



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№5/2011

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

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



Дорогие коллеги!

Мы открываем рубрику "Школа молодого ученого". Надеемся, публикуемые в ней материалы помогут в организации, планировании научной работы и развитии способностей исследователя. А что в будущем может ожидать тех, кто посвятит себя науке? Вопрос не риторический. Много ли сегодня найдется ученых, ставших кандидатами, докторами наук и продолжающих с прежней интенсивностью заниматься научно-исследовательской работой? Увы, таких немного. Причины разные: семейные заботы, болезни, самоуспокоение и т.д. Научная работа — тяжелый труд, не все выдерживают, уходят в более легкие области деятельности. Есть и еще одна причина — синдром преждевременного "заката" научного потенциала ученого. Развивается он постепенно независимо от возраста и чина и начинается, как только научный работник прекратит работать "своими руками", а делать этого нельзя, как нельзя общаться с любимым человеком через третье лицо.

Первый симптом — передача всей "чисто технической работы" молодым коллегам, чтобы освободить себе время для "более важных дел". Затем делегируются заботы о накоплении научного материала, анализу полученных результатов, написанию заключительных отчетов, статей и тезисов для выступлений на съездах и конференциях.

Следующий признак — стремительный рост числа публикаций. Появляется уверенность — достаточно формально числиться исполнителем научной работы, чтобы стать соавтором статьи или тезисов. Такое "необузданное творчество" создает атмосферу дешевого успеха, чуждого истинной науке. Научная истина и научная публикация — не одно и то же. История знает немало выдающихся ученых, авторов немногих работ: В.К. Рентген написал 15 статей, А. Эйнштейн — 30.

Очередной этап — в публикациях уменьшается число новых фактов, которые уступают место рассуждениям общего характера, исчезает чувство ответственности, желание взвешивать каждое слово, теряется опасение сделать ошибочное утверждение. А если научный работник оказывается на высоком административном посту, появляются выступления на тему "как делать науку" и самоуверенность, пропорциональная служебным возможностям. Именно в этот период исчезает жажда учиться, появляются важность и чванство, желание решать проблемы только мирового масштаба. Не зря М. Монтень говорил: "Невежество бывает двоякого рода: одно безграмотное — предшествует науке, другое чванное — следует за ней". Размножение и деятельность таких, выражаясь языком химии, поверхностно-активных ученых отрицательно сказывается на уровне науки.

Одна из главных причин преждевременного "заката" научного потенциала — потеря способности радоваться и удивляться каждому шагу в получении нового знания, "малым" открытиям, без которых не существует научной деятельности. Понимание причин этого синдрома позволяет отодвинуть предельный возраст в науке. Ученый, любящий свой труд, может до преклонного возраста получать оригинальные данные. История знает немало примеров творческого долголетия. Вот имена перешагнувших 80—90-летний рубеж и продолжающих творчески работать, оставаясь авторитетами мирового уровня: Конфуций, Гиппократ, Платон, И. Ньютон, И. Гете, Т. Эдисон, И.П. Павлов, П.Л. Капица. Если же ученый чувствует ослабление работоспособности и творческих способностей, остается единственно достойный выход — помогать ученикам и гордиться их успехами. С этим согласятся те, кто самостоятельно проводит научные исследования, анализирует и публикует их результаты. Именно так поступал великий Н.И. Пирогов, который все свои работы писал сам! Тем, кто не считает зазорным ставить свою подпись под результатами чужого труда, следует об этом помнить.

С уважением

Ю.К. Абаев

Проблемные статьи

Жарко В. И., Суконко О. Г., Антоненкова Н. Н., Ролевич А. И. Пути развития онкологической службы в Республике Беларусь 4

Клиническая медицина

Прохорова В. И., Цырусъ Т. П., Державец Л. А., Лаппо С. В., Шишло Л. М., Колядко Н. Н. Связь факторов роста сосудов со степенью злокачественности опухоли 8

Парфенчик И. В., Цыркунов В. М. Инфекционно-токсическая нефропатия у детей при острых кишечных инфекциях 11

Оригинальные исследования

Комар Е. Б., Ромбальская А. Р. Морфометрические параметры миокарда желудочков сердца человека 16

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Копытов А. В. Связь алекситимичности с алкогольными проблемами в подростковом и молодом возрасте 20

Горбич Ю. Л., Карпов И. А., Мартинович А. А., Левшина Н. Н. Особенности резистентности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам в Республике Беларусь 25

Лекции и обзоры

Василевский И. В. Актуальные аспекты клинической фармакологии в педиатрической практике 31

Кульпанович А. И., Наумчик И. В. Мукополисахаридоз II типа 38

Дискуссии

Лобко П. И., Ромбальская А. Р. Имеют ли место строго сегментарные связи периферических нервов и внутренних органов с центральной нервной системой? 46

Обмен опытом

Латышева В. Я., Олизарович М. В., Шляга И. Д. Результаты хирургического лечения абсцессов головного мозга 52

Кузьмич Е. А., Змачинский В. А., Миланович Н. Ф., Новоселова Н. А. Влияние гемопоэтических ростовых факторов на токсичность высокодозной химиотерапии при трансплантации аллогенных стволовых клеток 55

В помощь практическому врачу

Вергейчик Г. И., Кравченко С. С. Диагностика и лечение у беременных женщин заболеваний шейки матки, обусловленных вирусами папилломы человека 58

Сычев О. С., Гетьман Т. В. Применение соталолола при электрической нестабильности миокарда 62

Князюк А. С., Чипура И. В., Елисеев Н. С., Шарикова А. В., Ковалева Е. М., Абраменко Д. М. Использование фитотерапевтических средств в комплексном лечении урологических заболеваний 65

Школа молодого ученого

Улащик В. С. О методологии научных исследований в медицине (Анонс рубрики) 69

Портрет современника

Петр Иосифович Лобко — яркий представитель белорусской школы анатомов 73

Юбилей

Эдуард Антонович Вальчук (к 75-летию со дня рождения) 77

Некролог

Памяти Иосифа Исааковича Протаса 79

Problem Articles

Zharko V. I., Sukonenko O. G., Antonenkova N. N., Rolevich A. I. Oncologic service development paths in the Republic of Belarus

Clinical Medicine

Prokhorova V. I., Tsyurus T. P., Derzhavets L. A., Lappo S. V., Shishlo L. M., Kolyadko N. N. Vascular growth factors association with neoplasm malignancy grade

Parfenchik I. V., Tsyirkunov V. M. Infectious and toxic nephropathy in children in case of acute intestinal infections

Original Investigations

Komar E. B., Rombalskaya A. R. Morphometric parameters of human heart ventricle myocardium

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Kopytov A. V. Association of alexithymia with alcohol caused problems in adolescent and young age

Gorbich Yu. L., Karpov I. A., Martinovich A. A., Levshina N. N. Peculiar features of *Acinetobacter baumannii* resistance to carbapenems in the Republic of Belarus

Lectures and Reviews

Vasilevsky I. V. Actual aspects of clinical pharmacology in pediatrician's practice

Kulpanovich A. I., Naumchik I. V. Mucopolysaccharidosis type II

Discussions

Lobko P. I., Rombalskaya A. R. Do strict segment associations exist between peripheral nerves, internal organs and central nervous system?

Sharing Experience

Latysheva V. Ya., Olizarovich M. V., Shlyaga I. D. Brain abscesses surgical management outcomes

Kuzmich E. A., Zmachinsky V. A., Milanovich N. F., Novosyolova N. A. Effect of hematopoietic growth factors on toxicity of high-dose chemotherapy regime combined with allogenic hematopoietic stem-cells transplantation

Help to Practitioner

Vergeichik G. I., Kravchenko S. S. Diagnosis and management of neck of uterus diseases caused by human papilloma virus in pregnant women

Sychev O. S., Getman T. V. Sotalol appliance under myocardium electric instability

Knyazyuk A. S., Tchipura I. V., Yeliseyev N. S., Sharikova A. V., Kovaleva E. M., Abramenko D. M. Application of fitotherapeutic preparations in complex management for urological diseases

School for Young Researchers

Ulashchik V. S. To methodology of scientific investigations in medicine (announcing category)

Portrait of Contemporary

Pyotr Iosifovich Lobko as outstanding representative of Belorussian school of anatomists

Anniversaries

Eduard Antonovich Valchuk (to the 75th anniversary)

Obituary

In commemoration of Iosif Isaakovich Protas



В. И. ЖАРКО, О. Г. СУКОНКО, Н. Н. АНТОНЕНКОВА,
А. И. РОЛЕВИЧ

ПУТИ РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Министерство здравоохранения Республики Беларусь,
РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова

В статье изложена концепция дальнейшего развития онкологической службы и в полной мере отражены основные направления Государственной комплексной программы профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний на 2011—2014 гг.

Ключевые слова: онкологические заболевания, государственная программа.

Ежегодно более 40 000 жителей Республики Беларусь заболевают каким-либо злокачественным новообразованием [1]. За последние 10 лет абсолютное число новых случаев злокачественных опухолей в стране увеличилось на 20%. Почти каждый третий заболевший — в трудоспособном возрасте. На начало 2010 г. на диспансерном учете по поводу злокачественного новообразования находилось почти 250 000 человек, что составило более 2% от всего населения республики. К сожалению, тенденция к росту заболеваемости раком будет сохраняться, чему способствует увеличение продолжительности жизни и влияние факторов риска. При сохранении темпов роста прогнозируемое число новых ежегодных случаев к 2030 г. достигнет 78 000 [2] (рис. 1).

Около половины заболевших впоследствии умирают от прогрессирования онкопатологии (в 2009 г. — 17 910 человек, из них трудоспособного возраста — 4 958). В общей структуре смертности удельный вес

умерших от новообразований в 2009 г. составил 13,4% (2-е место среди причин смерти детского и взрослого населения) (рис. 2).

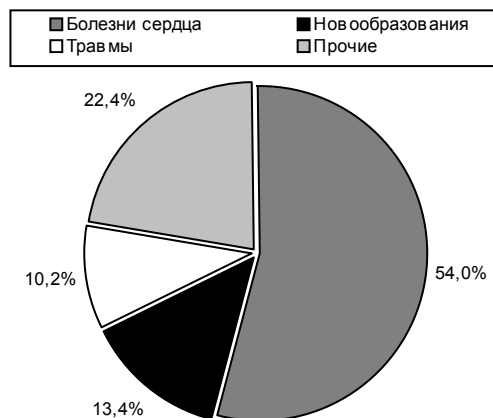


Рис. 2. Основные причины смертности

Злокачественные новообразования приводят к значительной утрате трудового и жизненного потенциала общества, что затрагивает социальные, экономические, психологические, нравственные, деонтологические аспекты и выводит эту патологию за рамки медицины.

О глобальности современной проблемы злокачественных новообразований свидетельствуют экспертные оценки, обобщения и прогнозы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного агентства по исследованию рака (МАИР) [3]. Только за последнее десятилетие XX века заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований выросли в мире более чем на 23%. Согласно прогнозам, к 2020 г. число новых случаев заболевания раком достигнет 16 млн в год, а случаев смерти — 10 млн. Значительная часть этого увеличения в абсолютном выражении обусловлена старением населения (это явление

получило название «демографический переход») [4]. Беларусь не стала исключением.

Существующие в настоящее время проблемы в области онкологии в нашей стране, а также прогнозируемое увеличение числа больных раком требуют незамедлительного принятия мер, предусматривающих разработку и осуществление на государственном уровне широкомасштабных и затратных мероприятий по организации противораковой борьбы. Интегральное решение онкологических проблем возможно в рамках государственной программы, реализация которой позволит обеспечить своевременную диагности-

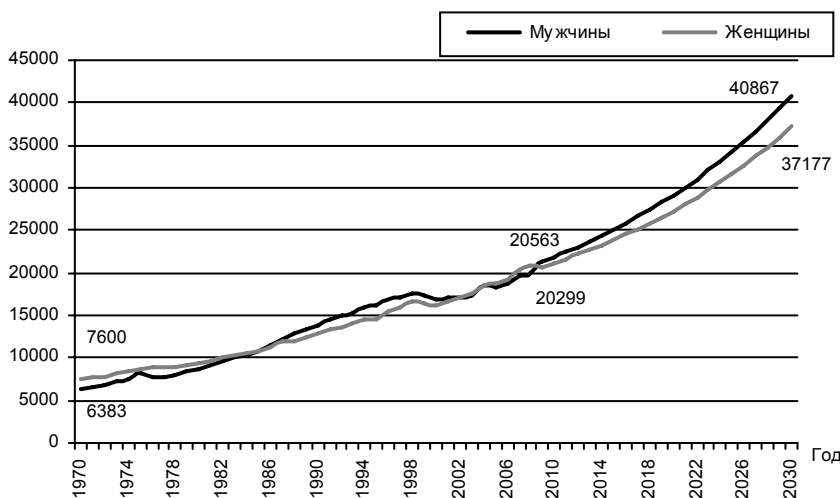


Рис. 1. Динамика ежегодно выявляемых случаев злокачественных новообразований в Беларуси и их прогнозируемое количество

ку рака, все виды комплексного лечения и реабилитации больных.

Государственная комплексная программа профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний на 2010—2014 г. была утверждена постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 141 от 01.02.2010 г. Во исполнение поручений Президента Республики Беларусь А. Г. Лукашенко, данных 26.10.2010 г. при посещении РНПЦ детской онкологии и гематологии, возникла необходимость в разработке действующей программы.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь совместно с РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (РНПЦ ОМР) подготовлен новый проект постановления Совета Министров Республики Беларусь «Об утверждении Государственной комплексной программы профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний на 2011—2014 годы» (ГП).

В публикации представлены идеологические основы для разработки ГП, изложены основные ее положения и принципы. Данная работа стала возможна благодаря тесной координации действий специалистов Министерства здравоохранения Республики Беларусь, РНПЦ ОМР, а также ведущих онкологов и радиологов страны.

Цель и задачи. Главной целью ГП является обеспечение реализации прав граждан на охрану здоровья, закрепленных в Конституции Республики Беларусь, на основе комплексных межотраслевых мероприятий, направленных на профилактику злокачественных новообразований, спасение жизней онкологических больных и предотвращение их страданий.

ГП предусматривает решение следующих задач:

- организация профилактических мероприятий по выявлению предраковых заболеваний как основы раннего обнаружения визуальных форм рака;

- улучшение качества ранней диагностики злокачественных новообразований, лечения и реабилитации пациентов с онкологической патологией;

- совершенствование нормативно-правовой базы;

- повышение качества жизни пациентов с онкопатологией в терминальной стадии заболевания.

Оценка реализации ГП будет осуществляться по следующим показателям:

- увеличение и стабилизация числа активно выявляемых при профилактических осмотрах пациентов со злокачественными новообразованиями (не ниже 60% к 2014 г.);

- увеличение числа выявленных пациентов с онкологическими заболеваниями на ранних стадиях на 20% к 2014 г.;

- снижение числа умерших от визуальных форм злокачественных опухолей на 5% и увеличение числа пациентов со злокачественными новообразованиями, проживших более 5 лет, до 60% к 2014 г.

Основные направления ГП основаны на рекомендациях ВОЗ:

- профилактика злокачественных новообразований;

- раннее выявление и скрининг злокачественных опухолей;

- повышение качества диагностики и лечения злокачественных новообразований;

- развитие паллиативной помощи онкологическим больным и их семьям;

- обучение и улучшение профессиональной подготовки медицинских работников;

- совершенствование научного сопровождения системы оказания онкологической помощи [5].

Профилактика злокачественных новообразований заключается в снижении воздействия на население Беларуси факторов риска заболевания раком (табл.) [6, 7].

Наиболее существенным фактором, обуславливающим 25—40% смертей от злокачественных новообразований, является курение [8]. Предстоит задействовать все резервы, чтобы повысить эффективность антитабачных мероприятий. Разработка и внедрение обоснованной государственной программы борьбы с курением позволит существенно снизить заболеваемость и смертность от ряда злокачественных новообразований (рак легкого, пищевода, желудка, гортани, полости рта), причем сохранение здоровья населения Беларуси даст неизмеримо больший экономический эффект по сравнению с потерями в табачной промышленности [9].

Другим важным разделом работы по первичной профилактике является выявление и раннее лечение наследственных форм рака, чему будет служить создание системы учета пациентов с наследственной предрасположенностью к злокачественным новообразованиям [10].

Совершенствование цитологической диагностики предопухолевых заболеваний шейки матки будет способствовать дальнейшему снижению частоты инвазивных форм рака этой локализации.

Основные этиологические факторы и их удельный вес в структуре смертности от злокачественных новообразований [7]

Этиологический фактор	Удельный вес, %
Курение табака	30
Диета (избыток калорий, животных жиров, красного мяса и особенно продуктов его переработки, недостаточное потребление овощей и фруктов)	35
Инфекции (хронический гепатит, вирус папилломы человека)	10
Репродуктивное здоровье и половая гигиена	7
Профессиональные вредности	4
Алкоголь	3
Геофизические факторы (избыточное солнечное облучение)	3
Загрязнение окружающей среды	2
Отходы производства	1
Лекарства и медицинские процедуры	1

Раннее выявление злокачественных новообразований сегодня продолжает оставаться основным реальным механизмом снижения смертности от рака [11]. К сожалению, еще значительная доля онкологических заболеваний выявляется в поздней стадии, когда шансы на излечение невелики, хирургическое вмешательство травматично и рискованно, а дорогостоящие лекарственные методы лечения дают лишь временный эффект. В то же время удаление опухоли, выявленной в ранней стадии, обеспечивает полное излечение. Имеется возможность применения щадящих малоинвазивных и органосохраняющих методик, а высокотехнологичные методы лекарственной терапии используются в ограниченном количестве [5]. Первоочередные задачи по улучшению ранней диагностики злокачественных новообразований возлагаются на врачей первичного звена. ГП нацеливает на скрининг (выявление злокачественных новообразований у пациентов без симптомов) и раннее выявление рака у пациентов с симптомами.

Основную роль в раннем выявлении рака играют 3 фактора: компетентность специалистов первичного звена (участковые терапевты, гинекологи, хирурги, врачи общей практики, фельдшера ФАПов), оснащенность учреждений здравоохранения диагностическим оборудованием и системные организационные мероприятия [12]. Все это предусмотрено ГП, однако упор сделан на обучение медицинского персонала и внедрение программ скрининга.

Чтобы оценить осуществимость и результаты скрининга ряда злокачественных новообразований (рак шейки матки, молочной и предстательной железы, колоректальный рак) в Беларуси, до широкого внедрения в систему оказания медицинской помощи запланировано проведение пилотных проектов, в которых примет участие ограниченный контингент жителей республики [13]. При положительных результатах проектов и по мере роста ресурсов здравоохранения накопленный опыт будет распространяться по всей стране.

Диагностика и лечение злокачественных новообразований. В настоящее время онкологические учреждения здравоохранения республики на хорошем уровне оснащены аппаратурой для диагностики и лечения онкопатологии. Однако необходимо продолжать техническое перевооружение (растет поток пациентов), в первую очередь в радиологической службе страны. В Беларуси имеется 29 установок дистанционной лучевой терапии (24 гамма-терапевтических аппарата с зарядом ^{60}Co и 5 линейных ускорителей), однако специалисты МАГАТЭ говорят о том, что оптимальным является наличие 4—8 аппаратов на 1 млн населения [14].

В качестве приоритета ГП рассматривает формирование базы для развития онкологической службы на ближайшие 10 лет (строительство новых лечебно-диагностических объектов, пансионата для пациентов, общежития для сотрудников), что увеличит про-

пускную способность РНПЦ ОМР, позволит решить кадровый вопрос и улучшит условия пребывания пациентов в головном онкологическом учреждении. Большое внимание уделяется техническому перевооружению радиологической и диагностической служб. Молекулярно-генетические исследования в онкологии являются перспективным направлением, нацеленным на индивидуализацию лечения [15]. Для обеспечения развития этого направления ГП предусмотрено строительство корпуса молекулярно-генетической лаборатории на базе РНПЦ ОМР.

Важным направлением работы в данном разделе является планомерная информатизация, заключающаяся в последовательной информатизации всех отделений РНПЦ ОМР с перспективой создания глобальной государственной информационной онкологической сети. Развитие электронных форм управления в онкологии позволит контролировать распределение ресурсов, что будет способствовать более рачительному их использованию, позволит автоматизировать процесс лечения и уменьшить количество медицинских ошибок [16].

Противоопухолевая лекарственная терапия пациентов со злокачественными новообразованиями относится к самым высокочувствительным методам лечения [17]. В связи с этим необходимо создание четкой, прозрачной и контролируемой системы приоритетов при определении потребностей республики в химиопрепаратах. Так, планируется отдавать предпочтение курабельным и химиочувствительным формам рака, составляющим небольшую долю от всех форм злокачественных новообразований. Подход к лечению инкурабельных форм злокачественных опухолей, где использование дорогостоящих препаратов приводит к продлению жизни на несколько месяцев, будет строго основываться на фармакоэкономических расчетах (соотношение «цена—эффективность»), что позволит снизить расходы и увеличить доступность химиотерапии без снижения эффективности лечения [18].

Паллиативная помощь онкологическим больным. Забота государства о судьбе онкологических больных проявляется в организации и осуществлении качественной паллиативной помощи, чему будет придаваться первостепенное значение [19]. В ГП предусмотрена организация отдельной службы паллиативной помощи на всех уровнях системы здравоохранения республики (доврачебный, амбулаторный, врачебный, специализированный). Будет развиваться амбулаторная форма оказания паллиативной помощи и помощи на дому, планируется организация мультидисциплинарных бригад в специализированных онкологических центрах по оказанию квалифицированной паллиативной помощи, подготовка высококвалифицированных специалистов и создание программы обучения по этой специальности. Будет пересмотрена законодательная база Республики Беларусь, коррекция которой обеспечит доступность наркотических анальгетиков для больных с распространенными зло-

качественными опухолями и ликвидирует организационные барьеры к их назначению.

Обучение и научное обеспечение. Этот раздел включает осуществление программы обучения врачей первичного звена, реформирование системы последипломной подготовки и создание обучающих программ по ряду специальностей (медицинская физика, паллиативная помощь, медицинская статистика). Программа обучения врачей первичного звена будет включать разработку алгоритмов раннего выявления злокачественных новообразований, организацию обучающего курса при кафедре онкологии БелМАПО и создание системы лицензирования, интегрированной в существующую систему аттестации врачей. Подготовка кадров для работы в онкологических диспансерах будет проводиться целиком на базе РНПЦ ОМР.

Научные исследования — неотъемлемое и важнейшее звено в работе по повышению качества оказания онкологической помощи [5]. ГП предусматривает модернизацию научных программ, что обеспечит возможность проведения исследований на высоком современном методологическом уровне, создание отдела медицинской статистики и анализа на базе РНПЦ ОМР. Будут разработаны научно обоснованные алгоритмы раннего выявления злокачественных опухолей, а также обеспечен регулярный пересмотр клинических протоколов диагностики и лечения злокачественных новообразований с учетом научных достижений отечественной и мировой онкологии в области новых технологий.

Таким образом, осуществление ГП позволит решить ряд важных задач, стоящих перед здравоохранением республики. Так, увеличение числа активно выявляемых пациентов со злокачественными новообразованиями и уменьшение соотношения показателей смертности и заболеваемости позволит сохранить жизнь большинству из них; повышение качества жизни и увеличение числа пациентов со злокачественными опухолями, проживших более 5 лет, будут способствовать сохранению трудового потенциала республики. От выполнения показателей программы ожидается прямой экономический эффект: увеличение числа выявленных пациентов с онкологическими заболеваниями на ранних стадиях позволит сократить расходы организаций здравоохранения и уменьшить выплаты Фонда социальной защиты населения Министерства труда и социальной защиты.

Необходимо отметить, что задачи, стоящие перед онкологической службой и всем здравоохранением республики, исключительно сложны: ни одной стране мира не удалось полностью решить проблему злокачественных новообразований и очень немногие смогли

добиться снижения смертности от рака. На решение этих проблем планируется затратить почти 650 млрд руб. Эти средства вместе со слаженной работой специалистов системы здравоохранения республики и других государственных служб на основе комплексного, грамотного и научно обоснованного подхода позволят достичь основных целей ГП — обеспечить профилактику злокачественных новообразований, спасти жизни онкологических больных и предотвратить их страдания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в Беларуси / Под ред. М. М. Сачек, А. И. Ларионова.— Минск, 2010.
2. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси.— Минск, 2006.
3. *Cancer Incidence in Five Continents* / Ed. M.P. Curado, B. Edwards, H. R. Shin, et al. — IARC Scientific Publication No. 160. — 2007. — Vol. 9.
4. Коротавев А. В., Халтурина Д. А. *Современные тенденции мирового развития*.— М., 2009.
5. *World Health Organization. National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines*.— Geneva, 2002.
6. *ESMO Handbook of Cancer Prevention* / Ed. D. Schrijvers, H.-J. Senn, H. Mellstedt, B. Zakotnik.— Informa UK Ltd, 2008.
7. Doll R., Peto R. // *J. Natl. Cancer Inst.*— 1981.— Vol. 66.— P. 1191—1308.
8. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. — Lyon, 2002. — Vol. 83.
9. *Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака*.— Женева, 2003.
10. Foulkes W. D. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359, № 20.— P. 2143—2153.
11. Otter R., Qiao Y. L., Burton R., et al. // *Tumori*.— 2009.— Vol. 95, № 5.— P. 623—636.
12. Brawley O. W., Kramer B. S. // *J. Clin. Oncol.*— 2005.— Vol. 23, № 2.— P. 293—300.
13. Croswell J. M., Ransohoff D. F., Kramer B. S. // *Semin. Oncol.*— 2010.— Vol. 37, № 3.— P. 202—215.
14. Bentzen S. M., Heeren G., Cottier B., et al. // *Radiother. Oncol.*— 2005.— Vol. 75, №3.— P. 355—365.
15. Roukos D. H., Murray S., Briasoulis E. // *Cancer Biol. Ther.*— 2007.— Vol. 6, №3.— P. 308—312.
16. Shekelle P. G., Morton S. C., Keeler E. B. *Costs and Benefits of Health Information Technology: Evidence Report/Technology Assessment No. 132*.— Rockville, 2006.
17. Sleijffer S., Verweij J. // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2009.— Vol. 85, № 2.— P. 136—138.
18. Kelly M., Morgan A., Ellis S., et al. // *Soc. Sci. Med.*— 2010.— Vol. 71, № 6.— P. 1056—1062.
19. *World Health Organization. Cancer Pain Relief and Palliative Care*.— Geneva, 1990.

Поступила 31.01.11.

ONCOLOGIC SERVICE DEVELOPMENT PATHS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

V. I. Zharko, O. G. Sukonenko, N. N. Antonenkova, A. I. Rolevich

The article presents a concept for the oncologic service further development and reflects fully the basic directions of the State Complex Program for Oncologic diseases prevention, diagnosis and management for 2011—2014.

Key words: oncologic diseases, state program.



В. И. ПРОХОРОВА, Т. П. ЦЫРУСЬ, Л. А. ДЕРЖАВЕЦ,
С. В. ЛАППО, Л. М. ШИШЛО, Н. Н. КОЛЯДКО

СВЯЗЬ ФАКТОРОВ РОСТА СОСУДОВ СО СТЕПЕНЬЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛИ

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

Цель исследования. Определить взаимосвязь сывороточных показателей ангиогенеза — васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), молекул межклеточной (sICAM) и тромбоцитарно-эндотелиальной адгезии (sPECAM) со степенью злокачественности и распространенностью опухолевого процесса.

Материал и методы. Исследовали кровь у 30 здоровых лиц и у 96 больных злокачественными новообразованиями, из них у 40 больных — рак тела матки (РТМ), у 56 — рак мочевого пузыря (РМП). Для лечения использовали стандартные схемы противоопухолевой терапии. Тестирование исследуемых ангиогенных факторов осуществляли до начала лечения методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе открытого типа Alisei «Seac» (Италия).

Результаты. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что РТМ и РМП с промежуточной (G2) и высокой (G3) степенью злокачественности вызывают гиперэкспрессию VEGF, sICAM и sPECAM относительно их содержания у больных с низкой (G1) степенью злокачественности ($P < 0,05$). В группе больных с распространенным опухолевым процессом (Ib—IV стадия) все показатели достоверно ($P < 0,05$) отличались от их уровня у больных с нераспространенным опухолевым процессом (I—II стадия). Метастазирование и рецидивирование опухолей сопровождалось увеличением в крови уровня VEGF до 333,3 нг/л, sICAM — до 680,6 мкг/л и sPECAM — до 217,5 мкг/л.

Заключение. Установлена умеренная положительная корреляционная связь концентрации VEGF, sICAM и sPECAM в крови у онкологических больных со степенью злокачественности (G2, G3) и распространенностью опухолевого процесса ($r = 0,43$, $P < 0,05$). Высокий уровень этих показателей может служить дополнительным критерием прогнозирования агрессивности злокачественных новообразований и предиктором плохого прогноза.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, ангиогенные факторы роста — VEGF, sICAM, sPECAM, предикторы опухолевой прогрессии.

Известно, что результаты противоопухолевой терапии зависят не только от распространенности опухолевого процесса, но в значительной степени от биологических особенностей опухоли [1]. Тактика лечения может изменяться после морфологического исследования опухоли в зависимости от степени ее дифференцировки, метастатического и инвазивного потенциала, что позволяет в ряде случаев избегать повторных операций и выполнять патогенетически обоснованную неадьювантную и адьювантную терапию [2, 3]. В этой связи поиск показателей биологической активности опухоли, определяемых малоинвазивными лабораторными методами на дооперационном этапе, когда еще нет возможности морфологической верификации опухоли, является актуальным.

В настоящее время нет сомнений в том, что рост опухолей невозможен без образования разветвленной сети сосудов, обеспечивающих снабжение клеток кислородом и питательными веществами. Внешними стимулами митогенной активности и взаимодействия со специальными сигнальными белками являются ангиогенные факторы роста [4—8]. С участием этих факторов происходит лизис эндотелиального матрикса, что повышает способность опухолевых клеток к инвазии и метастазированию [9—16]. Наибольшее значение эти показатели имеют при распространенных формах рака [17—21].

Лабораторные подходы к оценке степени злокачественности рака различной локализации можно с той или иной долей достоверности рассматривать с позиций комплексного подхода к определению прогноза заболеваний, а также при мониторинге и определении эффективности противоопухолевого лечения. Выраженность каждого из факторов, входящих в понятие опухолевого роста, может мало отличаться от величин при благоприятном прогнозе, но если повышается содержание всех факторов в крови, то их совокупность свидетельствует о высоком риске опухолевой прогрессии.

В настоящее время в доступной литературе не найдено сведений о диапазоне значений и пороговых величинах показателей опухолевых факторов в крови больных злокачественными новообразованиями. Не установлена значимость этих показателей для прогнозирования злокачественности новообразований, не сформирована клиничко-лабораторная концепция их использования в онкологии. Поэтому исследование регуляторных факторов опухолевого роста, выявление с помощью многомерного дискриминантного анализа оптимальной совокупности информативных тестов и разработка на их основе лабораторной системы дооперационной оценки степени злокачественности опухолевого процесса и прогнозирования течения заболевания является обоснованным и клинически оправданным [22].

С учетом вышесказанного целью работы было определение взаимосвязи сывороточных показателей ангиогенеза — васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), молекул межклеточной (sICAM) и тромбоцитарно-эндотелиальной адгезии (sPECAM) со степенью злокачественности опухоли, распространенностью опухолевого процесса и оценка возможности их использования в качестве предикторов плохого прогноза.

Материал и методы

Исследовали кровь у 30 клинически здоровых лиц и у 96 больных злокачественными новообразованиями, из них рак тела матки (РТМ) выявлен у 40 больных, рак мочевого пузыря (РМП) — у 56. Для лечения использовали стандартные схемы противоопухолевой терапии. Тестирование исследуемых факторов осуществляли до начала лечения методом иммуноферментного анализа на анализаторе Alisei «Seac» (Италия).

После лечения наблюдение за больными осуществляли каждые 3 мес в течение 2 лет и далее один раз в 6 мес. Период наблюдения за больными составил 3 года 10 мес. Из общего числа наблюдаемых больных зарегистрированы 29 случаев смерти, из них от РМП умерло 23, а от РТМ — 6 больных. Данные о причинах смерти получены из канцер-регистра Республики Беларусь.

Статистическая обработка выполнена с помощью программы STATISTICA 6. 0. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% [23].

Результаты и обсуждение

Для оценки прогностической значимости факторов роста и ангиогенеза определялась зависимость исследуемых показателей от степени злокачественности опухоли: G1 — низкая, G2 — промежуточная, G3 — высокая, данные представлены в табл. 1.

Анализ среднестатистических данных факторов роста и ангиогенеза показал, что при высокой степени злокачественности опухоли существует связь между РМП и гиперэкспрессией VEGF, sICAM относительно их содержания у клинически здоровых лиц и больных злокачественными новообразованиями, имеющими низкую степень злокачественности опухоли.

У больных РТМ с низкой степенью злокачественности опухоли достоверные различия отмечены только по величине sPECAM относительно группы клинически здоровых лиц. Высокая степень злокачественности опухоли при РТМ сопровождается повышением уровня VEGF и sPECAM по сравнению с клинически здоровыми лицами ($P < 0,05$). Величина VEGF также статистически значимо отличается от его значений при РТМ с низкой степенью злокачественности ($P < 0,05$).

Из 23 умерших от РМП у 21 больного выявлена G2 и G3 степень злокачественности опухоли, 2 больных имели IV стадию злокачественного процесса и высокие показатели VEGF, sICAM и sPECAM (249,5 нг/л, 402

мкг/л и 214,8 мкг/л соответственно), что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. У 4 больных РМП с G2 (2 больных) и G3 (2 больных) степенью злокачественности продолжительность жизни составила более 2 лет, они живы до настоящего времени. У этих больных отмечено низкое содержание VEGF в крови (80,0—131,5 нг/л), что указывает на возможность использования уровня экспрессии VEGF в качестве самостоятельного фактора прогноза течения болезни онкологических больных.

Из 6 умерших больных РТМ у 4 выявлена G2 и G3 степень злокачественности опухоли. У 2 больных имелась G1 степень злокачественности, но отмечена повышенная экспрессия VEGF в 1,5 раза относительно величины этого показателя у клинически здоровых лиц.

Для опухолей с высоким метастатическим потенциалом характерен высокий уровень экспрессии факторов ангиогенеза. Наличие метастазирования и рецидивирования у больных злокачественными новообразованиями до лечения сопровождалось увеличением в крови концентрации VEGF, которая составила 320,5 нг/л, при этом значения sICAM были равны 544,3 мкг/л и sPECAM — 164,2 мкг/л [14—16].

Для оценки биологического потенциала опухолей при РТМ и РМП в зависимости от степени распространенности заболевания определялось влияние стадии опухолевого процесса на исследуемые ангиогенные факторы (табл. 2).

В группе больных с распространенным опухолевым процессом все исследуемые показатели статистически значимо ($P < 0,05$) отличались от уровня исследуемых факторов у клинически здоровых лиц и у больных злокачественными новообразованиями с нераспространенным опухолевым процессом, что совпадает с результатами других авторов [19, 20].

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что 6 умерших больных РТМ имели распространенный опухолевый процесс Ib—IV стадии. В группе

Таблица 1

Содержание факторов роста и ангиогенеза в зависимости от степени злокачественности опухоли

Исследуемый показатель	Клинически здоровые лица	РМП		РТМ	
		G1	G2—3	G1	G2—3
VEGF, нг/л	91,0±10,1	85,6±15,6	124,4±11,2***	114,5±9,8	153,4±15,5***
sICAM, мкг/л	112,8±19,4	162,7±38,4	255,3±13,5***	188,4±37,0	216,6±42,0
sPECAM, мкг/л	70,3±7,0	123,7±20,0	150,9±4,8	94,6±7,3*	100,2±7,2*

* Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми у клинически здоровых лиц, $P < 0,05$; ** достоверность различий показателей между группами онкологических больных с различной степенью злокачественности, $P < 0,05$.

Таблица 2

Содержание факторов роста и ангиогенеза в крови онкологических больных в зависимости от стадии опухолевого процесса

Исследуемый показатель	Клинически здоровые лица	Группа сравнения	
		нераспространенный опухолевый процесс I—IIa стадии	распространенный опухолевый процесс Ib—IV стадии
VEGF, нг/л	91,0±10,1	78,0±11,4	276,5±7,2***
sICAM, мкг/л	112,8±19,4	123,0±8,5	251,4±26,1***
sPECAM, мкг/л	70,3±7,0	83,0±4,0	143,0±10,8***

* Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми у клинически здоровых лиц, $P < 0,05$; ** достоверность различий показателей между группами онкологических больных, $P < 0,05$.

больных с I стадией умерших не наблюдалось. При этом при Ib стадии опухолевого процесса у этих больных отмечались высокие показатели VEGF и sICAM.

При нераспространенном опухолевом процессе РМП (I стадия) умерло 3 больных, имеющих G2 и G3 степень злокачественности опухоли и высокое содержание VEGF. Остальные больные (20 человек) умерли от распространенности опухолевого процесса (7 больных имели II стадию, 5 — III стадию и 8 — IV стадию).

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что уровень отдельных факторов роста и ангиогенеза (VEGF, sICAM, sPECAM) коррелирует с распространенностью и степенью злокачественности опухоли. Использование этих показателей в комплексе с новыми опухолевыми маркерами, соответствующими определенной локализации онкологического заболевания, способствует повышению эффективности оценки биологического потенциала опухоли [24, 25].

Высокий уровень ангиогенных факторов может быть использован в качестве прогностического фактора для определения агрессивности течения злокачественного заболевания. На основе изученных факторов представляется целесообразным создание прогностической модели, которая будет способствовать предоставлению клиницисту необходимой информации о прогнозе заболевания на дотерапевтическом этапе (когда нет возможности гистологической верификации опухоли), что обеспечит планирование адекватной программы лечения с использованием адьювантных и неоадьювантных воздействий.

Выводы

1. У больных с распространенным опухолевым процессом наблюдается гиперэкспрессия васкулоэндотелиального фактора роста и молекул межклеточной адгезии по сравнению со здоровыми лицами и онкологическими больными с локальным раком ($P < 0,05$).

2. Установлена умеренная положительная корреляционная взаимосвязь концентрации васкулоэндотелиального фактора роста и молекул межклеточной адгезии с промежуточной и высокой степенью злокачественности опухоли ($r = 0,43$, $P < 0,05$).

3. Высокий уровень факторов роста и ангиогенеза может служить дополнительным критерием прогнозирования агрессивности злокачественных новообразований и предиктором плохого прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Делекторская В. В., Перевожиков А. Г., Курилинский П. В. // *Клинич. лаб. диагностика.* — 2004. — № 9. — С. 5.
2. Stefansson I. M., Salvesen H. B., Akslen L. A. // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66, № 3. — P. 3303—3309.
3. Нечушкина В. М., Кузнецов В. В., Лазарева Н. И., Морхов К. Ю. // *Сибирский онкологич. журн.* — 2007. — Прил. № 1. — С. 65—68.
4. Fujimoto J., Aoki I., Toyoki S., et al. // *Ann. Oncol.* — 2002. — Vol. 13, № 10. — P. 1605—1611.
5. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. *Цитокины.* — СПб., 2008.
6. Dalaveris E., Kerenidi T., Katsabeki-Katsafli A., et al. // *Lung Cancer.* — 2009. — Vol. 64, № 2. — P. 219—225.

7. Witsch E., Sela M., Yarden Y. // *Physiol.* — 2010. — Vol. 25, № 2. — P. 85—101.
8. Vecchiarelli-Federico L. M., Cervi D., Haeri M., et al. // *Cancer Res.* — 2010. — Vol. 70, № 3. — P. 863—867.
9. Landt S., Thomas A., Fueger A., et al. // *ASCO Meeting Abstr.* — 2006. — Vol. 24, № 1. — P. 5016.
10. Kamat A. A., Merritt W. M., Coffey D. // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13. — P. 7487—7495.
11. Kimura H., Kato H., Tanaka N., et al. // *Anticancer Res.* — 2008. — Vol. 28, № 1. — P. 165—169.
12. Orer G. // *Urol. Int.* — 2003. — Vol. 70, № 3. — P. 167—171.
13. Kamezaki S., Kurozawa Y., Iwai N., et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 41, № 15. — P. 2355—2359.
14. Coskun I. // *Intern. Immunopharmacol.* — 2006. — Vol. 6, № 4. — P. 672—677.
15. Dowlati A., Gray R., Sandler A. B., et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14, № 5. — P. 1407—1412.
16. Dymicka-Piekarska V., Kemona H. // *Thromb. Res.* — 2009. — Vol. 124, № 1. — P. 80—83.
17. Kim H. K. // *Eur. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 39, № 2. — P. 184—191.
18. Mazurek A., Kuc P. // *Ginek. Pol.* — 2005. — T. 76, № 10. — S. 838—845.
19. Roskoski R. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2007. — Vol. 62, № 3. — P. 179 — 213.
20. Kim B. S., Choi C. W., Kim S. J. // *ASH Ann. Meeting Abstr.* — 2008. — Vol. 112, № 11. — P. 5467.
21. Hanrahan E. O., Ryan A. J., Mann H., et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15, № 5. — P. 3600—3609.
22. Эммануэль В. Л., Эммануэль Ю. В., Генкина А. А., Карпищенко А. И. и др. // *Клин. лаб. диагностика.* — 2002. — № 9. — С. 8.
23. Халафян А. А. *Статистический анализ данных: Учебник.* — М., 2008.
24. Volgger B., Aspisirengil C., Genser-Krimbacher E., et al. // *Cancer Lett.* — 2008. — Vol. 262, № 2. — P. 183—189.
25. Усынин Е. А., Юрмазов З. А., Стуканов С. Л. и др. // *Сб. материалов регион. конф. молодых ученых.* — Томск, 2006. — С. 72—73.

Поступила 19.10.10.

VASCULAR GROWTH FACTORS ASSOCIATION WITH NEOPLASM MALIGNANCY GRADE

V. I. Prokhorova, T. P. Tsyru, L. A. Derzhavets, S. V. Lappo, L. M. Shishlo, N. N. Kolyadko

Objective. To determine the association of serum angiogenesis — vasculo-endothelial growth factor (VEGF), intercellular adhesion molecules (sICAM) and platelet endothelial adhesion (sPECAM) — with the malignancy grade and the tumor process spread.

Materials and methods. Blood samples of 30 healthy subjects and of 96 patients with malignant neoplasms including 40 persons with the body of the uterus cancer (BUC) and 56 patients with the urinary bladder cancer (UBC) were studied. In the management the standard schemes of the anti-tumor therapy were used. The angiogenic factors studied were tested before the treatment applying the immune ferment analysis at the automatic analyzer of the open type Alisei Seac (Italy). **Results.** The studies performed have demonstrated that BUC and UBC of the intermediate (G2) and high (G3) grades of malignancy cause the VEGF, sICAM and sPECAM hyperexpression as compared with the similar values in patients having cancer of the low grade (G1) malignancy ($p < 0.05$). All the values in the group of patients having extended tumor processes (stage Ib — IV) differed significantly ($p < 0.05$) from those values in the patients the tumor process being not extended (stage I — Ia). The tumor metastasis formation and relapsing were accompanied by the blood VEGF level increase up to 333.3 ng/l, the sICAM one — up to 680.6 µg/l and the sPECAM content — up to 217.5 µg/l.

Conclusion. A moderate positive correlation association was determined between the VEGF, sICAM and sPECAM blood concentrations in oncologic patients with the malignancy grade (G2, G3) and the tumor process spread ($r = 0.43$; $p < 0.05$). Those values being high may serve an additional criterion for predicting aggressiveness of malignant neoplasms and bad prognosis prognosis. **Key words:** malignant neoplasms, angiogenic growth factors — VEGF, sICAM, sPECAM, tumor progress predictors.

И. В. ПАРФЕНЧИК, В. М. ЦЫРКУНОВ

ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Гродненский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучить частоту и характер нефротоксических проявлений у детей с острыми кишечными инфекциями и установить роль восстановленного глутатиона в качестве критерия прогноза неблагоприятного воздействия эндотоксинов возбудителей на почечную паренхиму.

Материал и методы. Обследовано 83 ребенка с острыми кишечными инфекциями. Контрольную группу составили 12 детей с острыми респираторными инфекциями без проявлений гастроинтестинального синдрома.

Результаты. У 53% детей выявлены проявления нефротоксического синдрома различной степени тяжести.

Заключение. Установлена взаимосвязь между уровнем восстановленного глутатиона и степенью проявлений нефротоксичности.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, дети, эндотоксины, нефропатия, восстановленный глутатион.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая по массовости и экономическому ущербу только острым респираторным вирусным инфекциям и гриппу [1]. Несмотря на преимущественный энтеротропизм возбудителей ОКИ, их эндотоксины обладают нефротоксичностью. Среди больных детей с ОКИ, госпитализированных в реанимационные отделения, острая почечная недостаточность (ОПН) выявляется у 11% [2]. При ротавирусной инфекции в острый период болезни часто развивается функциональная ОПН [3]. При сальмонеллезе нарушения обусловлены гиповолемией и снижением объема циркулирующей крови, что приводит к ишемии коркового слоя почки и снижению скорости клубочковой фильтрации. Ишемическое поражение часто усугубляется одновременным токсическим повреждением, вызванным эндотоксинами [4, 5]. В эксперименте доказано, что уже через 3 ч после введения кроликам сальмонеллезного эндотоксина отмечалось нарушение деятельности почек по типу клубочко-фильтрационной недостаточности. Через 24 ч отмечены резкое полнокровие капилляров клубочков, сладжированные эритроциты, полиморфно-ядерные эритроциты и фибрин в их просвете, расширение мезангия и перитубулярных капилляров, набухание нефроцитов канальцев и вакуолизация цитоплазмы. В части нефроцитов проксимальных канальцев отмечена очаговая деструкция микроворсинок, в других отделах нефрона — гидрорическая дистрофия [6].

В настоящее время существует большое количество данных об активации процессов свободнорадикального окисления липидов у больных с ОКИ. В норме клетки защищены от оксидантного повреждения внутриклеточной защитой (глутатионпероксидаза, катала-

за, супероксиддисмутаза) и внеклеточными утилизаторами свободных радикалов (витамин Е, трансферрин, церулоплазмин) [7—10]. Ранее установлено, что кролики с генетически повышенным уровнем восстановленного глутатиона (ГSH) были устойчивы к развитию нефротоксичности гентамицина [11—13].

В связи с этим выдвинута идея о наличии индивидуальной предрасположенности к нефротоксическому действию эндотоксинов возбудителей ОКИ.

Цель исследования — изучить частоту и характер нефротоксических проявлений при ОКИ у детей и установить роль восстановленного глутатиона (ГSH) в качестве прогностического критерия развития нефротоксического синдрома при ОКИ.

Материал и методы

Под наблюдением находились 83 ребенка, поступивших в отделение детских кишечных инфекций Гродненской областной инфекционной клинической больницы. Для постановки диагноза «ОКИ» использовали клинические, эпидемиологические, бактериологические и серологические исследования. У всех больных при поступлении в стационар до назначения антибактериальной терапии проводили забор крови для гематологических, биохимических и специальных исследований: определение восстановленного глутатиона (ГSH), показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), а также УЗИ почек. По данным различных авторов, содержание мочевины у новорожденных составляет 1,4 (2,5) — 4,3 (4,5) ммоль/л, от 1 мес до года — 3,3—5,6 ммоль/л, от 1 года до 14 лет — 4,3—6,8 ммоль/л. Концентрация креатинина в крови у детей от 1 года до 3 лет составляет до 28 мкмоль/л, 3—7 лет — до 37 мкмоль/л, старше 7 лет — до 46 (по данным некоторых авторов — до 60) мкмоль/л [14—16].

В основе метода определения содержания ГSH лежит реакция взаимодействия SH-группы глутатиона с ДТНБ (реактив Элмана) с образованием 2-нитро-5-меркаптобензойной кислоты. К 0,5 мл цельной венозной крови добавляли 0,25 мл 20% ТХУ+5 ммоль ЭДТА, перемешивали, выдерживали 10 мин во льду, затем центрифугировали 3 мин при 1000 об./мин. К 100 мкл центрифугата добавляли 3 мл трис-буфера pH 8,8 и 50 мкл 10 ммоль ДТНБ и через 5 мин спектрофотометрировали на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 412 нм с контрольной пробой, не содержащей крови. Расчет проводили в мкмоль/г гемоглобина с учетом разведения реагентов [17].

Наличие нефротоксического синдрома оценивали по следующим клинико-лабораторным показателям: в крови — по содержанию мочевины, креатинина и ГSH, в моче — по содержанию эритроцитов, белка и цилиндров. Результаты УЗИ мочевыделительной системы оценивались специалистом по изменениям основных параметров, соответствующих стандартам УЗИ с учетом возраста детей.

Контрольную группу составили 12 детей с острыми респираторными инфекциями без проявлений гастроинтестинального синдрома, каких-либо указаний на патологию почек ранее и с отсутствием патологических изменений со стороны гемограммы, мочи, биохимических показателей и УЗИ мочевыделительной системы.

Статистическую обработку данных проводили на основе общепринятых критериев с использованием программы STATISTICA 6.0 (параметрические и непараметрические методы).

