



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№8/2011



Лауреат  
V Национального  
конкурса  
«Золотая литера»

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий,  
рекомендованных ВАК Республики Беларусь  
для опубликования результатов научных исследований

**Редакционная коллегия:**

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

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

Главный редактор  
**Ю. К. АБАЕВ**

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

**Редакционный совет:**

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

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



**Дорогие коллеги!**

В одном из самых влиятельных медицинских журналов США «JAMA» в 1992 г. появилась статья под названием: «Доказательная медицина: новый подход к обучению». Это был своеобразный манифест, призывавший реорганизовать клиническую медицину на новых методологических основах.

Прежде врачи совершенствовали диагностику и лечение на основе тщательного изучения каждого пациента в отдельности или небольших групп больных. Эта практика оказалась ненадежной и устаревшей. По-настоящему доказательными следовало считать только выводы, полученные при обследовании многочисленных групп пациентов. Особенно возрастает достоверность, если эксперименты планируются с учетом рандомизации, использования двойного слепого опыта и одновременного проведения наблюдений в нескольких лечебных центрах. При этом врач должен опираться в своей работе не столько на личный опыт, сколько на твердо установленные факты новой доказательной медицины.

Но стремление к достоверности не является чем-то новым в медицине. Наши великие предшественники отлично это понимали. Они делали выводы на более чем скромном, по нынешним меркам, количестве наблюдений, зато компенсировали эти недостатки вдумчивым анализом и многолетней проверкой, прежде чем решались поделиться результатами исследований со своими коллегами. Э. Дженнер (1749—1823) в течение 20 лет продолжал свои наблюдения, прежде чем отважился сделать прививку коровьей, а затем и натуральной оспы. Также поступил и У. Уайтеринг (1741—1799), который подарил медицине дигиталис.

К сожалению, даже массовые, тщательно спланированные исследования не гарантируют безошибочных заключений и таят в себе изъян особого рода. В большой группе нивелируются индивидуальные особенности отдельного пациента. Энтузиаст доказательной медицины призывает относиться к больным как к представителям громадной выборки, они для него нечто вроде молекул, которые ничем не отличаются друг от друга. Поэтому если кому-то из них рекомендовано лечение не помогло, его это не слишком огорчает. Что поделаешь, ведь статистический разброс неизбежен. Однако врач лечит не среднестатистического больного, а конкретного пациента со всеми его индивидуальными особенностями, которые могут повлиять на исход лечения. Можно, конечно, пренебречь ими и действовать строго по протоколу; так иногда и поступают некоторые медики, чтобы облегчить свою работу. Но не лучше ли взять в расчет эти особенности и приспособить универсальные рекомендации к нуждам конкретного больного? Такое индивидуальное лечение не будет полностью удовлетворять требования доказательной медицины, однако врачевание — занятие штучное, нечто вроде изготовления скрипки. Когда массовые исследования являются основой медицинского знания, невольно начинают пренебрегать врачебным опытом, а ведь главное, что отличает опытного врача от начинающего, — это не количество прочитанных книг, а наличие собственного клинического опыта.

Именно индивидуализированный подход, а не бездумное следование общим рекомендациям и отличает искусного медика от заурядного врача. Для такого врача каждый пациент — это не среднестатистическая единица в многоцентровом исследовании, а страдающий человек. Каждый из нас предпочел бы лечиться именно у такого доктора. С другой стороны, больного интересует не статистика, а его собственное заболевание и прогноз. Это хорошо демонстрирует следующий диалог. Хирург предлагает пациенту операцию. «Доктор, а это не опасно?» — «Нет, что Вы! После этой операции умирает всего один больной из 10 000» — «А он уже умер?»

Преувеличение принципов доказательной медицины — это переоценка категории общего в медицине. В работе врача необходимо разумное сочетание общего — результатов рандомизированных исследований — и единичного — особенностей клинического течения заболевания у конкретного больного.

С уважением

Ю. К. Абаев

## Клиническая медицина

**Барановская Е. И., Будюхина О. А., Баранчук С. А.**  
Патоморфологическая характеристика хронической  
плацентарной недостаточности ..... 4

## Оригинальные исследования

**Шотт В. А.** Оценка инвертированного и эвертиро-  
ванного механических кишечных швов в соустье  
желудка с тощей кишкой ..... 11

## Лекции и обзоры

**Можейко Л. Ф., Новикова Е. В.** Роль лечебно-  
профилактических мероприятий в охране репродук-  
тивного здоровья женщины ..... 14

**Сорока Н. Ф., Кучинская Э. А., Гончар О. А.**  
Современные возможности иммунологической  
диагностики ревматических заболеваний ..... 17

**Радецкая Л. Е.** Целесообразность применения  
витамино-минеральных комплексов во время  
беременности ..... 23

**Лукьянов А. М., Колос Ю. В., Малютин В. А.,  
Левченя М. В., Титов Л. П.** Дифференциальная  
диагностика пузырных дерматозов ..... 29

**Трисветова Е. Л.** Оптимизация лечения пациентов  
с артериальной гипертензией фиксированной  
комбинацией периндоприл/амлодипин ..... 39

