—4.
10. Шамхалова М. Ш., Дедов И. И., Шестакова М. В. и др. // Клинич. фармакология и терапия.— 1998.— № 2.— С. 82—83.

11. Шестакова М. В., Чугунова Л. А., Воронцов А. В., Дедов И. И. // *Терапевт. арх.*— 1997.— № 6.— С. 34—37.
12. Adiguzel C., Iqbal O., Hoppensteadt D., et al. // *Hemostasis.*— 2009.— Vol. 15, № 5.— P. 501—511.
13. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration // *Lancet.*— 2009.— Vol. 373.— P. 1849—1860.
14. Bonatumi P., Sarcina A., Bonadeo P., Maddinelli L. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*— 1986.— Vol. VI.— P. 123—129.
15. Bounameaux H. // *Eur. Heart J.*— 2002.— Vol. 23, № 13.— P. 1002—1004.
16. CAPRIE Steering Committee // *Lancet.*— 1996.— Vol. 348.— P. 1329—1339.
17. Ceriello A., Esposito K., Ichnat M., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2009.— Vol. 94.— P. 2751—2756.
18. Ceriello A., Ichnat M. A., Thorpe J. E. // *Ibid.* — P. 410—415.
19. Ceriello A., Quatraro A., Marclii E. et al. // *Diabet. Metab.*— 1993.— Vol. 19.— P. 225—229.
20. Coccheria S., Scodotto G., Agnelli G., et al. // *Thromb. Haemost.*— 2002.— Vol. 87.— P. 494—952.
21. Coccheria S., Scodotto G., Agnelli G., et al. // *Eur. Heart J.*— 2002.— Vol. 23, № 13.— P. 1057—1065.
22. Corsi C., Bocci L., Cipriani C., et al. // *J. Int. Med. Res.*— 1985.— Vol. 13.— P. 40—47.
23. Cosmi B., Cini M., Legnani C., et al. // *Thromb. Res.*— 2003.— Vol. 109, № 5—6.— P. 333—339.
24. Dobesh P. P., Kim K., Stacy Z. // *J. Pharm. Prac.*— 2004.— Vol. 17, № 5.— P. 370—384.
25. Errichi B. M., Cesarone M. R., Belcaro G., et al. // *Angiology.*— 2004.— Vol. 55, № 3.— P. 243—249.
26. ESC/EASD Guidelines on Diabetes, Prediabetes and Cardiovascular Disease: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association For Study Diabetes // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28, № 1.— P. 88—136.
27. Gaddi A., Galetti C., Illuminati B., Nascetti S. // *J. Int. Med. Res.*— 1996.— Vol. 24, № 5.— P. 389—406.
28. Gambaro G., Kinalska I., Oksa A., et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2002.— Vol. 13, № 6.— P. 1615—1625.
29. Harenberg J. // *Med. Res. Rev.*— 1998.— Vol. 18, № 1.— P. 1—20.
30. Haynes R., Bowman L., Armitage J. // <http://www.bmj.com>.
31. Heerspink H. L., Greene T., Lewis J. B., et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2008.— Vol. 23, № 6.— P. 1946—1954.
32. Lauver D. A., Lucchesi B. R. // *Cardiovasc. Drug Rev.*— 2006.— Vol. 24, № 3—4.— P. 214—226.
33. Ofosu F. A. // *Semin. Thromb. Hemost.*—1998.— Vol. 24, № 2.— P. 127—138.
34. Parodi F. A. Cataldi L. // *Abstr. Gerontol. Conf. XXXIII.* — Giorn, 1985.— P. 237— 242.
35. Piva I., Lora L., Basso A., Erie G. // *Giorn. Clin. Med.*— 1985.— Vol. 66.— P. 37—45.
36. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B., et al. // *Clin. Diabet.*— 2009.— Vol. 27.— P. 4—16.
37. Rubbi F., Caramazza R., Boccia S., et al // *Minerva Cardioangica.*— 2000.— Vol. 48 (Suppl. 1).— P. 81—82.
38. Sulikowska B., Olejniczak H., Muszynska M., et al. // *Am. J. Nephrol.*— 2006.— Vol. 26, № 6.— P. 621—628.
39. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol. 329.— P. 977—986.
40. The FIELD study investigators // *Lancet.*— 2005.— Vol. 366.— P. 1849—1861.
41. Utratova J., Mayer J., Elbi L., et al. // *Vnitřní lékařství.*— 1993.— T. 39, № 6.— S. 575—580.
42. Van Wersch J. W. J., Westerhuis L. W. J. M., Wenekamp W. J. R. R. // *Haemostasis.*— 1990.— Vol. 20.— P. 263—268.
43. Velussi M., Gernigoi A. M., Dapas F., De Monte A. // *Diab. Nutr. Metab.*— 1996.— Vol. 9.— P. 53—58.
44. Wright J., Vardhan A. // *Br. J. Diabet. Vasc. Dis.*— 2008.— Vol. 8, № 6.— P. 272—277.

Поступила 08.09.10.

ADMINISTRATION OF ANTITHROMBOTIC AND VASOPROTECTIVE PREPARATIONS FOR MANAGING DIABETES MELLITUS COMPLICATIONS

T. V. Mokhort

The problem of preventing and treating the diabetes mellitus vascular complications does not lose its actuality because the risk for their development remains high even in case of the disease long-term compensation. The author uses a not traditional approach considering the possibility of managing patients with diabetes mellitus accompanied by complications and prescribing preparations effecting at the level of the vascular and intravascular mechanisms regulation. In the article the particular features of the diabetic complications pathogenesis are considered and the clinical trials outcomes are presented allowing recommend the approaches described for applying in medical practice.

Key words: vascular complications, diabetes mellitus, sulodexide.

Медицинская литература России

- Иммунология: Клеточные, молекулярные и генетические методы исследования: Учеб. пособие для вузов** / Под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатъевой, Л. В. Ганковской.— М., 2010.
- Интервенционная кардиология: Коронарная ангиография и стентирование** / А. П. Савченко и др.— М., 2010.
- Инфекционные болезни: Нац. руководство** / Под ред. Н. Д. Юшук, Ю. Я. Венгерова.— М., 2010.
- Карлов В. А. **Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей.**— М., 2010.
- Кирхнел-Бокхольт М. **Начала лечебной эвритмии.**— М., 2010.
- Клинико-фармакологические основы современной пульмонологии: Учеб. пособие для вузов** / Под ред. В. А. Ахмедова, В. А. Остапенко.— М., 2010.
- Неотложные состояния в кардиологии** / Под ред. С. Майерсона, Р. Чаудари, Э. Митчела.— М., 2010.
- Неотложные состояния у детей** / А. Д. Петрушина и др.— М., 2010.
- Ньюкиктъен Ч. **Детская поведенческая неврология: В 2 т.: Т. 2.**— М., 2010.
- Ньюссбаум Р. Л., Мак-Иннес Р. Р., Виллард Х. Ф. **Медицинская генетика: 397 наглядных иллюстраций, схем и таблиц, 43 клинических случая.**— М., 2010.
- Общая и неотложная хирургия** / Под ред. С. Паттерсон-Брауна.— М., 2010.
- Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение** / Под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Боневоленской.— М., 2010.

А. В. СОЛНЦЕВА, А. В. СУКАЛО

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА У ДЕТЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет

В настоящее время основным показателем оценки степени избыточной массы тела у детей является индекс массы тела, который активно применяют при скрининговых исследованиях. Для определения индивидуального риска кардиоваскулярных и метаболических осложнений ожирения используют и другие антропометрические показатели, такие как объем талии. Современная методика обследования с определением состава тела при помощи двойной энергетической рентгеновской абсорциометрии позволяет точно определить содержание общей жировой массы, распределение жирового депо у ребенка. В статье приведен рекомендуемый алгоритм диагностики пациентов с ожирением при первом посещении.

Ключевые слова: ожирение, диагностика, индекс массы тела, состав тела.

Детское ожирение — серьезная социальная и медицинская проблема многих индустриальных стран мира. В настоящее время число детей с избыточной массой тела увеличилось в 2,5 раза по сравнению с 70-ми годами XX века [1]. Прогрессирующий рост случаев ожирения в детской популяции позволяет отнести это заболевание к неинфекционной эпидемии [1—4].

Выявлена связь увеличения распространенности избыточной массы тела в детском возрасте с возрастанием рисков нарушения здоровья у детей и взрослых [2—4]. Детскому ожирению сопутствуют неврологические, гастроинтестинальные и эндокринологические изменения, патология легочной и сердечно-сосудистой системы [5, 6]. Например, более 60% пациентов в возрасте 5—10 лет с ожирением в Богалуза (штат Луизиана, США) имели один из факторов риска поражения сердечно-сосудистой системы (повышение артериального давления (АД), гиперинсулинемия, нарушение липидного спектра), 25% обследованных — 2 и более факторов [2]. Детское ожирение связано с ростом риска развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, инсулинорезистентности, дислипидемии, артериальной гипертензии, рака кишечника и молочной железы, психиатрических заболеваний, увеличения смертности у взрослых [5, 7, 8]. Приведенные данные определяют актуальность эпидемиологических популяционных исследований для изучения распространенности избыточной массы тела и разработки ранней диагностики ожирения у детей.

В настоящее время проблемы оценки детского ожирения связаны с отсутствием дешевого, точного и удобного метода измерения жировой массы в зависимости от возраста ребенка и адекватной методики выявления степени риска кардиоваскулярных и метаболических осложнений в зависимости от индивидуальных показателей жирового депо пациента [9].

Первым шагом определения избыточной массы тела в педиатрической практике остается рутинная оценка антропометрических показателей ребенка. Необходимо подчеркнуть важность точности и аккуратности измерения роста и массы тела пациента медицинским персоналом, сравнение полученных результатов с популяционной референтной базой.

Основным показателем избыточной массы тела и ожирения в возрасте от 2 до 19 лет, согласно рекомендациям Рабочей группы по Консенсусу детского ожирения (2005) и Европейской группы по изучению детского ожирения (ЕСОГ), является индекс массы тела (ИМТ=масса тела, кг:рост, м²) [10, 11]. Термин «ожирение» используется при показателях ИМТ ребенка, превышающих 30 кг/м² или 95-ю перцентиль для данного возраста и пола. Величины индекса, соответствующие 85—95-й перцентили, указывают на наличие «риска ожирения» или избыточной массы тела [11].

Определение ИМТ — простой и удобный метод скринингового обследования и мониторинга избыточной массы тела в детской популяции [11]. Он прямо коррелирует с количеством общей жировой массы (особенно при высоких показателях индекса), зависит только от роста ребенка. Установлена взаимосвязь ИМТ с факторами риска развития нарушений углеводного и жирового обмена, сердечно-сосудистой патологии, некоторыми видами рака у взрослых [5, 11]. ИМТ имеет высокую специфичность, но низкую чувствительность при белково-энергетической недостаточности и нарушениях пищевого поведения у детей и взрослых [16].

Существуют возрастные изменения значений ИМТ. В норме у детей показатели индекса уменьшаются с 2 до 5—6 лет с последующим повышением в школьном возрасте. Такая закономерность динамики величин ИМТ отражает возрастное уменьшение подкожного жира и жирового депо у дошкольников [12]. V-образная кривая индекса в раннем детстве называется «скачком ожирения». Как правило, он наблюдается у детей в возрасте от 4 до 7 лет.

Раннее появление избыточной массы тела в детстве — фактор риска развития морбидного ожирения у взрослых [9, 13]. При этом важным прогностическим показателем ожирения в будущем является скорость увеличения массы тела в раннем детстве. В настоящее время в качестве потенциальных маркеров формирования ожирения у взрослых рассматриваются быстрая скорость увеличения массы тела в период новорожденности, включая первую неделю, показатели массы ребенка в 4 и 12 мес жизни [11]. U. Ekelund и соавт. отмечают, что повышение массы пациента в первые 3 года связано с высокими значениями ИМТ, жировой массы, окружности талии (ОТ) в 17-летнем возрасте [14]. Определение смещения «скачка» ожирения в более раннем возрасте — сложная задача для педиатра. Ее цель — своевременное выявление детей с риском сохранения или развития избыточной массы тела и ожирения в старшем возрасте.

Для определения индивидуального риска развития осложненных форм ожирения наряду с ИМТ используются и другие антропометрические показатели, такие как ОТ. Измерение ОТ — простой метод определения центрального или абдоминального ожирения, который является более существенным маркером развития дислипидемии или инсулинорезистентности по сравнению с общей жировой массой [15]. А. А. Rimm и соавт. и С. Walton и соавт. отмечают большую эффективность совместного использования параметров массы тела и ОТ в качестве предикторов развития метаболических нарушений у взрослых [16, 17]. Аналогичные результаты получены и в детском возрасте, особенно у подростков [11, 15]. В других исследованиях установлено, что диагностическая важность определения перцентилей ОТ не превышает таковую при измерении ИМТ или подкожной жировой складки в области трицепса [11]. L. A. Moreno и соавт. при обследовании выборки испанских детей с метаболическим синдромом не выявили достоверной диагностической значимости между данными показателями [18]. P. T. Katzmarzyk и соавт. показывают диагностическую значимость критериев ИМТ и ОТ у детей с ожирением в возрасте 5—18 лет, имеющих от 3 до 6 факторов риска (снижение липопротеинов высокой плотности, повышение фракций липопротеинов низкой плотности или уровня триглицеридов, гипергликемия, гиперинсулинемия или артериальная гипертензия) [19]. Чувствительность и специфичность в данном исследовании для ИМТ более 85-й перцентили составила 69% и 76% соответственно; для ИМТ более 95-й перцентили — 49% и 90%. J. C. K. Wells и соавт. подчеркивают важность измерения ОТ при детском ожирении. Авторы показывают высокую взаимосвязь ОТ с абдоминальным распределением жирового депо и висцеральным жиром [9]. Уменьшение показателей ОТ у детей коррелирует со снижением кардиоваскулярных факторов риска.

Определение состава тела, в частности количества и распределения жира и тощей массы, имеет значение при оценке состояния здоровья детей [9]. ИМТ, как и большинство антропометрических индексов, не отражает структуру тела ребенка. Несмотря на доказанную тесную взаимосвязь ИМТ и общего количества жира, данный индекс не является точным показателем соотношения жировой и тощей массы в организме [20]. D. Nicholls и соавт. отмечают, что определение ИМТ не позволяет разграничить отношение общей и свободной жировой массы к массе тела ребенка, что имеет большое значение при динамическом наблюдении пациентов с избыточной массой тела [15]. Различия перцентилей ИМТ отражают отличия количества жировой массы ребенка только при относительно высоких значениях данного индекса. Увеличение массы тела может быть связано не только с повышением количества жирового депо, но и с ростом мышечной и костной массы. Подобная ситуация часто наблюдается у подростков при активном занятии спортом. При

обследовании таких пациентов увеличение ИМТ обусловлено более высоким содержанием тощей массы относительно жировой [11] (рис. 1).

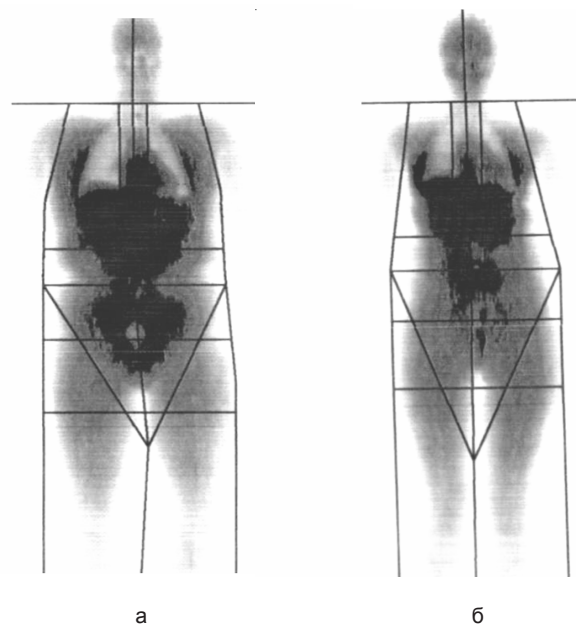


Рис. 1. Показатели состава тела у пациентов с ожирением: а — пациент У. А.; б — пациент З. К.

В качестве примера приведем собственное наблюдение. Обследовано 2 мальчика одного возраста (16 лет 4 мес) с абдоминальным ожирением алиментарного генеза, имеющих одинаковые значения ИМТ (32,1 кг/м², более 95-й перцентили для возраста и пола). Показатель ОТ (96 см) у ребенка У. А. был ниже, чем у пациента З. К. (98 см) (см. рис. 1). В анамнезе указано: пациент У. А. регулярно занимается спортом не менее 5—6 ч/нед, время просмотра телепередач и нахождения за компьютером — до 2 ч/день. Ребенок З. К. имеет низкую физическую активность, состоящую из занятий физкультурой в школе продолжительностью 1,5 ч/нед, при этом время нахождения за компьютером составляет около 4 ч/день. При дополнительном обследовании с определением состава тела (body composition) при помощи двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии установлено более низкое содержание общей жировой массы и висцерального жира у пациента У. А. (31,1% и 40,7% соответственно), чем у З. К. (40,2% и 50,4% соответственно). Однако количество тощей массы у ребенка У. А. в 1,2 раза превышало аналогичный показатель у З. К. (70,45 кг и 59,82 кг соответственно). Таким образом, повышение показателей ИМТ более 95-й перцентили для данного возраста и пола у детей, занимающихся спортом, может быть связано с увеличением мышечной и костной массы.

У детей допубертатного возраста висцеральная жировая ткань высоко вариабельна и соотношение интраабдоминального жира относительно подкожной абдоминальной жировой ткани не зависит от общей жировой массы. Повышение висцерального жира в

подростковом возрасте рассматривается как фактор риска развития СД 2-го типа, кардиоваскулярной патологии, астмы [11]. Тощая масса также имеет большое значение, являясь первичной точкой утилизации глюкозы под действием инсулина и своеобразным ключом, определяющим общую инсулиновую чувствительность организма [9]. Содержание тощей

массы зависит от питания ребенка, физической активности, условий роста и влияет на инсулинорезистентность. Последняя, в свою очередь, играет важную роль в возникновении кардиоваскулярной патологии [9].

Схема диагностики избыточной массы тела при первичном осмотре ребенка представлена на рис. 2 [21].

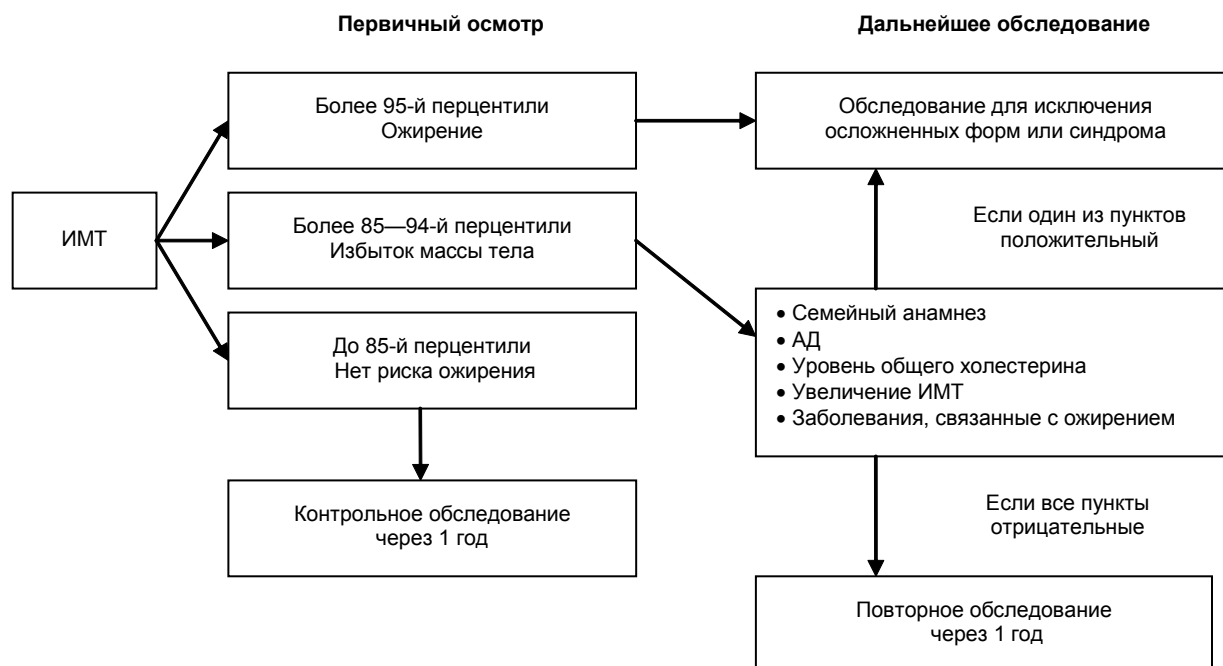


Рис. 2. Схема первичной диагностики ожирения у детей

Таблица 1

Клиническое обследование при первичном осмотре ребенка с избыточной массой тела (адаптировано по N. F. Krebs) [11])

Система или показание	Объем обследования
Антропометрия	Расчет ИМТ
Сердечно-сосудистая система	Частота сердечных сокращений, АД (обратить внимание на ширину используемой манжетки манометра)
Общий осмотр	Распределение жирового депо
Кожа и слизистые	Черный акантоз, кератоз, множественные акне, гирсутизм, цвет, количество и расположение стрий для исключения синдрома Кушинга, отек диска зрительного нерва, размер миндалин
Шея	Зоб
Грудная клетка	Одышка, характер дыхания, сердечный ритм и тоны
Живот	Пальпаторные размеры печени
Вторичные половые признаки	Преждевременное нарушение появления подмышечного или лобкового оволосения, молочных желез, множественные камедоны или акне, микропенис (истинный или скрытый в жировой ткани), гинекомастия
Стигмы	Нарушение походки, боль в колене и бедре, ограничение подвижности суставов, маленькие стопы и кисти, полидактилия, постоянная боль в спине или ограничение движения, отеки, слабые сухожильные рефлексы
Синдром Прадера—Вилли	Низкорослость, маленькие стопы и кисти, лицевые стигмы, гипотония, задержка умственного развития, гипогонадизм
Мутация POMC	Рыжие волосы, бледная кожа, низкое АД или тахикардия, дефицит кортизола или адренокортикотропного гормона
Остеодистрофия Олбрайта	Задержка умственного развития, низкорослость, укорочение IV и V пястных костей
Синдром Лоренса—Муна—Барде—Бидля	Гипогонадизм, умственная отсталость, пигментная дегенерация сетчатки/слепота
Мутация MC4R	Высокорослость, ускорение скорости роста
Синдром Дауна	Типичный фенотип
Синдром хрупкой Х-хромосомы	Макроорхия, задержка умственного развития

Лабораторное обследование пациента с избыточной массой тела при первичном посещении (адаптировано по N. F. Krebs) [11]

Показатель ИМТ	Тест
Более 85—94-й перцентили, отсутствие факторов риска	Уровень общего холестерина и триглицеридов
Более 85—94-й перцентили, имеются факторы риска (семейный анамнез, повышенный уровень АД, гиперхолестеролемиа, гипертриглицеридемиа, курение)	Липидограмма, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, глюкоза
≥95-й перцентили	Липидограмма, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, глюкоза

Диагностика ИМТ при первичном осмотре ребенка должна включать:

1) анамнез (семейный характер питания и пищевые привычки, физические нагрузки, возраст начала и скорость увеличения массы тела, наличие у родственников I—II степени родства избыточной массы тела и заболеваний, связанных с ожирением (кардиоваскулярные, нарушения липидного профиля, СД 2-го типа, рак);

2) антропометрию с определением ИМТ у детей старше 15 лет — дополнительно ОТ;

3) измерение (мониторирование) АД;

4) клиническое обследование с целью исключения определенных симптомов [11] (табл. 1);

5) лабораторное обследование (табл. 2) [11];

6) инструментальное обследование (определение состава тела при помощи двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии).

В заключение необходимо отметить, что широкое использование в педиатрической практике простых антропометрических показателей (ИМТ и ОТ), измерение АД, подробный сбор анамнеза, внимательное клиническое обследование являются основой скрининга по определению групп детей, имеющих риск развития осложненных форм ожирения. Применение современной методики оценки состава тела и характера распределения жирового депо при помощи двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии может рассматриваться в качестве точного метода измерения жировой массы для выявления индивидуальной степени риска кардиоваскулярных и метаболических осложнений у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strauss R. S., Polack H. A. // *JAMA*.— 2001.— Vol. 286.— P. 2845—2848.
2. Gidding S. S., Bao W., Srinivasan S. R., Berenson G. S. // *J. Pediatr.*— 1995.— Vol. 127.— P. 868—874.
3. Tremblay M. S., Willms J. D. // *Can. Med. Assoc. J.*— 2000.— Vol. 163.— P. 1429—1433.
4. Eisenmann J. C., Katzmarzyk P. T., Arnall D. A., et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*— 2000.— Vol. 24.— P. 211—218.

5. Must S., Strauss R. S. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*— 1999.— Vol. 23.— P. 2—11.

6. Deckelbaum R. J., Williams C. L. // *Obes. J.*— 2001.— Vol. 9.— P. 239—243.

7. Dietz W. H. // *J. Nutr.*— 1998.— Vol. 128.— P. 411—414.

8. Mistillo S., Worthman C., Erkanli A., et al. // *Pediatrics.*— 2003.— Vol. 111.— P. 851—859.

9. Wells J. C. K., Fetrell M. S. // *Arch. Dis. Child.*— 2008.— Vol. 93.— P. 168—172.

10. Zwiauer K., Wabitsch M. // *Monatschr. Kinderheilkd.*— 1997.— Bd 145.— S. 1312—1318.

11. Krebs N. F., Himes J. H., Jacobson D., et al. // *Pediatrics.*— 2007.— Vol. 120.— P. 193—228.

12. Malina R. M., Bouchard C., Bar-Or O. // *Growth, Maturation and Physical Activity / Ed. I. L. Champaign. — Human Kinetics Books, 2004.— P. 251.*

13. Dietz W. H. // *J. Nutr.*— 1997.— Vol. 127.— P. 1884—1886.

14. Ekelund U., Ong K., Linne Y. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2006.— Vol. 83.— P. 324—330.

15. Nicholls D., Wells J. C., Singhal A., Stanhope R. // *J. Clin. Nutr.*— 2002.— Vol. 56.— P. 857—865.

16. Rimm A. A., Hartz A. J., Fischer M. E. // *J. Clin. Epidemiol.*— 1998.— Vol. 41.— P. 459—465.

17. Walton C., Lees B., Crook D. // *Am. J. Med.*— 1995.— Vol. 99.— P. 459—464.

18. Moreno L. A., Pineda I., Rodrigues G., et al. // *Acta Pediatr.*— 2002.— Vol. 91.— P. 1307—1312.

19. Katzmarzyk P. T., Srinivasan S. R., Chen W., et al. // *Pediatrics.*— 2004.— Vol. 114.— P. 198.

20. Bellizzi M. C., Dietz W. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 1999.— Vol. 70.— P. 173—175.

21. Солнцева А. В., Сукало А. В. *Современные принципы диагностики ожирения у детей: Учеб.-метод. пособие.*— Минск, 2008.

Поступила 17.12.10.

NEW APPROACHES TO ASSESSING EXCESSIVE BODY MASS IN CHILDREN

A. V. Solntseva, A. V. Sukalo

Nowadays the body mass index applied actively in screening studies is considered the main parameter for assessing the excessive body mass severity in children. For determining the individual risk of cardiovascular and metabolic complications caused by obesity other anthropometric parameters such the waist are used, too. The current examination method when the body composition is determined applying double energetic X-ray absorptiometry allows the child's total fat tissue content and adipose depot distribution precise stating. A recommended algorithm for diagnosing obesity at the first visit is presented in the article.

Key words: obesity, diagnosis, body mass index, body composition.

Е. В. ГАПЕЕНКО, Л. А. ДЕРЖАВЕЦ

УРОВЕНЬ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ, ФАКТОРОВ РОСТА, РЕГУЛЯТОРОВ НЕОАНГИОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

В статье рассматривается проблема ранней диагностики опухоли молочной железы. Большая часть пациенток со злокачественными новообразованиями обращаются в медицинские учреждения при распространенном процессе, у многих даже при операбельных формах опухолевого процесса диагностируются отдаленные микрометастазы. Это обуславливает необходимость разработки новых и совершенствование существующих методов диагностики и лечения рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, эпидермальный фактор роста, рецептор p185, эндостатин, опухолевая M2-пируваткиназа.

Рак молочной железы (РМЖ) в Республике Беларусь занимает второе место в структуре заболеваемости женщин. За последние 12 лет число ежегодно регистрируемых случаев заболевания РМЖ увеличилось в 1,4 раза (с 2693 в 1996 г. до 3758 в 2009 г.). Статистические данные свидетельствуют о неуклонном, интенсивном росте заболеваемости и смертности от РМЖ в различных странах [1, 2].

Усилия онкологов, направленные на борьбу с РМЖ, еще не дают ожидаемого эффекта. В связи с тем, что более 50% пациенток со злокачественными новообразованиями обращаются в медицинские учреждения при распространенном процессе, смертность, обусловленная РМЖ, составляет 19—25% от всех злокачественных новообразований у женщин, у 30—35% пациенток даже при операбельных формах опухолевого процесса диагностируются отдаленные микрометастазы [3].

Это обуславливает необходимость разработки новых и совершенствование существующих методов диагностики и лечения РМЖ. Задачей первостепенной важности при этом является выбор оптимального варианта лечения каждой пациентки по индивидуальным показаниям.

Решением этой проблемы может стать использование новых молекулярных маркеров, позволяющих увеличить эффективность диагностики и лечения больных РМЖ.

Для ранней диагностики первичной опухоли и ее метастазов, а также мониторинга лучевой и химиотерапии, по мнению большинства онкологов, определение онкомаркеров (вещества белковой природы, присутствующие в биологических жидкостях организма) является наиболее приемлемым методом. Как известно, онкомаркер позволяет дифференцировать

злокачественную опухоль от доброкачественной на основе количественных отличий в содержании соответствующего соединения в сыворотке крови вне зависимости от локализации опухолевого очага. Рецидивирование или метастазирование может быть обнаружено при помощи опухолевых маркеров более чем за 6 мес до клинической манифестации. Однако до настоящего времени не удалось разработать ни одного строго опухолеспецифичного серологического диагностикума, способного детектировать РМЖ и обнаружить его локализацию на возможно ранних этапах формирования. Можно в некоторой степени повысить эффективность диагностики, используя сочетание различных онкомаркеров в процессе тестирования. Наиболее часто используемым маркером РМЖ является СА 15-3 — антиген мембраны клеток метастазирующей карциномы молочной железы, который применяется для мониторинга эффективности лекарственного лечения опухоли [4]. Два последовательных повышения уровня маркера указывают на прогрессию заболевания и могут служить основанием для прекращения проводимой терапии или ее изменения. Повышающийся уровень СА 15-3 может указывать на развитие отдаленных метастазов приблизительно у 70% пациенток без соответствующих симптомов [5].

В последнее время изучается значимость и других показателей: сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF) и его растворимого рецептора p185, эндостатина и опухолевой M2-пируваткиназы (Tu M2-ПК), определяемых в сыворотке крови пациенток с РМЖ. Нет четких данных, основанных на большом клиническом материале, о содержании VEGF, EGF и его растворимого рецептора p185, эндостатина и опухолевой M2-пируваткиназы в крови в зависимости от степени дифференцировки и агрессивности опухоли. Отсутствуют сведения об этих показателях в крови больных РМЖ и изменении их при системном лечении данной патологии. Существующие в литературе данные о значимости данных показателей в оценке метастатического и инвазивного потенциала опухоли остаются недостаточными и иногда противоречивыми.

Для прогрессии опухоли необходима собственная система кровоснабжения, обеспечивающая ее питание. Без развития новых сосудов невозможен дальнейший рост опухоли, достигшей размеров 2 мм. На сегодняшний день вопрос о неоангиогенезе в злокачественных новообразованиях — один из самых актуальных и перспективных в онкологии [6]. В процессе неоангиогенеза ключевая роль отведена фактору роста эндотелия сосудов — VEGF и его рецепторам. VEGF представляет собой гомодимерный белок с молекулярной массой 46—48 кДа, индуцирующий активный рост клеток эндотелия и формирование новых капилляров. При этом происходит частичное поступление факторов роста в кровь, что имеет диагностическое значение [7]. Экспрессия VEGF стимули-

руется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, основной фибробластный ростовой фактор, тромбоцитарный ростовой фактор и интерлейкин-1b. Кроме того, уровни VEGF непосредственно регулируются такими факторами окружающей среды, как pH, давление и концентрация кислорода. Общее влияние их заключается в опосредованной через VEGF стимуляции важных для ангиогенеза факторов, включая антиапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии и металлопротеиназы (MMP). VEGF участвует в процессе роста опухоли посредством следующих механизмов:

- стимулирует ангиогенез в опухолях, позволяя им получить доступ к питательным веществам и кислороду, в которых они нуждаются для своего роста и метастазирования;
- играет важную роль в поддержании сосудистой сети опухоли, препятствуя апоптозу незрелых клеток эндотелия;
- играет роль в образовании новых лимфатических сосудов, которые представляют собой путь для метастазирования опухоли;
- подавляя созревание дендритных клеток, VEGF препятствует нормальному иммунному ответу на опухоль.

Экспрессия VEGF в злокачественных опухолях молочной железы связана с неблагоприятным прогнозом. Вместе с тем сложный механизм процесса, многокомпонентное влияние на него различных факторов, а также разница в методиках исследования и критериях оценки не позволяют выделить наиболее значимый для клиники показатель активности ангиогенеза при РМЖ. В связи с этим изучение экспрессии VEGF и его рецептора у больных первичным РМЖ, причем не только в опухолевой ткани, но и в сыворотке крови, представляется крайне важным, поскольку открывает новые возможности диагностики и контроля над течением заболевания. Кроме того, оценка влияния различных видов полихимиотерапии на продукцию ангиогенных факторов может стать основой для назначения более адекватной тактики лечения уже на ранних стадиях опухолевого процесса [8—11]. Подавление ангиогенеза ведет к торможению опухолевого роста и развития метастазов. Среди 27 известных в настоящее время эндогенных ингибиторов ангиогенеза наиболее перспективными являются белки ангиостатин и эндостатин. Эндостатин представляет собой белок, который является одним из сильнейших из нескольких десятков ингибиторов ангиогенеза — веществ, блокирующих рост новых кровеносных сосудов. Исследователи считают, что определение уровней эндостатина можно использовать как биомаркер прогрессирования, в том числе и РМЖ [12].

Немаловажное значение имеет и определение в крови содержания EGF и его растворимого рецептора p185 [13].

EGF — глобулярный белок, который действует как сильный митоген, контролирует и стимулирует проли-

ферацию эмбриональных, эпидермальных и эпителиальных клеток, а также увеличение высвобождения кальция из костной ткани, способствует резорбции кости и является сильным хемоаттрактантом для фибробластов и эпителиальных клеток. В комбинации с другими цитокинами он является фактором, опосредующим процессы ангиогенеза, играет важную роль в канцерогенезе. В определенных условиях EGF может вызывать малигнизацию клеток.