Результаты и обсуждение

Обследуемых детей с ОКИ по полу и возрасту распределяли следующим образом: мужской пол — 55,4%, женский — 44,6%; в возрасте до 1 года — 29,9%, от 1 года до 3 лет — 36,8%, от 3 до 6 лет — 23%, старше 6 лет — 10,3%. Таким образом, более половины детей с ОКИ (66,7%) были в возрасте до 3 лет. В разгар болезни у большинства детей (95,4%) состояние расценено как среднетяжелое. Тяжелое состояние на момент госпитализации отмечено у 4 пациентов, что составило 4,8% (у всех впоследствии бактериологически подтвержден сальмонеллез). В целом группу ОКИ составили дети: с сальмонеллезом — 39,8%, с ротавирусной инфекцией — 30,1%, с острой диареей неуточненной этиологии — 26,5%, с дизентерией — 1,2%, с кишечным иерсиниозом — 1,2%, с ОКИ, обусловленными условно-патогенной флорой, — 1,2%. Следует отметить, что у большинства детей с ОКИ неуточненной этиологии клинические симптомы болезни соответствовали проявлениям сальмонеллеза. Распределение больных по синдромальным проявлениям ОКИ было следующим: гастроэнтерит — 42,2%, гастроэнтероколит — 12,1%, энтерит — 9,6%, энтероколит — 10,8%, гемоколит — 25,3%. У 3 из 7 детей с тяжелыми осложнениями со стороны почек был гемоколит (≈43%).

По степени проявлений нефротоксического синдрома больные с ОКИ были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=39) — отсутствие клинико-лабораторных признаков нефротоксического синдрома; 2-я группа (n=37) — транзиторные проявления нефротоксического синдрома: кратковременные, в течение одних суток, патологические изменения в анализах крови и/или мочи; 3-я группа (n=7) — тяжелые проявления нефротоксического синдрома: наличие ОПН, тубулоинтерстициального нефрита, гемолитико-уремического синдрома и др. (табл. 1).

Отсутствие нефротоксического синдрома было отмечено почти у половины больных (47%), в то же время его проявления выявлены у большинства: транзиторные — у 44,6%, тяжелые — у 8,4%. Подтверждающими данными были исследуемые лабораторные показатели. Установлено, что у больных 3-й группы отмечены наиболее высокие уровни мочевины и креатинина и самый низкий уровень ГSH. В этой группе у 5 из 7 (71,4%) детей выявлен сальмонеллез, а у 2 детей отмечен острый энтероколит (с гемоколитом) неуточненной этиологии, что не исключало бактериальной этиологии ОКИ. Данные табл. 1 свидетельствуют, что различий в показателях ДК и МДА у больных с ОКИ и контрольной группы не было. Результаты исследования частоты и характера нефротоксических проявлений по результатам анализа мочи представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что наиболее выраженные изменения были в анализах мочи у детей в группе с тяжелыми проявлениями нефротоксического синдрома.

Представляло интерес оценить проявления нефротоксического синдрома с учетом вирусной и бактериальной этиологии ОКИ. Для чистоты исследования в группу ОКИ бактериальной этиологии включены только 33 ребенка с диагнозом «сальмонеллез». В группу

Таблица 1

Показатели крови у детей с ОКИ в зависимости от тяжести нефротоксического синдрома

Группа	Мочевина, ммоль/л Me [25; 75]	Креатинин, мкмоль/л Me [25; 75]	ДК, ед./мл	МДА, мкмоль/л	ГSH, мкмоль/гHb
1-я	4,8 [4,2; 6,1]	58,8 [49,4; 68,4]	1,208±0,377	3,247±0,721	0,067±0,003
2-я	7,8 [7,4; 8,3]	83,0 [68,0; 88,7]	1,246±0,208	2,586±0,181	0,039±0,002*
3-я	8,4* [5,3; 10,7]	102,5* [79,9; 112,0]	1,085±0,495	2,310±0,548	0,038±0,005*
Контрольная	4,25 [4,05; 4,65]	55,35 [52,4; 62,9]	1,73±0,717	2,713±0,366	0,103±0,008

* Здесь и в табл. 2—5 достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе, P<0,05.

Таблица 2

Показатели анализа мочи у детей с ОКИ в зависимости от тяжести нефротоксического синдрома

Группа	Количество эритроцитов в поле зрения Me [25; 75]	Белок в моче, г/л Me [25; 75]	Количество цилиндров в поле зрения Me [25; 75]
1-я	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
2-я	0 [0; 0]	0 [0; 0,02]	0 [0; 0]
3-я	20 [8; 50]*	0,35 [0,024; 0,65]*	2,0 [1; 10]*
Контрольная	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]

вирусных ОКИ вошли 25 детей только с ротавирусной инфекцией. Все дети в этих группах также были разделены на категории в зависимости от степени выраженности нефротоксического синдрома: 1-я категория (1К) — отсутствие проявлений нефротоксического синдрома; 2К — транзиторные проявления нефротоксического синдрома (кратковременные, в течение одних суток, патологические изменения в анализах крови и/или мочи); 3К — тяжелые проявления нефротоксического синдрома (наличие ОПН и др.). Показатели крови у больных сальмонеллезом представлены в табл. 3.

Тяжелый нефротоксический синдром у больных сальмонеллезом встречается в 2 раза чаще, чем в группе детей с ОКИ в целом. Об этом же свидетельствовало самое высокое содержание мочевины и креатинина, выявленное в плазме детей с сальмонеллезом при наличии тяжелых проявлений нефротоксического синдрома.

В этой же группе отмечено самое низкое содержание ГШН в крови ($P < 0,05$) при сравнении с контрольной группой. Различия показателей ДК и МДА у больных сальмонеллезом и контрольной группой были не достоверны.

Таким образом, показатели ДК и МДА у детей с ОКИ оказались недостаточно информативными, несмотря на наличие тяжелых проявлений нефротоксического синдрома. С другой стороны, показатель

ГШН проявил себя как высокоинформативный арбитражный тест, позволяющий не только диагностировать нефротоксический синдром, но и оценить его тяжесть.

Из табл. 4 следует, что наиболее выраженные изменения в анализах мочи были у детей с сальмонеллезом в группе 3К с тяжелыми проявлениями нефротоксического синдрома ($P < 0,05$) при сравнении с контрольной группой, что соответствовало изменениям анализа мочи у больных с ОКИ в целом.

Как показали исследования, в группе детей с ротавирусной инфекцией не было зафиксировано тяжелых осложнений со стороны почек, преобладали транзиторные (68%) изменения (в течение одних суток нахождения в стационаре), которые быстро купировались на фоне проводимой регидратационной терапии (табл. 5).

Уровень ГШН у детей с транзиторными проявлениями нефротоксического синдрома был более низкий, чем в контрольной группе ($P < 0,05$). Различия показателей ДК и МДА у больных с ротавирусной инфекцией и контрольной группой были не достоверны. В табл. 6 представлены результаты исследования нефротоксических проявлений у больных с ротавирусной инфекцией по данным анализа мочи.

Показано, что различий при сравнении показателей мочи у больных с ротавирусной инфекцией и контрольной группой не отмечено.

Таблица 3

Показатели крови у детей с сальмонеллезом в зависимости от тяжести нефротоксического синдрома

Категория	Мочевина, ммоль/л Me [25; 75]	Креатинин, мкмоль/л Me [25; 75]	ДК, ед./мл	МДА, мкмоль/л	ГШН, мкмоль/гHb
1К (n=20, или 60,6%)	4,3 [4,2; 4,6]	55,8 [49,4; 58,0]	1,55±1,02	4,49±1,52	0,07±0,005
2К (n=8, или 24,2%)	7,75 [7,4; 8,3]	88,05 [78,0; 89,1]	1,29±0,29	2,47±0,25	0,039±0,003*
3К (n=5, или 15,2%)	9,6* [5,3; 10,7]	108,0* [79,9; 112,0]	0,65±0,33	2,09±0,72	0,034±0,008*

Таблица 4

Показатели анализа мочи у детей с сальмонеллезом в зависимости от тяжести нефротоксического синдрома

Категория	Количество эритроцитов в поле зрения Me [25; 75]	Белок в моче, г/л Me [25; 75]	Количество цилиндров в поле зрения Me [25; 75]
1К (n=20, или 60,6%)	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
2К (n=8, или 24,2%)	0 [0; 0]	0,01 [0; 0,03]	0 [0; 0]
3К (n=5, или 15,2%)	20 [12; 20]*	0,29 [0,024; 0,35]*	2,0 [1; 2]*

Таблица 5

Показатели крови у детей с ротавирусной инфекцией в зависимости от тяжести нефротоксического синдрома

Категория	Мочевина, ммоль/л Me [25; 75]	Креатинин, мкмоль/л Me [25; 75]	ДК, ед./мл	МДА, мкмоль/л	ГШН, мкмоль/гHb
1К (n=8, или 32%)	6,05 [5,0; 6,5]	66,2 [54,8; 70,0]	1,05±0,29	2,11±0,27	0,07±0,006
2К (n=17, или 68%)	7,6* [7,1; 7,8]	73,3 [62,7; 83,0]	1,07±0,23	2,7±0,26	0,042±0,002*

Таблица 6

Показатели анализа мочи у детей с ротавирусной инфекцией в зависимости от тяжести нефротоксического синдрома

Категория	Количество эритроцитов в поле зрения Ме [25; 75]	Белок в моче, г/л Ме [25; 75]	Количество цилиндров в поле зрения Ме [25; 75]
1К (n=8, или 32%)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
2К (n=17, или 68%)	0 (0; 0)	0 (0; 0,02)	0 (0; 0)

Выводы

1. В острой фазе ОКИ вирусной (ротавирусной) этиологии у 68% детей отмечен нефротоксический синдром транзиторного течения, купирующийся на фоне регидратационной (дезинтоксикационной) терапии в течение суток.

2. В острой фазе ОКИ в 8,4% случаев, а при сальмонеллезе у 15,2% детей отмечен тяжелый нефротоксический синдром, что может свидетельствовать об участии в его развитии бактериальных эндотоксинов.

3. Показатель ГSH может быть использован для диагностики и оценки тяжести нефротоксического синдрома при ОКИ у детей.

4. Показатели ДК и МДА не обладают достаточной информативностью для диагностики и оценки тяжести нефротоксического синдрома при ОКИ у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Милютин Л. Н., Гурьева О. В., Рожнова С. Ш. и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни.*— 2008.— № 2.— С. 44—47.
2. Воротынцева Н. В. // *Эпидемиология и инфекционные болезни.*— 2003.— № 6.— С. 39—42.
3. Дроздов С. Г., Покровский В. И., Шекоян Л. А. и др. *Ротавирусный гастроэнтерит.*— М., 1982.
4. Иванов А. И. *Острые кишечные инфекции.*— Л., 1982.
5. Покровский В. И., Килессо В. А., Ющук Н. Д. и др. *Сальмонеллез.*— Ташкент, 1989.
6. Пак С. Г., Турьянов М. Х., Пальцев М. А. *Сальмонеллез.*— М., 1998.
7. Пискун Д. В., Семенов В. М., Солодков А. П. и др. // *Международный конгресс по инфекционным болезням.*— Витебск, 2008.— С. 108—109.
8. Нагоев Б. С., Маржохова М. Ю. // *Эпидемиология и инфекционные болезни.*— 2004.— № 1.— С. 39—41.

9. Зверев Д. В., Теблосова Л. Г. // *Нефрология и диализ.*— 2000.— Т. 2, № 4.— С. 317—321.

10. Жаворонок Т. В., Носарева О. Л., Помогаева А. П. и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни.*— 2006.— № 2.— С. 28—31.

11. Бушма К. М., Кизюкевич Л. С., Бушма М. И. и др. *Способ прогнозирования индивидуальной предрасположенности к нефротоксичности гентамицина / Патент № 7722 Республика Беларусь. Афіцыйны бюл. // Нац. цэнтр інтэлектуальнай уласнасці.*— 2006.— № 1, Ч. 1.— С. 39.

12. Бушма К. М. // *Эксперим. и клинич. фармакология.*— 2006.— Т. 69, № 1.— С. 33—37.

13. Bushma K. M., Kizukevich L. S., Bushma M. I., et al. // *Intl. Congr. Med. Students and Young Doctors: Abstr. — Poznan, 2002. — P. 14.*

14. Курек В. В., Кулагин А. Е., Фурманчук Д. А. *Анестезия и интенсивная терапия у детей.*— Минск, 2007.

15. Усов И. Н. *Здоровый ребенок.*— Минск, 1994.

16. Чичко М. В., Астапов А. А., Волкова О. Н. *Практические навыки педиатра.*— М., 2005.

17. Sedlak J., Lindsay R. H. // *Anal. Biochem.*— 1968.— Vol. 25, № 1.— P. 192—205.

Поступила 01.07.10.

INFECTIONS AND TOXIC NEPHROPATHY IN CHILDREN IN CASE OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

I. V. Parfenchik, V. M. Tsyrukunov

Objective. To study the nephrotoxic manifestations frequency and character in children with acute intestinal infections and to determine the restored glutathione role as a criterion for predicting an unfavorable effect caused by pathogenic agent endotoxins on the renal parenchyma.

Materials and methods. Eighty three children with acute intestinal infections were examined. The control group was formed of 12 children with acute respiratory infections lacking gastrointestinal syndrome.

Results. The nephrotoxic syndrome manifestations of various severity were observed in 53% of children.

Conclusion. An association between the restored glutathione levels and the nephrotoxicity manifestations severity was identified.

Key words: acute intestine infections, children, endotoxins, nephrotoxic syndrome, restored glutathione.

ХИРУРГИЧЕСКИЙ ШОВНЫЙ МАТЕРИАЛ



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.

Показан к широкому применению для аппроксимации мягких тканей:

- Стоматология
- Кожные и подкожные швы
- Пластическая хирургия
- Офтальмология
- Желудочно-кишечная хирургия
- Урология
- Сосудистая хирургия



Полиглактин 910 представляет собой синтетический рассасывающийся, стерильный хирургический шовный материал, состоящий из сополимеров следующего состава: 90% гликолида и 10% L-лактида. Полиглактин 910 покрыт оболочкой для того, чтобы получить более мягкий синтетический рассасывающийся шовный материал, который бы легко проходил сквозь ткань.

Показан к широкому применению для аппроксимации мягких тканей:

- Абдоминальная хирургия
- Торакальная хирургия
- Урология и гинекология
- Ортопедия
- Пластическая хирургия и пр.



Полиэстр представляет собой нерассасывающийся, стерильный хирургический шовный материал, произведенный из Поли(этилентерефталат). Покрытый материал Полиэстр предусмотрен для легкого прохождения сплетенных волокон сквозь ткань, что обеспечивает больше удобств при использовании данного материала и вызывает более слабую воспалительную реакцию в тканях.

Показан к широкому применению для аппроксимации и лигирования мягких тканей:

- Швы мышц
- Фасция кожи
- Подкожная клетчатка
- Слизистые оболочки
- Сердечно-сосудистая и грудная хирургия
- Пластическая и косметологическая хирургия
- Ортопедия и пр.



Нейлон представляет собой нерассасывающийся, стерильный хирургический шовный материал, произведенный из длинноцепочечных полимеров Нейлон 6 и Нейлон 6,6. Доступны окрашенные или в черный, или в синий цвет шовные материалы. Шовные материалы DemeTECH Нейлон предназначены для проведения общей аппроксимации тканей и/или наложения лигатуры, включая использование в сердечно-сосудистой, офтальмологической хирургии и неврологии.

Показан к широкому применению для аппроксимации мягких тканей:

- Общая хирургия
- Микрохирургия
- Сердечно-сосудистая хирургия
- Нейрохирургия
- Офтальмология



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

Показан к широкому применению для аппроксимации мягких тканей и наложения лигатур:

- Офтальмология
- Сердечно-сосудистые операции (в том числе у детей)
- Операции на нервных тканях
- Желудочно-кишечная хирургия
- Ушивание кожи



Полипропилен представляет собой нерассасывающийся, стерильный хирургический шовный материал, произведенный из синтетического линейного полиолефина. Материал DemeTECH Полипропилен – высокопластичный материал. Обладает 30% линейным растяжением. Полипропилен был успешно использован для ушивания зараженных или предварительно инфицированных ран.

Показан к широкому применению для аппроксимации мягких тканей:

- Протезирование сосудов, других органов и тканей
- Имплантация сердечного клапана
- Швы апоневрозов, кожи, сухожилий, желчных протоков, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта
- Пластическая и косметологическая хирургия.

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.

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.

**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



Е. Б. КОМАР, А. Р. РОМБАЛЬСКАЯ

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МИОКАРДА ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА

Белорусский государственный университет физической культуры

Цель исследования. Определить толщину миокарда желудочков сердца человека в норме.

Материал и методы. Морфометрическим методом исследовано 80 препаратов сердец взрослых людей обоего пола в возрасте от 31 до 84 лет, умерших от заболеваний, не связанных с поражением сердца.

Результаты. Определена толщина миокарда желудочков сердца в зависимости от пола и возраста, а также толщина передней стенки правого и левого желудочка, что не было достаточно освещено в литературе.

Заключение. Результаты исследования показали, что пол не оказывает существенного влияния на толщину миокарда желудочков сердца человека. С возрастом наблюдается уменьшение толщины миокарда всех стенок желудочков сердца.

Ключевые слова: желудочки сердца, миокард, морфометрия.

Для выявления изменений, происходящих в сердце спортсмена под влиянием физических нагрузок, а также для установления границ индивидуальной адаптации к ним большое значение имеет знание нормативных параметров сердца и его структур.

Необходимость наличия критериев нормальных количественных характеристик толщины стенок сердца человека обусловлена тем, что они важны для оценки степени гипертрофии миокарда, вызванной физическими нагрузками различной направленности. Кроме того, морфометрические параметры миокарда желудочков сердца значимы для понимания изменений, происходящих в сердце спортсмена. Известно, что гипертрофия миокарда, являющаяся признаком «физиологического спортивного сердца», касается в равной степени как правого, так и левого желудочка. Особенно выражена гипертрофия обоих желудочков сердца при занятиях циклическими видами спорта, к которым относится легкая атлетика. Тренировки любой интенсивности вызывают определенные сдвиги морфометрических показателей, что позволяет судить об особенностях функционирования сердца при адаптации спортсменов к физическим нагрузкам. Большую роль в повышении потенциальных возможностей системы кровообращения играют именно морфологические изменения, связанные с гипертрофией желудочков сердца.

Благодаря интенсивным исследованиям, проведенным с целью определения толщины миокарда сердца, в литературе приведены многочисленные данные по этому вопросу [1—9]. Среди большого

количества исследований, посвященных данной проблеме, наиболее информативными являются работы Л. А. Бокерия и соавт. [1].

На размеры сердца и его структур влияют генетические и конституциональные факторы, географическая зона, условия жизни, труда, питания, физическая активность.

Г. С. Кирьякулов и соавт., Г. А. Спирина установили, что вариабельность размеров сердца обусловлена индивидуальной изменчивостью параметров составляющих его структурных элементов [8, 10].

При изучении влияния физической тренировки на морфометрические показатели сердца у спортсменов необходимы знания существующих в нормальном сердце количественных соотношений анатомических структур. Роль спортивных нагрузок для организма человека двояка: с одной стороны — это полезные для здоровья физиологические изменения, с другой — причина формирования специфической сердечно-сосудистой патологии, которая в последние годы нередко приводит к гибели молодых спортсменов. Во время интенсивного тренировочного процесса в ответ на перегрузки изменяется структура сердца, что приводит к развитию ремоделирования миокарда.

Знание нормативных параметров анатомических структур сердца человека и их соотношений важно для определения морфологических изменений сердца спортсменов, которые происходят под действием физических нагрузок. Большую значимость такие сведения имеют при отборе к занятиям спортом и дозировании физических нагрузок. Кроме того, основываясь на знании нормативных параметров сердца, представляется возможным изучить те отрицательные изменения состояния сердечно-сосудистой системы, которые возникают при нерациональном использовании физических упражнений. Необходимость учитывать нормативные параметры сердца при эхокардиографическом обследовании спортсменов не подлежит сомнению.

Морфометрическими показателями, которые характеризуют изменение состояния стенок сердца под влиянием физических нагрузок, являются толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка, а также передней стенки правого желудочка. Эти параметры могут быть непосредственно измерены при эхокардиографии. Именно неинвазивный эхокардиографический метод позволяет с высокой степенью точности определять особенности структуры сердца и считается наиболее приемлемой методикой для диагностики гипертрофии миокарда сердца и получения объективной информации о степени его гипертрофии у спортсменов, занимающихся различными видами легкой атлетики.

Задачей исследования явилось определение толщины миокарда желудочков сердца человека в нор-

ме с целью использования полученных данных для оценки изменений его толщины у спортсменов-легкоатлетов в зависимости от направленности тренировочного процесса (силовая, скоростно-силовая, на выносливость).

Материал и методы

Морфометрическое исследование стенок желудочков сердца проведено на 80 препаратах сердец взрослых людей обоего пола в возрасте от 31 до 84 лет, умерших от заболеваний, не связанных с поражением сердца. Естественно, все другие заболевания могут влиять на состояние миокарда.

Препараты получены из Городского патологоанатомического бюро Минска в соответствии с Законом Республики Беларусь № 55-3 от 12.11.2001 г. «О погребении и похоронном деле».

Для анатомического исследования забор сердец умерших людей проводили в первые 5 ч после смерти. После предварительной подготовки и фиксации сердец в 5% растворе формалина их вскрывали по направлению к верхушке сердца от основания слева — через легочные вены, левое предсердие, левое атриовентрикулярное отверстие, справа — через верхнюю полую вену, правое предсердие, правое атриовентрикулярное отверстие. Вскрытие проводили по левому и правому краю сердца соответственно, чтобы не повредить внутрижелудочковые образования.

При анатомическом осмотре препаратов признаков макроскопических изменений миокарда не выявлено. Толщину миокарда желудочков сердца измеряли прямым методом при помощи штангенциркуля и линейки, а также под микроскопом МБС-1 с использованием показателей шкалы барабана и линейки окуляр-микрометра.

При подготовке препаратов эпикардиальный жир удаляли и, следовательно, он не оказывал влияния на измеряемые величины.

Препараты сердец были разделены по половому признаку: мужчины — 54 препарата, женщины — 26. Для проведения сравнительного анализа полученных показателей сформированы 3 группы препаратов согласно возрасту: 1-я группа — 31—50 лет ($n=24$), 2-я — 51—69 лет ($n=28$), 3-я группа — 71—84 года ($n=28$).

Толщина стенок желудочков сердца человека в норме индивидуально варьирует. Кроме того, она неодинакова на протяжении от предсердно-желудочковых отверстий до верхушки.

Толщину передней и задней стенки правого желудочка (ПЖ) сердца определяли в средней их трети (рис. 1); толщину передней и задней стенки левого желудочка (ЛЖ) измеряли на середине расстояния между предсердно-желудочковым отверстием и верхушкой сердца (рис. 2); толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) оценивали в среднем отделе (рис. 3).

Немаловажное значение имеет методика измерения толщины миокарда. При проведении настоящего



Рис. 1. Место измерения толщины правого желудочка сердца человека: 1 — передняя стенка; 2 — задняя стенка

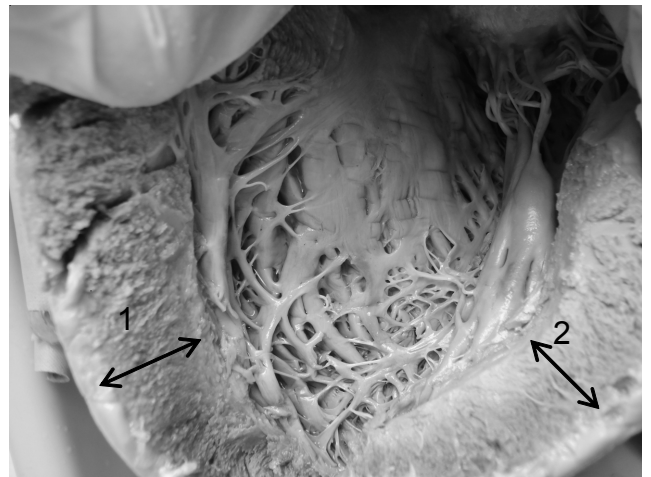


Рис. 2. Место измерения толщины левого желудочка сердца человека: 1 — передняя стенка; 2 — задняя стенка



Рис. 3. Место измерения толщины межжелудочковой перегородки сердца человека

исследования опирались на величины нормативных значений авторов, измерявших толщину миокарда желудочков сердца без учета мясистых трабекул и папиллярных мышц [4—7]. В качестве нормативной базы использовали данные только тех авторов, которые измеряли толщину стенок желудочков сердца на уровне средней их трети [2, 4—7]. Е. Л. Трисветова и О. А. Юдина также рекомендуют проводить измерение толщины стенок желудочков на уровне средней трети [11].

Для статистической обработки полученных данных использованы ресурсы статистических пакетов «Microsoft Excel 2003» и STATISTICA 6.0 for Windows. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента. Из числовых характеристик рассчитывали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение выборки (σ).

Результаты и обсуждение

В изученной научной литературе не приводятся значения толщины передней стенки левого и правого желудочка сердца. В настоящем исследовании указаны значения толщины миокарда в среднем отделе как передней, так и задней стенки обоих желудочков.

В результате математического анализа данных получены следующие значения толщины миокарда желудочков сердца: передняя стенка ПЖ находится в диапазоне от 2 до 6 мм; задняя стенка ПЖ — 2—5 мм; передняя и задняя стенки ЛЖ — 10—15 мм; толщина МЖП составляет 8—19 мм (табл. 1).

Таблица 1

Толщина стенок желудочков сердца (мм)

ПЖ		ЛЖ		МЖП
передняя стенка	задняя стенка	передняя стенка	задняя стенка	
4,19±0,94	3,20±0,96	11,71±1,21	11,38±1,31	14,93±2,10

Полученные данные свидетельствуют о большей толщине передней стенки, чем задней, как в правом, так и в левом желудочке. Вероятно, это связано с тем, что передняя створка митрального клапана по размерам несколько больше задней и ее свободные края фиксируются сухожильными нитями к передней сосочковой мышце, которая начинается от передней стенки ЛЖ. От передней стенки ПЖ отходит большая сосочковая мышца, сухожильные нити которой прикрепляются к задней и передней створкам трикуспидального клапана. Также на задней стенке ПЖ расположены трабекулы меньших размеров.

Вариабельность значений толщины стенок желудочков сердца (особенно МЖП) зависит, возможно, от типа телосложения. Кроме того, существует высоко достоверная связь между индексом массы тела, полостными размерами камер сердца и толщиной стенок желудочков.

В литературе указано, что в норме у взрослых толщина стенки ЛЖ составляет 1,0—1,2 см и измеряется

на уровне средней трети тупого края сердца без эпикарда и трабекулярных мышц. Толщина стенки ПЖ измеряется в средней трети свободной стенки по острому краю сердца также без эпикарда и трабекулярных мышц. В норме толщина стенки ПЖ составляет 0,2—0,3 см. Критерием гипертрофии правого желудочка является толщина свободной стенки 0,5 см и выше [7].

По М. П. Митрофанову и N. Sternby толщина стенок желудочков сердца измеряется в среднем отделе. В средней трети толщина левого желудочка равна 14,35±0,42 мм, правого желудочка — 3,12±0,14 мм [2].

В исследовании G. M. Hutchins и O. A. Anaya приводятся значения толщины стенки левого желудочка 15 (10—20) мм, правого желудочка — 3,9 (2—7) мм [5].

Следовательно, полученные нами значения толщины миокарда желудочков сердца согласуются с данными научной литературы [2—7].

При сравнении препаратов мужских и женских сердец выявлены незначительные различия в значениях толщины стенок желудочков. Толщина передней стенки ПЖ у мужчин составляет 2—6 мм, у женщин — 3—5 мм; толщина задней стенки ПЖ — 2—5 мм у мужчин и женщин; толщина передней стенки ЛЖ у мужчин — 10—14 мм, у женщин — 10—15 мм; толщина задней стенки ЛЖ у мужчин — 10—15 мм, у женщин — 10—14 мм; толщина МЖП у мужчин — 8—19 мм, у женщин — 12—19 мм (табл. 2).

Таблица 2

Толщина миокарда желудочков сердца (мм) в зависимости от пола

Стенка желудочка	Мужчины	Женщины
Передняя стенка ПЖ	4,22±1,00	4,12±0,82
Задняя стенка ПЖ	3,28±1,02	3,04±0,82
Передняя стенка ЛЖ	11,83±1,21	11,46±1,21
Задняя стенка ЛЖ	11,61±1,32	10,88±1,14
МЖП	14,78±2,30	15,23±1,63

Анализ полученных данных показал, что толщина миокарда желудочков сердца у женщин несколько меньше. Это может быть связано с тем, что в норме масса миокарда у мужчин больше, чем у женщин, и составляет 1/215 от массы тела у мужчин и 1/250 от массы тела у женщин.

Некоторые авторы указывают на то, что нормативные значения толщины стенок желудочков сердца не зависят от пола [3, 4, 6, 9]. Они не выявили статистически значимых различий в параметрах толщины стенок желудочков у мужчин и женщин. G. Olivetti и соавт. в своем исследовании указали толщину стенки левого желудочка сердца 13,2±1,3 мм для женщин и 13,6±1,36 мм для мужчин; толщину стенки правого желудочка — 5,04±0,44 мм для женщин и 4,90±0,50 мм для мужчин [4]. L. Reiner и соавт. показали, что толщина стенки ЛЖ у мужчин составляет 12—19 мм, у женщин — 10—18 мм. Толщина стенки ПЖ: 3—7 мм у мужчин и 3—5 мм у женщин. Толщина МЖП: 9—20 мм у мужчин, 11—19 мм у женщин [3].

Таблица 3

Толщина миокарда желудочков сердца (мм) в зависимости от возраста

Группа препаратов сердца	ПЖ		ЛЖ		МЖП
	передняя стенка	задняя стенка	передняя стенка	задняя стенка	
1-я, 31—50 лет	4,46±1,10	3,42±1,02	12,04±1,27	11,63±1,53	15,29±3,07
2-я, 51—69 лет	4,11±0,96	3,18±1,09	11,61±1,34	11,32±1,28	14,96±1,53
3-я, 71—84 года	4,04±0,74	3,04±0,74	11,54±1,00	11,21±1,13	14,57±1,53

Таким образом, полученные результаты измерения толщины стенок желудочков сердца у мужчин и женщин согласуются с данными литературы.

Разделение препаратов сердец на группы согласно возрасту позволило выявить уменьшение показателей толщины всех стенок желудочков сердца с возрастом.

В литературе некоторые авторы указывают на отсутствие возрастных различий в значениях толщины стенок желудочков [6, 9]. Однако результаты проведенных измерений доказывают, что следует учитывать возрастной критерий при анализе вариабельности толщины миокарда желудочков сердца.

Влияние возраста на морфометрические характеристики сердца изучали G. Olivetti и соавт. Авторы пришли к выводу, что процесс старения не оказывает существенного влияния на толщину свободной стенки как левого, так и правого желудочка сердца; толщина стенки желудочков сердца является относительно постоянной величиной до 95 лет [4].

Проведенные исследования показали, что возраст оказывает влияние на толщину миокарда сердца (табл. 3).

В связи с тем, что возраст спортсменов-легкоатлетов, у которых планируется исследовать толщину миокарда желудочков сердца, не превышает 35 лет, наиболее приближенным возрастом для сравнения являются препараты сердец из 1-й группы (31—50 лет). Поэтому при сравнении толщины миокарда желудочков сердца спортсменов и нормальных параметров сердца целесообразно опираться на результаты, полученные для этой группы препаратов.

Статистический анализ полученных в ходе исследования данных показал, что значения толщины стенок сердца согласуются с нормативными параметрами, которые приводятся в научной литературе. В настоящем исследовании показаны изменения толщины миокарда желудочков сердца в зависимости от пола и возраста, а также определена толщина передней стенки обоих желудочков, что не было достаточно освещено в литературе.

В результате проведенного исследования получены значения нормальной толщины миокарда желудочков сердца человека, которые будут положены в основу непосредственной оценки данных толщины стенок желудочков сердца у спортсменов-легкоатлетов методом эхокардиографии. Основываясь на критериях количественных характеристик толщины миокарда желудочков сердца можно будет оценить сте-

пень гипертрофии миокарда, вызванной влиянием физических нагрузок различной направленности.

Выводы

1. Проведенное морфометрическое исследование показало, что пол не оказывает существенного влияния на толщину стенок желудочков сердца. С возрастом толщина миокарда желудочков уменьшается.

2. Результаты исследования подтверждают, что полученные величины толщины миокарда желудочков сердца соответствуют морфометрическим нормам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Махачев О. А., Панова М. С., Филиппкина Т. Ю. // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.— 2006.— Т. 7, № 6.— С. 42—61.
2. Митрофанов М. П., Sternby N. // Кардиология.— 1974.— Т. 14, № 3.— С. 23—29.
3. Reiner L., Mazzoleni A., Rodriguez F. L., Freudenthal R. // A. M. A. Arch. Pathol.— 1959.— Vol. 68.— P. 68—83.
4. Olivetti G., Giordano G., Corradi D., et al. // JACC.— 1995.— Vol. 26, № 4.— P. 1068—1079.
5. Hutchins G. M., Anaya O. A. // John Hopkins Med. J.— 1973.— Vol. 133.— P. 96—106.
6. Kitzman D. W., Scholz D. G., Hagen P. T., et al. // Mayo Clin. Proc.— 1988.— Vol. 63.— P. 137—146.
7. Митрофанова Л. Б., Аминеева Х. К. Макроскопический и органомерический анализ сердца в патологии: Пособие для врачей.— СПб., 1998.— Ч. 1.
8. Спирина Г. А. // Сб. науч. тр. «Естествознание и гуманитаризм».— 2007.— Т. 4, № 2.— С. 56—60.
9. Dadgar S. K., Tyagi S. P., Singh R. P., et al. // Jap. Circ. J.— 1979.— Vol. 43, № 2.— P. 77—82.
10. Кирьякулов Г. С., Яблучанский Н. И., Шляховер В. Е., Рябцева Т. В. Морфометрия сердца в норме.— Киев, 1990.
11. Трусветова Е. Л., Юдина О. А. Анатомия малых anomалий сердца.— Минск, 2006.

Поступила 22.11.10.

MORPHOMETRIC PARAMETERS OF HUMAN HEART VENTRICLE MYOCARDIUM

E. B. Komar, A. R. Rombalskaya

Objective. To determine the human heart ventricle myocardium thickness in the norm.

Materials and methods. Eighty preparations of hearts of adult subjects of both sex aged 31 to 84 years having died of diseases not associated with the heart damage were studied morphometrically.

Results. The human heart ventricle myocardium thickness was determined considering the subject's sex and age. In addition, the right and the left ventricles anterior and posterior walls thickness not presented in the literature well enough was determined.

Conclusion. The results obtained in the study showed that the sex does not effect the human heart ventricle myocardium thickness significantly. However, the heart ventricle walls myocardium thickness was shown to reduce with aging.

Key words: heart ventricles, myocardium, morphometry.



А. В. КОПЫТОВ

СВЯЗЬ АЛЕКСИТИМИЧНОСТИ С АЛКОГОЛЬНЫМИ ПРОБЛЕМАМИ В ПОДРОСТКОВОМ И МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Выявить отношения между алекситимией и алкоголизмом у подростков и молодых людей.

Материал и методы. Обследован 361 мужчина в возрасте от 14 до 25 лет. Основная группа (ОГ) включала 213 пациентов с алкогольными проблемами, контрольная (КГ) — 148 пациентов без алкогольных проблем. Использовали следующие методы: Белорусский индекс тяжести аддикции для клинического применения и обучения («Б-ИТА», версия 2.3—3.01.2001), Торонтская шкала алекситимии; диагностика алкогольной зависимости проводилась в соответствии с критериями МКБ-10, скрининг-теста AUDIT.

Результаты. Установлено, что уровень алекситимии в ОГ составлял 72,94 балла и не отличался от показателей, соответствующих стандартным значениям алекситимического типа личности. В КГ эти показатели значительно ниже — 66,38 балла. У 89,2 % лиц из ОГ имелись признаки алекситимии.

Заключение. Формирование алекситимии у данного контингента происходит под действием средовых влияний, особенностей семейной среды воспитания и типа взаимоотношений в семьях. Установлена корреляция между уровнем алекситимии и тяжестью алкогольных проблем, более существенная — в подгруппе мужчин с алекситимическим типом личности. Выявленные психологические особенности обследуемых лиц и их отношения с алкогольными проблемами следует учитывать при проведении лечебных и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, употребление алкоголя с вредными последствиями, алекситимия, подростки и молодые люди, социальные факторы.

Алкоголизм — большое социальное зло, которое по масштабам и последствиям может сравниться с эпидемией или войной [1]. Актуальность проблемы возрастает в связи с алкоголизацией подростков и молодежи.

У лиц с алкогольной зависимостью (АЗ), по мнению ряда исследователей, одной из проблемных зон является кинестетическая сфера [2—4]. Дефицит в кинестетической сфере затрудняет реализацию гедонистических потребностей через общепринятые паттерны поведения.

В научных исследованиях данная проблема рассматривается с позиций феномена алекситимии, которая не имеет нозологической специфичности, а чаще является почвой для формирования психосоматических и аддиктивных расстройств. Алекситимия (от др.-греч. *lexis* — «дикция, слово», *thumos* — «душа, как место эмоций, чувств и размышлений», буквально «без слов для эмоций») — термин, предложенный для определения состояния дефицита в осознании, выражении или описании эмоций [5].

Алекситимия — комплекс аффективных и когнитивных нарушений, проявляющихся в трудностях осознания и вербализации эмоций, дифференциации эмоциональных переживаний и телесных ощущений, бедности фантазий и сновидений, механистичности и утилитарности мышления.

Алекситимия встречается у 8—10% среди всего населения, у мужчин в 4 раза чаще, чем у женщин [6]. Алекситимия предопределяет риск некоторых соматических и психических расстройств и является не только следствием психологического дистресса [7, 8]. Существует 2 варианта алекситимии: первичная — устойчивая психологическая черта; вторичная — зависимое состояние, связанное с ситуацией стресса. Эти проявления алекситимии иначе называют «чертой» или «состоянием» [9].

Клинические признаки алекситимии: трудности идентификации и различения чувств, телесных ощущений и эмоционального возбуждения; трудности передачи чувств другим людям; ограничение процессов воображения как свидетельство недостатка фантазий; когнитивный стиль, ориентированный на внешние стимулы. Некоторые алекситимичные люди могут казаться противоречащими вышеупомянутым особенностям, потому что они могут испытывать дисфорию или проявлять вспышки крика или гнева [9].

P. Sifneos определяет алекситимию как «заметные трудности при использовании подходящих слов для выражения и описания чувств, а также при различении чувств и телесных ощущений, чрезвычайная узость воображения и рациональный стиль мышления» [10]. Алекситимия отражает проблемы и трудности при определении, выражении и управлении эмоциями [11].

Растущий интерес к исследованиям зависимых форм поведения расширил сферу изучения алекситимии. Существует мнение, что высокий уровень алекситимии имеется в личностной структуре потребителей психоактивных веществ (ПАВ), что является одним из психологических факторов формирования зависимостей, поскольку способствует снижению их адаптивных возможностей [9].

Некоторые авторы предполагают, что алекситимия — это черта личности, наличие которой подразумевает более высокий риск возникновения расстройств, связанных с алкоголем. Другие считают ее временным состоянием, возникающим как следствие употребления алкоголя. Несмотря на то, что существуют эмпирические доказательства обеих точек зрения, данная черта может проявляться у людей, больных алкоголизмом [11].

Исследователи теории зависимостей обращают внимание на то, что важную роль в возникновении алекситимии играют лица из ближайшего окружения, особенно те, кто больше проявляет заботу [12, 13].

Кроме того, с алекситимией тесно связано ассертивное социальное функционирование [14].

У алекситимичных пациентов, как и у больных АЗ, наблюдаются нарушения межличностных коммуникаций. В большинстве немногочисленных исследований отмечена взаимосвязь между различными формами насилия, психическими травмами в детстве и развитием алекситимии, которая в последующем может являться базой для формирования психических расстройств и зависимых форм поведения [15—20].

У лиц с АЗ алекситимичность больше выражена при наличии в личностной структуре интравертированности, а также недостатка теплых отношений с отцом в детстве [4].

L. Handelsman и соавт. установили, что лица подросткового и молодого возраста, злоупотребляющие алкоголем и другими ПАВ, имели значения по уровню алекситимии выше средненормативных [21]. M. G. Naviland и соавт. диагностировали клинически выраженную алекситимию у 42% мужчин и женщин, госпитализированных для стационарного лечения по поводу зависимости [22]. M. Ziolkowski и соавт. обнаружили алекситимию у 48% амбулаторных пациентов мужского пола с АЗ [23].

Среди лиц с АЗ, находившихся на стационарном лечении, выявлено наличие алекситимии у 67,4%, а при повторном исследовании через 15 мес отмечены более высокие значения у имевших рецидив [24].

C. Cleland и соавт. показали при клинической экспертизе, что уровень алекситимии у зависимых от ПАВ пациентов выше, чем у большинства пациентов с невротическими расстройствами [2].

Исследование эффектов влияния детоксикации на показатели алекситимичности у лиц, зависимых от ПАВ, не выявило отличий в показателях ее базового уровня до алкогольного эксцесса и через 4—6 нед после купирования состояния отмены. Это подтверждает, что алекситимичность имеет тенденцию быть устойчивой личностной характеристикой [25].

В исследовании лиц мужского пола с алекситимией и без нее, страдающих АЗ, сосредоточенном в основном на отношениях между алекситимией и абстиненцией, не найдено существенных различий в возрасте начала и продолжительности зависимости и уровне образования [2]. Точно так же при исследовании алекситимии не обнаружено различий в возрасте дебюта зависимости, уровне образования, продолжительности употребления алкоголя и уровнях выраженности зависимости между алекситимичными и неалекситимичными алкоголиками [26]. Эти несогласованности могут быть связаны с потенциальными различиями по критериям исключения. A. Uzun и соавт. исключали людей с коморбидными психическими нарушениями, полинаркоманией, соматическими заболеваниями и психоорганическим синдромом [27]. Неизвестно, сделали ли M. Ziolkowski и соавт. то же самое [23]. С. Evren и соавт. исключали людей с другими формами зависимого поведения и когнитивным

дефицитом, но не сообщали о типе когнитивных нарушений [26]. Другие разногласия между результатами, вероятно, связаны с различными исследовательскими инструментами, использованными для измерения алкогольных проблем и незначительными размерами выборок. A. Uzun и соавт. [27] и С. Evren и соавт. [26] проводили исследования, используя DSM-IV [28] и MAST [29], тогда как M. Ziolkowski и соавт. [23] использовали для диагностики критерии DSM-III-R. В настоящее время есть доказательства предлагаемой связи между алекситимией и АЗ и недостаточной эмпирической поддержкой теоретической гипотезы, предполагающей, что алекситимия — фактор риска в происхождении АЗ [30, 31].

Взаимосвязь между АЗ, сформированной во взрослом возрасте, и алекситимией остается малоизученной. Недостаточно освещены в литературе вопросы о влиянии некоторых социально-демографических характеристик на уровень алекситимичности у пациентов с АЗ. Особый интерес представляет влияние последней на формирование быстроформирующейся АЗ в подростковом и молодом возрасте.

В ходе работы автор статьи попытался проверить версию, что алекситимия связана с употреблением ПАВ, которое является своеобразной защитной реакцией при наличии этой психологической характеристики.

Цель настоящей работы — установить связь алекситимии с АЗ у лиц молодого и подросткового возраста.

Задачи исследования: исследовать уровень алекситимии у лиц с АЗ в подростковом и молодом возрасте, у лиц контрольной группы (КГ); провести сравнительный анализ уровня алекситимии в обеих группах; анализ взаимосвязи алекситимии с АЗ; на основании полученных данных теоретически обосновать предполагаемые методы коррекции.

Материал и методы

В 2009—2010 г. проведено сплошное одномоментное исследование «случай-контроль». Объектом исследования были подростки и молодые люди мужского пола ($n=361$) в возрасте 14—25 лет. Основную группу (ОГ) составили лица с АЗ. Все пациенты данной группы проходили стационарное обследование и лечение в РНПЦ психического здоровья. Обследование проводилось не ранее чем через 10 дней после последнего употребления алкоголя, при отсутствии клинических признаков состояния отмены. С учетом дизайна исследования методом случайной выборки сформирована КГ из лиц мужского пола, сопоставимая с ОГ по социально-демографическим характеристикам. Отличительной особенностью КГ является отсутствие проблем с алкоголем (уровень употребления не соответствует клиническим критериям зависимости или употребления с вредными последствиями). От всех пациентов получено добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: выраженные когнитивные нарушения, тяжелые хронические сома-

тические, психические заболевания, регулярное или эпизодическое употребление (в последние 30 дней до обследования) медицинских препаратов или иных веществ, прямо или опосредованно влияющих на ЦНС.

ОГ составила 213 человек, средний возраст — 21,46±0,39 года, КГ — 148 человек, средний возраст — 20,79±0,36 года. Структура возрастного состава в ОГ была следующей: 87,3% лиц с АЗ в возрасте 18—25 лет и 12,67% — в возрасте 14—18 лет, которые соответствовали диагностическим критериям употребления алкоголя с вредными последствиями. В КГ 12,16% составили лица до 18 лет.

В ОГ имели наследственную отягощенность по АЗ 69,56%, в КГ — 35,81%. В ОГ среди лиц младше 18 лет отягощенную наследственность по АЗ имели 75%. В КГ она была только у 1 человека. В ОГ городскими жителями являлись 60,35%, сельскими — 39,65%. В КГ соответственно 77,7% и 22,3%.

Уровень образования в ОГ и КГ: соответственно среднее — у 52,9% и 51,5%, среднее специальное — у 42,1% и 44,6%, высшее — у 5% и 3,9% ($P<0,05$). Собственные семьи имели 2,9% лиц из ОГ и 2,4% из КГ. В ОГ и КГ имели профессию соответственно 46,9% и 56,5%, не имели — 31,3% и 21,5%, приобретали на момент исследования — 21,9% и 22%.

Клинические и социально-демографические сведения о пациентах были собраны посредством структурированного интервью, Белорусского индекса тяжести аддикции для клинического применения и обучения («Б-ИТА», версия 2.3-3.01.2001) [32]. Диагностику АЗ проводили в соответствии с критериями МКБ-10, скрининг-теста AUDIT на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя. Для исследования уровня алекситимии использовали Торонтскую шкалу алекситимии (адаптированная в Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В. М. Бехтерева) [33]. Теоретическое распределение результатов по шкале возможно от 26 до 130 баллов. Алекситимический тип личности выявлен при 74 баллах и выше, неалекситимический — при 62 и ниже. Баллы от 63 до 73 свидетельствуют о риске алекситимии. Характер типа семейных взаимоотношений определялся путем опроса обследуемых и представлял их субъективное мнение.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS 17.0. С учетом нормального распределения выборки применяли параметрические методы статистики. Статистическая значимость различий при $P<0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенной статистической обработки данных среднегрупповые значения по уровню алекситимичности оказались следующими: ОГ — 72,94 балла, КГ — 66,38 балла ($P<0,05$). В ОГ показатели достоверно выше, чем в КГ. Абсолютные среднегрупповые показатели обследуемых позволя-

ют отнести их к категории лиц с риском алекситимии. Однако среднегрупповой показатель уровня алекситимичности в ОГ достоверно выше аналогичного показателя в КГ и по абсолютному значению близок к нормативному показателю, характерному для алекситимического типа личности. Статистическая обработка данных с применением критерия Стьюдента (t) для одной выборки показала отсутствие достоверных отличий среднегрупповых показателей алекситимичности в ОГ с вышеуказанным нормативным пороговым показателем алекситимического типа, равного 74 баллам ($P>0,05$), в КГ наблюдались достоверные отличия ($P<0,05$). Следовательно, группа лиц, имеющих проблемы с алкоголем, имеет в своей личностной структуре черты алекситимического типа личности.

Кроме анализа среднестатистических показателей алекситимичности, которые не всегда являются определяющими, проведен анализ частоты встречаемости лиц с различной степенью алекситимичности в обеих группах. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1
Распределение исследуемого контингента (%) в зависимости от степени выраженности алекситимичности

Группа	Алекситимический тип (более 74 баллов)	Склонность к алекситимии (от 63 до 73 баллов)	Неалекситимический тип (менее 62 баллов)
ОГ	49,8*	39,4	10,8*
КГ	26,4	40,5	33,1

* Здесь и в табл. 2, 3 достоверность показателей при $P<0,05$.

В ОГ достоверно больше, чем в КГ, лиц с алекситимическим типом личности ($P<0,05$) и достоверно меньше лиц неалекситимического типа ($P<0,05$). В группе подростков и молодых людей, имеющих проблемы с алкоголем в виде употребления с вредными последствиями и зависимости, почти половина (49,8%) имеют клинически выраженные признаки алекситимии и 39,4% — признаки алекситимии, не достигающие клинического уровня, то есть приблизительно у 89,2% лиц из ОГ имеются признаки алекситимии (см. табл. 1). Это свидетельствует о проблеме в сфере чувств и эмоций. Удельный вес таких пациентов в КГ достоверно ниже.