## Обмен опытом

**Руденко Д. Н., Стротский А. В., Рубаник Л. В.,  
Полещук Н. Н.** Эффективность лечения хронического  
гранулярного цистита у девочек ..... 52

**Гурджян Т. А., Царенков В. М., Дудич О. Н.,  
Красильникова В. Л.** Применение инъекционной  
лекарственной формы кислоты ацетилсалициловой  
в офтальмохирургической практике ..... 48

## Портрет современника

Академик Вениамин Иосифович Вотяков —  
основоположник вирусологии в Беларуси  
(к 90-летию со дня рождения) ..... 52

## История медицины

**Лобко П. И., Петрова Р. М.** Давид Моисеевич Голуб  
(к 110-летию со дня рождения) ..... 58

## Юбилеи

Петр Григорьевич Рытик (к 80-летию со дня  
рождения) ..... 60

Георгий Георгиевич Шанько (к 75-летию со дня  
рождения) ..... 61

**Юрист разъясняет** ..... 62

## Clinical Medicine

**Baranovskaya E. I., Budyukhina O. A. Baranchuk S. A.**  
Pathomorphological characteristics of chronic placenta  
insufficiency

## Original Investigations

**Shott V. A.** Assessment of inverted and averted  
mechanical intestinal sutures in anastomosis formed  
between stomach and jejunum

## Lectures and Reviews

**Mozheiko L. F., Novikova E. V.** Role of treating and  
preventing actions in female reproductive health saving

**Soroka N. F., Kutchinskaya E. A., Gonchar O. A.**  
Current possibilities of rheumatic diseases  
immunological diagnosis

**Radetskaya L. E.** Expediency of taking vitamins and  
minerals containing complexes during pregnancy

**Lukiyanov A. M., Kolos Yu. V., Malyutin V. A.,  
Levchenya M. V., Titov L. P.** Differential diagnosis of  
bullous dermatosis

**Trisvetova E. L.** Optimization of managing hypertensive  
patients administering perindopril/amlodipin fixed  
combination

## Sharing Experience

**Rudenko D. N., Strotsky A. V., Rubanik L. V.,  
Poleshchuk N. N.** Efficiency of managing girl's chronic  
granular cystitis

**Gurdjan T. A., Tsarenkov V. M., Dudich O. N.,  
Krasilnikova V. L.** Administration of acetyl salicylic acid  
formulation for injections in ophthalmological surgical  
practice

## Portrait of Contemporary

Academician Veniamin Iosifovich Votyakov, Belarus  
virology founder (to the 90th anniversary)

## History of Medicine

**Lobko P. I., Petrova R. M.** David Moiseyevich Golub (to  
the 110th anniversary)

## Anniversaries

Pyotr Grigorievich Rytik (to the 80th anniversary)

Georgy Georgievich Shanko (to the 75th anniversary)

**Lawyer is explaining**



Е. И. БАРАНОВСКАЯ, О. А. БУДЮХИНА,  
С. А. БАРАНЧУК

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гомельский государственный медицинский университет,  
Гомельское областное клиническое  
патологоанатомическое бюро

**Цель исследования.** Изучить морфологические особенности последа при различных клинических проявлениях хронической плацентарной недостаточности (ПН).

**Материал и методы.** Обследованы 142 беременные женщины, в последующем проведено патоморфологическое исследование последов. В контрольную группу вошли 33 пациентки, в основную — 109. В зависимости от клинических проявлений ПН в основной группе сформированы подгруппы: хроническая гипоксия плода — 46 пациенток, синдром задержки роста плода — 48, антенатальная гибель плода — 15 пациенток.

**Результаты.** Установлено, что хроническая ПН проявляется косвенными эхографическими признаками, нарушением кровотока IБ степени в системе «матка—плацента—плод» при компенсированном состоянии плода.

**Заключение.** В результате патоморфологического исследования последов при хронической ПН выявлено, что ее гистологической основой являются инволютивно-дистрофические, дисциркуляторные нарушения, гипоплазия плаценты, патология созревания ворсин хориона, воспалительные изменения последа со смешанным механизмом инфицирования при отсутствии или слабо выраженных компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте. В последах при антенатальной гибели плода превалирует воспаление со смешанным механизмом инфицирования, развитием «плодной» стадии воспаления, с диффузным и гнойным расплавлением тканей последа.

**Ключевые слова:** плацента, плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода, синдром задержки роста плода, антенатальная гибель плода.

Патология плода и новорожденного, предопределяющая последующее развитие ребенка и качество жизни взрослого человека, формируется в антенатальный период. Основной причиной ее возникновения является фетоплацентарная недостаточность. Плацентарная недостаточность (ПН) — поликаузальный синдром, возникающий в результате сочетанной реакции плода и плаценты на различные изменения в материнском организме, характеризующийся нарушением молекулярных, клеточных, тканевых и органных адаптационно-гомеостатических реакций фетоплацентарной системы и реализующийся в компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной формах [1]. Состояние плода определяется клиническим течением ПН. Хроническая дыхательная ПН характеризуется нарушением диффузии газов на уровне плацентарного барьера с развитием у плода латентной гипоксии. Хроническая метаболическая недо-

статочность развивается в течение длительной метаболической дисфункции плаценты, что приводит к внутриутробной гипотрофии или гибели плода [2].