Гликопротеин p185 с массой 185 кДа является продуктом гена HER-2 (c-erb-2 neu), в норме на эпителиальных клетках большинства органов присутствует только в очень небольших количествах. Гиперэкспрессия белка p185 наблюдается на большей части злокачественных новообразований [14]. Высокая гомологичность этого белка с рецептором эпидермального фактора роста вместе с проявляемой тирозинкиназной активностью предполагает, что белок p185 в качестве рецептора фактора роста может быть вовлечен в регуляцию клеточного роста и трансформации. Существует связь между повышенной экспрессией p185 со снижением выживаемости онкологических больных и с ранними рецидивами. Исследование уровня p185 может применяться и для выявления агрессивности злокачественных клеток. Поскольку внеклеточный домен p185 высвобождается с поверхности раковых клеток, в которых происходит его гиперэкспрессия, то возможно его определение в сыворотке крови. Определение уровня p185 в крови может быть использовано для ранней диагностики и мониторинга распространения опухоли, послеоперационных рецидивов, риска развития метастазов [15].

Для большинства злокачественных опухолей, в том числе и для РМЖ, характерна чрезмерная продукция изомерной формы пируваткиназы, так называемой опухолевой M-2-пируваткиназы (Tumor M2-PK, опухолевая M2-ПК) [16—19]. Этот изомер высвобождается из опухолевых клеток в кровоток. Повышенное содержание данного маркера указывает на перестройку клеток с нормального типа метаболизма на опухолевый. Значения M2-пируваткиназы коррелируют со степенью злокачественности опухоли.

Этот новый тип онкомаркера является в настоящее время единственным метаболическим маркером. Разработан высокоспецифичный иммуноферментный тест для количественного определения опухолевой Tu M2-PK в плазме крови, полученной с помощью этилендиаминтетрауксусной кислоты. В данном тесте используются 2 типа моноклональных антител к разным эпитопам опухолевой M2-ПК. Данный энзим является высокоспецифичным для злокачественных новообразований и может быть маркером выбора для диагностики различных опухолей [20—22].

Определение Tu M2-PK при раке основано на том, что его изменение универсально для опухолевого роста и, как полагают исследователи, связано с особым метаболизмом клеток опухолей, в том числе и с их ускоренным ростом.

Целесообразность определения Tu M2-РК в настоящее время клинически подтверждена при исследовании различных злокачественных опухолей [23, 24]. Повышенное содержание Tu M2-РК выявлено у пациентов с разнообразными типами опухолей: со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта, в том числе с опухолями толстой кишки, желудка, пищевода и поджелудочной железы, раком почек, легкого, РМЖ.

Изменение уровня Tu M2-РК отражает базовые сдвиги в метаболизме при многих видах опухолей. Поэтому использование соответствующего теста перспективно в следующих целях: для контроля эффективности лечения (радио- и химиотерапии или хирургического вмешательства); выявления возможных рецидивов и метастазов; обеспечения полезной дополнительной информации, облегчающей диагностику и выявление различных опухолей. Метаболический опухолевый маркер Tu M2-РК представляет концептуально новый метод диагностики злокачественных опухолей и мониторинга их развития.

В исследовании D. Lueftner и соавт. проанализирована возможность совместного использования маркеров Tu M2-РК и СА 27.29 (СА 15-3) для оценки ответа на проводимую химиотерапию при поздних стадиях РМЖ [25]. В результате наблюдения за 67 пациентками выявлено, что Tu M2-РК позволила клиницисту получить дополнительную информацию, которая помогала оценить реакцию опухоли на химиотерапию. Исследователи отметили, что динамика показателей Tu M2-РК отражает изменение питания опухоли и активность болезни, тогда как изменение содержания СА 15-3 — имеющуюся опухолевую нагрузку. Эти результаты показали целесообразность использования сочетания Tu M2-РК и СА 15-3 для получения полной информации, позволяющей онкологу мониторить и оценивать ход лечения.

Таким образом, представляется целесообразным изучение в динамическом режиме уровней VEGF, EGF и его растворимого рецептора p185, метаболического опухолевого маркера Tu M2-РК и эндостатина в сыворотке крови больных РМЖ с целью патогенетически обоснованного планирования системной терапии. Мониторинг этих показателей в крови больных РМЖ в процессе противоопухолевого лечения будет направлен на изучение возможности и разработку критериев объективизации процесса при проведении лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Летягин В. П. *Практическое руководство по лечению.*— М., 2004.
- Чисов В. И., Старинский В. В., Данилова Т. В. *Скрининг злокачественных новообразований у женщин // Материалы Всерос. науч.-практ. конф.*— Казань, 2005.— С. 256—261.
- Копнин Б. П. *Современные представления о механизмах злокачественного роста: Материалы X Рос. онкологич. конгр.*— М., 2007.— С. 3—8.
- Кишкун А. А. *Руководство по лабораторным методам диагностики.*— М., 2007.
- Uehara M., Kinoshita T., Hojo T., et al. // *Int. J. Clin. Oncol.*— 2008.— Vol. 13, № 5.— P. 447—451.
- Ким Е. А. *Прогностическое значение исследования маркеров ангиогенеза у больных первичным раком молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— М., 2009.
- Ferrara N. // *EXS.*— 2005.— Vol. 94.— P. 206—231.
- Zhang J., Lu A., Beech D., et al. // *Cancer Ther.*— 2007.— Vol. 5.— P. 273—286.
- Cimpean A. M., Raica H., Suciuc C., et al. // *Rom. J. Morphol. Embryol.*— 2008.— Vol. 49, № 3.— P. 303—308.
- Iovino F., Ferraraccio F., Orditura M., et al. // *Cancer Invest.*— 2008.— Vol. 26, № 3.— P. 250—255.
- Шишкин А. А. *Изменения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов VEGF—C и VEGF—D и их рецепторов в некоторых злокачественных новообразованиях человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.*— М., 2003.
- Miralem T., Steinberg R., Price D., Avraham H., et al. // *Oncogene.*— 2001.— Vol. 20, № 39.— P. 5511—5524.
- Диятьев А. В. *Эндостатин: современные представления о его роли и механизмах действия // [Электронный ресурс].*— 2006.— Режим доступа: <http://molbiol.ru/biochem>.— Дата доступа: 01. 07. 2009.
- Coussens L., Yang-Feng T. L., Liao Y. C., et al. // *Science.*— 1985.— Vol. 230.— P. 1132—1139.
- Talley L., Chhieng D. C., Bell W. C., et al. // *Biotech. Histochem.*— 2008.— Vol. 83, № 1.— P. 5—14.
- Герштейн Е. С. // *Маммология.*— 2005.— № 1.— С. 65—69.
- Eigenbrodt E., Basenau D., Holthusen S., et al. // *Anticancer Res.*— 1997.— Vol. 17.— P. 3153—3156.
- Oremek G. M., Gerstmeier F., Sauer-Ehpel H., et al. // *Anticancer Res.*— 2003.— Vol. 19.— P. 1127—1130.
- Schulze G., Roigas J., Raytarowski S., et al. // *10th International Hamburg Symposium on Tumor Markers.*—Hamburg, 1999.
- Сергеева Н. С., Маршутина Н. В. и др. // *Клин. лаб. диагностика.*— 2005.— № 9.— С. 17—18.
- Grimm H., Tibell A., Norrind B. et al. // *10th International Hamburg Symposium on Tumor Markers.*— Hamburg, 1999.
- Hardt P. D., Ngoumou B. K. Rupp J., et al. // *Abstract at Digestive Diseases Week.*— 2000.
- Eigenbrodt E., Reinacher M., Scheeters-Borchel U., et al. // *Crit. Rev. Oncogenesis.*— 2008.— № 3.— P. 91—115.
- Schneider J., Velcovsky H., Morr H., et al. // *10th International Hamburg Symposium on Tumor Markers.* — Hamburg, 1999.
- Lueftner D., Mesterharm J., Akrivakis C. et al. // *Abstract from Proceedings of ASCO.*— 2000.— Vol. 19-136a (533).

Поступила 03.11.10.

STUDY OF TUMOR MARKERS, GROWTH FACTORS, NEOANGIOGENESIS REGULATORS BLOOD LEVELS IN BREAST CANCER PATIENTS UNDER SYSTEMIC THERAPY

E. V. Gapeyenko, L. A. Derzhavets

The problem of an early diagnosis in patients with breast tumors is presented in the article. Most of patients with malignant neoplasms refer to medical institutions when the process is already an extended one and many of those patients are diagnosed remote micrometastases even in case the tumor has an operable form. It makes necessary developing new methods for breast cancer diagnosis and management and improving the available techniques.

Key words: breast cancer, vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor, p185 receptor, endostatin, tumor M2 pyruvate kinase.

А. В. СТРОЦКИЙ

ИНГИБИТОРЫ 5-АЛЬФА-РЕДУКТАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ЗАДЕРЖКИ МОЧИ

Белорусский государственный медицинский университет

Наиболее сложной проблемой у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) является развитие острой задержки мочи (ОЗМ), что требует оказания неотложной медицинской помощи вплоть до хирургического вмешательства. Общепринятым подходом к оказанию помощи таким больным является периодическая катетеризация или установка постоянного уретрального катетера с одновременным назначением альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы (Аводарт).

Воздействуя на патогенетические механизмы гиперпластических процессов в предстательной железе, при длительном использовании Аводарт создает благоприятные условия для сохранения нормального мочеиспускания, тем самым уменьшая риск развития ОЗМ.

Ключевые слова: острая задержка мочи, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, Аводарт.

Большая часть мужчин пожилого и старческого возраста страдает доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), но только у 25% это заболевание имеет клинические проявления, что заставляет больных обращаться за медицинской помощью. Обусловлено это различными причинами, среди которых имеют значение размеры предстательной железы, характер ее роста, отношение гиперплазированных узлов и уретры, наличие сопутствующего воспаления, степень венозного застоя в предстательной железе и т. п. Чаще всего клинические проявления ДГПЖ сводятся к различным нарушениям мочеиспускания (ирритативные или обструктивные симптомы), что в литературе определено как симптомы нижних мочевых путей (СНМП). Эти симптомы существенно снижают качество жизни пациентов, нарушают работоспособность, заставляют больных обращаться за медицинской помощью и нередко являются основной причиной, приводящей к необходимости проведения хирургического лечения даже в случаях, когда абсолютных показаний к операции нет или имеется высокий риск хирургического вмешательства при тяжелых сопутствующих заболеваниях и выраженной недостаточности со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной или других систем.

Тем не менее наиболее сложной проблемой у больных с ДГПЖ является развитие острой задержки мочи (ОЗМ), что требует оказания неотложной медицинской помощи вплоть до хирургического лечения. Под ОЗМ понимают невозможность самостоятельного мочеиспускания при переполненном мочевом пузыре и сильном позыве к мочеиспусканию. ДГПЖ как причина ОЗМ составляет 53% от всех случаев ОЗМ у мужчин [1]. Как правило, она возникает внезапно, провоцирующими факторами у больных с ДГПЖ являются переохлаждение, прием алкоголя, длительное перепол-

нение мочевого пузыря при невозможности мочеиспускания по тем или другим причинам, прием мочегонных средств или обезболивающих после различных хирургических вмешательств, сочетание нескольких из перечисленных факторов и др.

Частота встречаемости ОЗМ различна и зависит прежде всего от возраста пациентов — чем старше больной, тем выше риск ОЗМ. Известно, что риск развития ОЗМ у мужчин старше 60 лет составляет более 10%, и этот показатель увеличивается втрое каждые 10 лет [2]. Вероятность развития ОЗМ у мужчин в возрасте старше 70 лет в 8 раз выше, чем в возрасте 40 лет [3]. Совершенно понятно, что возраст сам по себе не является причиной развития ОЗМ. Развитию ОЗМ способствуют заболевания мужчин пожилого и старческого возраста, приводящие к инфравезикальной обструкции (ДГПЖ, рак простаты). Они сопровождаются увеличением объема предстательной железы, медленным сдавливанием простатической части мочеиспускательного канала, что увеличивает уретральное сопротивление и приводит к ослаблению мышечной стенки мочевого пузыря. В результате увеличение уретрального сопротивления вследствие отека при переохлаждении или после приема алкоголя, перерастяжение ослабленного детрузора при форсированном диурезе или при переполнении мочевого пузыря вследствие различных причин заканчивается прекращением самостоятельного мочеиспускания и развитием ОЗМ. Клинические проявления инфравезикальной обструкции, степень выраженности расстройств мочеиспускания могут увеличивать вероятность развития ОЗМ. Из результатов трех международных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (SCARP, PROSPECT, PROWESS), основанных на наблюдении 4222 больных с ДГПЖ, следует, что у пациентов со значительно выраженными клиническими симптомами, большими объемами простаты и уровнем ПСА более 1,4 нг/мл чаще возникает ОЗМ [3]. Однако Ю. Г. Аляев и соавт. не нашли взаимосвязи между суммарным значением шкалы I-PSS, характеризующей субъективную оценку больным степени расстройств мочеиспускания, и ОЗМ [4].

Оказание помощи при ОЗМ сводится к опорожнению мочевого пузыря методом периодической катетеризации или установкой постоянного катетера, а если это невозможно, то путем надлобковой пункции, троакарной или открытой эпицистостомии. В абсолютном большинстве случаев мочу удается выпустить из мочевого пузыря путем катетеризации, однако затем возникает естественный вопрос: а что дальше? Самостоятельное мочеиспускание восстанавливается после однократной катетеризации в 4,8% случаев [5], в остальных требуется либо повторная катетеризация, либо постоянное отведение мочи с помощью постоянного катетера, который устанавливается обычно на 2—3 сут. После его удаления мочеиспускание восстанавливается у 23—40% больных [6—8], если нет — накладывается цистостома.

В настоящее время характер оказания помощи больным с ДГПЖ и ОЗМ несколько изменился. Общепринятым подходом является периодическая катетеризация или установка постоянного уретрального катетера с одновременным назначением альфа-адреноблокаторов. Через 3 сут катетер удаляется, а прием альфа-адреноблокаторов продолжается. При таком подходе удается восстановить мочеиспускание у 80—85% больных, причем это число существенно меняется в зависимости от длительности заболевания, размеров железы, длительности ОЗМ и т. п.

Главное, что определяет исход, — это состояние детрузора и степень выраженности инфравезикальной обструкции. Чем больше выражена мионеврогенная атония мочевого пузыря, что бывает при хронической задержке мочи, тем меньше шансов восстановления мочеиспускания после ОЗМ, а чем более выражена степень инфравезикальной обструкции, тем труднее восстанавливается мочеиспускание после ОЗМ. У пожилых людей при медленно нарастающей инфравезикальной обструкции, которую создает растущая ДГПЖ, вначале мышечная стенка мочевого пузыря гипертрофируется, появляется трабекулярность мочевого пузыря, ложные дивертикулы, затем мышечные элементы замещаются соединительной тканью, и сократительная способность детрузора уменьшается. Увеличивается объем мочевого пузыря, часть мочи после мочеиспускания может оставаться в нем (остаточная моча). Поэтому отек простаты при переохлаждении или приеме алкоголя, возникший на фоне ДГПЖ и хронической задержки мочи, становится препятствием для отхождения мочи, преодолеть которое ослабленному детрузору не представляется возможным, и в результате развивается ОЗМ. У таких больных после удаления катетера или не наблюдается восстановления мочеиспускания, или даже если оно восстанавливается, то не является адекватным. Лучше всего в данном случае отвести мочу методом цистостомии, подготовить больного и затем провести ему радикальное хирургическое лечение.

У 80—85% больных после ОЗМ при назначении альфа-адреноблокаторов удается восстановить мочеиспускание, однако оно далеко не всегда является адекватным и, самое главное, даже при приеме альфа-адреноблокаторов не исключается возможность повторения ОЗМ, поскольку эти препараты не влияют на размер предстательной железы, устраняют только спастический компонент инфравезикальной обструкции [9, 10].

Механический компонент, обусловленный сдавливанием уретры растущими долями предстательной железы, продолжает прогрессировать, что является в последующем причиной возникновения СНМП вплоть до повторной ОЗМ. Поэтому единственной возможностью уменьшить риск ОЗМ или полностью ее избежать является назначение пациентам на фоне альфа-адреноблокаторов еще и ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Ингибируя превращение тестостерона в дигидротестостерон, эти препараты способны задержать процессы пролифера-

ции (гиперплазии) и тем самым затормозить увеличение предстательной железы и избежать обструкции уретры. За счет апоптоза у части больных на фоне лечения ингибиторами 5-альфа-редуктазы удается уменьшить размеры предстательной железы и степень обструкции, что способствует улучшению мочеиспускания.

Ведущим препаратом, обеспечивающим ингибирование обоих изомеров 5-альфа-редуктазы, в настоящее время является Аводарт (дутастерид). Клинический эффект от использования Аводарта хорошо продемонстрирован в 3 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях, проводимых в течение 2 лет с последующим двухлетним открытым периодом — ARIA3001, 3002, 3003 [9, 11]. Для проведения этих двойных слепых плацебоконтролируемых исследований были отобраны 4325 мужчин с ДГПЖ, 2167 из которых первые 2 года получали Аводарт в дозе 0,5 мг/сут, остальные — плацебо. Затем в открытой фазе Аводарт назначали всем больным, которых осталось 2340. Было отмечено, что уже через 1 мес после начала приема Аводарта на этапе двойного слепого плацебоконтролируемого исследования наблюдалось уменьшение объема предстательной железы, что сопровождалось увеличением Q_{max} [12]. В конечном итоге через 2 года приема Аводарта общий объем предстательной железы уменьшился на 25,7% по сравнению с исходным, а Q_{max} увеличилась на 2,2 мл/с. Несомненно, что выявленное увеличение максимальной скорости мочеиспускания на фоне приема ингибитора 5-альфа-редуктазы обусловлено уменьшением объема предстательной железы за счет ингибирующего воздействия препарата на оба изомера 5-альфа-редуктазы и гибели части гиперплазированных клеток вследствие апоптоза. Это подтверждается наблюдаемым снижением уровня дигидротестостерона у больных на фоне лечения Аводартом на 95,3% [9]. Следовательно, улучшение состояния больных, получавших Аводарт в течение 2 лет, произошло вследствие уменьшения механической составляющей патогенеза СНМП у больных с ДГПЖ, что является важным патогенетическим подтверждением необходимости его назначения после ОЗМ.

Однако значимое уменьшение размеров предстательной железы при приеме Аводарта наступает не сразу после начала лечения. Первые признаки уменьшения отмечены уже через 1 мес, но только длительный прием препарата обеспечивает надежный терапевтический эффект. Поскольку назначение ингибиторов 5-альфа-редуктазы у больных с ОЗМ не может сразу оказать терапевтическое действие, целесообразен параллельный прием лекарственных средств, вызывающих быстрое действие на восстановление мочеиспускания. Такими препаратами являются альфа-адреноблокаторы. В связи с этим после ликвидации ОЗМ прием альфа-адреноблокаторов следует продолжить вместе с ингибиторами 5-альфа-редуктазы.

Исследования последних лет по сочетанному приему Аводарта и альфа-адреноблокаторов (тамсулозин) пока-

зали, что клинический эффект такого лечения выше, чем при лечении одним из использованных препаратов. В то же время количество нежелательных явлений не увеличилось [13]. В исследовании CombAT установлено, что в группе пациентов, получавших оба препарата, время до первой ОЗМ или до хирургического лечения существенно меньше по сравнению с получавшими тамсулозин ($P < 0,001$), а по сравнению с получавшими дутастерид статистически достоверных различий не наблюдалось. Кроме того, уменьшение относительного риска развития ОЗМ отмечено при комбинированном лечении по сравнению с пациентами, получавшими только тамсулозин, на 67,6% ($P < 0,001$), а по сравнению с дутастеридом — на 19,6%. Необходимость операции у больных, получавших комбинированное лечение, уменьшалась на 70,6% по сравнению с монотерапией тамсулозином ($P < 0,001$) [13]. Вышеизложенное свидетельствует о том, что дутастерид оказывает превалирующее патогенетическое действие на течение гиперпластических процессов в предстательной железе после 4 лет приема препарата, обеспечивая основной терапевтический эффект (восстановление мочеиспускания) при комбинированном лечении в конце курса. В то же время альфа-адреноблокатор, обеспечивая восстановление мочеиспускания на начальном этапе лечения, играет ведущую роль в этот период, однако через 4 года он теряет ее, уступая место ингибитору 5-альфа-редуктазы.

Указанное исследование не отвечает на вопрос о длительности совместного использования альфа-адреноблокатора и ингибитора 5-альфа-редуктазы, поскольку прием препаратов осуществлялся на протяжении всего времени исследования. В то же время результаты исследования, как было описано выше, свидетельствуют об особой роли каждого из изучаемых препаратов на различных этапах лечения. Суммируя имеющиеся данные, можно предположить, что длительность совместного приема альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы должна быть в пределах 2—3 мес, после чего альфа-адреноблокатор может быть отменен, поскольку начинает проявляться клинический эффект Аводарта. Несомненно, этот срок относительно условен и у каждого больного он будет разным, в зависимости от размеров железы, состояния детрузора, наличия или отсутствия провоцирующих факторов ОЗМ, то есть поведения больного и т. п. Повидимому, еще предстоят исследования по выявлению критериев, которые позволят определить длительность совместного приема препаратов у больных с ДГПЖ, поскольку своевременная отмена альфа-адреноблокатора приведет к удешевлению лечения при сохранении хороших результатов.

Таким образом, в арсенале средств, используемых для лекарственной терапии ОЗМ вследствие ДГПЖ, в настоящее время на первом этапе основная роль принадлежит альфа-адреноблокаторам. Использование временного отведения мочи и альфа-адреноблокаторов позволяет восстановить мочеиспускание у большинства больных. Однако дальнейшая их

судьба определяется применением ингибиторов 5-альфа-редуктазы, среди которых преимущественное значение имеет дутастерид, влияющий на оба типа фермента. Воздействуя на патогенетические механизмы гиперпластических процессов в предстательной железе, при длительном использовании он создает наиболее благоприятные условия для сохранения нормального мочеиспускания, тем самым уменьшая риск ОЗМ и хирургического вмешательства.

С позиций доказательной медицины следует отдать предпочтение одновременному назначению дутастерида и тамсулозина, что позволяет восстановить мочеиспускание у большинства больных с ОЗМ и максимально уменьшить риск ее развития, равно как и риск хирургического вмешательства после ликвидации задержки мочеиспускания при их длительном приеме.

Если ограничиться только восстановлением мочеиспускания после ОЗМ, не обеспечивая дальнейшее патогенетическое лечение, то механизмы, приведшие к ее развитию, остаются, остается и риск повторной ОЗМ и хирургического вмешательства, результаты которого на фоне ОЗМ хуже, чем при плановом хирургическом лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суханов С. В // *Consilium Medicum*.— 2006.— Т. 8, № 4.— С. 37—40.
2. Choong S., Emberton M. // *Br. J. Urol. Intl.* —2000.— Vol. 85.— P. 186—201.
3. Marberger M. J., Andersen J. T., Nickel J. C., et al. // *Eur. Urol.*— 2000.— Vol. 38.— P. 563—568.
4. Аляев Ю. Г., Григорян В. А., Гаджиева З. К. *Расстройств мочеиспускания*.— М., 2006.
5. Klingler H. C., Madarsbacher S., Djavan B., et al. // *J. Urol. (Baltimore)*.— 1998.— Vol. 159.— P. 191—194.
6. Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г. *Гиперактивный мочевой пузырь*.— М., 2003.
7. Lucas M. G., Stephenson T. P., Nargund V. // *Br. J. Urol. Intl.*— 2005.— Vol. 95.— P. 523—529.
8. Kalejaije O., Speakman M. G. // *Eur. Urol.*— 2009.— Vol. 56 (Suppl.).— P. 523—529.
9. Roehrborn C. G., Boyle, P., Nickel, J. C., et al. // *Urology*.— 2000.— Vol. 60.— P. 434—441.
10. McConnell J. et al. // *NEJM*.— 2003.— Vol. 349.— P. 2387.
11. Roehrborn C. G. // *Rev. Urol.*— 2004.— Vol. 6 (Suppl. 9).— P. 22—30.
12. O'Leary M. P., Roehrborn C. G., Andriole G. L., et al. // *Br. J. Urol. Intl.*— 2003.— Vol. 92.— P. 262—266.
13. Roehrborn C. G., Siami P., Barkin J., et al. // *Eur. Urol.*— 2010.— Vol. 57, № 1.— P. 123—131.

Поступила 16.02.11.

INHIBITORS OF 5-ALPHA-REDUCTASE FOR MANAGING PATIENTS AFTER ACUTE URINARY RETENTION

A. V. Strotsky

Development of acute urinary retention (AUR) in patients with prostate benign dysplasia (PBD) is the most complicate problem requiring emergency medical care including surgical interference. Regular catheterization or a permanent urethral catheter insertion accompanied by prescription of alpha-adrenoblockers and of inhibitors of 5-alpha-reductase (Avodart) is a conventional means for rendering assistance to such patients. Acting on the prostate hyperplastic processes pathogenic mechanisms Avodart being administered for a long time creates favorable conditions for saving the normal urination thus reducing the risk for AUR development.

Key words: acute urinary retention, inhibitors of 5-alpha-reductase, Avodart.



В. Ф. ЖЕРНОСЕК, Т. П. ДЮБКОВА

КИПФЕРОН® В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Белорусский государственный университет

В статье представлен опыт применения комбинированного иммунобиологического препарата «Кипферон®» у детей. Данная лекарственная форма удобна для применения в педиатрической практике, поскольку можно назначать детям разного возраста, в том числе и новорожденным, а также в случае, если рвота затрудняет пероральный прием других лекарственных средств. Анализ течения вирусных и бактериальных инфекций на фоне использования препарата свидетельствует о положительной динамике клинических проявлений и сокращении продолжительности болезни.

Ключевые слова: Кипферон®, педиатрия.

В клинической практике врачи многих специальностей часто применяют препараты, влияющие на иммунную систему [13]. Это обусловлено ростом инфекционной заболеваемости детей и взрослых и неуклонным снижением иммунологической реактивности населения в связи с воздействием неблагоприятных факторов внешней среды [26]. Аптечная сеть предлагает огромное количество лекарственных средств, действие которых направлено на иммунитет. Необходимо отметить, что в настоящее время применяется более 1000 иммуностропных препаратов [3].

Иммуностропные лекарственные средства — это препараты, лечебный эффект которых связан с преимущественным (или селективным) воздействием на иммунную систему человека. Различают три основные группы иммуностропных лекарственных средств: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты [25].

Иммуномодуляторы — препараты, восстанавливающие функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту) при применении в терапевтических дозах. Фармакологический эффект зависит от исходного состояния иммунитета. Иммуномодуляторы повышают сниженные показатели иммунитета и понижают повышенные.

Иммуностимуляторы — препараты, преимущественно усиливающие иммунитет и доводящие сниженные показатели до нормальных значений.

Иммунодепрессанты — препараты, подавляющие иммунный ответ.

Существует несколько классификаций иммуномодуляторов (по природе и происхождению, по характеру и механизму действия на иммунную систему и т. д.) [4, 10, 18]. Р. М. Хаитов и Б. В. Пинегин предложили классификацию иммуномодуляторов по их происхождению (табл. 1).

Необходимо учитывать, что любой препарат, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета (фагоцитоз, клеточный или гуморальный иммунитет), оказывает и общее неспецифическое воздействие на всю иммунную систему. К примеру, главной мишенью в организме для иммуномодуляторов микробного происхождения являются фагоцитарные клетки, для иммуномодуляторов тимического происхождения — Т-лимфоциты. Под влиянием иммуномодуляторов усиливается функциональная активность вышеназванных клеток, повышается их число. Но конечный результат воздействия на иммунную систему носит многогранный характер. Это обусловлено тем, что главными регуляторами иммунитета являются цитокины [26]. В настоящее время не выявлены цитокины со строго специфическим действием, что делает практически невозможным создание «избирательного» иммуномодулятора. Следовательно, действие любого иммуномодулятора «приводит в движение» всю иммунную систему организма [25].

Важная составная часть общей цитокиновой сети организма — интерфероны (табл. 2). Это группа биологически активных пептидов, воздействующих на все

Таблица 1

Классификация иммуномодуляторов по происхождению [25]

Группа препаратов	Подгруппа	Название
Микробные	Естественные	Рибомунил
		Бронхомунал
	Полусинтетические	Имудон
		ИРС-19
Тимические	Естественные	Ликопид
		Тактивин
		Тималин
		Тимостимулин
	Синтетические	Вилозен
		Тимоген
Костномозговые	Бестим	
	Имунофан	
Цитокины	Естественные	Миелопид
		Серамил
	Рекомбинантные	Лейкинферон
		Суперлимф
		Ронколейкин
		Беталейкин
Нуклеиновые кислоты	Лейкомакс	
	Нейпоген	
Растительные	Натрия нуклеинат	
	Деринат	
Химически чистые	Естественные	Полудан
		Иммунал
	Низкомолекулярные	Левамизол
		Диуцифон
		Галавит
		Гепон
		Глутоксим
		Аллоферон
Высокомолекулярные	Полиоксидоний	

Интерфероны и индукторы интерферонов [25, 26, с дополнениями]

Группа препаратов	Подгруппа	Название	Состав
Интерфероны	Интерфероны альфа	Интерферон	Интерферон альфа из лейкоцитов донорской крови человека
		Альфаферон	Интерферон альфа из нормальных человеческих лейкоцитов
	Интерфероны альфа-2	Кипферон	Рекомбинантный интерферон альфа-2, комплексный иммуноглобулиновый препарат
	Интерфероны альфа-2а	Реаферон	Рекомбинантный интерферон альфа-2а
		Роферон-А	Рекомбинантный интерферон альфа-2а
	Интерфероны альфа-2b	Реальдирон	Рекомбинантный интерферон альфа-2b
		Интрон А	Рекомбинантный интерферон альфа-2b
		Виферон	Рекомбинантный интерферон альфа-2b, альфа-токоферола ацетат (витамин Е), аскорбиновая кислота (витамин С)
	Интерфероны альфа-2с	Берофор	
	Интерфероны альфа-n1	Вэллферон	Очищенный человеческий интерферон альфа, полученный из лимфобластоидных клеток путем индукции вируса <i>Sendai</i>
Интерфероны бета	Ребиф	Рекомбинантный интерферон бета	
	Ферон	Человеческий фибробластный интерферон бета	
Интерфероны бета-1b	Бетаферон	Рекомбинантный интерферон бета-1b	
Индукторы интерферонов	Амиксин	2,7-бис(этиламино)этоксифлуорена-9-дигидрохлорид	
	Арбидол	Этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилметил-индол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид	
	Циклоферон	Соль акридонуксусной кислоты и N-метил-глюкамина	
	Неовир	2-(9-оксо, 10-дигидроакридин-10-ил)ацетат натрия	
	Курантил	Дипиридамол	
	Полифенолы растительного происхождения	Гозалидон	
		Мегасин	
		Кагоцел	
		Саврац	
		Рагосин	

клетки иммунной системы, в их задачу входит распознавание и элиминация чужеродной генетической информации. Интерфероны оказывают противовирусное, антимикробное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие [29]. При вирусных инфекциях интерфероны участвуют в процессах острой фазы воспалительной реакции [3]. Противовирусный эффект обусловлен активацией специфической внутриклеточной рибонуклеазы, приводящей к быстрой деградации матричных РНК вируса и разрушению его генома. Ингибирование процессов транскрипции и трансляции блокирует репликацию вирусов. Действие интерферонов распространяется не только на вирусы, но и на бактерии, патогенные грибы, внутриклеточные паразиты (хламидии, риккетсии, токсоплазмы).

Интерфероны являются важными медиаторами иммунитета. Так, интерферон-альфа повышает активность естественных киллеров и является модулятором системы естественной цитотоксичности. Под его действием увеличивается число Fc-рецепторов к IgG на мембранах макрофагов, что стимулирует фагоцитоз и увеличивает антителозависимую цитотоксичность [14]. Перечисленные свойства интерферонов позволяют отнести их к универсальным факторам неспецифической резистентности.

Выраженными иммуномодулирующими свойствами обладают также препараты иммуноглобулинов. Сотрудниками Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Министерства здравоохранения РФ разработан и рекомендован для

применения в клинической практике комбинированный иммунобиологический препарат «Кипферон[®], суппозитории» (для ректального и вагинального введения) [15].

«Кипферон[®], суппозитории» представляет собой смесь комплексного иммуноглобулинового препарата, α_2 -интерферона человеческого рекомбинантного и кондитерского жира, используемого в качестве наполнителя.

Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) содержит иммуноглобулины классов G, M, A, выделенные из плазмы или сыворотки крови человека, проверенной на отсутствие антител к вирусам иммунодефицита человека (ВИЧ) 1-го и 2-го типа, гепатита С и поверхностного антигена вируса гепатита В. Концентрации IgM и IgA повышены до 15—25% по сравнению с таковыми в препаратах нормальных иммуноглобулинов человека. КИП содержит специфические антитела к герпесвирусам, ротавирусам, хламидиям, стафилококкам, повышенные концентрации антител к энтеробактериям (шигеллы, сальмонеллы, эшерихии) и другим патогенным микроорганизмам. КИП оказывает иммуномодулирующее действие, свойственное иммуноглобулиновым препаратам.

α_2 -интерферон человеческого рекомбинантный — белок с молекулярной массой 18 кДа, синтезированный штаммами *Pseudomonas putida* или *E. coli*, в генетический аппарат которых встроен ген α_2 -интерферона человеческого лейкоцитарного, ингибирует внутриклеточные стадии развития вирусов, хламидий,

риккетсий, действует на бактерии. Он обладает иммунокорректирующими и противоопухолевыми свойствами, стимулирует антибактериальный, антивирусный и антипротозойный иммунитет.

В одном суппозитории Кипферона® содержится 500 000 МЕ α_2 -интерферона человеческого рекомбинантного и 60 мг КИП. Сочетание компонентов обуславливает иммуномодулирующее, мощное противовирусное и антимикробное действие суппозитория Кипферон®. Противовирусный и антимикробный эффекты достигаются путем непосредственного воздействия на внутриклеточные и внеклеточные возбудители, а также вследствие стимуляции местного и общего иммунитета, нормализации микрофлоры влагалища и толстого кишечника. Повышенное содержание белка в составе суппозитория Кипферона® обеспечивает стабильность интерферона в присутствии агрессивных факторов секретов слизистых оболочек и отделяемого в очагах поражения.

Определены основные показания к применению суппозитория Кипферон® у детей и подростков:

- вирусные (герпес, кондиломы, папилломы), хламидийные и бактериальные инфекции мочеполовой системы;
- вирусные (ротавирусы) и бактериальные (сальмонеллез, дизентерия, коли-инфекция) кишечные инфекции;
- дисбактериозы влагалища и кишечника;
- вирусные гепатиты В, С и А;
- частые воспалительные заболевания респираторного тракта (рецидивирующие бронхиты, пневмонии), бронхообструктивный синдром;
- вторичные иммунодефицитные состояния, в том числе с инфекционным синдромом:
 - у недоношенных,
 - у детей, находящихся на искусственном вскармливании,
 - у часто болеющих детей;
- профилактика инфекционных осложнений при подготовке к плановым операциям на органах мочевой системы, кишечнике и др.

Режим дозирования (доза, кратность и путь введения) суппозитория Кипферон® определяется возрастом пациента, этиологией заболевания, локализацией патологического процесса (табл. 3). Лекарственная форма препарата (ректальные суппозитории) удобна для применения в педиатрической практике и позволяет назначать его детям разного возраста, в том числе новорожденным, а также при наличии у ребенка рвоты, затрудняющей пероральный прием других лекарственных средств.

Побочные реакции при соблюдении рекомендуемых доз и продолжительности лечения иммунобиологическим препаратом «Кипферон®, суппозитории» не зарегистрированы. Противопоказания не установлены. Возможным противопоказанием могут служить указания на аллергические реакции при введении нормального иммуноглобулина или α_2 -интерферона рекомбинантного [15].

Анализ клинического течения вирусных и вирусно-бактериальных инфекций у детей на фоне лечения с применением комбинированного иммунобиологического препарата «Кипферон®, суппозитории» свидетельствует о быстром исчезновении основных симптомов болезни, что приводит к сокращению сроков лечения [19].