В обеих исследуемых группах отмечены лица с отягощенной наследственностью по АЗ. Для проверки предположения о влиянии алкогольной наследственности на формирование алекситимичности проведен статистический анализ в соответствующих подгруппах. Данные представлены в табл. 2.

В ОГ среднегрупповое значение алекситимичности достоверно выше у лиц без отягощенной алкогольной наследственности ($P<0,05$). Следовательно, алкогольная наследственность не является определяющим фактором в формировании алекситимии у представителей обследованных групп. В КГ таких раз-

Таблица 2

Среднегрупповые значения алекситимичности в зависимости от наследственной отягощенности по АЗ

Группа	Среднегрупповое значение алекситимии, балл	
	лица с наследственной отягощенностью по АЗ	лица без наследственной отягощенности по АЗ
ОГ	71,81*	75,57*
КГ	67,3	65,81

личий не имеется. Поэтому при отсутствии значимого влияния наследственности существенными предикторами формирования алекситимичности у данного контингента, вероятно, являются средовые факторы. Достоверно более высокие среднегрупповые значения в ОГ, как у лиц с отягощенной наследственностью, так и без нее, по сравнению с КГ, позволяют предположить о влиянии специфических условий воспитания в семьях, где есть родители с АЗ. Еще одним косвенным подтверждением этого являются более высокие среднегрупповые показатели у лиц из КГ, имеющих отягощенную наследственность по АЗ и соответственно воспитывающихся в алкогольных семьях. Кроме того, если не брать в расчет алкогольную наследственность, а сравнить среднегрупповые значения алекситимичности в подгруппах без наследственной отягощенности, то в подгруппе из ОГ значения алекситимичности достоверно выше, чем в аналогичной подгруппе из КГ, и максимальны по сравнению со среднегрупповыми значениями во всех остальных подгруппах (см. табл. 2).

Проведен статистический анализ уровней алекситимичности в зависимости от места жительства. В ОГ среднегрупповой уровень алекситимичности лиц, проживающих в городе, — 72,63 балла, достоверно не отличается от показателей сельских жителей — 73,48 балла ($P > 0,05$). Аналогичная ситуация наблюдается в КГ (65,5 балла и 69,11 балла соответственно). Это подтверждает отсутствие влияния места жительства на уровень алекситимичности.

Среди факторов, возможно влияющих на формирование алекситимичности, следует рассматривать особенности воспитания и отношений с родителями. Проведен статистический анализ выраженности показателей алекситимии в обеих группах в зависимости от типа семейных отношений. Данные представлены в табл. 3.

Достоверно более высокие среднегрупповые показатели уровня алекситимичности наблюдаются при

Таблица 3

Среднегрупповые значения алекситимичности (балл) у пациентов исследуемых групп в зависимости от типа семейных взаимоотношений

Группа	Тип семейных взаимоотношений			
	сверх-контроль	дружеские	безразличные	доверительные
ОГ	76,2*	58,3	77,4*	64,1
КГ	70,2	56,7	71,3	63,7

безразличном (77,4 балла) и контролирующем (76,2 балла) типах взаимоотношений ($P < 0,05$). Абсолютные значения двух вышеуказанных параметров превышают 74 балла и позволяют сделать заключение, что данные условия воспитания способствуют формированию алекситимического типа личности.

В ОГ установлена умеренная связь между параметрами уровня алекситимичности и степенью выраженности алкогольных проблем по данным скрининг-теста AUDIT ($r = 0,38$; $P < 0,05$). При выделении из ОГ подгруппы лиц с алекситимическим типом личности (показатели уровня алекситимичности более 74 баллов) и проведением аналогичной статистической операции следует отметить усиление связи между алекситимичностью и показателями скрининг-теста AUDIT ($r = 0,68$; $P < 0,01$). Это свидетельствует о взаимосвязи алекситимичности с формированием алкогольных проблем в подростковом и молодом возрасте, особенно четко проявляющейся у лиц с клиническими признаками алекситимии.

Проведенный статистический анализ не выявил влияния уровня образования, семейного положения, характера занятости и наличия определенной профессии на алекситимичность.

Современная теория адаптации рассматривает аддикцию как расстройство адаптации [34] или свидетельство неустойчивой адаптации, связанное с вредными паттернами злоупотребления и АЗ у людей с алекситимией, использующих алкоголь как копинг-механизм для эмоциональной саморегуляции [4, 35—39].

Употребление ПАВ можно рассматривать как отреагирование в ситуациях фрустрации на уровне действий, или уход от реальности путем изменения состояния сознания. В этих случаях употребление ПАВ позволяет «оживить» сферу чувств, чувствительности, активизировать кинестетический опыт. Однако употребление ПАВ является вариантом дезадаптивного поведения, приводящего к пагубным последствиям.

Статистический анализ результатов, полученных в ходе проведенного исследования, подтверждает роль и влияние алекситимичности на формирование алкогольных проблем у подростков и молодых людей, имеющих проблемы с алкоголем в виде употребления с вредными последствиями или зависимости. Среди пациентов молодого возраста с алкогольными проблемами большой удельный вес лиц с наличием алекситимических черт личности, а также среднегрупповые значения в этой группе не отличаются от нормативных показателей алекситимического типа личности.

Алекситимичность меньше связана с алкогольными наследственными факторами, скорее, она формируется под влиянием условий окружающей среды. У алекситимичных пациентов, как и у больных АЗ, наблюдаются нарушения межличностных коммуникаций, родительская забота отличается чрезмерным контролем и недостатком теплоты в отношениях. Влияние

семейного воспитания оказывает довольно значимую роль, и зависимость у вышеописанного контингента чаще формируется в семьях, где есть родители с АЗ. Об этом свидетельствуют данные о влиянии типа семейных отношений на формирование алекситимичности, коррелирующей с выраженностью алкогольных проблем. Когда нет истинных чувств и невозможно их выразить, поведение начинает носить гиперкомпенсаторный характер и на поведенческом уровне проявляется употреблением ПАВ.

Согласно S. Vanheule и соавт., алекситимия создает межличностные проблемы, потому что такие люди избегают эмоционально близких отношений или формируют отношения с другими, имея тенденцию к позиционированию себя как зависимого или безличного [13]. При таком взаимодействии отношения остаются поверхностными. Наблюдается неадекватное «дифференцирование» между самоидентификацией и другими людьми [9, 13].

Алекситимиков можно описать как людей-роботов или эмоционально неразвитых. Они имеют низкую степень эмоциональной удовлетворенности и поэтому чувствуют себя в жизни несколько хуже, независимо от их интеллектуальных способностей. Неспособность смодулировать эмоции объясняет склонность алекситимичных людей снимать напряженность через импульсивные акты или компульсивное поведение (переедание, зависимость от ПАВ, анорексия, сексуальные девиации) [40].

Отсутствие связи между уровнем образования, семейного положения, характера занятости, наличия определенной профессии и алекситимичности может объясняться тем, что последняя формируется в основном в детско-подростковом возрасте, а вышеуказанные социальные характеристики — гораздо позже. Соответственно они существенно не могут влиять на уровень алекситимичности.

Выводы

1. Лица подросткового и молодого возраста с алкогольными проблемами имеют высокий уровень алекситимичности (72,94 балла), достоверно не отличающийся от нормативных показателей, соответствующих алекситимическому уровню личности.

2. Среди подростков и молодых людей с алкогольными проблемами 89,2% имеют признаки алекситимии.

3. В группе подростков и молодежи с алкогольными проблемами алекситимичность связана с алкогольной зависимостью ($r=0,38$; $P<0,05$).

4. Формирование алекситимии у данного контингента происходит под действием средовых влияний (особенностей семейной среды воспитания и типа взаимоотношений в семьях).

5. Высокий уровень алекситимии в личностной структуре молодых людей и подростков с алкогольной зависимостью является одним из психологических факторов развития зависимости.

6. Употребление алкоголя данной категорией лиц происходит осознанно, для преодоления проблемы душевного дефицита и коррекции внутренних проблем в сфере чувств и эмоций.

7. Полученные результаты можно применить на практике для профилактики и лечения зависимостей. Психотерапию в данных случаях желательно проводить с учетом специфических психологических особенностей, поскольку большинство ее подходов предполагают возможность использовать собственные эмоции в качестве важных символов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондрашенко В. Т. Медико-биологические аспекты диагностики и лечения алкоголизма у подростков: медико-биологические проблемы алкоголизма // *Материалы Всесоюз. науч. конф.* — М., 1988. — С. 156—159.
2. Cleland C., Magura S., Foot J., et al. // *J. Psychosom. Res.* — 2005. — Vol. 58. — P. 299—306.
3. De Rick A. // *J. Addict. Behav.* — 2006. — Vol. 31, № 7. — P. 1265—1270.
4. Bar-On R. *The Handbook of Emotional Intelligence: Theory, Development, Assessment, and Application at Home, School, and in the Workplace.* — San Francisco, 2000.
5. Salminen J. K., Saarijarvi S., Aarela E., et al. // *J. Psychosom. Res.* — 1999. — Vol. 46, № 1. — P. 75—82.
6. Haviland M. G. // *J. Psychosom. Res.* — 2000. — Vol. 41, № 5. — P. 385—392.
7. Taylor G. J., Bagby R. M., Parker J. D. A. // *Clin. Psychol. Psychother.* — 2000. — Vol. 7, № 3. — P. 240—245.
8. McCallum M., Piper W.E. // *Psychological Mindedness: A Contemporary Understanding.* — Munich, 1997. — P. 27—58.
9. Nemiah C.J. // *J. Contin. Educ.* — 1978. — Vol. 39. — P. 25—37.
10. Sifneos, P. E. // *J. Psychoth. Psychosom.* — 2000. — Vol. 69. — P.113—116.
11. Fonagy P., Gergely G., Jurist E., Target M. *Affect Regulation, Mentalization, and the Development of the Self.* — London, 2002.
12. Montebanacci O., Codispoti M., Surcinelli P., et al. // *Eat. Weight Disorders.* — 2006. — Vol. 11. — P. 14 — 21.
13. Vanheule S., Desmet M., Meganck R., Bogaerts S. // *J. Clin. Psychol.* — 2007. — Vol. 63, № 1. — P. 109—117.
14. Brems C., Jhanson M. E., Freeman M., et al. // *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* — 2004. — Vol. 30. — P. 799—821.
15. Simpson T. L., Miller W. R. // *Clin. Psychol. Rev.* — 2002. — Vol. 22. — P. 27—77.
16. Westermeyer J., Wahmanholm K., Thuras P. // *Am. J. Addict.* — 2001. — Vol. 10. — P. 101.
17. Triffleman E. G., Marmor C. R., Deluchi K. L., Ronfeldt J. // *J. Nerv. Mental Dis.* — 1995. — Vol. 183. — P. 172—176.
18. Bernstein D. P., Stein J. A., Handelsman L. // *J. Addict. Behav.* — 1998. — Vol. 23. — P. 855—868.
19. Windle M., Windle R. C., Scheidt D. M., Miller G. B. // *Am. J. Psychiatr.* — 1995. — Vol. 151. — P. 1322—1328.
20. Kokkonen P., Karvonen J., Vejola J., et al. // *J. Comprehen. Psychiatr.* — 2001. — Vol. 42. — P. 471—476.
21. Handelsman L. et al. // *J. Addict. Behav.* — 2000. — Vol. 25. — P. 423—428.
22. Haviland M. G., Martinez-Sanchez, Hendryx M. S., et al. // *J. Comprehen. Psychiatr.* — 1994. — Vol. 35. — P. 124—128.
23. Ziolkowski M., Gruss T., Rybakowski J. K. // *J. Psychother. Psychosom.* — 1995. — Vol. 63. — P. 169—173.
24. Loas G., Fremaux D., Otmani O., Lecerle C., et al. // *J. Comprehen. Psychiatr.* — 1997. — Vol. 38, № 5. — P. 296—299.
25. Pinard L., Megrete J. C., Annable L., Audet N. // *Am. J. Addict.* — 1996. — № 5. — P. 32—39.
26. Evren C., Sar V., Evren B., et al. // *Psychiatr. Clin. Neurosci.* — 2008. — Vol. 62, № 1. — P. 40—47.
27. Uzun A., Ates A., Cansever A., Ozsahin A. // *J. Comprehen. Psychiatr.* — 2003. — Vol. 44, № 4. — P. 349—352.

28. First M. B., Spitzer R. L., Williams J. B. *Structural Clinical Interview for DSM-IV (SCID-1)*.— Washington, 1997.
29. Selzer M. L. // *Am. J. Psychiatr.*— 1971.— Vol. 127, № 12.— P. 1653—1658.
30. Timary P., Lust S. A., Hers D., Luminet O. // *J. Psychiatr. Res.*— 2008.— Vol. 157.— P. 105—113.
31. Flores P. J. *Addiction as an Attachment Disorder*.— New York, 2004.
32. Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI) / Под ред. В. Б. Позняка // Белорусский наркологический проект [Электронный ресурс].— 2001.— Режим доступа: <http://www.beldrug.org>
33. Малкина-Пых И. Г. *Психосоматика: Справочник практического психолога*.— М., 2005.
34. Brennan K. A., Shaver P. R. // *Personal. Soc. Psychol. Bull.*— 1995.— Vol. 21.— P. 267—283.
35. Burge D., Hammen C., Davila J., et al. // *Develop. Psychopathol.*— 1997.— Vol. 9.— P. 151—167.
36. Cooper M. L., Shaver P. R., Collins N. L. // *J. Personal. Soc. Psychol.*— 1998.— Vol. 74.— P. 1380—1397.
37. McNally A. M., Ralfai T. P., Levine R. V., Moore B. M. // *J. Addict. Behav.*— 2003.— Vol. 28.— P. 1115—1127.
38. Thorberg F. A., Lyvers M. // *J. Addict. Behav.*— 2006.— Vol. 31, № 4.— P. 732—737.
39. Vungkhanching M., Sher K. J., Jackson K. M., Parra G. R. // *J. Drug Alcohol Depend.*— 2004.— Vol. 75, № 1.— P. 47—53.
40. Williams C., Wood R. L. // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*— 2009.— № 6.— P. 1—11.

Поступила 02.11.10.

Ю. Л. ГОРБИЧ, И. А. КАРПОВ, А. А. МАРТИНОВИЧ,
Н. Н. ЛЕВШИНА

ОСОБЕННОСТИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ACINETOBACTER BAUMANNII К КАРБАПЕНЕМАМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Белорусский государственный медицинский университет, НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Минский городской центр гигиены и эпидемиологии

Цель исследования. Определить механизмы, лежащие в основе резистентности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам в Республике Беларусь, а также наиболее часто встречающиеся фенотипы резистентности устойчивых к карбапенемам штаммов *Acinetobacter baumannii*.

Материал и методы. Обследовали 47 пациентов с инфекциями, вызванными карбапенемрезистентными *A. baumannii*, проходивших лечение в 9 больничных организациях здравоохранения Минска (количество коек в целом — 5927). Средний возраст пациентов — 50,7±4,6 года, мужчины составили 70,2%.

Чувствительность к антимикробным препаратам определяли с использованием диск-диффузионного метода. Оценку продукции металло-бета-лактамаз проводили с помощью метода двойных дисков с ЭДТА. Интерпретацию результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями и

ASSOCIATION OF ALEXITHYMIA WITH ALCOHOL CAUSED PROBLEMS IN ADOLESCENT AND YOUNG AGE

A. V. Kopytov

Objective. To determine the association between alexithymia and alcoholism in adolescents and young people.

Materials and methods. Three hundred and sixty one men aged 14 to 25 years were examined. The basic group (BG) included 213 patients having alcohol caused problems, the control group (CG) included 148 patients having no alcohol associated problems. The following methods were used: Belorussian index of addiction severity for clinical application and training (B-IAS, version 2.3-3.01.2001), Toronto scale for alexithymia, the alcohol addiction was diagnosed in accordance with the ICD-10 criteria, AUDIT screening test.

Results. The alexithymia level in the BG was 72.4 points not differing from the values corresponding the standard parameters of the alexithymia type personality. In the CG those values were much lower — 66.38 points. Alexithymia signs were present in 89.2% of the BG included persons.

Conclusion. Alexithymia is formed in that contingent under action of the environment influences, the family environment particular features of education and the family interrelations type. A correlation between the alexithymia level and the alcohol associated problems was detected being more severe in the subgroup of men having the alexithymia type personality. The psychological peculiar features revealed and their association with the alcohol caused problems should be considered when prescribing therapeutic and preventive measures.

Key words: alcohol addiction, alcohol consumption having harmful consequences, alexithymia, adolescents and young people, social factors.

критериями CLSI/NCCLS, 2006. Для интерпретации результатов определения чувствительности к цефоперазону/сульбактаму использовали критерии цефоперазона.

Наличие генов металло-бета-лактамаз и оксациллиаз (OXA-23, OXA-40, OXA-58) устанавливалось с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Среди исследованных штаммов *A. baumannii* не было выявлено ни одного продуцента металло-бета-лактамаз, оксациллиназы-23 и оксациллиназы-58. Однако 91,5% клинических изолятов ацинетобактерий являлись продуцентами оксациллиназы-40. Все штаммы *A. baumannii*, у которых не было выявлено наличия генов бета-лактамаз (8,5%), оказались резистентными к меропенему, но при этом сохраняли чувствительность к имипенему.

Более 40% карбапенемрезистентных штаммов *A. baumannii* имели фенотип резистентности, нечувствительный к амикацину, гентамицину, ципрофлоксацину, цефтазидиму, имипенему, меропенему, но чувствительный к комбинации бета-лактам/сульбактам. Во всех стационарах (за исключением одного, в котором был выделен лишь один изолят) циркулировали штаммы *A. baumannii* с различными фенотипами резистентности.

Заключение. Основным механизмом резистентности *A. baumannii* к карбапенемам в Республике Беларусь является продукция OXA-40. Сульбактамсодержащие препараты являются реальной перспективой для терапии инфекций, потенциально вызванных карбапенемрезистентными *A. baumannii*.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, оксациллиназы, OXA-40, резистентность к карбапенемам.

Как и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии, *Acinetobacter spp.* известны как возбудитель нозокомиальных инфекций с 70-х годов XX века [1]. Изначально считалось, что представители рода

Acinetobacter являются комменсальными микроорганизмами с низким уровнем патогенности, чувствительны ко всем антибактериальным препаратам и часто игнорировались при выделении из клинического материала. Однако значение *Acinetobacter spp.* начало стремительно расти в последние 20 лет в связи с распространением во всех странах мира представителей рода в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что привело к изменению структуры и резкому увеличению инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, а также опасностью развития мульти- и даже панрезистентных штаммов [2].

Acinetobacter baumannii (геномовид 2) является главным геномовидом *Acinetobacter spp.*, связанным со вспышками нозокомиальных инфекций [1, 3—5]. По данным разных авторов, *A. baumannii* вызывает инфекции у 12,6—25% больных в ОРИТ [6, 7]. В Российской Федерации, по данным проекта РЕВАНШ, объединившего данные 36 стационаров из 26 городов, *A. baumannii* является третьим по частоте (15,3%) после *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* грамотрицательным возбудителем нозокомиальных инфекций [8]. В стационарах ряда городов Российской Федерации (Красноярск, Москва, Смоленск, Челябинск) *A. baumannii* является ведущим грамотрицательным возбудителем, составляя 27,5—39,8% в структуре грамотрицательных возбудителей [5]. В Екатеринбурге *A. baumannii* преобладает в этиологической структуре нозокомиальных инфекций в ОРИТ не менее 10 лет [9, 10]. По данным НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, в России наблюдается увеличение доли *A. baumannii* в структуре нозокомиальных грамотрицательных инфекций с 6,9% в 1997—1999 гг. до 15,3% в 2006—2008 гг. [8, 11, 12].

Во внутрибольничных условиях вспышки инфекций, вызванных *A. baumannii*, локализируются в 60% случаев во «взрослых» ОРИТ, остальные 40% приходятся на ОРИТ новорожденных, ожоговые, нейрохирургические, хирургические, онкологические, гематологические отделения [2, 3, 13]. Этому способствует сама организация этих отделений — широкое использование инвазивных диагностических и лечебных мероприятий, высокая концентрация больных с тяжелыми заболеваниями и сниженной иммунологической защитой, часто нерациональное использование антибактериальных и кортикостероидных препаратов, цитостатиков [6, 14, 15].

Заболеемость инфекциями, вызванными *A. baumannii*, в стационарах достигает 0,26 случая (3,0 в ОРИТ) на 1000 койко-дней [16]. *A. baumannii* в большинстве случаев вызывает заболевания у тяжелобольных иммунокомпрометированных пациентов [1, 3, 4, 6, 13]. Данный микроорганизм может являться причиной пневмонии, трахеобронхита, бактериемии, инфекций мочевыводящих путей, эндокардита,

раневого и хирургической инфекции, инфекций кожи и мягких тканей, менингита, абсцессов мозга, интраабдоминальных абсцессов, остеомиелита, артрита, синусита и перитонита [1, 3, 13—15, 17—23].

Инфекции, вызванные *A. baumannii*, ассоциированы с более высоким риском тяжелого течения заболевания и смертности по сравнению с инфекциями, обусловленными другими возбудителями [6]. «Грубая» летальность при этих инфекциях, по данным разных авторов, составляет 20—80% [2, 6, 24—27]. Уровни атрибутивной летальности по стационару в целом и по ОРИТ в отдельности колеблются от 7,8 до 23% и от 10 до 43% соответственно [2, 3, 24, 27].

Карбапенемы, полимиксины В и Е, тайгециклин, миноциклин и сульбактам являются антибактериальными препаратами, наиболее активными в отношении нозокомиальных штаммов *A. baumannii* [2, 5, 11, 12, 14, 28, 29]. В последнее десятилетие растет количество данных, свидетельствующих о повышении резистентности ацинетобактерий к карбапенемам в различных регионах мира, что обусловлено наличием у данных микроорганизмов всех известных на настоящий момент видов механизмов резистентности [2, 5, 12, 29—32].

Цель исследования — определить механизмы, лежащие в основе резистентности *A. baumannii* к карбапенемам в Республике Беларусь, а также наиболее часто встречающиеся фенотипы резистентности устойчивых к карбапенемам штаммов *A. baumannii*.

Материал и методы

Данное исследование было проведено в 2 этапа.

На 1-м этапе в анализ были включены все пациенты, находившиеся на лечении в больничных организациях здравоохранения Минска, из патологического материала которых при микробиологическом исследовании за период с декабря 2008 г. по ноябрь 2009 г. были выделены культуры *A. baumannii*. Первичное исследование материала и идентификацию возбудителя проводили на базе бактериологической лаборатории Минского городского центра гигиены и эпидемиологии.

На 2-м этапе все выделенные штаммы *A. baumannii* передавали на транспортных средах в микробиологическую лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск, Российская Федерация), где проводили их окончательную идентификацию. Изоляты *A. baumannii*, нечувствительные как минимум к одному из карбапенемов, передавали в лабораторию антибиотикорезистентности НИИ антимикробной химиотерапии, где определяли молекулярные механизмы резистентности к данному классу антибактериальных препаратов.

В исследование включали только изоляты, определенные по результатам идентификации и реидентификации как *A. baumannii*. При выделении от одного пациента нескольких штаммов возбудителя в исследование включался изолят, выделенный из сте-

рильного локуса (кровь, ликвор, плевральная жидкость и т. д.). Пациенты, у которых наличие *A. baumannii* в патологическом материале было расценено как колонизация, или находившиеся в стационаре менее 48 ч на момент взятия материала, исключались из исследования.

В соответствии с вышеприведенными критериями в исследование были отобраны 47 пациентов, проходивших лечение в 9 больничных организациях здравоохранения Минска (количество коек в целом — 5927 (от 232 до 1045 в одном стационаре), в среднем — 658,6). Средний возраст пациентов — $50,7 \pm 4,6$ года, мужчины составляли 70,2%. Абсолютное большинство пациентов находились в отделениях реанимации и интенсивной терапии (83%), остальные — в отделениях гнойной хирургии и остеомиелитов (по 4,3%), отделениях «чистой», торакальной хирургии, нейрохирургии, проктологии (по 2,1%). В структуре ацинетобактерассоциированных инфекций среди лиц, включенных в исследование, преобладали инфекции кровотока, дыхательных путей и плевры (40,4% и 36,2% соответственно), реже встречались инфекции кожи и мягких тканей (12,7%), остеомиелит и интраабдоминальные инфекции (по 4,3%), инфекции мочевыводящих путей (2,1%). В 61,7% случаев возбудитель был получен из крови, 19,2% — из мокроты, 14,9% — из раневого содержимого, 2,1% — из мочи и плевральной жидкости.

Чувствительность к цефтазидиму, амикацину, гентамицину, цiproфлоксацину, имипенему и меропенему определяли на базе микробиологической лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск, Российская Федерация); к ампициллину/сульбактаму, цефоперазону/сульбактаму — на базе бактериологической лаборатории Минского городского центра гигиены и эпидемиологии. В обеих лабораториях для оценки чувствительности использовали диск-диффузионный метод.

Из суточных культур микроорганизмов готовили инокулюм с концентрацией $1,5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл, что соответствовало стандарту мутности 0,5 по МакФарланду, и наносили на чашки с агаром Мюллера—Хинтона. Диски с антибиотиками наносили с помощью диспенсера. Учет и интерпретацию результатов проводили через 16—18 ч инкубации при температуре 35°C.

Предварительное определение продукции металло-бета-лактамаз проводили с помощью метода двойных дисков с ЭДТА.

Интерпретацию результатов в обеих лабораториях осуществляли в соответствии с рекомендациями и критериями CLSI/NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, США), 2006. Для интерпретации результатов определения чувствительности к цефоперазону/сульбактаму использовали критерии цефоперазона.

При определении чувствительности микроорганизмов использовали общепринятые показатели: чувствительный, резистентный и умеренно резистентный.

Умеренно резистентные и резистентные штаммы в данном исследовании были объединены в категорию «нечувствительные».

Наличие генов металло-бета-лактамаз (VIM и IMP) и оксациллиназы (OXA-23, OXA-40, OXA-58) устанавливали с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени. Амплификацию проводили на термоциклере Chromo4 (Bio Rad Laboratories, США).

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программы «Excel» («Microsoft», США).

Результаты и обсуждение

Уровень резистентности к карбапенемам среди изолятов *A. baumannii*, отобранных на 2-м этапе исследования, составил: к имипенему — 53,5%, к меропенему — 60,6%.

Среди карбапенемрезистентных штаммов *A. baumannii*, включенных в настоящее исследование, не было выявлено ни одного продуцента металло-бета-лактамаз, как при помощи фенотипических, так и генотипических методов. В то же время 91,5% исследованных клинических изолятов ацинетобактерий оказались продуцентами бета-лактамаз молекулярного класса D — оксациллиназы-40 (OXA-40). Другие изучаемые типы оксациллиназы (OXA-23 и OXA-58) не были обнаружены.

Все штаммы *A. baumannii*, у которых отсутствовали гены оксациллиназы (8,5%), оказались резистентными к меропенему, но при этом сохраняли чувствительность к имипенему.

Всего было выявлено 11 различных фенотипов резистентности среди карбапенемрезистентных штаммов *A. baumannii*, циркулировавших в больничных организациях здравоохранения Минска в исследуемый период. Во всех стационарах (за исключением одного, в котором в исследование был включен лишь один изолят) циркулировали штаммы *A. baumannii* как минимум с двумя различными фенотипами резистентности. Наиболее часто встречающимися были:

— нечувствительный к амикацину, гентамицину, цiproфлоксацину, цефтазидиму, имипенему, меропенему, но чувствительный к комбинации бета-лактам/сульбактам (40,4% от всех исследованных штаммов);

— нечувствительный к амикацину, цiproфлоксацину, цефтазидиму, имипенему, меропенему, но чувствительный к гентамицину и комбинации бета-лактам/сульбактам (23,4% от всех исследованных штаммов) (таб.).

OXA-40-отрицательные штаммы в 2 случаях из 4 были нечувствительны ко всем исследованным антибиотикам, за исключением имипенема. В оставшихся 2 случаях активность сохраняли гентамицин, амикацин, имипенем, комбинация бета-лактам/сульбактам и гентамицин, имипенем, комбинация бета-лактам/сульбактам.

Согласно результатам данного исследования, нечувствительными к имипенему и меропенему в Рес-

публике Беларусь были 53,5% и 60,6% нозокомиальных штаммов ацинетобактерий соответственно. Активность карбапенемов в отношении *A. baumannii*, по данным большинства зарубежных исследований, была выше. Нечувствительны к имипенему в США 11,7—27,8% госпитальных изолятов *A. baumannii*, в Южной Америке — 37,5%, в Европе в целом — 15—40,4%, в Азиатско-Тихоокеанском регионе — от 35,5 до 60% [30, 31, 33—35]. К меропенему в странах Северной Америки нечувствительны 32,7% штаммов ацинетобактера, в Южной Америке — 28,5—64,8%, в Европе — 34,4—34,9%, в Азиатско-Тихоокеанском регионе — от 47,3 до 63,3% [12, 30, 33, 35]. Из европейских стран более высокая резистентность к имипенему наблюдается лишь в Португалии и Греции (55,4% и 61,5% соответственно), к меропенему — в Португалии, Греции, Польше, Румынии, Хорватии и Испании (84,2%, 66,3%, 60%, 70,7%, 62,9%, 64,1% соответственно) [35].

Полученные в результате исследования данные полностью соответствуют современным представлениям о том, что из бета-лактамаз основную роль в резистентности *A. baumannii* к карбапенемам играют оксациллиназы [32, 36]. Металло-бета-лактамазы широко встречаются у ацинетобактерий только в ряде регионов земного шара: IMP-1 — в Италии, Японии и Южной Корее, IMP-2 — в Италии и Японии, IMP-4 — в Гонконге, Сингапуре, IMP-5 — в Португалии, IMP-6 — в Бразилии, IMP-11 — в Японии, VIM-2 и SIM-1 — в Южной Корее [2, 32, 37—39].

У ацинетобактерий описано 4 различных подсемейства бета-лактамаз класса D — OXA-23, OXA-24/40, OXA-58 и OXA-51 [36—41]. OXA-51 являются природными оксациллиназами, характерными для *Acinetobacter spp.*, встречаются повсеместно, однако их влияние на чувствительность к карбапенемам проявляется только в случае встраивания инсерционной последовательности ISAba1 рядом с геном OXA-51, что приводит к гиперэкспрессии кодирующе-

го оксациллиназу гена и, соответственно, повышению ее активности [38, 40]. К подсемейству OXA-23 относятся OXA-27 и OXA-49. Ферменты этой группы имеют очень широкое распространение в Европе (Франция, Бельгия, Румыния, Великобритания, Италия, Болгария), кроме того, встречаются в Австралии, Китае, Корее, Сингапуре, Вьетнаме, США, Бразилии, Египте, Ливии, Алжире, ЮАР, ОАЭ и Пакистане [2, 32, 37, 38, 40—44]. OXA-58 также широко распространены в европейских странах, включая Францию, Испанию, Бельгию, Румынию, Грецию, Великобританию, Италию, Австрию, а также в Австралии, США, Аргентине, Кувейте, Турции, Пакистане, Южной Корее [2, 32, 37, 40, 43, 45]. OXA-24/40-положительные *A. baumannii* (в эту группу входят еще OXA-25, OXA-26, OXA-72) были описаны только в странах, расположенных на Пиренейском полуострове, в Бельгии, Италии, США, Южной Корее [2, 32, 40, 46, 47].

Учитывая данные о распространении различных классов оксациллиназ в мире, выявление OXA-40-продуцирующих *A. baumannii* в Республике Беларусь достаточно неожиданно, поскольку ферменты этого подсемейства не имеют широкого распространения среди ацинетобактерий в близлежащих странах. В то время как OXA-23 и OXA-58, которые очень широко распространены в Европе, не были обнаружены ни у одного штамма *A. baumannii*. Достоверно определить причины данного феномена в настоящее время не представляется возможным. В качестве вероятных причин можно назвать: возможность развития данного механизма резистентности непосредственно в Республике Беларусь вследствие схожести парадигм назначения антибактериальных препаратов с теми странами, в которых подобные штаммы широко распространены; колонизацию OXA-40-продуцирующими штаммами *A. baumannii* лиц, обратившихся за медицинской помощью за границей, с последующим распространением данных микроорганизмов в белорусских стационарах при обращении за

Фенотипы резистентности штаммов *A. baumannii*, выделенных в стационарах Минска с декабря 2008 г. по ноябрь 2009 г.

№ п/п	Цефтазидим	Ципрофлоксацин	Гентамицин	Амикацин	Имипенем	Меропенем	Бета-лактамы/сульбактам	Количество изолятов	Удельный вес, %
1	Р	Р	Ч	Ч	Р	Р	Ч	1	2,1
2	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	5	10,6
3	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Ч	19	40,4
4	Р	Р	Р	Р	Ч	Р	Р	2	4,3
5	Р	Р	Р	Ч	Р	Р	н/д	1	2,1
6	Р	Р	Ч	Р	Р	Р	Р	1	2,1
7	Р	Р	Ч	Р	Р	Р	Ч	11	23,4
8	Р	Р	Ч	Р	Ч	Р	Ч	1	2,1
9	Р	Р	Ч	Ч	Ч	Р	Ч	1	2,1
10	Р	Ч	Р	Р	Р	Р	Ч	2	4,3
11	Р	Ч	Ч	Р	Р	Р	Ч	1	2,1
12	Р	Р	Р	Р	Р	Р	н/д	1	2,1
13	Р	Р	Ч	Р	Р	Р	н/д	1	2,1

Примечание. Р — нечувствительный; Ч — чувствительный; н/д — нет данных.

дальнейшей медицинской помощью при возвращении в республику.

За исключением бета-лактамаз классов В и D резистентность *A. baumannii* к карбапенемным антибиотикам может быть обусловлена их продукцией, снижением проницаемости внешней мембраны за счет утраты поринов, изменением пенициллинсвязывающих белков, активацией систем эффлюкса [2, 37, 45, 48].

Отсутствие бета-лактамаз у штаммов *A. baumannii*, чувствительных к имипенему, но резистентных к меропенему, косвенно подтверждает появившиеся в последние 5 лет сведения о том, что резистентность к имипенему связана в основном с продукцией бета-лактамаз, а к меропенему — с активностью эффлюксных систем [48, 49].

Фенотипы резистентности ОХА-продуцирующих штаммов *A. baumannii* описывались лишь в работе V. Miriagou и соавт. как резистентные к ампициллину, тикарциллину, умеренно резистентные к пиперациллин/тазобактаму, умеренно резистентные или резистентные к имипенему, чувствительные к цефтазидиму и азтреонаму [36]. Таким образом, проведенное исследование в значительной мере дополняет имеющиеся данные о возможных фенотипах резистентности как ОХА-положительных, так и ОХА-отрицательных карбапенемрезистентных штаммов *A. baumannii*.

Ограничениями настоящего исследования являются небольшой объем выборки, а также отсутствие определения отличных от продукции бета-лактамаз механизмов резистентности к антибиотикам класса карбапенемов.

Выводы

1. Основным, но не единственным, механизмом резистентности, обуславливающим высокий уровень устойчивости *A. baumannii* к карбапенемам в Республике Беларусь, является продукция ОХА-40. С учетом фенотипов устойчивости исследованных изолятов, антимикробные препараты, содержащие сульбактам, представляют собой реальную перспективу для терапии инфекций, потенциально вызванных карбапенемрезистентными штаммами *A. baumannii*.

2. Высокий уровень резистентности к карбапенемам совместно с возможностью локализации гена ОХА-40 на мобильных генетических элементах и циркуляцией в стационарах штаммов *A. baumannii* с различными фенотипами резистентности, включая и резистентные к сульбактаму, указывают на крайне важное значение соблюдения всех требований и норм инфекционного контроля в каждом лечебном учреждении, а также использование в повседневной клинической практике врача любой специальности принципов рационального применения имеющихся антимикробных препаратов с целью максимального замедления развития и снижения резистентности микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Falagas M. E., Karveli E. A // *Clin. Microb. Infect.*— 2007.— Vol. 13, № 2.— P. 117—119.
2. Giamarellou H., Antoniadou A., Kanellakopoulou K. // *Intl J. Antimicrob. Agents.*— 2006.— Vol. 32, № 2.— P. 106—119.
3. Karageorgopoulos D. E., Falagas M. E. // *Lancet Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 8, № 12.— P. 751—762.
4. Broek van den P. J., Arends J., Bernards A. T., et al. // *Clin. Microb. Infect.*— 2006.— Vol. 12, № 9.— P. 837—843.
5. Фаращук А. Н. Оптимизация антибиотикотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii*, в отделениях реанимации и интенсивной терапии России: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Смоленск, 2008.
6. Katsaragakis S., Markogiannakis H., Toutouzas K. G., et al. // *World J. Surg.*— 2008.— Vol. 32, № 6.— P. 1194—1202.
7. Lagamayo E. N. // *Am. J. Infect. Control.*— 2008.— Vol. 36, № 4 (Suppl. 2).— P. 101—108.
8. Рябкова Е. Л., Иванчик Н. В., Сухорукова М. В. и др. // *Клинич. микробиол. и антимикробная химиотерапия.*— 2009.— Т. 11, № 2.— С. 161—169.
9. Козлов П. С. Выбор антибиотиков при нозокомиальных инфекциях в отделениях интенсивной терапии на основе данных многоцентрового исследования резистентности грамотрицательных возбудителей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Смоленск, 1998.
10. Розанова С. М., Руднов В. А., Перевалова Е. Ю. и др. // *Клинич. микробиол. и антимикробная химиотерапия.*— 2005.— Т. 7, № 4.— С. 410—418.
11. Решедько Г. К., Рябкова Е. Л., Козлов П. С. // *Клинич. микробиол. и антимикробная химиотерапия.*— 2008.— Т. 10, № 2.— С. 143—153.
12. Решедько Г. К., Рябкова Е. Л., Кречикова О. И. и др. // *Там же.*— 2008.— Т. 10, № 2.— С. 163—179.
13. Savini V., Pompetti F., Talia M., et al. // *J. Infect.*— 2008.— Vol. 57, № 6.— P. 497—500.
14. Руднов В. А., Зубарев А. С. // *Consilium medicum.*— 2008.— Т. 10, № 1.— С. 37—44.
15. Козлов П. С. // *Клинич. микробиол. и антимикробная химиотерапия.*— 2000.— Т. 2, № 1.— С. 16—30.
16. Amzian K., Fendri C., Missoum M. F. K., et al. // *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.*— 2006.— Vol. 25, № 5.— P. 340—343.
17. Krol V., Hamid N. S., Cunha B. A. // *J. Hospital Infect.*— 2009.— Vol. 71, № 2.— P. 176—180.
18. Webster C. A., Towner K. J., Saunders G. L., et al. // *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.*— 1999.— Vol. 18, № 8.— P. 595—598.
19. Гончаров А. Е. Эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций, вызываемых *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* в ожоговом реанимационном отделении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 2005.
20. Maragakis L. L., Perl T. M. // *Clin. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 46, № 8.— P. 1254—1263.
21. Yang K.-Y., Chang W.-N., Ho J.-T., et al. // *Infection.*— 2006.— Vol. 34, № 5.— P. 247—251.
22. Nseir S., Di Pompeo C., Pronnier P., et al. // *Eur. Respir. J.*— 2002.— Vol. 20, № 6.— P. 1483—1489.
23. Dauner D. G., May J. R., Steele J. C. H. // *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 27, № 11.— P. 1021—1024.
24. Abbo A., Carmelli Y., Navon-Venezia S., et al. // *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.*— 2007.— Vol. 26, № 11.— P. 793—800.
25. Mastoraki A., Douka E., Kriaras I., et al. // *Eur. J. Cardio Thorac. Surg.*— 2008.— Vol. 33, № 6.— P. 1086—1090.
26. Kuo L.-C., Lai C.-C., Liao C.-H., et al. // *Clin. Microb. Infect.*— 2007.— Vol. 13, № 2.— P. 196—198.
27. Mar Tomas del M., Cartelle M., Pertega S., et al. // *Clin. Microb. Infect.*— 2005.— Vol. 11, № 7.— P. 540—546.
28. Calhoun J. H., Murray C. K., Manring M. M. // *Clin. Orthoped. Relat. Res.*— 2008.— Vol. 466, № 6.— P. 1356—1362.
29. Daxboeck F., Assadian O., Blacky A., et al. // *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.*— 2004.— Vol. 23, № 5.— P. 415—416.
30. Turner P. J. // *Diagn. Microb. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 60, № 2.— P. 185—192.

31. Jones R. N., Kirby J. T., Rhomberg P. R. // *Diagn. Microb. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 61, № 2.— P. 203—213.
32. Lee K., Kim M. N., Choi T. Y., et al. // *Intl. J. Antimicrob. Agents.*— 2009.— Vol. 33, № 6.— P. 520—524.
33. Yau W., Owen R. J., Poudyal A., et al. // *J. Infect.*— 2009.— Vol. 58, № 2.— P. 138—144.
34. Gales A. C., Sader H. S., Fritsche T. R. // *Diagn. Microb. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 60, № 4.— P. 421—427.
35. Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial // <http://www.testsurveillance.com>.
36. Miriagou V., Cornaglia G., Edelstein M., et al. // *Clin. Microb. Infect.*— 2010.— Vol. 16, № 2.— P. 112—122.
37. Poirel L., Nordmann P. // *Clin. Microb. Infect.*— 2006.— Vol. 12, № 9.— P. 826—836.
38. Koh T. H., Sng L.-H., Wang G. C. Y., et al. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2007.— Vol. 59, № 4.— P. 627—632.
39. Gootz T. D., Marra A. // *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*— 2008.— Vol. 6, № 3.— P. 309—325.
40. Peleg A. Y., Seifert H., Paterson D. L. // *Clin. Microb. Rev.*— 2008.— Vol. 21, № 3.— P. 538—582.
41. Zong Z., Lu X., Valenzuela J. K., et al. // *Intl. J. Antimicrob. Agents.*— 2008.— Vol. 31, № 1.— P. 50—54.
42. Mugnier P. D., Poirel L., Naas T., Nordmann P. // *Emerg. Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 16, № 1.— P. 35—40.
43. Mendes R. E., Spanu T., Deshpande L., et al. // *Clin. Microb. Infect.*— 2009.— Vol. 15, № 6.— P. 588—592.
44. Mugnier P., Poirel L., Pitout M., Nordmann P. // *Clin. Microb. Infect.*— 2008.— Vol. 14, № 9.— P. 879—882.
45. Moro M., Nizzero P., Biancardi A., et al. // *J. Hospital Infect.*— 2008.— Vol. 68, № 1.— P. 97—99.
46. D'Arezzo S., Capone A., Petrosillo N., et al. // *Clin. Microb. Infect.*— 2009.— Vol. 15, № 4.— P. 347—357.
47. Sevillano E., Gallego L., Garcia-Lobo J. M. // *Pathologie Biologie.*— 2009.— Vol. 57, № 6.— P. 493—495.
48. Huang L., Sun L., Xu G., Xia T. // *Diagn. Microb. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 62, № 3.— P. 326—332.
49. Lesho E., Wortmann G., Moran K., Craft D. // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 41, № 5.— P. 758—759.

Поступила 16.11.10.

PECULIAR FEATURES OF ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTANCE TO CARBAPENEMS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Yu. L. Gorbich, I. A. Karpov, A. A. Martinovich, N. N. Levshina

Objective. To determine the mechanisms underlying the *Acinetobacter baumannii* resistance to carbapenems in the Republic of Belarus as well as the prevalent resistance phenotypes of the *Acinetobacter baumannii* strains resistant to carbapenems.

Materials and methods. Forty seven patients having infections caused by the *Acinetobacter baumannii* strains resistant to carbapenems having been treated at nine Minsk hospitals (total number of beds — 5927) were examined. The patient's mean age was 50.7±4.6 years, 70.2% of patients being men. Sensitivity to antimicrobial preparations was determined by the disc-diffusion technique. The metal-beta-lactamase production was assessed by the "double disc method with EDTA". The results were interpreted in both laboratories in accordance with the CLSI/NCCLS, 2006 recommendations and criteria. The ciperazone criteria were used for interpreting the results obtained in determining the sensitivity to ciperazone/sulbactam. The metal-beta-lactamase and oxacyllinase (OXA-23, OXA-40, OXA-58) genes presence was determined in the polymerase chain reaction in real time regime.

Results. No metal-beta-lactamase, oxacyllinase-23 and 58 producer was found among the *A. baumannii* strains studied. However 91.5% of the *Acinetobacter* clinical isolates produced oxacyllinase-40. Every *A. baumannii* strain having no beta-lactamase genes (8.5%) turned out to be resistant to meropenem remaining sensitive to imipenem. Over 40% of the *A. baumannii* strains resistant to carbapenem had the resistance phenotype not sensitive to amocacin, gentamycin, ciprofloxacin, ceftazidim, imipenem, meropenem being sensitive to the beta-lactam/sulbactam combination. *A. baumannii* strains having resistance different phenotypes circulated in all the hospitals (except for one where a single isolate was separated).

Conclusion. OXA-40 production is the major mechanism of the *Acinetobacter baumannii* resistance to carbapenems in the Republic of Belarus. The sulbactam containing preparations are really perspective for managing infections potentially caused by the *A. baumannii* resistance to carbapenems.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, oxacyllinases, OXA-40, resistance to carbapenems.

Медицинская литература России

- Пальчик А. Б., Федорова Л. А., Понятишин А. Е. **Неврология недоношенных детей.**— М., 2010.
- Парнес Е. **Клиническое значение вариабельности сердечного ритма.**— М., 2010.
- Петри А., Сэбин К. **Наглядная медицинская статистика.**— М., 2010.
- Практическое руководство по детским болезням: Т. 2: Гастроэнтерология детского возраста /** Под ред. С. В. Бельмера, А. И. Хавкина, П. Л. Щербакова.— М., 2010.
- Прилепская В. Н., Яглов В. В. **Воспалительные заболевания органов малого таза.**— М., 2010.
- Пропедевтическая стоматология: Учебник для вузов /** Под ред. З. А. Базикяна.— М., 2010.
- Пучко Л. Г. **Многомерная медицина: Новые вопросы и новые ответы.**— М., 2010.
- Разумовский А. Ю., Митупов З. Б. **Эндохирургические операции в торакальной хирургии у детей.**— М., 2010.
- Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний /** Под общ. ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова.— М., 2010.
- Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы /** Под ред. И. Н. Макаровой.— М., 2010.
- Роговская С. И. **Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу.**— М., 2010.
- Рубинштейн С. Я. **Экспериментальные методы патопсихологии и опыт применения их в клинике.**— М., 2010.
- Руководство по гастроэнтерологии /** Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта.— М., 2010.
- Руксин В. В. **Краткое руководство по неотложной кардиологии.**— СПб., 2010.



И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Белорусский государственный медицинский университет

В обзоре представлены актуальные аспекты клинической фармакологии в педиатрической практике. Подчеркивается специфика подходов к рассмотрению многих практических вопросов рациональной лекарственной терапии у детей и подростков, связанная с особенностями физиологии детского организма. Акцент сделан на персонализацию фармакотерапии на основе принципов доказательной медицины. Представленная информация является крайне необходимой в практической работе педиатров и врачей общей практики.

Ключевые слова: клиническая фармакология, рациональная фармакотерапия, педиатрическая и общеврачебная практика.

В последние годы здоровье детей и подростков стало предметом особой тревоги общества. Есть данные, что в стране нормальное здоровье имеет только каждый десятый школьник, а 30% детей страдают хроническими заболеваниями.

В числе многообразных методов профилактики и лечения различных заболеваний у детей и подростков ведущее место занимает применение лекарственных средств (ЛС), арсенал которых непрерывно расширяется благодаря успехам химии, фармакологии и развитию химико-фармацевтической промышленности [11, 46, 52]. Все это требует от врачей непрерывного совершенствования и пополнения знаний по клинической фармакологии и оптимальной фармакотерапии во всех областях клинической медицины, включая педиатрию [3, 4, 12, 19].

Как известно, фармакотерапия (лекарственная терапия) — это действие химических веществ на организм в целях регуляции его функций, то есть поддержание гомеостаза. Теоретической основой фармакотерапии является фармакология. Для практических врачей чрезвычайно необходимой является клиническая фармакология (КФ) [10, 23, 25]. Академик Б. Е. Вотчал писал: «Клиническая фармакология — это фармакологическое мышление у постели больного» [9]. КФ включает в себя следующие разделы [12].

1. Фармакокинетика.
2. Фармакодинамика.
3. Взаимодействие лекарств.
4. Нежелательные эффекты препаратов и методы их предотвращения.
5. Методы контроля эффективности и безопасности ЛС.
6. Методы клинического испытания лекарств.

С начала 60-х годов прошлого столетия КФ начала внедряться в педиатрию. Одной из предпосылок

для развития фармакологических исследований стала так называемая талидомидная трагедия, начавшаяся в Западной Европе в 1962 г. Беременные женщины принимали недостаточно исследованный седативный препарат, что привело к рождению детей с разнообразными пороками развития (в основном с фокимелией). Хотя после этой трагедии в большинстве стран, производящих лекарства, было введено правило обязательно изучать безопасность новых препаратов в условиях их применения, состояние дел с КФ в педиатрии в 1972—1973 гг. расценивалось как кризисное [10].

Еще в 1968 г. Г. Ширке подчеркнул скудность научных знаний об индивидуальной лекарственной терапии в педиатрии и назвал это явление «терапевтическим сиротством» [50]. На фоне набравшего высокий темп «фармакологического бума» подавляющее большинство лекарств выпускали на рынок без рекомендаций по использованию их в педиатрии, так как не были проведены соответствующие клинические испытания.

Переломным стал 1979 г., провозглашенный ВОЗ Годом ребенка. В этот период состоялись многочисленные симпозиумы и конференции по фармакологическим исследованиям в педиатрии, изданы первые монографии с материалами педиатрической КФ. И тем не менее, несмотря на несомненный прогресс, наметившийся к настоящему времени, есть еще очень много пробелов в наших знаниях по КФ в педиатрии [3, 5—7, 28].

Проведенный в БелМАПО мониторинг знаний врачей-педиатров по КФ показал низкую подготовку по основам рациональной фармакотерапии основных классов заболеваний у детей и подростков, что заставило включить в учебный план академии новый цикл повышения квалификации по вопросам рациональной фармакотерапии в педиатрии [3]. На IV конгрессе «Рациональная фармакотерапия и клиническая фармакология» (Москва, 2009) А. Хаджидис привел данные о том, что, по экспертной оценке московских специалистов, 80% врачей не имеют базового образования по КФ, то есть речь идет о совершенно недостаточной профессиональной подготовке.

Причин информационных пробелов в педиатрической КФ много, среди которых следует указать на этические, юридические, технические, физиологические и др. Необходимо подчеркнуть тот факт, что педиатр лишен субъективной оценки о влиянии препарата на организм маленького пациента, так как те не могут словами выразить свое ощущение при лечении. У детей намного сложнее по сравнению со взрослыми оценить взаимодействие между концентрацией ЛС в сыворотке крови и терапевтическим (фармакологическим) эффектом. Исследователям в подобных ситуациях приходится выявлять малозаметные симптомы — изме-

нение в поведении, отношение ребенка к пище, поведение во сне, успеваемость в школе [18, 19, 28].

КФ — наука о рациональном использовании лекарств в лечении больных: правильном выборе наиболее эффективного и безопасного ЛС при данном заболевании у конкретного больного, указании доступных и достаточно информативных критериев оценки эффективности его применения и безопасности [12, 25]. Лекарство — мощное оружие, которое при неправильном применении может принести больше вреда, чем пользы. В настоящее время существуют десятки тысяч ЛС, и проблема выбора препарата для лечения конкретного больного становится непростой. Ежегодно в мире публикуется около 2000 статей, в названии которых есть указания на ятрогению, и врач становится важнейшим повреждающим «экологическим» фактором для внутренней среды человека [28].

Все лекарственные препараты после создания проходят испытания на животных, в том числе и беременных, на эффективность, токсичность, канцерогенность и мутагенность, далее — клинические испытания по унифицированным принципам GCP (Good Clinical Practice) на рандомизированных группах больных со слепым или двойным слепым контролем после разрешения этического комитета, лишь только после этого их рекомендуют для применения в широкой клинической практике [1, 22, 52].

Более 100 лет назад доктор А. Якоби — «отец» современной американской педиатрии, подчеркивая необходимость особого подхода к фармакотерапии у детей, писал: «Педиатрия имеет дело не с «маленькими» мужчинами и женщинами, для которых требуется «механическое» снижение дозы» [38]. Действительно, фармакологический ответ на ЛС у детей и взрослых может значительно различаться, прежде всего из-за «незрелости» молекул-мишеней (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.) и/или систем распределения, метаболизма и выведения ЛС. Именно поэтому возрастные изменения фармакокинетических и фармакодинамических процессов оказывают значительное влияние на чувствительность к ЛС, что необходимо учитывать при выборе как самого препарата, так и режима дозирования [17, 27, 34].

Как же на практике обстоят дела с применением лекарственных средств в педиатрии? Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что более 50% ЛС назначаются нерационально; 50% пациентов неправильно их принимают; 10% всех госпитализаций связано с побочным действием лекарств; 80—90% лекарств, применяемых в педиатрии, не проходили клинические исследования у детей.

В педиатрии, к сожалению, широко используют нелегализованные ЛС и назначают лекарств off-label (дословный перевод с англ. — в несоответствии с инструкцией). Это означает, что специальные клинические исследования лекарственного препарата у детей не проводились; режим дозирования строго не определен; решение о назначении препарата прини-

мается врачом (имеет место негативный субъективный фактор, особенно в случаях недостаточного профессионализма педиатра). Практика использования ЛС off-label в 90% случаев имеет место в неонатологии; 45% лекарств в несоответствии с инструкцией назначают в стационаре, 10—20% — амбулаторно. При этом отсутствует информация о долговременной эффективности, редких и отсроченных нежелательных явлениях лекарственной терапии. Последствием такого применения является нерациональное использование ЛС, развитие осложнений, прогрессирование болезни, а в итоге — дискредитация лекарств, лечащего врача и медицины в целом [16].

В 2007 г. были опубликованы результаты масштабного изучения использования ЛС off-label у госпитализированных детей в возрасте до 18 лет [49]. Изучаемая выборка составила 355 409 пациентов, находившихся в 31-й главной детской больнице США. У 83,7% пациентов (297 592 человека) среди используемых препаратов минимум один назначался off-label. Чаще фигурировали нейротропные препараты, ЛС, применяемые при поражении органов пищеварения; противоопухолевые — редко. Назначение ЛС с нарушением инструкции наблюдалось при госпитализации детей в хирургические отделения, серьезных осложнениях соматических болезней, у новорожденных старше 28 дней. По данным исследования, в отделениях интенсивной терапии и хирургического профиля лекарства off-label назначали пациентам в 92% случаев (анализировали, соответствует ли возраст больного рекомендуемому в инструкции) [49]. Например, морфин в 96,7% случаев был оценен как off-label, тем более что, по критериям FDA, он не должен использоваться у детей. На использование препаратов off-label ушло 40,5% от общей суммы затрат на медикаменты. Проведенный анализ в Италии показал, что в 89% случаев ЛС детям и подросткам назначали off-label [45], в Великобритании, Швеции, Германии, Нидерландах — в среднем в 67% случаев [31, 33, 47, 48].

Для педиатрии практика off-label означает медленное внедрение высокотехнологичных методов лечения. По образному выражению ведущего специалиста Великобритании Kedge Martin: «Это игра в рулетку со здоровьем ребенка». Последнее особенно актуально, если учесть, что около 20% детей получают долговременную медикаментозную терапию по поводу хронических или инвалидизирующих заболеваний.

По словам исполнительного секретаря Форумного комитета при РАМН профессора П. Воробьева, Россия уже несколько лет бьет тревогу по поводу отсутствия государственной политики в области лекарственного обеспечения детей. Большую работу проводит ассоциация педиатров под руководством академика РАМН А. А. Баранова, который заявляет, что порядка 80% лекарств на фармрынке нельзя использовать по назначению, поскольку их действие на детей никогда не исследовалось. Лекарства, которые считаются эффективными, должны быть испытаны и введены в педи-

атрическую практику официально [1]. В 2008 г. ВОЗ открыла интернет-портал, посвященный клиническим испытаниям ЛС у детей. Организация выпустила первый международный перечень ЛС, которые считаются безопасными для детей. В список попали всего лишь 206 лекарств из громадного множества.

В феврале 2006 г. на Конгрессе Союза педиатров России было объявлено о начале работы по подготовке Российского национального педиатрического формуляра лекарственных средств — нового регулярно обновляемого информационного ресурса для педиатров, необходимого для обеспечения рациональной фармакотерапии детских заболеваний [1, 22]. С учетом формуляра ВОЗ и Британского детского национального формуляра он был издан в 2009 г. В данном документе осуществлен многоступенчатый контроль научного качества и достоверности приведенной информации о ЛС, которая носит независимый и некоммерческий характер. В помощь практическим врачам в формуляре указаны только наиболее изученные, эффективные и безопасные препараты [22]. Безусловно, страны СНГ с успехом могут использовать наработки российских экспертов.

Однако до сих пор остается много нерешенных вопросов. Практически не выпускаются детские формы лекарств (с учетом возраста и массы тела ребенка). Очень многие препараты формально противопоказаны детям, хотя специальных исследований они не проходили. Есть препараты, которые абсолютно противопоказаны, но тем не менее их используют, так как риск может быть существенно меньше пользы. Все это требует взвешенного, строго научного подхода.

Следует отметить основную задачу рациональной фармакотерапии в педиатрии — обеспечить безопасность ЛС для детей и подростков [15, 20, 21, 24]. Для проведения эффективной и безопасной фармакотерапии у детей требуется фундаментальное понимание возрастных аспектов фармакокинетики и фармакодинамики ЛС [4, 8, 26, 27]. Остановимся на некоторых принципиальных вопросах. Возьмем, к примеру, особенности утилизации лекарств, их биотрансформации (метаболизм). У детей раннего возраста по сравнению со взрослыми более активно процесс всасывания лекарств осуществляется через кожу, слизистую оболочку носа, в желудке, медленнее — из кишечника; у них меньше захват ЛС печенью и его биотрансформация в печени, а значит, и пресистемная элиминация, большее проникновение ЛС из крови через гематоэнцефалический барьер, но более медленная его экскреция почками [28].

Известна особая осторожность врачей-педиатров в выборе ЛС, его дозы. Из расчета на 1 кг массы или на 1 м² поверхности тела (что более точно соответствует особенностям метаболизма конкретного пациента) доза ЛС для ребенка составляет 1/2—1/12 дозы взрослого. Такой подход базируется на большом клиническом опыте и в определенной степени оправдан. Тем не менее педиатры часто наблюдают токсичес-

кие проявления ЛС и не достигают желаемого лечебного эффекта при правильно выбранной дозе. КФ позволяет оптимизировать фармакотерапию в педиатрии и повысить качество лечения [3, 27].

В педиатрической практике существовали подходы к разработке режимов дозирования ЛС на основе антропометрических характеристик (формула Янга, правило Кларка и т. д.). Однако развитие ребенка не является линейным процессом. Морфологические и функциональные изменения организма могут идти не параллельно, особенно во время первого десятилетия жизни. Таким образом, упрощенные подходы к расчету режимов дозирования ЛС не являются адекватными для детей различного возраста [19, 43, 46]. Уместно вспомнить о том, что академик В. А. Таболин считал даже доношенных детей от нормально протекавшей беременности в возрасте до 6 мес — условно незрелыми, так как система глюкуронилтрансферазы (участвует в системе лекарственного метаболизма в печени) в этот период недостаточно активна и возможны токсические проявления лекарственной терапии [20].

Существует множество способов применения ЛС у детей, их делят на два вида: 1) без нарушения целостности кожных покровов (перорально, ректально, ингаляционно, интраназально, под язык, трансдермально); 2) с нарушением целостности кожных покровов (подкожно, внутримышечно, внутривенно, в полость плевры, брюшины, суставов, интратюмбально, в желудочки мозга). Наиболее распространены внесосудистые пути введения. В процессе всасывания ЛС преодолевают химические, физические, механические и биологические барьеры; скорость и полноту всасывания ЛС определяют различные возрастные особенности ребенка [10, 19].

При пероральном применении ЛС изменения pH по ходу желудочно-кишечного тракта могут оказывать различное влияние как на стабильность, так и на степень ионизации ЛС. Так, у новорожденных величина внутрижелудочного pH относительно повышена (более 4,0), прежде всего из-за снижения базальной секреции соляной кислоты. Таким образом, пероральное применение кислотонеустойчивых ЛС (пенициллин) приводит к большей биодоступности у новорожденных, чем у детей младшего и старшего возраста [20, 41]. И наоборот, для ЛС, которые являются слабыми кислотами (фенобарбитал), могут потребоваться более высокие дозы при их пероральном применении у детей младшего возраста для достижения терапевтического уровня концентрации в плазме крови. Кроме того, на способность к растворению и последующему всасыванию липофильных ЛС влияют возрастные особенности состава желчи. У детей отмечается «незрелость» процессов конъюгации и транспорта солей желчных кислот в просвет кишечника [17, 28].

Опорожнение желудка и перистальтика кишечника являются основными детерминантами процесса контактирования ЛС с поверхностью слизистой обо-

лочки тонкой кишки. При рождении усиливаются сокращения антрального отдела желудка, что приводит к ускорению опорожнения желудка в течение первой недели жизни [36]. Двигательная активность кишечника также «созревает» на протяжении первых месяцев, при этом увеличиваются частота, амплитуда и продолжительность сокращений. К сожалению, мало работ, посвященных влиянию данных изменений на всасывание ЛС у детей. Несколько подобных исследований с дигоксином и фенобарбиталом свидетельствуют о том, что процессы как пассивного, так и активного транспорта полностью «созревают» примерно к четвертому месяцу жизни [39].

ЛС преимущественно всасываются из тонкой кишки, попадание в которую зависит от моторики желудочно-кишечного тракта, в частности от скорости опорожнения желудка. Замедление опорожнения желудка наблюдается у новорожденных до 6—8 мес, а также у детей с травмами, болевым синдромом (в том числе и при головных болях), пилороспазмом, болезнью Крона, целиакией, сахарным диабетом, гиперкальциемией, а также после приема атропина, бензогексония и других М- и Н-холинолитиков, димедрола и других блокаторов H_1 -гистаминных рецепторов, кодеина, препаратов алюминия. Поступление ЛС с большим количеством воды (стакан), прием метоклопрамида (реглан, церукал), натрия гидрокарбоната, щелочных жидкостей (боржоми) ускоряют опорожнение желудка; рН содержимого кишечника близка к нейтральной, что способствует всасыванию алкалоидов и оснований.

Всасывание ЛС из кишечника угнетено при наследственных синдромах мальабсорбции, воспалительных заболеваниях кишечника, гипоксии, шоке, ухудшении кровоснабжения кишечника после введения сосудосуживающих веществ (адреналин, норадреналин и их аналоги — допамин, добутрекс), при приеме аминогликозидных (гентамицин, амикацин и др.) и других (тетрациклин, ампициллин и др.) антибиотиков, приводящих к явлениям вторичной мальабсорбции (не только ЛС, но и пищи). Учитывая, что скорость всасывания большинства ЛС замедлена у новорожденных по сравнению с детьми старшего возраста, следует важный для практики вывод — их максимальная концентрация достигается медленнее у новорожденных [15, 20, 27].

Ряд других возрастных особенностей детей могут значительно влиять на всасывание ЛС. Хотя площадь поверхности кишечника снижена в первые месяцы жизни, средняя его длина в процентном отношении к значениям у взрослых превышает другие антропометрические показатели. Образование ворсинок начинается в 8 нед гестационного срока и заканчивается к 20-й неделе, поэтому маловероятно, что сокращение площади поверхности тонкой кишки обуславливает сниженное всасывание.

Возрастные различия активности ферментов слизистой оболочки кишечника, участвующих в метаболизме ЛС, а также специфических транспортеров, которые могут значительно изменить их биодоступ-

ность, изучены недостаточно [37]. Тем не менее на практике следует учитывать то обстоятельство, что при прохождении через стенку кишечника, а затем при первом прохождении через печень и легкие ЛС могут подвергаться пресистемной элиминации (весь комплекс процессов, приводящих к инаktivации лекарственного вещества до его попадания в системный кровоток), как бы исчезать из организма до попадания в артериальный кровоток. Это происходит под влиянием ферментных систем кишечника и легких, схожих с ферментами печени, но функционирующих с меньшей активностью. Поэтому уже в стенке кишечника некоторые вещества (сальбутамол, анаприлин, ксенобиотики и пр.) подвергаются биотрансформации и утрачивают свою активность. У детей первых месяцев жизни активность этих ферментов в стенке кишечника еще невелика, что способствует всасыванию лекарств [12, 28].

Возрастные изменения также могут влиять на характер всасывания ЛС при других способах введения. Системное действие препарата при местном применении у детей выражено больше, чем у взрослых, что объясняется наличием тонкого рогового слоя, а также высокой степенью кожной перфузии и гидратации эпидермиса. Сниженный кровоток в мышцах и недостаточная их сократительная способность могут уменьшать у новорожденных скорость всасывания лекарств при внутримышечном применении [10, 35].

Возрастные изменения состава организма модифицируют «физиологические пространства», в которые может попадать ЛС. Сравнительно большие по размеру внеклеточные пространства и большее количество межклеточной жидкости у новорожденных и детей младшего возраста по сравнению со взрослыми приводят к более низким концентрациям препарата в плазме крови, когда используется режим дозирования лекарства на 1 кг массы тела. Следует отметить, что влияние возраста на объем распределения липофильных ЛС незначительно.

ЛС, попавшее после всасывания в кровь, может находиться в свободном или связанном состоянии. Связанная с белками плазмы форма является своеобразным депо, из которого вещество постепенно отщепляется, поддерживая концентрацию свободной фракции, которая способна проникать в ткани и давать фармакологический эффект. Поэтому такое большое значение имеет величина (или процент) связанной фракции вещества в крови, у разных препаратов она колеблется от 1 до 99%. ЛС связываются в основном с альбуминами; при рыхлом связывании одно лекарство может быть вытеснено другим, которое способно на более прочную связь [11, 12].

Основные (щелочные) ЛС связываются с α_1 -кислым гликопротеином. Это р-адренолитики (анаприлин, пиндолол, тимолол), сибазон (седуксен, диазепам), аминазин, дипиридамола, эритромицин, празозин, галоперидол, фентанил, метадон и пр. И альбуминов, и α_1 -кислого гликопротеина у новорожденных и детей

первых месяцев жизни меньше, чем у детей старшего возраста и взрослых, поэтому у них свободная фракция ЛС значительно больше. Следует учитывать способность билирубина и свободных жирных кислот вытеснять ЛС из мест их рыхлой связи с альбуминами, еще больше увеличивая их свободную фракцию. Аналогичный эффект дают ацетилсалициловая кислота и некоторые нестероидные противовоспалительные средства, вытесняющие метотрексат и неодикумарин из связи с белками плазмы крови, увеличивая их свободную фракцию и токсичность. При поражении печени нарушается синтез альбумина, при поражении почек увеличивается его потеря с мочой, что также приводит к возрастанию свободной фракции ЛС. При воспалительных процессах, болезни Крона, полиартрите, ревматоидном артрите, язвенном колите, системной красной волчанке, хирургических травмах, ожогах содержание кислого гликопротеина в плазме крови увеличивается, что обуславливает связывание с ним названных выше ЛС и этим снижает их эффективность [28].

ЛС могут связываться и с форменными элементами крови, в частности с поверхностью эритроцитов, и проникать в них. Окисляющие вещества (фенацетин, викасол, сульфаниламиды, нитрофураны и пр.) могут способствовать перекисному окислению липидов мембран, вызывая гемолиз, а также увеличивать образование в них метгемоглобина. Наибольшее значение это имеет для детей первых 6 мес жизни, особенно для недоношенных новорожденных, в эритроцитах которых еще есть легко окисляемый фетальный гемоглобин, а активность восстанавливающих ферментов (метгемоглобинредуктаза, глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа) еще недостаточна. В результате у недоношенных новорожденных аскорбиновая кислота в дозе 50 мг/кг вызывает прооксидантный эффект, проявляющийся в появлении телец Гейнца и в гемолизе эритроцитов [28].

Элиминация — удаление из организма ЛС, происходит путем биотрансформации и экскреции. Биотрансформация осуществляется преимущественно в печени, а также в стенке кишечника, почках, легких, сердце и в других тканях. Начинается этот процесс с активного захвата циркулирующего с кровью вещества специальными лигандами (связывающими белками) печени, что способствует накоплению вещества в ее ткани. У новорожденных детей печень составляет в 2 раза больший процент от массы тела, чем у взрослых, но активность лигандин у них еще недостаточна, поэтому ЛС в их печени накапливаются меньше [20]. После захвата ЛС лигандами осуществляется 2 последовательных этапа биотрансформации, иногда происходящих очень быстро друг за другом.

Первый этап заключается в окислительном дезаминировании, деалкилировании, декарбоксилировании, гидроксिलировании, а также в восстановлении (например, нитрогрупп в аминогруппы). Итогом этого

этапа является превращение вещества в полярную молекулу, лучше растворимую в воде и выводимую почками. Этот процесс осуществляется при участии монооксидазной системы, наиболее важными компонентами которой является большая группа изоферментов цитохрома Р-450 и редуктаза NADPH цитохрома [11, 12].

Второй этап заключается в образовании парных эфиров метаболитов первого этапа биотрансформации с уксусной, серной, глюкуроновой кислотами и в образовании комплексов с глутатионом, глицином и некоторыми другими аминокислотами. Образовавшиеся метаболиты высокополярны, хорошо растворяются в воде, утрачивают способность растворяться в липидах, поэтому они не проникают в ткани и быстро выводятся почками.

Незрелость системы метаболизма ЛС может отвечать за возникновение нежелательных реакций после приема препарата, особенно у детей раннего возраста. При этом наиболее ярким примером является развитие сосудистого коллапса, ассоциированного с «серым» синдромом у новорожденных, при применении хлорамфеникола. Возрастные особенности системы биотрансформации обуславливают необходимость тщательного подбора режимов дозирования широко используемых у новорожденных и детей раннего возраста ЛС (метилксантины, пенициллины, цефалоспорины 3-го поколения, каптоприл, морфин). Возрастные особенности ферментов первого и второго этапов биотрансформации значительно отличаются [32, 40].

Необходимо исследовать метаболизм каждого ЛС в разные возрастные периоды и в разных тканях организма. Подобных наблюдений пока очень мало. Есть ряд лекарств, угнетающих метаболизм других ЛС в печени, удлинняя их пребывание в организме, повышая их концентрацию в крови и тканях. Например, левомецетин усиливает эффекты антидиабетических сульфаниламидов, антикоагулянтов типа неодикумарина и может вызывать опасные для жизни гипогликемию и геморрагию. Эритромицин тормозит метаболизм теофиллина, повышая его токсичность. Циметидин замедляет биотрансформацию ряда лекарств.

Вместе с тем есть ЛС, способствующие образованию и повышению активности метаболизирующих ферментов печени (фенобарбитал, дифенин, зиксорин, рифампицин, бутадиион, амидопирин). Некоторые из этих веществ используют для ускорения метаболизма билирубина и борьбы с гипербилирубинемией новорожденных. Однако упомянутые ЛС ускоряют метаболизм и других веществ, как эндогенных, так и экзогенных, что может быть опасно для здоровья ребенка. Так, ускоряя метаболизм андрогенов у плода (при профилактическом применении) или у новорожденного (при лечении гипербилирубинемии), фенобарбитал снижает их концентрацию в плазме крови мальчиков, что отрицательно сказывается на последующем развитии гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы юношей, задерживая или даже нарушая про-

цесс полового созревания и половой функции [17, 18, 24, 52].

Скорость клубочковой фильтрации у доношенных новорожденных составляет 2—4 мл/мин на 1,73 м², но может быть очень низкой у недоношенных — всего 0,6—0,8 мл/мин на 1,73 м². В течение первых 2 нед жизни скорость клубочковой фильтрации быстро увеличивается, достигая к первому году жизни уровня у взрослых [30]. Канальцевая секреция также является незрелой при рождении и выравнивается со значениями у взрослых в течение первого года жизни. В настоящее время известно, что канальцевую секрецию осуществляют специализированные транспортеры — транспортеры органических анионов (ОАТР-С, ОАТ-3 и т. д.) и катионов (ОСТ-1), а также гликопротеин Р. Однако отсутствуют данные о том, как происходит их созревание. Описанные выше онтогенетические изменения функций почек могут в значительной степени изменять выведение ЛС и являться одним из определяющих факторов выбора режима дозирования с учетом возраста пациентов [46]. Известно, что применение аминогликозидов у детей без учета возрастных изменений функций почек может приводить к тяжелым нежелательным лекарственным реакциям. Таким образом, при назначении ЛС, выводимых преимущественно почками, педиатры должны подбирать индивидуальные схемы лечения с учетом возраста, принимая во внимание возрастные и связанные с лечением изменения функции почек [17, 18].

Хотя общепризнано, что фармакодинамика ряда ЛС имеет существенные различия у детей и взрослых, проведено небольшое количество исследований, посвященных данному вопросу. Таким образом, при оценке фармакодинамики у детей необходимо в обязательном порядке принимать во внимание возрастные влияния на эффективность и безопасность конкретного ЛС.

Пробелы в знаниях (отсутствие полных данных о возрастной динамике экспрессии ферментов биотрансформации и транспортеров ЛС) делают не совсем обоснованным клиническое мышление и тактику современного врача по использованию простых лекарственных «антропометрических» подходов к выбору режима дозирования ЛС у детей, особенно в младшей возрастной группе. Однако такие подходы могут иметь важное клиническое значение у детей старше 8 лет и у подростков, у которых функции органов приближены к таковым у взрослых [29].

В. Г. Кукус и соавт., характеризуя особенности применения ЛС у детей, подчеркивают, что значительный прогресс в педиатрической КФ за последние 10 лет был достигнут благодаря пониманию влияния возрастных изменений на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС [17]. Совершенствованию фармакотерапии у детей будет также способствовать возрастающий объем клинических исследований с участием детей, что стало возможным с принятием в после-

дние годы нескольких регламентирующих документов [42, 51]. Изучение онтогенеза ферментов биотрансформации, транспортеров ЛС, а также молекул-мишеней позволит пролить свет на особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у детей, что непременно будет способствовать дальнейшему совершенствованию и персонализации фармакотерапии в педиатрии [27, 44].

Известно, что в России и других странах СНГ, включая Республику Беларусь, зарегистрировано огромное число ЛС, разрешенных для применения у детей, но лишь часть из них имеют доказанную эффективность, безопасны и их применение в педиатрической практике оправдано. Проблема нерационального использования лекарств повсеместна и характерна не только для стран СНГ. По данным ВОЗ, более 50% всех ЛС назначаются или распространяются нерационально, 50% пациентов неправильно принимают препараты, при этом треть населения земного шара не имеет доступа к жизненно важным лекарствам. Рациональное использование означает, что пациенты принимают ЛС надлежащим образом в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, в течение адекватного периода времени и по оптимальной цене [24].

Основные виды нерационального использования лекарств:

- назначение и использование чрезмерного (избыточного) количества ЛС (полифармация/полипрагмазия);
- ненадлежащее использование antimикробных препаратов;
- избыточное использование инъекционных при наличии эффективных пероральных лекарственных форм;
- назначение ЛС вне связи с клиническими рекомендациями, основанными на принципах доказательной медицины;
- ненадлежащее самостоятельное назначение лекарств (самолечение);
- назначение «старых» разрешенных, но токсичных и недостаточно эффективных ЛС, отказ от новых эффективных препаратов.

Следует отметить, что организационные вмешательства на уровне системы здравоохранения, позволяющие оптимизировать применение ЛС, уже хорошо разработаны ВОЗ и применяются в ряде стран [52]. Комплекс мероприятий включает:

1. Наличие междисциплинарного национального органа, координирующего применение ЛС.
2. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и лечения).
3. Перечни основных (жизненно важных) ЛС.
4. Формулярные комиссии в регионах и лечебных учреждениях.
5. Проблемно-ориентированное обучение клинической фармакологии на додипломном этапе.

6. Обязательное непрерывное повышение квалификации врачей по клинической фармакологии.
7. Надзор, отчетность и обратная связь.
8. Предоставление независимой информации о ЛС.
9. Обучение пациентов правильному применению лекарств.
10. Исключение некорректных финансовых стимулов назначения ЛС.
11. Надлежащее жесткое регулирование в области лекарственного обеспечения.
12. Достаточные вложения финансовых средств для обеспечения доступности ЛС.

Для примера необходимо остановиться на роли клинических протоколов по диагностике и лечению различных заболеваний, основанных на принципах доказательной медицины. Клинические протоколы — систематически разрабатываемые документы, содержащие информацию по диагностике, профилактике и лечению заболеваний и помогающие врачам принимать правильные клинические решения, в том числе касающиеся выбора ЛС. Внедрение в практику педиатров клинических протоколов имеет ключевое значение для рационального назначения ЛС детям. Клинические протоколы должны разрабатываться по уровням оказания медицинской помощи (первичная, специализированная, высокоспециализированная) и охватывать наиболее распространенные в детском возрасте заболевания и синдромы, имеющие наибольшую долю в структуре смертности, ведущие к инвалидизации. Клинические протоколы разрабатываются ведущими специалистами, тщательно обсуждаются, рецензируются с непосредственным участием специалистов по КФ [13, 14].

Зачастую единственным источником информации о ЛС для практикующих врачей является информация, предоставляемая фармацевтическими компаниями. Данные как о пользе, так и о потенциальном вреде ЛС играют ключевую роль в обеспечении рационального назначения ЛС. Источником независимой информации должны быть национальные педиатрические формуляры ЛС, содержащие сведения о доступных в стране, разрешенных для применения у детей и специально отобранных на основании научной методологии препаратов, рекомендованных экспертами для лечения наиболее распространенных детских заболеваний. Педиатрический формуляр должен стать национальным стандартом отбора и рационального использования ЛС в педиатрической практике на основе консенсуса ведущих специалистов. В апреле 2010 г. ВОЗ и ЮНИСЕФ выпустили новое руководство с перечнем лекарственных детских форм, призванное оптимизировать фармакотерапию у детей и подростков с учетом принципиальных положений, затронутых в данном обзоре [52].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Таточенко В. К., Намазова Л. С. и др. // *Педиатрич. фармакология*.— 2006.— № 2.— С. 6—8.

2. Василевский И. В., Скепьян Е. Н. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Под ред. Ю. Л. Мизерницкого, А. Д. Царегородцева.— М., 2006.— С. 123—126.
3. Василевский И. В. // Сб. материалов науч.-практ. конф. педиатров России.— М., 2007.— С. 23.
4. Василевский И. В., Скепьян Е. Н. // *Педиатрич. фармакология*.— 2007.— № 2.— С. 15—21.
5. Василевский И. В. // *Медицина*.— 2008.— № 2.— С. 93—99.
6. Василевский И. В. // *Медицина*.— 2008.— № 1.— С. 92—98.
7. Василевский И. В. // *Мед. новости*.— 2008.— № 2.— С. 10—16.
8. Василевский И. В. // *Мед. новости*.— 2010.— № 2.— С. 6—12.
9. Вотчал Б. Е. *Очерки клинической фармакологии*.— М., 1965.
10. Гусель В. А., Маркова И. В. *Справочник педиатра по клинической фармакологии*.— Л., 1989.
11. *Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей* / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепахин.— М., 2006.
12. *Клиническая фармакология* / Под ред. В. Г. Кукеса.— М., 2008.
13. *Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы (утвержден МЗ РБ 25.10.2006, № 807)*.— Минск, 2006.
14. *Клинический протокол диагностики, лечения и профилактики атопического дерматита (утвержден МЗ РБ 25.02.2008, № 142)*.— Минск, 2008.
15. *Клинический справочник по лекарственной терапии новорожденных детей*.— М., 2009.
16. Колбин А. С., Шабалов Н. П., Любименко В. А. // *Педиатрич. фармакология*.— 2007.— № 4.— С. 35—40.
17. Кукес В. Г., Володин Н. Н., Сычев Д. А., Коман И. Э. // *Вестн. педиатрич. фармакологии и нутрициологии*.— 2006.— № 1.— С. 16—23.
18. Лозинский Е. Ю., Елисеева Е. В., Шмыкова И. И., Галанова Ю. Д. // *Рус. мед. журн.*— 2005.— № 3.— С. 14—18.
19. Маркова И. В., Калиничева В. И. *Педиатрическая фармакология: Руководство для врачей*.— Л., 1987.
20. Маркова И. В., Шабалов Н. П. *Клиническая фармакология новорожденных*.— СПб., 1993.
21. Пальцев М. А., Кукес В. Г., Герасимов В. Б. // *Вестн. педиатрич. фармакологии и нутрициологии*.— 2006.— № 3.— С. 4—8.
22. *Российский национальный педиатрический формуляр* / Под ред. А. А. Баранова.— М., 2009.
23. *Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии* / Под ред. А. А. Баранова.— М., 2006.
24. *Руководство по надлежащему назначению лекарственных средств: Практич. пособие*.— Женева, 1997.
25. *Справочник по лечению детских болезней* / М. В. Чичко, А. А. Астапов, И. В. Василевский и др.— Минск, 1998.
26. Сычев Д. А., Цой А. Н., Кукес В. Г., Коман И. Э. // *Вестн. педиатрич. фармакологии и нутрициологии*.— 2004.— № 1.— С. 5—12.
27. Чекалин А. Ф., Россохин В. Ф., Борисов В. И. // *Педиатрия*.— 2005.— № 3.— С. 63—66.
28. Шабалов Н. П. *Педиатрия*.— СПб., 2003.— С. 833—854.
29. Alcorn J., McNamara P. J. // *Clin. Pharmacokinet.*— 2002.— Vol. 41.— P. 1077—1094.
30. van den Anker J. N., Schoemaker R. C., Hop W. C., et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1995.— Vol. 58.— P. 650—659.
31. Bajcetic M., Jelisavcic M., Mitrovic J., et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2005.— Vol. 61.— P. 775—779.
32. McCarver D. G., Hines R. N. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 2002.— Vol. 300.— P. 361—366.
33. Conroy S., Choonara I., Impicciatore P., et al. // *BMJ*.— 2000.— Vol. 320.— P. 79—82.
34. Ritschel W. A. // *Handbook of Basic Pharmacokinetics*.— Hamilton, 1980.— P. 296—310.

35. Greenblatt D. J., Koch-Weser J. // *N. Engl. J. Med.*— 1976.— Vol. 295.— P. 542—546.
36. Gupta M., Brans Y. W. // *Pediatrics.*— 1978.— Vol. 62.— P. 26—29.
37. Hall S. D., Thummel K. E., Watkins P. B., et al. // *Drug. Metab. Dispos.*— 1999.— Vol. 27.— P. 161—166.
38. Halpern S. A. *American Pediatrics: the Social Dynamic of Professionalism.* 1880—1980. — Berkeley, 1988.
39. Heimann G. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1980.— Vol. 18.— P. 43—50.
40. Hines R. N., McCarver D. G. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 2002.— Vol. 300.— P. 355—360.
41. Huang N. N., High R. H. // *J. Pediatr.*— 1953.— Vol. 42.— P. 657—668.
42. Kauffman R. E. // *Paediatr. Drugs.*—2000.— Vol. 2.— P. 411—418.
43. Kearns G. L. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2000.— Vol. 106 (Suppl.)— P. S128—S138.
44. Leeder J. S., Kearns G. L. // *Pharmacogenomics J.*— 2002.— Vol. 2.— P. 141—143.
45. Pandolfini C., Impicciatore P., Provasi D., et al. // *Acta Paediatr.*— 2002.— Vol. 91.— P. 339—347.
46. *Pediatric Dosage Handbook (Including Neonatal Dosing, Drug Administration and Extemporaneous Preparations) of American Pharmacists Association.*— Lexi, 2008.

47. Riordan F. A. // *BMJ.*— 2000.—Vol. 320.— P. 79—82.
48. Riordan F. A. // *Ibid.*— P. 1210—1211.
49. Shah S. S., Hall M., Goodman D. M., et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 2007.— Vol. 161, № 3.— P. 282—290.
50. Shirkey H. // *J. Pediatr.*— 1968.— Vol. 72.— P. 119—120.
51. Steinbrook R. // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 347.— P. 1462—1470.
52. WHO: *Model Formulary for Children 2010.*

Поступила 29.10.10.

ACTUAL ASPECTS OF CLINICAL PHARMACOLOGY IN PEDIATRICIAN'S PRACTICE

I. V. Vasilevsky

The review presents some actual aspects of clinical pharmacology in pediatrician's practice. Specific features of approaches to considering many practical aspects of rational drug based therapy of children and adolescents associated with particular characteristics of the children's body physiology are stressed. A special stress is made on the pharmaceutical therapy personification basing on the principles of the evidence-based medicine. The information presented is necessary for the practical work of pediatricians and general practitioners.

Key words: clinical pharmacology, rational pharmaceutical therapy, pediatricians' and general practitioners' practice.

А. И. КУЛЬПАНОВИЧ, И. В. НАУМЧИК

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ II ТИПА

РНПЦ «Мать и дитя»

Мукополисахаридоз II типа (МПС II, синдром Хантера) — X-сцепленно рецессивно наследуемое заболевание, вызванное снижением активности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы и приводящее к прогрессирующему накоплению в клетках больного гликозаминогликанов дерматан- и гепарансульфата. В статье представлен анализ сведений о классификации, клинических проявлениях, методах диагностики, возможностях лечения и профилактики синдрома Хантера.

Ключевые слова: мукополисахаридоз II типа, синдром Хантера, клинические проявления.

Мукополисахаридозы (МПС) являются самой распространенной группой в структуре наследственных лизосомных болезней накопления [1]. Среди МПС выделяют 6 типов, каждый из которых обусловлен дефицитом специфического фермента, участвующего в последовательном расщеплении определенного гликозаминогликана (ГАГ) (табл.).

Мукополисахаридоз II типа (МПС II, синдром Хантера) — наследственное заболевание обмена ГАГ, вызванное генетическим дефектом фермента идуронат-2-сульфатазы, участвующего в последовательном расщеплении ГАГ гепарансульфата (ГС) и дерматансульфата (ДС) [2].

Заболевание впервые описано в 1917 г. канадским терапевтом Ч. Хантером, который проанализировал и описал клиническую картину заболевания у двух братьев 8 и 10 лет с грубыми чертами лица, умственной

отсталостью и характерными данными рентгенограмм суставов конечностей [3].

Частота встречаемости и характер наследования. Частота встречаемости МПС II составляет 1:170 000 новорожденных мальчиков [4].

Синдром Хантера — единственный МПС, который наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. Болеют преимущественно лица мужского пола, мать больного в большинстве случаев является гетерозиготной носительницей патологического гена. Все сестры больного с вероятностью 50% могут быть также носительницами патологического аллеля. Риск повторного рождения мальчика с синдромом Хантера в семье высокий и составляет 50%.

Снижение активности идуронат-2-сульфатазы и выраженные клинические проявления МПС II установлены и у женщин. Известно, что фенотипические проявления X-сцепленных рецессивных заболеваний у лиц женского пола могут быть связаны, во-первых, со структурными аномалиями хромосомы X в критической области, во-вторых, если пациентка является гомозиготой по мутантному аллелю, и, в-третьих, вследствие инактивации «нормальной» X-хромосомы вскоре после имплантации бластоцисты. При анализе генотипа у девочек с клинической картиной МПС II выявлено, что основной причиной проявления у них данного заболевания является преимущественная инактивация посредством метилирования генов X-хромосомы, несущей здоровый аллель, в результате чего наблюдается действие второго аллеля патологического [5].

Патофизиология. Клетки в тканях находятся в контакте с большим количеством внеклеточных мак-

Классификация мукополисахаридозов

Тип и подтип МПС	Название синдрома	ОМIM*	Классификация по МКБ-10	Мутантный фермент	Экскреция ГАГ
I тип, подтип H	Синдром Гурлера	#607014	E76.0	α -L-идуронидаза (IDUA)	ГС, ДС
I тип, подтип H/S	Синдром Гурлер—Шейе	#607015	E76.0	α -L-идуронидаза (IDUA)	ГС, ДС
I тип, подтип S	Синдром Шейе	#607016	E76.0	α -L-идуронидаза (IDUA)	ГС, ДС
II тип	Синдром Хантера	+309900	E76.1	Идуронат-2-сульфатаза (IDS)	ГС, ДС
III тип, подтип A	Синдром Санфилиппо А	#252900	E76.2	Гепаран N-сульфатаза (SGSH)	ГС
III тип, подтип B	Синдром Санфилиппо B	#252920	E76.2	N- α -ацетилглюкозаминидаза (NAGLU)	ГС
III тип, подтип C	Синдром Санфилиппо C	#252930	E76.2	Ацетил-CoA: α -глюкозаминид-N-ацетилтрансфераза (HGSNAT)	ГС
III тип, подтип D	Синдром Санфилиппо D	#252940	E76.2	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза (GNS)	ГС
IV тип, подтип A	Синдром Моркио А	#253000	E76.2	N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатаза (GALNS)	КС, ХС
IV тип, подтип B	Синдром Моркио B	#253010	E76.2	β -галактозидаза (GLB1)	КС
VI тип	Синдром Марото—Лами	#253200	E76.2	Арилсульфатаза B (ARSB)	ДС, ХС
VII тип	Синдром Слая	#253220	E76.2	β -глюкуронидаза (GUSB)	ДС, ХС, ГС

Примечание. ГС — гепарансульфат, ДС — дерматансульфат, КС — кератансульфат, ХС — хондроитинсульфат.

* ОМIM — On-line Manual for Mendelian Inheritance in Man.

ромолекул, объединенных в понятие межклеточного матрикса. ГАГ, в том числе ГС и ДС, ковалентно соединены с белками и находятся в составе структурных компонентов межклеточного матрикса протеогликанов (ПГ). Отрицательно заряженная система ПГ вовлечена в процессы регуляции клеточного роста, межклеточных взаимодействий, инфицирования, свертываемости и метаболизма липидов благодаря способности связывать различные белки, такие как протеазы, факторы роста и хемокины [6].

Фермент идуронат-2-сульфатаза (*iduronate-2-sulphatase*, *IDS*) — лизосомная экзосульфатаза, контролирующая строго специфическое отщепление сульфатной группы от терминального остатка 2-сульфат-L-идурононовой кислоты в молекуле ГС и ДС (рис.).

Генетически обусловленный дефект фермента идуронат-2-сульфатазы приводит к нарушению деградации ГС и ДС внутри лизосом клеток, в результате чего происходит избыточное накопление фрагментов ГАГ, нарушение прохождения процессов, указанных выше, и развитию заболевания.

Молекулярно-генетические аспекты заболевания. Ген *IDS*, кодирующий идуронат-2-сульфатазу, локализован в хромосоме X в сегменте q28. Сцепление заболевания с ДНК-маркерами этого хромосомного региона впервые обнаружили S. H. Roberts и соавт. в 1987 г. [7]. В 1990 г. P. J. Wilson и соавт. описали аминокислотную последовательность идуронат-2-сульфатазы и определили, что белок *IDS* состоит из 550 аминокислотных остатков [8]. В 1993 г. R. H. Flomen и соавт. идентифицировали и описали

структуру гена *IDS*, который состоит из 9 экзонов и 8 интронов и имеет протяженность 24 kb [9].

В литературе описано около 370 различных мутаций *IDS*, около 80% из них составляют точечные мутации [10, 11]. Анализ мутационных спектров показал определенную специфичность расположения точечных мутаций по длине гена. Наиболее часто нуклеотидные замены затрагивают области CpG-участков в экзонах *IDS* [12]. Нонсенс-мутации Y234X, L279X, Q465X, миссенс-мутации S333L и D334G, делеции 383delAT, 1148delC и инсерции 1063insA, 1269insC рассматриваются как приводящие к тяжелой форме синдрома Хантера, поскольку соответственно блокируют синтез идуронат-2-сульфатазы, ведут к образованию бессмысленного продукта и утрате функции белка [13]. Мутации R95T, R468W рассматриваются как приводящие к умеренному снижению активности идуронат-2-сульфатазы и к мягкому течению МПС II [14]. Приблизительно 20% мутаций в гене *IDS* составляют структурные aberrации [11]. Тотальная делеция гена или делеции его отдельных экзонов связаны с тяжелым течением МПС II [15].

В 1995 г. M. L. Bondeson и соавт. описали псевдоген идуронат-2-сульфатазы — *IDS-2*, который локализован на 20 kb дистальнее к теломере от активного гена *IDS* и включает гомологичные копии 2-го и 3-го экзонов и 2-го, 3-го, 7-го интронов *IDS* [16—18]. Рекомбинации между участками гена *IDS* и соседнего псевдогена *IDS-2* приводят к дупликациям участков псевдогена, утрате экзонов *IDS* и тяжелой форме МПС II [19].

Классификация и тяжесть течения заболевания. Клинический фенотип МПС II гетерогенен по сте-

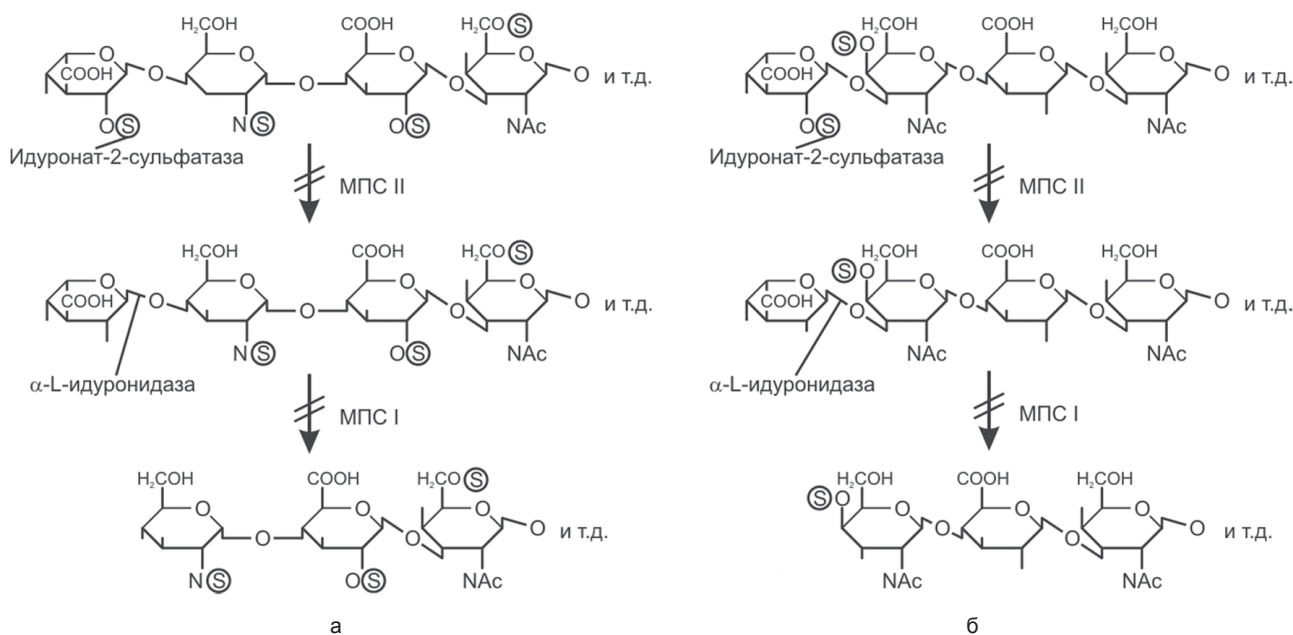


Схема деградации ГАГ в лизосомах: а — гепарансульфата, б — дерматансульфата

пени тяжести клинических симптомов, возрасту ранних клинических проявлений, скорости прогрессирования заболевания и продолжительности жизни. Четких критериев классификации фенотипов МПС II не существует, поэтому рекомендуется по степени тяжести заболевания выделять 2 клинические формы — тяжелую и среднетяжелую.

Тяжелая форма составляет около 75% и характеризуется ранней манифестацией, наиболее быстрым прогрессированием симптомов, в том числе патологии центральной нервной системы (ЦНС), и короткой продолжительностью жизни, как правило, не превышающей 11—15 лет [4, 20, 21]. Клинический фенотип среднетяжелой формы заболевания характеризуется более поздней манифестацией и различной степенью прогрессирования. Продолжительность жизни среднетяжелой формы МПС II варьирует в очень широких пределах. В литературе имеются данные о мужчине 87 лет с синдромом Хантера с легкими клиническими проявлениями и имеющем детей и внуков [22]. Вместе с тем продолжительность жизни мужчин с МПС II может быть существенно снижена (до 20—30 лет).

Наиболее частой причиной смерти пациентов с МПС II является дыхательная и сердечная недостаточность.

Манифестация заболевания и ранние симптомы. Беременность и роды, а также ранний неонатальный период у детей с МПС II проходят обычно без особенностей. Характерные клинические проявления тяжелой формы синдрома Хантера развиваются в 2—3 года. У пациентов со среднетяжелой формой МПС II отмечается более позднее начало заболевания (в возрасте 4—8 лет) [23].

Симптомами манифестации среднетяжелой формы МПС II являются характерные лицевые дисморфии,

гепатоспленомегалия, тугоподвижность суставов конечностей, клапанные пороки сердца и обструктивная болезнь легких [24]. Тяжелая форма синдрома Хантера манифестирует задержкой психического и моторного развития в сочетании с симптомами мультиорганной соматической патологии, перечисленными ранее.

Лицевые дисморфии. Для 95% пациентов с МПС II характерны специфические лицевые дисморфии, описываемые как грубые черты лица: увеличение лобных бугров, низко расположенные надбровные дуги, густые брови, синофриз, запавшая широкая переносица, широкая спинка носа, короткий нос с открытыми спереди ноздрями, утолщенные губы, гиперплазия десен, макростомия, макроглоссия [23]. Формирование грубых черт связано с накоплением ГАГ в мягких тканях и костях лицевого черепа. У детей с тяжелой формой МПС II огрубение черт лица наблюдается в возрасте 3 лет, со среднетяжелой формой — в среднем с 20 лет.

Аномалии кожи и ее придатков. В результате прогрессирующего отложения нерасщепленных ГАГ кожа пациентов с синдромом Хантера постепенно становится сухой, снижается ее эластичность и тургор. Характерны специфические папулезные образования на коже жемчужного цвета (напоминающие морскую гальку), которые обычно отмечаются в области лопаток, туловища и проксимально на бедрах [25, 26]. Эти элементы впервые описаны Ч. Хантером и являются патогномоничными для МПС II.