При острых респираторных заболеваниях вирусной этиологии (парагрипп, РС-инфекция, аденовирусная инфекция, грипп) Л. В. Феклисова и соавт. отмечают наиболее выраженную положительную динамику местных проявлений (гиперемия ротоглотки, ринит, кашель) и более быструю ликвидацию синдрома интоксикации при назначении Кипферона® [15]. Подтверждением терапевтической эффективности препарата явилось уменьшение частоты обнаружения вирусов на слизистой оболочке полости носа после 5-дневного курса лечения. Интенсивнее повышался уровень IgA в сыворотке крови и sIgA в слюне. Полученные данные свидетельствуют об иммуномодулирующем и противовирусном эффекте Кипферона® у пациентов с ОРВИ. О. В. Корочкина и Д. М. Собчак представили данные, подтверждающие эффективность Кипферона® в комплексной терапии гриппа и инфекционного мононуклеоза у взрослых пациентов [7].

Сформулированы показания к применению Кипферона® при острых респираторных вирусных инфекциях у детей [28]:

- перенесенная внутриутробная инфекция;
- перенесенный сепсис;
- низкий социальный статус семьи;
- неполноценное питание (дефицит потребления мяса, рыбы, молока, овощей, фруктов);
- питание, не соответствующее физиологическим возможностям пищеварительной системы;
- витаминно-минеральная недостаточность;
- хронические болезни органов пищеварения;
- высокий инфекционный индекс;
- склонность к затяжному или осложненному течению ОРВИ;
- течение ОРВИ с длительным субфебрилитетом или затяжной фебрильной температурой в анамнезе;
- проявления атопических болезней;
- перенесенная острая кишечная инфекция;
- дисбактериоз кишечника;
- синдром мальабсорбции;
- гельминтозы;
- глюкокортикостероидная терапия в анамнезе;
- воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
- прием антибиотиков более 3 раз в год.

При острых кишечных инфекциях вирусной (ротавирусный гастроэнтерит) и бактериальной этиологии (сальмонеллез, шигеллез, ОКИ неустановленной этиологии), а также смешанных вирусно-бактериальных кишечных инфекциях на фоне лечения Кипферона® быстрее исчезали признаки токсикоза, гемодинамических нарушений. В более короткие сроки

Таблица 3

Схемы применения комбинированного иммунобиологического препарата «Кипферон[®], суппозитории» при различных формах инфекционной патологии у детей и подростков [2, 15, 17, 21, 22]

Заболевание	Возраст пациента	Способ применения	Разовая доза*	Кратность применения	Суточная доза*	Длительность лечения	Особые указания
Острые кишечные инфекции	1—12 мес	Ректально	1 суппоз.	Один прием в сутки (1 суппоз.) или два приема через 12 ч (по 0,5 суппоз.)	1 суппоз.	3—5 дней	Суппозитории вводят ректально после очистительной клизмы или дефекации. Детям первого года жизни можно делить суппозиторий пополам и вводить ректально в два приема. Наиболее эффективно применение препарата в первые 3 дня от начала заболевания (в острый период). При вирусных диареях препарат «Кипферон [®] , суппозитории» можно применять в качестве монотерапии на фоне оральной регидратации и инфузионной терапии. При тяжелых кишечных инфекциях бактериальной этиологии рекомендуется сочетать с антибиотиками.
	1—3 года	Ректально	1 суппоз.	Два приема через 4 ч	Не более 2 суппоз.		
	Старше 3 лет	Ректально	1 суппоз.	Три приема через 8 ч	Не более 3 суппоз.		
Вирусные гепатиты В, С, А	До 7 лет	Ректально	50 тыс. МЕ/кг массы тела, но не более 500 тыс. МЕ (1 суппоз.)	Два приема через 12 ч	Не более 1 млн МЕ (2 суппоз.)	При остром течении — 14 дней, при затяжном — 3—4 нед	В течение первых 7 дней рекомендуется ежедневно, затем — 2 раза в неделю.
	8—11 лет	Ректально	50 тыс. МЕ/кг массы тела, но не более 750 тыс. МЕ (1,5 суппоз.)	Два приема через 12 ч (по 1,5 суппоз.) или три приема через 8 ч (по 1 суппоз.)	Не более 1,5 млн МЕ (3 суппоз.)		
	Старше 12 лет	Ректально	1 млн МЕ (2 суппоз.)	Два приема через 12 ч	2 млн МЕ (4 суппоз.)		
Ангина лакунарная	1—12 мес	Ректально	1 суппоз.	1 раз в день или 2 приема по 0,5 суппоз.	1 суппоз.	4—5 дней, при сопутствующих гнойно-воспалительных процессах (паратонзиллит, паратонзиллярный абсцесс, гнойный гайморит и др.) — 7—8 дней	
	1—3 года	Ректально	1 суппоз.	2 раза в день через 12 ч	2 суппоз.		
	Старше 3 лет	Ректально	1 суппоз.	3 раза в день через 4 ч	2 суппоз.		
Острая респираторная вирусная инфекция	1—12 мес	Ректально	1 суппоз.	Один прием в сутки (1 суппоз.) или два приема через 12 ч (по 0,5 суппоз.)	Не более 1 суппоз.	4—5 дней	Рекомендуется при осложненном течении ОРВИ (выраженный токсикоз, бронхообструктивный синдром, стеноз гортани, бактериальные осложнения и др.). Детям первого года жизни можно делить суппозиторий пополам и вводить ректально в два приема.
	1—3 года	Ректально	1 суппоз.	Два приема через 12 ч	Не более 2 суппоз.		
	Старше 3 лет	Ректально	1 суппоз.	Три приема через 4 ч (по 1 суппоз.)	Не более 3 суппоз.		
Хламидиоз (рецидивирующий вульвовагинит, инфекция мочевыводящих путей)	1—12 мес	Ректально или вагинально	1 суппоз.	Один прием в сутки или 2 приема по 0,5 суппоз.	1 суппоз.	10 дней	При стертых и слабо выраженных клинических формах препарат применяют изолированно, без назначения антибиотиков. В период обострения хламидийного процесса препарат сочетают с приемом антибиотиков.
	1—3 года	Ректально или вагинально	1 суппоз.	Два приема через 12 ч	2 суппоз.		
	Старше 3 лет	Ректально или вагинально	1 суппоз.	3 раза в день через 4 ч	3 суппоз.		
Частые воспалительные заболевания респираторного тракта (рецидивирующие бронхиты, пневмонии)	Дети и подростки	Ректально	1 суппоз.	Два приема через 12 ч	2 суппоз.	До 4 нед	В течение первых 5 дней рекомендуется ежедневно, затем в течение 3 нед — 2 раза в неделю. Может применяться без антибактериальных средств. Если есть показания, можно сочетать с антибиотиками и другими иммуномодуляторами.

* Разовая и суточная дозы препарата «Кипферон[®], суппозитории» указаны по содержанию α_2 -интерферона человеческого рекомбинантного.

нормализовывался стул и исчезали патологические примеси в фекалиях [20]. Отмечен положительный эффект элиминации ротавирусов из кишечника у детей с ротавирусным гастроэнтеритом, а также наблюдалось снижение титров ротавирусных антигенов в копрофильтратах после 7-дневного курса лечения Кипфероном®. Аналогичные данные получены другими исследователями [11]. У части пациентов с кишечными инфекциями бактериальной этиологии не произошла элиминация шигеллы Флекснера, что потребовало в дальнейшем назначения дизентерийного бактериофага и биопрепаратов. По мнению некоторых авторов, положительный saniрующий эффект Кипферона® в отношении ротавирусов может быть обусловлен содержанием специфических противоротавирусных антител в КИП [15]. Уровень интерферона в копрофильтратах пациентов с острыми кишечными инфекциями на фоне лечения Кипфероном® нарастал в более высоких титрах. К концу лечения в 2 раза повышалось содержание в копрофильтратах sIgA, у детей раннего возраста с исходно низким содержанием иммуноглобулинов основных классов интенсивнее повышались уровни IgG, IgM, IgA и sIgA в копрофильтратах, активнее нормализовывалось содержание IgM в крови. Выраженные иммунологические сдвиги у пациентов с острыми кишечными инфекциями отражают мощный противовирусный и иммуномодулирующий эффекты комбинированного препарата «Кипферон®, суппозитории». При ротавирусном гастроэнтерите он может быть с успехом использован в качестве монотерапии. О. В. Корочкина и Д. М. Собчак представили убедительные данные об эффективности Кипферона® в комплексном лечении дизентерии у взрослых пациентов [7].

При ангинах применение Кипферона® обусловило сокращение продолжительности синдрома интоксикации и быструю ликвидацию местных воспалительных проявлений: исчезали налет на миндалинах, боль при глотании, уменьшались регионарные лимфоузлы. К концу 5-дневного курса лечения отмечалось более интенсивное повышение уровня интерферона и IgM в сыворотке крови [5, 20]. Имело место уменьшение микробной обсемененности слизистой оболочки ротоглотки. После лечения ангины с применением суппозиториев Кипферона® уменьшалась частота обнаружения золотистого стафилококка в посевах аспирата из трахеи [15]. Положительная динамика иммунологических показателей и клинических проявлений ангины у детей на фоне лечения Кипфероном® подтверждает его терапевтическую эффективность при данной патологии.

Имеются сообщения об успешном лечении детей с острыми и острыми деструктивными **пневмониями** антибиотиками в сочетании с комбинированным иммунобиологическим препаратом «Кипферон®, суппозитории» [5, 15]. Исследователи отмечают быстрое купирование интоксикации, лихорадки, кашля. В среднем на 1—2 дня раньше наблюдалась положительная ди-

намика аускультативных изменений в легких. В более поздней публикации подтверждена эффективность Кипферона® в комплексном лечении у взрослых пациентов с внегоспитальной пневмонией средней тяжести [7]. Есть опыт использования Кипферона® у детей с муковисцидозом. В ходе динамического наблюдения 43 пациентов со смешанной формой заболевания в возрасте от 11 мес до 17,9 года с гнойным бронхитом, ассоциированным с хронической синегнойной и стафилококковой инфекцией, отмечено, что Кипферон® в составе комплексной терапии оказывает модулирующее действие на цитокиновый профиль ребенка, улучшает клинический статус больных [12].

Получены данные об эффективности лечения Кипфероном® детей с **герпетической инфекцией** [15]. Зарегистрировано уменьшение продолжительности лихорадочного периода, более быстрое (на 2—3 дня) уменьшение гиперемии. Применение препарата позволило снизить риск бактериальных осложнений, в том числе у детей с микст-инфекцией (вирусно-хламидийная инфекция, ассоциация вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа и др.). Сокращение сроков лечения и удлинение ремиссии на фоне комплексной терапии с применением суппозиториев Кипферона® отмечают также у взрослых пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом [1].

При **хламидиозе** суппозитории Кипферона® эффективны в качестве монотерапии при стертых и слабо выраженных клинических проявлениях инфекции и в сочетании с антибиотиками в период обострения воспалительного процесса. Применение комбинированного иммунобиологического препарата «Кипферон®» в течение 10 дней ректально (по показаниям — интравагинально) у детей с рецидивирующим вульвовагинитом и инфекцией мочевыводящих путей хламидийной этиологии позволило не только купировать клинические проявления (исчез зуд, гиперемия в области наружных половых органов, прекратились выделения), но и достигнуть отрицательного результата культурального обследования по окончании лечения [15]. В соскобе слизистой оболочки уретры и влагалища при ежемесячном контроле в течение последующих 3 мес не были обнаружены хламидии и мицелий грибов рода *Candida*. Имеются сообщения о нормализации микрофлоры влагалища у взрослых больных на фоне приема Кипферона® [23]. Положительный эффект лечения у детей и взрослых обусловлен противовоспалительным, антимикробным и иммуномодулирующим действием α_2 -интерферона человеческого рекомбинантного и КИП, входящими в состав препарата «Кипферон®, суппозитории».

Апробировано применение Кипферона® в лечении детей в возрасте от 1 мес до 5 лет с **хронической неинфекционной диареей**, обусловленной патологией тонкой кишки (хронический, затяжной энтерит, муковисцидоз, пострезекционный энтерит) [9]. На основании проведенного комплексного исследования

с оценкой клинической динамики заболевания, анализа микробного «пейзажа» кишечника, динамики копрологического синдрома авторы пришли к заключению, что назначение Кипферона® детям с хронической неинфекционной диареей позволяет существенно улучшить их общее состояние, процессы пищеварения и микробный «пейзаж» кишечника. Показана целесообразность включения препарата в комплексную терапию больных с хронической неинфекционной диареей как с профилактической, так и с лечебной целью. Для профилактики Кипферон® принимали в течение 5 дней, при лечении — до 10 дней.

Доказано, что применение Кипферона® у детей с **дисбактериозом кишечника** ведет к улучшению самочувствия пациентов, нормализации аппетита, стула, полостного пищеварения, исчезновению диспепсических проявлений. Авторы рекомендуют назначать Кипферон® детям с дисбактериозом кишечника ректально по 1 свече 2—3 раза в сутки в течение 7—14 дней [27]. Препарат можно применять параллельно с пробиотиками и другими лекарственными средствами [17].

Продемонстрирована эффективность Кипферона® в комплексной терапии детей 3—14 лет с **хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта**. На фоне приема Кипферона® существенно улучшались процесс пищеварения, показатели микробиоты кишечника. Авторы считают целесообразным включение Кипферона® в стандарт базисной терапии хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта [16].

Отмечено нормализующее влияние Кипферона® на моторную функцию кишечника у детей в возрасте от 10 мес до 12 лет с **хроническими запорами**, которые обусловлены разными причинами (долихосигма, многопетлевая долихосигма, мегадолихосигма, мегадолихоколон, выпадение прямой кишки, функциональные запоры). Действие препарата объясняют положительным влиянием на течение хронического воспаления стенки кишечника, сопутствующего упорным хроническим запорам, а также нормализацией микробиоты кишечника. Проведенные исследования позволили прийти к заключению о целесообразности включения препарата «Кипферон®, суппозитории» в протоколы комплексного лечения детей с хроническими запорами [24].

Результаты исследования эффективности иммунотропной терапии **часто болеющих детей, имеющих маркеры цитомегаловирусной инфекции**, представили В. В. Краснов и соавт. [8]. Авторы наблюдали 32 ребенка в возрасте 1—6 лет жизни, относящихся к группе часто и длительно болеющих детей, у которых методом полимеразной цепной реакции был выявлен цитомегаловирус. Кипферон® назначали по 1 свече 2 раза в сутки в первые 5—10 дней ежедневно, в последующем по 1 свече 2 раза в сутки через день — до конца 1-го мес лечения, в дальнейшем —

по 1 свече 2 раза в сутки через 2 дня. Средняя продолжительность курса терапии составила 1,5—2 мес. Параллельно осуществляли коррекцию микробиоценоза кишечника. Установлено, что иммунотропная терапия с использованием Кипферона® на фоне пролонгированной коррекции микробиоценоза кишечника эффективна при реабилитации часто и длительно болеющих детей, имеющих маркеры цитомегаловирусной инфекции.

Обобщая результаты проведенных исследований и накопленный опыт применения комбинированного иммунобиологического препарата «Кипферон®, суппозитории» у детей и взрослых, следует подчеркнуть его эффективность при различных формах инфекционной патологии. Анализ клинического течения вирусных (ОРВИ, ротавирусный гастроэнтерит, герпетическая инфекция) и бактериальных инфекций (ангина, пневмония, хламидиоз мочеполовой системы и органов дыхания, кишечные инфекции бактериальной этиологии) свидетельствует о положительной динамике как общих, так и местных клинических проявлений и сокращении продолжительности болезни. Препарат оказывает иммуномодулирующее влияние на показатели отдельных классов иммуноглобулинов в крови, слюне и копрофильтратах, активизирует интерфероногенез, оказывает противовирусное и антимикробное действие. Кипферон® обеспечивает элиминацию ряда возбудителей (ротавирусов, золотистого стафилококка, хламидий) из организма, уменьшает микробную обсемененность ротоглотки и респираторного тракта и способствует сокращению числа микробных ассоциаций. На фоне лечения с применением суппозитивов Кипферона® у пациентов с острыми кишечными инфекциями быстро восстанавливается микрофлора кишечника. Препарат эффективен при микст-инфекциях, вызванных ассоциациями нескольких вирусов, а также вирусов и бактерий, например при лечении хронического хламидиоза в сочетании с генитальным герпесом и кандидозом, дисбактериозом влагалища и толстой кишки. Целесообразно назначать Кипферон® в ранние сроки болезни в дозе, соответствующей возрасту ребенка. В зависимости от характера и тяжести клинических проявлений препарат можно использовать как в качестве монотерапии, так и в сочетании с антибиотиками и эубиотиками. Кипферон® может быть рекомендован для восстановления микрофлоры кишечника и влагалища при дисбактериозах, а также с целью профилактики инфекционных осложнений у пациентов с плановыми хирургическими вмешательствами на органах мочеполовой системы и кишечнике [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Арестова И. М. // *Рецепт*.— 2003.— № 4 (30).— С. 61—65.
2. Афанасьев С. С. // *Врач*.— 2001.— № 7.— С. 40—41.
3. Вельтищев Ю. В., Запруднов А. М. // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*.— 2004.— № 6.— С. 29—36.
4. Воробьев А. А. // *Журн. микробиол.*— 2002.— № 4.— С. 93—98.

5. Денисов А. К., Кондрашин Ю. И., Мескина Е. Р. и др. // *Леч. врач.*— 2005.— № 4.— С. 69.
6. Дисбактериоз кишечника: пути решения проблемы / Под ред. В. А. Алешикина, С. С. Афанасьева.— М., 2005.
7. Корочкина О. В., Собчак Д. М. // *Трудный пациент.*— 2009.— № 4.— С. 32—35.
8. Краснов В. В., Обрядина А. П., Кулова А. А. и др. // *Рус. мед. журн.*— 2009.— № 18.— С. 1—4.
9. Лазарева Т. С., Щеплягина Л. А., Лукушкина Е. Ф. и др. // *Рус. мед. журн.*— 2009.— № 3.— С. 1—5.
10. Манько В. М., Петров Р. В., Хаитов Р. М. // *Иммунология.*— 2002.— Т. 23, № 3.— С. 132—138.
11. Мескина Е. Р., Афанасьев С. С. // *Врач.*— 2003.— № 3.— С. 48—49.
12. Ожегов А. М., Симанова Т. В., Цыганок А. В. и др. // *Леч. врач.*— 2010.— № 6.— С. 1—3.
13. Опыт применения кипферона в практике педиатра. Факты и комментарии: Сб. статей / Под ред. Г. В. Римарчук.— М., 2008.
14. Петрунин Д. Д., Уджуху В. Ю. и др. // *Клинич. дерматология и венерология.*— 2005.— № 3.— С. 117—119.
15. Применение комбинированного иммунобиологического препарата «Кипферон» в педиатрии / Сост. Л. В. Феклисова, Е. Р. Мескина, А. И. Покатилова и др.— М., 2005.
16. Римарчук Г. В., Васечкина Л. И., Тюрина Т. К., Кривоусова В. В. // *Леч. врач.*— 2009.— № 6.— С. 2—4.
17. Римарчук Г. В., Щеплягина Л. А., Круглова И. В., Тюрина Т. К. Нарушение микрофлоры кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении): Лекция для врачей.— М., 2009.
18. Сепиашвили Р. И. // *Аллергология и иммунология.*— 2001.— № 1.— С. 39—45.
19. Феклисова Л. В., Титова Л. В. // *Врач.*— 2003.— № 4.— С. 40—41.
20. Феклисова Л. В., Мескина Е. Р., Галкина Л. А. и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни.*— 2003.— № 4.— С. 54—57.
21. Феклисова Л. В., Мескина Е. Р., Галкина Л. А. и др. *Оптимизация методов лечения детей с вирусно-бактериальными инфекциями различной этиологии: Медицинская технология.*— М., 2010.
22. Феклисова Л. В., Целипанова Е. Е., Мескина Е. Р. и др. *Применение иммунобиологического препарата «Кипферон», суппозитории для вагинального или ректального введения» при лечении детей с различной инфекционной патологией: Пособие для врачей.*— М., 2009.
23. Филатова Н. Г., Макаров И. А., Афанасьев С. С. и др. // *Врач.*— 2003.— № 11.— С. 62—63.
24. Филюшкин Ю. Н. // *Consilium medicum.*— 2009.— № 1 (Прил.).— С. 58—60.
25. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // *Иммунология.*— 2003.— Т. 24, № 4.— С. 196—203.
26. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. *Иммунокоррекция в педиатрии: Практич. руководство / Под ред. М. П. Костинова.*— М., 2001.
27. Щеплягина Л. А., Круглова И. В., Лазарева Т. С. // *Участковый педиатр.*— 2010.— № 2.— С. 7.
28. Щеплягина Л. А., Римарчук Г. В., Круглова И. В., Борисова О. И. *Новые технологии в лечении острых респираторных заболеваний у детей: Лекция для врачей.*— М., 2009.
29. Щеплягина Л. А., Чернов В. М., Круглова И. В., Делягин В. М. *Возрастные особенности иммунитета у детей: Лекция для врачей.*— М., 2008.

Поступила 25.01.11.

KIPFERON® IN PEDIATRICIAN'S CLINICAL PRACTICE

V. F. Zhernosek, T. P. Dyubkova

The article presents an experience of the combined immunobiological drug «Kipferon® Suppositories» administration in children. This drug form is convenient for applying in the pediatric practice for it may be prescribed for children of various ages including the newborns as well as in case vomiting makes impossible administration of other drugs per os. The outcomes of the analysis of the viral and bacterial infections course on the background of the preparation administration evidence about the clinical effect positive dynamics and the disease duration reduction.

Key words: Kipferon®, pediatrics.

Медицинская литература России

- Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств** / Под ред. Ю. Д. Игнатова, В. Г. Кукеса, В. И. Мазурова.— М., 2010.
- Клинические лекции по акушерству и гинекологии: Учеб. пособие для вузов: В 2 т.** / Под ред. А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова.— М., 2010.
- Констант Дж. **Клиническая диагностика сердца: Кардиолог у постели больного.**— М., 2010.
- Корниенко В. Н., Пронин И. Н. **Контрастирование в нейрорадиологии.**— М., 2010.
- Кульчавеня Е. В., Неймарк А. И. **Простатит: Диагностика и лечение.**— М., 2010.
- Лазерная терапия в педиатрии: Учеб. пособие для вузов** / С. В. Москвин и др.— М., 2010.
- Лекции по урологии: Учеб. пособие для вузов** / Под ред. Ю. Г. Аляева.— М., 2010.
- Линде В. А., Татарова Н. А. **Эндометриозы: Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение.**— М., 2010.
- Лисицын Ю. П. **Общественное здоровье и здравоохранение: Учебник для вузов.**— М., 2010.
- Лопатин А. С. **Ринит: Руководство для врачей.**— М., 2010.
- Магомедов М. А., Заболотских И. Б. **Миоплегия.**— М., 2010.
- Мариллов В. В., Марилова Т. Ю. **Клиническая психопатология: Руководство для врачей.**— М., 2010.
- Медведев М. В., Рудько Г. Г. **Дифференциальная ультразвуковая диагностика в гинекологии.**— М., 2010.
- Медведев М. В., Юдина Е. В. **Дифференциальная пренатальная ультразвуковая диагностика.**— М., 2010.
- Медик В. А., Юрьев В. К. **Общественное здоровье и здравоохранение: Учебник для вузов.**— М., 2010.
- Медицинское свидетельство о смерти: Учеб. пособие для врачей** / Под ред. Ю. В. Каминского.— Владивосток, 2010.
- Мравян С. Р., Петрухин В. А., Пронина В. П. **Пороки сердца у беременных.**— М., 2010.

Г. М. АВДЕЙ, Т. Г. ОВОДИНСКАЯ, А. Л. ИГНАТЕНКО,
В. А. ФРОЛОВ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЗВОНОЧНИКА

Гродненский государственный медицинский университет,
3-я городская клиническая больница Гродно

Цель исследования. Оценить влияние L-лизина эсцината на интенсивность болевого синдрома, психозмоциональное состояние и качество жизни пациентов с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника (НПОП).

Материал и методы. Обследован 71 пациент (31 мужчина и 40 женщин) с дискогенной радикулопатией с острым и подострым болевым синдромом в возрасте 18—66 лет. На фоне базисной терапии 51 больному с НПОП внутривенно вводили L-лизина эсцинат ежедневно в течение 5 дней. Контрольную группу составили 20 пациентов с НПОП, которым проводили только традиционную терапию. Интенсивность болевого синдрома оценивали по опроснику Роланда—Морриса, ситуативную и личностную тревожность анализировали по шкале Спилберга—Ханина, качество жизни — по опроснику SF-36.

Результаты. Все больные с НПОП после лечения отмечали субъективное улучшение. Интенсивность болевого синдрома снижалась, повышалась жизнедеятельность пациентов, улучшалась их психозмоциональное состояние, качество жизни.

Заключение. Использование L-лизина эсцината в лечении пациентов с НПОП с острым и подострым болевым синдромом является эффективным.

Ключевые слова: неврологические проявления остеохондроза, болевой синдром, качество жизни, L-лизина эсцинат.

Одним из наиболее распространенных клинических синдромов является боль в пояснично-крестцовой области (боль в спине), обусловленная вертеброгенной патологией [3, 7, 11, 24]. Боль в спине встречается у 60—80% взрослой популяции и является одной из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности. Эпизоды болей в спине ежегодно развиваются у половины трудоспособного населения, при этом наиболее часто поражаются лица в возрасте 35—55 лет. Примерно у 25% пациентов развивается хроническая боль, которая служит причиной длительной нетрудоспособности.

Болевой синдром, связанный с дегенеративно-дистрофическим поражением межпозвоночных дисков поясничного отдела, сопровождающийся компрессионной радикулопатией, служит причиной устойчивого снижения качества жизни (КЖ) пациентов и выступает в роли фактора, серьезно влияющего на жизненный прогноз [8, 22, 24, 26].

Имеется большое количество публикаций, посвященных изучению этиологии и патогенеза неврологических проявлений остеохондроза позвоночника [5, 12, 19]. Это компрессионные, реактивно-воспалитель-

ные, дисметаболические, аутоиммунные, сосудистые нарушения. В частности показано, что болевой синдром при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника (НПОП) вызывает не только ангиоспазм, но и приводит к изменению системной (гипер-, гипо-, нормокинетический и смешанный гемодинамический варианты) и регионарной (артериальная гипотония, замедление венозного оттока, полный или частичный блок эпидуральных вен грыжей диска) гемодинамики на уровне пораженных пояснично-крестцовых спинномозговых сегментов [20].

Имеющиеся в арсенале врача лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), диуретики, сосудистые препараты), к сожалению, недостаточно эффективно справляются с болью и отеком. Кроме того, ряд грозных побочных эффектов серьезно ограничивают возможности их применения. Решение проблемы находят в использовании новых средств в лечении остеохондроза позвоночника, преимущественно дисгемического варианта вертебрального синдрома.

L-лизина эсцинат — одно из новых фармакологических средств, которое применяется в различных областях медицины [16]. Действующим началом препарата является водорастворимая соль сапонина конского каштана — эсцината и аминокислоты — L-лизина. Препарат оказывает противовоспалительное, обезболивающее, противоотечное действие, повышает тонус сосудов, оказывает умеренный иммунокорригирующий и гипогликемический эффекты [16]. Ввиду многогранного действия препарат нашел применение в нейрохирургии и анестезиологии [17, 18], травматологии и ортопедии [4], ангиологии в комплексном лечении острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей [13], при острой церебральной недостаточности [15]. В. В. Поворознюк, О. Б. Шеремет показали эффективность раствора L-лизина эсцината для инъекций в комплексном лечении больных с остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника и дисгемическим вариантом вертебрального синдрома [16]. Способствуя снижению выраженности болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника, препарат изменяет его характеристики за счет снижения сенсорной и аффективной составляющих, что свидетельствует об улучшении общего состояния пациентов. Кроме того, L-лизина эсцинат улучшает у этих больных показатели реограммы за счет снижения тонуса сосудов как мелкого, так и крупного калибра.

В патогенезе НПОП, особенно их рецидивов, определенное значение имеет состояние высшей нервной деятельности больных [14]. Слабый тип высшей нервной деятельности, особенно астенические и неврастенические синдромы, в ряде случаев способствует развитию патологической системы с формированием детерминанты в центральной нервной системе. В таких случаях декомпенсация высшей нервной деятельности может приводить к рецидиву болевого синдрома при НПОП, ухудшать общее состояние

больных, влияя на бытовую и профессиональную деятельность [14].

Неотъемлемым инструментом анализа эффективности проводимой терапии на любом этапе оказания помощи больным является качество жизни (КЖ) [6, 9]. В настоящее время под КЖ понимают способность индивидуума функционировать в обществе соответственно своему положению и получать удовлетворение от жизни [25]. Определение КЖ основано на оценке пациентом уровня своего благополучия в физическом, психическом, социальном и экономическом отношениях [2]. Данные о КЖ помогают врачу более глубоко понять влияние заболевания на жизнь пациента, определить его индивидуальную реакцию на болезнь. Эта информация открывает новые возможности в преодолении больным нежелательных переживаний, выработке позитивного отношения к лечению [23]. Одним из широко используемых опросников для количественной оценки КЖ является краткая форма Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), включающая 36 вопросов, отражающих 8 шкал здоровья [1] (табл. 1).

По каждой шкале показатели могут колебаться от 0 до 100 баллов, при этом чем больше значение показателя, тем выше оценка здоровья по избранной шкале. Наряду с 8 общепринятыми шкалами SF-36 учитывают 2 интегральных показателя («физический» и «психический» компоненты здоровья).

Цель настоящего исследования: оценить интенсивность болевого синдрома и его влияние на различные аспекты жизни, изучить психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов с НПОП под действием курсового назначения L-лизина эсцината.

Материал и методы

Обследован 71 пациент (31 мужчина и 40 женщин) с НПОП (дискогенная радикулопатия) с острым и подострым болевым синдромом в возрасте 18—66 лет (средний возраст $47,3 \pm 2,2$). С целью подтверждения диагноза всем больным проводили неврологический осмотр, компьютерно-томографическое или магнитно-резонансно-томографическое исследование пояснично-крестцового отдела позвоночника. На фоне базисной терапии (прием анальгетиков, НПВС, витамины

группы В) 51 больному (19 мужчин и 32 женщины) с НПОП (основная группа) вводили внутривенно капельно L-лизина эсцинат 10 мл на 100 мл физиологического раствора, ежедневно, всего 5 введений.

Контрольную группу составили 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин) с НПОП (дискогенная радикулопатия) с острым и подострым болевым синдромом в возрасте 31—62 года (средний возраст $47,6 \pm 3,0$), которым проводилась только традиционная терапия, без применения L-лизина эсцината.

Интенсивность болевого синдрома и его влияние на различные аспекты жизни и жизнедеятельности оценивали по краткому болевому опроснику и опроснику Роланда—Морриса [10, 21]. Ситуативную и личностную тревожность анализировали по шкале Спилберга—Ханина [1]. Количественную оценку КЖ проводили с помощью русской версии опросника SF-36 [1].

Обследуемые показатели фиксировали до начала лечения и спустя 7 дней. Эффективность лечения определяли по субъективной оценке больных и динамике объективных показателей. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Все больные с НПОП после лечения отмечали субъективное улучшение. Интенсивность болевого синдрома в обеих группах снижалась (табл. 2). Однако уменьшение максимальных болей отмечено в контрольной группе, преимущественно у лиц мужского пола, в то время как в основной группе выраженность болей значимо снижалась у мужчин и женщин. При этом имело место уменьшение всех видов болей (максимальная, минимальная, средняя и в данный момент) (табл. 3). Обращало внимание различие процентных соотношений болевого синдрома в данный момент у больных обеих групп. Так, у лиц контрольной группы традиционная терапия приводила к уменьшению болей на 58,3% (у мужчин — на 60,3%, у женщин — на 55,5%), добавление к базисной терапии L-лизина эсцината снижало болевой синдром в общей группе пациентов на 63,5% (у мужчин — на 71,4%, у женщин — на 54,8%). Соответственно активизировалась жизнедеятельность боль-

Таблица 1

Краткая форма опросника SF-36

Шкала	Число пунктов	Определение
Физическое функционирование (PF)	10	Возможность выполнять обычную физическую нагрузку
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP)	4	Физическая способность выполнять бытовую или профессиональную работу
Физическая боль (BP)	2	Выраженность боли
Общее восприятие здоровья (GH)	5	Субъективная оценка общего состояния здоровья
Жизнеспособность (VT)	4	Субъективная оценка настроения, энергичности
Социальная активность (SF)	2	Эмоциональная и физическая способность общаться с другими людьми
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE)	3	Эмоциональная способность человека выполнять бытовую или профессиональную работу
Психическое здоровье (MH)	5	Субъективная оценка эмоционального состояния

Таблица 2

Интенсивность болевого синдрома, жизнедеятельность и психоэмоциональное состояние у больных с НПОП из контрольной группы

Показатель		Контрольная группа		Мужчины		Женщины		P
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
		1	2	3	4	5	6	
Опросник Роланда—Морриса		11,6±0,75	8,4±1,25	11,3±0,93	8,3±1,67	12,0±1,45	8,5±1,80	
Интенсивность боли	Мах	8,4±0,42	4,1±0,96	7,8±0,46	3,0±0,90	9,3±0,54	5,8±1,63	P ₁₋₂ <0,001 P ₃₋₄ <0,001
	Мин	3,5±0,63	2,3±0,46	4,2±0,84	2,2±0,65	2,5±0,72	2,5±0,72	
	Средняя	5,3±0,54	3,2±0,42	6,2±0,47	3,2±0,65	2,5±1,81	3,3±0,54	P ₃₋₄ <0,01
	В данный момент	6,0±0,75	2,5±0,54	5,8±1,02	2,3±0,93	6,3±1,27	2,8±0,90	P ₁₋₂ <0,001 P ₅₋₆ <0,05
Жизнедеятельность	Общая активность	8,3±0,63	4,8±0,84	7,7±0,93	3,7±0,56	9,2±0,54	6,5±2,17	P ₁₋₂ <0,01 P ₃₋₄ <0,01
	Настроение	6,9±0,92	4,3±1,25	6,5±1,21	3,2±0,65	7,5±0,36	6,0±1,44	P ₅₋₆ <0,05
	Способность передвигаться	7,0±0,92	3,9±0,79	7,0±1,12	3,7±0,93	7,0±1,80	4,3±1,63	P ₁₋₂ <0,01 P ₃₋₄ <0,05
	Работа на дому	7,6±0,84	5,0±1,0	5,0±1,0	6,0±1,12	8,0±1,44	7,3±1,99	P ₁₋₂ <0,05 P ₃₋₄ <0,05
	Профессиональная деятельность	8,8±0,54	6,8±1,1	8,5±0,84	6,0±1,12	9,3±0,90	8,0±2,17	
	Отношение к другим людям	3,3±1,13	4,3±0,96	4,0±1,12	2,8±1,02	2,3±1,63	6,5±1,80	
Шкала Спилберга—Ханина	Ситуативная тревожность	39,5±3,14	32,3±2,05	35,3±4,67	30,5±3,08	48,3±5,61	35,0±2,89	P ₅₋₆ <0,05
	Личностная тревожность	45,8±0,84	44,2±1,08	45,2±1,40	42,3±0,93	46,8±0,54	47,0±2,17	

Примечание. Здесь и в табл. 3, 5: P₁₋₂ — достоверность показателей до и после лечения; P₃₋₄ — достоверность показателей до и после лечения у мужчин; P₅₋₆ — достоверность показателей до и после лечения у женщин.