У мальчиков с синдромом Хантера отмечаются низкий рост волос на лбу, длинные густые ресницы и брови, гипертрихоз. С возрастом волосы становятся более жесткими, прямыми и светлыми (цвета соломы).

Интеллект. Прогрессирующая задержка психического развития — важный критерий тяжести течения МПС II.

На первом году жизни ребенка приобретение навыков не нарушено. С возрастом у пациентов с тяжелой формой заболевания нейродегенеративный процесс неуклонно прогрессирует и задержка психомоторного и речевого развития отмечается в 1,5—2 года с плато в возрасте 3—5 лет, к 8 годам наблюдается умственная отсталость. Причиной снижения интеллекта у детей с синдромом Хантера является избыточное накопление ГАГ в нейронах головного мозга. Впоследствии происходит повреждение клеток микроглии, вовлеченных в систему защиты ЦНС от повреждения, продукция нейротоксичных веществ и усиление апоптоза [27].

Интеллект пациентов со среднетяжелой формой МПС II оценивается как нормальный или субнормальный, при этом данные МРТ головного мозга могут свидетельствовать о значительных нарушениях белого вещества и расширении периваскулярных пространств [28].

Расстройства поведения — патогномичный признак тяжелой формы синдрома Хантера. Такие дети гиперактивны, упрямы, неуправляемы, недисциплинированы, агрессивны [29]. Эти симптомы наблюдаются на 2-м году жизни ребенка и прогрессируют к 8—9 годам [29]. Расстройства поведения и сна, задержка психического развития усложняют воспитание и уход, могут затруднять взаимодействие с другими детьми. На этапах развития заболевания, когда когнитивные возможности полностью утрачены и наблюдается умственная отсталость, отмечается поведение по типу аутизма.

Центральная нервная система. Для МПС II характерны повышение внутричерепного давления и формирование открытой сообщающейся гидроцефалии. Причинами гидроцефалии являются как нарушение реабсорбции цереброспинальной жидкости, вызванное отложением ГАГ в менингеальных оболочках, так и непосредственно нейродегенеративные процессы в ЦНС (повреждение клеток микроглии и нейронов, продукция нейротоксичных веществ и атрофические изменения вещества мозга).

Самый очевидный признак прогрессирующей гидроцефалии у детей с МПС — увеличение окружности головы. Особенно важен темп роста окружности головы, поскольку он указывает на выраженность повышения внутричерепного давления и степень декомпенсации. У детей младшего возраста симптомами гидроцефалии могут быть «выбухание» родничков, краниофациальная диспропорция, экзофтальм. Для старшей возрастной группы детей характерны другие признаки повышения внутричерепного давления: сильная головная боль, расстройства поведения (оглушение или неуправляемость и агрессивность), рвота, застойные явления на глазном дне (вплоть до атрофии дисков зрительных нервов) и снижение остро-

ты зрения. В неврологическом статусе этих больных отмечается развитие симметричных, чаще спастического характера парезов восходящего типа (первоначально в нижних, а в тяжелых случаях и в верхних конечностях) и нарушение походки.

Компрессия спинномозгового канала может развиваться как вследствие утолщения твердой мозговой оболочки (гипертрофический пахименингит), так и в результате нестабильности атлантоаксиального сустава и стеноза затылочного отверстия [30—32]. Причиной нестабильности атланто-аксиального сустава является отложение ГАГ вокруг верхушки зубовидного отростка II шейного позвонка без нарушения его формы и строения, а также гиперплазии поперечной связки атланта. Симптомами хронического сдавления спинномозгового канала в различных отделах являются спастические пара- или тетрапарезы, которые проявляются утратой имеющихся навыков тонкой моторики конечностей, изменением походки (неуверенность при ходьбе, апраксия ходьбы, то есть ходьба на «широкой базе») со снижением всех видов чувствительности ниже уровня поражения, а также нарушением функции тазовых органов (императивные позывы на мочеиспускание, энурез и энкопорез) [33].

Для детей с синдромом Хантера характерно наличие судорог, возникновение которых тесно связано со скоростью прогрессирования нейродегенеративного процесса в ЦНС и гидроцефалии [34]. Ранними клиническими проявлениями судорожного синдрома могут быть простые абсансы (малые эпилептические припадки) с кратковременным угнетением или потерей сознания и сопутствующими двигательными или вегетативными расстройствами (внезапное расширение зрачков, остановка взора, обрыв речи на полуслове, выпадение из рук предметов во время игры или остановка во время ходьбы). Наличие простых абсансов свидетельствует о вовлечении в патологический процесс ЦНС и требует наблюдения за неврологическим статусом ребенка в динамике.

У пациентов с тяжелой формой МПС II наблюдается быстрое прогрессирование нейродегенеративных процессов и развитие генерализованных тонико-клонических судорог, в большинстве случаев устойчивых к антиконвульсантной терапии.

Периферическая нервная система. Карпально-туннельный синдром является патогномичным при МПС II и обусловлен патологическим отложением ГАГ в связках и фасциях запястного канала и как результат — компрессионно-ишемическим поражением срединного нерва и сосудистого пучка. В начальной стадии заболевания возникают онемение пораженной кисти, трудности выполнения тонких движений, снижение чувствительности пальцев кисти. Эти симптомы редко отмечаются ребенком и не расцениваются родителями как патологические. Позже появляются парестезии, чувство покалывания в кончиках пальцев кисти и со временем процесс распространяется

проксимально, в тяжелых случаях захватывая предплечье и плечо [35].

Карпально-туннельный синдром встречается у всех детей с синдромом Хантера в возрасте 5—10 лет и без лечения приводит к потере чувствительности I—III пальцев кисти и необратимым контрактурам дистальных межфаланговых суставов [36].

Дыхательная система. Патология дыхательной системы вносит основной вклад в качество и продолжительность жизни пациентов с МПС II [20].

Гипертрофия небных и язычных миндалин, аденоиды, утолщение голосовых связок, макроглоссия приводят к нарушению дыхания и обструкции дыхательных путей (ДП) [37]. У детей наблюдаются храп, глухой хриплый голос и шумное дыхание. Обструкция верхних ДП, и как результат — эпизоды пониженного насыщения кислородом крови, является главной причиной нарушения сна и компонентом развития обструктивных апноэ во сне у таких больных [38]. Дыхательные расстройства обусловлены отложением ГАГ и утолщением слизистой оболочки нижних ДП вплоть до сегментальных бронхов, что приводит к повышению сопротивления току воздуха во время вдоха и выдоха. Кроме того, гепатоспленомегалия, ограничивающая подвижность диафрагмы, также вносит вклад в нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному типу. По мере прогрессирования заболевания может возникать фаринго- и трахеомалация [39].

У пациентов со среднетяжелой формой синдрома Хантера частота инфекций верхних ДП с возрастом становится реже, однако прогрессируют обструкция нижних ДП и частота эпизодов апноэ во сне.

Пищеварительная система. Избыточное накопление ГАГ в височно-нижнечелюстных суставах у детей с синдромом Хантера вызывает ограничение объема движения нижней челюсти и затрудняет пережевывание пищи. Гипертрофия миндалин, аденоиды и/или макроглоссия могут приводить к сложностям глотания и слюнотечению.

Пациенты с МПС II склонны к периодическим диареем без явных причин, не связанных с синдромом мальабсорбции, что объясняется накоплением ГАГ в нервных клетках пищеварительного тракта [40]. С возрастом снижение мышечной силы и физической активности приводит к запорам. Корректирующие диеты и использование слабительных средств помогают контролировать состояние желудочно-кишечного тракта.

Внутренние органы. Патология внутренних органов также связана с отложением в них избыточного количества ГС и ДС. Накопление ГАГ в лизосомах гепатоцитов, клеток Купфера и стенок ветвей воротной вены приводит к увеличению размеров печени и изменению ее консистенции. По мере прогрессирования заболевания переполнение клеток печени нерасщепленными продуктами ГАГ может обусловить снижение ее функциональных возможностей и развитие фиброза и цирроза. Гепатомегалия является

патогномичным симптомом МПС II, формируется на первом году жизни и наблюдается у 89% мальчиков [23]. Спленомегалия для синдрома Хантера не характерна.

Патология сердечно-сосудистой системы. Поражение сердечно-сосудистой системы патогномично для синдрома Хантера и наблюдается практически у всех детей независимо от тяжести фенотипа [34]. Причина патологии связана с накоплением ГАГ в створках клапанов сердца, миокарде, стенках коронарных сосудов.

Наиболее характерны клапанные пороки сердца, которые формируются в среднем к 6 годам и обусловлены утолщением и нарушением функции (недостаточность и/или стеноз) створок [23, 41]. Чаще поражен митральный клапан, на втором месте — аортальный, реже трикуспидальный и клапан легочной артерии [34].

Кардиомиопатия наблюдается гораздо реже, чем клапанные пороки, и может повышать риск развития сердечных аритмий. Нарушения проводимости (атриовентрикулярная блокада) вносят существенный вклад в сокращение продолжительности жизни пациентов с МПС II [42].

Костная система. Патология костной системы имеет решающее значение в развитии нетрудоспособности и инвалидизации пациентов [4].

Мальчики с синдромом Хантера в первые годы жизни часто выглядят более крупными, чем их сверстники, однако с 5—8 лет происходит задержка роста [34]. Причиной низкого роста может служить нарушение оссификации зон роста костей вследствие накопления в хондроцитах и/или остеобластах ГАГ.

У детей с МПС II отмечаются замедленное прорезывание зубов, нарушение минерализации, аномалии числа и формы (зубы гипоплазированы, конической формы с широкими межзубными промежутками), нередко наблюдаются у первых коренных моляров одонтогенные кисты [43].

Патогномичным симптомом МПС II является прогрессирующая тугоподвижность суставов и ограничение объема движений конечностей. Накопление продуктов деградации ГАГ в синовиальной жидкости межфаланговых суставов и сухожилиях приводит к тугоподвижности суставов и формированию «когтистой» кисти. Аномальная функция суставов связана как с нарушением строения метафизов кости, так и утолщением капсулы сустава. Важными признаками скелетных деформаций при синдроме Хантера являются гипоплазия, дисплазия и деформация головок и вальгусная деформация бедренных костей. Эти изменения чаще всего наблюдаются уже на первом году жизни ребенка. Дети быстро устают при небольшой физической нагрузке, походка постепенно ухудшается, значительно ограничивается подвижность, многие перестают ходить.

Сравнительно часто наблюдаются умеренно выраженные деформации грудной клетки и позвоночника.

Рентгенологически наиболее характерны изменения таза, тазобедренных суставов и кистей. Вертлужные впадины широкие, уплощенные, деформированные, крылья подвздошных костей изогнуты, нависают над головками бедренных костей. Головки гипоплазированы, уплощены, истончены шейки бедренных костей. Возможен асептический некроз головки бедренной кости. В трубчатых костях — нарушение энхондрального и перихондрального окостенения.

В кисти запаздывает появление ядер окостенения костей запястья, пястные кости короткие, широкие, проксимальные их отделы сужены, фаланги пальцев широкие, дистальные фаланги гипоплазированы.

При радиологическом исследовании черепа отмечаются деформации, уплотнение костей свода и основания. Черепные швы растянуты, края их истончены. Турецкое седло уплощено, вход в него расширен. При исследовании позвоночника могут выявляться деформации тел позвонков (кубовидная, клиновидная, языкообразная).

Нарушение слуха. У пациентов с синдромом Хантера обычно развивается кондуктивная и нейросенсорная тугоухость. При тяжелой форме заболевания на первом году жизни обычно наблюдается кондуктивная тугоухость. Она связана с рубцами или перфорацией барабанной перепонки в результате частых инфекций уха (средние отиты), а также утолщением и отеком слизистой оболочки среднего уха или повреждением слуховых косточек (нарушение окостенения и дизостоз косточек среднего уха) из-за накопления в них ГАГ [24].

С возрастом и прогрессированием заболевания развивается нейросенсорная тугоухость и у большинства детей формируется сочетанная тугоухость вплоть до полной утраты слуха [44]. Нейросенсорная (перцептивная) тугоухость возникает в результате компрессии VIII пары черепных нервов гиперплазированной арахноидальной оболочкой и дистрофии и редукции волосковых клеток улитки внутреннего уха [44].

У больных со среднетяжелой формой МПС II снижение слуха может варьировать от легкой до тяжелой степени.

Патология органа зрения. У пациентов с синдромом Хантера наблюдается умеренно выраженное помутнение роговицы, которое зачастую может быть выявлено только при исследовании прозрачности сред с помощью щелевой лампы [26]. У пациентов с тяжелой формой МПС II часто выявляется дистрофия сетчатки, приводящая к нарушению периферического и снижению сумеречного зрения [45]. Наиболее характерной находкой при рутинном обследовании глазного дна является отек диска зрительного нерва, который может быть обусловлен повышением внутричерепного давления или отложением ГАГ в склере и их давлением на зрительный нерв. Также могут наблюдаться ретинопатия, кровоизлияния в сосудистую оболочку глазного яблока и эпиретинальную мембрану [45, 46]. Глаукома встречается редко. Симптомы

патологии органа зрения у детей со среднетяжелой формой синдрома Хантера отличаются более мягким клиническим проявлением.

Грыжи. Характерны паховые и пупочные грыжи, нередко рецидивирующие после хирургической коррекции [24].

Лабораторные методы диагностики. Биохимическая диагностика МПС, включая МПС II, начинается с количественного анализа экскреции ГАГ в моче. В случае повышения уровней ГАГ проводится качественный тест — электрофорез ГАГ для установления типа аккумулирующегося метаболита. Повышенная экскреция только ГС и ДС указывает на МПС II. Следующим этапом уточнения диагноза является анализ активности ферментов, участвующих в обмене ГС и ДС в биологических образцах (лейкоциты и плазма крови, фибробласты кожи). При МПС II значительно снижена активность идуронат-2-сульфатазы, вплоть до нулевых значений. Классификация на среднетяжелую и тяжелую формы осуществляется на основании анализа совокупности клинических симптомов (возраст манифестации, степень тяжести клинических проявлений и характер прогрессирования) и данных молекулярно-генетических исследований [4]. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет установить генетический дефект: тип мутации и гетерозиготное носительство мутантного аллеля у родственников.

Определение гетерозиготного носительства в семьях пациентов с МПС II. Тест, основанный на определении уровней активности идуронат-2-сульфатазы в плазме крови женщин, является косвенным методом и не обладает высокой диагностической значимостью при установлении наследственного дефекта, поскольку нередко имеет место перекрытие уровней метаболита при нормальном и гетерозиготном генотипах [4, 24]. Методом, имеющим решающее значение для установления/исключения носительства гена МПС II, является молекулярно-генетический анализ (выявление мутаций в гене *IDS*) [4, 24].

Целенаправленная пренатальная диагностика заболевания возможна в I и II триместрах беременности в семьях с установленными случаями синдрома Хантера. Проводится анализ активности ферментов в биоптате ворсин хориона и культуре клеток амниотической жидкости [24]. Пренатальная диагностика может быть проведена с помощью молекулярно-генетических методов, если в семье уже определена мутация в гене *IDS* [4].

Необходимо сочетать определение активности лизосомных ферментов, участвующих в обмене ГАГ, с кариотипированием плода с целью определения пола, поскольку низкие уровни активности идуронат-2-сульфатазы могут наблюдаться у плода женского пола гетерозиготного носителя патологического гена [47].

Лечение больных МПС в основном является *симптоматическим* и заключается в назначении те-

рапии в соответствии с выявленными нарушениями. Для лечения детей с прогрессирующей гидроцефалией используют как медикаментозные, так и хирургические методы. Основным методом хирургического лечения является выполнение шунтирующих операций с имплантацией дренажных систем, регулируемых клапанным устройством (вентрикулоатриальные, вентрикулоперитонеальные шунты).

Ранняя клиническая диагностика скелетных нарушений до возникновения тяжелых деформаций может расширить возможности ортопедической помощи пациенту и спектр хирургических вмешательств. Ослабление натяжения сгибающего сухожилия или канала запястья при карпально-туннельном синдроме является главным методом предотвращения контрактур лучезапястного и межфаланговых суставов кисти. Хирургическая декомпрессия показана пациентам с нарушением проводимости срединного нерва и функции кисти и приводит к частичному или абсолютному улучшению функции конечности [36]. Частота повторного возникновения карпально-туннельного синдрома после хирургической коррекции у пациентов с синдромом Хантера неизвестна.

Роль лечебной физкультуры и физиотерапии при МПС II до конца не изучена, но предполагается, что физические упражнения могут в некоторой степени сохранить функцию суставов и замедлить прогрессирование тугоподвижности и образование контрактур. Первым этапом должно быть исключение и лечение неврологической симптоматики (гидроцефалия и компрессия спинномозгового канала). Вторым этапом является разработка индивидуальной программы тренировки суставов-мишеней МПС II [15]. Занятия должны быть направлены на восстановление подвижности, тренировку силы и выносливости, улучшение мелкой моторики кисти и тренировку суставов нижних конечностей для исправления походки.

Для коррекции артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности назначается индивидуальная для каждого пациента схема консервативного лечения. Протезирование деформированных клапанов назначается пациентам с синдромом Хантера, однако эта операция не предотвращает накопления в трансплантатах ГАГ и возникновения деформаций клапанов в будущем [48].

Лекарственные средства, корректирующие астму, должны быть назначены по показаниям. Проведение тонзилэктомии и аденоидэктомии позволяет снизить риск развития частых респираторных инфекций.

Поскольку утрата слуха может вносить вклад в расстройства поведения и трудности обучения, пациентам с МПС II рекомендовано находиться под наблюдением у оториноларинголога.

Пациенты с МПС II имеют риск развития осложнений при проведении интубационного наркоза. Нестабильность атлантаксиального сустава требует осторожности при переразгибании шеи; тугоподвижность и ограничение движений нижней челюсти, короткая

шея, макроглоссия и гиперсаливация представляют определенные сложности при интубации [49]. Оптимальными могут оказаться эндотрахеальные трубки меньших размеров, чем можно прогнозировать на определенный возраст и рост. Необходимо учитывать, что у большинства пациентов наблюдается послеоперационная обструкция ДП.

Трансплантация стволовых клеток костного мозга или пуповинной крови. На настоящий момент нет клинических исследований, которые доказательно подтвердили положительные эффекты трансплантации стволовых клеток костного мозга или пуповинной крови при синдроме Хантера. В литературе, посвященной изучению этого метода лечения, имеются только единичные исследования, в которых отмечалось уменьшение размеров печени и улучшение показателей роста детей с МПС II наряду с очевидным прогрессированием нейродегенеративного процесса [50, 51]. Использование трансплантации стволовых клеток костного мозга или пуповинной крови для лечения МПС II остается спорным из-за высокого риска отторжения трансплантата и развития осложнений, опасных для жизни пациента [52].

Разрабатываются методы патогенетической терапии и генотерапии [53—55].

Таким образом, для повышения эффективности медико-генетической помощи пациентам с МПС II и их семьям особую значимость имеет раннее установление диагноза. На этой основе осуществима эффективная профилактика с помощью проведения целенаправленной пренатальной диагностики в ходе последующих беременностей. Формирование групп риска по МПС II на основе комплекса диагностически значимых симптомов, раннее уточнение клинического диагноза лабораторными методами и научно обоснованная тактика ведения пациентов позволят повысить качество жизни не только самих пациентов, но и их семей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кульпанович А. И., Наумчик И. В. // *Мед. панорама. Сер. Педиатрия.*— 2010.— № 2.— С. 72—75.
2. McKusick V. A. // *The John Hopkins University Press [Electronic resource].* — Baltimore, 1966—2008.— Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
3. Hunter C. // *Proc. R. Soc. Med. (Sect. Study Dis. Child).*— 1917.— Vol. 10.— P. 104—106.
4. Martin R., Beck M., Eng C., et al. // *Pediatrics.*— 2008.— Vol. 121, № 2.— P. e377—e386.
5. Tuschl K., Gal A., Paschke E., et al. // *Pediatr. Neurol.*— 2005.— Vol. 32.— P. 270—272.
6. Di Natale N. P., Pontarelli G., Villani G. R., et al. // *Hum. Genet.*— 2006.— Vol. 119.— P. 679.
7. Roberts S. H., Upadhyaya M., Sarfarazi M., Harper P. S. // *Cytogenet. Cell Genet.*— 1987.— Vol. 46.— P. 682.
8. Wilson P. J., Morris C. P., Anson D. S., et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 1990.— Vol. 87.— P. 8531—8535.
9. Flomen R. H., Green E. P., Green P. M., et al. // *Hum. Molec. Genet.*— 1993.— Vol. 2.— P. 5—10.
10. Stenson P. D., Mort M., Ball E. V., et al. // *Genome Med.*— 2009.— Vol. 1.— P. 13.

11. Keeratichamroen S., Ketudat Cairns J. R., Wattansirichaigoon D., et al. // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2008.— Vol. 31.— P. 1—9.
12. Tomatsu S., Orii K. O., Bi Y., et al. // *Hum. Mutat.*— 2004.— Vol. 23.— P. 590—598.
13. Li P., Bellows A. B., Thompson J. N. // *J. Med. Genet.*— 1999.— Vol. 36.— P. 21—27.
14. Rathmann M., Bunge S., Beck M., et al. // *Am. J. Hum. Genet.*— 1996.— Vol. 59.— P. 1202—1209.
15. Muenzer J., Beck M., Eng C. M., et al. // *Pediatrics.*— 2009.— Vol. 124.— P. e1228—e1239.
16. Bondeson M. L., Malmgren H., Dahl N., et al. // *Eur. J. Hum. Genet.*— 1995.— Vol. 3.— P. 219—227.
17. Rathmann M., Bunge S., Steglich C., et al. // *Hum. Genet.*— 1995.— Vol. 95.— P. 34—38.
18. Timms K. M., Lu F., Shen Y., et al. // *Genome Res.*— 1995.— Vol. 5.— P. 71—78.
19. Lualdi S., Regis S., Di Rocco M., et al. // *Hum. Mutat.*— 2005.— Vol. 25.— P. 491—497.
20. Neufeld E. F., Muenzer J. *The mucopolysaccharidoses. In: The Metabolic Bases of Inherited Disease.*— New York, McGraw-Hill, 2001.— P. 3421—3452.
21. Jones S. A., Almasy Z., Beck M., et al. // *J. Inherit. Metab. Dis.*— 2009.— Vol. 32, № 4.— P. 534—543.
22. DiFerrante N., Nichols B. L. // *Johns Hopkins Med. J.*— 1972.— Vol. 130.— P. 325—328.
23. Wraith J. E., Beck M., Giugliani R., et al. // *Genet. in Med.*— 2008.— Vol. 10, № 7.— P. 508—516.
24. Wraith J. E., Scarpa M., Beck M., et al. // *Eur. J. Pediatr.*— 2008.— Vol. 167.— P. 267—277.
25. Thappa D. M., Singh A., Jaisankar T. J., et al. // *Pediatr. Dermatol.*— 1998.— Vol. 15.— P. 370—373.
26. Краснополяская К. Д. *Наследственные болезни обмена веществ.*— М., 2005.
27. Ohmi K., Greenberg D. S., Kavitha S., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*— 2003.— Vol. 100.— P. 1902—1907.
28. Shinomiya N., Nagayama T., Fujioka Y., Aoki T. // *Neuroradiology.*— 1996.— Vol. 38.— P. 483—485.
29. Bax M. C., Colville G. A. // *Arch. Dis. Child.*— 1995.— Vol. 73, № 1.— P. 77—81.
30. Parsons V. J., Hughes D. G., Wraith J. E. // *Clin. Radiol.*— 1996.— Vol. 51.— P. 719—723.
31. O'Brien D. P., Cowie R. A., Wraith J. E. // *Childs Nerv. Syst.*— 1997.— Vol. 13, № 2.— P. 87—90.
32. Vinchon M., Cotten A., Clarisse J., et al. // *Am. J. Neuroradiol.*— 1995.— Vol. 16, № 7.— P. 1402—1403.
33. Koyama K., Moda Y., Sone A., et al. // *J. Med. Genet.*— 1994.— Vol. 31, № 3.— P. 257—258.
34. Schwartz I. V., Ribeiro M. G., Mota J. G., et al. // *Acta Paediatr. Suppl.*— 2007.— Vol. 96.— P. 63—70.
35. Кульпанович А. И., Жевнерюк И. В., Хмель Р. Д. и др. // *Пробл. детской неврологии.*— 2010.— Вып. 3.— С. 107—113.
36. Haddad F. S., Jones D. H., Vellodi A., et al. // *J. Bone Joint Surg.*— 1997.— Vol. 79, № 4.— P. 576—582.
37. Yoskovitch A., Tewfik T. L., Brouillette R. T., et al. // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*— 1998.— Vol. 44, № 3.— P. 273—278.
38. Leighton S. E., Papsin B., Vellodi A., et al. // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*— 2001.— Vol. 58.— P. 127—138.
39. Morehead J. M., Parsons D. S. // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*— 1993.— Vol. 26, № 3.— P. 255—261.
40. Elsner B. // *Gastroenterology.*— 1970.— Vol. 58.— P. 856—862.
41. Rigante D., Segni G. // *Cardiology.*— 2002.— Vol. 98.— P. 18—20.
42. Hishitani T., Wakita S., Isoda T., et al. // *J. Pediatr.*— 2000.— Vol. 136, № 2.— P. 268—269.
43. Downs A. T., Crisp T., Ferretti G. // *Pediatr. Dent.*— 1995.— Vol. 17, № 2.— P. 98—100.
44. Simmons M. A., Bruce I. A., Penney S., et al. // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*— 2005.— Vol. 69.— P. 589—595.
45. Ashworth J. L., Biswas S., Wraith J. E., Lloyd I. C. // *Surv. Ophthalmol.*— 2006.— Vol. 51, № 1.— P. 1—17.
46. Narita A. S., Russell-Eggitt I. // *Ophthalm. Genet.*— 1996.— Vol. 17.— P. 75—78.
47. Cooper A., Thornley M., Wraith J. E. // *Prenat. Diagn.*— 1991.— Vol. 11.— P. 731—735.
48. Kausik Bhattacharya, Gibson S. C., Pathi V. L. // *Ann. Thorac. Surg.*— 2005.— Vol. 80.— P. 1911—1912.
49. Moores C., Rogers J. G., McKenzie I. M., Brown T. C. // *Anaesth. Intens. Care.*— 1996.— Vol. 24, № 4.— P. 459—463.
50. Mullen C. A., Thompson J. N., Richard L. A., Chan K. W. // *Bone Marrow Transplant.*— 2000.— Vol. 25, № 10.— P. 1093—1097.
51. Vellodi A., Young E., Cooper A., et al. // *J. Inherit. Metab. Dis.*— 1999.— Vol. 22.— P. 638—648.
52. Peters C., Krivit W. // *Bone Marrow Transplant.*— 2000.— Vol. 25, № 10.— P. 1097—1099.
53. Wraith J. E. // *Acta Paediatr.*— 2008.— Vol. 97.— P. 76—78.
54. Bagewadi S., Roberts J., Mercer J., et al. // *J. Inherit. Metab. Dis.*— 2008.— Vol. 31.— P. 733—737.
55. Friso A., Tomanin R., Zanetti A., et al. // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2008.— Vol. 1782.— P. 574—580.

Посылана 02.02.11.

MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II**A. I. Kulpanovich, I. V. Naumchik**

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II, Hunter's syndrome) is an X-chained disease inheritable recessively caused by a reduction of the lysosomal ferment iduronate-2-sulfatase activity leading to a progressing accumulation of the dermatan and heparan sulfate glycosaminoglycines in the patient's cells. The article presents an analysis of the data relating to Hunter's syndrome classification, clinical manifestations, diagnostic methods, possibilities of treatment, and prevention.

Key words: *mucopolysaccharidosis type II, Hunter's syndrome, clinical manifestations.*



П. И. ЛОБКО, А. Р. РОМБАЛЬСКАЯ

ИМЕЮТ ЛИ МЕСТО СТРОГО СЕГМЕНТАРНЫЕ СВЯЗИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ С ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ?

Белорусский государственный медицинский университет

В настоящем сообщении сделана попытка высказать собственное мнение о наличии или отсутствии сегментарности в строении серого вещества спинного мозга, о присутствии или отсутствии строго сегментарных связей спинномозговых и вегетативных нервов со спинным мозгом.

Ключевые слова: сегментарность, спинной мозг, спинномозговые нервы, вегетативные нервы.

С давних пор анатомы утверждают, что спинной мозг имеет сегментарное строение [1—10]. Кроме того, ученые, главным образом неврологи и практикующие врачи других специальностей [11—17], в своей повседневной деятельности при постановке диагноза часто говорят, что выявленные ими симптомы свидетельствуют о поражении на уровне определенных сегментов спинного мозга. При этом как теоретики, так и практические врачи указывают на наличие 31 сегмента в строении спинного мозга (8 шейных, 12 грудных, 5 поясничных, 5 крестцовых и 1 копчиковый). Как видно, количество сегментов спинного мозга, в основном, соответствует числу позвонков в каждом из отделов позвоночного столба (за исключением шейного и копчикового отделов).

Во всех медицинских университетах на лекциях и лабораторных занятиях при изучении центральной нервной системы также указывается на сегментарное строение спинного мозга [18—21].

По выражению В. В. Куприянова: «Сегмент спинного мозга — это участок серого вещества, соответствующий исходному сомиту, вместе со своими связями по горизонтали. Таким образом, сегменту принадлежат многочисленные нервные клетки данного этажа спинного мозга, пара задних нервных корешков вместе со спинномозговыми узлами, пара передних корешков, спинномозговые нервы — правый и левый, образовавшиеся в результате слияния передних и задних корешков, а также ветви этих нервов. Каждый сегмент иннервирует определенный участок кожи (дерматомер) и остальных тканей тела, главным образом мышц (соматомер)» [21].

Анализируя сведения, указанные в приведенных выше отечественных и зарубежных учебниках по анатомии человека, а также результаты научных исследований ряда авторов [12, 16, 17], мы убедились в том, что детальных и глубоких исследований на пред-

мет сегментарного строения спинного мозга не проводилось. Так, в литературе указывается на то, что «основная особенность строения спинного мозга — это его сегментарность», или, что «участок спинного мозга, соответствующий каждой паре корешков, называется сегментом» [16]. Из подобных высказываний можно сделать вывод, что каждая пара корешков имеет отношение только к тому участку серого вещества спинного мозга, на уровне которого эти корешки входят (афферентные) в спинной мозг или выходят (эфферентные) из него.

Цель настоящей публикации заключается в том, чтобы на основании анализа данных, приведенных в учебниках по анатомии человека, неврологии, сведений, опубликованных в научной литературе, а также результатов собственных исследований дать объективную характеристику структурно-функциональной организации серого вещества спинного мозга, соматических и вегетативных нервов. Основной вопрос, который будет обсуждаться в статье, — имеет ли место сегментарность в строении спинного мозга, наличие строго сегментированных связей спинномозговых нервов и их ветвей с определенными, только для них предназначенными, участками спинного мозга, а также строго сегментарные источники формирования вегетативных нервов и иннервации внутренних органов.

Рассматривая спинной мозг как анатомическое образование, можно сказать следующее. По длине спинного мозга с каждой стороны можно выделить 2 сегмента — серое и белое вещество. В белом веществе с каждой стороны отчетливо выявляются продольно ориентированные сегменты — передние, боковые и задние канатики, между которыми на поверхности спинного мозга хорошо видны борозды. Деление белого вещества на продольные сегменты видно и на горизонтальных срезах спинного мозга — это пучки проводящих путей.

Что касается серого вещества спинного мозга, то ни на продольных, ни на горизонтальных срезах сегментации его не наблюдается. Никаких структур, разделяющих серое вещество спинного мозга на отдельные участки, нет. Подтверждением этому могут служить результаты эмбриологических исследований о развитии спинного мозга.

Так, Б. М. Пэттен, W. J. Hamilton, J. D. Bayd и H. W. Mossman в руководствах по эмбриологии человека, описывая формирование плащевого слоя нервной трубки, не говорят о делении его на отдельные сегменты; наоборот, они отмечают, что в спинном мозге существуют межсегментарные связи, то есть входящие в спинной мозг импульсы могут локализоваться не только на том уровне, на котором входят задние корешки, но распространяться продольно вверх и вниз, достигая нескольких соседних сегмен-

тов. Как видно, авторы отрицают наличие сегментации серого вещества спинного мозга и в то же время используют этот термин [22, 23].

А. С. Леонтьев и П. Г. Пивченко, изучая развитие спинного мозга в эмбриогенезе человека и некоторых млекопитающих животных, также не указывают на наличие сегментов в его сером веществе [24, 25].

Естественно, анатомически установить наличие или отсутствие сегментов в сером веществе спинного мозга невозможно. Для решения вопроса о строении серого вещества спинного мозга необходим комплекс морфологических исследований, включающий результаты анатомических, гистологических, эмбриологических и экспериментальных наблюдений.

На кафедре нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета выполнены фундаментальные исследования, касающиеся строения спинного мозга, его корешков, спинномозговых нервов и их ветвей. Наиболее значимые результаты получены П. Г. Пивченко при выполнении докторской диссертации на тему: «Структурная организация серого вещества спинного мозга человека и млекопитающих животных». Кроме того, данные по вопросу об отсутствии сегментарности в строении серого вещества спинного мозга опубликованы им в ряде научных статей.

Доказано, что серое вещество спинного мозга на всем его протяжении представлено сплошными трактами — афферентным, соответствующим заднему столбу, эфферентным, представленным передним столбом, и интегративно-координационным или боковым столбом серого вещества спинного мозга. Эти столбы на поперечном разрезе спинного мозга имеют вид сплошной массы нервно-клеточных элементов (в виде бабочки), окруженных, соответственно, задним, передним и боковым канатиками белого вещества [26].

Остановимся на результатах научных исследований П. Г. Пивченко. Так, при исследовании строения спинного мозга в эмбриогенезе человека и млекопитающих животных автор не выявил признаков метамерного строения нервной трубки на протяжении всего периода антенатального развития плодов.

При изучении микроанатомии и гистотопографии серого вещества спинного мозга у человека П. Г. Пивченко не наблюдал агрегации нейронов, формирующих сегментарные центры [27]. Отсутствие сегментарно расположенных центров в сером веществе спинного мозга подтверждено автором результатами анатомических исследований, касающихся фактов входа афферентных нервных волокон дорсальных корешков в спинной мозг и выхода из него эфферентных проводников и расположения их параллельно друг другу соответственно в дорсолатеральной и вентролатеральной бороздах спинного мозга на всем его протяжении. Лишь благодаря конвергентной ориентации нитей вентральных корешков по направлению к межпозвоночным отверстиям и периферическим отросткам (дендритам) клеток спинномозговых узлов

формируются сегментарно расположенные спинномозговые нервы. Однако это не означает, что каждый из таких нервов имеет строго локализованное представительство в сером веществе спинного мозга. В каждом спинномозговом нерве содержатся нервные волокна, связанные с нервными клетками многих участков спинного мозга, краниальнее и каудальнее сегментарно расположенного спинномозгового нерва.

На основании проведенных исследований П. Г. Пивченко считает неправомерным использование понятий «сегментный центр (ядро) иннервации», «сегментарность иннервации». Отсутствие сегментарности в строении спинного мозга, его корешков и спинномозговых нервов биологически и функционально оправдано, поскольку обеспечивается надежность в структурно-функциональной организации нервной системы и компенсаторной иннервации сомы и внутренних органов [28].

Отсутствие строго сегментарного вхождения в спинной мозг волокон дорсальных и выхода из него вентральных корешков подтверждено фотографиями, приведенными в работах П. Г. Пивченко. На иллюстрациях видно, как сплошными рядами входят в спинной мозг пучки афферентных волокон и выходят из него пучки эфферентных проводников. Мало того, имеют место факты межкорешковых связей (зоны перекрытия), когда от одного спинномозгового корешка отделяется пучок нервных волокон и присоединяется к выше- или нижележащему спинномозговому корешку.

Нами при изучении анатомии шейного отдела спинного мозга и его корешков у человека отмечено, что пучки нервных волокон задних корешков, отходящие от спинномозговых узлов, входя в заднелатеральную борозду спинного мозга, плотно прилежат друг к другу. Установить сегментарность в их строении и расположении не представляется возможным (рис. 1). В спинном мозге нервные волокна веерообразно расходятся, принимая горизонтальное, восходящее и нисходящее направления (рис. 2).

Результаты исследований П. Г. Пивченко об отсутствии сегментарного строения серого вещества спинного мозга у человека и млекопитающих животных, к сожалению, не получили должной оценки морфологов и клиницистов. Поэтому до настоящего времени ученые, практикующие врачи и педагоги медицинских образовательных учреждений в своей повседневной деятельности необоснованно говорят о том, что спинной мозг сегментирован, а иннервация сомы и внутренних органов имеет сегментарные источники происхождения как афферентных, так и эфферентных нервных проводников.

Нами исследованы серии фронтальных срезов эмбрионов человека и некоторых млекопитающих животных и ни в одном случае мы не наблюдали деления спинного мозга на сегменты (рис. 3).

Как указывалось выше, отсутствие сегментарности имеет место не только в строении серого веще-

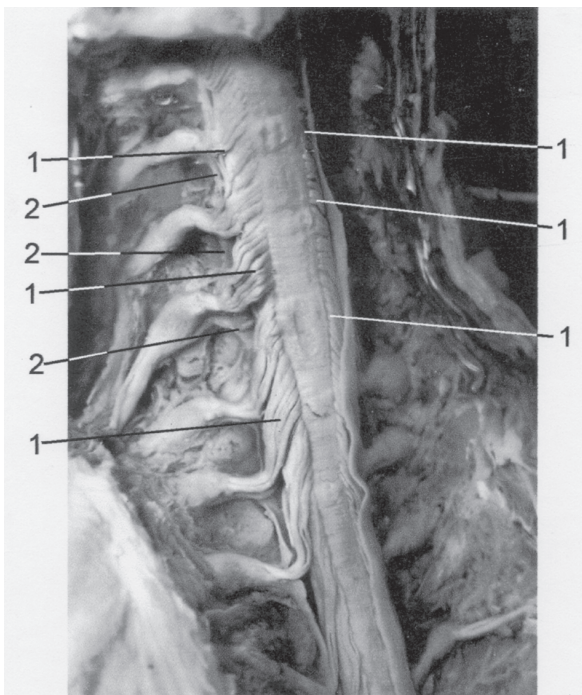


Рис. 1. Вступление пучков нервных волокон задних корешков в спинной мозг человека (шейный отдел):
1 — задние корешки;
2 — межкорешковые (межсегментарные) связи

ства спинного мозга, но и в строении и источниках формирования периферических нервов.

Общеизвестно, что источником формирования ганглиозного компонента соматической и автономной нервной системы является ганглиозная нервная пластинка, расположенная по обеим сторонам нервной трубки на всем ее протяжении. Она представлена нейробластами, которые в последующем в результате определенных преобразований формируют клеточ-

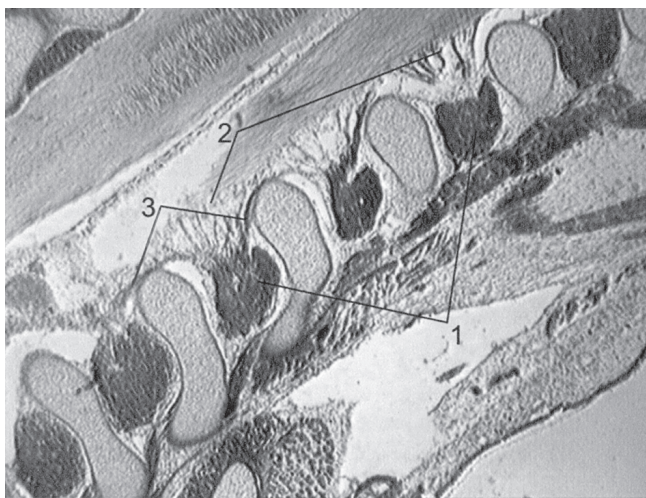


Рис. 2. Веерообразное направление нервных волокон задних корешков, вступающих в спинной мозг кошки:
1 — спинномозговые узлы; 2 — пучки нервных волокон;
3 — межузловые (межсегментарные) связи. Импрегнация по Бильшовскому—Буке. Ув. 10

ный компонент спинномозговых узлов. Первоначально ганглиозная пластинка — это сплошная клеточная масса, нейробласты которой способны мигрировать в краниальном и каудальном направлениях, в результате чего в любом участке этой пластинки содержатся нервно-клеточные элементы, образующие связи с нейронами спинного мозга различной локализации по его длине (чувствительный компонент).

В последующем, в связи с миграционными процессами краниальной и каудальной направленности, ганглиозная пластинка перешнуровывается, благодаря чему образуются сегментарно расположенные спинномозговые узлы, центральные отростки клеток этих узлов формируют дорсальные корешки, вступающие в задние чувствительные столбы серого вещества, в составе которых распространяются краниально и каудально на значительные расстояния от места их вступления в спинной мозг. Таким образом, отростки клеток каждого спинномозгового узла образуют межузловые связи и ступенчато переключаются на чувствительных нейронах серого вещества заднего столба краниально и каудально от места их вступления в спинной мозг.

У изученных эмбрионов человека и кошки мы наблюдали четко выраженные межсегментарные связи спинномозговых узлов и веерообразное вхождение отростков клеток спинальных ганглиев в спинной мозг (см. рис. 2). Можно предположить, что миграционные процессы продольной ориентации имеют место также в передних и боковых столбах серого вещества спинного мозга. Отростки клеток этих столбов форми-

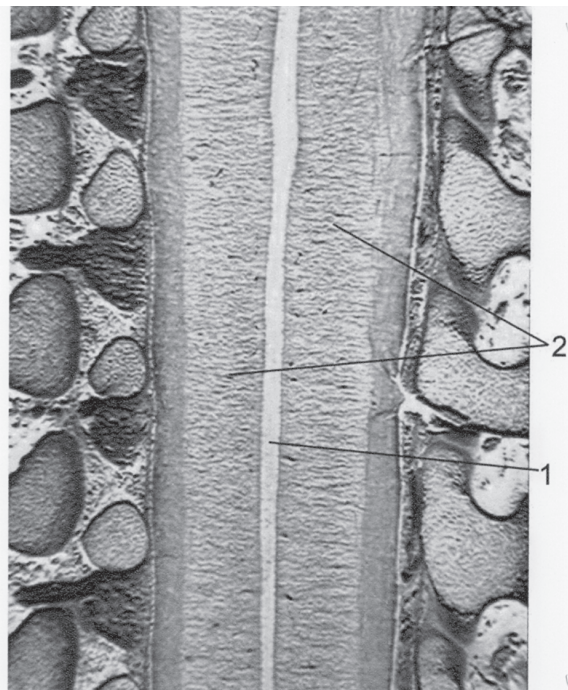


Рис. 3. Фронтальный срез зародыша человека с теменно-кочковой длиной 36 мм: 1 — центральный канал;
2 — серое вещество спинного мозга. Импрегнация по Бильшовскому—Буке. Ув. 2,5

руют вентральные (передние) корешки спинномозговых нервов, содержащие двигательные и вегетативные (преганглионарные) нервные волокна. В каждом таком корешке содержатся отростки нервных клеток, расположенных краниально и каудально на разных расстояниях от места их выхода из спинного мозга. Изложенное позволяет утверждать, что нейроны спинномозговых узлов, дорсальные и вентральные спинномозговые корешки не имеют строго сегментарных связей с определенными участками серого вещества спинного мозга.

Подтверждением сказанного являются наши наблюдения о наличии межсегментарных связей задних корешков спинного мозга взрослого человека (рис. 4). Естественно, если спинномозговые узлы, дорсальные и вентральные корешки имеют множественные источники формирования, то ветви спинномозговых нервов, участвующие в иннервации сомы, внутренних органов и кровеносных сосудов, также имеют «многосегментарное» происхождение.

Д. М. Голуб, исследуя развитие сплетений спинномозговых нервов в эмбриогенезе человека и млекопитающих животных показал, что с нарушением сегментарности связано происхождение многосегментарности источников и множественности путей иннервации внутренних органов, сосудов, скелета, мышц и кожи [29].

Сказанное выше находит свое подтверждение в диссертационной работе и ряде научных публикаций, посвященных изучению конструкции межсегментар-

ных связей спинномозговых нервов в пояснично-грудной области, выполненных В. А. Мануликом. Автор дал глубокий анализ внутривольной организации, строения, развития и источников формирования спинномозговых нервов, их стволов и ветвей. Показано, что на ранних стадиях эмбриогенеза человека и кошки ганглиозная пластинка представляет собой первоначально сплошной клеточный тяж, затем он становится клеточно-волоконистым [30, 31]. Из этого тяжа, благодаря его перешнуровыванию, формируется цепь спинномозговых узлов и межузловых ветвей. Последние состоят преимущественно из нервных волокон и соединяют между собой сегментарно расположенные узлы, формируя таким образом межсегментарные связи в периферической части нервной системы.

Результаты экспериментальных наблюдений дали возможность В. А. Манулику установить протяженность афферентных и эфферентных связей сегментарных спинномозговых нервов [31]. Так, при посегментном удалении спинальных ганглиев или перерезке соответствующих вентральных корешков спинномозговых нервов выявлена дегенерация нервных волокон в дорсальных и вентральных спинномозговых корешках, стволах спинномозговых нервов и в их дорсальных и вентральных ветвях краниально и каудально от места оперативного вмешательства на протяжении 2—4 сегментарно расположенных нервных образований. При определении степени распространения афферентных и эфферентных проводников в сегментарно расположенных корешках, спинномозговых нервах и их ветвях В. А. Манулик отметил, что большая протяженность межсегментарных связей характерна для афферентного компонента периферической нервной системы, чем для эфферентного. Это явление автор объясняет особой ролью афферентной иннервации и преобладанием ее над эфферентной [32].

Таким образом, анализируя данные учебников, учебных пособий и научных изданий, мы пришли к заключению, что приведенные в них сведения устарели, научно не обоснованы и не соответствуют современным представлениям о строении серого вещества спинного мозга, вентральных и дорсальных корешков, спинномозговых нервов и их ветвей. Устоявшееся в литературе мнение о сегментарном строении спинного мозга не подтверждено результатами эмбриологических и экспериментально-морфологических исследований, выполненных на кафедре нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета (П. Г. Пивченко, В. А. Манулик). Серое вещество спинного мозга и вся периферическая часть соматической нервной системы построены не по сегментарному типу.

Никаких доказательств наличия структур, разделяющих горизонтально серое вещество спинного мозга на отдельные участки (сегменты), в литературе не приводится. Указания о том, что каждой паре корешков (справа и слева) соответствует сегмент спинного мозга, ошибочны, так как нервные волокна дор-

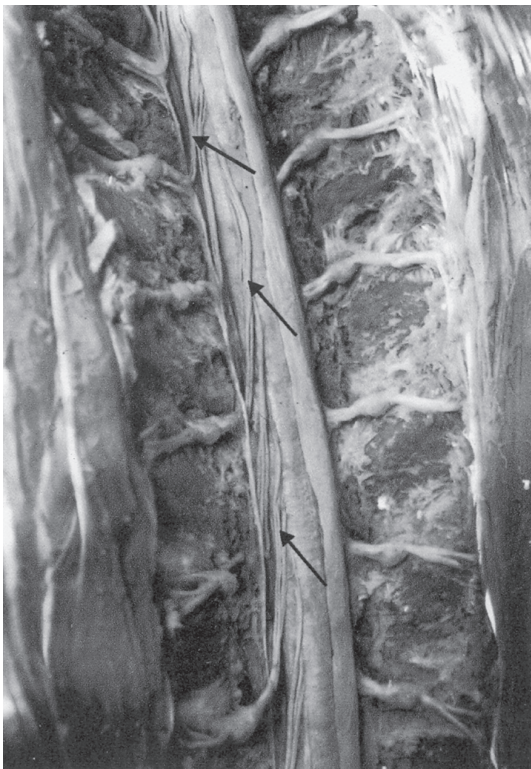


Рис. 4. Межсегментарные связи задних корешков спинного мозга

сальных корешков, веерообразно входящие в спинной мозг, не заканчиваются на клетках заднего рога только этого уровня, а делятся на краниально и каудально направленные ветви. Нервные волокна этих ветвей образуют синапсы на нейронах спинного мозга, находящихся краниально и каудально на разном расстоянии от места вступления дорсального корешка в спинной мозг.

Подобное происходит с источниками формирования вентральных (эфферентных) корешков. Нервные волокна, являющиеся отростками клеток различных участков вентральных и боковых столбов спинного мозга образуют пучки, которые выходят параллельно друг другу по всей длине спинного мозга. Затем такие пучки конвергентно направляются к межпозвоночным отверстиям и формируют вентральные корешки. Последние прилежат к соответствующим спинномозговым узлам и образуют ствол спинномозгового нерва. Следовательно, нервные волокна как дорсальных, так и вентральных корешков имеют многоступенчатое происхождение и не связаны только с одним спинномозговым узлом или строго локализованным участком (сегментом) серого вещества спинного мозга.

Что касается периферической части соматической нервной системы, то, благодаря наличию многочисленных связей между нервными стволами и сплетениями, каждая часть тела получает афферентную иннервацию из многих спинномозговых узлов, а эфферентную — из многих участков вентральных и боковых столбов спинного мозга.

Подтверждением сказанного служат результаты анатомических и эмбриологических исследований А. С. Леонтьева, который, вопреки существующим данным, приведенным в учебниках и учебных пособиях по анатомии о том, что межреберные нервы имеют строго сегментарное происхождение, строение и расположение, доказал, что на внутренней поверхности грудной клетки за счет многочисленных связей между сегментарно расположенными межреберными нервами образуется хорошо выраженное сплетение. Это говорит о том, что каждый межреберный нерв имеет афферентные и эфферентные связи со многими спинномозговыми узлами и многими участками серого вещества спинного мозга. Эти факты свидетельствуют о перекрытии территорий иннервации стенки грудной клетки ветвями межреберных нервов и формировании зон Захарьина—Геда [33].

Отсутствие сегментарности наиболее выражено в строении вегетативной нервной системы и иннервации внутренних органов. Так, Д. М. Голуб на основании результатов эмбриологических исследований установил участие афферентных нервных волокон многих спинномозговых узлов в формировании симпатического ствола и окольной иннервации внутренних органов [34]. Автор указывает на то, что вегетативные стволы и нервные сплетения брюшной и тазовой полостей содержат в своем составе отростки клеток многих близко и далеко отстоящих от этих образова-

ний спинномозговых узлов. Вступая в симпатический ствол, они делятся на восходящие и нисходящие пучки, которые прослеживаются в составе симпатического ствола краниально и каудально на значительном расстоянии от места вступления их в симпатический ствол [35].

Мы предполагаем, что подобное распространение имеют и вегетативные нервные волокна, выходящие в составе вентральных корешков из бокового столба серого вещества спинного мозга. Благодаря описанным Д. М. Голубом межсегментарным связям, соединяющим между собой узлы симпатического ствола, афферентные и эфферентные нервные волокна в его составе распространяются краниально и каудально на значительные расстояния [36].

Висцеральные ветви, отходящие от симпатического ствола, содержащие в своем составе функционально различные нервные волокна, участвуют в формировании предпозвоночных и органных вегетативных нервных сплетений. Существующие между ними связи нарушают сегментарность в строении этих сплетений. В связи с этим все внутренние органы иннервируются афферентными и эфферентными нервными волокнами, происходящими из многих источников, находящихся на различном удалении от конкретного органа.

Таким образом, как показали результаты эмбриологических исследований Д. М. Голуба, не существует определенной сегментарности в строении и источниках формирования вегетативной нервной системы и иннервационных связей внутренних органов.

Естественно, приведенные выше данные анатомических и эмбриологических исследований о строении вегетативной нервной системы и иннервационных связей внутренних органов требуют экспериментального подтверждения.

Выполненные П. И. Лобко экспериментально-морфологические исследования на животных с посегментным удалением нижних шейных, всех грудных и поясничных спинномозговых узлов и перерезкой вентральных корешков спинномозговых нервов на тех же уровнях показали наличие дегенерирующих нервных волокон афферентной и эфферентной природы в висцеральных ветвях, отходящих от симпатического ствола на различном расстоянии от места оперативного вмешательства, в узлах и ветвях предпозвоночных и органных вегетативных сплетений брюшной полости, а также в некоторых внутренних органах. Установлено отсутствие строго сегментарных связей вегетативных стволов и сплетений, а также иннервационных связей внутренних органов с центральной нервной системой. Показано также, что имеют место многочисленные источники происхождения афферентных и эфферентных нервных волокон вегетативных узлов, стволов и сплетений, а также нервов внутренних органов. В формировании нервно-волоконистого компонента любого образования вегетативной нервной системы участвуют чувствительные нейро-

ны многих спинномозговых узлов и нейроны различных участков боковых столбов серого вещества спинного мозга [37].

В связи с изложенным, с нашей точки зрения, следует говорить не о сегментах спинного мозга и сегментарной иннервации органов и тканей, а об уровне выхода спинномозговых нервов из позвоночного канала через межпозвоночные отверстия и множественности источников и путей иннервации сомы, внутренних органов и кровеносных сосудов.

Выводы

1. Серое вещество спинного мозга не построено по сегментарному принципу. Оно представлено сплошной нервно-клеточной массой, формирующей передние, боковые и задние столбы.

2. Каждый сегментарно расположенный спинномозговой нерв благодаря его межсегментарным соединениям связан со многими участками спинного мозга краниальнее и каудальнее уровня расположения конкретного спинномозгового нерва.

3. В формировании вегетативных нервных стволов, ветвей и сплетений участвуют многие спинномозговые узлы и нейроны боковых столбов серого вещества, расположенные на значительном протяжении по длине спинного мозга.

4. Отдельные участки тела и конкретные внутренние органы имеют нервные связи не только со строго определенными участками спинного мозга. Они иннервируются многочисленными источниками, происходящими из многих спинномозговых узлов и различных участков передних и боковых столбов серого вещества спинного мозга.

5. Общей закономерностью в развитии и строении нервной системы, как центральной (спинной мозг), так и периферической (корешки, спинномозговые нервы и их ветви, а также нервы вегетативной нервной системы), является отсутствие сегментарности. Благодаря этому все органы и ткани получают афферентную и эфферентную иннервацию из многих источников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурак Г. Г., Самсонова И. В. *Анатомия нервной системы.* — Витебск, 2008.
2. Гайворонский И. В. *Нормальная анатомия человека: Учебник.* — СПб., 2007. — Т. 2. — С. 162—163.
3. Иванов Г. Ф. *Основы нормальной анатомии человека.* — М., 1949. — Т. 2. — С. 5—22.
4. Привес М. Г., Лысенков Н. К., Бушкович В. И. *Анатомия человека.* — М., 1985.
5. Сапин М. Р. *Анатомия человека.* — М., 2008. — С. 398—400.
6. Тонков В. Н. *Учебник нормальной анатомии человека.* — Л., 1940. — Т. 2. — С. 187—195.
7. Alverdes K. *Grundlagen der Anatomie.* — Leipzig, 1956.
8. *Grey's Anatomy / Ed. H. Gray.* — 1980.
9. *Anatomia człowieka / Ed. W. Wozniak et al.* — 2001. — S. 66—69.
10. <http://www.anatomy.tj/info/index334.php/> Дата доступа: 11.11.2010.
11. Мисюк Н. С., Гурленя А. М. *Нервные болезни. Основы топической диагностики.* — Минск, 1984.

12. Старобинец М. Х., Волкова Л. Д. // *Физиология человека.* — 1988. — Т. 14, № 2. — С. 237—247.
13. Iniquez R. A., Robello M. A. // *Neuroanatomia.* — La Habana, 1967. — P. 68—98.
14. Estrada R., Peres J. // *Neuroanatomia funcional.* — La Habana, 1969. — P. 62—106.
15. Barr M. L., Kiernan J. A. // *The Human Nervous System.* — 1988. — P. 63—83.
16. <http://www.euromedicineonline.com/article/a-1994.html/> Дата доступа: 11. 11. 2010.
17. Трифонов Е. В. *Физиология человека* // <http://tryphonov.narod.ru/tryphonov2/terms2/segsp.htm/>
18. Жданов Д. А. *Лекции по функциональной анатомии человека.* — М., 1979. — С. 243—262.
19. Сперанский В. С. *Лекции по анатомии человека.* — Саратов, 1976. — С. 97—110.
20. Рахимов Я. А., Каримов М. К., Этинген Л. Е. *Очерки по функциональной анатомии.* — Душанбе, 1987. — С. 204—212.
21. Куприянов, В. В. *Общая анатомия центральной и периферической нервной системы.* — М., 1981. — С. 20—44.
22. Пэттен Б. М. *Эмбриология человека: Пер. с англ.* — М., 1959. — С. 306—311.
23. Hamilton W. J., Boyd J. D., Mossman H. W. // *Embriologia humana.* — La Habana, 1967. — P. 341—349.
24. Леонтьев А. С. // *Материалы отчетной конференции за 1965 г.* — Минск, 1967. — С. 310—311.
25. Пивченко П. Г. *Структурная организация серого вещества спинного мозга человека и млекопитающих животных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — Харьков, 1993.
26. Пивченко П. Г. // *Здравоохран. Беларуси.* — 1993. — № 10. — С. 56—59.
27. Пивченко П. Г., Ковалева Д. В., Давыдова Л. А. // *II съезд анатомов, гистологов и эмбриологов Белоруссии: Тез. докл.* — Минск, 1991. — С. 140.
28. Пивченко П. Г. // *Здравоохран. Беларуси.* — 1993. — № 9. — С. 30—33.
29. Голуб Д. М., Леонтьев А. С., Дойлидо А. И. и др. *Развитие сплетений спинномозговых нервов: Атлас.* — Минск, 1982.
30. Манулик В. А. // *Материалы объединенного IV съезда травматологов-ортопедов и I съезда анатомов, гистологов и эмбриологов Белоруссии: Тез. докл.* — Минск, 1984. — Т. 2. — С. 110—111.
31. Манулик В. А. *Конструкция межсегментарных связей спинномозговых нервов в пояснично-грудной области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Ярославль, 1987.
32. Манулик В. А. // *Эмбриогенез и сравнительная анатомия органов и систем: Сб. научных трудов.* — Минск, 1986. — С. 87—93.
33. Леонтьев А. С. // *Материалы научной сессии Минского гос. мед. ин-та за 1964 г.* — Минск, 1965. — С. 44—45.
34. Голуб Д. М. // *Вопросы морфологии периферической нервной системы.* — Минск, 1949. — С. 1—16.
35. Голуб Д. М. // *Вопросы морфологии периферической нервной системы.* — Минск, 1953. — Вып. 2. — С. 5—21.
36. Голуб Д. М. // *Вопросы морфологии периферической нервной системы.* — Минск, 1958. — Вып. 4. — С. 6—19.
37. Лобко П. И. *Чревное сплетение и чувствительная иннервация внутренних органов.* — Минск, 1976.

Поступила 25.02.11.

DO STRICT SEGMENT ASSOCIATIONS EXIST BETWEEN PERIPHERAL NERVES, INTERNAL ORGANS AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM?

P. I. Lobko, A. R. Rombalskaya

An attempt to present the authors' own opinion on segmentation presence or absence in the spinal cord grey substance structure, on presence or absence of strict segment relations between the spinal and vegetative nerves and the spinal cord is undertaken in the publication.

Key words: segmentation, spinal cord, spinal nerves, vegetative nerves.



В. Я. ЛАТЫШЕВА, М. В. ОЛИЗАРОВИЧ, И. Д. ШЛЯГА

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АБСЦЕССОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Гомельский государственный медицинский университет,
Гомельская областная клиническая больница

Цель исследования. Микробиологическая характеристика и оценка результатов хирургического лечения абсцессов головного мозга.

Материал и методы. Проанализировано 17 случаев хирургического лечения абсцессов головного мозга за 5 лет (2004—2008 гг.). Получены данные об их локализации и этиологии. Изучена микрофлора содержимого абсцесса. Оценка результатов оперативного вмешательства проведена по функциональным классам.

Результаты. Установлена группа риска формирования абсцессов головного мозга (мужчины в возрасте от 30 до 59 лет). Выявлено 5 наиболее часто встречающихся в абсцессе типов микрофлоры, которая была представлена как кокками, так и палочками. Показано, что множественный характер воспалительного процесса с вовлечением других органов характерен для оториносинусогенных абсцессов.

Заключение. Хирургическое удаление сформировавшихся абсцессов головного мозга различного происхождения является обязательным методом лечения, что позволяет большинству пациентов восстановить трудоспособность.

Ключевые слова: абсцесс головного мозга, микрофлора, функциональный класс.

Проблема хирургического лечения гнойно-воспалительного поражения головного мозга остается актуальной из-за постоянной встречаемости в клинической практике.

Абсцесс головного мозга представляет собой ограниченный гнойно-воспалительный процесс в структурах головного мозга, который является опасным заболеванием, часто вызывающим неврологический дефект и приводящий к инвалидности или смерти больного [1, 2]. Как правило, абсцесс является осложнением первичных нагноительных процессов и клинически проявляется сочетанием воспаления и объемного образования в головном мозге [2]. Около половины абсцессов мозга — отогенные. Среди других причин чаще всего авторы указывают на гнойный менингит и сепсис [1—3]. Оценка микрофлоры при данной патологии обеспечивает точный подбор антибиотиков и эффективность лечения [4].

Выделяют следующие стадии формирования абсцесса, которые были использованы при установлении диагноза [1]:

- I — раннее воспаление мозга (1—3-й день);
- II — поздняя стадия с появлением центрального некроза (4—9-й день);
- III — ранняя инкапсуляция (10—13-й день);
- IV — поздняя инкапсуляция (14—16-й день) с формированием четкой коллагеновой капсулы.

Целью работы является микробиологическая характеристика и оценка результатов хирургического лечения абсцессов головного мозга.

Материал и методы

Для реализации цели исследования проведен анализ историй болезни и протоколов хирургического вмешательства больных, оперированных по поводу абсцессов головного мозга за 5 лет (2004—2008 гг.) в Гомельской областной клинической больнице. Обследовано и подверглось хирургическому лечению 17 человек.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов по полу и возрасту приведено в табл. 1. Хорошо видно, что заболеванию подвержены преимущественно мужчины в возрасте от 30 до 59 лет (10, или 58,8%, человек).

На основании компьютерной и магнитно-резонансной томографии получены данные о локализации абсцесса, которые представлены в табл. 2.

Данные табл. 2 свидетельствуют, что абсцессы оториносинусогенной природы не имели превалирования в локализации, при этом в 2 случаях отмечен множественный характер процесса (в одном случае сочетание поражения затылочной доли и субдуральной эмпиемы, в другом — височной доли и мозжечка). Абсцессы не оториносинусогенного генеза наиболее часто локализовались в теменной доле (29,4%),

Таблица 1
Распределение больных по возрасту и полу

Возраст, лет	Количество больных		Женщины		Мужчины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
14—18	2	11,7	1	5,9	1	5,9
19—29	2	11,7	1	5,9	1	5,9
30—39	4	23,6	1	5,9	3	17,6
40—49	4	23,6	0	0	4	23,6
50—59	3	17,6	0	0	3	17,6
Старше 60	2	11,8	1	5,9	1	5,9
Всего...	17	100,0	4	23,6	13	76,4

Таблица 2
Локализация абсцессов головного мозга

Локализация	Оториносинусогенные абсцессы		Абсцессы из других источников	
	абс.	%	абс.	%
Лобная доля	1	5,9	1	5,9
Теменная доля	1	5,9	5	29,4
Височная доля	1	5,9	1	5,9
Полушария мозжечка	1	5,9	0	0
Множественные абсцессы	2	11,7	2	11,7
Субдуральная эмпиема	1	5,9	1	5,9
Всего...	7	41,2	10	58,8

в 2 случаях отмечены множественные абсцессы (одновременно в теменной и затылочной долях). Согласно полученным данным, существует несколько типичных источников, вызывающих осложнения в виде абсцесса головного мозга. Результаты анализа случаев абсцедирования в головном мозге представлены в табл. 3.

Показано, что наиболее частой причиной абсцессов головного мозга были воспалительные заболевания среднего уха, околоносовых пазух (7, или 41,2%, случаев) и тяжелая черепно-мозговая травма (4, или 23,5%, человека). Основным источником при оториносинугогенных поражениях является гнойный полисинусит (4 случая) и гнойный эпимезотимпанит (3 пациента).

Исследование микрофлоры абсцессов позволило выявить у обследованных пациентов виды микроорганизмов, представленные в табл. 4.

Данные табл. 4 свидетельствуют, что для абсцессов головного мозга характерно разнообразие микробиоты. Выявлены как кокки, так и палочки (грамположительные и грамотрицательные). Необходимо отметить значительное число случаев отсутствия роста биоты в обеих группах (11,7% и 29,4% соответственно), вероятно, из-за активной антибиотикотерапии на этапе лечения основного заболевания.

Таблица 3

Этиология абсцессов головного мозга

Причина абсцесса	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.
Оториносинугогенный	0	1	2	1	3
После черепно-мозговой травмы	1	0	2	1	0
Постменингитный	1	0	1	0	0
Криптогенный	0	0	0	2	0
Как результат иммунодефицита (при СПИДе)	1	0	0	0	0
На фоне порока сердца (тетрада Фалло)	0	1	0	0	0
Всего...	3	2	5	4	3

Таблица 4

Микробиологическая характеристика абсцессов головного мозга

Микробиота	Оториносинугогенные абсцессы		Абсцессы из других источников	
	абс.	%	абс.	%
Негемолитический стрептококк	0	0	1	5,9
Золотистый стафилококк	1	5,9	1	5,9
Ацинетобактер	2	11,7	2	11,7
Цитробактер	0	0	1	5,9
Неферментирующая грамположительная палочка	2	11,7	0	0
Рост не получен	2	11,7	5	29,4
Всего...	7	41,2	10	58,8

В некоторых случаях отмечено сочетание абсцесса головного мозга с полиорганной патологией, характер которой представлен в табл. 5.

Таблица 5

Множественность поражения органов при абсцессах головного мозга

Вид патологии	Оториносинугогенные абсцессы		Абсцессы из других источников	
	п	%	п	%
Этмоидит	1	5,9	0	0
Полисинусит	3	17,6	0	0
Эпимезотимпанит	3	17,6	0	0
Менингит, менингоэнцефалит	3	17,6	3	17,6
Тромбоз сигмовидного синуса	1	5,9	0	0
Пневмония, плеврит	3	17,6	0	0

Таким образом, множественный характер нагноительного процесса (3 и более случаев) является типичным для абсцессов оториносинугогенного генеза (4 человека — 23,5%), при которых развивается системный воспалительный ответ с вовлечением легких, оболочек головного мозга, легких и нескольких околоносовых пазух. Изолированное поражение лобной и верхнечелюстной пазух, по данным авторов, не приводило к развитию абсцессов.

В случаях абсцессов, не связанных с воспалением околоносовых пазух и среднего уха, множественные (более 2) септические очаги не наблюдались.

Результаты хирургического лечения

Пациентам с оториносинугогенными абсцессами выполнены следующие хирургические вмешательства: пункционное удаление абсцесса (4 случая), частичное иссечение капсулы (2) и удаление субдуральной эмпиемы — у 1 больного. В 2 случаях было проведено повторное хирургическое вмешательство в связи с рецидивом абсцесса.

В случаях абсцедирования из других источников применялись такие типы операций, как тотальное удаление с капсулой (1 случай), пункция абсцесса (3), частичное иссечение капсулы (5) и удаление субдуральной эмпиемы (1 случай). Выполнены 2 повторные операции в этой группе в связи с рецидивом абсцесса.

Таким образом, в зависимости от размера абсцесса и анатомо-функциональной доступности использовался весь спектр хирургических методик.

Размеры абсцессов представлены в табл. 6.

Как следует из табл. 6, наиболее типичным был объем абсцесса до 10 мл при оториносинугогенном процессе и 10—30 мл при абсцессах другого генеза.

Результаты лечения оценивались по функциональному классу (ФК) [5]. После хирургического лечения при выписке пациентов учитывали влияние хирурги-

Таблица 6

Объем абсцессов при хирургическом удалении

Объем, мл	Оториносинусогенные абсцессы		Абсцессы из других источников	
	п	%	п	%
До 10	4	23,5	1	5,9
10—30	2	11,8	6	35,3
Более 30	1	5,9	3	17,6
Всего...	7	41,2	10	58,8

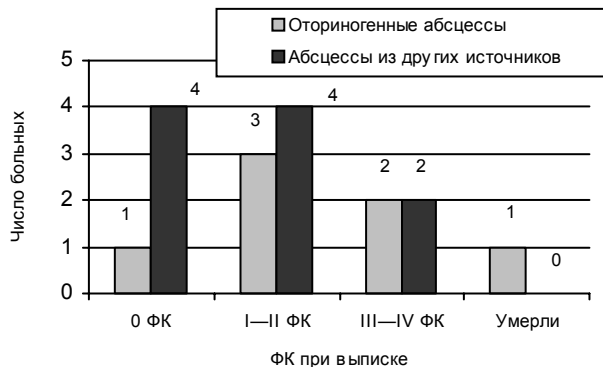
ческого вмешательства на одну из важных категорий жизнедеятельности — передвижение: отсутствие неврологических расстройств (выздоровление) — 0 ФК, легкий гемипарез — I ФК, умеренный неврологический дефицит (умеренный гемипарез) — II ФК, выраженные неврологические расстройства (выраженный гемипарез) — III ФК, гемиплегия с нарушением функции передвижения — IV ФК.

Результаты анализа приведены на рисунке.

Данные рисунка свидетельствуют о том, что большинство пациентов после проведенного лечения восстановили трудоспособность (12 человек — 70,6%). Умер только 1 больной (5,9%) с оториносинусогенным абсцессом, у которого развился сепсис.

Выводы

1. Формирование абсцессов головного мозга наблюдается преимущественно у мужчин в возрасте от 30 до 59 лет.
2. Типичная локализация выявлена только при абсцессах, не связанных с оториносинусогенной патологией (в теменной доле). При этом в 4 (23,5%) случаях из 2 обследованных групп отмечен множественный характер процесса.
3. Для абсцессов головного мозга характерно разнообразие микробиоты, которая представлена как кокками, так и палочками.
4. Множественный характер воспалительного процесса с вовлечением других органов характерен для оториносинусогенных абсцессов.
5. Хирургическое удаление сформировавшихся абсцессов головного мозга различного происхождения является обязательным методом лечения, что



Результаты хирургического лечения абсцессов головного мозга

позволяет большинству пациентов восстановить трудоспособность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев В. В. Неотложная нейрохирургия.— М., 2000.
2. Протас Р. Н. // Мед. новости.— 2000.— № 1.— С. 34—37.
3. Бобров В. М., Кашникова О. П., Кузнецова И. Н. // Рос. ринология.— 2003.— № 1.— С. 56—58.
4. Илюкевич Г. В. Антимикробная химиотерапия в хирургии.— Минск, 2003.
5. Смычек В. Б. Реабилитация больных и инвалидов.— М., 2009.

Поступила 25.10.10.

BRAIN ABSCESSSES SURGICAL MANAGEMENT OUTCOMES

V. Ya. Latysheva, M. V. Olizarovich, I. D. Shlyaga

Objective. Brain abscesses microbiological description and assessment of surgical management outcomes.

Materials and methods. Seventeen cases of brain abscesses surgical management for five years (2004 – 2008) were analyzed. The data about their localization and etiology were obtained. The abscess contents microflora was studied. The operative interference outcomes assessment was presented in accordance with the functional classes.

Results. The risk group for brain abscess formation was determined – men aged 30 to 59. Five most frequent types of abscess microbiota presented both by cocci and by rods were determined. It was shown that the inflammatory process was characteristic for several organs simultaneously in case of otorhinosisugenic abscesses.

Conclusion. Surgical removal of brain formed abscesses of various origins is an obligatory method of treatment allowing most of patients restore their working capabilities.

Key words: brain abscess, microbiota, functional class.

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

ВЛИЯНИЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ НА ТОКСИЧНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Цель исследования. Изучить влияние гранулоцитарно-го колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и рекомбинантного человеческого эритропоэтина (ЭПО) на токсичность высокодозной химиотерапии у больных с гематологическими заболеваниями после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материал и методы. В исследование включено 79 пациентов, которые прошли курс ВХТ с трансплантацией аллогенных ГСК. Их разделили на 3 группы: больные 1-й группы в ранний посттрансплантационный период получали Г-КСФ или ГМ-КСФ, во 2-й группе — сочетание ЭПО и Г-КСФ, пациенты 3-й группы не получали гемопоэтических ростовых факторов (ГРФ).

Результаты. При сравнении влияния ГРФ на гематологическую токсичность у больных с развившейся фебрильной нейтропенией было установлено, что назначение сочетания ЭПО и Г-КСФ ускоряло время восстановления уровня гемоглобина, эритроцитов и нейтрофилов по сравнению с таковым в 3-й группе. В группах пациентов, получавших ГРФ, ЭПО ускоряло сроки восстановления уровня эритроцитов, лейкоцитов и нейтрофилов.

Заключение. Применение сочетания ЭПО и Г-КСФ после ВХТ и трансплантации аллогенных ГСК приводит к снижению негематологической токсичности, ускоряет процесс восстановления уровня основных показателей периферической крови.

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

Основной проблемой высокодозной химиотерапии (ВХТ) злокачественных новообразований является токсичность. Все цитостатические препараты обладают токсичностью, что обусловлено их недостаточной избирательностью действия в отношении опухолевой ткани. Быстропролиферирующие опухолевые клетки под воздействием противоопухолевых препаратов повреждаются больше, чем нормальные. Пролиферативная активность гемопоэтических клеток, так же как и большинства опухолевых клеток, высокая. Поэтому одним из неблагоприятных клинических проявлений цитостатической терапии, представляющих угрозу для жизни больного, является миелотоксичность [1]. Однако помимо панцитопении проявлениями токсичности ВХТ в ранний посттрансплантационный период является поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, жидкий стул и др.),

сердечно-сосудистой системы, ассоциированное с трансплантацией повреждение легких, почек и мочеполовой системы, кожные поражения и выпадение волос, нейротоксичность, нарушение водно-электролитного баланса.

Одним из способов снижения ассоциированной с ВХТ токсичности является применение гемопоэтических ростовых факторов (ГРФ). Наиболее известные и зарегистрированные для использования в клинической практике во всем мире: рекомбинантный человеческий эритропоэтин (ЭПО), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

Многие химиопрепараты действуют цитоспецифически, другими словами, их разрушающий эффект значительно более выражен в клетках, находящихся в активной фазе деления, когда происходит синтез ДНК и белков, повреждение которых вызывает гибель клетки. Напротив, в стадии покоя клетка менее чувствительна к цитостатикам. Некоторые гемоцитокينات (Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-3) способны переводить нормальные клетки гемопоэтической системы в активную фазу пролиферации. Этот же эффект они вызывают в опухолевых клетках, относящихся к системе гемопоэза, например в лейкомиических бластах. Гемопоэтины способны также ингибировать ген множественной лекарственной устойчивости в опухолевых бластных клетках, что делает их более чувствительными к цитостатикам [2].

В работе изучено влияние Г-КСФ и ЭПО на токсичность ВХТ у больных с различными гематологическими заболеваниями, которым была проведена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материал и методы

В исследование включено 79 больных, которым в 1994—2006 гг. в Белорусском республиканском центре гематологии и клеточных биотехнологий провели лечение методом ВХТ с аллогенной трансплантацией ГСК. Все пациенты разделены на 3 группы. Для ускорения восстановления кроветворения больные 1-й группы в ранний посттрансплантационный период получали Г-КСФ (n=25) либо ГМ-КСФ (n=9); 2-й группы (n=12) — сочетание ЭПО и Г-КСФ; в 3-й группе (n=33) ГРФ не назначали (табл. 1).

Циторедуктивная химиотерапия. Перед проведением ВХТ пациенты получали различные курсы циторедуктивной химиотерапии. При ОМЛ прибегали к стандартной химиотерапии (цитарабин, даунорубин) по схеме «7+3» и «5+2»; при ОЛЛ химиотерапию проводили по протоколу CALGB в стандартных дозах; при ММ — 3 курса по схеме VAD (винкристин, адриамицин, дексаметазон); при ХМЛ до начала режима кондиционирования больные получали лечение гидроксимочевинной в стандартной дозировке.

В качестве ГСК использовали костный мозг (КМ), который получали у HLA-идентичных близкородствен-

Таблица 1

Характеристика пациентов

Пациенты	Пол		Возраст, лет	Диагноз
	м	ж		
1-я группа, n=34	20	14	32 (16—50)	ММ (n=1) ХМЛ (n=21) АА (n=6) ОЛЛ (n=3) ХМФ (n=1) ОПМЛ (n=1) ОМЛ (n=1)
2-я группа, n=12	7	5	33 (21—45)	ОМЛ (n=2) ХМЛ (n=6) АА (n=4)
3-я группа, n=33	15	18	27 (11—49)	АА (n=11) ХМЛ (n=11) ОЛЛ (n=4) ОМЛ (n=7)

Примечание. ММ — множественная миелома, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, ХМЛ — хронический миелоцитарный лейкоз, АА — апластическая анемия, ХМФ — хронический миелофиброз с миелоидной метаплазией, ОПМЛ — острый промиелоцитарный лейкоз.

ных доноров. Забор КМ выполняли под общей анестезией с помощью специального набора аспирационных игл и шприцев из подвздошных костей путем аспирации костномозговой взвеси, в которой количество ядросодержащих клеток составило $2-3 \cdot 10^8/\text{кг}$ веса больного. Процедуру проводили в положении больного на животе.

Высокодозную химиотерапию при ОМЛ осуществляли по схеме: бусульфан 16 мг/кг, циклофосфан 120 мг/кг, вепезид 20 мг/кг; при ОЛЛ — по схеме: ТОТ (12 Гр), циклофосфан 120 мг/кг. При ХМЛ применяли бусульфан 16 мг/кг, циклофосфан 120 мг/кг; при ХМФ проводили по схеме: миелосан 16 мг/кг, циклофосфан 120 мг/кг. В качестве режима кондиционирования при ММ использовали высокодозный мелфалан 140 мг/м² или 200 мг/м²; при АА — антитимоцитарный иммуноглобулин и циклофосфан 120 мг/кг.

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

Для сравнения эффективности использовали однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ.

Результаты и обсуждение

При изучении влияния ГРФ на проявления негематологической токсичности у пациентов после проведения ВХТ и трансплантации аллогенных ГСК было установлено, что во 2-й группе пациентов проявления мукозита и гепатотоксичности были достоверно менее выражены, чем в 3-й группе (табл. 2). При сравнении проявлений токсичности III—IV степени тяжести достоверных различий между рассматриваемыми группами найдено не было (табл. 3). Однако следует отметить, что во 2-й группе больных не было отмечено проявлений токсичности III—IV степени тяжести со стороны печени, почек, легких и центральной нервной системы, в то время как вышеперечисленные проявления были зарегистрированы в группе больных, не получавших ГРФ.

Сравнение негематологической токсичности у больных, получавших ГРФ после трансплантации аллогенных ГСК, свидетельствует о достоверно меньших проявлениях мукозита во 2-й группе (табл. 2). При анализе проявлений токсичности III—IV степени тяжести достоверных различий в рассматриваемых группах найдено не было (табл. 3).

При сравнении влияния ГРФ на гематологическую токсичность у больных с развившейся в посттрансплантационный период фебрильной нейтропенией было установлено, что назначение сочетания ЭПО+Г-КСФ ускоряло время восстановления уровня гемоглобина, эритроцитов и нейтрофилов по сравнению с таковым в 3-й группе. В группах больных, получавших ГРФ, назначение ЭПО ускоряло сроки восстановления уровня эритроцитов, лейкоцитов и нейтрофилов по сравнению с таковыми в 3-й группе (табл. 4).

В ряде исследований установлен протекторный эффект эритропоэтина в отношении незритропоэтических тканей в условиях гипоксического либо токсического воздействия [3]. Увеличение уровня эритропоэтина в плазме крови, вызванное разными формами гипоксии, повышает устойчивость к ней ткани головного мозга и миокарда, поддерживает тонус сосудов, ангиогенез, функции эндотелия, что оптимизирует работу системы транспорта кислорода, направленную на улучшение снабжения тканей кислородом. При применении КСФ у больных после аллогенной трансплантации КМ не было отмечено отрицательного их

Таблица 2

Проявления негематологической токсичности у пациентов после трансплантации аллогенных ГСК

Вид токсичности	Степень токсичности (M±SD)		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Мукозит	1,02±1,0	0,36±0,8**	0,90±0,2
Тошнота/рвота	1,03±1,2	0,86±1,0	0,80±1,0
Диарея	0,30±0,6	0,40±0,7	0,12±0,3
Кардиотоксичность	0,10±0,36	0,10±0,4	0,13±0,3
Гепатотоксичность	0,45±0,8	0,20±0,4**	0,60±1,0
Нефротоксичность	0,18±0,5	0,25±0,5	0,30±0,6
Легочная токсичность	0,03±0,3	0,05±0,3	0,08±0,4
Нейротоксичность	0,10±0,5	0	0,09±0,5

*Здесь и в табл. 4 достоверность различий показателей в сравнении с таковыми у пациентов 1-й группы, P<0,05; ** достоверность различий показателей в сравнении с таковыми у пациентов 3-й группы, P<0,05.

Таблица 3

Проявления негематологической токсичности III—IV степени тяжести у пациентов после трансплантации аллогенных ГСК

Вид токсичности	Токсичность III—IV степени тяжести, n (%)		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Мукозит	8 (27,6)	1 (8,3)	9 (27,3)
Тошнота/рвота	7 (24,2)	1 (8,3)	7 (21,2)
Диарея	1 (3,4)	1 (8,3)	0
Кардиотоксичность	0	0	0
Гепатотоксичность	1 (3,4)	0	8 (24,2)
Нефротоксичность	0	0	3 (9,1)
Легочная токсичность	1 (3,4)	0	2 (6,0)
Нейротоксичность	0	0	1 (3,0)

Таблица 4

Восстановление показателей периферической крови у больных с фебрильной нейтропенией

Показатель	День восстановления показателя								
	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	T0 (n=22)	T1 (n=8)	T2 (n=4)	T0 (n=11)	T1 (n=1)	T2 (n=0)	T0 (n=28)	T1 (n=4)	T2 (n=1)
Гемоглобин >90 г/л	17,6±10,2	23,8±8,1	26,2±7,5	12,3±8,7**	30,0	0	22,4±8,9	19,5±12,2	27,0
Эритроциты >3,0·10 ¹² /л	19,4±10,1	22,0±11,1	25,7±8,5	11,3±8,7***	26,0	0	20,7±9,9	19,5±12,2	30,0
Лейкоциты >1,0·10 ⁹ /л	18,9±6,5	20,3±6,9	22,2±3,7	13,9±2,9*	30,0	0	18,5±5,5	19,0±7,4	26,0
Нейтрофилы >0,5·10 ⁹ /л	19,7±6,8	18,5±6,7	24,0±4,7	13,5±2,8***	24,0	0	19,5±5,2	23,0±8,5	22,0
Тромбоциты >20,0·10 ⁹ /л	134,2±4,7	12,6±4,7	16,0±9,3	13,7±6,5	24,0	0	11,9±3,8	14,4±5,2	11,0

Примечание: T0 — лихорадка <5 дней; T1 — лихорадка от 5 до 10 дней; T2 — лихорадка >10 дней.

влияния на тяжесть реакции «трансплантат против хозяина», отторжения трансплантата или возникновение рецидива, в связи с чем ASCO (American Society of Clinical Oncology) предполагает потенциальный положительный эффект от применения КСФ у больных после аллогенной трансплантации ГСК, однако в настоящее время в рекомендации ASCO не входит стандартное применение ЭПО при трансплантации ГСК.

Несмотря на сообщения, что ЭПО обладает синергизмом с ГМ-КСФ и ИЛ-3, отсутствуют достаточные данные о клинической эффективности применения сочетания Г-КСФ с ЭПО при аллогенной трансплантации КМ [4]. Отмечено снижение проявлений гепатотоксичности и мукозита у пациентов, пролеченных в ранний посттрансплантационный период сочетанием ЭПО+Г-КСФ, по сравнению с пациентами, не получившими ГРФ. Менее выявлены проявления мукозита во 2-й группе по сравнению с пациентами, получившими только Г-КСФ. Кроме того, назначение сочетания ЭПО+Г-КСФ у пациентов с фебрильной нейтропенией ускоряло время восстановления уровня гемоглобина, эритроцитов и нейтрофилов по сравнению с таковым в 3-й группе и уровень эритроцитов, лейкоцитов и нейтрофилов по сравнению с таковым в группе больных, пролеченных только Г-КСФ.

Таким образом, применение сочетания ЭПО и Г-КСФ у пациентов после ВХТ и трансплантации аллогенных ГСК привело к снижению негематологической токсичности (гепатотоксичности и мукозита). Сроки восстановления уровня основных показателей периферической крови после ВХТ и трансплантации аллогенных ГСК были короче у пациентов с фебрильной нейтропенией, получивших ЭПО+Г-КСФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подольцева Э. И. // *Практич. онкология.*— 2001.— № 1 (5).— С. 21.—24.
2. De Witte et al. // *Behring Inst. Mitt.*— 1988.— Vol. 83.— P. 301.
3. Brines M., Grasso G., Fiordaliso F., et al. // *PNAS.*— 2004.— Vol. 101.— P. 14907—14912
4. Белокурова М. Б. // *Практич. онкология.*— 2003.— Т. 4, № 3.— С. 183—190.

Поступила 18.06.10.

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

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

Objective. To study granulocytic colony stimulating factor (G-CSF) and recombinant human erythropoietin (EPO) effects on toxicity of high-dose chemotherapy (HDT) in patients with various hematologic diseases having been transplanted allogenic hematopoietic stem-cells (HSC).

Material and methods. Seventy nine patients having undergone HDC treatment and allogenic HSC transplantation were included in the study. The patients were divided into 3 groups: the patients in the 1st group were prescribed either EPO or G-CSF during an early posttransplantation period; those in the 2nd group received EPO in combination with G-CSF; the subjects included in the 3rd group did not receive any hematopoietic growth factor (HGF).

Results. While comparing the HGF effect on the hematologic toxicity in patients febrile neutropenia had developed in it was determined that in case EPO was administered in combination with G-CSF the terms of the peripheral blood hemoglobin, erythrocytes, and neutrophils restoration were shorter than in the 3rd group of patients. EPO was determined to make shorter the terms of the erythrocytes, leucocytes, and neutrophils restoration in the patients receiving HGFs.

Conclusion. Appliance of EPO in combination with G-CSF after HDT and allogenic HSC results in the not hematological toxicity reduction, enhances the process of the peripheral blood basic values restoration.
Key words: granulocytic colony stimulating factor, erythropoietin, high-dose chemotherapy, transplantation of allogenic hematopoietic stem-cells.



Г. И. ВЕРГЕЙЧИК, С. С. КРАВЧЕНКО

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ВИРУСАМИ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Гомельский государственный медицинский университет

Цель исследования. Разработать оптимальные подходы к диагностике и лечению заболеваний шейки матки, обусловленных вирусами папилломы человека, у беременных женщин.

Материал и методы. В исследовании включены 113 беременных пациенток с диагнозами: рак шейки матки, CIN I—III, генитальные папилломы, хронический цервицит, эктопия призматического эпителия, койлоцитоз МПЭ и клинически здоровые женщины. Методы исследования — простая и расширенная кольпоскопия, морфологическое исследование материала, ПЦР-диагностика.

Результаты. В исследуемой группе беременных CIN III (+ca in situ) выявлена в 37,2% случаев, микрокарцинома — в 5,3%, инвазивный рак шейки матки — в 1,7% случаев. В 51,3% случаев онкогенные вирусы папилломы выявлены у беременных с фоновой патологией шейки матки и у женщин с неизменной шейкой матки, что позволяет включить этих пациенток в группу риска по развитию цервикального рака и организовать динамическое наблюдение в послеродовой период. В 69,8% случаев пациентки с предраком и раком шейки матки на консультацию в онкологический диспансер были направлены во II—III триместрах беременности, что указывает на поздние сроки диагностики патологии и затрудняет выбор метода лечения, удовлетворяющего интересам и матери, и ребенка.

Заключение. Цитологический метод исследования в каждом 4-м случае не выявляет CIN тяжелой степени, включая рак in situ. С целью повышения эффективности диагностики предрака и рака шейки матки на фоне беременности целесообразно дополнить обследование женщин при постановке на учет по беременности методом ПЦР для верификации ДНК онкогенных папилломавирусов.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, беременность.

Рак шейки матки занимает первое место среди опухолей, ассоциированных с беременностью. По данным различных авторов, ежегодно выявляется 1 новый случай рака шейки матки на 2 000—10 000 беременностей, включая послеродовой период [1, 2]. Цервикальный рак, обнаруженный в течение 6 мес после прерывания беременности и 12—18 мес после родов, может быть отнесен к опухолям, ассоциированным с беременностью, поскольку клинические и морфологические признаки опухолевого процесса присутствовали уже во время беременности [3—5].

Учитывая широкое распространение папилломавирусной инфекции (HPV-инфекции) среди женщин репродуктивного возраста, в последнее время наблюдается рост числа заболеваний, ассоциированных с HPV-инфекцией, у беременных. Как известно, вирусы вызывают различные патологические изменения в организме, а степень их проявлений во многом зависит от за-

щитных сил организма. По этой причине манифестация вирусной инфекции может начинаться во время беременности из-за физиологической иммуносупрессии. К тому же беременность за счет гормональных влияний (эстрогены) и изменений иммунореактивности способствует неблагоприятному стимулирующему влиянию на течение уже существующих гиперпластических процессов в шейке матки. Усугубление тяжести их клинического течения приводит в дальнейшем к развитию предраковых состояний и рака шейки матки [6, 7].

Необходимо отметить, что цитологическая атипия выявляется достаточно часто у беременных женщин. Это связано с гиперплазией призматического эндоцервикального эпителия и последующей его метаплазией, лимфоцитарной инфильтрацией, HPV-инфекцией и миграцией трофобластических клеток на шейку матки, что симулирует цитологическую картину выраженной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). Когда патология шейки матки выявляется при клиническом или цитологическом исследовании, необходимо выполнить расширенную кольпоскопию и прицельную биопсию, при отсутствии патологии на влажной части шейки матки — соскоб из цервикального канала (чувствительность метода составляет 70—90%). Риск кровотечения при выполнении биопсии под контролем кольпоскопа очень низкий — 1—3% [8—12].

Чем раньше пациентке будет проведено полноценное обследование, тем больше шансов для выбора эффективного метода лечения и оптимального способа родоразрешения. Неадекватное обследование пациентки и неправильная оценка степени тяжести поражения могут привести к прогрессированию инвазивного рака шейки матки на фоне беременности. Во II и III триместрах беременности очень сложно выбрать тактику, которая будет учитывать и интересы матери, и интересы плода [13].

Целью настоящего исследования явилась разработка оптимальных подходов к диагностике и лечению заболеваний шейки матки, обусловленных вирусами папилломы человека, у беременных женщин.

Материал и методы

За 2008—2010 г. обследовано 113 пациенток на разных сроках гестации с использованием кольпоскопического, цитологического, гистологического методов исследования, а также полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики HPV.

Для постановки реакции использовали тест-системы с электрофоретическим учетом и Real-Time-PCR для выявления ДНК HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 генотипов. Материалом для ПЦР служили цервикальные соскобы.

В исследование включены беременные пациентки с диагнозами: рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN I—III степени тяжести), генитальные папилломы, хронический цервицит, эктопия призматического эпителия (ПЭ) различного гене-

за, койлоцитоз МПЭ и клинически здоровые женщины. Из них 27 женщин с фоновыми состояниями шейки матки, 10 клинически здоровых беременных женщин и 76 пациенток с CIN I—III и раком шейки матки. Средний возраст женщин исследуемой группы составил $26,4 \pm 1,13$ года.

Обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Особенности диагностики ВПЧ-обусловленной патологии шейки матки. Изменения, происходящие в призматическом и плоском эпителии на фоне гормональной перестройки во время беременности, затрудняют правильную трактовку эпителиально-сосудистых тестов, полученных при расширенной кольпоскопии, а также искажают цитологическую и гистологическую картину патологического процесса, что приводит к увеличению как ложноположительных, так и ложноотрицательных заключений. Поэтому правильная постановка диагноза на фоне беременности, особенно на поздних сроках гестации, является непростой задачей [8].

В структуре клинических проявлений ВПЧ-инфекции у обследованных беременных женщин преобладала CIN III (28,9%). На рис. 1 представлены результаты распределения беременных женщин по нозологическим формам.

Среди обследованных женщин в 40% случаев выявлена ДНК HPV-HR у клинически здоровых беременных женщин, в 55,5% случаев — ДНК HPV-HR у женщин с доброкачественной патологией шейки матки (эктопия ПЭ, хронический цервицит и др.) и в 96% случаев идентифицированы HPV-HR у беременных с диагнозом предрака и рака шейки матки. На рис. 2 представлено распределение HPV-генотипов при различных патологических состояниях и у клинически здоровых женщин.

Доминирующим среди клинически здоровых беременных и женщин с фоновой патологией шейки матки является ВПЧ-16 ($35,1 \pm 1,02\%$ случаев), 2-ю и 3-ю позиции занимают соответственно ВПЧ-56 ($18,9 \pm 1,16\%$) и ВПЧ-39 ($10,8 \pm 1,25\%$ случаев). У беременных с CIN и раком шейки матки доминируют ВПЧ-16 ($57,6 \pm 1,13\%$), ВПЧ-39 ($27,3 \pm 1,48\%$), ВПЧ-33 ($24,2 \pm 1,52\%$) и ВПЧ-31 ($18,18 \pm 1,57\%$). Во многих странах занимающий 2-е место по частоте встречаемости при предраковой патологии и раке шейки матки ВПЧ-18 ($6,1 \pm 1,69\%$) в настоящем исследовании определялся достаточно редко и оказался на 9-м месте.

Однако в исследуемых группах беременных с диагнозом CIN и рака шейки матки, беременных с фоновой патологией шейки матки и клинически здоровых женщин достоверных различий в распространенности доминантных генотипов не выявлено.

Необходимо обратить внимание, что 69,8% случаев предраковых состояний и рака шейки матки были выявлены во II и III триместрах беременности, когда пациентки были направлены врачами женских кон-

сультаций для углубленного исследования в онкологический диспансер. Лишь в 30,2% случаев ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки были диагностированы в сроке до 12 нед беременности. Сроки беременности пациенток на момент первичного выявления ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки представлены на рис. 3.

Авторы использовали цитологический, кольпоскопический, гистологический методы исследования, а также метод ПЦР для идентификации ВПЧ. При сравнении эффективности методов диагностики для выявления заболеваний, обусловленных ВПЧ, отмечено:

— в $43,4 \pm 0,86\%$ случаев CIN и рак были верифицированы цитологически и гистологически;

— в $43,4 \pm 0,86\%$ случаев гистологически были выявлены CIN или рак, при цитологическом исследовании цервикальных мазков у этих же пациенток были получены заключения о менее тяжелой степени пато-

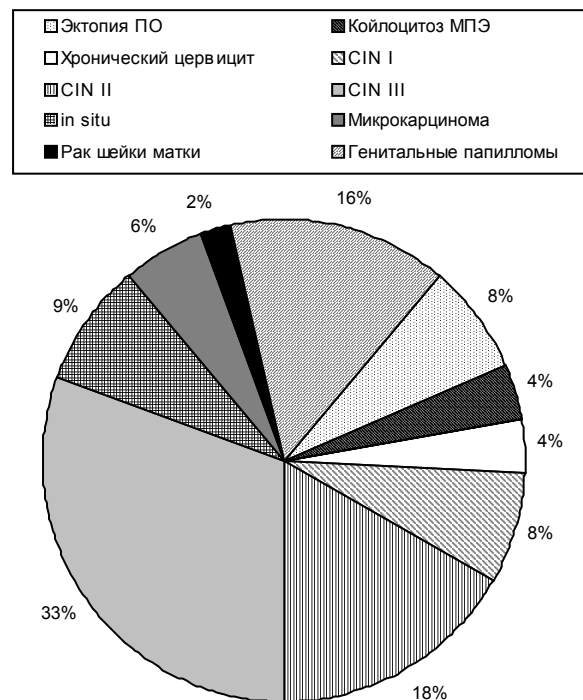


Рис. 1. Распределение беременных женщин по нозологическим формам

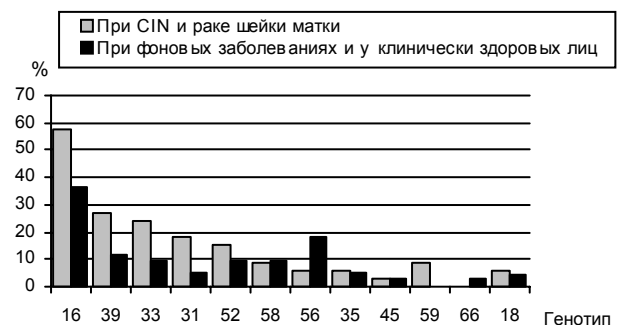


Рис. 2. Распределение HPV-генотипов при различных патологических состояниях шейки матки и у клинически здоровых женщин

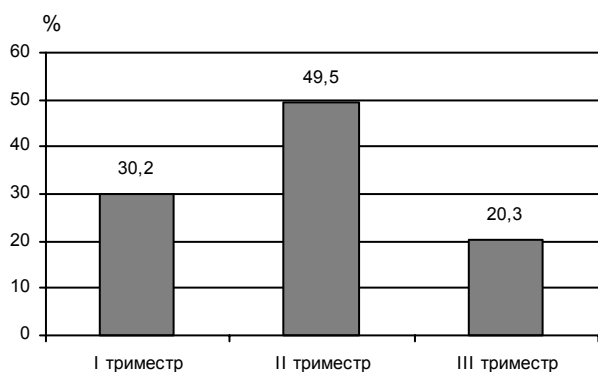


Рис. 3. Сроки гестации пациенток на момент первичного выявления ВПЧ-ассоциированных процессов в шейке матки на фоне беременности

логических процессов в эпителии шейки матки. В 24,2±1,52% случаев при диагнозе CIN III или рака шейки матки, верифицированном гистологически, цитограмма была без особенностей;

— в 13,2±1,07% случаев наблюдалась гипердиагностика цитологическим методом, не получившая подтверждение гистологически;

— во всех случаях CIN и рака шейки матки методом ПЦР выявлены ВПЧ-ВР.