ных с НПОП. По опроснику Роланда—Морриса, довольно чувствительному тесту при острых и подострых болях в спине, уменьшение болей незначительно увеличивало жизненную активность пациентов из контрольной группы (на 27,8%). Применение L-лизина эсцината способствовало росту активности больных на 68,5% (мужчин — на 76,3%, женщин — на 63,1%). У этих же больных улучшалось настроение на 57% (у мужчин — на 65,5%, у женщин — на 48,5%) в сравнении с пациентами контрольной группы (соответственно на 37,6%, 50%, 20%). Отмечалась более активная способность больных с НПОП из основной группы к передвижению (61%, у мужчин — 75,4%, женщин — 45%) по отношению к лицам из контрольной группы (соответственно 44,3%, 47%, 38,6%). Пациенты из основной группы свободно и активно выполняли домашнюю работу: 67,6% — мужчины (в контроле — 52%), 50% — женщины (в контроле — 8,8%), возрастала их профессиональная деятельность на 56,1% (у мужчин — на 60,8%, у женщин — на 49,2%) (соответственно в контрольной группе 22,8%, 29,4%, 14,6%), изменялось в сторону улучшения отношение к другим людям на 76,5% против 30% у лиц в контрольной группе (табл. 3, 4).

Применение L-лизина эсцината улучшало психоэмоциональный фон пациентов с НПОП. Чувство беспокойства, тревоги у них уменьшалось на 34%, в то время как у больных из контрольной группы уровень ситуативной тревожности достоверно снижался на 18,2% (см. табл. 2, 3).

Изменялось качество жизни больных после проведенной терапии (табл. 4, 5). Физическое состояние лиц из контрольной группы улучшалось только на 7% (у мужчин на 16,5%), у больных из основной группы — на 41% (у мужчин — на 35%, женщин — на 51,8%). На 117% (у мужчин — на 163%, у женщин — на 83,3%) против 13% (26,5% — у мужчин) у лиц из контрольной группы увеличивалась их повседневная ролевая деятельность. Снижение болевого синдрома активизировало этих больных на 43,3% (на 43,8% мужчин и на 43,1% женщин) по отношению к пациентам из контрольной группы (27,3%). Улучшалось общее состояние здоровья пациентов, особенно их жизнеспособность (на 109,7% против 5,4% у лиц из контрольной группы), социальная активность, особенно у женщин (15,8%), у лиц женского пола из контрольной группы — 6,8%, их общительность, положительная эмоциональность (25% против 14,4% у лиц из контрольной группы). Исчезали депрессивные и тревожные переживания, улучшалось психоэмоциональное состояние этих больных на 12% (на 13,2% у мужчин и на 10,6% у женщин) в сравнении с лицами из контрольной группы (соответственно 2,2%, 5,8%, 4%).

В целом физический компонент здоровья возрастал у пациентов в основной группе на 14,3% (против 2,7% у лиц в контрольной группе), а психологический компонент здоровья увеличился на 7,6% (у лиц в контрольной группе только на 4,4%).

Таблица 3

Интенсивность болевого синдрома, жизнедеятельность и психоэмоциональное состояние у больных с НПОП при применении L-лизина эсцината

Показатель		Основная группа		Мужчины		Женщины		P
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
		1	2	3	4	5	6	
Опросник Роланда—Морриса		12,7±0,78	4,0±0,78	11,4±1,0	2,7±0,80	14,1±0,77	5,2±0,73	P ₁₋₂ <0,001 P ₃₋₄ <0,01 P ₅₋₆ <0,001
Интенсивность боли	Max	7,5±0,32	3,6±0,57	7,6±0,60	3,3±0,60	7,5±0,31	4,0±0,52	P ₃₋₄ <0,01 P ₅₋₆ <0,001
	Min	5,1±0,50	4,2±0,73	5,2±0,71	1,6±0,55	5,0±0,41	2,6±0,50	P ₁₋₂ <0,001 P ₃₋₄ <0,01 P ₅₋₆ <0,001
	Средняя	5,8±0,40	2,8±0,44	5,8±0,60	2,3±0,45	5,8±0,34	3,3±0,37	P ₁₋₂ <0,001 P ₃₋₄ <0,01 P ₅₋₆ <0,001
	В данный момент	6,3±0,53	2,3±0,45	6,3±0,78	1,8±0,40	6,2±0,42	2,8±0,50	P ₁₋₂ <0,001 P ₃₋₄ <0,001 P ₅₋₆ <0,001
Жизнедеятельность	Общая активность	7,1±0,43	3,4±0,68	7,0±0,62	2,7±0,56	7,2±0,30	4,1±0,50	P ₁₋₂ <0,001 P ₃₋₄ <0,001 P ₅₋₆ <0,001
	Настроение	6,3±0,76	2,7±0,55	5,8±0,93	2,0±0,57	6,8±0,55	3,5±0,53	P ₁₋₂ <0,001 P ₃₋₄ <0,01 P ₅₋₆ <0,001
	Способность передвигаться	6,4±0,63	2,5±0,40	6,5±0,70	1,6±0,42	6,2±0,49	3,4±0,55	P ₁₋₂ <0,001 P ₃₋₄ <0,01 P ₅₋₆ <0,01
	Работа на дому	6,9±0,42	5,7±0,51	6,8±0,48	2,2±0,45	7,0±0,43	3,5±0,53	P ₃₋₄ <0,01 P ₅₋₆ <0,01
	Профессиональная деятельность	6,6±0,46	2,9±0,58	6,9±0,47	2,7±0,64	6,3±0,53	3,2±0,50	P ₁₋₂ <0,001 P ₃₋₄ <0,01 P ₅₋₆ <0,01
	Отношение к другим людям	3,4±0,78	0,8±0,20	3,6±0,86	0,3±0,10	3,2±0,61	1,4±0,30	P ₁₋₂ <0,01 P ₃₋₄ <0,01 P ₅₋₆ <0,05
Шкала Спилберга—Ханина	Ситуативная тревожность	38,7±2,50	25,4±1,93	37,2±2,80	24,3±2,07	40,2±2,10	26,6±1,83	P ₁₋₂ <0,001 P ₃₋₄ <0,01 P ₅₋₆ <0,05
	Личностная тревожность	46,5±0,83	43,5±0,78	46,0±0,84	44,0±0,73	47,0±0,72	43,1±0,81	P ₅₋₆ <0,01

Таблица 4

Качество жизни у больных с НПОП из контрольной группы на фоне базисной терапии

Показатель	Контрольная группа		Мужчины		Женщины	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
PF	50,0±6,69	53,5±5,64	50,8±8,87	59,2±6,26	48,8±11,75	45,0±9,0
RP	135,0±25,92	152,5±21,9	141,7±42,0	179,2±24,8	125,0±27,13	125,0±36,2
BP	27,5±2,72	35,0±5,18	26,2±2,89	42,5±6,07*	29,5±6,15	23,8±3,62
GH	40,7±3,80	48,8±4,09	44,2±4,02	50,5±5,14	35,5±13,02	46,3±6,69
VT	46,0±2,26	48,5±2,13	46,7±3,17	49,2±3,27	45,0±3,62	45,0±1,80
SF	50,0±4,18	63,8±8,40	54,2±6,91	75,0±6,91*	43,8±4,70	46,8±11,4
RE	239,9±45,0	239,9±57,7	272,2±60,5	66,5±84,0	174,8±78,5	200,0±55,7
MH	54,0±11,3	55,2±2,76	56,7±2,61	60,0±2,24	50,0±7,24	48,0±4,34
PH	40,8±7,40	41,9±4,59	39,6±12,14	42,9±7,47	45,0±6,87	40,2±8,32
MCH	71,8±6,56	75,0±8,07	75,0±8,97	77,6±10,74	67,1±8,14	70,9±11,58

Примечание. * Достоверность показателей у мужчин до и после лечения; MCH — психологический компонент здоровья.

Таким образом, курсовое лечение препаратом L-лизина эсцината у больных с НПОП значительно снизило интенсивность болевого синдрома, повышало жизнедеятельность пациентов, улучшало их психоэмоциональное состояние, способствовало росту фи-

зического и психологического компонентов здоровья, а также улучшало качество жизни этих пациентов.

Использование L-лизина эсцината является эффективным в лечении пациентов с НПОП с острым и подострым болевым синдромом.

Качество жизни у больных с НПОП при применении L-лизина эсцината

Показатель	Основная группа		Мужчины		Женщины		P
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
	1	2	3	4	5	6	
PF	45,2±6,50	63,7±4,30	56,7±7,60	76,4±4,20	33,6±4,68	51,0±4,33	P ₁₋₂ <0,01
RP	99,3±13,70	215,5±18,70	84,3±15,55	221,6±24,02	114,3±10,0	209,5±15,18	P ₁₋₂ <0,001 P ₃₋₄ <0,01 P ₅₋₆ <0,05
BP	27,7±2,36	39,7±5,86	27,8±2,30	40,0±6,13	27,6±2,38	39,5±3,63	P ₁₋₂ <0,05
GH	45,0±4,70	54,3±2,86	50,0±5,60	59,5±3,44	40,0±3,81	49,0±2,25	
VT	24,6±1,82	51,6±1,90	4,5±1,95	55,2±1,87	44,8±1,85	48,0±1,89	
SF	48,1±4,56	60,2±3,63	47,5±4,76	64,0±4,01	48,7±3,38	56,4±3,0	P ₁₋₂ <0,05 P ₃₋₄ <0,05
RE	193,1±16,3	262,7±15,70	182,8±19,0	271,3±19,8	203,4±12,7	254,1±11,20	P ₁₋₂ <0,05 P ₃₋₄ <0,05 P ₅₋₆ <0,05
MH	52,1±2,33	58,3±2,40	52,4±2,55	59,3±2,60	51,8±2,07	57,3±1,81	P ₃₋₄ <0,05 P ₅₋₆ <0,05
PH	44,6±3,46	51,0±2,30	51,2±4,20	52,5±2,50	38,1±2,54	49,6±2,24	P ₅₋₆ <0,05
MCH	70,9±2,27	76,3±2,60	69,6±3,07	74,6±2,90	72,2±2,37	78,0±2,30	

ЛИТЕРАТУРА

- Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: Руководство для врачей.— М., 2004.
- Бурсиков А. В., Ушакова С. Е. // Клинич. медицина.— 2004.— № 7.— С. 20—22.
- Волчегорский И. А., Местер К. М. // Журн. неврологии и психиатрии.— 2009.— № 6.— С. 69—71.
- Горидова Л. // Ваше здоров'я.— 2001.— № 51.— С. 4.
- Дривотинов Б. В. Неврологические нарушения при поясничном остеохондрозе.— Минск, 1979.
- Мусаев А. В. и др. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.— 2006.— № 1.— С. 13—19.
- Камчатнов П. Р. // Consilium medicum.— 2004.— № 8.— С. 23—27.
- Каратеев А. Е. // Неврологич. журн.— 2009.— № 5.— С. 53—60.
- Ахмадеева Л. Р. и др. // Журн. неврологии и психиатрии.— 2008.— № 11.— С. 72—75.
- Крыжановский В. Л. // Мед. панорама.— 2005.— № 11.— С. 35—42.
- Кудакова А. М., Левин Я. И. // Рус. мед. журн.— 2009.— № 3.— С. 34—39.
- Маджидов Н. М., Дисмуратов М. Д. Грудной остеохондроз и его неврологические проявления.— Минск, 1982.
- Небылицын Ю. С., Сушков С. А. // Здоровье.— 2009.— № 4.— С. 45—47.
- Недзьведь Г. К., Верес А. И. // Периферическая нервная система / Под ред. И. П. Антонова.— Минск, 1995.— Вып. 18.— С. 125—132.
- Никонов В. В., Савицкий И. Б. // Междунар. неврологич. журн.— 2010.— № 3.— С. 25—30.
- Поворознюк В. В., Шеремет О. Б. // Междунар. неврологич. журн.— 2007.— № 1.— С. 45—52.
- Усенко Л. В. и др. // Новости медицины и фармации.— 2002.— № 7—8.— С. 3.
- Спасиченко П. В. // Новости медицины и фармации.— 2002.— № 1—2.— С. 3.
- Филиппович А. Н. // Периферическая нервная система / Под ред. И. П. Антонова.— Минск, 1996.— Вып. 19.— С. 40—45.

20. Филиппович А. Н., Зобнина Г. В., Пономарев В. В. // Периферическая нервная система / Под ред. И. П. Антонова.— Минск, 1992.— Вып. 15.— С. 173—176.

21. Яхно Н. Н. Боль: Руководство для врачей и студентов.— М., 2008.

22. Koleck M., Mazaux J. M., Rasclé N. // Eur. J. Pain.— 2006.— Vol. 10.— P. 1—11.

23. Jackson-Triche M. E., Gree Sullivan J., Wells K. B. // J. Affect. Disord.— 2000.— Vol. 58.— P. 89—97.

24. Veresciagina K., Ambrozaitis K. V., Spakauskas B. // Medicine.— 2007.— Vol. 43, № 8.— P. 607—613.

25. Williams Y. H. // Am. J. Ther.— 1987.— Vol. 82.— P. 100—102.

26. Woolf C., Mannion R. // Lancet.— 2001.— Vol. 357.— P. 1959—1964.

Поступила 18.02.11.

L-LYSINE ESCINATE EFFICIENCY IN COMPLEX MANAGEMENT OF PATIENTS DEMONSTRATING SPINE OSTEOCHONDROSIS NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS

G. M. Avdey, T. G. Ovodinskaya, A. L. Ignatenko, V. A. Frolov

Objective. To assess the L-lysine escinate effect on the pain syndrome intensity, the psychoemotional state and the quality of life in patients suffering from spine osteochondrosis neurological manifestations (SONM).

Materials and methods. Seventy one patients (31 men and 40 women) with discogenic radiculopathy accompanied by an acute or a subacute pain syndrome aged 18 – 66 years were examined. Fifty one patients with SONM were infused L-lysine escinate intravenous daily on the background of the basic therapy for five days. The control group consisted of 20 patients with SONM receiving only the traditional therapy. The pain syndrome intensity was assessed in accordance with Roland – Morris questionnaire, the situation and personal anxiety was analyzed by Spielberg – Hanin scale data, the quality of life was evaluated by the SF-36 questionnaire values.

Results. All patients with SONM noticed subjective improvement after the treatment received. The pain syndrome intensity reduced, the patients' life activities increased, the psychoemotional state and quality of life improved.

Conclusion. The L-lysine escinate administration for managing patients with SONM accompanied by an acute or a subacute pain syndrome is determined to be efficient.

Key words: osteochondrosis neurological manifestations, pain syndrome, quality of life, L-lysine escinate.



О. А. АМЕЛЬЧЕНЯ, Г. П. РЫЧАГОВ, Е. В. СИДОРОВИЧ,
И. Е. ШАВЕЛЬ

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА У БЕРЕМЕННЫХ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Определить роль лапароскопии в диагностике и лечении острого аппендицита у беременных.

Материал и методы. В период с 2004 по 2009 г. в 3-й ГКБ Минска 46 беременным выполнена диагностическая лапароскопия при подозрении на острый аппендицит.

Результаты. Благодаря лапароскопическому доступу уменьшается операционная травма, что приводит к снижению болевого синдрома в послеоперационный период и, следовательно, к снижению объема анальгетиков и более быстрой активации больных. Однако до конца не решен вопрос о воздействии карбоксиперитонеума на физиологию плода и возможных путях предотвращения его негативного влияния. Дальнейшее совершенствование эндовидеохирургической технологии для применения в диагностике и лечении острого аппендицита у беременных остается актуальным.

Заключение. Поскольку лапароскопия — это инвазивный метод диагностики, применяться она должна в особо трудных диагностических случаях, когда клиническая картина остается неясной. Выполнение лапароскопической аппендэктомии у беременных является приоритетным по сравнению с традиционной.

Ключевые слова: лапароскопия, острый аппендицит, беременные, традиционная и лапароскопическая аппендэктомия.

История лапароскопии начинается с 1901 г. и связана с именем известного русского акушера-гинеколога Д. О. Отта, который впервые применил эндоскопический осмотр брюшной полости при помощи лобного рефлектора, электрической лампы и зеркала, введенного через разрез заднего свода влагалища [6]. Термин «лапароскопия» ввел стокгольмский доцент Н. Ch. Jacobaeus в 1910 г. [14]. Лапароскопически ассистированную аппендэктомию описал в 1977 г. в своих работах Н. De Kok [12]. К. Semm в 1982 г. сообщил о первой полностью выполненной лапароскопическим доступом аппендэктомии, которая была проведена как симультанная операция у больной с патологией правого яичника [19].

До недавнего времени применение лапароскопии у беременных, особенно во II и III триместрах, считалось противопоказанным. Однако с развитием хирургии стало очевидным, что лапароскопические операции, в том числе и аппендэктомия, являются хорошей альтернативой открытым операциям, причем в разные триместры беременности [18, 21].

Цель данного исследования — определить роль лапароскопии в диагностике и лечении острого аппендицита у беременных.

Материал и методы

В период с 2004 по 2009 г. в 3-й городской клинической больнице им. Е. В. Клумова Минска 46 беременным была выполнена диагностическая лапароскопия при подозрении на острый аппендицит. В I триместре беременности были 13 (28,3%) женщин, 28 (60,9%) — во II, 5 (10,8%) — в III триместре. Средний возраст беременных составил $23,5 \pm 0,37$ года.

В первые 6 ч от начала заболевания обратилось 8 (17,4%) пациенток, через 7—12 ч — 13 (28,3%) пациенток, через 13—24 ч — 20 (43,5%), более чем через 24 ч — 5 (10,8%) пациенток. Диагностическая лапароскопия была выполнена в течение часа 6 (13%) беременным, в течение 2—6 ч — 26 (56,5%), 7—12 ч — 6 (13%), позже 12 ч — 8 (17,5%) беременным.

Лапароскопия выполнялась под общей анестезией. Для лучшей визуализации правой подвздошной области операционный стол наклоняли на левый бок, а угол наклона в положении Тренделенбурга составлял не более 15° . Расположение операционной бригады было следующим: оператор и ассистент находились с правой стороны от пациентки, оператор — около туловища, ассистент — около головы; лапароскопическую стойку устанавливали с левой стороны, напротив оператора.

Во время лапароскопии создавался пневмоперитонеум углекислым газом с внутрибрюшным давлением 10—12 мм рт. ст. Создание карбоксиперитонеума для последующей установки троакаров осуществляли «закрытой» методикой при помощи иглы Вереша, у некоторых пациенток при помощи иглы Вереша с предложенным авторами фиксатором. С помощью УЗИ была измерена толщина передней брюшной стенки у беременных в различные триместры беременности (исключая женщин с избыточной массой тела). Границы толщины передней брюшной стенки находились в пределах от 7 до 24 мм, средняя толщина составила 15,1 мм. Затем была установлена оптимальная длина иглы. В соответствии с проведенным исследованием фиксатор закрепили на 50 мм от острия иглы. Таким образом фиксатор предотвращал прохождение иглы глубоко в брюшную полость, но при этом длины иглы хватало для создания карбоксиперитонеума, кроме того, образовывалась дополнительная опора для движений руки хирурга.

Преимуществом «закрытой» методики наложения карбоксиперитонеума является минимальное повреждение передней брюшной стенки, что приводит к уменьшению продолжительности операции, хорошему косметическому эффекту, минимальным болевым синдромом и использованию анальгетиков в послеоперационный период [1, 2, 15, 17, 20]. Авторы, использующие методику введения первичного троакара методом открытой лапароскопии без предварительного наложения пневмоперитонеума, считают ее наи-

более безопасной, позволяющей избежать таких серьезных осложнений, как ранение матки и органов брюшной полости [3, 5, 9, 16]. Однако P. Mathevet и соавт. сравнили 2 методики введения первичного троакара: «закрытую» и «открытую». Оба метода оценены как безопасные, ни в одном случае не возникло осложнений ни со стороны матери, ни со стороны плода [15].

Поскольку полностью визуализировать червеобразный отросток только за счет изменения положения пациента на операционном столе редко представляется возможным, при выполнении диагностической лапароскопии пользовались двумя троакарами. Через 2-й троакар вводили манипулятор (как правило, лапароскопический зажим), которым можно не только отвести прядь сальника или петли тонкой кишки, но и провести инструментальную пальпацию отростка. При переходе на лапароскопическую аппендэктомию доступ в брюшную полость расширяли еще за счет одного троакара. Использовали 5- и 10-миллиметровые троакары. Место введения первичного и дополнительных троакаров определяли в зависимости от размера матки. 1-й троакар (у части пациентов использовали короткий троакар длиной 55 мм) устанавливали над пупком на 2—3 см выше дна матки, предварительно определив стояние дна матки на УЗИ; 2-й — в правой подвздошной или боковой области по среднеключичной линии; 3-й — в левой подвздошной или боковой области также по среднеключичной линии.

Использовали лапароскоп с угловой оптикой (30°) и диаметром 10 мм. Вначале проводили обзорный осмотр органов брюшной полости. Оценивали количество и характер выпота, состояние брюшины, купола слепой кишки, прилежащих органов и изменения в червеобразном отростке. С целью уменьшения распространения микробной флоры перед аппендэктомией удаляли выпот из брюшной полости.

Брыжейку отростка пересекали с помощью аппарата «LigaSure». На основание отростка накладывали 2 эндопетли, причем непосредственно одну над другой, чтобы предотвратить образование инфицированной замкнутой полости. К сожалению, стоимость готовых эндопетель очень высока, поэтому авторы изготавливали их сами, используя лигатуры из нити ПГА (фирма «Футберг») с диаметром 0. После этого аппендикс пересекали также с помощью аппарата «LigaSure». Использование аппарата «LigaSure» обладает рядом преимуществ: надежный гемостаз, возможность не только коагулировать, но и рассекать ткани без смены инструментов, минимальное термическое воздействие на окружающие ткани, дезинфекция зоны пересечения червеобразного отростка, уменьшение времени операции.

Для профилактики раневой инфекции червеобразный отросток удаляли через 10-миллиметровый троакар. После удаления отростка брюшную полость санировали введением антисептика с его последующей

аспирацией. Операцию заканчивали постановкой дренажа в область малого таза или к зоне аппендэктомии.

Результаты и обсуждение

После проведения диагностической лапароскопии у 25 (54,3%) беременных диагноз острого аппендицита был исключен. В I триместре беременности было 7 (28%) женщин, во II — 15 (60%) и в III — 3 (12%). Таким образом, в 54,3% случаев удалось избежать напрасно выполненной аппендэктомии. Окончательный диагноз представлен в табл. 1.

У 21 (45,7%) женщины после выполнения диагностической лапароскопии диагноз острого аппендицита подтвержден и в последующем выполнена аппендэктомия: 12 (57,1%) беременным — традиционная, 9 (42,9%) — лапароскопическая. Основная часть женщин (13, или 62%) находилась во II триместре беременности, 6 (28,6%) — в I и 2 (9,4%) беременные были в III триместре. В табл. 2 представлен выбор способа аппендэктомии в зависимости от триместра беременности.

Преобладание традиционной аппендэктомии над лапароскопической связано с относительно недавним внедрением лапароскопической аппендэктомии у беременных в 3-й ГКБ Минска и отсутствием навыка проведения этой операции у ряда хирургов. Переходов с лапароскопической на открытую операцию не было.

Необходимо отметить, что существуют трудности в интерпретации эндоскопической картины острого аппендицита. Это связано с проблемой визуализации червеобразного отростка при вариантах его расположения, а также сложностью оценки его макроскопических изменений, а именно вторичных, что чаще наблюдается во время беременности. При сопоставлении макроскопической лапароскопической картины формы острого аппендицита у пациентов, которым была выполнена лапароскопическая аппендэктомия, и гистологического описания удаленного червеобразного отростка соответствие было выявлено у 7 (77,8%) пациенток.

Таблица 1

Окончательный диагноз

Диагноз	Пациенты, n (%)
Кишечная колика	18 (72)
Острый мезаденит	2 (8)
Киста желтого тела правого яичника	2 (8)
Миома матки	1 (4)
Двусторонний аднексит, обострение	1 (4)
Разрыв кисты правой маточной трубы	1 (4)
Всего ...	25 (100)

Таблица 2

Способ аппендэктомии в зависимости от триместра беременности

Вид операции	Триместр беременности		
	I	II	III
Традиционная аппендэктомия	4	6	2
Лапароскопическая аппендэктомия	2	7	Не было

У всех прооперированных беременных червеобразный отросток имел типичное расположение. Существует мнение, что по мере увеличения срока беременности происходит смещение купола слепой кишки и червеобразного отростка [4, 7, 8]. Однако есть публикации, в которых авторы утверждают, что зависимости между сроком беременности и расположением червеобразного отростка нет. Атипичное расположение встречается с той же частотой, что и у небеременных женщин [11, 13].

С целью оценки течения послеоперационного периода был проведен телефонный опрос всех женщин, которым выполнялась диагностическая лапароскопия, лапароскопическая и традиционная аппендэктомии. В послеоперационный период из 25 женщин, которым проводили диагностическую лапароскопию, диагноз острого аппендицита не подтвердился, 15 (60%) отмечали плохое самочувствие после наркоза (беспокоили тошнота, головокружение, слабость), у 5 (20%) — наличие выраженного болевого синдрома, 5 (20%) женщин жалоб не предъявляли. В последующем у 5 (20%) беременных наблюдался рецидив боли в правой подвздошной области.

В поздний послеоперационный период после диагностической лапароскопии 5 (20%) беременных были переведены в акушерско-гинекологические отделения в связи с возникшей угрозой прерывания беременности. Во II триместре беременности были 4 (80%) женщины, в III — 1 (20%).

Родоразрешение проведено естественным путем у 23 (92%) женщин, у 1 (4%) выполнено кесарево сечение по акушерским показаниям и у 1 (4%) по ее собственному желанию выполнено искусственное прерывание беременности.

После проведения лапароскопической аппендэктомии 2 (22,2%) женщины отмечали наличие длительного болевого синдрома (около 1 мес) в местах проколов брюшной стенки. Рецидив боли в правой подвздошной области у прооперированных больных не наблюдался.

В поздний послеоперационный период в акушерско-гинекологические отделения в связи с возникшей угрозой прерывания беременности были госпитализированы 3 (33,3%) беременные. Во II триместре беременности были 2 (66,7%) женщины, в I — 1 (33,3%).

Родоразрешение проведено естественным путем у 5 (55,6%) женщин, у 4 (44,4%) выполнено кесарево сечение по акушерским показаниям.

Удалось провести телефонный опрос только 9 женщин после традиционной аппендэктомии. Наличие длительного болевого синдрома (более 1 мес) в области послеоперационной раны отмечали 4 (44,4%) женщины. Рецидив боли в правой подвздошной области наблюдался у 2 (22,2%) женщин, 6 (66,7%) женщин оценили состояние рубца как крайне неудовлетворительное, у 2 (22,2%) пациенток развились осложнения со стороны послеоперационной раны (формирование лигатурного свища, нагноение раны).

Были госпитализированы в поздний послеоперационный период в акушерско-гинекологические отделения в связи с возникшей угрозой прерывания беременности 5 (55,6%) беременных. Во II триместре беременности были 3 (60%) женщины, в III — 2 (40%).

Родоразрешение проведено естественным путем у 5 (55,6%) женщин, у 4 (44,4%) выполнено кесарево сечение по акушерским показаниям.

Диагностика острого аппендицита всегда балансирует между риском ошибочного и поздно установленного диагноза. Это становится особенно актуально у беременных, поскольку и к без того изменчивой картине острого аппендицита присоединяются физиологические и анатомические особенности, связанные с беременностью. Известно, что частота перфоративной формы острого аппендицита у беременных выше и составляет 43% (19% в общей популяции) [11]. По данным А. Г. Кригера, В. С. Савельева и соавт. летальность беременных от острого аппендицита за 40 лет снизилась с 3,9 до 1,1%, но тем не менее она выше, чем у небеременных женщин, — 0,25%. Чем больше срок беременности, тем выше летальность — 0,3—30% [4, 7].

Эндовидеохирургические технологии широко используют в диагностике и лечении острого аппендицита у беременных. Лапароскопия имеет ряд интра- и постоперационных преимуществ. Она позволяет избежать напрасно выполненных аппендэктомий. Помимо хорошей визуализации отростка возможно установление других причин абдоминального болевого синдрома. Уменьшение количества манипуляций в области беременной матки приводит к снижению риска выкидышей и преждевременных родов [21]. Важными преимуществами лапароскопии являются также адекватная санация и дренирование брюшной полости. Благодаря лапароскопическому доступу уменьшается операционная травма, что приводит к снижению болевого синдрома в послеоперационный период и, как следствие, к снижению объема анальгетиков и более быстрой активации больных.

В литературе продолжается дискуссия о целесообразности применения лапароскопии во время беременности. До конца не решен вопрос о воздействии карбоксиперитонеума на физиологию плода и возможных путях предотвращения его негативного влияния. Опасным осложнением лапароскопии также является повреждение матки при пункции иглой Вереща и постановке троакара. Таким образом, дальнейшее совершенствование эндовидеохирургической технологии для применения в диагностике и лечении острого аппендицита у беременных остается актуальным.

Выводы

1. Лапароскопия является наиболее важным методом диагностики острого аппендицита у беременных, из диагностической она может перейти в лечебную. Поскольку лапароскопия — это инвазивный метод диагностики, применяться она должна в особо

трудных диагностических случаях, когда клиническая картина остается неясной.

2. Выполнение лапароскопической аппендэктомии у беременных является приоритетным по сравнению с традиционной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В. и др. // Пробл. беременности.— 2001.— № 4.— С. 59—60.
2. Адамян Л. В., Мурашко Л. Е., Зурабиани З. Р. и др. // 36-й ежегодный конгресс междунар. общества по изучению патофизиологии беременности.— М., 2004.— С.44—45.
3. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Попов А. А. и др. // Рос. вестн. акуш.-гинеко.—2002.— № 6.— С. 65—66.
4. Кригер А. Г., Федоров А. В., Воскресенский П. К., Дронов А. Ф. Острый аппендицит.— М., 2002.
5. Мананникова Т. Н. // Рос. вестн. акуш.-гинеко.—2001.— № 1—2.—С. 65—67.
6. Отт Д. О. // Журн. акуш. и женские болезни.— 1901.— № 15.—С. 7—8.
7. Савельев В. С., Абакумов М. М., Бакулева Л. П. и др. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости.— М., 1986.
8. Шевчук М. Г., Хохоля В. П., Шевчук И. М. Аппендицит у женщин.— Киев, 1992.
9. Al-Fozan Haya, Togas Tulandi. // Curr. Opin. Obstet. Gynecol.— 2002.— Vol. 14.—P. 375—379.
10. Borst A. R. // J. Am. Acad. Physician Assist.— 2007.— Vol. 20, № 12.— P. 36—41.
11. Charles A., Popkin B. A., Lopez P. P., et al. // Am. J. Surg.— 2002.— Vol. 183, № 1.— P. 20—22.
12. De Kok H. // Arch. Chir. Neerl.— 1977.— Vol. 29, № 3.— P. 195—198.
13. Hodjati H., Kazerooni T. // Int. J. Gynaecol. Obstet.— 2003.— Vol. 81, № 3.— P. 245—247.
14. Jacobaeus H. C. // Munch. med. Wschr.— 1910.— Bd 57.— S. 2090—2092.

15. Mathevet P., Nessah K., Dargent D., Mellier G. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.— 2003.— Vol. 108.— P. 217—222.
16. Moore R. D., Gary Smith. // J. Reprod. Med.— 1999.— Vol. 44.— P. 97—100.
17. Morice P., Christine L.-S., Ch. Chapron, Dubuisson J.-B. // J. Reprod. Med.— 1997.— Vol. 42.— P. 435—439.
18. Machado N. O., Grant C. S. // JSLs.— 2009.— Vol. 13.— P. 384—390.
19. Semm K. // Endoscopy.— 1983.— Vol. 15, № 2.— P. 59—64.
20. Stepp K. J., Tulikangas P. K., Goldberg J. M., et al. // J. Am. Ass. Gynecol. Laparosc.— 2003.— Vol. 10, № 1.—P. 55—59.
21. Thomas S. J., Brisson P. // JSLs.— 1998.— Vol. 2.— P. 41—46.

Поступила 26.11.10.

LAPAROSCOPY IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ACUTE APPENDICITIS IN PREGNANT WOMEN

O. A. Amelchenya, G. P. Rychagov, E. V. Sidorovich, I. E. Shavel

Objective. To determine the laparoscopy role in the acute appendicitis diagnosis and management in pregnant women.

Materials and methods. In 2004 – 2009 at the 3rd Minsk CCH 46 pregnant women were performed diagnostic laparoscopy because of suspected acute appendicitis.

Results. Thanks to the laparoscopic access the operational trauma reduced favoring the pain syndrome reduction in the postoperative period and, respectively, the analgesics quantity reduction and the patient quicker activation. However the aspect of the carboxiperitoneum effect on the fetus physiology and of possibilities of preventing its negative influence has not been solved completely yet. The endovideosurgical technology further improvement for applying in diagnosis and management of acute appendicitis in pregnant women remains actual.

Conclusion. As laparoscopy is an invasive method of diagnosis it should be applied in cases particularly difficult for diagnosis when the clinical course remains unclear. Laparoscopic appendectomy in pregnant women should be preferred to the traditional appendectomy.

Key words: laparoscopy, acute appendicitis, pregnant women, traditional and laparoscopic appendectomy.

С. Н. БОРИСЕВИЧ, О. М. ВЕРГУН,
А. А. ШМИГЕЛЬСКИЙ

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ БАРБИТУРАТАМИ

Белорусский государственный медицинский университет,
Белорусская медицинская академия последипломного
образования, Городская клиническая больница
скорой медицинской помощи, Минск

Цель исследования. Оценить выявляемость острых отравлений барбитуратами в Минске и характер таких отравлений.

Материал и методы. Обследована группа пациентов, поступивших с предварительным диагнозом «острое отравление барбитуратами» в Республиканский токсикологический центр по лечению острых отравлений химической этиологии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи в течение 1-го полугодия 2009 г. В основную группу вошли 657 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. Биологическим материалом являлась кровь и моча пациен-

тов. Указанный диагноз подтвержден данными методов иммуноферментного анализа (ИФА) и тонкослойной хроматографии (ТСХ) (предварительные методы), методом газовой хроматомасспектрометрии на приборе «Agilent 6890N» (подтверждающий метод).

Результаты. Используемые в настоящее время в химико-токсикологической службе методы анализа биоматериала на наличие барбитуратов являются чувствительными, высокоспецифичными и надежными. Однако они требуют процедуры пробоподготовки и являются дорогостоящими.

Заключение. Перспективным с точки зрения авторов является метод ИФА. Это направление может обеспечить снижение материальных и временных затрат на определение барбитуратов и других одурманивающих веществ в образцах различных типов.

Ключевые слова: барбитураты, газовая хроматомасспектрометрия, острые отравления барбитуратами, барбитуровое опьянение.

Лекарственные препараты, производные барбитуровой кислоты, применяются как седативные и снотворные средства с наркотическим типом действия; фенобарбитал, кроме того, является эффективным противосудорожным препаратом. За последнее время использование их в качестве снотворных

средств уменьшилось в связи с широким применением анксиолитиков бензодиазепинового ряда.

Барбитураты обладают ГАМК-миметическим механизмом действия. Они взаимодействуют с аллостерическим участком ГАМК_A-бензодиазепинбарбитуратного рецепторного комплекса и повышают аффинитет ГАМК к ГАМК_A-рецепторам. Это приводит к более длительному открыванию в нейрональных мембранах каналов для ионов хлора и увеличению их поступления в клетку. При этом тормозной эффект ГАМК усиливается.

Вводят барбитураты внутрь, реже — ректально. Они хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, частично связываются с белками плазмы крови, легко проникают через тканевые барьеры, выделяются почками.

Продолжительность снотворного действия применяемых барбитуратов соответствует примерно 8 ч. Различная продолжительность действия препаратов зависит от скорости их выведения почками и от перераспределения веществ в организме в зависимости от липофильности, проявляется в степени кумуляции и выраженности последствия (после пробуждения — ощущение вялости, разбитости, нарушение внимания и психомоторных реакций).

Непрерывное длительное применение барбитуратов приводит к развитию привыкания и может стать причиной психической и физической лекарственной зависимости. Барбитураты относятся к опасным психотропным веществам [1]. Критерием отнесения комбинированных лекарственных средств, содержащих фенобарбитал, к психотропным веществам, подлежащим государственному контролю в Республике Беларусь, является содержание фенобарбитала в количестве 20 мг и более на одну дозу, или более 2% в одной индивидуальной упаковке — для недозированных лекарственных средств [2]. При более низком содержании барбитурата в лекарственном средстве (корвалол, валокордин и др.) последнее отпускается в аптеке без рецепта.

Нередки случаи острых отравлений барбитуратами. В специализированные центры по лечению отравлений с этой патологией поступает не менее 20—25% пациентов, составляя примерно 3% от всех смертей от интоксикаций. О частоте отравлений детей препаратами барбитурового ряда в разных странах имеются различные сведения. Отравления барбитуратами возникают чаще всего в результате случайной или преднамеренной передозировки препаратов, реже — при взаимодействии их с другими лекарственными веществами или этиловым спиртом, а также из-за изменения фармакокинетики снотворных средств при патологии печени и почек. В зависимости от концентрации в крови пациентов выделяют 3 степени отравления барбитуратами: легкая (от 60 до 300 мкг/л), средняя (от 300 до 600 мкг/л), тяжелая (свыше 600 мкг/л). Е. А. Лужников и соавт. считают, что смертельным может быть одномоментный прием 10 терапевтических разовых доз барбитурата. Смертельные дозы барбитуратов для детей в литературе не называют. Однако обычная сно-

творная доза для взрослого может вызвать тяжелое отравление ребенка раннего возраста [3].

Отравления барбитуратами характеризуются симптоматикой, сходной с отравлениями наркотиками, клофелином, производными фенотиазина, что затрудняет диагностику [4—6]. Решающее значение в экспертной оценке таких отравлений имеют результаты химико-токсикологического исследования.

Для скринингового определения барбитуратов в биологических жидкостях используются иммунохимические методы исследования, оценивающие общее содержание представителей этой группы соединений (ИФА, радиоиммунный анализ, поляризационный ферментный иммуноанализ). Они имеют отрицательное токсикологическое значение [7]. В рутинном химико-токсикологическом анализе применяется метод комплексного сочетания тонкослойной хроматографии (ТСХ) и УФ-спектрофотометрии, постепенно заменяющийся хроматомасспектрометрическим (ГХ/МС) по мере совершенствования аппаратной базы лабораторий.

При проведении ТСХ исследуется кислый экстракт биожидкости. Для хроматографирования используют как общие, так и частные для барбитуратов системы растворителей: бензол-этилацетат (2:1), хлороформ-изопропанол-аммиак (5:5:1) и другие. Классические реагенты для проявления — ртути сульфат в серной кислоте и дифенилкарбазон. Образующееся синеволетовое окрашивание пятен, по R_f совпадающих со стандартами, свидетельствует о присутствии барбитуратов. Количественное определение производных барбитуровой кислоты основано на измерении разности оптической плотности щелочного раствора барбитурата (в боратном буфере) при pH13 и pH10 при длине волны 260 нм [7, 8]. ГХ/МС-определение проводят в элюатах с ТСХ-пластин по нативным соединениям или дериватам [9].

В литературе описаны и другие хроматографические методы анализа производных барбитуровой кислоты в биожидкостях. Определение может проводиться методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) на жидких фазах типа SE-30 или OV-17, но выполнение такого определения обычно осложняется адсорбцией барбитуратов на твердом носителе. Для преодоления этого предлагается подвергать носитель кислотной инактивации или проводить алкилирование барбитуратов, что затрудняет исследование. Используют ступенчатый температурный режим колонки (200°C — для барбитала, барбитамилла, нембутала, 230°C — для фенобарбитала) или другие варианты программирования. Для подготовки пробы в образец вводят 0,25 моль/л раствора серной кислоты, столько же очищенного хлороформа, встряхивают и центрифугируют при 8000 об./мин. На анализ отбирают 1—5 мкл хлороформного извлечения [10].

Для анализа барбитуратов может быть использован также метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). При этом используется колонка с обращено-фазовым сорбентом типа C₁₈; подвижная

фаза: смесь ацетонитрила и воды очищенной (35:65) или смесь 0,05 моль/л водного раствора двузамещенного фосфата аммония и метанола (60:40); детектирование в УФ-свете при 220 нм или 240 нм. Подготовка пробы к анализу включает осаждение белков 40% раствором перхлоруксусной кислоты и центрифугирование [11], или экстракцию хлороформом, смесью хлороформа с изопропанолом или эфиром, упаривание и растворение в подвижной жидкой фазе [7]. Однако из-за многопроцедурности ГЖХ и ВЭЖХ они редко используются при проведении химико-токсикологического исследования барбитуратов.

В Республике Беларусь за 2004—2008 гг. был отмечен подъем числа острых отравлений барбитуратами, вероятно, из-за доступности комбинированных лекарственных средств, содержащих фенобарбитал, широким слоям населения. В 2009 г. произошло снижение числа отравлений из-за усиления контроля продажи таких лекарств в аптеках. Число отравлений препаратами бензодиазепинового ряда за этот период снижалось в связи со строгим учетом назначения и продажи этих препаратов (рис. 1). В детской практике также наблюдается тенденция к снижению числа острых отравлений барбитуратами (рис. 2).

Цель настоящего исследования — оценка выявляемости острых отравлений барбитуратами в Минске и характера таких отравлений.

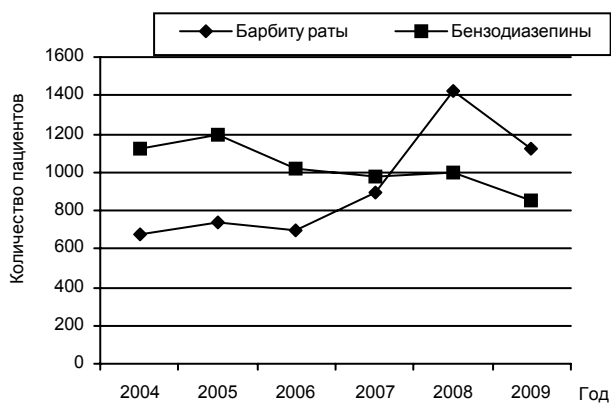


Рис. 1. Количество пациентов с диагнозом острого отравления барбитуратами и бензодиазепинами

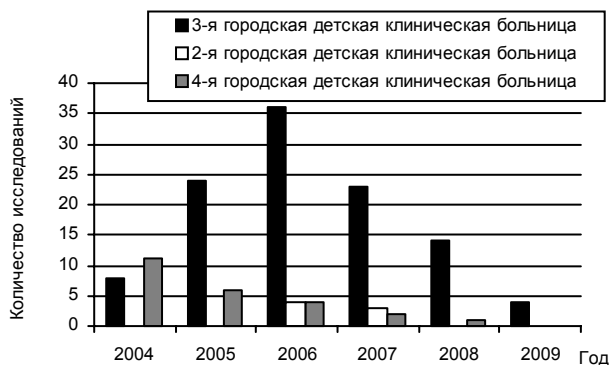


Рис. 2. Количество выполненных исследований на наличие барбитуратов для детских клиник №№ 2, 3, 4 г. Минска

Материал и методы

Обследована группа пациентов, поступивших с предварительным диагнозом «острое отравление барбитуратами» в Республиканский токсикологический центр по лечению острых отравлений химической этиологии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи в течение 1-го полугодия 2009 г. В основную группу вошли 657 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. Биологическим материалом для лабораторных исследований явились кровь и моча пациентов.

Результаты и обсуждение

Взятие биологического материала осуществляли не позднее чем через час после поступления больного в отделение. Исследование биоматериала проводилось в течение 2 ч после отбора. Указанный диагноз подтвержден данными методов иммуноферментного анализа (при наличии тест-полосок производства РФ) и/или ТСХ (предварительные методы), методом газовой хромато-масс-спектрометрии на приборе «Agilent 6890N», США (подтверждающий метод).

При исследовании предварительными методами из 657 случаев диагноз отравления барбитуратами подтвердился у 523 пациентов, что составляет 79%. Дальнейшее количественное исследование биожидкости методом газовой хромато-масс-спектрометрии позволило подтвердить диагноз острого отравления фенобарбиталом у 522 пациентов ($\approx 100\%$) и дифференцировать степень отравления.

Данные рис. 3 свидетельствуют, что чаще с острым отравлением барбитуратами поступают мужчины — 68% в исследуемой группе, число женщин — вдвое ниже и составляет 32%.

При анализе причин отравлений и их степени оказалось, что в большинстве случаев — это злоупотребление с целью получения барбитурового опьянения, при этом пациенты с легкой степенью отравления составляют 15%, средней — 51%, тяжелой — 34% от всех поступивших больных (рис. 4).

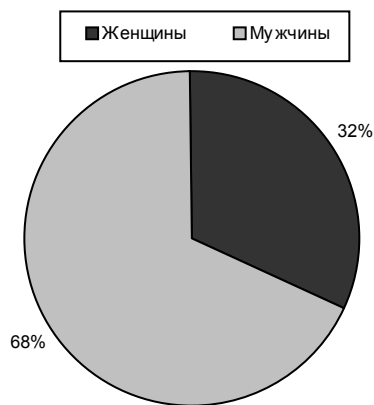


Рис. 3. Распределение отравлений барбитуратами в зависимости от пола

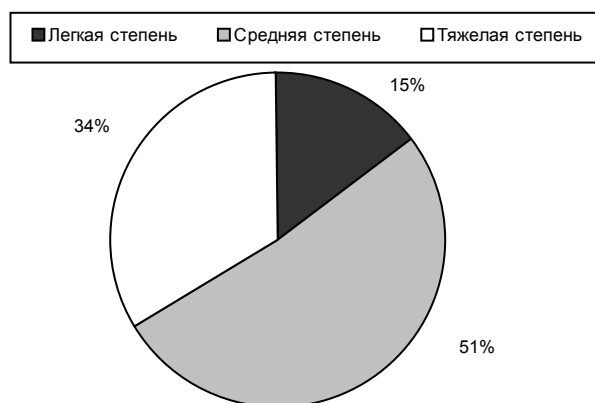


Рис. 4. Распределение пациентов по степени отравления барбитуратами

Особенностью химико-токсикологического анализа содержания барбитуратов является значительное колебание уровня их токсических концентраций в биожидкостях и тканях организма. Это вызывает необходимость применения высокочувствительных и селективных физико-химических методов анализа, к числу которых относится хроматография (ТСХ, ГХ/МС), а также иммунохимических методов.

Современные иммунохимические методы анализа наркотических и психотропных средств отличаются высокой чувствительностью, специфичностью, простотой исполнения, позволяют одновременно анализировать большое число проб, не требуют дополнительной или специальной очистки пробы или концентрирования и поэтому очень удобны для скрининг-диагностики. В Российской Федерации выпускаются готовые коммерческие наборы реагентов для иммуноферментной скрининг-диагностики основных классов одурманивающих средств с гарантированным пределом их обнаружения 300—500 мкг/л [6]. Для отечественных лабораторий импортные тест-системы являются дорогостоящими, поэтому актуальной задачей является разработка отечественных диагностикумов для иммуноферментного исследования с более высокой диагностической чувствительностью. Это направление анализа обеспечит снижение материальных и временных затрат на определение барбитуратов и других одурманивающих веществ в образцах различных типов.

Выводы

1. В настоящее время в Республике Беларусь сложилась тенденция снижения числа острых отравлений барбитуратами. Превалируют отравления средней тяжести из-за немедицинского применения барбитуратов с целью получения барбитурового опьянения, преимущественно у мужчин.

2. Используемые в настоящее время в химико-токсикологической службе методы анализа биоматериала на наличие барбитуратов являются чувствительными, высокоспецифичными и надежными. Однако они требуют процедуры пробоподготовки и являются

дорогостоящими. Перспективным с точки зрения авторов является метод иммуноферментного анализа. Это направление анализа может обеспечить снижение материальных и временных затрат на определение барбитуратов и других одурманивающих веществ в образцах различных типов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление МЗ РБ от 28 мая 2003 г. № 26 «Об утверждении республиканского перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих государственному контролю в Республике Беларусь».
2. Постановление МЗ РБ от 31 июля 2009 г. № 89 «О критериях отнесения комбинированных лекарственных средств, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, к наркотическим средствам и психотропным веществам, подлежащим государственному контролю в Республике Беларусь, и внесении изменений и дополнений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 мая 2003 г. № 26».
3. Клиническая токсикология детей и подростков / Под ред. И. В. Марковой, В. В. Афанасьева, Э. К. Цыбулькина, М. В. Неженцева.— СПб., 1998.
4. Вольерм Е. Н., Ходасевич Т. А. // Суд.-мед. экспертиза.— 1990.— № 4.— С. 47—49.
5. Борисевич С. Н., Вергун О. М. // Здравоохранение.— 2010.— № 2.— С. 51—53.
6. Камышников В. С., Иеумнов С. А., Чубуков А. М. и др. // Отравления наркотическими средствами, действующими на опиоидные рецепторы. Клиническая и лабораторная диагностика.— Минск, 2010.
7. Еременко С. К., Изотов Б. Н., Веселовская Н. В. Анализ наркотических средств.— М., 1993.
8. Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание: Метод. указания / Под общ. ред. Б. Н. Изотова.— М., 1989.
9. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология. Диагностика и лечение отравления у человека.— М., 2003.— Т.1.
10. Clarke E. G. C. Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceutical, Body Fluids and Post-Mortem Material.— London, 1986.
11. Лисовик Ж. А. Лабораторно-химический контроль при лекарственных отравлениях. Острые отравления лекарственными веществами: Респ. сб. науч. тр.— М., 1992.— С. 64—72.

Поступила 09.11.10.

LABORATORY DIAGNOSIS OF ACUTE INTOXICATION WITH BARBITURATES

S. N. Borisevich, O. M. Vergun, A. A. Shmigelsky

Objective. To assess the acute intoxication with barbiturates rate in Minsk and those intoxications characteristics.

Materials and methods. The group of patients admitted to the Republican Toxicological Center for Managing Acute Intoxications of Chemical Etiology in Psychic Patients of the City Clinical Hospital for Emergent Medical Assistance in the first semi-year of 2009 with the primary diagnosis of acute intoxication with barbiturates was examined. The basic group enrolled 657 patients aged 18 to 60. The patient's blood and urine samples served as the biological material. The diagnosis was confirmed in the immune ferment assay and TCX (preliminary methods), gas chromatomasspectrometry applying the Agilent 6890N apparatus (USA) as the confirming method.

Results. The current methods applied in the chemico-toxicological service nowadays for determining barbiturates are sensitive, highly specific, and reliable. However, their appliance requires the sample special preparation and is expensive. The method of the immune ferment assay the authors consider to be perspective. This technique of identification can provide reduction of the material and time expenditures on the barbiturates and other intoxicating agents identification in various samples.

Key words: barbiturates, gas chromatomasspectrometry, acute intoxication with barbiturates, barbiturate intoxication.

А. О. ГЛАДЫШЕВ, О. А. ЕМЕЛЬЯНОВА,
В. А. КИРИЛЛОВ

ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА АТИПИИ КЛЕТОК В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Провести клинические испытания экспертной системы и оценить ее эффективность в дифференциальной цитологической диагностике злокачественных и доброкачественных форм заболеваний щитовидной железы.

Материал и методы. Для клинических испытаний было отобрано 120 цитологических препаратов от больных с установленным гистологическим диагнозом: папиллярный и фолликулярный рак, фолликулярная аденома, аутоиммунный тиреоидит, узловой коллоидный и диффузный токсический зоб. Изучение цитологических препаратов проводили с помощью компьютерного анализатора цветных изображений на базе светового микроскопа и цифровой фотокамеры.

Результаты. Установлено, что диагноз, верифицированный экспертной системой, совпадал с гистологическим заключением в 104 (87%) из 120 случаев. При этом эффективность верификации диагноза с помощью экспертной системы каждой нозологической формы тиреоидного заболевания колебалась от 65 до 100%. В то же время эффективность дифференциальной диагностики злокачественной и доброкачественной природы тиреоидных заболеваний составляла 99,2%. Последний результат очень важен с точки зрения адекватного выбора объема хирургического лечения больных.

Заключение. Клинические испытания показали, что разработанная экспертная система, в которой реализована функция преобразования качественных признаков атипии тиреоцитов в количественную форму, позволяет проводить как дифференциальную диагностику основных форм заболеваний щитовидной железы, так и дифференцировать их злокачественную и доброкачественную природу с высокой эффективностью.

Ключевые слова: щитовидная железа, цитологическая диагностика, экспертная система, клинические испытания.

Гистологическое заключение является одним из наиболее достоверных методов диагностики на послеоперационном этапе. По результатам гистологического исследования устанавливается заключительный клинический диагноз, на основании которого определяется дальнейшая лечебная тактика. Не менее важен цитологический диагноз на дооперационном этапе, поскольку он позволяет определить объем оперативного лечения пациентов. Это обусловлено тем, что в случае выявления злокачественного заболевания проводится тотальная тиреоидэктомия с двусторонней латеральной шейной диссекцией, а при доброкачественной патологии — гемитиреоидэктомия [1].

Для диагностики заболеваний щитовидной железы на дооперационном этапе используется общепринятый подход, базирующийся на тройном тесте: физикальное обследование, анализ ультразвуковых изображений и цитологическое исследование. Пальпация и УЗИ свидетельствуют лишь о наличии узловых образований, но не позволяют достоверно дифференцировать злокаче-

ственную или доброкачественную природу новообразования, в таком случае проводят тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию [2—4]. Цитологическое исследование аспирационного материала является одним из наиболее достоверных методов верификации диагноза на дооперационном этапе. Основная задача цитологической диагностики — подтвердить или исключить наличие злокачественной опухоли. При этом с помощью визуального анализа оценивают качественные изменения клеток аспирационного материала щитовидной железы, на основании чего проводят дифференциальную диагностику заболевания [5—8]. Основные проблемы цитологической диагностики связаны с совпадением значительного числа качественных признаков атипии клеток при злокачественных и доброкачественных формах заболеваний щитовидной железы, а также субъективным фактором их оценки по совокупности признаков атипии.

Ранее была разработана экспертная система для диагностики тиреоидных заболеваний [9—12]. Она построена на базе совокупности качественных признаков атипии клеток и их весовых коэффициентов. В программном обеспечении экспертной системы реализована функция преобразования качественных признаков атипии тиреоцитов в количественную форму, что позволяет объективно проводить дифференциальную диагностику заболевания с процентной вероятностью по величине диагностического индекса.

Цель исследования — провести клинические испытания экспертной системы и оценить ее эффективность в дифференциальной цитологической диагностике основных нозологических форм заболеваний щитовидной железы.

Материал и методы

Объектом исследования служили клетки аспирационного материала щитовидной железы пациентов обоих полов в возрасте от 3 до 70 лет, подвергшихся хирургическому лечению в Минском городском клиническом онкологическом диспансере (МГКОД). Исследовали мазки пунктатов биопсийного материала больных папиллярным и фолликулярным раком, фолликулярной аденомой, аутоиммунным тиреоидитом, узловым коллоидным и диффузным токсическим зобом, которые были получены из архива центральной цитологической лаборатории.

Для клинических испытаний было отобрано 120 препаратов (по 20 для каждой формы заболевания) от больных с установленным гистологическим диагнозом. Цитологические и гистологические препараты готовили по стандартной методике.

Изучение цитологических препаратов проводили с помощью компьютерного анализатора цветных изображений на базе светового микроскопа «Leica DMLB» и цифровой фотокамеры «Leica DC 200» (Wetzlar, Германия). В процессе исследования определяли наличие либо отсутствие («да» либо «нет») в полях зрения светового микроскопа структур с характерными при-

знаками атипии тиреоцитов. Ответы «да» или «нет» заносили в диалоговую панель компьютерной программы экспертной системы [10—12]. Полем зрения считался участок препарата, наблюдаемый в световом микроскопе с объективом 10х. В каждом препарате исследовали по 12 информативных полей зрения. Общий размер выборки составил 1440 полей зрения.

Верификацию диагноза осуществляли с помощью экспертной системы на базе совокупности качественных признаков атипии клеток [9—12].

Результаты и обсуждение

Принцип работы экспертной системы. Экспертная система для дифференциальной диагностики тиреоидных заболеваний построена на базе совокупности качественных признаков атипии клеток [9—12]. Все качественные признаки клеток были систематизированы по группам: клеточный состав, структура ядер и агрегатов, характеристика цитоплазмы и внеклеточные структуры. В свою очередь каждая группа была разбита на подгруппы. Так, клеточный состав ткани щитовидной железы, кроме тиреоцитов, описывался следующими типами неспециализированных клеток: лимфоидные клетки (лимфоциты, пролимфоциты и лимфобласты), многоядерные гигантские клетки, клетки Гюртле, макрофаги и плазматические клетки. Структура ядер клеток различалась по форме (округлые и неправильной формы), контуру (ровный и неправильный извилистый), распределению хроматина (равномерный грубо зернистый, равномерный мелко зернистый и неравномерный грубоглыбчатый), степени гиперхромности, наличию инклюзий, борозд и атипичных ядрышек. Структура агрегатов характеризовалась их организацией (фолликулярная, пластовая и папиллярная), типом (двумерный и трехмерный), расположением ядер в скоплении (правильное, неправильное с частичным нагромождением ядер и атипичное с нагромождением ядер), четкостью границ и наличием изолированных клеток, образующих солидные поля. В цитоплазме отмечали базофильную окраску и вакуолизацию (пенистая, септированная и периферическая). Внеклеточные структуры включали диффузный коллоид, несвязанный агрегированный коллоид, частично связанный агрегированный коллоид и псаммомные тельца. Нозологические формы тиреоидных заболеваний были охарактеризованы вышеописанным набором 35 качественных признаков атипии клеток. Причем характеристикой каждой формы патологии являлось не только наличие структур с определенным качественным признаком, но и их отсутствие (представлено в виде альтернативного ответа «да» или «нет»). При этом каждую форму описывали своим набором альтернативных ответов.

Экспертная система (компьютерная программа) содержала шесть стандартных S-матриц и X-матрицу. S-матрицы своим набором ответов «да» или «нет» характеризовали шесть основных форм тиреоидных заболеваний: папиллярный и фолликулярный рак, фол-

ликулярная аденома, аутоиммунный тиреоидит, узловой коллоидный и диффузный токсический зоб. X-матрица предназначалась для заполнения альтернативными ответами «да» или «нет» в случае наличия либо отсутствия клеток с характерными признаками атипии в изучаемых полях зрения препарата. Ответы заносили в определенную строку и столбец X-матрицы. S- и X-матрицы были построены в одном формате. На рис. 1 приведена диалоговая панель X-матрицы с набором ответов для группы «Структура ядер». Ответы, занесенные в X-матрицу, поочередно сравнивали с эталонными ответами каждой из шести S-матриц. Каждый элемент каждой S-матрицы, кроме ответов «да» или «нет», содержал свой весовой коэффициент, соответствующий качественному параметру определенной нозологической формы. Весовой коэффициент каждого параметра для каждой нозологической формы рассчитывали по частоте встречаемости признака атипии в 30 полях зрения [9, 11, 12]. Сравнение X-матриц с S-матрицами и верификация диагноза по величине диагностического индекса с процентной вероятностью проводили в автоматическом режиме. Диагностический индекс определяли по сумме весовых коэффициентов параметров, у которых совпали ответы «да» или «нет» при сравнении элементов X-матрицы с соответствующими элементами S-матрицы. Для адекватной верификации диагноза необходимо, чтобы цитологический препарат содержал не менее 12 агрегатов или 12 информативных полей зрения. Поэтому окончательная величина диагностического индекса представляла собой среднее арифметическое значение этого показателя, рассчитанное по 12 полям зрения. Экспертная система выводила на экран монитора список нозологических форм в порядке убывания величины диагностического индекса (рис. 2). Заболевание, занимающее первую строку в этом списке, являлось окончательным диагнозом. Принцип работы экспертной системы схематически представлен на рис. 3.

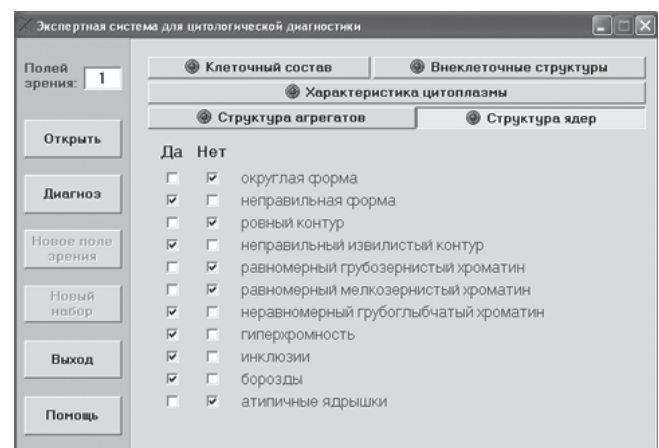


Рис. 1. Диалоговая панель экспертной системы. Пример заполнения X-матрицы ответами «да» или «нет» о наличии признаков атипии тиреоцитов для группы «Структура ядер» после исследования одного поля зрения цитологического препарата

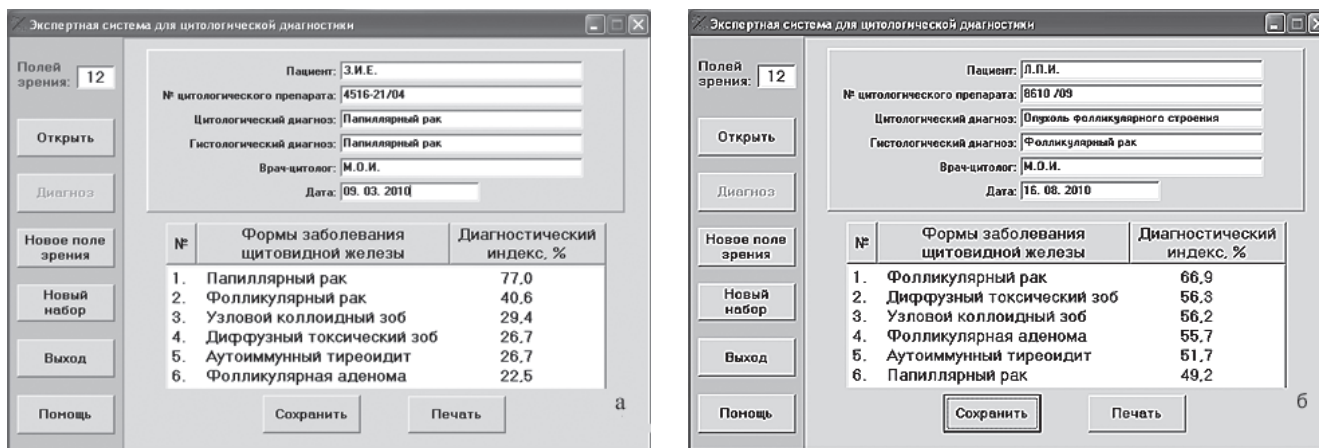


Рис. 2. Окно «Диагноз» экспертной системы. Список заболеваний в порядке убывания величины диагностического индекса, полученный с помощью экспертной системы при исследовании цитологического препарата с послеоперационным гистологическим заключением: а — папиллярный рак; б — фолликулярный рак

Разработанная экспертная система, в которой реализована функция преобразования качественных параметров в количественную форму, достаточно проста в обращении и не требует от врача-цитолога специальных навыков работы с компьютером [9—12]. При ответе «да» или «нет» на вопрос о наличии в поле зрения светового микроскопа клеток с характерными качественными признаками атипии оператору достаточно с помощью мышки поставить флажок в опре-

деленном окошке (см. рис. 1), а после ответа на все 35 вопросов по 12 полям зрения нажать кнопку «Диагноз» (см. рис. 2).

Клинические испытания. Для проведения клинических испытаний экспертной системы была набрана ретроспективная группа из 120 пациентов с гистологически установленным послеоперационным диагнозом: папиллярный и фолликулярный рак, фолликулярная аденома, аутоиммунный тиреоидит, узловой

коллоидный и диффузный токсический зоб (по 20 на каждую нозологическую форму). Эти больные не были задействованы при построении экспертной системы. Их средний возраст составлял 49,6±11,9 года (от 19 до 65 лет), преобладали лица женского пола (76%). Все пациенты были прооперированы в МГКОД.

Клинические испытания экспертной системы, в которых использовали 20 цитологических препаратов с гистологическим заключением «папиллярный рак», показали, что цитологический диагноз, верифицированный с помощью экспертной системы, во всех случаях совпадал с послеоперационным диагнозом (табл.). Как правило, в списке нозологических форм после папиллярно-

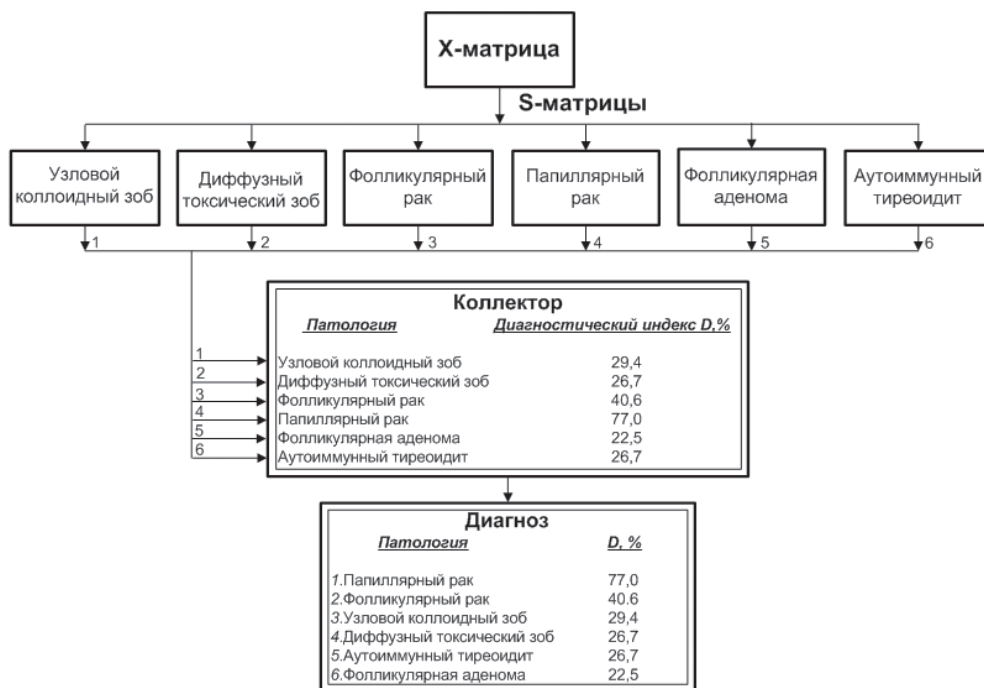


Рис. 3. Принцип работы экспертной системы. Ответы, занесенные в X-матрицу, поочередно сравнивались с эталонными ответами каждой из шести S-матриц, характеризующими основные нозологические формы тиреоидной патологии. После этого автоматически рассчитывался диагностический индекс для каждого заболевания. Все диагностические индексы с соответствующими им формами заболеваний попадали в коллектор. Затем экспертная система выводила на экран монитора список нозологических форм в порядке убывания величины диагностического индекса. Заболевание, занимающее первую строку в этом списке, являлось окончательным диагнозом

Результаты клинических испытаний экспертной системы

Гистологическое заключение	Совпадение/несовпадение диагноза, верифицированного экспертной системой, с гистологическим заключением, да/нет	Эффективность верификации диагноза каждой формы тиреоидного заболевания, %	Эффективность дифференциальной диагностики злокачественной и доброкачественной природы тиреоидных заболеваний, %
Папиллярный рак	20/0	100	100
Фолликулярный рак	19/1	95	95
Фолликулярная аденома	20/0	100	100
Узловой коллоидный зоб	15/5	75	100
Диффузный токсический зоб	17/3	85	100
Аутоиммунный тиреоидит	13/7	65	100
Все нозологические формы	104/16	87	99,2

го рака на втором месте находился фолликулярный рак с большим отставанием по величине диагностического индекса (рис. 2а).

При изучении 20 мазков пунктатов с гистологическим диагнозом «фолликулярный рак» было установлено, что в списке нозологических форм экспертной системы в 19 случаях фолликулярный рак находился на первом месте. Лишь в одном случае на первом месте в этом списке был диффузный токсический зоб, а фолликулярный рак — на втором месте. При совпадении диагноза, верифицированного экспертной системой, с гистологическим заключением на втором и третьем месте после фолликулярного рака находились фолликулярная аденома или диффузный токсический зоб (рис. 2б).

Исследование с помощью экспертной системы 20 цитологических препаратов с гистологическим заключением «фолликулярная аденома» выявило, что это заболевание во всех случаях имело наибольшее значение диагностического индекса в списке нозологических форм. В этом списке на втором месте, как правило, располагался узловой коллоидный зоб, а на четвертом или пятом месте — фолликулярный рак.

После анализа 12 полей зрения цитологических препаратов с гистологическим заключением «узловой коллоидный зоб» в списке нозологий, выведенных экспертной системой, узловой коллоидный зоб находился на первом месте в 15 случаях из 20. При этом на втором месте находилась фолликулярная аденома или диффузный токсический зоб. В 3 случаях на первом месте оказывалась фолликулярная аденома и в 2 — диффузный токсический зоб.

Из 20 препаратов с послеоперационным диагнозом «диффузный токсический зоб» в 17 случаях диагноз экспертной системы совпадал с гистологическим заключением. На втором месте располагался узловой коллоидный зоб или фолликулярная аденома. В 2 случаях на первом месте оказывался узловой коллоидный зоб и в 1 — фолликулярная аденома.

Испытания экспертной системы, в которых использовались 20 цитологических препаратов с гистологическим заключением «аутоиммунный тиреоидит», показали, что цитологический диагноз, верифицированный с помощью экспертной системы, совпадал с послеоперационным диагнозом в 13 случаях. Как правило, в списке нозологических форм после ауто-

иммунного тиреоидита на втором месте находился диффузный токсический зоб или фолликулярный рак. В 3 случаях на первом месте оказывался диффузный токсический зоб, в 2 — узловой коллоидный зоб и в 2 — фолликулярная аденома.

При анализе данных таблицы обращает внимание тот факт, что диагноз, верифицированный экспертной системой, только в одном из 120 случаев был ошибочным при дифференциации злокачественной и доброкачественной природы тиреоидной патологии: вместо фолликулярного рака был поставлен диагноз «диффузный токсический зоб». Во всех остальных 119 случаях установленная экспертной системой природа заболевания совпадала с гистологической оценкой.