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что цитологический метод исследования, являющийся в проводимых профилактических осмотрах и при постановке беременных женщин на учет первым этапом отбора пациенток для углубленного исследования, в каждом 5-м случае не выявляет CIN тяжелой степени, включая рак *in situ*. Это заставляет задуматься об адаптации схем обследования беременных женщин, поскольку пропущенные случаи CIN и раннего рака приводят к неадекватным методам родоразрешения и ухудшают прогноз женщины на выздоровление и жизнь.

С целью повышения эффективности диагностики предрака и рака шейки матки на фоне беременности, которая затруднена по объективным причинам перестройки тканей на фоне гормонального и иммунного статуса на разных сроках гестации, авторы дополнили обследование женщин при постановке на учет по беременности методом ПЦР для верификации ДНК онкогенных папилломавирусов. Предложенный алгоритм представлен на рис. 4.

Особенности лечения CIN III и раннего рака шейки матки на фоне беременности. Выбор метода лечения зависит от вида патологического процесса в эпителии шейки матки и срока беременности.

Электроконизация шейки матки в качестве диагностической или лечебно-диагностической процедуры на фоне беременности сопряжена с повышением риска кровотечения до 5—15%, самопроизвольным прерыванием беременности до 25% случаев, инфицированием и преждевременными родами в 15% и остаточными очагами патологического процесса в эпителии шейки матки в 30—50% случаев, так как обычно выполняется атипичная конизация, при кото-

рой иссекается конус 1,5—2 см вместо стандартного 3—3,5 см [14, 12, 15]. Тем не менее электроэксцизию следует рассматривать как диагностический или лечебно-диагностический метод у беременных с подозрением на микроинвазию или инвазию при биопсии или кольпоскопии.

Особое внимание следует обратить на те случаи, когда патологический очаг не визуализируется полностью при кольпоскопии, то есть частично уходит в цервикальный канал или вся патологическая зона локализована в цервикальном канале. Особенность гистологического строения цервикального канала определяет сложности в получении гистологической верификации патологического процесса, распространяющегося на эндоцервикс.

Если цитологи дали заключение — рак, необходимо решать вопрос об определении стадии заболевания. В этих случаях методом выбора может быть электроконизация, которая позволяет дифференцировать преинвазивный, микроинвазивный и микроскопический инвазивный рак в цервикальном канале и решить вопрос о возможности пролонгирования беременности и оптимальном методе родоразрешения.

В группе из 48 беременных с установленным диагнозом CIN III (включая *in situ*) и рака шейки матки T1a1N0M0 IA1 стадии (по TNM) 7 пациенткам (14,5%) в сроки до 20 нед беременности была выполнена диатермоэлектроэксцизия (ДЭЭ) шейки матки с лечебно-диагностической целью. Показаниями для проведения ДЭЭ пациенткам послужили следующие клинические ситуации.

1. Рак *in situ* — при распространении патологического процесса на цервикальный канал или локализация внутри цервикального канала без вовлечения влагалищной порции шейки матки. Гистологические особенности строения цервикального канала не дают возможности быть уверенными в морфологическом заключении неинвазивного процесса, электроэксцизия позволяет тщательно изучить представленный материал, выполнить ступенчатые срезы и сделать адекватное заключение о степени распространенности рака.

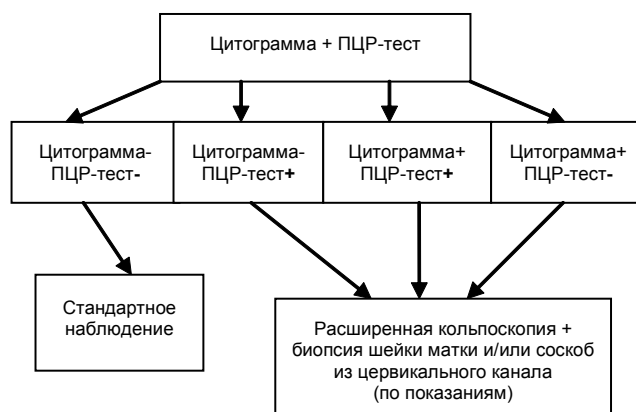


Рис. 4. Алгоритм диагностики CIN и рака шейки матки у беременных

2. Морфологическое, кольпоскопическое или клиническое подозрение на микрокарциному или инвазивный рак — для уточнения стадии заболевания и решения вопроса о возможности пролонгирования беременности.

3. Гистологически верифицированная микрокарцинома — для исключения инвазивного рака (особенно в цервикальном канале).

4. Неоднократное цитологическое заключение «рак» в цервикальном канале — при отсутствии гистологической верификации в соскобе цервикального канала.

Из 7 прооперированных на фоне беременности 6 женщин были успешно родоразрешены, у 1 пациентки в сроке 21 нед беременность была прервана по медицинским показаниям (врожденные пороки развития плода).

Метод электрокоагуляции имеет ограниченное использование как с диагностической, так и с лечебной целью у беременных пациенток. Однако отвергать вариант конусной биопсии для верификации диагноза и выбора правильной тактики ведения беременности в случае микрокарциномы или доклинической IV стадии рака шейки матки и адекватной тактики родоразрешения — неправильно.

В заключение необходимо отметить, что рак шейки матки на фоне беременности — это катастрофическое событие для женщины и ее партнера и решение о тактике ведения беременности, родов и выборе метода лечения принимается мультидисциплинарной командой, включающей онколога, радиолога, акушера-гинеколога, патоморфолога и неонатолога. Гинекологические раки во время беременности вызывают еще больший стресс и трудности, если пациентка заинтересована в беременности и сохранении репродуктивной функции. Тем не менее при своевременной диагностике заболеваний, обусловленных HPV-инфекцией, особенно в I или начале II триместра беременности, исход в большинстве случаев может быть благоприятным и для женщины, и для ее ребенка.

Выводы

1. В исследуемой группе беременных CIN III (+ca *in situ*) выявлена в 37,2% случаев, микрокарцинома — в 5,3% случаев, инвазивный рак шейки матки — в 1,7%. В 69,8% случаев пациентки с предраком и раком шейки матки на консультацию в онкологический диспансер были направлены лишь во II и III триместрах беременности, что указывает на поздние сроки диагностики патологии и затрудняет выбор метода лечения, удовлетворяющего интересам и матери, и ребенка. Следовательно, требуется оптимизация существующих протоколов ранней диагностики патологии шейки матки у молодых женщин.

2. В 51,3% случаев онкогенные вирусы папилломы выявлены у беременных с фоновой патологией шейки матки и с неизменной шейкой матки, что

позволяет включить этих пациенток в группу риска развития цервикального рака и организовать динамическое наблюдение в послеродовой период.

3. В 24,2±1,52% случаев при диагнозе CIN III или рака шейки матки, верифицированном гистологически, цитогамма была без особенностей. Это позволяет предположить, что цитологический метод диагностики у беременных недостаточно чувствителен и целесообразно дополнять исследование методом ПЦР для выявления ДНК папилломавирусов.

4. Своевременная диагностика CIN или микроинвазивного рака шейки матки позволяет родоразрешить пациентку в срок, вылечить заболевание и сохранить репродуктивную функцию.

Исследование финансировалось из фонда Государственной научно-технической программы «Инфекционные болезни и медицинские биотехнологии» на период 2009—2010 гг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Navin J., Soeters R., Dehaeck K., et al. // *Obstet. Gynecol. Surv.*— 1995.— Vol. 50.— P. 228—239.
2. CEMACH. *Why Mothers Die 2000—2002: the Sixth Report of The Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom.*— London, 2004.
3. Creasman W. T. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 2001.— Vol. 943.— P. 281—286.
4. Johnson L. D., Hertig A. T., Hinman C. H., Easterday C. L. // *Obstet. Gynecol.*— 1960.— Vol. 16.— P. 133—145.
5. Урманчеева А. Ф. // *Практич. онкология.*— 2002.— Т. 3, № 3.— С. 183—193.
6. Fife R. H., Katz B. P., Roush J., et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1996.— Vol. 174.— P. 1487—1493.
7. Schneider A., Hotz M., Gissman L. // *Int. J. Cancer.*— 1987.— Vol. 40.— P. 198—201.
8. Кольпоскопия. Атлас и руководство / Под ред. Э. Бухардта.— М., 2008.
9. Guerra B., De Simone P., Gabrielli S. // *Reprod. Med.*— 1998.— Vol. 43.— P. 647—653.
10. Benedet J. L., Selke P. A., Nickerson K. G. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1987.— Vol. 157.— P. 932—937.
11. Hacker N. F., Berek J. S., Lagasse L. D., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 1982.— Vol. 59.— P. 735—740.
12. Coppola A., Sorosky J., Casper R., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 1997.— Vol. 67.— P. 162—165.
13. Вергейчик Г. И. // *Рос. онкологич. журн.*— 2009.— № 4.— С. 53—56.
14. Economos K., Perez-Veridiano N., Delke I., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 1993.— Vol. 81.— P. 915—918.
15. Robinson W. R., Webb S., Tirpack J., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 1997.— Vol. 67.— P. 153—155.

Поступила 07.10.10.

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF NECK OF UTERUS DISEASES CAUSED BY HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN PREGNANT WOMEN

G. I. Vergeichick, S. S. Kravchenko

Objective. To formulate optimal approaches to diagnosis and management of the neck of the uterus diseases caused by human papilloma virus in pregnant women.

Materials and methods. One hundred and thirteen pregnant patients having the following diagnosis — cancer of the neck of the uterus, CIN I-III, genital papillomas, chronic cervicitis, prism epithelium ectopy, MPE koilocytosis, and clinically healthy women — were included into the study. Simple and extended colposcopy, materials morphological studies, PCR-diagnosis served for investigations.

Results. In the observed group of pregnant women CIN III (+ca *in situ*) was revealed in 37.2% of cases, microcarcinoma — in 5.3% of cases,

invasive cancer of the neck of the uterus — in 1.7% of cases. Oncogenic papilloma viruses were found in 51.3% of women having pathologies of the neck of the uterus and in women their necks of the uterus being unchanged allowing include those women in the group at a risk for cervical cancer development and organize dynamic observation during the postpartum period. In 69.8% of cases the patients having pre-cancer or cancer of the neck of the uterus were directed to the Oncologic Dispensary in the II—III trimester of pregnancy the pathology diagnosis terms being late and, thus, the treatment method selection satisfying the interests of both — of the mother and of the baby — was difficult.

Conclusion. *Studying applying the cytological method failed to determine severe CIN, including cancer in situ, in every fourth case making necessary adapting the schemes of pregnant women examinations as failure to diagnose CIN and cancer at an early stage results in delivery inadequate methods and worsens the prognosis for woman's recovery and survival. For increasing the pre-cancer or cancer of the neck of the uterus diagnosis at the background of pregnancy it is expedient to include PCR-analysis into women's examinations for verification of the oncogenic papilloma virus DNA when they are registered for pregnancy leading.*

Key words: *papilloma virus infection, cervical intraepithelial neoplasms, pregnancy.*

О. С. СЫЧЕВ, Т. В. ГЕТЬМАН

ПРИМЕНЕНИЕ СОТАЛОЛА ПРИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА

ННЦ «Институт кардиологии им. Н. Д. Стражеско»
НАМН Украины

Цель исследования. Изучить влияние соталолола на морфофункциональные характеристики пациентов с различными нарушениями ритма сердца.

Материал и методы. В исследование было включено 62 больных в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст составил $57,4 \pm 1,82$ года) со следующими диагнозами: ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения I—III функциональных классов) — 80,7% пациентов, сердечная недостаточность I—IIA стадий — 90,3%, гипертония I—II стадий — 87,1%, миокардиофиброз — 12,9% пациентов. Нарушения ритма сердца отмечены у всех пациентов, включенных в исследование. Обследование больных проводилось до лечения и через 4 нед после приема соталолола. Изучалось влияние соталолола на нарушения ритма сердца и вариабельность сердечного ритма.

Результаты. Прием препарата оказывает антиаритмическое действие у больных с наджелудочковыми и желудочковыми нарушениями ритма сердца. Также соталолол благоприятно влияет на показатели вариабельности сердечного ритма.

Заключение. Наряду с выраженным антиаритмическим эффектом прием соталолола на протяжении 4 нед обеспечивает достоверно стойкое снижение средних, максимальных и минимальных величин систолического и диастолического артериального давления при его суточном мониторинге.

Ключевые слова: соталолол, вариабельность сердечного ритма, нарушения ритма сердца.

Проблема эффективности и безопасности фармакотерапии нарушений сердечного ритма активно обсуждается в медицине. Сведения о современных антиаритмических препаратах (ААП) базируются на их влиянии на госпитализацию, смерть, сердечно-сосудистые события. Многочисленными исследованиями была доказана эффективность ААП, объединяющих свойства II и III классов ААП [8, 9]. Одним из таких препаратов является соталолол. Соталолол — это смесь двух стереоизомеров (d/1-соталолол), на 30% обладает β -адреноблокирующей активностью (ААП II класса), на

70% увеличивает продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов (ААП III класса) [2, 7].

Очень важно в лечении аритмий сердца влияние ААП на вегетативную нервную систему. Убедительно доказано, что у постинфарктных больных снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР) как отражение нарушений нейровегетативной регуляции хронотропной функции сердца является независимым предиктором повышенного риска смерти, в том числе внезапной [4, 5, 10].

Соталолол — это препарат, способный влиять практически на все факторы риска внезапной аритмической смерти, в том числе у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Как и β -блокаторы, он оказывает положительное влияние на резидуальную ишемию миокарда. Благодаря его β -блокирующему действию улучшаются процессы диастолического расслабления миокарда и диастолического наполнения сердца, что положительно сказывается на насосной функции в целом. Соталолол способен устранять электрическую нестабильность миокарда, выявляемую при внутрисердечных электрофизиологических исследованиях. Он подавляет желудочковую эктопическую активность — потенциальный триггер желудочковых тахикардий. Препарат положительно влияет на состояние нейровегетативной регуляции сердца [1, 3, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния соталолола на морфофункциональные характеристики пациентов с различными нарушениями ритма сердца.

Материал и методы

В исследование включено 62 больных в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст составил $57,4 \pm 1,82$ года) со следующими диагнозами: ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения I—III функциональных классов) — 80,7% пациентов, сердечная недостаточность I—IIA стадий — 90,3%, гипертония I—II стадии — 87,1%, миокардиофиброз — 12,9% пациентов. Нарушения ритма сердца отмечены у всех пациентов, включенных в исследование. Так, желудочковая экстрасистолия выявлена у 36% пациентов, суправентрикулярная экстрасистолия — у 29,6%, пароксизмальная и персистирующая фор-

мы фибрилляции предсердий — у 44,8%, постоянная форма фибрилляции предсердий — у 27,4% обследованных больных.

В исследование не включали пациентов с нарушениями атриовентрикулярной проводимости, блокадами ножек пучка Гиса, декомпенсированными сопутствующими заболеваниями, с грубыми нарушениями опорно-двигательного аппарата, принимавших в последние 4 нед амиодарон, перенесших в предшествующие 3 мес инфаркт миокарда. В исследование также не включали больных с изменениями электрокардиограммы (ЭКГ) покоя ишемического характера, пробежками желудочковой тахикардии при холтеровском мониторировании (ХМ), поскольку им требовалась другая схема лечения.

В госпитальный период и в последующем пациентам по показаниям проводилась следующая терапия: соталол («Соритмик», производства компании «Киевский витаминный завод») в средней дозе $182,23 \pm 15,82$ мг/сут, аспирин (100—375 мг/сут), гипотиазид (25—50 мг/сут), ингибиторы АПФ, статины по показаниям.

Для решения поставленных задач использовали комплекс современных методик, включающих в себя, кроме клинического наблюдения, контроль ЭКГ с измерением интервала QT и артериального давления (АД), инструментальные исследования: 24-часовой ХМ ЭКГ с анализом ВСР, эхокардиография (ЭхоКГ) (аппарат SA-9900, фирма «Medison», Южная Корея), суточное мониторирование АД (аппарат АВРМ-02, фирма «MEDITECH», Венгрия). 24-часовое ХМ было проведено с помощью рекордеров «Солвейг» (Украина). Запись подвергали последующему компьютерному анализу. Оценку результатов осуществляли на основании трендов — суммарных кривых отклонений сегмента ST, частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также таблиц с почасовой распечаткой наблюдавшихся нарушений ритма. При анализе суточной ЭКГ определяли часовые и спектральные показатели ВСР.

Оценивали временные показатели ВСР:

— rMSSD — среднеквадратичное расхождение между длительностью соседних синусовых интервалов R-R;

— pNN50 — часть соседних синусовых интервалов R-R, которые различаются более чем на 50 мс;

— SDANN — стандартное отклонение от средней продолжительности синусовых интервалов R-R, среди всех NN сегментов длительностью 5 мин;

— index SDNN — средняя для стандартных отклонений от всех средних значений длительности синусовых интервалов R-R на всех 5-минутных участках записей ЭКГ.

Оценены спектральные показатели ВСР: HF — мощность в диапазоне высоких частот (High Frequency — 0,15—0,40 Гц); LF — мощность в диапазоне низких частот (Low Frequency — 0,04—0,15 Гц); соотношение LF/HF.

Все исследования проводили дважды: при поступлении больного в клинику (в среднем на $1,4 \pm 0,2$ сут) и через 4 нед после приема соталола.

Обработку полученных результатов проводили с помощью программ статистической обработки данных «Excel» и STATISTICA.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования у больных, принимающих соталол на протяжении 4 нед, было отмечено достоверное влияние на сердечный ритм. Средняя ЧСС, по данным ХМ ЭКГ, уменьшилась на фоне лечения с $78,06 \pm 1,2$ до $65,76 \pm 1,49$ уд./мин, максимальная и минимальная ЧСС соответственно с $125,0 \pm 3,23$ до $102,43 \pm 3,76$ уд./мин ($P < 0,001$) и с $51,6 \pm 1,05$ до $46,71 \pm 0,99$ уд./мин ($P < 0,001$). Данные представлены в табл. 1. Число суправентрикулярных экстрасистол уменьшилось с $417,97 \pm 133,26$ до $216,78 \pm 89,9$ ($P < 0,001$). Уменьшилось также количество пробежек фибрилляции предсердий с $32,35 \pm 6,3$ до $16,38 \pm 7,93$ ($P < 0,001$). В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном В. N. Singh и соавт., было показано, что соталол наряду с амиодароном

Таблица 1

Влияние соталола на нарушения ритма сердца и показатели ВСР (по данным ХМ ЭКГ)

Показатель	До лечения	После лечения	P
ЧСС средняя, уд./мин	$78,06 \pm 1,2$	$65,76 \pm 1,49$	$< 0,001$
ЧСС максимальная, уд./мин	$125 \pm 3,23$	$102,43 \pm 3,76$	$< 0,001$
ЧСС минимальная, уд./мин	$51,6 \pm 1,05$	$46,71 \pm 0,99$	$< 0,001$
ЖЭ, абс. кол.	$443,4 \pm 105,84$	$169,35 \pm 73,94$	$< 0,001$
Суправентрикулярная экстрасистолия, абс. кол.	$417,97 \pm 133,26$	$216,78 \pm 89,9$	$< 0,001$
Пробежки фибрилляций предсердий, абс. кол.	$32,35 \pm 6,3$	$16,38 \pm 7,93$	$< 0,002$
SDNN, мс	$99,26 \pm 9,25$	$127,37 \pm 12,86$	$< 0,001$
SDANN, мс	$123,32 \pm 11,77$	$127,95 \pm 11,1$	$> 0,05$
SDNNi, мс	$59,06 \pm 6,12$	$61,6 \pm 7,89$	$> 0,05$
rMSSD, мс	$48,82 \pm 8,83$	$58,38 \pm 14,95$	$< 0,002$
pNN50, %	$15,79 \pm 3,89$	$18,05 \pm 5,06$	$< 0,002$
LF, мс ²	$2124,74 \pm 708,82$	$1322,0 \pm 517,06$	$< 0,001$
HF, мс ²	$1641,32 \pm 620,52$	$1281,5 \pm 614,77$	$< 0,001$
QTc, мс	$418,4 \pm 14,95$	$414,08 \pm 40,28$	$< 0,01$
DQT, мс	$17,26 \pm 1,68$	$16,48 \pm 2,15$	$> 0,05$

эффективен для поддержания синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с ишемической болезнью сердца [8].

Число желудочковых экстрасистол (ЖЭ) уменьшилось с $443,4 \pm 105,84$ до $169,35 \pm 73,94$ ($P < 0,001$). У больных, не имевших ЖЭ в исходе, при повторном исследовании они не были зафиксированы.

В последнее время много внимания уделяют изучению особенностей нервной регуляции сердца, для чего используют метод ВСР [4]. Дисбаланс вегетативной нервной системы, который влияет на ВСР, обуславливает риск развития тяжелых осложнений. Анализ показателей ВСР до начала лечения свидетельствует о наличии дисбаланса вегетативной нервной системы у больных с нарушениями ритма сердца. Так, до лечения у пациентов отмечены пониженные временные показатели ВСР (SDNN, SDANN) и повышенные показатели тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы (RMSSD, pNN50, LF, HF). Данные представлены в табл. 1. В ходе лечения соталолом все показатели ВСР улучшились у всех больных без исключения. Так, временные показатели (SDNN, SDNNi, SDANN) после 4-недельного приема соталолола достоверно практически нормализовались: SDNN — с $99,26 \pm 9,25$ до $127,37 \pm 12,86$ ($P < 0,001$), SDANN — с $123,32 \pm 11,77$ до $127,95 \pm 11,1$ ($P > 0,05$), SDNNi — с $59,06 \pm 6,12$ до $61,6 \pm 7,89$ ($P > 0,05$). Показатели rMSSD и pNN50 выросли соответственно с $48,82 \pm 8,83$ до $58,38 \pm 14,95$ мс ($P < 0,001$) и с $15,79 \pm 3,89$ до $18,05 \pm 5,06$ мс ($P < 0,002$).

Спектральные же показатели ВСР под влиянием терапии уменьшились: LF — с $2124,74 \pm 708,82$ до $1322,0 \pm 517,06$ ($P < 0,001$), HF — с $1641,32 \pm 620,52$ до $1281,5 \pm 614,77$ ($P < 0,001$). Все это свидетельствует о том, что у пациентов с нарушениями ритма сердца в исходе был повышен тонус симпатической нервной системы и понижен тонус парасимпатической нервной системы. В ходе 4-недельного приема соталолола отмечалась тенденция к снижению тонуса симпатической нервной системы и повышению тонуса парасимпатической нервной системы, то есть действие препарата можно расценивать как благоприятное для поддержания нормального автономного баланса.

Благоприятное влияние соритмика на вегетативный баланс также привело к тому, что у обследованных больных уменьшились величины скорректированного интервала QT с $418,4 \pm 14,95$ до $414,08 \pm 40,28$ мс

($P < 0,01$) и дисперсии интервала QT с $17,26 \pm 1,68$ до $16,48 \pm 2,15$ мс ($P > 0,05$).

Полученные результаты в ходе исследования показали, что 4-недельный прием соталолола не оказал достоверного влияния на структурно-функциональные показатели сердца по данным ЭхоКГ (табл. 2). Не было получено достоверной разницы размеров левого предсердия, левого и правого желудочка. Однако, как следует из табл. 2, отмечена тенденция к уменьшению размеров сердца и увеличению фракции выброса у больных, принимавших соталолол. Единственный показатель, по которому была получена достоверная разница, — это показатель максимальной скорости раннего наполнения левого желудочка (E). Он увеличился с $48,29 \pm 5,76$ до $52,58 \pm 5,06$ ($P < 0,01$). Это свидетельствует о тенденции к нормализации диастолической функции левого желудочка, что является благоприятным влиянием, поскольку, как известно, у ряда больных симптомы сердечной недостаточности могут возникать вследствие диастолической дисфункции при нормальной величине фракции выброса.

Уникальное сочетание в соталололе высокой антиаритмической активности с блокадой β -адренорецепторов позволяет особенно эффективно применять этот препарат при сочетании нарушений ритма сердца и артериальной гипертензии [3, 8]. При анализе результатов, полученных в ходе исследования, у больных, принимающих соритмик на протяжении 4 нед, было отмечено достоверное снижение АД. Так, среднее систолическое артериальное давление (САД), по данным суточного мониторирования АД, снизилось с $133,85 \pm 2,98$ до $121,39 \pm 2,92$ мм рт. ст. ($P < 0,001$), а среднее диастолическое артериальное давление (ДАД) — с $81,93 \pm 1,92$ до $72,71 \pm 2,05$ мм рт. ст. ($P < 0,001$). Кроме того, было отмечено достоверное снижение как максимального, так и минимального АД по данным суточного мониторирования. Полученные данные представлены в табл. 3. Эффективность антигипертензивной терапии оценивают не только по степени снижения АД, но и по тому, как она влияет на органы-мишени, в первую очередь на сердечную деятельность.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что прием соталолола оказывает благоприятный антиаритмический эффект у больных с наджелудочковыми и с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Достоверное уменьшение ве-

Таблица 2

Влияние соталолола на структурно-функциональные показатели сердца и показатели ВСР (по данным ХМ ЭКГ)

Показатель	До лечения	После лечения	P
Левое предсердие, мм	$42,36 \pm 1,44$	$42,25 \pm 1,24$	$> 0,05$
Фракция выброса левого желудочка, %	$56,9 \pm 1,36$	$57,26 \pm 1,55$	$> 0,05$
КДО, мл	$146,86 \pm 9,35$	$146,69 \pm 8,28$	$> 0,05$
КСО, мл	$66,79 \pm 6,3$	$66,53 \pm 7,42$	$> 0,05$
Правый желудочек, мм	$25,59 \pm 1,04$	$25,25 \pm 0,87$	$> 0,05$
E, усл. ед.	$48,29 \pm 5,76$	$52,58 \pm 5,06$	$< 0,001$
A, усл. ед.	$43,85 \pm 5,2$	$45,5 \pm 5,37$	$> 0,05$

Таблица 3

Динамика АД на фоне лечения соталолом

Показатель	До лечения	После лечения
Среднее САД, мм рт. ст.	133,85±2,98	121,39±2,92*
Среднее ДАД, мм рт. ст.	81,93±1,92	72,71±2,05*
Максимальное САД, мм рт. ст.	176,18±4,28	153,43±3,99*
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	109,88±2,43	96,79±2,58*
Минимальное САД, мм рт. ст.	104,55±2,58	93,5±3,0*
Минимальное ДАД, мм рт. ст.	61,15±2,33	52,0±2,05*

* P<0,001.

личин скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, наряду с благоприятным влиянием соталолола на показатели ВСП свидетельствуют, что кроме непосредственного антиаритмического эффекта данный препарат обладает положительным влиянием на вегетативную регуляцию тонуса сердца. Прием соритмика благоприятно влияет на диастолическую функцию левого желудочка. Наряду с выраженным антиаритмическим эффектом прием соталолола на протяжении 4 нед обеспечивает достоверно стойкое снижение средних, максимальных и минимальных величин систолического и диастолического АД при его суточном мониторинговании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев В. Н., Ардашев А. В., Стеклов В. И. Лечение нарушенной ритма сердца.— М., 2005.
2. Бабаев Ф. З., Волков В. Е., Пшеницин А. И., Жежева Ф. М. // Фарматека.— 2008.— № 7.— С. 19—23.

А. С. КНЯЗЮК, И. В. ЧИПУРА, Н. С. ЕЛИСЕЕВ,
А. В. ШАРИКОВА, Е. М. КОВАЛЕВА, Д. М. АБРАМЕНКО

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гомельская городская клиническая больница № 2,
Гомельский государственный медицинский университет

В статье оценивается роль фитотерапии в урологии. Освещается опыт применения комбинированного фитопрепарата «Уролесан» в урологической практике на базе урологического отделения Гомельской городской клинической больницы № 2.

Ключевые слова: фитотерапия, уролесан, хронический пиелонефрит, нефролтиаз, хронический цистит.

Лекарственные растения использовались для лечения всеми народами мира с давних времен. Фитотерапия имеет ряд существенных преимуществ пе-

3. Волков В. Е. // Атмосфера. Новости кардиологии.— 2009.— № 1.— С. 22—24.

4. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці: Метод. рек.— Київ, 1990.

5. Лякишев А. А. // Кардиология.— 2005.— Т. 45, № 8.— С. 72—75.

6. Нетяженко В. З. Класифікації внутрішніх хвороб. Діагностичні заходи та алгоритми лікування.— Київ, 2006.

7. Рудык Ю. С., Пивовар С. Н. // Український медичний вісник.— 2007.— № 4.— С. 49—52.

8. Singh B. N., Singh S. N., Reda D. J., et al. // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 1861—1872.

9. Trabulo M., Almeida M., Caires G., et al. // Rev. Port. Cardiol.— 1996.— Vol. 15, № 10.— P. 725—729.

10. Wanless R. S., Anderson K., Joy M. // Am. Heart J.— 1997.— Vol. 133, № 4.— P. 441—446.

Поступила 04.03.11.

SOTALOL APPLIANCE UNDER MYOCARDIUM ELECTRIC INSTABILITY

O. S. Sychev, T. V. Getman

Objective. To study the sotalol action in the morphological parameters of patients having various disorders of the heart rhythm.

Materials and methods. Sixty two patients aged 50 to 70 years (mean age 57.4±1.82 years) were included into the study with the following diagnoses: coronary disease (stable angina on exertion 1 – 3 functional classes) – 80.7% of patients, heart failure I – IIA stages – 90.3%, hypertension I – II stages – 87.1%, myocardiofibrosis – 12.9% of patients. Disorders of heart rhythm were registered in every patient included into the study. The patients were examined before the treatment and in 4 weeks after the sotalol administration. The sotalol effect on the disorders of the heart rhythm was studied.

Results. The preparation administration was shown to have an anti-arrhythmic effect in patients having supraventricular and ventricular disorders of the heart rhythm. In addition sotalol had a favorable effect on the heart rhythm variability values.

Conclusion. Along with a significant anti-arrhythmic effect the sotalol administration for 4 weeks provided a reliable stable reduction of the systolic and diastolic blood pressure mean, maximal and minimal values determined when monitored during the day and night.

Key words: sotalol, heart rhythm variability, heart rhythm disorders.

ред синтетическими медикаментозными химиопрепаратами. Растительные препараты, как правило, хорошо переносятся больными, не оказывают побочного действия, их можно применять длительное время (при необходимости терапия продолжается 1—2 года), особенно при хронических заболеваниях, не приводя к гиповитаминозу и дисбактериозу. Они хорошо сочетаются друг с другом и могут воздействовать на различные органы и системы, что позволяет лечить одновременно сопутствующие заболевания внутренних органов (желудок, печень, почки и др.) [1].

Теория и практика фитотерапии основываются на 7 принципах: этапности, системности, индивидуальности лечения, непрерывности терапии, временном принципе лечения, переходе от простого к сложному, качестве лекарственного сырья [2].

Ценность фитотерапии в урологии и нефрологии заключается в широте терапевтического действия фитопрепаратов. Их богатый химический состав обуславливает воздействие на различные патогенетические механизмы: часто можно обойтись одним расти-

тельным средством вместо нескольких химиопрепаратов. Растительные препараты, как правило, можно широко комбинировать как между собой, так и с химиопрепаратами [3, 4, 7].

Назначение фитопрепаратов при заболеваниях мочеполового тракта основано на их антимикробном, фитонцидном, противовоспалительном, мочегонном, литолитическом, спазмолитическом, обезболивающем действиях, способности нормализовывать иммунный статус и половую функцию [2, 3, 8].

В клинической практике врачи-урологи широко применяют фитотерапию, способствующую улучшению уродинамики в верхних мочевых путях и более быстрому отхождению камней или фрагментов и песка после их разрушения с помощью ДЛТ.

Для лекарственных растений характерно явление синергизма, поэтому в целях достижения максимального терапевтического эффекта предпочтительнее назначение сборов из нескольких растений. Появление на фармацевтическом рынке комбинированных фитопрепаратов, прошедших клинические испытания и доказавших свою эффективность и безвредность, увеличило возможности немедикаментозного лечения пациентов с урологическими заболеваниями. Одним из таких препаратов, целесообразность применения которого в урологической практике при данных заболеваниях обоснована многими авторами, является уролесан.

В состав уролесана входят экстракты 5 лекарственных растений, произрастающих в экологически чистых регионах Прикарпатья и Крыма: экстракты травы душицы и семян моркови дикой, масло мяты перечной, эфирное масло пихты, экстракт соплодий (шишек) хмеля. В 100 мл спиртового раствора препарата содержится: эфирное масло пихты — 8 г, эфирное масло мяты перечной — 2 г, жирное касторовое масло — 11 г, спиртовой экстракт семян моркови дикой — 23 г, трилона Б — 0,005 г. Препарат «Уролесан®» был разработан в 1976 г. авторским коллективом Ивано-Франковского медицинского института и с тех пор широко применяется в урологической практике в странах бывшего Советского Союза [5—7].

Уролесан, в силу своего состава, является существенным дополнением в комплексном лечении урологических заболеваний. Клинические эффекты уролесана обусловлены его составом. Пихта оказывает антисептическое, противовоспалительное, успокаивающее, общеукрепляющее, иммуномодулирующее, бактерицидное, противовирусное действие. Мята снижает тонус гладкой мускулатуры, действуя непосредственно на мышечную клетку, а также усиливает действие традиционных спазмолитиков, обладает желчегонным, антисептическим, антиоксидантным, противомикробным, противовоспалительным действием. Дикая морковь обладает диуретическим, литолитическим, противомикробным, противовоспалительным, спазмолитическим действием. Хмель оказывает противовоспалительное, капилляроукрепляющее, гипо-

сенсibiliзирующее, болеутоляющее, регенеративное, бактерицидное и фунгицидное действие. Душица обладает противовоспалительным, антимикробным, болеутоляющим, желчегонным, мочегонным, седативным действием.

Данный препарат применялся авторами статьи в урологическом отделении Гомельской городской клинической больницы № 2 в различных группах больных. Лечение с использованием данного препарата проводили 106 пациентам: 38 больным, страдающим хроническим пиелонефритом, 19 больным с хроническим циститом, 49 больным с нефролитиазом. Контрольные группы составили по 12 пациентов с вышеперечисленными заболеваниями.

Все пациенты получали базовую медикаментозную терапию в зависимости от патологии. Пациенты основных групп получали базовую медикаментозную терапию в зависимости от патологии и дополнительно принимали уролесан в виде сиропа — по 1 чайной ложке (5 мл) 3 раза/сут до еды. При обследовании пациентов применяли стандартные методы диагностики урологических заболеваний: обзорная и экскреторная урография, радиоизотопная ренография, ультразвуковое исследование, общие анализы крови и мочи, цистоскопия. Эффективность лечения оценивали после окончания курса терапии по следующим критериям: степень выраженности болевой симптоматики (цифровая рейтинговая шкала — Numeral Rating Scale, NRS — 10 баллов), устранение воспалительного процесса, суточный диурез и переносимость препарата.

В процессе лечения у пациентов из основных групп с хроническим пиелонефритом и хроническим циститом лейкоцитурия исчезла в более ранние сроки по сравнению с контрольными группами (на 9—12-й день в основной группе, на 11—15-й — в контрольной).

Степень выраженности болевой симптоматики, оцениваемая пациентами по шкале NRS, была значительно меньше и быстрее приходила к своим минимальным значениям у всех пациентов основной группы по сравнению с контрольной.

Уролесан можно применять при лечении фосфатного литиаза и фосфатурии. Наиболее частой формой фосфатурии является фосфатурия инфекционно-воспалительной природы. Такие виды возбудителей, как протей, синегнойная палочка, клебсиеллы, кроме своей высокой устойчивости к большинству широко применяемых антибиотиков, в процессе своей жизнедеятельности ощелачивают мочу, в которой постоянно образуются соли фосфорной кислоты, так называемые фосфаты. Использование уролесана в этих случаях более чем обосновано, поскольку препарат способен подкислять мочу, а содержащиеся в нем терпены и эфирные масла обуславливают его бактериостатический и бактерицидный эффекты. Нейтральная или щелочная моча у пациентов до начала лечения стала кислой на фоне приема уролесана в 40% случаев, в контрольной группе — в 10%.

У всех пациентов из основных групп, благодаря спазмолитическому и диуретическому эффекту уролесана, увеличился суточный диурез до 2,0—2,2 л. Изменений в электролитном составе крови зафиксировано не было. Можно сделать вывод, что препарат обладает мягким диуретическим эффектом. Одна из задач растительных диуретиков заключается в стимуляции диуреза и улучшении механизма самоочищения мочевых путей. Сам акт мочеиспускания является естественным механизмом защиты от внедрения возбудителей мочевой инфекции, поэтому увеличение диуреза на фоне увеличенного количества выпиваемой жидкости (соответственно, при хорошей переносимости) является обязательным при лечении мочевой инфекции.

Применение уролесана у пациентов с камнями в нижней трети мочеточников ускорило отхождение конкрементов (в течение 4—7 дней в основной группе, 5—11 дней в контрольной).

Препарат показал безвредность и хорошую переносимость всеми пациентами. Побочных эффектов, аллергических реакций за время наблюдения отмечено не было, что еще раз подтверждает факт о нетоксичности препарата, при соблюдении дозировки он не вызывает каких-либо отрицательных и токсических проявлений.

Лечение воспалительных заболеваний мочеполовых органов, несмотря на разнообразие антибактериальных препаратов, представляет собой трудную задачу. Инфекционно-воспалительные процессы в этой области отличаются торпидностью, склонностью к рецидивам и развитию тяжелых осложнений. Антибактериальная химиотерапия успешно справляется с инфекцией, подавляет активный воспалительный процесс, но не всегда дает полное излечение. Некоторые больные, особенно с хроническими воспалительными заболеваниями, нуждаются в постоянной поддерживающей или противорецидивной терапии, в которой с успехом могут применяться лекарственные растения. При этом особого внимания заслуживают многокомпонентные сборы, оказывающие разнонаправленное воздействие на организм.

Полученные результаты позволяют высоко оценить положительное действие препарата «Уролесан» в лечении большинства урологических заболеваний. Входящие в состав препарата вещества оказывают антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на мочеполовой тракт, уменьшают проницаемость капилляров почек, обладают диуретическим эффектом, улучшают функцию почек, потенцируют эффект антибактериальной терапии. Его преимущества перед синтетическими препаратами в большинстве случаев очевидны. Было бы безответственным утверждение, что фитопрепараты являются панацеей и могут быть использованы в качестве монотерапии, но применение их как существенного дополнения в комплексном лечении урологических заболеваний является весьма обоснованным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзеранов Н. К., Константинова О. В., Бешлиев Д. А. и др. // *Урология*.— 2005.— № 2.— С. 18—20.
2. Евдокимова О. В. // *Фармацевтическое обозрение*.— 2002.— № 7.— С. 21—24.
3. *Материалы 4-го Европейского симпозиума по мочевым камням*.— Тюбинген, 1993.
4. Додали В. А., Макаров В. Г. // *Тезисы докл. VII Рос. конгресса «Человек и лекарство»*.— М., 2000.— С. 568.
5. *Рациональная фармакотерапия в урологии / Под ред. Н. А. Лопаткина, Т. С. Перепановой*.— М., 2006.
6. Гресько И. В. *Комплексное лечение хронического пиелонефрита с использованием уролесана, биотических доз хлорида кобальта и норваска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*.— Киев, 1997.
7. *Infections of the Kidney and Urinary Tract / Ed. W. R. Cattell*.— Oxford, 1996.
8. *Переверзев А. С. Инфекции в урологии*.— Харьков, 2006.

Поступила 21.03.11.

APPLICATION OF FITOTHERAPEUTIC PREPARATIONS IN COMPLEX MANAGEMENT FOR UROLOGICAL DISEASES

A. S. Knyazyuk, I. V. Tchipura, N. S. Yeliseyev, A. V. Sharikova, E. M. Kovaleva, D. M. Abramenko

The fitotherapy role in urology has been assessed in the article. The combined fitopreparation Urolesan experience of administration in the urological practice in the Department of Urology of Gomel City Clinical Hospital No. 2 is enlightened.

Key words: fitotherapy, Urolesan, chronic pyelonephritis, nephrolithiasis, chronic cystitis.

ПИСЬМО К МОЛОДЕЖИ



Что бы я хотел пожелать молодежи моей родины, посвятившей себя науке?

Прежде всего — последовательности. Об этом важнейшем условии плодотворной научной работы я никогда не смогу говорить без волнения. Последовательность, последовательность и последовательность. С самого начала своей работы приучите себя к строгой последовательности в накоплении знаний.

Изучите азы науки прежде, чем пытаться взойти на ее вершины. Никогда не беритесь за последующее, не усвоив предыдущего. Никогда не пытайтесь прикрыть недостатки своих знаний хотя бы и самыми смелыми догадками и гипотезами. Как бы ни тешил ваш взор своими переливами этот мыльный пузырь, он неизбежно лопнет, и ничего, кроме конфуза, у вас не останется.

Приучите себя к сдержанности и терпению. Научитесь делать черную работу в науке. Изучайте, сопоставляйте, накапливайте факты.

Как ни совершенно крыло птицы, оно никогда не смогло бы поднять ее ввысь, не опираясь на воздух. Факты — это воздух ученого. Без них вы никогда не сможете взлететь. Без них ваши «теории» — пустые потуги.

Но, изучая, экспериментируя, наблюдая, старайтесь не оставаться у поверхности фактов. Не превращайтесь в архивариусов фактов. Пытайтесь проникнуть в тайну их возникновения. Настойчиво ищите законы, ими управляющие.

Второе — это скромность. Никогда не думайте, что вы уже все знаете. И как бы высоко ни оценивали вас, всегда имейте мужество сказать себе: я невежда.

Не давайте гордыни овладеть вами. Из-за нее вы будете упорствовать там, где нужно согласиться, из-за нее вы откажетесь от полезного совета и дружеской помощи, из-за нее вы утратите меру объективности.

В том коллективе, которым мне приходится руководить, все делает атмосфера. Мы все впряжены в одно общее дело, и каждый двигает его по мере своих сил и возможностей. У нас зачастую и не разберешь — что «мое», а что «твое», но от этого наше общее дело только выигрывает.

Третье — это страсть. Помните, что наука требует от человека всей его жизни. И если у вас было бы две жизни, то и их бы не хватило вам. Большого напряжения и великой страсти требует наука от человека. Будьте страстны в вашей работе и в ваших исканиях.

Наша родина открывает большие просторы перед учеными, и нужно отдать должное — науку щедро вводят в жизнь в нашей стране. До последней степени щедро.

Что же говорить о положении молодого ученого у нас? Здесь, ведь, ясно и так. Ему многое дается, но с него многое спросится. И для молодежи, как и для нас, вопрос чести — оправдать те большие упования, которые возлагает на науку наша родина.

**И. П. Павлов, физиолог,
лауреат Нобелевской премии
в области физиологии и медицины (1904)**



В. С. УЛАЩИК

О МЕТОДОЛОГИИ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНЕ (Анонс рубрики)

*Науки юношей питают,
Отраду старцам подают,
В счастливой жизни украшают,
В несчастный случай берегут.*

М. В. Ломоносов

Прогресс медицинской науки невозможен без притока свежих сил, молодежи. В одном из выступлений выдающийся биохимик, академик В. А. Энгельгардт заметил: «Если науку делают лишь старики, это — трагедия, если только молодые — комедия». Известный физик и математик Г. И. Марчук по этому поводу писал следующее: «Истинный движитель науки, ее сильные мускулы, ее энергетические ресурсы — молодежь, которая, следуя своему призванию, пришла в науку и беззаветно ей служит...». Ясно и другое — успешное развитие науки возможно только при выполнении ее подготовленными к научной деятельности молодыми людьми. Однако с сожалением следует констатировать, что у нас мало внимания, в том числе и в аспирантуре, уделяется методологическим и методическим положениям, которыми должен руководствоваться начинающий исследователь. Многолетняя научно-исследовательская и редакторская работа автора статьи, наряду с большим опытом руководства кафедрой, институтом и министерством позволяет утверждать, что научные работники, особенно начинающие, нередко тратят много сил и времени только потому, что недостаточно хорошо знают организационно-методические основы научных исследований. Между тем в последнее время в нашей литературе, в том числе и научных журналах редко пишут о том, как должна проводиться научно-исследовательская работа, какими общими знаниями должен владеть молодой ученый, какие трудности ожидают исследователя на избранном пути. В связи с этим редакция журнала «Здравоохранение» берет на себя труд восполнить этот пробел, организуя на своих страницах «Школу молодого ученого». Открытию ее предпосылается настоящая статья и знаменитое «Письмо к молодежи» выдающегося физиолога, лауреата Нобелевской премии И. П. Павлова.

О направлениях деятельности «Школы молодого ученого»

Вряд ли кто будет отрицать значение организационно-методической стороны исследований для полноценной научной деятельности. От того, как присту-

пает научный работник к разработке избранной темы, с какой тщательностью, последовательностью собирает и систематизирует необходимые для этого источники литературы и результаты собственных наблюдений, каким образом их анализирует и обобщает, в каком виде представляет результаты проделанной работы, во многом зависит успех выполненного исследования и его признание научной общественностью. В правомерности сказанного автор имел возможность неоднократно убеждаться, многие годы участвуя в работе экспертных советов БелВАКа и редколлегии различных медицинских журналов. Нередко статьи или, что еще печальнее, диссертации возвращались на доработку или даже отклонялись из-за погрешностей в сборе и обработке материалов, выборе методов исследования, трактовке результатов и др. Этот негативный опыт и будет во многом определять направление публикаций в «Школе молодого ученого». При этом для ее организаторов совершенно очевидно, что в каждом разделе медицины и даже в отдельной медицинской специальности исследователи применяют присущие именно данной области или специальности приемы и методики научно-исследовательской работы, поэтому в основном не о них будет идти речь в наших статьях. Свою задачу мы видим в том, чтобы изложить общие методологические основы научно-исследовательской работы, которыми следует руководствоваться в процессе научного творчества в любой отрасли медицины. Знание этих основ, как нам представляется, должно помочь начинающему научному сотруднику или практическому врачу, желающему научно обобщить свой опыт, рациональнее организовать предпринимаемое исследование во всех его звеньях и на всех его этапах. Основываясь на общих методических и организационных принципах научно-исследовательской работы, молодой ученый сможет избежать типичных ошибок в проведении научных исследований, с большей эффективностью и с меньшей затратой времени применять специальные методики, соответствующие содержанию исследования и особенностям той или иной медицинской специальности.

Какие же темы и вопросы будут рассматриваться в «Школе молодого ученого»? По-видимому, сегодня вряд ли возможно обозначить всю проблематику публикаций в помощь молодому ученому, поскольку в процессе работы могут возникать новые темы и обратная связь с читателями также может оказать существенное влияние на направление нашей совместной деятельности. Однако основные темы можно назвать уже сегодня.

Одна из первых статей данной рубрики будет посвящена принципам проведения научных исследований в области медицины, их особенностям по срав-

нению с исследованиями, выполняемыми в других областях науки, формам и видам научно-исследовательской работы, а также специфическим требованиям, предъявляемым к каждому из них.

Особенности исследований в медицине прежде всего обусловлены отличиями организма человека от любых объектов естествознания и техники. Основные из них заключаются в следующем (К.С. Терновой и соавт., 1990):

- огромное число элементов организма (например, количество клеток взрослого организма составляет ориентировочно $6 \cdot 10^{13}$);

- развитие организма и его органов;

- предопределенность пути дифференциации и специализации тотипотентных клеток;

- непрерывное обновление клеток, тканей организма при неизменности их структуры и функции (в организме в каждый момент обновляется приблизительно 10^{11} — 10^{12} клеток);

- регенерация органов, тканей органов и тканей организма;

- процесс непрерывной постепенной эволюции организма от поколения к поколению;

- адаптивность организма (способность приспосабливаться к меняющимся условиям среды — природным, производственным, социальным);

- наличие предыстории организма — наследственность (известно более 1600 генетических форм заболеваний);

- биохимическая, анатомическая, иммунологическая и психофизиологическая индивидуальность организма;

- объединение биологическим аспектом физиологии и патологии в пределах одного и того же качества.

Приступая к исследованиям, необходимо быть абсолютно уверенным в точности, адекватности и приемлемости избранных методов. Поэтому большое место в статьях будет отведено методам научно-исследовательской работы, применяемым в процессе решения тех или иных проблем медицины. Академик Д. С. Лихачев значение метода подчеркивал весьма своеобразно: «Красота научной работы состоит главным образом в красоте исследовательских приемов, в новизне и скрупулезности научной методики». Не менее образно об этом пишет и Н. И. Пирогов: «При научных занятиях метод и направление — вот главное. Не отыскав верного метода, не найдя направления, растеряешь множество времени и сам растеряешься».

Большое внимание будет уделено также методике сбора, накопления и систематизации материалов исследования, поскольку именно на этом этапе проведения научных исследований научные работники, и не только начинающие, допускают много погрешностей и часто нерационально используют свой труд. В частности, будут обсуждены методики изучения литературных источников, работы с архивными мате-

риалами и источниками патентно-лицензионной информации, общие методические основы экспериментальных исследований, включая математическое моделирование и принципы поиска решений медицинских (диагностических и терапевтических) проблем. Мы исходим из того, что тот, кто знаком с общими принципами и методами работы, трудится с меньшей затратой сил и с большим успехом, чем тот, кто руководствуется одним чутьем либо действует способом проб и ошибок.