Поскольку окончательная верификация диагноза осуществлялась по 12 полям зрения, было проведено изучение динамики изменения величины диагностического индекса в зависимости от числа итераций. Так, в случае исследования цитологического препарата с диагнозом «папиллярный рак» после анализа первого поля зрения верхнюю строчку в списке заболеваний занимал папиллярный рак, имеющий наибольшее значение $D=77,0\%$ (рис. 4). На втором месте располагался фолликулярный рак ($D=40,6\%$). Далее следовали доброкачественные формы заболевания, у которых значения D колебались от 22,5 до 29,4%. Верхняя строчка в списке нозологий сохранялась за папиллярным раком в течение анализа всех 12 полей зрения. Причем разница в значении диагностических индексов у заболеваний, идущих под первым и последующими номерами, оставалась практически неизменной на протяжении всех 12 итераций. Аналогичные результаты были получены при исследовании цитологического препарата с диагнозом «фолликулярный рак» (рис. 5). При данной патологии цитологический диагноз оставался постоянным в процессе исследования всех 12 информативных полей зрения. Выявленная закономерность была характерна для всех 104 из 120 случаев, в которых наблюдалось совпадение гистологического и цитологического диагнозов. Эти данные свидетельствуют о надежности верификации диагноза с помощью экспертной системы.

Таким образом, анализ результатов выявил, что диагноз каждой формы заболевания, верифицирован-

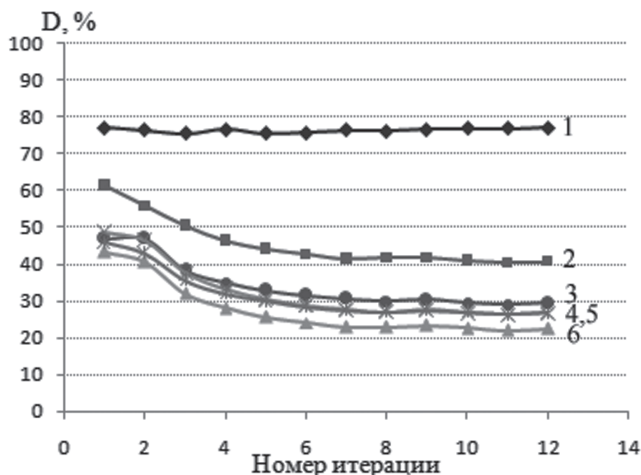


Рис. 4. Динамика изменения величины диагностического индекса в зависимости от номера итерации при исследовании 12 информативных полей зрения цитологического препарата с гистологическим диагнозом «папиллярный рак»: 1 — папиллярный рак; 2 — фолликулярный рак; 3 — узловой коллоидный зоб; 4 — диффузный токсический зоб; 5 — аутоиммунный тиреозит; 6 — фолликулярная аденома

ный экспертной системой, совпадал с гистологическим заключением в 104 из 120 случаев. При этом эффективность верификации диагноза с помощью экспертной системы каждой нозологической формы тиреоидного заболевания колебалась от 65 до 100% (100% при папиллярном раке и фолликулярной аденоме, 95% — при фолликулярном раке, 85% — при диффузном токсическом зобе, 75% — при узловом коллоидном зобе и 65% — при аутоиммунном тиреозите). В то же время эффективность дифференциальной диагностики злокачественной и доброкачественной природы тиреоидных заболеваний была близка к 100%. Последний результат очень важен с точки зрения адекватного выбора объема хирургического лечения больных.

Проведенные клинические испытания экспертной системы, в которой реализована функция преобразования качественных признаков атипии тиреоцитов в количественную форму, показали, что эффективность верификации диагноза каждой формы тиреоидной патологии составляет 87%, а эффективность дифференциальной диагностики их злокачественной и доброкачественной природы достигает 99,2%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Холодова Е. А., Мохорт Т. В., Данилова Л. И., Демидчик Е. П. *Справочник по клинической эндокринологии.* — Минск, 2004.
2. Abati A., Abele J., Vacus S. S., et al. // *Diagn. Cytopathol.* — 1997. — Vol. 16. — P. 295—311.
3. Hamill J., Campbell I., Mayall F., et al. // *Acta Cytol.* — 2002. — Vol. 46. — P. 19—26.
4. Orell S., Sterrett G., Whitaker D., Linholm F. *Fine-Needle Aspiration Cytology.* — Philadelphia, 2005.
5. Rubin E., Farber J. *Pathology.* — Philadelphia, 1994.
6. Сигэмацу И. *Диагностика заболеваний щитовидной железы.* — Нагасаки, 1996.

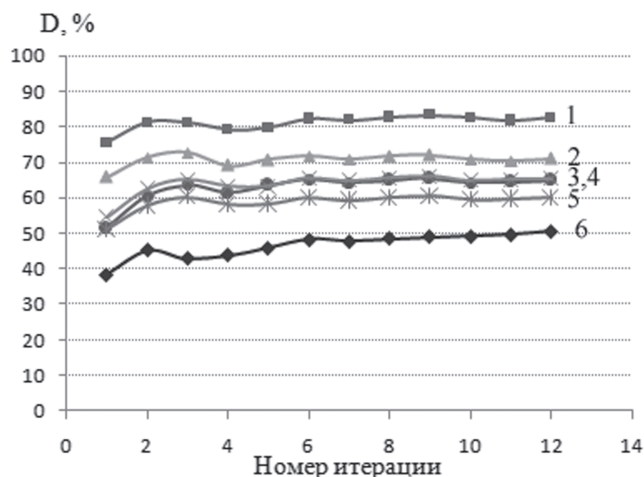


Рис. 5. Динамика изменения величины диагностического индекса в зависимости от номера итерации при исследовании 12 информативных полей зрения цитологического препарата с гистологическим диагнозом «фолликулярный рак»: 1 — фолликулярный рак; 2 — фолликулярная аденома; 3 — диффузный токсический зоб; 4 — узловой коллоидный зоб; 5 — аутоиммунный тиреозит; 6 — папиллярный рак

7. Шапиро Н. А., Камнева Т. Н. *Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы.* — М., 2003.

8. Kini S. R. *Cytopathology. An atlas and text.* — Philadelphia, 2008.

9. Кириллов В. А., Гладышев А. О., Демидчик Е. П. // *Докл. НАН Беларуси.* — 2008. — Т. 52, № 1. — С. 93—95.

10. Кириллов В. А., Гладышев А. О., Демидчик Е. П. // *Онкологич. журн.* — 2009. — № 3. — С. 5—11.

11. Кириллов В. А., Гладышев А. О., Демидчик Е. П. // *Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед. наук.* — 2010. — № 2. — С. 16—25.

12. Kirillov V., Gladyshev A., Demidchik E. // *Microsc. Res. Tech.* — 2010. — Vol. 73. — P. 1091—1100.

Поступила 11.10.10.

EXPERT SYSTEM OF CELLULAR ATYPYIA IN DIAGNOSIS OF THYROID DISEASES

A. O. Gladyshev, O. A. Emeljanova, V. A. Kirillov

Objective. To perform the expert system clinical trials and to assess its efficiency for the thyroid diseases malignant and benign forms differential cytological diagnosis.

Material and methods. One hundred and twenty cytological preparations of patients with the confirmed cytological diagnoses of papillary and follicular cancer, follicular adenoma, autoimmune thyroiditis, nodular colloid and diffuse toxic goiters were selected for clinical trials. The cytological preparations selected were studied at a computer analyzer for color images based on the light microscope and digital camera.

Results. The diagnosis verified by the expert system was determined to coincide with the histological conclusion in 104 (87%) cases of 120 ones. The diagnosis verification efficiency applying the expert system for the thyroid disease every nosologic form varied from 65% to 100%. At the same time the thyroid disease malignant and benign forms differential diagnosis efficiency was 99.2%. The latter result is very important for an adequate choice of the patient's surgical treatment volume.

Conclusion. The clinical trials showed that the expert system elaborated basing on the function of the thyrocytes atypia qualitative signs transformation into the quantitative form allowed performance both the thyroid diseases main forms differential diagnosis and differentiation between their malignant and benign nature efficiently.

Key words: thyroid gland, cytological diagnosis, expert system, clinical trials.



Е. Г. ИЛЬИНА, А. А. ЕРШОВА-ПАВЛОВА,
О. В. ЗОБИКОВА, Т. В. ШЕИНА

СИНДРОМ ХАЙДУ—ЧЕНЕЯ

РНПЦ «Мать и дитя»

В целом спектр нарушений, выявленных у наших пациентов с синдромом Хайду—Ченея, близок к данным, описанным в литературных источниках. Несколько не описанных ранее симптомов, установленных у пациентов, расширили фенотипический спектр данного синдрома. Полученные данные о вертикальной передаче в двух семьях подтвердили, что синдром передается по аутосомальному типу наследования. У сибсов риск появления данного синдрома менее 1%, тогда как у ребенка пробандов он составляет 50%.

Ключевые слова: врожденный дефект развития, акроостеолиз, синдром, пробанд, тип наследования.

В 1948 г. группой английских рентгенологов описан пациент с комплексом необычных черт лица и скелетной патологии с акроостеолиозом, названным ими кранио-скелетной дисплазией [10]. Следующее подобное наблюдение появилось только в 1965 г. [5] и в дальнейшем было предложено [12] называть этот комплекс по имени первых авторов — синдром Хайду—Ченея (СХЧ) (OMIM 102500). Синдром встречается очень редко, в настоящее время описано не более 60 случаев [3]. Характерно, что новорожденные с СХЧ имеют нормальный внешний вид, прогрессирующее развитие клинической картины начинается обычно после пятилетнего возраста.

Основными проявлениями черепно-лицевых аномалий при СХЧ являются широкие швы и роднички при рождении и позднее их закрытие, костный выступ между затылочной и теменными костями, гипоплазия средней трети лица, гипоплазия лобных и гайморовых пазух, платибазия [3, 17, 19]. Лицевые дисплазии создают «узнаваемый» фенотип, включая широкие густые брови и длинные ресницы, синофрис, гипертелоризм, блефарофимоз, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, широкую спинку носа и ноздри, длинный фильтр, микрогению [3, 17]. Характерным признаком является раннее выпадение зубов вплоть до полной адонтии, связанное с недоразвитием их корней и системным кариесом [17, 18].

Основная патология опорно-двигательного аппарата (ОДА) при СХЧ включает акроостеолиз (резорбция фаланг) с вторичной деформацией пальцев и ногтей (укорочение, расширение, «часовые стекла») и болевым синдромом, широкие I пальцы кистей и стоп, гипермобильность суставов, остеопороз [1—23]. Интеллект у значительной части пациентов нормальный, задержка психомоторного развития, обычно не грубая, отмечается у 20% из них [1], почти у 85% — нарушение походки в основном в связи с болевым синдромом ОДА [16]. Врожденные пороки развития (ВПР)

головного мозга (гидроцефалия) имеют место в 10% случаев [1, 6, 19].

Среди реже встречающихся дисплазий лица можно отметить птоз, телекант и экзофтальм, аномалии зрения представлены катарактой [14], косоглазием и нистагмом [3, 9]. Почти в половине случаев отмечаются плоское переносье и короткий вздернутый нос с широким основанием. У отдельных пациентов с СХЧ наблюдаются микростомия или макростомия, тонкие губы, высокое небо, расщелина неба [6, 14, 19], грубый или гнусавый голос [3, 6]. До трети пациентов имеют снижение слуха [3, 9, 12, 15].

Из единичных наблюдений прочих ВПР ОДА можно отметить вывих лучевой кости, вальгусное искривление голени, клинодактилию мизинцев, косолапость, синдактилию 2—3 стоп, кифосколиоз, кисты костей, множественные переломы, включая компрессию тел позвонков, вывих бедра, укорочение конечностей, косолапость [4, 7, 16, 19, 20].

ВПР внутренних органов для СХЧ не характерны, кроме поликистоза почек, наблюдаемого у 12% пробандов [3, 6, 11, 19]. В единичных случаях отмечены пороки сердца [7, 23], гипоплазия и дисплазия почек, грыжи [15, 16], гипоспадия и крипторхизм [4], гепатоспленомегалия [1, 7].

В описанных семейных наблюдениях СХЧ [4, 6, 8, 9, 17, 21, 22] отмечается передача по вертикали, включая случаи у отца и сына [16, 17], что свидетельствует в пользу генетической его природы и аутосомно-доминантного типа наследования, однако локализация мутантного гена и первичный молекулярный дефект до настоящего времени неизвестны.

В статье представляются первые 5 наблюдений СХЧ в русскоязычной медицинской литературе, включая два семейных случая с передачей от матери к дочери.

Материал и методы

Материалом исследования послужили клиничко-генеалогические данные о 3 семьях с СХЧ, включающих 5 пациентов. Использовали рентгенологический и цитогенетический методы обследования, метаболический скрининг.

Результаты и обсуждение

Проконсультированы 3 супружеские пары, обратившиеся в медико-генетическую консультацию в связи с пороками развития у членов их семей. Представляем эти наблюдения (шрифтом выделены не описанные ранее проявления).

Наблюдение 1—2 (номер по регистру 187). Генетик вызван на консультацию врачами родильного дома в связи с необычным внешним видом 26-летней роженицы (пробанд), имеющей пограничное снижение интеллекта, низкорослость (151 см), а также ряд дру-

гих аномалий: *поседение волос с 20 лет*, гипоплазия средней трети лица, *тризм, невнятная речь, гипертрофия десен, парадонтоз* и частичная адонтия в связи с выпадением зубов начиная с 14 лет (носит протезы), крупные кисти с утолщенными фалангами, акроостеолиз с гипоплазией и булавовидной деформацией дистальных фаланг кистей, широкие короткие дистрофичные ногти, *контрактура проксимального фалангового сустава IV пальца правой кисти, узкая килевидная грудная клетка*, диффузный остеопороз. Женщина страдает частыми пневмониями, хроническим бронхитом. На основании клинической картины диагностирован СХЧ. Аналогичных аномалий у прочих родственников не было.

От первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 7 нед, у этой женщины (пробанд) в срок родилась девочка массой 2900 г, ростом 54 см. При осмотре генетиком в возрасте 15 дней врожденных аномалий не обнаружено. При повторенном обращении в возрасте 8 лет диагностирован СХЧ — *асимметрия лица* с гипоплазией средней трети, антимонолоидный разрез глаз, эпикант, косоглазие, миопия средней степени, *высокая спинка носа*, хронический отит с исходом в проводящую тугоухость, *гипертрофия десен*, высокое небо, микрогения, дисплазия ушных раковин, короткая шея, узкая килевидная грудная клетка, брахидактилия кистей и стоп, акроостеолиз, аналогичный таковому у матери, остеопороз, боли в костях и суставах, пупочная грыжа. В дальнейшем девочка наблюдалась регулярно, отмечалось медленное прогрессирование симптомов, присоединился хронический гепатит неясной этиологии. В возрасте 14 лет появились судороги во сне, на ЭЭГ установлено снижение порога судорожной активности.

В возрасте 22 лет у дочери пробанда наступила первая беременность, протекавшая без осложнений. В сроке 37 нед проведено кесарево сечение (гестоз), родился мальчик (внук пробанда) массой 3270 г без видимых аномалий развития. Рекомендовано регулярное наблюдение у генетика в связи с 50%-м риском развития СХЧ.

Наблюдение 3—4 (номер по регистру 2206). В этой семье наблюдалась аналогичная ситуация с передачей СХЧ от матери к дочери, последняя (пробанд) обратилась к генетику самостоятельно в связи с прогрессирующими аномалиями скелета. При осмотре у 20-летней интеллектуально нормальной женщины отмечены *кахексия* (масса 47 кг при росте 165 см), выраженный болевой синдром и трудности при ходьбе, *гипертелоризм*, косоглазие, *гиперопия*, гипоплазия средней трети лица, уплощенное переносье, подслизистая расщелина неба, раннее выпадение зубов, микрогения и множественные аномалии ОДА — акроостеолиз с характерными деформациями пальцев и ногтей кистей, гиперэластичность суставов, остеопороз, компрессионные переломы конечностей и нижнегрудных позвонков с расширением межпозвоноковых дисков, скрытая спинномозговая грыжа поясничного отдела, вальгусное искривление голени.

У матери пробанда наблюдалась аналогичная клиническая картина, кроме того, отмечены низкорослость, *пограничная микроцефалия*, дисплазия ушных раковин и *килевидная грудная клетка*. Из анамнеза известно, что у нее были двое здоровых сыновей, спонтанный аборт в раннем сроке и младшая девочка, умершая от сердечно-сосудистой недостаточности неясного генеза вскоре после рождения. В остальном родословная не отягощена.

На основании классических проявлений у матери и дочери установлен диагноз СХЧ.

Наблюдение 5 (номер по регистру 887). Супружеская пара обратилась за консультацией в связи с появившимися в 4 года прогрессирующими аномалиями ОДА у их сына (пробанд). Родители пробанда здоровы, выходцы из одного села, но кровное родство отрицают. Двое сыновей, дочь и внук здоровы, родословная не отягощена.

При осмотре 23-летнего интеллектуально нормального пробанда отмечены депрессивное состояние, связанное с болевым синдромом, низкорослость, фрагментация и множественные очаги остеолита свода черепа, *гиперплазия надбровий, густые брови, энтофтальм*, антимонолоидный разрез глаз, гипоплазия средней трети лица с частичной *деструкцией мягких тканей*, короткий нос с уплощенным переносьем, длинный фильтр, микрогения, нарушение прикуса, дистрофия эмали с выпадением зубов, дисплазия ушных раковин, *очаговая атрофия кожи кистей и стоп с участками гиперкератоза и келоидных рубцов*, акроцианоз, а также классические аномалии со стороны ОДА, включая акроостеолиз и остеопороз. На основании клинических проявлений установлен диагноз тяжелой формы СХЧ (рис. 1, 2).



Рис. 1. Лицо пробанда в анфас (наблюдение 5). Отмечаются густые широкие брови, антимонолоидный разрез глаз, блефарофимоз, гипоплазия средней трети лица, микрогения

Клинический спектр аномалий черепно-лицевой области и органов чувств при СХЧ в собственных наблюдениях и по данным литературы

Симптом	Собственные наблюдения					Данные литературы, %
	1	2	3	4	5	
Гипоплазия средней трети лица	+	+	+	+	+	91
Антимонголоидный разрез глаз	-	+	-	-	+	63
Гипертелоризм	-	-	+	+	-	48
Эпикант	-	+	-	-	-	40
Аномалии рефракции, косоглазие	?	+	+	+	-	45
Плоское переносье	-	-	+	+	-	39
Расщелина неба	-	-	+	+	-	12
Микрогения	-	+	+	+	+	89
Раннее выпадение зубов	+	+	+	+	+	95
Гипертрофия десен	+	+	-	-	-	-
Тугоухость	-	+	-	-	-	33
Прогрессирующее течение	±	+	+	+	+	100
Олигофрения	±	-	-	-	-	25
Низкорослость	+	-	-	-	+	72
Болевой синдром	-	+	+	+	+	52
Акроosteолиз	+	+	+	+	+	100
Короткие широкие ногти	+	+	+	+	+	100
Гиперподвижность суставов	-	-	+	+	-	68
Килевидная грудная клетка	+	+	-	+	-	-
Множественные переломы	-	-	+	-	-	25
Вальгусная деформация ног	-	-	+	+	-	26
Короткая шея	-	+	-	-	-	35
Пупочная, паховая грыжи	-	+	-	-	-	12

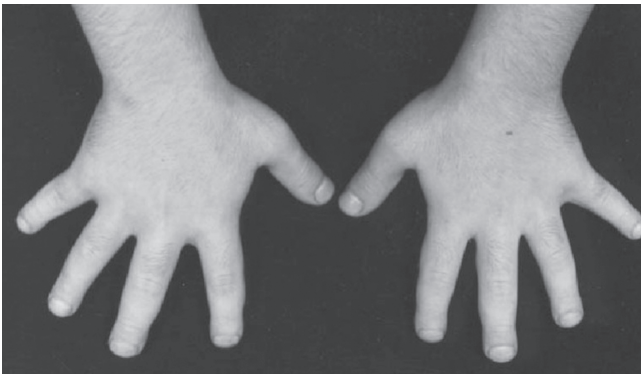


Рис. 2. Характерные изменения дистальных фаланг и ногтей, обусловленные акроosteолизом (наблюдение 5)

Наши наблюдения позволили расширить спектр аномалий при СХЧ, дополнив его рядом не описанных ранее пороков развития и дисплазий, но в целом клиническая характеристика в собственных наблюдениях была близка к данным литературы, что отражено в таблице.

Среди прочих синдромов, включающих прогрессирующий акроosteолиз как диагностический признак, дифференциальной диагностики требуют следующие нозологические формы, наследуемые аутосомно-рецессивно с 25%-м риском повторения для sibсов.

1. Мандибулоакральный синдром — дифференцирующими признаками являются значительная задержка физического развития, гипотрихоз, клювовидная форма носа, акроosteолиз ключиц, контрактуры, тонкая кожа с очаговой гиперпигментацией.

2. Пикнодисостоз — низкорослость у всех пациентов, акроosteолиз ключиц, гиперостоз черепа и остеопетроз с кортикальным гиперостозом ОДА.

3. Прогерия Хатчинсона—Гилфорда — к дифференцирующим признакам относятся тяжелая задержка физического развития с кахексией, «старческое» лицо, гипотрихоз, атрофия мышц, остеолитиз ключиц, контрактуры, тонкая кожа с аномалиями пигментации.

Можно отметить, что в целом спектр ВПР у обследованных пациентов с СХЧ оказался близким данным литературы, хотя были зарегистрированы некоторые не описанные ранее симптомы, расширяющие фенотипический спектр синдрома. Наличие семейных наблюдений с передачей по вертикали подтверждает его аутосомно-доминантное наследование. Риск для sibсов в спорадических случаях менее 1%, для потомства больных составляет 50%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ades L., Morris E. // *J. Med. Genet.*— 1993.— Vol. 30.— P. 175.
2. Bonneville F., Jomaah N., Hir P. // *J. Radiol.*— 2000.— Vol. 81.— P. 815—816.
3. Brennan A., Pauli R. // *Am. J. Med. Genet.*— 2001.— Vol. 100.— P. 292—310.
4. Brown D., Bradford D., Gorlin R., et al. // *J. Pediatr.*— 1976.— Vol. 88.— P. 573—580.
5. Cheney W. // *Am. J. Rentgenol.*— 1965.— Vol. 94.— P. 595—607.
6. Crifasi P., Patterson M., Bonde D., et al. // *Am. J. Med. Genet.*— 1997.— Vol. 70.— P. 261—266.
7. Cunha I., Saavedra M., Oliveira M., et al. // *Acta Rheum. Port.*— 2007.— Vol. 32.— P. 169—174.
8. Elias A., Pinals R., Anderson H., et al. // *Am. J. Med.*— 1978.— Vol. 65.— P. 627—635.
9. Fryns J. P., Stinkens C., Feenstra L. // *Clin. Genet.*— 1997.— Vol. 51.— P. 271—274.
10. Hajdu N., Kautze R. // *Br. J. Radiol.*— 1948.— Vol. 21.— P. 42—48.
11. Hawla S. // *Br. J. Radiol.*— 1964.— Vol. 37.— P. 702—705.

12. Herrmann J., Zugibe F., Gilbert E., et al. // *Z. Kinderheilk.*— 1973.— Bd 114.— S. 93—110.

13. Iwaya T., Taniguchi K., Watanabe J., et al. // *Arch. Orthop. Traum. Surg.*— 1979.— Vol. 95.— P. 293—302.

14. Kaplan P., Ramos F., Zackai E., et al. // *Am. J. Med. Genet.*— 1995.— Vol. 56.— P. 25—30.

15. Macpherson R., Shashidhar G. // *Dysm. Clin. Genet.*— 1989.— Vol. 3.— P. 7—78.

16. Matisonn A., Ziady F. // *South. Afr. Med. J.*— 1973.— Vol. 47.— P. 2060—2063.

17. McKieran F. // *Osteoporos. Int.*— 2007.— Vol. 18.— P. 245—249.

18. Papavasiliou C., Gargano F., Wallis W. // *Am. J. Roentgenol.*— 1960.— Vol. 83.— P.687—691.

19. Rosenmann E., Penchas S., Cohen T., et al. // *Peditr. Radiol.*— 1977.— Vol. 6.— P. 116—120.

20. Shaw D. // *Br. J. Radiol.*— 1969.— Vol. 42.— P. 934—936.

21. Udell J., Schumacher H., Kaplan F., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 1986.— Vol. 29.— P. 1032—1038.

22. Weleber R., Beals R. // *J. Pediatr.*— 1976.— Vol. 88.— P. 243—249.

23. Zaharan M., Eclouf O., Ritzen M. // *Acta Radiol.*— 1984.— Vol. 25.— P. 39—43.

Поступила 19.07.10.

HAJDU—CHENEY SYNDROME

H. G. Ilyina, A. A. Erschova-Pavlova, O. V. Zobikova, T. V. Sheina

In general the spectrum of abnormalities described in our patients with Hajdu—Cheney syndrome was close to the literature data. Some not previously described symptoms identified in our patients were expanding the phenotypic spectrum of the syndrome. The data of family observations with vertical transmission in two of our cases confirmed the autosomal dominant inheritance syndrome. The risk to sibs in sporadic cases was determined to be less than 1%, for the offspring of probands to be 50%.

Key words: congenital malformation, acroosteolysis, syndrome, proband, type of inheritance.

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

505 лет — Франциск Скорина удостоен звания лекаря в Краковском университете (1506).

210 лет — первое применение метода вакцинации по Дженнеру против кровавой оспы в Литовском крае инспектором Минской врачебной управы И. А. Бернардом (1801).

195 лет — утверждено «госпитальное положение» (31 марта 1816 г.).

185 лет — на медицинском факультете Виленского университета начато чтение лекций по истории медицины (1826).

180 лет — Могилевский губернатор представил к награждению особо отличившихся во время эпидемии холеры (28 сентября 1831 г.).

105 лет — в белорусских губерниях начали внедрять в практику прививки против скарлатины по Габричевскому (1906).

105 лет — хирургом Минской губернской больницы О. О. Федоровичем впервые в Минске проведена гастроэнтеростомия (февраль 1906 г.).

100 лет — II съезд врачей Минской губернии (11—15 января 1911 г.).

100 лет — в Минске организован отдел Всероссийской лиги борьбы против туберкулеза (июль 1911 г.).

90 лет — правительством БССР принято постановление «О мерах предупреждения и борьбы с холерой» (9 июня 1921 г.).

90 лет — организация первых пионерских лагерей для оздоровления детей в летний период (1921).

85 лет — первое республиканское совещание по охране материнства и детства (18—21 февраля 1926 г.).

85 лет — I съезд санитарных врачей Беларуси (1926).

85 лет — I конференция общества Красного Креста (1926).

85 лет — издание журнала «Бюллетень Белорусского общества Красного Креста» (1926).

80 лет — постановление БССР «О медико-санитарном обслуживании рабочих промышленных центров» (31 июля 1931 г.).

80 лет — I Всебелорусская конференция глазных врачей БССР (1931).

70 лет — II Белорусский съезд хирургов (25—28 января 1941 г.).

70 лет — впервые 24 врача республики были удостоены звания «Заслуженный врач БССР» (1941).

65 лет — Республиканский съезд эпидемиологов и санитарных инспекторов (1946).

50 лет — первое празднование профессионального праздника — Дня медицинского работника (третья неделя июня) (1966).

20 лет — начала выходить республиканская газета «Медицинский вестник» (1991).

15 лет — создана Ассоциация средних медицинских работников (1996).



Г. М. АВДЕЙ

ОСТЕОПОРОЗ — АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА МЕДИЦИНЫ

Гродненский государственный медицинский университет

Распространенность остеопороза, патогенез, диагностика и лечение — основные вопросы, которые автор рассматривает в данной статье. Поскольку остеопороз относительно новое заболевание (только в 1994 г. ВОЗ предложила рассматривать его как отдельную нозологическую единицу, а не считать синдромом), связанное с истончением костной ткани, ведущее к переломам и деформации костей, предложенная информация будет интересна практическим врачам.

Ключевые слова: остеопороз, патогенез, диагностика, лечение.

Эпидемиологические исследования показали, что нет расы, нации, страны, свободной от остеопороза (ОП) [4]. По мнению экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), сегодня остеопороз — одно из наиболее распространенных заболеваний, занимающее 4-е место среди неинфекционных болезней человека (после сердечно-сосудистых, онкологических и сахарного диабета). У лиц в возрасте 50 лет и старше в различных популяциях остеопороз встречается в 20—40% случаев, при этом его обнаруживают у 30—50% женщин в период постменопаузы и почти у половины популяции обоих полов в возрасте старше 70 лет [6, 14]. Медицинская и социальная значимость заболевания определяется его последствиями: низкотравматичными переломами позвонков и трубчатых костей. Наиболее часто встречаются переломы дистального отдела предплечья и проксимального отдела бедра (шейка бедра или чрезвертельная область). Ежегодно у 1 из 8 жителей Европы старше 50 лет диагностируют перелом позвоночника, у 1 из 3 женщин и 1 из 9 мужчин старше 80 лет — перелом бедра вследствие остеопороза [4]. Наблюдаемое в последние десятилетия увеличение продолжительности жизни в развитых странах и связанный с ним быстрый рост числа пожилых людей, особенно женщин, ведет к нарастанию распространенности этого заболевания, делая его одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире [15].

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани в единице объема и нарушением ее микроархитектоники, приводящее к увеличению хрупкости костей и высокому риску переломов [1].

Известно, что у женщин старше 35 лет и мужчин в возрасте 40—45 лет происходит физиологическая потеря костной массы: на первых этапах — незначительная (0,3—0,5% в год), в период наступления менопаузы и до 65—70 лет — увеличивается до 2—3% в год.

Установлено, что женщины в течение всей жизни в среднем теряют до 35% кортикальной и до 50% трабекулярной костной массы, у мужчин эти показатели составляют 10—30% и 15—20% соответственно [6, 22].

В патогенезе остеопороза выделяют большое количество разнообразных факторов, у женщин одним из наиболее важных считается дефицит половых гормонов, приводящий к ускорению процессов костного метаболизма с нарушением равновесия в сторону костной резорбции [6, 10, 20]. Это дает право выделять менопаузальный (постменопаузальный) остеопороз как одну из форм заболевания, возникающую у женщин после прекращения менструальной функции. Уменьшение костной массы происходит особенно быстро в течение 3—4 лет постменопаузы [10]. Повышенная активность остеокластов при сниженном апоптозе приводит к углублению лакун рассасывающейся костной ткани. В связи с тем, что дефицит эстрогенов дополнительно приводит к повышенной хрупкости костей, превышение резорбции кости в цикле ремоделирования продолжает увеличиваться. В дальнейшем происходит истончение остеоидных структур с частой перфорацией трабекулярных пластинок. Параллельно увеличивается и деструкция межмолекулярных необратимых связей, что приводит к снижению качества кости. Дополнительными факторами, участвующими в данном процессе, являются подавление секреции кальцитонина и синтеза факторов роста, выброс цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-β), снижение всасывания кальция в кишечнике, низкая физическая активность и развивающаяся с возрастом резистентность к витамину D [6]. В конечном итоге наблюдается потеря трабекулярных пластин и возрастает риск переломов [10].

Остеопороз является «безмолвной болезнью» [12]. В 50% случаев протекает бессимптомно и первым клиническим проявлением оказываются переломы костей без предшествующей или при неадекватной по силе травме. В остальных случаях наиболее частыми симптомами являются ноющие боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, усиливающиеся после небольшой физической нагрузки, при перемене погоды, атмосферного давления, длительного пребывания в одном положении [7]. Переломы позвонков являются одним из наиболее распространенных типов остеопоретических переломов. По данным многоцентрового европейского исследования EVOS, распространенность переломов позвонков у мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше составляли 12,2% и 12% соответственно [33]. Частота переломов позвонков увеличивалась с возрастом пациентов, но у женщин этот подъем был более значительным [19]. Микропереломы могут происходить при обычной ежедневной активности. Переломы позвонков, возникающие в первые 15—20 лет после менопаузы, часто

представляют собой компрессию высокой степени или коллапс с сильными болями, в то время как переломы после 75 лет происходят постепенно и не всегда сопровождаются болью. При этом в процесс может быть вовлечено множество позвонков. Этот вариант течения остеопороза позвоночника проявляется снижением роста и деформации спины [12]. Поэтому в настоящее время выделяют четыре вида боли при остеопорозе [7]:

1) острая боль при свежем переломе позвонка, иррадирующая в грудную клетку, брюшную полость или бедро, резко ограничивающая движение; боль бывает резкой, усиливающейся при минимальных движениях, длится 1—2 нед, затем постепенно стихает в течение 2—3 мес;

2) боль, связанная со снижением тел позвонков (вертебральный коллапс);

3) хроническая, умеренная или слабая боль при множественных компрессионных переломах может быть связана со сдавлением связок, мышц или мест их прикрепления;

4) выраженный кифоз и снижение роста может быть причиной боли от давления на ребра, на гребень подвздошных костей, межverteбральные суставные поверхности. Вследствие этого может развиваться дегенеративный артрит [8].

Из-за продолжительных болей в спине повышается раздражительность, возбудимость, развивается депрессия, значительно снижается работоспособность [7].

Обычно первые деформации и переломы при остеопорозе развиваются в X—XII грудном и I—II поясничном позвонках [12]. Это связано с тем, что на стыке грудного и поясничного отделов ход позвоночника имеет угол. Сила тяжести, направленная вертикально, в первую очередь именно в этом отделе способствует «сминанию» тел позвонков, часто приводя к клиновидным деформациям. Если костная ткань позвонков не укрепляется, а условия, способствующие деформации, сохраняются, переломы продолжаются. При этом в процесс вовлекаются вышележащие позвонки, однако шейный и верхнегрудной отделы позвоночника — крайне редко [12].

При объективном исследовании у пациента с множественными переломами позвонков отмечается снижение роста. Обычно сравнение проводят с ростом в молодом и зрелом возрасте. С переломом каждого позвонка рост уменьшается на 1—3 см, и в целом пациент может потерять до 9—15 см. В результате деформаций позвонков формируется выраженный грудной кифоз («вдовий горб»), который компенсируется поясничным лордозом. Наблюдается также укорочение торса, из-за чего пожилой человек с множественными переломами позвонков выглядит длинноруким. При остеопорозе с компрессионными переломами, значительным кифозом и снижением роста расстояние между нижними ребрами и тазовыми костями существенно уменьшается, ребра соприкасают-

ся с тазовыми костями. Это может привести к болям в боковой области или синдрому илеокостанального трения [12].

Комплекс клинических, биохимических и рентгенологических признаков, проявляющихся при дефиците половых гормонов, вызванных воздействием различных эндогенных и экзогенных факторов на функцию половых желез как до, так и после наступления климакса, получил название гормональной спондилопатии (ГС) [7]. Хотя некоторые авторы [12] считают очень важным признаком остеопороза позвоночника, позволяющим отличать его от других заболеваний, отсутствие симптомов выпадения (двигательные и чувствительные нарушения), другие [7] выделяют клинические синдромы ГС (корешковые синдромы и миелопатия). Считается, что корешковый синдром развивается на 3—7-й год после появления общих признаков ГС, его локализация совпадает с локализацией дистрофических измененных позвонков, характерно двустороннее поражение 2—3 корешков (чаще поражаются поясничные корешки на уровне L_I—L_{III}, L_{III}—L_{IV}, L_V—S_I), сколиоз не характерен. Грудной корешковый синдром при ГС развивается по типу межреберной невралгии (чаще двусторонней), усиливается при лежании на спине, нередко сопровождается расстройством дыхания.

Для диагностики ГС используют рентгенографию позвоночника в двух проекциях, где по рентгенологическим признакам выделяют 4 степени тяжести остеопороза тел позвонков [7]:

I — пограничные изменения, подозрение на уменьшение костной плотности, редуцирование трабекул;

II — легкий остеопороз: отчетливое истончение трабекул, подчеркнутость замыкательных пластинок, уменьшение костной плотности;

III — умеренный остеопороз: дальнейшая убыль костной плотности, продавленность опорных площадок тел позвонков (двояковогнутость, так называемые «рыбы» позвонки), клиновидная форма одного позвонка;

IV — тяжелый остеопороз: тяжелая деминерализация, множественные «рыбы» или клиновидные позвонки.

Метод распространенный, но болезнь выявляли, когда человек терял более 20% костной массы от первоначальной или происходили переломы костей.

Для обнаружения деформации позвонков используют рентгеноморфометрию позвоночника, когда измеряют высоту тел позвонков (передняя, средняя и задняя) и сравнивают друг с другом, а также с высотой выше- и нижележащих позвонков. Этот метод позволяет выявить клиновидные, двояковогнутые и компрессионные деформации, характерные для остеопороза [11].

Поскольку прочность кости главным образом зависит от минеральной плотности костной ткани (МПКТ), определение последней считается наиболее объективным методом выявления риска переломов

костей [11]. Согласно рекомендациям ВОЗ, показатели костной плотности лежат в основе диагностики остеопороза и особенно полезны на ранних стадиях заболевания, когда переломов еще нет. Тогда принятие решения о тактике ведения пациента основывается на значениях МПКТ и учитываются факторы риска развития остеопороза. Для оценки МПКТ и риска переломов в настоящее время наиболее широко применяется рентгеновская и ультразвуковая денситометрия. Денситометрия — чувствительный метод, который позволяет выявить костные потери, начиная с 2—5%. Золотым стандартом денситометрии является двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЕХА). При проведении ДЕХА анализируют первые 4 поясничных позвонка. Числовым выражением диагноза является Т-критерий — количество стандартных отклонений (SD) от показателей МПКТ у здоровых лиц (20—30 лет). Колебания Т-критерия в 1,0 SD относят к норме. При снижении МПКТ между -1 и -2,5 стандартных отклонений диагностируют остеопению (предостеопороз). Если снижение показателей МПКТ превышает -2,5, то выявляют остеопороз. При наличии остеопорозных переломов диагностическая значимость денситометрии снижается (наличие перелома позвонка при низком уровне травмы само по себе свидетельствует об остеопорозе позвоночника). Если у такого пациента значения Т-критерия выше -2,5 SD, то это часто связано с завышением показателей костной плотности поясничных позвонков за счет сопутствующих дегенеративных изменений, или с локальным повышением костной плотности за счет компрессии костных балок внутри измененного позвонка, или с радиацией в значениях МПКТ различных отделов позвоночника (низкие значения в грудном отделе при норме в поясничных позвонках). В такой ситуации диагноз следует ставить на основании клинико-рентгенологических данных (перелом позвонка при низком уровне травмы, подтвержденный рентгенологическим исследованием позвоночника), не ориентируясь на показатели денситометрии позвоночника [11]. Таким образом, методы стандартной рентгенографии и рентгеновской денситометрии являются взаимодополняющими и каждый из них занимает свое место в диагностике остеопороза и его осложнений [11].

Методика количественной компьютерной томографии дает возможность количественного анализа минеральной плотности губчатой ткани поясничных позвонков в единицах объемной плотности ($\text{г}/\text{см}^3$), однако необходимо специальное программное обеспечение и калибровочный фантом [6].

Основными биохимическими показателями, используемыми в клинической практике в качестве критериев резорбции костной ткани, служат экскреция кальция с мочой, уровень гидроксипролина в моче, N-концевой пропептид коллагена I типа, пиридиновые связи коллагена и тартратрезистентная кислая фосфатаза [11].

Информативными и доступными маркерами костеобразования являются активность щелочной фосфатазы и ее костного изофермента, а также уровень остеокальцина [9, 13, 21]. Изменения их концентрации в крови отражают метаболическую активность остеобластов костной ткани. Так, снижение содержания остеокальцина в костной ткани и периферической крови наблюдается при повышении концентрации паратгормона в связи с ингибирующим действием последнего на активность остеобластов. При постменопаузальном остеопорозе наблюдается увеличение содержания маркеров резорбции при повышенном или нормальном уровне показателя костеобразования [9, 13, 21].

Необходимо широко внедрять в практику современные методы профилактики и лечения остеопороза. Рано начатая активная профилактика и лечение у значительной части людей могут существенно улучшить качество кости и тем самым снизить частоту переломов. Выделяют следующие основные меры профилактики.

- Обеспечение полноценного питания с достаточным потреблением кальция не менее 1000—1500 мг/сут (дневной рацион должен включать в себя 1 л молока, 200 г сыра или 300 г творога) и витамина D по 400—800 МЕ/сут [6].

- Регулярная физическая активность. Необходимо делать упражнения с нагрузкой весом тела при передвижении, чтобы воздействовать на области, наиболее подверженные остеопорозу (позвоночник, проксимальный отдел бедра). Ходьба считается упражнением низкой интенсивности, а прыжки и сгибание тела в позвоночнике противопоказаны. Подтверждено благотворное влияние силовых упражнений (поднятие тяжести, бодибилдинг, плавание, езда на велосипеде, занятия на тренажерах и с эластичными лентами) на увеличение скорости ходьбы, времени вставания со стула, а также прирост минеральной плотности кости в позвоночнике и замедление ее потери в бедре. Рекомендуется тренироваться держать равновесие, что снижает риск падения. Все упражнения должны подбираться индивидуально с учетом возраста, сопутствующих заболеваний и состояния пациента [19].

- Ограничение потребления алкоголя, отказ от курения.

- Мониторинг денситометрии в группах высокого риска, к которым относятся женщины в возрасте 65 лет и старше; пациенты, перенесшие перелом позвонка или проксимального отдела бедра; женщины моложе 65 лет, имеющие хотя бы один из следующих факторов риска: низкая масса тела, курение в течение длительного времени, перелом шейки бедра или позвонков у матери, прием глюкокортикостероидов [4, 8].

Терапия остеопороза преследует две цели — ослабление болевого синдрома и лечение остеопении с предупреждением переломов костей.

В период острой боли, вызванной переломами позвонков, показан постельный режим. При этом иммобилизация не должна быть длительной, так как она способствует усилению костной резорбции и прогрес-

сированию остеопороза. В этот период показаны непродолжительные аппликации льда на болевые точки, мышечная релаксация, применение нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков. Кроме того, можно использовать обезболивающую электротерапию, а при расширении двигательного режима — полужесткий плотно прилегающий корсет. При хронической боли, помимо патогенетической терапии, на первый план выступают физиотерапевтические воздействия: легкий массаж, ультразвук, гальванический ток, ванны, подводный массаж [6]. Патогенетическая терапия остеопороза включает применение трех групп лекарственных препаратов [6]:

- ингибирующие резорбцию кости (эстрогены, кальцитонин, активные производные витамина D, бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов);

- стимулирующие костеобразование (фториды, анаболические стероиды, прогестины, фрагменты паратиреоидного гормона, соматотропного гормона, факторы роста кости);

- многопланового действия (стронция ранелат, соли кальция, витамин D и его активные метаболиты и др.).

Основой любой схемы лечения и профилактики остеопороза является применение кальция и витамина D, так как 99% всего кальция в организме содержится в костной ткани. Сегодня отмечена тенденция к повышению МПКТ (в среднем на 0,25% в год) на фоне приема препаратов кальция [13]. Некоторые исследователи обращают внимание на то, что влияние кальция на костную массу было более отчетливым в первый год лечения, особенно в участках скелета, где преобладает трабекулярная кость. Потери МПКТ у лиц, получивших адекватное количество кальция, существенно ниже (1% в год), а у тех, кто не получал препарат кальция, эти потери превышали 1% в год [26].

Витамин D играет важную роль в поддержании гомеостаза кальция в организме и процессов костного ремоделирования, а его дефицит является важным звеном в патогенезе большинства форм остеопороза [17]. Доказано, что наиболее целесообразно применение активных метаболитов витамина D, улучшающих абсорбцию кальция в кишечнике, активирующих процессы костного ремоделирования, а также обладающих способностью подавлять повышенный уровень паратиреоидного гормона и усиливать нервную проводимость, уменьшая проявления миопатии у таких больных. Многочисленные исследования показали, что назначение препаратов кальция или витамина D способствует уменьшению потери костной ткани и снижению частоты переломов среди женщин в постменопаузе [28, 30, 32].

Группа экспертов Американского Национального фонда по изучению остеопороза в 1988 г. представила следующие рекомендации [2]:

- для назначения кальция и витамина D необязательно определять МПКТ;

- лечение препаратами кальция эффективно у женщин даже с нормальной МПКТ;

- назначение витамина D (400—800 МЕ/сут) фармакоэкономически эффективно у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих дефицит витамина;

- на фоне лечения препаратами кальция и витамина D риск переломов снижается не менее чем на 10%;

- у больных с дефицитом витамина D лечение препаратами кальция и витамином D снижает риск переломов костей скелета на 30%;

- адекватное потребление кальция с пищей или препаратов кальция следует рекомендовать всем женщинам, независимо от приема других антиостеопоретических средств.

Наибольшая эффективность с точки зрения снижения риска переломов достигается при назначении комбинации кальция в дозе 1000—1200 мг/сут и витамина D в дозе 700—800 МЕ/сут [8].

Однако не только дефицит кальция приводит к остеопорозу. Недостаток цинка сопровождается нарушением синтеза ДНК и метаболизма белка, способствующего изменению синтеза органического матрикса кости. Активное участие в оссификации принимает марганец, который повышает активность костной щелочной фосфатазы. Бор уменьшает экскрецию кальция с мочой, увеличивает уровень витамина D в крови, улучшает ассимиляцию кальция костной тканью. В проведенном двухлетнем плацебоконтролируемом клиническом исследовании было показано повышение МПКТ у женщин в постменопаузе, принимавших кальций в сочетании с цинком, медью и марганцем. В других группах среди тех, кто получал только кальций или только микроэлементы, или плацебо, было выявлено уменьшение МПКТ [23].

В настоящее время для профилактики остеопороза в распоряжении врачей имеются комплексные препараты кальция и витамина D с отдельными микроэлементами, к примеру «Кальцемин Адванс», в состав которого, кроме кальция (500 мг в виде карбоната и цитрата) и витамина D (200 МЕ), входит магний (40 мг), цинк (7,5 мг в одной таблетке), медь (1 мг), марганец (1,8 мг) и бор (250 мкг) [13, 15]. Применение препарата «Кальцемин Адванс» в дозе 2 табл. в сутки в течение 12 мес у женщин с остеопенией в постменопаузальный период оказывало стабилизирующее влияние на минеральную плотность скелета [13, 15]. При этом длительное использование данного препарата не вызывает гиперкальциемии и повышения экскреции кальция с мочой, хорошо переносится.

Среди всех групп антирезорбтивных препаратов по силе воздействия на костный метаболизм и клинической эффективности лидирующие позиции занимают бисфосфонаты. Это аналоги пирофосфата, которые связываются с кристаллами гидроксиапатита костей и подавляют активность и образование остеокластов, а также стимулируют их апоптоз [6]. Мета-анализ крупнейших клинических испытаний показал, что назначение 2,5—5 мг ризедроната при различных типах

остеопороза снижает риск компрессионных переломов на 55—70%, перелома шейки бедра — на 39—58%. Алендронат в дозировке 10 мг уменьшает частоту всех типов переломов в среднем на 50% [3]. Эффективность алендроната при постменопаузальном остеопорозе была показана в посвященном лечению переломов исследовании FIT (Fracture Intervention Trial) [15]. После трех лет приема алендроната у лиц без предшествующих переломов позвонков частота новых рентгенологических признаков переломов снизилась на 47%, клинических проявлений переломов позвонков — на 55%, множественных переломов позвонков — на 90%. У лиц с предшествующими переломами позвонков частота новых рентгенологических признаков снизилась на 44%. Среднее повышение плотности костей составило 6—8% для поясничных позвонков [6]. Наблюдение за женщинами, принимавшими 10 мг алендроната в течение 10 лет, показало, что плотность костной ткани повысилась на 13,7% в поясничном отделе позвоночника. При этом сравнительное исследование различных режимов приема алендроната (70 мг в нед, 35 мг 2 раза в нед или 10 мг 1 раз в сут) в течение 1 года не показало достоверных различий в увеличении плотности поясничных позвонков (в среднем 5,1—5,4%), а также в частоте возникновения побочных эффектов [6].

Показана эффективность алендроната при остеопорозе, вызванном приемом глюкокортикоидов. Плотность поясничных позвонков у женщин, получавших глюкокортикоиды, при назначении 5 и 10 мг алендроната в сутки повысилась на 2,9% [21]. В настоящее время одним из наиболее доступных препаратов, содержащих алендронат натрия тригидрат, является осталон. Он применяется в дозе 70 мг 1 раз в нед [7, 24]. Постмаркетинговое исследование, включающее 3789 женщин и 464 мужчины из 294 центров Венгрии по изучению эффективности и переносимости осталона, в течение 12 мес терапии пациентов с остеопорозом продемонстрировало его положительное влияние на МПКТ позвоночника и проксимального отдела бедра как у женщин, так и у мужчин. Так, у 72% больных прирост МПКТ в позвоночнике составил более 5%. На фоне лечения достоверно снижались уровень щелочной фосфатазы и остеокальцина — маркеров костеобразования, уровень С-телопептида (коллагена I типа) — маркера костной резорбции. Отличная переносимость препарата отмечена у 88,3% пациентов через 6 мес и у 77,1% через 12 мес [31].

Аналогичные результаты по снижению частоты рентгенологических признаков переломов позвонков обнаружены при лечении и профилактике остеопороза препаратами «Ризедронат» (в дозе 5 мг в сут или 35 мг 1 раз в нед) и «Ибандронат» (по 2,5 мг ежедневно или по 150 мг ежемесячно, а также в форме для внутривенного введения в дозе 3 мг 1 раз в 3 мес) [31].

Четырехлетнее наблюдение за группой женщин в постменопаузе, леченных оссеин-гидроксипатитным

комплексом (остеогенон, остеопан), выявило повышение костной массы, ускорение заживления переломов костей [24].

Альтернативным средством лечения при свежих переломах позвоночника является кальцитонин [6, 19, 27]. Одно из самых крупных исследований (PROOF) показало, что назначение кальцитонина интраназально в дозе 200 МЕ приводило к повышению плотности поясничных позвонков на 1,2% и снижению частоты переломов позвонков на 33% [6]. К тому же препарат оказывал не только умеренное влияние на плотность костной ткани, но и системный обезболивающий эффект, который был опосредован блокадой выработки медиаторов и болевых рецепторов, повышением образования β-эндорфинов и прямым действием гормона на область гипоталамуса [25]. Поэтому значимое место препарату отводится в лечении болевого синдрома, вызванного острыми компрессионными переломами тел позвонков. Интенсивность болей в спине при приеме кальцитонина по-прежнему статистически значимо снижается в течение первых 3 дней лечения в сравнении с группой плацебо. При этом отмечается равная эффективность инъекционной формы 100 МЕ и назальной формы 200 МЕ [25, 27].

Как известно, при постменопаузальном остеопорозе в основе наблюдаемых изменений в костях лежит ослабление костно-протективного эффекта эстрогенов на фоне их нарастающей абсолютной недостаточности [27]. Проведение заместительной гормональной терапии препаратами женских половых гормонов вполне обоснованно. Кроме того, использование эстрогенов обеспечивает купирование ранних (нейровегетативных и эмоционально-психических) проявлений климактерического синдрома и предупреждает возникновение других поздних обменно-эндокринных нарушений, в частности атрофических изменений кожи и слизистых оболочек, а также заметно снижает риск развития атеросклероза и его осложнений [27]. По данным мета-анализа 57 рандомизированных исследований, назначение заместительной гормональной терапии женщинам в постменопаузальный период как минимум на год сопровождалось снижением частоты переломов позвонков и других костей по сравнению с группой контроля. Через 2 года плотность поясничных позвонков увеличилась на 6,76%, а шейки бедра — на 4,12% [6].

Эффективность селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (ралоксифен) в отношении снижения риска переломов позвоночника (но не переломов другой локализации) доказана контролируемым исследованием MORE (The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) [6]. Достоинством ралоксифена является преимущественное влияние на костную ткань и отсутствие нежелательного действия на молочные железы и эндометрий, так как увеличение риска рака молочной железы и заболеваний сердечно-сосудистой системы ограничивают возможности применения заместительной гормональной терапии при остеопорозе.

Ралоксифен предотвращает потерю костной массы и снижает риск переломов позвоночника на 30—50% у женщин в постклимактерический период с низкой массой костной ткани и с остеопорозом, с предшествующими переломами позвоночника или без них.

В настоящее время получены многочисленные доказательства эффективности стронция ранелата в качестве средства лечения остеопороза [5, 6]. В «Европейских рекомендациях 2008 г. по диагностике и лечению остеопороза» у пациенток различных категорий в постменопаузе рекомендовано использовать стронция ранелат для профилактики переломов позвонков и внепозвоночных переломов, включая пациенток с остеопенией и остеопорозом как с переломами позвонков, так и с переломами бедренной кости и тазобедренного сустава, в том числе у женщин старческого возраста (более 80 лет) [21, 27]. В 2004 г. препарат стронция под названием «Бивалос» зарегистрирован в Республике Беларусь. Была показана эффективность его у женщин в постменопаузальный период [17, 18]. Прирост МПКТ за год составил +4,68% в поясничном отделе позвоночника и +2% в шейке бедра. Стронция ранелат является первым препаратом, обладающим двойным механизмом действия, способен регулировать костный метаболизм, стимулируя костеобразование и угнетая резорбцию кости одновременно [16].

Значимый эффект на МПКТ и доказательства влияния на снижение риска переломов получены при лечении терипаратидом (рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон) женщин с постменопаузальным остеопорозом [34].

Большие перспективы открывает широкое использование комбинированной терапии. Так, заместительная гормональная терапия в сочетании с алендронатом эффективнее, чем каждая из них по отдельности. В двухлетнем исследовании с участием 425 женщин в постменопаузе среднее повышение плотности поясничных позвонков было достоверно выше при комбинированной терапии, чем при каждом препарате в отдельности [6]. Эстрогены действуют на костную ткань посредством нормализации процессов пролиферации и дифференцировки остеобластов, а бисфосфонаты оказывают прямое воздействие на остеокласты, то есть мишени этих антирезорбтивных средств — разные [29].

Таким образом, остеопороз является важнейшей социально-медицинской проблемой современности. Своевременная диагностика и проведение лечебно-профилактических мероприятий обеспечат эффективное снижение риска остеопоретических переломов и повысят качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С. // *Рус. мед. журн.*— 2004.— № 17.— С. 1022—1028.
2. Банникова М. Б., Бондарюк Т. О., Верткин А. Л. // *Рус. мед. журн.*— 2006.— № 25.— С. 1794—1798.
3. Беневоленская Л. И. *Алемакс: современный подход к лечению остеопороза.*— М., 2003.
4. Беневоленская Л. И. // *Consilium medicum.*— 2004.— № 2.— С. 12—19.
5. Воронина Л. П. *Остеопороз: алгоритмы методологии.*— Минск, 2008.
6. Воронина Л. П. // *Леч. дело.*— 2009.— № 4.— С. 23—29.
7. Герман Д. Г. *Гормональная спондилопатия.*— Кишинев, 1984.
8. Древаль А. В., Марченкова Л. А., Лесняк О. М. // *Врач.*— 2008.— № 11.— С. 45—47.
9. Кишкун А. А. *Руководство по лабораторным методам диагностики.*— М., 2007.
10. Кузнецова И. В., Успенская Ю. Б. // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.*— 2009.— № 3.— С. 41—46.
11. Лесняк О. М., Евстигнеева Л. П. // *Рос. семейный врач.*— 2005.— № 3.— С. 12—14.
12. Лесняк О. М. // *Consilium medicum.*— 2004.— № 8.— С. 3—12.
13. Лиля А. М., Мазуров В. И. // *Рус. мед. журн.*— 2007.— № 26.— С. 1125—1134.
14. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. *Эпидемиология остеопороза и переломов: Руководство по остеопорозу.*— М., 2003.— С. 10—53.
15. Никитинская О. А., Торопцова Н. В., Аникин С. Г. и др. // *Научно-практическая ревматология.*— 2008.— № 3.— С. 45—49.
16. Риззоли Р., Фельзенберг Д., Лярош М. // *Osteoporosis Int.*— 2009.— Vol. 20.— P. 163—186.
17. Рожинская Л. Я., Дзернова Л. К., Марова Е. И. // *Остеопороз и остеопатии.*— 2001.— № 1.— С. 29—33.
18. Рожинская Л. Я. // *Рус. мед. журн.*— 2003.— № 5.— С. 1034—1039.
19. Руденко Э. В. *Медикаментозное лечение остеопороза у взрослых: Учеб.-методич. пособие.*— Минск, 2009.
20. Сметник В. П. *Медицина климактерия.*— Ярославль, 2006.— С. 656—686.
21. Тихонова Н. Н. *Способ выявления лиц повышенного риска остеопоретических переломов: Инструкция по применению.*— Минск, 2010.
22. Торопцова Н. В. // *Рус. мед. журн.*— 2009.— № 3.— С. 2—6.
23. Торопцова Н. В., Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. // *Рус. мед. журн.*— 2005.— № 24.— С. 1582—1585.
24. Фернандес А., Hernandez-Blanco E., Perez-Maseda J. M. и др. // *Ортопедия, травматология и протезирование.*— 2009.— № 2.— С. 76—81.
25. Шепелькевич А. П., Забаровская З. В. *Остеопороз: диагностика, профилактика, лечение: Учеб.-методич. пособие.*— Минск, 2008.
26. Шепелькевич А. П., Мартусевич Н. А., Реунова Е. Г. и др. // *Мед. новости.*— 2009.— № 12.— С. 35—40.
27. Юренева Д. Б. // *Справочник поликлинического врача.*— 2005.— № 3.— С. 3—7.
28. Baksgaard L., Andersen K. P. // *Osteoporosis Int.*— 1998.— Vol. 8.— P. 225—260.
29. Bone H. G., Greenspan S. L. // *J. Clin. Endocr. Metab.*— 2000.— Vol. 85.— P. 720—726.
30. Devine A., Prince R. L. // *J. Bone Miner. Res.*— 2004.— Vol. 20.— P. 416.
31. Geza B. // *Praxis.*— 2008.— Vol. 17.— P. 731—741.
32. Nordin B. E. C. // *Nutrition.*— 1997.— Vol. 13.— P. 664—686.
33. O'Neill T. W., Felsenberg D., Varlow J. // *J. Bone Miner. Res.*— 1996.— Vol. 11, № 7.— P. 1010—1017.
34. Orwoll E. S., Scheele W. H., Paul S. // *J. Bone Miner. Res.*— 2003.— Vol. 18.— P. 9—17.

Поступила 23.02.11.

OSTEOPOROSIS AS ACTUAL PROBLEM OF MEDICINE

G. M. Avdey

Osteoporosis frequency, pathogenesis, diagnosis, and management are the basic aspects the author considers in the article. As osteoporosis is a new disease (the WHO proposed to consider osteoporosis not a syndrome but a separate nosological unit only in 1994) associated with the bone tissue thinning resulting in bones fractures and deformations the information proposed may interesting for practitioners.

Key words: osteoporosis, pathogenesis, treatment.

О. Е. КУЗНЕЦОВ, С. А. ЛЯЛИКОВ, С. Э. САВИЦКИЙ,
И. А. КУРСТАК

ЧАСТОТА МУТАЦИЙ ГЕНА BRCA1 И КЛИНИЧЕСКИЙ РИСК ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Гродненская областная клиническая больница,
Гродненский государственный медицинский университет

Цель исследования. Определить частоту встречаемости мутаций гена BRCA1 у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) и раком яичника (РЯ), а также у здоровых людей в белорусской популяции.

Материал и методы. Проанкетировано 14 597 здоровых лиц и 2099 пациенток с РМЖ и/или РЯ. По результатам анкетирования все респонденты были распределены на группы клинического риска наследственных опухолей, у 518 из них была исследована кровь методом полимеразной цепной реакции на наличие мутаций (founder) в 5-м, 11-м и 20-м экзонах гена BRCA1.

Результаты. Установлено, что у пациенток с РМЖ и РЯ частота изученных мутаций гена BRCA1 не зависит от клинической группы риска и составляет 3,82% и 6,12% соответственно, что обуславливает целесообразность проведения молекулярно-генетического исследования у лиц данного контингента. У здоровых лиц частота встречаемости мутаций в группе высокого клинического риска возникновения наследственного РМЖ и/или РЯ составила 25%, при подозрении на наличие наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ — 7,58%. Ни у одного из 108 здоровых лиц без риска возникновения наследственного рака мутаций выявлено не было.

Заключение. Герминальные мутации гена BRCA обуславливают предрасположенность к РМЖ и РЯ в 80—90% случаев.

Ключевые слова: наследственный рак, мутация, ген, молочная железа, яичник.

Борьба со злокачественными новообразованиями является актуальной в связи с постоянным ростом заболеваемости раком, трудностями своевременной диагностики онкопатологии, дороговизной и сложностью лечения, высоким уровнем летальности больных [1, 2]. В мире ежегодно регистрируется около 8 млн новых случаев злокачественных новообразований и более 5,2 млн смертей от них [3]. В Беларуси в 2009 г. выявлено 41 194 больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования [4]. Среди женского населения республики наиболее часто регистрируется рак молочной железы (РМЖ), далее — злокачественные новообразования кожи, желудка, тела матки и ободочной кишки. Заболеваемость женского населения РМЖ растет: в 2000 г. отмечено 51,8 вновь выявленных случаев на 100 тыс. женского населения, в 2004 г. — 65,4, в 2009 г. — 72,4. В структуре онкологической заболеваемости женщин рак яичника (РЯ) в последние годы занимает 7-е место и находится на 5-м месте среди причин онкологической смертности. Риск развития

РМЖ и РЯ, по данным Breast Cancer Linkage Consortium, в общей популяции составляет 2% и 1% соответственно [5].

В связи с широкой распространенностью онкологических заболеваний вопрос изучения механизмов онкогенеза, профилактики, ранней диагностики злокачественных опухолей становится одним из основных в современном здравоохранении [6]. Бурное развитие медико-биологических наук в последнее время повлекло за собой и определенные успехи в оценке генетических механизмов, участвующих в происхождении опухолей человека [7, 8].

В настоящее время отмечено, что на долю наследственных опухолей в структуре общей онкологической заболеваемости приходится до 10%, РМЖ, по данным литературы, имеет наследственную природу примерно в 5% случаев, из которых около 2% обусловлены мутацией гена BRCA1 [9, 10].

Гены BRCA (Breast Cancer Associated) 1 и 2 обладают высокой пенетрантностью, составляющей для РМЖ 80—85%, для РЯ — 60% [11]. Таким образом, герминальные мутации этих генов повышают индивидуальный риск развития РМЖ и РЯ на протяжении жизни пациентки приблизительно в 100 раз [5].

Цель данной работы — определить частоту встречаемости мутаций гена BRCA1 у пациенток с РМЖ и РЯ, а также у здоровых людей в белорусской популяции.

Материал и методы

Объектом исследования явились пациентки с РМЖ и/или РЯ, а также здоровые лица. Предмет исследования — частота мутаций гена BRCA1 в зависимости от локализации опухоли и особенностей семейного анамнеза (анкетирование семей в объеме 3 поколений: анкета отражала частоту, характер, возраст возникновения онкопатологии у родственников и самих обследуемых женщин и степень родства).

Проанкетировано 16 718 человек, из которых у 2099 выявлен РМЖ и/или РЯ (госпитальный скрининг), у 22 — фиброаденома молочной железы, 14 597 человек не имели онкологических заболеваний указанной локализации и были отобраны случайным образом из белорусской популяции (популяционный скрининг).

Больных с онкологическими заболеваниями включали в выборку случайным образом из числа посетивших онкологический диспансер и находившихся в онкологическом стационаре в период выполнения данной работы (2008—2010 гг.).

По результатам анкетирования все обследованные распределены на группы. Критерии распределения строились с учетом инструкции [12].

1-ю группу составили лица, семейный анамнез которых не соответствовал ни одному из приведенных выше требований.

Во 2-ю группу (подозрение на наличие наследственного РМЖ и/или РЯ) включены лица, соответствующие следующим критериям:

— РМЖ или РЯ развился у обследуемого (или члена его семьи) в возрасте до 40 лет;

— у 2 родственников I степени родства выявлен РМЖ и/или РЯ (или у 1 родственника, если обследуемый сам болен РМЖ и/или РЯ);

— наличие в семейном анамнезе РМЖ и РЯ у одного больного;

— единичный случай РЯ в семейном анамнезе, если пациентка рода Ashkenazi Sewish.

В 3-ю группу (высокий клинический риск возникновения наследственного РМЖ и/или РЯ) включены лица, семейный анамнез которых соответствовал одному или несколькими из приведенных ниже критериев:

— у 3 и более кровных родственников I степени родства выявлен РМЖ и/или РЯ (или у 2 родственников, если обследуемый сам болен РМЖ и/или РЯ);

— наличие в семейном анамнезе рака грудной железы у мужчин;

— РМЖ и РЯ установлен в любом возрасте у женщин рода Ashkenazi Sewish (лиц еврейской национальности, выходцев из Европы).

Из общего числа респондентов молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций гена BRCA1 в 5-м, 11-м и 20-м экзонах было выполнено у 518 человек, у 98 из них выявлен РЯ, у 209 — РМЖ, у 5 — РМЖ и РЯ, у 22 — фиброаденома молочной железы, 184 человека не имели установленного онкологического заболевания и были отобраны по результатам популяционного скрининга. Обследованные были в возрасте 18—81 года. Кровь для выявления мутаций брали при наличии информированного согласия обследуемого. Молекулярно-генетическое исследование образца проводили методом полимеразной цепной реакции (праймеры «Праймтех», Беларусь).

Обработку результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анкетирования выявлено, что 30,6% пациенток с РЯ и 23,35% пациенток с

РМЖ относились ко 2-й и 3-й группам (группы высокого риска возникновения наследственных опухолей) (табл. 1). 1-ю группу (клинический риск возникновения наследственных опухолей отсутствовал) составили 69,4% и 76,65% пациенток соответственно. Подозрение на наследственную этиологию рака и высокую степень риска было установлено соответственно у 85,71% и 14,29% пациенток с двойной локализацией опухолей (молочная железа и яичник).

Подозрение на наличие наследственного РЯ (2-я группа) определялось у 26,35% пациенток с РЯ, в 3-ю группу был отнесен 1,7% обследованных (высокий клинический риск возникновения наследственного РЯ), 71,95% пациенток составили 1-ю группу (риск возникновения наследственных опухолей яичника отсутствовал). 21,06% больных с РМЖ вошли во 2-ю группу, 1,75% — в 3-ю и 77,19% — в 1-ю группу (табл. 2). Высокий риск развития наследственного РМЖ и РЯ был установлен у 21,87% пациенток с опухолями молочной железы и/или яичника, подозрение — у 78,13%.

Учитывая отсутствие статистически достоверных различий (во всех случаях $P > 0,05$) в характере распределения по группам пациенток с РМЖ и РЯ, а также одинаковую этиологическую роль в возникновении опухолей этой локализации мутаций гена BRCA1, было целесообразно объединить обследованных с одинаковой степенью риска (независимо от его локализации). В результате установлено, что 75,13% пациенток с РМЖ и/или РЯ вошли в 1-ю группу, 22,82% — во 2-ю, 2,05% — в 3-ю группу.

При популяционном скрининге высокий риск возникновения наследственного РМЖ и/или РЯ определялся у 0,91% лиц (табл. 3).

В группу высокого клинического риска возникновения наследственного РМЖ и/или РЯ вошли 0,14% респондентов. Чаще в популяции встречался риск развития наследственного РМЖ (0,77%), на долю риска развития наследственного РМЖ и РЯ приходилось 0,19%, риск развития наследственного РЯ составил 0,09%.

Распределение пациенток на наличие мутаций гена BRCA1 в зависимости от наличия опухоли, ее лока-

Таблица 1

Распределение пациенток при госпитальном скрининге в зависимости от локализации опухолей

Локализация опухоли	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего
Яичник	254	101	11	366
Молочная железа	1323	372	31	1726
Яичник и молочная железа	0	6	1	7
Итого	1577	479	43	2099

Таблица 2

Распределение пациенток при госпитальном скрининге в зависимости от группы и локализации риска возникновения опухолей

Локализация опухоли	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего
Яичник	254	93	6	353
Молочная железа	1323	361	30	1714
Яичник и/или молочная железа	0	25	7	32
Итого	1577	479	43	2099

Таблица 3

Распределение пациенток при популяционном скрининге в зависимости от локализации и степени риска возникновения опухоли

Локализация риска опухоли	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего
Яичник	-	13	1	14
Молочная железа	-	101	11	112
Яичник и молочная железа	-	19	9	28
Нет риска развития опухоли	14443	-	-	14 443
Итого	14443	133	21	14 597

локации и группы клинического риска представлено в табл. 4.

Результаты обследования на наличие мутаций гена BRCA1 лиц, отобранных в ходе госпитального скрининга, в зависимости от группы риска и локализации опухолей представлены в табл. 5.

Частота встречаемости мутаций у пациенток с установленным РМЖ в 3-й группе составила 5,26%, во 2-й — 2,3%, в 1-й — 4,85%. Частота встречаемости мутаций у больных РЯ в 3-й группе — 20,0%, во 2-й и 1-й — 3,57% и 6,15% соответственно. Достоверных различий между частотой выявления мутаций у пациенток из одинаковых групп риска, но с разной локализацией опухолей, не установлено ($P > 0,05$). У 5 пациенток с двойной локализацией опухоли (РМЖ и РЯ) мутации не были выявлены. В целом, в зависимости от группы риска без учета локализации онкопатологии, частота встречаемости мутаций в 3-й группе составила 7,4%, во 2-й — 2,56%, в 1-й группе — 5,36%. У пациенток с РМЖ (вне зависимости от группы риска) частота встречаемости мутаций составила 3,82%, с РЯ — 6,12%. При РМЖ наиболее часто встречалась мутация 5382insC (20-й экзон) — 87,5%, при РЯ

в 50% случаев также была выявлена мутация 5382insC, в 33,33% — мутация 300T>G в 5-м экзоне гена BRCA1. Мутация ex11delA (11-й экзон) определялась в 12,5% случаев от числа положительных мутаций, выявленных у пациенток с РМЖ и у 16,67% — с РЯ.

Встречаемость мутаций у лиц, отобранных по результатам популяционного скрининга, в зависимости от степени риска представлена в табл. 6.