Анализу и обобщению фактических данных и материалов, накопленных исследователем в процессе выполнения научной работы, принадлежит, пожалуй, центральное место в каждом научном исследовании. Он считается наиболее ответственным и сложным этапом научного творчества. Именно здесь, как справедливо считает А. С. Георгиевский (1981), проявляются качества научного работника как исследователя, способного дать должную оценку собранным фактическим данным и сделать научно обоснованные выводы из результатов выполненного исследования. На страницах журнала предполагается рассказать о построении этой работы, рассмотреть общие принципы применения методики логического и математико-статистического анализа, сопоставления и обобщения полученных фактических данных, а также проверки полученных результатов. Отдельно будут проанализированы наиболее часто встречающиеся ошибки при использовании статистического анализа в биологических и медицинских исследованиях.

Апофеозом всякой научно-исследовательской работы является ее литературное оформление и подготовка к печати. К сожалению, и на этом этапе научного творчества научные работники допускают немало погрешностей и досадных недочетов. Поэтому одна из работ будет посвящена теме «Структура и содержание научной публикации». При этом в статье предполагается подробно рассмотреть все разделы научной статьи: реферат, введение, методы исследования, результаты исследований, обсуждение, выводы и литература.

Одна из конечных целей каждого научного исследования — внедрение в практику его результатов. В этом глубоко заинтересован прежде всего сам исследователь, так как до тех пор, пока результаты его работы не стали достоянием широких кругов научной общественности или не получили выхода в практику, выполненный труд продолжает, образно говоря, оставаться «вещью в себе» и не приносит никакого удовлетворения ее автору. Кроме того, быстрая и возможно более полная реализация результатов научного творчества составляет одну из первоочередных задач самой науки как производительной силы общества. Внедрению результатов научных исследований большое внимание уделяет и ВАК страны. Вот почему этот вопрос обязательно найдет отражение в «Школе молодого ученого».

Как известно, диссертация (от лат. *dissertation* — исследование, рассуждение) — научное произведение, имеющее определенную форму изложения и научно-квалификационный характер, подготовленное для публичной защиты и получения ученой степени. Ряд публикаций будет посвящен и этой злободневной теме, так как экспертные советы БелВАК неоднократно отмечали увеличение погрешностей в методологии и методике организации и проведении научных исследований, оформлении диссертаций. Цель этих публикаций — помочь соискателям ученых степеней и их научным руководителям в подготовке и оформлении диссертации, доклада на тему диссертации, автореферата, а также диссертационного дела. Методическую основу будущих статей, разумеется, составят нормативные документы ВАК Республики Беларусь, ГОСТы и др.

Чрезвычайно актуальным для дальнейшего развития научных исследований в стране и повышения международного потенциала белорусской науки является сотрудничество с международными программами и фондами, оказывающими финансовую поддержку в выполнении научных проектов. В этой связи полагаем целесообразным осветить на страницах журнала общие правила подачи заявки на исследовательский грант, рассказать об основных государственных и частных фондах, предоставляющих различные типы грантов.

Деятельность современного врача немыслима без опоры на специальное направление медицины, именуемое медициной, основанной на доказательствах, или доказательной медициной (*evidence-based medicine*). Ее задача — обоснование методологических и практических подходов, призванных помочь в нелегком деле поиска и практического осмысления медицинской информации (В. В. Власов, 2001; И. А. Кельмансон, 2004; Г. Н. Пономаренко, 2005 и др.) Знание принципов доказательной медицины является обязательным не только для практикующих врачей, но и для научных работников, генерирующих эту информацию в ходе научных исследований. Планируя проведение научного исследования, определяя контингент обследуемых и критерии их отбора, методику анализа изучаемого эффекта и иные составные компоненты работы, которые в современной литературе принято именовать дизайном исследования, следует отдавать себе отчет в том, что ошибки и просчеты, допущенные на этом этапе, неизбежно приведут к недоказательным выводам, которые могут оказаться не только бесполезными для медицинской аудитории, но и вредными, если будут восприняты некритично. Вот почему в спектре наших публикаций найдет отражение и вопрос о принципах доказательной медицины.

С сожалением приходится констатировать, что, хотя и редко, но в науке встречаются еще такие факты, как фальсификация данных, плагиат, псевдоав-

торство и т. п. Еще Аристотель утверждал: «Кто двигается вперед в науках, но отстает в нравственности, тот более идет назад, чем вперед». Животрепещущим вопросом об этике ученого остается и в наши дни, поэтому он также станет предметом обсуждения. В «Школе молодого ученого» найдут отражение и многие другие вопросы, важные для научно-исследовательской деятельности в биологии и медицине.

Как известно, решение медико-биологических проблем на уровне изобретений является признаком мировой новизны и адекватным показателем научного уровня здравоохранения. Изобретением называется новое и обладающее существенными отличиями от известного техническое решение задачи в любой области народного хозяйства, социально-культурного строительства или обороны страны, дающее положительный эффект (С. В. Пыжев, В. М. Ионас, 1984). Изобретение — это по сути перенесение научного знания в плоскость его практического применения. Для участников «Школы молодого ученого» хотелось бы подчеркнуть, что изобретательность, находчивость не являются специфическими свойствами отдельных избранных, хотя у отдельных личностей они могут быть развиты в очень высокой степени. Как компоненты интеллекта они присущи всем, хотя и в различной мере и с разными оттенками. В определенной степени они зависят от знаний, умения, опыта, стремления специалиста к повышению профессионального уровня, поэтому вопросы изобретательства найдут отражение на страницах журнала. Поскольку объектом изобретения могут являться: новое устройство (инструмент, прибор, конструкция, оборудование), способ (диагностика, лечение, реабилитация, прогнозирование, профилактика, получение препарата), вещество (композиция веществ), а также применение известных ранее устройств, способов и веществ по новому назначению, то все эти виды объектов изобретения будут предметом нашего рассмотрения с иллюстрацией соответствующими формулами изобретения.

Не бесполезными для молодых ученых, думается, будут также статьи о научном споре, приемах научного мышления, качествах исследователя, которые в свое время блестяще обрисовал И. П. Павлов (см. ниже), путях развития способностей, научных школ, информационном обеспечении научных исследований, путях повышения их эффективности, интеллектуальной собственности, психологии творчества и многие другие.

Инициаторы «Школы молодого ученого» полагают, что в своих дерзаниях творческая молодежь должна следовать советам и рекомендациям известных ученых-медиков, поэтому в статьях будут широко использованы примеры из жизни и научного наследия таких корифеев науки, как И. П. Павлов, И. М. Сеченов, С. С. Юдин, Н. И. Пирогов, Б. В. Петровский, П. К. Анохин, И. В. Давыдовский, Г. Селье, У. Кеннон и др.

Об авторах и читателях школы

Хотя «Школа молодых ученых», по нашему замыслу, предназначена для молодых людей, выбравших путь исследователя, она может заинтересовать не только ученых различного возраста, но и практических врачей, стремящихся осмысленно использовать достижения современной науки в своей повседневной деятельности или обобщить собственный практический опыт в виде научной статьи, монографии или диссертации. Публикуемые в данной рубрике материалы, вне сомнения, вызовут интерес и у преподавателей медицинских вузов, которые руководят студенческими научными кружками или научной работой студентов. Они помогут им сформировать правильное представление об особенностях проведения научных исследований в медицине у тех студентов, которые пожелают связать свою жизнь с медицинской наукой.

Что касается авторов рубрики, то круг их не ограничен. Писать для нее может каждый, кому есть что сказать начинающим исследователям. Понятно, что авторами, в первую очередь, должны быть ведущие ученые республики, активно работающие с аспирантами, докторантами и соискателями ученых степеней, подготовившие ряд докторов и кандидатов наук, имеющие солидные научные труды, опыт руководства научно-исследовательскими институтами или профессионально работающие в области методологии научно-исследовательской работы в биологии и медицине.

Основную часть публикаций для «Школы молодого ученого» редколлегией журнала поручено подготовить известным в республике ученым — профессорам Л. П. Титову, Е. В. Барковскому, Ю. К. Абаеву и В. С. Улащико, что делает необходимым напомнить читателям об их научном статусе.

Ю. К. Абаев — главный редактор журналов «Здравоохранение» и «Медицинские знания», профессор кафедры детской хирургии БГМУ, доктор медицинских наук. Автор 7 монографий, 10 учебно-методических пособий, более 400 научных статей. Кроме оригинальных работ по хирургии детского возраста он является автором запоминающихся статей по философии, врачебной этике и истории медицины.

Е. В. Барковский — заведующий кафедрой общей химии БГМУ, руководитель СНО БГМУ, доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии Республики Беларусь в области науки. Автор более 250 научных работ по различным аспектам патобиохимии, биофизики и молекулярной биологии, в том числе 6 монографий и 22 учебно-методических пособия. Под его руководством защищены 1 докторская и 4 кандидатские диссертации.

Л. П. Титов — заведующий лабораторией, в 1995—2009 гг. — директор Белорусского НИИ эпидемиологии и микробиологии, член-корреспондент НАН Беларуси и иностранный член РАМН, доктор ме-

дицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, лауреат Государственной премии Республики Беларусь в области науки. Известный ученый в области медицинской микробиологии и иммунологии, автор более 500 научных работ, в том числе 3 монографий, 15 патентов, подготовил 9 докторов и 35 кандидатов наук.

В. С. Улащик — заведующий отделом медико-физиологических проблем Института физиологии НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, заслуженный деятель науки, лауреат Государственной премии БССР, известный ученый в области медицинской физики и физической медицины, подготовил более 50 докторов и кандидатов наук, опубликовал более 600 работ, в том числе 40 монографий. Автор более 120 изобретений и открытий.

Думается, что представленный авторский коллектив сможет достойно организовать в журнале работу «Школы молодого ученого», подготовить интересные и полезные статьи по методологии и методике научно-исследовательской работы, привлечь к научной работе новых энтузиастов и тем самым способствовать дальнейшему прогрессу медицинской науки в Беларуси.

Заключение. Открывая рубрику «Школа молодого ученого», редакция журнала надеется на активную помощь ученых республики, имеющих опыт работы с научной молодежью. Мы убеждены в необходимости ознакомления начинающих исследователей с основами методологии научных исследований в медицине. Поддержать это начинание — долг каждого настоящего ученого. В этой связи напомним важное высказывание академика П. Л. Капицы: «Если вы хотите продолжать расти как ученые, не стареть и развивать свои знания, вам необходимо не терять контакта со следующим подрастающим поколением, учить это подрастающее поколение и учиться у него, развивать свои знания». Обращаясь к молодым ученым, хочется подчеркнуть, что изучить по публикациям теоретические основы творческого процесса и методику проведения научных исследований еще не означает овладеть высотами научного творчества и сразу превратиться из дебютанта в науку во вполне сложившегося исследователя. Для того чтобы стать квалифицированным научным работником, необходимы еще немалый собственный опыт, многодневные раздумья над решаемыми научными проблемами, упорство в преодолении трудностей, неизбежно возникающих на нелегком пути ученого, а также умелая помощь научного руководителя. Но знание основ методологии научных исследований, несомненно, должно помочь начинающему ученому более отчетливо представлять себе этот путь и, опираясь на опыт своих старших коллег и известных ученых, который найдет отражение на страницах рубрики, пройти его с меньшими трудностями.



ПЕТР ИОСИФОВИЧ ЛОБКО — ЯРКИЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ БЕЛОРУССКОЙ ШКОЛЫ АНАТОМОВ

Революция возможна даже в такой древней науке, как анатомия, — уверен доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета, заслуженный деятель науки, лауреат Государственной премии Республики Беларусь Петр Иосифович Лобко. По его словам, нужно только усомниться в правильности канонов, посмотреть на устоявшиеся положения под совершенно новым углом и опровергнуть «банальные истины».

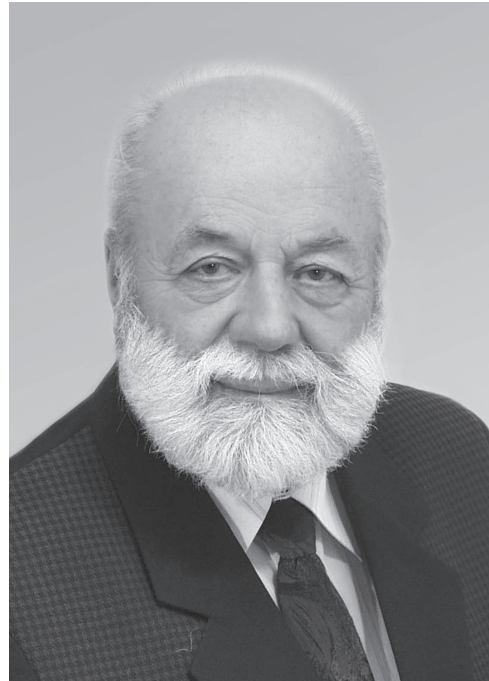
П. И. Лобко не побоялся однажды развязать дискуссию: в научной публикации, где рассматривал взаимоотношения между внутренними органами и покрывающими их серозными оболочками, заявил, что традиционные представления не соответствуют реальности. В учебниках по нормальной и клинической анатомии, руководствах по хирургии отношение органов к брюшине определяют как экстраперитонеальное, мезоперитонеальное и интраперитонеальное. На самом деле у взрослых все внутренние органы в полости живота и таза (за исключением яичников), сосуды и нервы лежат экстраперитонеально. В зависимости от размера органов, их формы и степени удаленности от стенки живота они могут покрываться брюшиной с одной, трех или со всех сторон. Одним словом, маститым ученым будет что обсудить на симпозиумах и научных конференциях, молодежи — тема для диссертации. А идей у Петра Иосифовича — хоть отбавляй.

— Недавно украинские морфологи подарили мне книгу, где я нашел информацию, которой достаточно, чтобы совершить еще один «переворот» в сознании ученых.

— Вы боец по натуре?

— Да, и еще упрямец, как и мой учитель — Давид Моисеевич Голуб. Я впервые встретился с ним в 1946 г., в дверях корпуса Минского медицинского института (МГМИ), где размещалась приемная комиссия. Мне запомнилось необычное строгое лицо. Интересный человек, подумал я, и не ошибся. За строгой личиной скрывался неумолимый и пытливый ученый — понял это уже на первой, вводной, лекции, которую читал мой «знакомый». Не разочаровался в нем и за 25 лет, пока плечом к плечу работали на кафедре нормальной анатомии, можно сказать, жили здесь.

Неудивительно, что первокурсник Петр Лобко сразу распознал в профессоре Д. М. Голубе трудоголика: сам отличался трудолюбием. В годы фашистской оккупации вместе с родителями много работал в сельском хозяйстве, но, несмотря на занятость и усталость, брал частные уроки по всем предметам, благо в их деревне (Кухицы Клецкого района) жила эвакуированная семья учителей. С 1942 по 1945 г. Петр освоил программу 6-го, 7-го и 8-го классов и был зачислен в 9-й класс Клецкой средней школы, по окончании которой поступил в МГМИ с первого раза. Заинтересовался анатомией, параллельно с учебой 3 года работал препаратором на кафедре нормальной



П. И. Лобко: «Анатомия — наука самая древняя, никогда не стареющая, всегда современная; наука, таящая в себе огромные перспективы и всегда имеющая будущее».

анатомии. По окончании института в 1951 г. Петр Иосифович Лобко получил рекомендацию профессора Д. М. Голуба для поступления в аспирантуру.

— Учитель не тот, кто учит тебя, а тот, у кого учишься ты, — цитирует Петр Иосифович Героя Советского Союза Е. А. Дыскина. — Давид Моисеевич любил науку и был предан ей. Умел заинтересовать любого, мог представить обычный факт в необычном ракурсе. «Принеси, покажи, объясни», — так строились отношения. Строгий, требовательный, трудолюбивый. Сам стремился к новому, неизведанному и других подстегивал к поиску. Его труды, посвященные изучению закономерностей развития нервной системы, заставили говорить о нем весь Советский Союз. Великий оратор, великолепный организатор. До 74 лет Д. М. Голуб совмещал работу заведующего кафедрой анатомии в МГМИ и деятельность в Институте физиологии НАН Беларуси; когда передал кафедру, оставил столько идей, что хватит на целое поколение анатомов.

Как и его учитель, П. И. Лобко увлекся изучением строения вегетативной нервной системы. В 1954 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Пути перекрестной чувствительной иннервации надпочечных желез человека», в которой показал источники как односторонней, так и перекрестной афферентной и эфферентной иннервации надпочечников. На основе анализа и обобщения богатого сравнительного эмбриологического материала и экспериментальных данных в 1966 г. защитил докторскую диссертацию «Строение узлов солнечного сплетения и их связей у млекопитающих животных и человека». В работе, которая насчитывает 837 страниц, сделаны важные теоретические выводы об усложнении строения волокнистого компонента вегетатив-

ной нервной системы в ряду млекопитающих по мере повышения уровня их организации.

Возглавив кафедру нормальной анатомии МГМИ в 1975 г., П. И. Лобко (утвержден в ученом звании профессора в 1968 г.) продолжил и развил научное направление своих предшественников. Под его руководством были заложены основы новых оригинальных экспериментальных исследований по изучению изменений строения органов и систем под влиянием повреждающих факторов, закономерностям иннервации внутренних органов, развитию органов хромаффинной и иммунной системы, строению черепных нервов и органов чувств. Изучено влияние ионизирующей радиации на развитие опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и органов чувств и химической десимпатизации на строение нейронов спинномозговых и вегетативных ганглиев.

Результаты многолетних исследований обобщены в монографии «Чревной сплетение и чувствительная иннервация внутренних органов» (1976), в которой обоснована многосегментарность источников и путей иннервации внутренних органов. В монографии П. И. Лобко в соавторстве с М. И. Богдановой «Центральные и периферические источники иннервации надпочечных желез» (1979) дан анализ взаимозависимости центральных и периферических источников иннервации органа.

— В ходе экспериментов на беременных самках крыс пришли к выводу, что высокие дозы ионизирующей радиации при облучении зародыша в критический период его внутриутробного развития вызывают аномалии и пороки. Тщательно изучили особенности физиологической атрезии. На определенном этапе у зародыша возникают «пробки» в гортани, пищеводе, тонкой кишке, мочеточниках — срабатывает своеобразный защитный механизм, который не позволяет околоплодным водам нарушать становление тех или иных структур трубчатых органов. Если атрезия сохраняется, то мы имеем дело с патологией (врожденная атрезия). Данные, полученные в ходе изучения эмбрионов, собраны в книге «Физиологическая атрезия», изданной в соавторстве с Р. М. Петровой, Е. Н. Чайкой, аналогов которой в мире нет.

Под руководством П. И. Лобко сотрудниками кафедры подготовлено более 20 учебно-методических пособий по различным разделам анатомии. Наиболее значимым является учебное пособие «Вегетативная нервная система. Атлас» (1988), удостоенное Государственной премии Республики Беларусь в 1994 г. (авторы: П. И. Лобко, Е. П. Мельман, С. Д. Денисов, П. Г. Пивченко).

— **На каком уровне сегодня находится наука?**

— Необходимо признать, что наука в целом опустилась до уровня фактов. Ученых такой величины, как Д. М. Голуб, — мало. Зафиксировать и описать те или иные явления могут многие, проанализировать — единицы. Именно способность и умение обобщать данные, делать выводы теоретического или прикладного характера — вот что отличает ученого-мыслителя от научного работника, способного лишь фиксировать и констатировать. Отчасти это обусловлено падением общего уровня образования. На мой взгляд, введенное централизованное тестирование не способствует развитию мышле-

ния, а приучает механически отвечать. Школа не ориентирует на прогресс. Падает успеваемость у студентов, они мало читают, пишут неграмотно...

— **То есть будущее науки туманно?..**

— Нет, вы неправильно трактуете мои слова. В ходе научно-технического прогресса возникают новые технологии, с помощью которых можно получить новые, имеющие существенное прикладное значение, факты. Скажем, сегодня активно развивается лапароскопическая хирургия, следовательно, нужно заново пересмотреть «отношения и связи» между органами, что могут сделать только анатомы. Моя бывшая студентка А. В. Самохина, ныне аспирант кафедры, под руководством профессора П. Г. Пивченко изучает вариантную анатомию желчевыводящих путей. Знания о вариантах нормы и аномалиях позволят минимизировать ошибки врачей на практике.

В целом П. И. Лобко опубликовано около 400 научных работ, из них 12 монографий, под его редакцией издано 14 монотематических сборников научных трудов по различным вопросам морфологической науки.

Несмотря на то что я всю жизнь изучаю нервную систему, остается много нерешенных вопросов. Не могу понять одну закономерность: по данным литературы, центры парасимпатической нервной системы представлены только в

стволе головного мозга и в крестцовом отделе спинного мозга, спрашивается, за счет каких источников осуществляется парасимпатическая иннервация органов грудной и брюшной полостей? Ответ нашел лишь в единственной публикации. Японский ученый Кен Курэ утверждает, что парасимпатический центр есть на всем протяжении спинного мозга. Логично. Нужно глубоко изучить структурно-функциональную организацию нервной системы на всех этапах онтогенеза, думаю, найдем много интересного.

Вот только запрет на проведение экспериментов на крупных животных может серьезно тормозить развитие науки. Результаты исследований, полученных в ходе экспериментов на кошках и собаках, ближе к человеку, чем на крысах, кроликах, морских свинках. Нужно развивать экспериментальное направление, использовать новые методики, реактивы, чтобы способствовать прогрессу в морфологической науке. Кто хорошо изучил достижения прошлого, тот способен на победы в будущем.

Такой принцип «работает» не только в науке. Педагогический и организаторский талант Петра Иосифовича Лобко особенно ярко проявился, когда он возглавил кафедру нормальной анатомии МГМИ (1975—1996). Он не только сохранил созданное основателями белорусской школы анатомов профессором С. И. Лебединским и академиком Д. М. Голубом, но и значительно приумножил. Был воссоздан музей истории кафедры, значительно пополнилась эмбриологическая коллекция. П. И. Лобко много внимания уделял организации учебного процесса, оснащению практических занятий качественными анатомическими препаратами и другими учебно-наглядными пособиями. Он старался совершенствовать уровень учебно-воспитательного процесса, методику преподавания анатомии, подготовку квалифицированных кадров, преподавателей, ратовал за улучшение условий учебы студентов и работы сотрудников (в его кабинете создана библиотека, которой мог пользоваться коллектив кафедры).

— **За вклад в подготовку научно-педагогических кадров и развитие морфологической науки вы на-**

граждены Почетной грамотой Президиума Верховного Совета БССР (1979), орденом Дружбы народов (1986), медалями «Ветеран труда» (1987), «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В. И. Ленина», знаком «Отличнику здравоохранения» (1978), знаком Н. И. Пирогова «За заслуги в гуманной деятельности Союза обществ Красного Креста и Красного Полумесяца СССР» (1982). Какие награды вам наиболее дороги?

— Для меня очень важной является оценка моего труда студентами, а из присвоенных наград орден Дружбы народов — самая ценная. Считаю, заслуженная, так как неоднократно участвовал в международных научных конференциях и съездах. Выступал с докладами на английском или испанском языках в Швейцарии, Венгрии, Чехословакии, ГДР, ФРГ, Бельгии, Испании, Индии, Мексике, достойно представляя науку своей страны за рубежом и укрепляя научные и дружеские связи с зарубежными учеными.

Благодаря активной популяризации научных достижений коллектива анатомов МГМИ и авторитету профессора П. И. Лобко в IX Всесоюзном съезде анатомов, гистологов и эмбриологов, который состоялся в 1981 г. в Минске, приняли участие более 30 иностранных ученых-морфологов из многих стран мира (Бельгия, Болгария, Венгрия, ГДР, Италия, Куба, Монголия, Польша, США, ФРГ, Чехословакия, Югославия). Кстати, П. И. Лобко являлся одним из организаторов этого международного форума. По его инициативе и при непосредственном участии прошли три научных конгресса белорусских морфологов, ряд конференций, симпозиумов и пленумов с участием зарубежных коллег.

В 1967—1968 гг. вместе с другими преподавателями-консультантами работал в Республике Куба. Была создана группа из 10 человек, куда вошли анатомы, физиологи, биохимики, микробиологи и гистологи. Белорусскую ССР представлял анатом П. И. Лобко и физиолог из Витебска Н. С. Новицкий. В Гаванском университете, где не было ни одного морфолога с ученой степенью — врачи совмещали клиническую практику и преподавание, все закрепленные за П. И. Лобко аспиранты получили темы научных исследований и активно работали. Поездка оказалась довольно продуктивной: все реализовали себя, защитили кандидатские диссертации, многие из них стали видными деятелями, к примеру Фернандо Рохес возглавил Гаванский университет, Изабель Альварес Торрес — медицинский институт в Сантьяго-де-Куба. Клара Гарсиа Барриос, которая выполнила кандидатскую диссертацию в стенах МГМИ, на родине, в Камагуэйе, руководила кафедрой анатомии, которую

можно смело назвать филиалом белорусской морфологической школы. Будучи приглашенным в мединститут г. Сантьяго-де-Куба (1988—1989), П. И. Лобко сам убедился, как великолепно организована работа, звучны темы научных исследований, сохранены лучшие традиции кафедры анатомии МГМИ.

В общей сложности под руководством П. И. Лобко защищено 38 кандидатских и 8 докторских диссертаций. Его ученики разбросаны по всему свету: Беларусь, Россия, Молдова, Чехия, Куба, Вьетнам, Никарагуа. Главное, как отмечает профессор, чтобы был интерес и желание работать. В науке нужно искать! К примеру, Алеся Ромбальская, подающий надежды молодой ученый, увлеклась сердцем, казалось бы уже давно и досконально изученным, обнаружила до сих пор никем не описанные закономерности и индивидуальные особенности строения подклапанного аппарата, внутрижелудочковых образований. Таким образом, ею впервые были выявлены и описаны дугообразные конструкции в створках клапанов, образованные сухожильными хордами; дугообразные конструкции, образованные пучками кардиомиоцитов, которые есть и в толще сосочковой мышцы, что имеет существенное значение для функционирования всего клапанного аппарата.

— Над чем сейчас трудитесь? Снова в поиске?

— Для журнала «Здравоохранение» в соавторстве с А. Р. Ромбальской подготовил дискуссионную статью (см. стр. 46—51), основная мысль которой сводится к тому, что нет сегментарной конструкции спинномозговых и вегетативных нервов (доказано в ходе собственных исследований). Такая идея возникла на занятиях со студентами. При обследовании пациентов и при постановке диагноза неврологи утверждают: поражение спинного мозга на уровне такого-то сегмента. Смотрим гистологический препарат и не видим никаких разделительных

Более 10 лет П. И. Лобко работал в составе проблемной комиссии «Функциональная анатомия» при Министерстве здравоохранения СССР, долгие годы являлся членом Центральной учебно-методической комиссии по анатомии при Главном управлении учебных заведений Минздрава СССР. Порядка 15 лет был председателем Белорусского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов. Более 20 лет руководил студенческим научным обществом МГМИ.

В течение 35 лет — член редколлегии журнала «Здравоохранение», более 27 лет — журнала «Морфология» («Архив анатомии, гистологии и эмбриологии»), около 10 лет — член Ученого медицинского Совета при Минздраве БССР. В 1993 г. П. И. Лобко избран академиком Международной академии интегративной антропологии, в 1996 г. — действительным членом Белорусской академии экологической антропологии, в 1997 г. — членом-корреспондентом Белорусской академии медицинских наук. Избран Почетным членом Белорусского, Северо-Кавказского, Украинского и Кубинского научных обществ анатомов, гистологов и эмбриологов, членом Президиума научного общества нейрогистологов им. Б. И. Лаврентьева.

линий, чтобы можно было говорить о сегментации. Чувствительные волокна, входящие в спинной мозг, распространяются в нем краниально и каудально на значительные расстояния. В процессе эмбрионального развития нервные клетки в нервной трубке перемещаются (существует понятие «миграционный процесс») — благодаря этому возникает многосегментарность в строении периферической нервной системы и в иннервации сомы и внутренних органов. Клиницисты ошибаются. Те же ошибки и неточности встречаются и в учебниках. «Петр Иосифович, а что нам говорить на экзамене», — студенты поставлены в тупик. — «Отвечайте так, как я вас учу. Это объективные факты в строении нервной системы».

— **Вы до сих пор читаете лекции, которые заканчиваются аплодисментами. В чем ваш секрет?**

— Пытаюсь заинтересовать, поведать нечто новое, незаурядное, лекции постоянно обновляются. Есть задумка, если позволит здоровье, с разрешения ректората университета издать курс лекций по теоретической анатомии (сохранились стенограммы). Сейчас мне трудно читать полный курс, поэтому останавливаюсь на отдельных лекциях, на мой взгляд, самых интересных, материал которых имеет важное практическое значение. Студенты меня слушают — в этом мое счастье. Но в целом, как я уже говорил, общий уровень подготовки и образования падает. Раньше на консультации перед экзаменом буквально засыпали вопросами, а теперь, удивительно, — ни одного. Сказать, что им все ясно, тоже

не могу, поскольку «двойка» на экзамене — не редкость, причем по 10-балльной системе, а студент должен знать анатомию не менее чем на «семерку».

— **Если можно было повернуть время вспять, как сложился бы тогда ваш путь?**

— Неоднократно думал над этим. Сомнения в правильности выбора возникали, после того как развалился Советский Союз, стала непрестижной наша дисциплина — не было оборудования, реактивов, препаратов. Стало скучно работать, думалось, что в науке делать нечего. Приходило на ум: ошибся, нужно было идти в клиническую медицину — там сама природа дает материал, только обобщай и пиши. Но продолжал скрупулезно работать, чтобы прийти к весомым выводам.

Подготовила Т. Ясевич

P.S. Строгость и требовательность к себе и ученикам, непреклонность в научных дискуссиях, принципиальность, огромный интеллектуальный потенциал позволили Петру Иосифовичу Лобко достичь высоких результатов и создать свою научную школу морфологов.

Студенты, коллеги, ученики о нем ...

«Знаю П. И. Лобко с 1960 г. еще со студенческих лет, когда он преподавал анатомию человека в МГМИ. С того времени остались только положительные впечатления как об интересном педагоге, организаторе, а главное — как о честном и порядочном человеке. Он умел находить подходы к нам, студентам, был в меру строг, но с пониманием относился.»

Когда же я в 1982 г. возглавил кафедру нормальной анатомии Гродненского мединститута, стал его учеником на другом уровне. Пожалуй, наиболее плодотворным оказалось наше сотрудничество по науке... Тогда я еще раз убедился, что Петр Иосифович — талантливый ученый, блестящий организатор и щедрой души человек. Это не значит, что в наших отношениях все было безоблачно. Порой мы дискутировали, даже иногда чуть не ссорились, но его мудрость, такт, выдержка всегда брали верх».

Профессор С. С. Усоев, Гродно

«Талантливый человек всегда обладает несколькими яркими качествами. Петр Иосифович — талантливый ученый, развивающий целые научные направления, прекрасный учитель и воспитатель многих поколений врачей, полиглот, свободно владеющий несколькими иностранными языками.»

Петр Иосифович открывает дорогу в науку молодежи — аспирантам и соискателям, уверенно доводя их до победного финала — защиты диссертации. Его трудоспособность поражает, он всегда работает с подъемом, оптимизмом, вселяя уверенность в своих учеников. С ним легко решать многие, казалось бы, трудноразрешимые проблемы. От этого человека исходит добро, понимание, решительность, желание помочь».

И. П. Степанова, Смоленская медицинская академия

«П. И. Лобко — первый человек в институте, который дал нам представление о медицине. Он относился к нам не только как к студентам, но и как к личностям, понимая наши проблемы и пытаясь помочь реально или советом. Двери его профессорского кабинета всегда открыты, и он рад нас видеть и выслушать. Для нас он не только преподаватель, но и духовный наставник. Петр Иосифович — настоящий «фанат» своего дела, отдающий анатомии всю жизнь».

Н. Кушнер, Д. Мельник, Е. Свинцова, Т. Узловская, И. Штанюк, бывшие студенты 3-го курса 324-й группы, 1999 г.



ЭДУАРД АНТОНОВИЧ ВАЛЬЧУК (к 75-летию со дня рождения)



Исполнилось 75 лет организатору здравоохранения, доктору медицинских наук, профессору Эдуарду Антоновичу Вальчуку.

Э. А. Вальчук родился 28 мая 1936 г. в семье рабочего в Лиде Гродненской области. После окончания средней школы № 3 в 1953 г. поступил на лечебный факультет Минского государственного медицинского института. Работал главным врачом Белогрудской сельской участковой больницы в Лидском районе (1959—1963), главврачом Лидской горрайсанэпидемстанции (1963—1964), главврачом Лидского района (1964—1967), заместителем главврача Лидской ЦРБ (1967—1972), главным врачом Волковысского района Гродненской области (1972), врачом оргметодкабинета Лидской ЦРБ (1975—1982).

В 1964—1982 гг. Э. А. Вальчук неоднократно избирался депутатом районного Совета и председателем постоянной комиссии по здравоохранению и социальному обеспечению, что позволяло комплексно решать проблемы сельского здравоохранения на государственном уровне. В 1982 г. Э. А. Вальчуку была присвоена высшая квалификационная категория по специальности «Организация здравоохранения».

Работа в первичном звене сельского здравоохранения не только способствовала становлению Э. А. Вальчука как квалифицированного врача, но и заложила основы организаторской деятельности, побудила к научным изысканиям.

В этот период Э. А. Вальчук, практический организатор здравоохранения районного центра, проводил научные исследования по совершенствованию системы организации медицинской помощи сельскому населению на основе исторического метода. Кропотливая работа по сбору и анализу первичного историко-медицинского тематического материала в архивах Гродно, Вильнюса, Минска сформировала Эдуарда Антоновича как ученого, историка медицины, который участвовал с докладами на всесоюзных, республиканских научных конференциях по истории медицины. У него сложились творческие и дружеские контакты с видными советскими учеными в области истории медицины — П. Е. Заблудовским, Г. Р. Крючком, А. К. Косачем, М. Б. Мирским.

В 1981 г. Э. А. Вальчук защитил кандидатскую диссертацию на тему «История, современное состояние и перспективы развития лечебно-профилактической помощи сельскому населению района (на примере Лидского района Гродненской области)». В 1982 г. переехал в Минск, ему была предложена должность старшего преподавателя кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения Белорусского института усовершенствования врачей (БелГИУВ). В 1990 г. присвоено звание доцента, а в 1993 г. он избран на должность заведующего кафедрой социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением БелГИУВа. Этим ознаменовался следующий этап творческой деятельности Э. А. Вальчука, который характеризуется продолжением и расширением сферы научных исследований. В 1993 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Научное обоснование и разработка системы медицинской реабилитации (на примере сельских районов Республики Беларусь)». В 1994 г. Э. А. Вальчуку присвоено звание профессора, в 1997 г. он избирается членом-корреспондентом Белорусской академии медицинских наук и становится одним из ведущих специалистов нового направления в здравоохранении Беларуси — медицинской реабилитации.

Является деканом санитарно-гигиенического и фармацевтического (1987—1995), хирургического факультетов БелГИУВа (1992—1998). С 1999 по 2005 г. Э. А. Вальчук возглавлял созданный по его инициативе (первый в СНГ) факультет социальной медицины, организации и уп-

равления здравоохранением БелМАПО (с 2004 г. — факультет общественного здоровья и здравоохранения), активно занимался проблемами развития подготовки и переподготовки руководящих кадров здравоохранения. До 1990 г. кафедра была кузницей кадров здравоохранения республик СССР.

Председатель Белорусского общества историков медицины и фармации с 1995 г., член правления Конфедерации историков медицины СНГ. Организовал 8-ю, 9-ю, 10-ю и 11-ю Республиканские конференции историков медицины и фармации (1998, 2001, 2005, 2009) с участием ученых других стран.

Исторические закономерности развития здравоохранения и проблемы совершенствования медицинской помощи сельскому населению, организация медицинской реабилитации, демографические процессы и здоровье, моделирование управления медицинскими организациями — основные научные интересы.

Э. А. Вальчук является автором более 250 научных публикаций, автором и соавтором многих монографий, в том числе «Основы медицинской реабилитации», «Основы организационно-методической службы и статистического анализа в здравоохранении», 6 учебно-методических пособий, 7 методических рекомендаций Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Под его руководством совершенствуются программы и методика преподавания для различных категорий работников здравоохранения на последипломном этапе, в том числе на выездных циклах во всех областях Беларуси.

Э. А. Вальчук активно участвует в работе общественных организаций и объединений. Он является председателем Республиканской проблемной комиссии по социальной гигиене и организации здравоохранения, членом Республиканской аттестационной комиссии по организации здравоохранения, членом бюро ученого медицинского совета Министерства здравоохранения, председателем совета по защите диссертаций по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение», членом ученого совета БелМАПО, РНПЦ МТ, главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения по общественному здоровью и здравоохранению. Помимо этого Э. А. Вальчук — член Польского общества историков медицины и фармации, научный кон-

султант Белорусской энциклопедии, избран в состав президиума БАСГОР (2000), редактор журнала «Вестник пенициллиарной медицины», председатель редакционной коллегии журнала «Медицинские новости», член редакционных советов 2 медицинских журналов.

Профессор Э. А. Вальчук инициировал подготовку резерва руководящих кадров Министерства здравоохранения Республики Беларусь на двухгодичном заочном курсе «Управление здравоохранением» (1999); на кафедре общественного здоровья и здравоохранения организовал повышение квалификации по новым направлениям: «Экономика и бухгалтерский учет

в здравоохранении» (2000), «Организация сестринского дела» (2001), «Информатика» (2001), «Технология больничного хозяйства и охрана труда в здравоохранении» (2001).

Профессор Э. А. Вальчук — основатель научной школы по общественному здоровью и здравоохранению, подготовил 2 докторов и 14 кандидатов медицинских наук. В настоящее время руководит подготовкой 2 кандидатских диссертаций.

Награжден медалями «За доблестный труд», «Ветеран труда», отмечен Почетным знаком общества Красного Креста и Красного Полумесяца СССР, знаком «Отличнику здравоохранения», многочисленными почетными грамотами Минздрава СССР, БССР, ОКК и КП СССР.

Глубокое уважение коллег вызывают знания и высокий интеллект Э. А. Вальчука, деликатность и сердечность, необыкновенное трудолюбие и упорство в формировании и становлении научных кадров и руководителей здравоохранения.

Коллективы БелМАПО, кафедры общественного здоровья и здравоохранения, историки медицины, многочисленные ученики поздравляют Эдуарда Антоновича с юбилеем и желают здоровья, успехов, благодарных учеников, творческих озарений.

Коллективы БелМАПО, кафедры общественного здоровья и здравоохранения, историки медицины, многочисленные ученики поздравляют Эдуарда Антоновича с юбилеем и желают здоровья, успехов, благодарных учеников, творческих озарений.

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Май

110 лет со дня рождения Тимофея Еремеевича Гнилорыбова (01(14).05.1901, хутор Гусево областного войска Донского — 13.11.1970). Хирург. Заслуженный деятель науки УССР (1954). Доктор медицинских наук (1941), профессор (1943). Окончил медицинский факультет Ростовского университета (1925). Участник Великой Отечественной войны. Заведующий хирургическим отделением сельских больниц Ростовской области (1926—1930). Клинический ординатор (1930—1931), ассистент (1931—1938) госпитальной хирургической клиники Ростовского медицинского института. Заведующий кафедрой госпитальной хирургии педиатрического факультета Ростовского медицинского института (1941). Заведующий кафедрой факультетской хирургии (1945—1952), кафедрой госпитальной хирургии (1952—1960), одновременно декан лечебного факультета (1949—1954), заместитель директора по научной работе (1954—1959) Днепропетровского медицинского института. Заведующий кафедрой общей хирургии Минского медицинского института (1960—1970), одновременно главный хирург Министерства здравоохранения БССР (1964—1968). Работал над методиками сегментарной остеотомии для удлинения конечностей, а также проблемами хирургического лечения трофических язв. Другое важное направление научной деятельности — трансплантация органов и тканей.

75 лет со дня рождения Александра Иосифовича Балаклеевского (01.05.1936, Самарканд — 11.10.1990). Биохимик. Кандидат биологических наук (1965), доцент (1967). Окончил биолого-почвенный факультет Московского университета (1959). Ассистент (1959—1966), доцент (1966—1968) кафедры биологической химии Гродненского медицинского института. Стажер нейробиохимической лаборатории Национального центра здравоохранения США (1968—1969). Руководитель проблемной лаборатории биохимии нейрорганов в регуляции обмена веществ Белорусского научно-исследовательского санитарно-гигиенического института Министерства здравоохранения БССР (1970—1972). Заведующий кафедрой органической и физколлоидной химии (1972—1982), одновременно научный руководитель лаборатории биохимии нейрорганов ЦНИЛ (1973—1987) Минского медицинского института. Доцент кафедры бионеорганической и биофизической химии (1982—1987), заведующий лабораторией биохимии нейрорганов ЦНИЛ (1987—1990), одновременно заместитель заведующего ЦНИЛ (1988—1990) Минского медицинского института. Научные исследования в области витаминологии и нейробиохимии.

Составители: Н. С. Шумин, А. В. Красовская, Л. В. Хлус — сотрудники Музея истории медицины Республики Белоруссии



ПАМЯТИ ИОСИФА ИСААКОВИЧА ПРОТАСА

9 февраля 2011 г. ушел из жизни создатель школы нейроинфекционистов в Республике Беларусь, доктор медицинских наук, профессор Иосиф Исаакович Протас.

Иосиф Исаакович родился 27 октября 1925 г. в Минске, где его семья и встретила войну. Ему было немногим более 17, когда в феврале 1943 г. призвали в армию. Затем — минометное училище в г. Термез, которое окончил в 1944 г. В 18 лет принял командование взводом. С апреля 1944 г. находился в составе 93-й стрелковой дивизии на 3-м Украинском фронте. Первый наступательный бой состоялся во время Яско-Кишиневской операции под г. Бендеры, где был тяжело ранен. Участвовал в боях за Будапешт, освобождал Югославию и Австрию. В ходе боевых операций был еще дважды ранен и закончил войну в австрийских Альпах 8 мая 1945 г. За боевые заслуги И. И. Протас награжден двумя орденами Красной Звезды и орденом Отечественной войны I степени.

После окончания с отличием Минского государственного медицинского института (МГМИ) в 1953 г. и клинической ординатуры при кафедре нервных болезней в 1957 г. И. И. Протас работал врачом-ординатором в Минской областной клинической больнице, принимал участие в изучении эпидемических вспышек клещевого энцефалита. В 1962 г. защитил кандидатскую диссертацию «Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Белоруссии».

С 1965 г. до декабря 2010 г. работал в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, где организовано клиническое отделение нейровирусных инфекций, куда госпитализировали больных с клещевым энцефалитом, полиомиелитом и другими нейроинфекциями из всех областей республики. Наряду с лечебной работой И. И. Протас изучал патогенез клещевого энцефалита на овцах, зараженных вирусами клещевого энцефалита, выделенными в Белоруссии и на Дальнем Востоке. Были установлены различия клиники и морфологии клещевого энцефалита в эксперименте, что послужило основанием для проведения сравнительных клинических исследований клещевого энцефалита в Белоруссии и Хабаровском крае, проведенных в 1966—1968 гг.

Итоги работы изложены в докторской диссертации «Западный клещевой энцефалит (клиника, патогенез, нозологические аспекты)» и одноименной монографии в соавторстве с академиками В. И. Вотяковым и В. М. Ждановым.

И. И. Протас принимал непосредственное участие в решении проблемы полиомиелита в Беларуси. Под его руководством изучены клинические особенности острых вялых параличей на фоне массовой вакцинации живой вакциной Себина и разработаны критерии дифференциации параличей полиомиелитной и непوليوмиелитной природы.

И. И. Протас выявил в одном из районов Беларуси семейную прогрессирующую спинальную амиотрофию. Свообразие клинической картины, течения заболевания и патологической анатомии, а также ряд эпидемиологических данных указывали на вероятность медленной (прионной) инфекции. Это было подтверждено комплексными клинико-лабораторными и экспериментальными исследованиями, результаты которых изложены в монографии «Амиотрофический лейкоспонгиоз» (1990) в соавторстве с В. И. Вотяковым, М. К. Недзьведем и Н. Д. Коломиец.

И. И. Протас в сотрудничестве с вирусологом А. Г. Коломийцем изучал клинико-патогенетические и терапевтические аспекты герпетических поражений ЦНС. Эти исследования позволили очертить спектр клинических проявлений герпетических энцефалитов у детей и взрослых и дать клинико-патогенетическое обоснование выделения первичного хронического герпетического энцефалита. Разработка и внедрение в практику концепции этиопатогенетической химио- и иммунотерапии позволили добиться резкого снижения летальности (с 70 до 20% у взрослых и до 7% у детей). Пятнадцатилетний опыт исследования проблемы обобщен в монографии «Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия)» (2000).

И. И. Протасом в сотрудничестве с М. К. Недзьведем и М. Е. Хмарой были установлены новые своеобразные формы герпетического энцефалита, развивающегося первично без острого периода, с прогрессирующим течением. Современное состояние проблемы с анализом клинико-морфологических параметров заболе-

вания и молекулярных механизмов хронизации герпетической инфекции ЦНС отражено в монографии «Хронический герпетический энцефалит: клиника, морфология, этиопатогенез» (2009).

И. И. Протас занимался изучением болезни Лайм-боррелиоза — новой для Республики Беларусь трансмиссивной инфекции.

Как невролог, обладающий большим клиническим опытом, И. И. Протас изучал инфекционную патологию ЦНС у детей, являлся соавтором и членом редакционного совета «Энциклопедии детского возраста» (1993) и ряда статей в Российском справочнике детского невролога (1995). С 2003 г. был членом редакционного совета журнала «Нейроиммунология» (Санкт-Петербург). Под редакцией И. И. Протаса вышло 7 книг по неврологии, практические и справочные издания.

И. И. Протас является автором и соавтором свыше 350 научных статей. Им создана школа нейроинфекционистов в республике, под его руководством выполнено 8 кандидатских и 1 докторская диссертация.

Активная научно-практическая деятельность И. И. Протаса отмечена дипломами выставок достижений народного хозяйства БССР, медалью «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В. И. Ленина» (1971), почетными грамотами Верховного Совета Республики Беларусь (1994), Совета Министров Республики Беларусь (2000), а также Свидетельством признательности Всемирной организации здравоохранения (2002).

Иосиф Исаакович Протас пользовался большим уважением среди неврологов, инфекционистов и вирусологов не только в нашей республике, но и среди специалистов как ближнего, так и дальнего зарубежья.

Свой долг на этой земле — долг солдата, врача, ученого и настоящего человека Иосиф Исаакович выполнил с честью и до конца. Вся его жизнь является достойным примером для подражания.

Коллектив РНПЦ эпидемиологии и микробиологии глубоко скорбит о кончине выдающегося ученого, доброго и отзывчивого человека. Светлая память об Иосифе Исааковиче сохранится навсегда в наших сердцах.

ПРИВЕТСТВЕННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги! Друзья!

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское научное медицинское общество врачей-дерматовенерологов, Витебский государственный медицинский университет, Управление здравоохранения Витебского облисполкома приглашают Вас принять активное участие в работе **VI съезда врачей-дерматовенерологов Республики Беларусь «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии», который будет проходить в Витебске 24—25 ноября 2011 г.**

Местом проведения съезда был выбран Витебск — один из самых древних городов Беларуси, с богатейшим историческим, культурным наследием и традициями, ярким настоящим. В 2011 г. исполняется 130 лет со дня рождения профессора И. И. Богдановича, основателя Витебской научной дерматовенерологической школы, именно этой дате будет посвящено грядущее событие.

Очередной республиканский съезд дерматовенерологов — уникальная возможность обмена опытом для работников практического и научного направлений здравоохранения нашей страны и зарубежья. Мы будем искренне рады видеть и врачей других специальностей, чьи профессиональные интересы так или иначе связаны с вопросами дерматологии, инфекций, преимущественно передаваемых половым путем, косметологии.

Вниманию участников будет предложена разнообразная научная, практическая и социальная программы. Работа съезда будет проводиться в рамках трех секций — «Дерматология», «Венерология», «Косметология», по следующим направлениям:

- организация дерматовенерологической помощи населению;
- папуло-сквамозные и экзематозные дерматозы;
- патология придатков кожи;
- кожные проявления иммунных, аутоиммунных и ревматических заболеваний;
- новообразования, пороки развития, нарушения пигментации кожи;
- везикуло-буллезная патология кожи;
- инфекционно-паразитарные дерматозы;
- эндокринная, метаболическая, генетическая патология кожи;
- инфекции, передаваемые преимущественно половым путем;
- организация и совершенствование методов коррекции возрастных и косметических недостатков кожи.

Планируется издание сборника материалов съезда, проведение выставки медицинской литературы, медицинской техники и косметических средств, лекарственных препаратов и реагентов различных производителей, демонстрация сеансов телекоммуникационной медицины.

Детальную информацию можно получить на сайте УЗ «ВОККВД»: www.vokvd.vitebsk.by

Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
по дерматовенерологии **А. Лукьянов**

©“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 22.04.2011.
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.
Физ. печ. л. 10,0+0,5 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.
Уч.-изд. л. 11,7. Тираж экз. Зак.

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.