У респондентов с высоким клиническим риском возникновения РМЖ мутации определялись в 20% случаев, у лиц с подозрением на наличие наследственной предрасположенности к РМЖ — в 9,53%. Встречаемость мутаций у здоровых лиц с высоким клиническим риском возникновения наследственно-го РМЖ и РЯ составила 28,57%, у лиц с подозрением на наличие наследственной предрасположенности к РЯ мутации выявлялись в 11,1% случаев. В целом, если не учитывать локализацию риска наследственной предрасположенности к онкопатологии, частота встречаемости мутаций в группе высокого клинического риска наследственного РМЖ и/или РЯ составила 25%, при подозрении на наличие наследственной

Таблица 4

Распределение пациенток на наличие мутаций гена BRCA1 в группах риска в зависимости от наличия и локализации опухоли

Локализация опухоли	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего
Яичник	65	28	5	98
Молочная железа	103	87	19	209
Яичник и молочная железа	0	2	3	5
Нет опухолей	108	64	12	184
Фиброаденома молочной железы	21	1	0	22
Итого	297	182	39	518

Таблица 5

Результаты обследования на наличие мутаций гена BRCA1 (госпитальный скрининг)

Орган/локализация	Группа риска	Мутации гена BRCA1			Всего	
		не обнаружены	обнаружены			
			5-й экзон	11-й экзон		20-й экзон
Молочная железа	3-я	18	-	-	1	19
	2-я	85	-	1	1	87
	1-я	98	-	-	5	103
Яичник	3-я	4	1	-	-	5
	2-я	27	-	1	-	28
	1-я	61	1	-	3	65
Молочная железа и яичник	3-я	3	-	-	-	3
	2-я	2	-	-	-	2
Итого		298	2	2	10	312

Таблица 6

Распределение респондентов популяционного скрининга, обследованных на наличие мутации гена BRCA1

Орган/локализация	Группа риска	Мутации гена BRCA1				Всего
		не обнаружены	обнаружены			
			5-й экзон	11-й экзон	20-й экзон	
Молочная железа	3-я	4	-	-	1	5
	2-я	38	1	2	1	42
Яичник	3-я	0	-	-	-	0
	2-я	8	-	-	1	9
Молочная железа и яичник	3-я	5	-	-	2	7
	2-я	15	-	-	-	15
Нет		108	-	-	-	108
Итого		178	1	2	5	186

предрасположенности к РМЖ и/или РЯ — 7,58%. Из 108 респондентов популяционного скрининга без риска возникновения наследственного рака ни у одного не было выявлено мутаций. Из числа обследованных мутация 5382insC (20-й экзон) встречалась в 62,5% случаев, мутация ex11delA (11-й экзон) — в 25% случаев, мутация 300T>G (5-й экзон) — в 12,5%.

При наличии фиброаденомы молочной железы у 2 пациенток обнаружена мутация 5382insC (20-й экзон).

Выводы

1. Относительно высокая частота встречаемости герминальных мутаций в гене BRCA1 у лиц с РМЖ и РЯ (3,82% и 6,12% соответственно) обуславливает целесообразность проведения молекулярно-генетического исследования у данной категории пациенток независимо от клинической группы риска для выявления наследственной предрасположенности у их здоровых родственников.

2. Учитывая результаты, полученные при молекулярно-генетическом исследовании на наличие мутаций гена BRCA1 у пациенток с РМЖ и РЯ из групп с повышенным клиническим риском, можно предположить, что наследственная предрасположенность у данных пациенток связана с мутациями других локализаций. Это обуславливает необходимость поиска клинически значимых для данного региона мутаций.

3. Проведение популяционного скрининга на этапе консультативной помощи позволяет сформировать и отобрать для дальнейшего молекулярно-генетического исследования группы с высоким клиническим риском возникновения наследственного РМЖ и/или РЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Порханова Н. В., Крылова Н. Ю., Пономарева Д. Н. и др. // *Материалы XI Рос. онкологического конгресса.*— М., 2007.— С. 244.
2. Семиглазов В. Ф., Бит-Сава Е. М., Соколенко А. П., Имянитов Е. Н. // *Мед. академич. журн.*— 2006.— Т. 6, № 1.— С. 95—101.

3. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г.* / Под ред. М. И. Давыдова, Е. А. Аксель // *Вестн. РОИЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.*— 2006.— Т. 17, № 3 (прил. 1).

4. Поляков С. М., Левин Л. Ф., Шебеко Н. Г. *Злокачественные новообразования в Беларуси 1995—2004* / Под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого.— Минск, 2005.

5. *Breast Cancer Linkage Consortium* // *J. Natl. Cancer Inst.*— 1999.— Vol. 91.— P. 1310—1316.

6. Хайленко В. А., Комов Д. В., Богатырев В. Н. *Диагностика рака молочной железы.*— М., 2005.

7. King M., Marks J., Mandel J. // *Science.*— 2003.— Vol. 24.— P. 643—646.

8. Fearon E. R. // *Science.*— 1997.— Vol. 278.— P. 1043—1050.

9. Claus E. B., Risch N., Thompson W. D. // *Am. J. Hum. Genet.*— 1991.— Vol. 48.— P. 232—242.

10. Easton D., Pharaoh P., Eccles D. // *Clinical Genetics.*— Oxford, 2009.— P. 426—429.

11. Савицкий С. Э., Ляликов С. А., Басинский В. А., Кузнецов О. Е. *Медико-социальные аспекты генетически детерминированных злокачественных новообразований.*— Гродно, 2010.

12. Залуцкий И. В., Антоненкова Н. Н., Порубова Г. М. *Принципы организации и методы выявления лиц, имеющих наследственную предрасположенность к злокачественным новообразованиям: Инструкция по применению.*— Минск, 2007.

Поступила 31.01.11.

BRCA GENE MUTATION CLINICAL RISK AND FREQUENCY UNDER HEREDITARY TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

O. E. Kuznetsov, S. A. Lyalikov, S. E. Savitsky, I. A. Kurstak

Objective. To determine frequency of the BRCA1 gene mutation in patients with breast cancer (BC) and ovary cancer (OC) as well as in the Belarus population healthy people.

Material and methods. Questionnaires were filled by 14,597 healthy persons and 2,099 subjects with BC and/or OC. Considering the data obtained the respondents were distributed in the groups according the hereditary tumor clinical risk determined, 518 patients' blood samples were assayed in the polymerase chain reaction for mutations presence (founder) in the BRCA1 gene exons 5, 11, and 20.

Results. It was found that frequency of the BRCA1 gene mutations studied did not depend on the clinical risk group in patients with BC and OC presenting 3.82% and 6.12% respectively making expedient molecular-and-genetic examinations in those persons. Mutations frequency in the group at a high clinical risk for hereditary BC and/or OC among healthy persons was 25%, in case a hereditary predisposition to BC and/or OC was suspected the value was 7.58%. No one among 108 healthy subjects lacking risk for hereditary cancer development was found mutations.

Conclusion. The BRCA gene germinal mutations cause predisposition to BC and OC in 80% – 90% of cases.

Key words: hereditary cancer, mutation, gene, breast, ovary.

Мудрость тысячелетий



На протяжении всей истории человечества люди стремились к выражению мыслей в афористической форме. Афоризм — зерно мысли, созревшее для сказавшего и посеянное для услышавшего. Содержание афоризма шире и глубже видимой «конкретики», оно включает множество сходных явлений и ситуаций. Не старея во времени, этот замечательный жанр интеллектуального искусства высоко ценили многие выдающиеся люди всех времен и народов. «Настоящая мудрость немногословна», — писал Л. Н. Толстой. Меткие, отточенные выражения концентрируют мысль подобно тому, как увеличительное стекло фокусирует солнечную энергию. Афоризмы учат логически мыслить, стилистически правильно строить предложение, красноречиво говорить.

В предлагаемой рубрике вы найдете мысли выдающихся умов человечества о здоровом образе жизни, болезнях, враче и больном.

О природе, жизни, человеке

- ◆ Бездействие ускоряет наступление смерти.

А. Цельс

- ◆ Безделье и праздность не только рождают невежество, они в то же время являются причиной болезни.

Ибн Сина

- ◆ Быть, а не казаться — девиз, который должен носить в своем сердце каждый гражданин, любящий свою Родину. Служить правде — как в научном, так и нравственном смысле этого слова. Быть человеком.

Н. И. Пирогов

- ◆ В рыночной ориентации человек теряет тождество с собою, он становится отчужденным от себя.

Э. Фромм

- ◆ Во всем, над чем работает природа, она ничего не совершает поспешно.

Ж. Ламарк

- ◆ Возраст — это все, что накопил за прожитые годы.

Б. Ю. Крутиер

- ◆ Вся природа должна быть аптекой.

М. Я. Мудров

- ◆ Всякий человек есть история, не похожая ни на какую другую.

А. Каррель

- ◆ Душа человека — лампа, у которой наука — пламя, а знания — масло.

Ибн Сина

- ◆ Душа человека развивается до самой смерти.

Гиппократ

- ◆ Если вычеркнуть из жизни ошибки, может остаться одна подпись.

Г. Е. Малкин

- ◆ Если человек начинает интересоваться смыслом жизни или ее ценностью, это значит, что он болен.

З. Фрейд

- ◆ Если я не проложу тропы к сердцу людей, они не будут общаться со мной, хотя они не будут ни за, ни против меня.

Ибн Сина

- ◆ Жизнь — игра, в которой даже гордые профессионалы в конце концов оказываются жалкими лубителями.

Б. Ю. Крутиер

- ◆ Жизнь — это постоянный процесс возрождения. Трагедия жизни большинства из нас заключена в том, что мы умрем, так и не успев полностью родиться.

Э. Фромм

- ◆ Жизнь — это праздник с буднями каждый день.

Г. Е. Малкин

- ◆ Жизнь — это чудный дар. В ней нет ничего незначительного.

Ф. Найтингел

- ◆ Жизнь коротка, путь искусства долог, удобный случай скоропреходящ, опыт обманчив, суждение трудно. Поэтому не только сам врач должен употреблять в дело все, что необходимо, но и больной, и окружающие, и внешние обстоятельства должны способствовать врачу в его деятельности.

Гиппократ

- ◆ Жизнь так коротка, что успеваешь в ней только разочароваться.

Б. Ю. Крутиер

- ◆ Жизнь только для того красна, кто стремится к постоянно достигаемой, но никогда не достижимой цели.

И. П. Павлов

- ♦ *Законы природы — суровые, неумолимые силы, не знающие ни морали, ни приспособления.*
К. Фогт
- ♦ *Идеал — это путеводная звезда. Без нее нет твердого направления, а нет направления — нет жизни.*
Л. Н. Толстой
- ♦ *Избегайте тех, кто старается подорвать вашу веру в себя. Эта черта свойственна мелким людям. Великий человек, наоборот, внушает вам чувство, что и вы можете стать великим.*
Марк Твен
- ♦ *Именно человек призван внести разумность в действия природы.*
Л. М. Леонов
- ♦ *Истинное назначение человека — жить, а не существовать.*
Д. Лондон
- ♦ *Каждый человек — книга, если знаешь, как ее прочесть.*
У. Чэннинг
- ♦ *Каждый человек — творец собственного благополучия.*
Р. Стил
- ♦ *Как великий художник, природа умеет и с небольшими средствами достигать великих эффектов.*
Г. Гейне
- ♦ *Как великолепен человек, если это человек настоящий.*
Менандр
- ♦ *Когда мы перестаем трудиться, мы перестаем жить.*
Б. Шоу
- ♦ *Когда человек не знает, к какой пристани он держит путь, для него ни один ветер не будет попутным.*
Л. Сенека
- ♦ *Когда человек мыслит, он сомневается, но он уверен, когда действует.*
А. Франс
- ♦ *Кто не любит природы, тот не любит и человека, тот не гражданин.*
Ф. М. Достоевский
- ♦ *Некоторые жизни напоминают отлив в морской гавани: чем дальше они уходят, тем больше грязи обнажается на дне.*
О'Мэлли
- ♦ *Ни самые прекрасные, ни самые отвратительные устремления человека не заложены в нем биологически, от природы: они — результат социального процесса.*
Э. Фромм
- ♦ *Нужно жить всегда влюбленным во что-нибудь не доступное тебе... Человек становится выше ростом оттого, что тянется кверху.*
М. Горький
- ♦ *Правильно жить — значит работать. Когда машина бездействует, ее начинает разъедать ржавчина.*
Ж. Фабр
- ♦ *Природа — это все, что создано не человеком.*
Г. Е. Малкин
- ♦ *Природные силы внутри нас — истинные врачи болезни.*
Гиппократ
- ♦ *Самый надежный компас на жизненном пути — цель.*
Б. Ю. Крутиер
- ♦ *Счастлив, трижды счастлив человек, которого невзгоды жизни закаляют.*
Ж. Фабр
- ♦ *То, что темно и неясно, притягивает умы большие, чем то, что ясно и понятно.*
Р. Вирхов
- ♦ *Тот, кто работает, всегда молод. Иногда мне кажется, что, может быть, труд вырабатывает какие-нибудь особые гормоны, повышающие жизненный импульс.*
Н. Н. Бурденко
- ♦ *Удивительно устроен человек — он огорчается, когда теряет богатство, и равнодушен к тому, что безвозвратно уходят дни его жизни.*
Абу-ль-Фарадж
- ♦ *Человек — высший продукт земной природы. Но для того, чтобы наслаждаться сокровищами природы, человек должен быть здоровым, сильным и умным.*
И. П. Павлов
- ♦ *Человек может жить до ста лет. Мы сами своей неводержанностью, своей беспорядочностью, своим безобразным обращением с собственным организмом сводим этот нормальный срок до гораздо меньшей цифры.*
И. П. Павлов
- ♦ *Человек овладевает природой, еще не научившись владеть собой.*
А. Швейцер
- ♦ *Человек, который с самого начала ведет себя достойно, избавлен от угрызений совести.*
Абу-ль-Фарадж
- ♦ *Чрезмерная раздражительность, ведущая к склопке, сокращает жизнь.*
А. А. Богомолец

Подготовил В. С. Улащик



ВЛАДИМИР ГРИГОРЬЕВИЧ КАРАВАЕВ (к 90-летию со дня рождения)

В истории Белорусского государственного медицинского университета много ярких имен преподавателей, которые имели большие успехи в научной и практической деятельности. Вместе с тем университет богат именами замечательных педагогов, которые не достигли глобальных высот в науке, но внесли значительный вклад в формирование многих поколений врачей и своим положительным примером, любовью к профессии и людям продолжают жить в своих учениках, служить благородному делу — охране здоровья людей.

В числе этих имен — наш коллега, кандидат медицинских наук Владимир Григорьевич Караваев, рентгенолог с 40-летним стажем по специальности и общим трудовым стажем 70 лет.

15 сентября 2011 г. ему исполнится 90 лет. В преддверии столь весомого возрастного рубежа мы посчитали своим долгом познакомить молодое поколение врачей с человеком, который прошел очень нелегкий жизненный путь. Он познал, кажется, все физические и нравственные испытания — голод, холод, войну, разруху, злобу, зависть и предательство, но вышел из всех невзгод победителем и сегодня вызывает восхищение силой духа, верой в добро, альтруизмом и любовью к людям.

Владимир Григорьевич родился в 1921 г. в д. Доронино Угличского района Ярославской области. Отец, Григорий Николаевич, бывший поручик царской армии, принимал участие в Октябрьской революции на стороне большевиков. После разгрома царской армии вернулся в родную деревню и занимался сельским хозяйством. Мать, Ксения Михайловна, вела большое домашнее хозяйство.

В 1923 г. отца пригласили на работу школьным учителем, а вскоре назначили директором школы в г. Угличе. Но в 1931 г. по ложному доносу, характерному для того времени, его арестовали и выслали на 5 лет на вольное поселение в Сибирь. Семью выселили из квартиры, мать не могла устроиться на работу и прокормить семерых детей. Поэтому зимой 1933 г. сын Владимир решил пойти к дальним родственникам в Москву. Без денег, плохо одетый, он пешком добирался 50 км до железнодорожной станции. Шел более трех суток, просился на ночлег в деревнях, когда крестьяне узнавали, что это сын учителя Караваева, не только предоставляли кров, но и кормили, ремонти-



В. Г. Караваев

ровали развалившуюся обувь, давали продукты на дорогу.

В Москве 12-летнему юноше удалось устроиться на работу в гримерный цех Московского камерного театра, вначале учеником, а затем — помощником мастера-гримера. Постоянная работа обеспечила возможность продолжить учебу в школе.

В марте 1941 г. В. Г. Караваев был призван в Красную Армию, служил в г. Коврове Владимирской области в гаубично-артиллерийском полку стрелковой дивизии. С начала Великой Отечественной войны Владимир Григорьевич в чине сержанта был зачислен в дивизион наводчиком пушки-гаубицы и отправлен на фронт.

30 июня 1941 г. под Оршей эшелон, в котором ехал дивизион, попал под бомбежку и массированный обстрел. Территория оказалась занятой оккупантами. Уцелевшие бойцы двинулись подальше от железной дороги, пытаясь спасти и оружие, но местность была болотистой, пушка и трактор увязли в трясине. Под постоянным обстрелом, малыми группами выбирались на сухое место, двигаясь преимущественно ночью. В лесу наткнулись на брошенную грузовую машину, завели, но проехали недолго, поскольку попали под мощный обстрел фашистов. На полном ходу В. Г. Караваев выпрыгнул из

кузова, но от сильного удара потерял сознание, был взят в плен. Всех пленных отправили в лагерь под Могилевом. Лагерь представлял собой загородку на лугу под открытым небом, обнесенную колючей проволокой. Три дня не давали ни еды, ни воды, охраняли с собаками. Пытался бежать, но неудачно. Затем в несколько этапов пленных перегнали в бывший военный городок около д. Масюковщина, который стал лагерем для военнопленных «Фронт-шталаг № 352».

Владимир Григорьевич описал очень яркие воспоминания об этом периоде, которые были опубликованы в сборнике воспоминаний ветеранов ВОВ и тружеников тыла Партизанского района Минска «Беларусь родная, помни нас!» (2006).

«В бараке, где я был, размещались прямо на полу. Впалку лежали изможденные, полуживые люди, многие не могли встать от голода, а иногда, чтобы получить лишнюю пайку хлеба, держали рядом с собой уже умерших и во время проверок поднимали их руку. В некоторых бараках были нары с соломой. Питание пленных состояло из куска хлеба с опилками (примерно 200 г) и черпака перлового супа, который давали 2 раза в день. У барака на улице, прямо на земле, стояла обычная ванна. В нее из привезенной бочки переливали эту водяную перловку и черпаком (крышкой от солдатского котелка) наливали подхваченному пленному. Но у многих из них не было даже котелка. И тогда черпак перловки наливали во что попало: в банку от консервов, какие-нибудь черепки, а иногда и в пилотку. Смертность была колоссальной. Каждый день специальная команда вывозила трупы за ворота лагеря и сбрасывала их в ров... Велась подпольная работа, создавались группы единомышленников. От связанных мы узнали, что немцы разбирают на стройматериалы здания бывшего дома отдыха в Ждановичах. Команды военнопленных под конвоем немцев выводятся на эти работы. В мае 1943 г. мне удалось попасть в их число. Как только мы оказались в лесной зоне, по условленному сигналу бросились бежать в гущу леса. Немцы открыли стрельбу. Уйти удалось только троим. С помощью связанных обошли немецкие контрольные посты и засады и на следующий день прибыли в партизанский отряд в лесу около д. Тресковщина. После освобождения Беларуси было установлено, что в этом лагере замучи-

ли, убили, уморили голодом и холодом 85 тыс. человек. На вопрос: «Что позволило остаться в живых, не предать себя и Родину?» Владимир Григорьевич отвечает: «Непоколебимая вера в победу и кредо Н. А. Островского — уметь жить даже тогда, когда жизнь кажется невыносимой».

В партизанском отряде Владимира Григорьевича назначили командиром взвода, а позже — заместителем комиссара отряда им. Калинина, в январе 1944 г. — комиссаром отряда им. Чапаева. В феврале 1944 г. приняли кандидатом в члены ВКП(б). Он принимал активное участие в организации приема из Москвы сводок Совинформбюро. Сводки печатали, переписывали и обеспечивали ими 7 партизанских бригад, распространяли среди населения.

В. Г. Караваев постоянно участвовал в боевых действиях отряда, вместе с соратниками минировал железнодорожные пути и шоссейные дороги, устраивал завалы и засады на дорогах. Осенью 1943 г. принял участие в разгроме полицейского гарнизона в д. Душково, а также гарнизона войск СС и полиции в д. Тарасово.

После освобождения Минска в августе 1944 г. Владимир Григорьевич был направлен Белорусским штабом партизанского движения на восстановление народного хозяйства. Совмещал работу с учебой. В 1948 г. окончил 10 классов вечерней школы рабочей молодежи и поступил в Минский медицинский институт. В 1954 г. окончил его с отличием.

Во время учебы работал библиографом в Республиканской научной медицинской библиотеке, которой руководила блестяще образованная, влюбленная в книгу и свое дело С. Ф. Сергеева, что не могло не повлиять на формирование молодого врача.

Свой трудовой путь Владимир Григорьевич описал очень скромно: «Работал врачом-рентгенологом в больницах. Стал кандидатом медицинских наук и 32 года был ассистентом кафедры рентгенологии и радиологии мединститута. Опубликовал свыше 50 научных работ. Занимался общественной работой: 10 лет был председателем идеологической комиссии микрорайона, членом партбюро факультета, членом месткома, 16 сезонов выезжал со студентами на сельскохозяйственные работы, был командиром сводного студенческого строительного отряда.... В 1987 г. после оформления пенсии перешел на работу в поликлинику. Ушел на отдых в 2002 г.»

Нам посчастливилось быть студентами групп, в которых преподавал юбиляр. Главным в педагогической деятельности Владимира Григорьевича было: «Преподаватель для студента, а не студент для преподавателя». Поэтому — всегда доброжелательное отношение, постоянная готовность помочь, объяс-

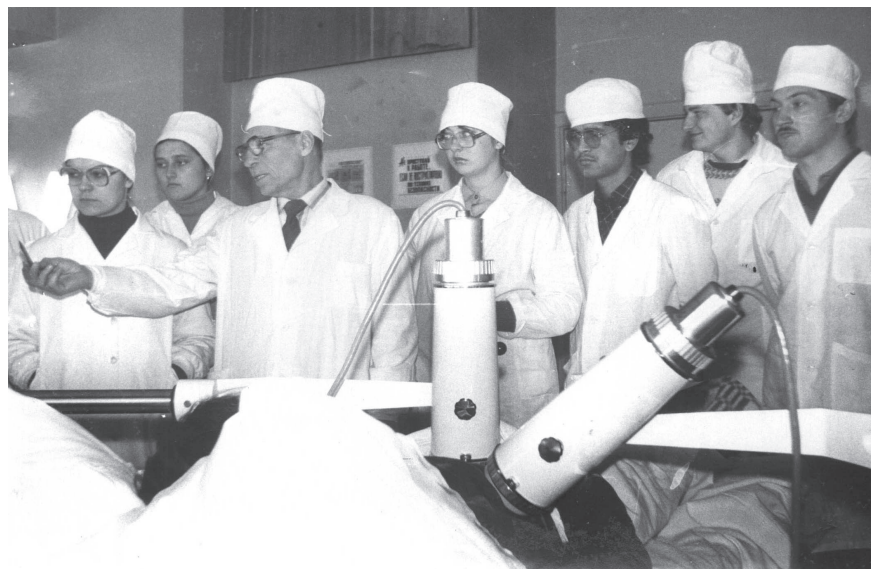
нить, создать наилучшие условия для восприятия материала, не считаясь с личными затратами времени и средств. Искренность, честность, справедливость вызывали глубокое уважение и благодарность студентов. В личном архиве преподавателя до сих пор хранятся поэмы, сочиненные студентами, со словами признательности и восхищения. Спустя многие годы мы храним в памяти его занятия — насыщенные, яркие, с очень четким и логически обдуманным изложением материала, богато иллюстрированные.

По приблизительным подсчетам, его стараниями с этой интереснейшей отраслью медицины познакомились более 10 тыс. студентов, стажеров, клинических ординаторов, а некоторые, вдохновленные личностью преподавателя, избрали ее своей специальностью. На занятиях талантливого педагога находилось время и для работы по специальности, и для дополнительной демонстрации добытых во множестве командировок иллюстративных материалов, и для знакомства с шедеврами искусства и культуры. Большую работу проводил Владимир Григорьевич и во внеучебное время, в том числе в общежитиях института.

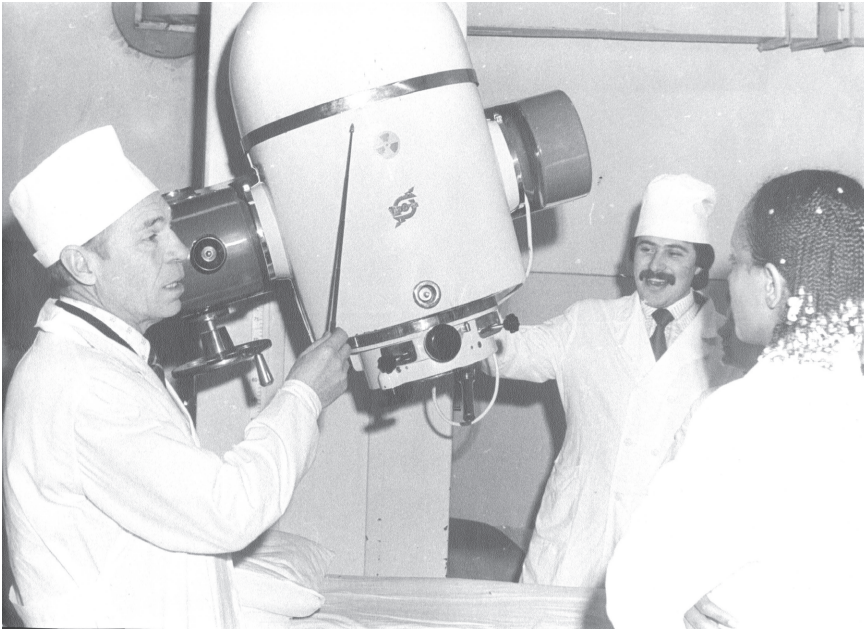
В. Г. Караваев постоянно совершенствовал свое педагогическое мастерство, издавал и регулярно обновлял методические разработки по всем темам учебного процесса. Этому способствовало также и неоднократное пребывание на учебе на факультетах повышения квалификации в ведущих вузах СССР. Так, после курса усовершенствования на кафедре рентгенологии 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова, руководимого профессором Л. Д. Линденбрatenом (автором концеп-

ции преподавания и учебников по рентгенологии), В. Г. Караваев одним из первых уже в начале 70-х годов стал внедрять в учебный процесс методику, направленную на увеличение роли самостоятельной работы студентов в сочетании с решением клинических ситуационных задач. В течение 12 лет руководил подготовкой интернов-рентгенологов, следовательно, большая часть сегодняшних опытных специалистов в республике получили путевку в профессию из рук Владимира Григорьевича.

В. Г. Караваев — автор более 50 научных работ. Большая часть их посвящена исследованию радиационного воздействия на живую ткань. Избранная проблема была обусловлена социальным заказом: в 60—70-е годы тематика научной работы на кафедрах рентгенологии определялась Минздравом СССР с учетом тенденций развития атомной энергетики и расширением применения ионизирующих излучений в промышленности и медицине. В. Г. Караваев с начала работы на кафедре и в течение 20 лет занимался научными экспериментальными исследованиями в области радиобиологии, в частности изучал углеводный обмен при облучении, радиохимические процессы в тканях мозга, печени, крови при острой лучевой болезни. В 1963 г. Владимир Григорьевич успешно защитил кандидатскую диссертацию «Исследование анафилактических и реактогенных свойств гетеробелковых и синтетических плазмозаменивателей при острой лучевой болезни». Дальнейшие исследования посвятил изучению путей снижения профессионального облучения персонала рентгено- и радиологических отделений, работал над проблемами рентгенодиагностики патологии желудочно-кишечного тракта, усовер-



В. Г. Караваев со студентами 3-го курса в радионуклидной лаборатории 1-й городской клинической больницы Минска



Иностранцы студенты с удовольствием занимались с доброжелательным преподавателем (в кабинете лучевой терапии 1-й городской клинической больницы Минска)

шенствования методик исследования толстой кишки (автор трех рационализаторских предложений).

В. Г. Караваев всегда был неразлучен с книгой, много читал, собирал их, а с 60-х годов являлся внештатным сотрудником Республиканской научной медицинской библиотеки, участвовал в составлении 9 библиографических указателей литературы по проблемам «Рентгенология и радиология», «Рентгенология и радиоизотопная диагностика заболеваний органов пищеварения», «Медицинская радиология» и др. Подготовил ряд статей о рентгенологии, контрастных веществах и др. для Белорусской советской энциклопедии, издававшейся в 1977—1979 гг.

Обширную библиотеку книг по специальности (более 300 экземпляров) Владимир Григорьевич передал в дар кафедре с пожеланиями совершенствования молодым рентгенологам.

Профессионализм В. Г. Караваева был очень востребован. Он ежедневно выполнял большой объем диагностической и консультативной работы в многопрофильных клиниках и поликлиниках города. В течение 10 лет по 3—4 раза в год выезжал в командировки по запросам санитарной авиации в медицинские учреждения Гомельской и Могилевской областей.

Более 30 лет (1955—1987) Владимир Григорьевич был ответственным за материальную базу кафедры. Сказать, что с

учетом и сохранностью инвентаря на кафедре при таком исполнителе был порядок, — значит сказать очень мало: до сих пор на кафедре в постоянном использовании негатоскопы, папки для архивов рентгенограмм, специально изготовленные по личной договоренности В. Г. Караваева и по его собственным эскизам на заводах республики. Важно отметить, что альтруизм и преданность профессии юбиляра выражались даже в том, что он вкладывал в улучшение материальной базы свои собственные средства.

Честность и щепетильность В. Г. Караваева, очевидно, послужили тому, что по предложению председателя Республиканского научного общества рентгенологов, заведующего кафедрой рентгенологии Белорусского института усовершенствования врачей (ныне БелМАПО), профессора Б. М. Сосиной он более 10 лет был казначеем объединения. Именно В. Г. Караваев организовал официальную регистрацию общества в Министерстве здравоохранения БССР, что по тем временам требовало значительных усилий и упорства.

На протяжении всей трудовой деятельности Владимир Григорьевич выполнял многие партийные и общественные поручения как парторг кафедры, член партбюро стоматологического факультета, член профкома института. В течение 10 лет был председателем идеологической комиссии микрорайона института.

Ратный и мирный труд В. Г. Караваева отмечен высокими наградами: орденом «Отечественной войны 2-й степени», медалями «Партизану Отечественной войны 1-й степени», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.», 12 юбилейными медалями, медалью «Ветеран труда», 18 грамотами и благодарностями Министерства здравоохранения, Минского государственного медицинского института, Московского райкома КПБ Минска, исполкома Совета народных депутатов Московского района Минска.

Опорой, другом и верной спутницей Владимира Григорьевича в течение многих лет является Валентина Петровна Буйкевич, которая во время Великой Отечественной войны была связанной партизанской бригады им. Сталина, разведчицей десантной диверсионно-разведывательной спецгруппы «Родня». После войны, закончив Минский пединститут и аспирантуру Института истории АН БССР, она работала в Центральном комитете комсомола и компартии. В настоящее время — член Президиума, секретарь комитета ветеранов войны Партизанского района Минска, проводит большую работу по увековечиванию памяти о подвиге советского народа в Великой Отечественной войне.

Общение с Владимиром Григорьевичем и сейчас доставляет радость, заряжает оптимизмом, обогащает нас мудрыми мыслями и советами. Удивительно и глубоко его определение сущности интеллигентного человека (а ведь любой работник Высшей школы считает себя таковым): это тот, кто уважает любого человека, независимо от его образования, социального статуса, возраста и т. д. Импонирует кредо Владимира Григорьевича, которому он следует весь свой жизненный путь: «Похвалят тебя или поругают, выгодно тебе или не выгодно — исполняй свой долг». А долг, как доказал он всей своей жизнью, состоит в соблюдении высоких нравственных законов в отношении и к людям, и к профессии, и ко всем обязанностям — служебным, общественным, личным.

Мы благодарны судьбе, что жизнь подарила университету и лично нам такого достойного педагога и настоящего Человека — Владимира Григорьевича Караваева. Желаем юбиляру всего самого наилучшего.

*Подготовили
Н. А. Саверасова и Н. Ф. Змачинская,
Белорусский государственный
медицинский университет*



ВЛАДИМИР ВЛАДИМИРОВИЧ СПАС (к 70-летию со дня рождения)



10 февраля 2011 г. исполнилось 70 лет заведующему кафедрой анестезиологии-реаниматологии Гродненского медицинского университета профессору Владимиру Владимировичу Спасу.

В. В. Спас окончил лечебный факультет ГТМИ в 1964 г. в числе врачей 1-го выпуска. После окончания института до 1966 г. работал врачом-анестезиологом Гродненской областной клинической больницы, а с 1966 по 1969 г. — заведующим профильно-го отделения этого же учреждения. С 1969 г. в ГТМИ началось преподавание анестезиологии-реаниматологии и врач-анестезиолог В. В. Спас стал первым преподавателем этой дисциплины в институте.

В 1972 г. Владимир Владимирович успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изменение обмена кислорода молочной и пировиноградной кислот, ферментативной активности каталазы и угольной ангидразы в организме больных во время наркоза и оперативного вмешательства», а впоследствии был избран доцентом кафедры госпитальной хирургии по курсу анестезиологии-реаниматологии.

В течение 18 лет доцент В. В. Спас являлся главным внештатным специалистом Гродненского облздравотдела. С его непосредственным участием организовывалась служба анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии в Гродненской области. Под его руководством в лечебную практику на местах внедрялись современные методы общей и проводниковой анестезии, дренирования магистральных сосудов, методы экстракорпоральной детоксикации (гемосорбция через угольные сорбенты, плазмаферез, гемодиализ).

В 1973 г. в ГТМИ организован самостоятельный курс анестезиологии-реаниматологии, который возглавил доцент В. В. Спас. Тогда же Владимир Владимирович начал проводить исследования по достаточно новой для того времени проблеме — проблеме сепсиса. В результате в 1990 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Синдром эндогенной интоксикации, его диагностика и комплексное лечение», в которой были раскрыты некоторые моменты в диагностике и лечении сепсиса и синдрома эндогенной интоксикации. В 1991 г. на базе курса под руководством доктора медицинских наук доцента В. В. Спаса была создана кафедра анестезиологии и реаниматологии, а в 1992 г. Владимиру Владимировичу присвоено ученое звание профессора. На протяжении многих лет В. В. Спас являлся членом специализированного Совета по защите диссертаций по специальности «хирургия», «урология», «анестезиология-реаниматология», а также экспертом ВАК по защите диссертаций. Под его руководством на кафедре и в клинике проводится большая научная и организационно-методическая работа. Важное значение имеют исследования В. В. Спаса по сепсису, полиорганной недостаточности, методам экстракорпорального очищения крови. Внедрена в практику методика магнитной обработки

крови при сепсисе и тяжелой полиорганной недостаточности, при хронической почечной недостаточности. Много лет Владимир Владимирович внедрял в практическую реаниматологию страны методы экстракорпоральной детоксикации организма при экзогенных и эндогенных интоксикациях — гемосорбцию, плазмаферез, гемодиализ, гемодиализацию. Сегодня эти методики используются практически в каждом районном медицинском учреждении Республики Беларусь.

Под руководством профессора В. В. Спаса защищены 6 кандидатских диссертаций по различным вопросам интенсивной терапии и анестезиологии и готовятся к защите еще 4 (3 кандидатских и 1 докторская), написаны 2 монографии, получено более 10 патентов на изобретения, более 60 удостоверений на рационализаторские предложения, опубликованы более 200 научных работ в периодической печати.

Особенно хочется отметить преподавательскую работу Владимира Владимировича. Вот уже в течение многих лет не одно поколение студентов, изучавших анестезиологию и реаниматологию, с восторгом вспоминают его лекции и практические занятия, насыщенные его личными многолетними жизненными наблюдениями, опытом и знаниями. Но самое главное в этом человеке — его душевные качества: доброта, отзывчивость, принципиальность и справедливость, любовь к людям и желание им помочь, необычайная скромность.

Под его руководством прошли подготовку большое число клинических ординаторов, аспирантов, которые сейчас работают не только в нашей стране, но и далеко за ее пределами.

Сотрудники кафедры и коллеги сердечно поздравляют профессора Владимира Владимировича Спаса с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, бодрости и новых творческих успехов.

© «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 28.03.2011.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,75 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.

Уч.-изд. л. 12,4. Тираж 2227 экз. Зак. 724

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.