Морфологическую основу хронической ПН представляет патология фетоплацентарного комплекса (ФПК): циркуляторные расстройства, инволютивно-дистрофические процессы, гипоплазия плаценты, диффузное воспаление, нарушение компенсаторно-приспособительных реакций (КПР) в плаценте [3, 4]. Клиническими проявлениями ПН являются гипоксия плода, синдром задержки роста плода (СЗРП), антенатальная гибель плода.

Цель исследования — изучить морфологические особенности последа при различных клинических проявлениях хронической ПН.

### Материал и методы

Обследованы 142 беременные женщины, в последующем проведено патоморфологическое исследование последов. Основную группу составили 109 пациенток, контрольную — 33. В контрольной группе не было выявлено признаков ПН. В зависимости от клинических проявлений заболевания в основной группе сформированы подгруппы: хроническая гипоксия плода (46 пациенток), СЗРП (48), антенатальная гибель плода (15 пациенток). Диагноз ПН устанавливали на основании клинического обследования и инструментальных методов диагностики. Клиническую диагностику проводили при динамическом измерении высоты дна матки и окружности живота, аускультации сердцебиения плода, оценки количества и цвета околоплодных вод. Инструментальная диагностика ПН основана на данных УЗИ с проведением фетометрии (Aloka SSD-1700, Япония), доплерометрии; кардиотокографии (OXFORD INSTRUMENTS, Medical System Division). После родов диагноз ПН верифицирован при морфологическом исследовании последа. Дифференцировали степень изменений маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока при ПН [5].

Последы для исследования забирали непосредственно после родов. Макроскопически оценивали форму, размеры, вес последа, плацентарно-плодовый коэффициент, кровенаполнение, наличие патологических образований, особенности пуповины, состояние плодных оболочек. Для гистологического исследования брали образцы пуповины, плодных оболочек, тканей из центральной, парацентральной и краевой зон плаценты со стороны хориальной и базальной пластинок, а также из всех макроскопически видимых патологических участков. Образцы ткани последовательно фиксировали в 10% формалине, проводили через этиловый спирт, хлороформ, готовили парафиновые блоки. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, исследовали под микроскопом при 10-, 50-, 100- и 200-кратном увеличении (ЛОМО Микмед-5, ALEICA

DM 25000). При исследовании последа оценивали дисциркуляторные, инволютивно-дистрофические, воспалительные изменения, нарушения процесса созревания хориона и КПР. К дисциркуляторным изменениям относили инфаркты, тромбозы, кровоизлияния, ангиопатию, в том числе с очаговой облитерацией сосудов. К инволютивно-дистрофическим — псевдоинфаркты плаценты, ателектазы, ишемические некрозы ворсин, избыточное отложение фибриноида, фибриноидный некроз ворсин, фиброз стромы ворсин, петрификаты. К патологической незрелости плаценты — варианты замедленного, ускоренного или диссоциированного развития ворсин. КПР последа были представлены увеличением количества терминальных ворсин, гиперплазией капилляров ворсин, образованием синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных почеч. Гипоплазию плаценты устанавливали при доношенной беременности с плацентарно-плодовым коэффициентом менее 0,13, а также при массе плаценты и площади ее базальной поверхности, соответствующей менее 10-й перцентили по отношению к сроку гестации.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов программ STATISTICA 6.0 «StatSoft», «TECAN MagelanTM» и Microsoft Excel. Определяли характер распределения

признаков по тестам Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Вычисляли долю (p, %) признака и стандартную ошибку доли (Sp, %); использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность и точный критерий Фишера (P). При асимметричном распределении величин рассчитывали Me [25; 75], критерий Манна—Уитни с поправкой Йейтса (ZT). Для множественного сравнения использовали критерий Краскела—Уоллиса (H) и критерий Данна (Q). Критический уровень значимости — 0,05 (5%).

### Результаты и обсуждение

Срок беременности, в котором установлен диагноз ПН, составил  $32,8 \pm 4,13$  нед, что соответствовало сроку УЗ-скрининга. Динамическое эхографическое исследование проведено 138 пациенткам, исключение составили 4 пациентки с антенатальной гибелью плода (табл. 1).

При трофической ПН чаще установлена асимметричная форма СЗРП: 39 (81,25±5,63%) беременных ( $\chi^2=35,04$ ,  $P<0,0001$ ). В структуре СЗРП преобладают I и II степени ( $P<0,0001$ ): отставание показателей фетометрии на 2 нед (I степень СЗРП) — у 21 (43,75±7,16%) пациентки, на 2—4 нед (II степень) — у 25 (52,08±7,21%), более 4 нед (III степень) — у 2 (4,17±2,88%) пациенток. Зеленые воды при их из-

Таблица 1

### Эхографические признаки ПН

Эхографический признак	Контрольная группа (n=33)	Основная группа (n=105)		
		гипоксия плода (n=46)	СЗРП I (n=48)	гибель плода (n=11)
Преждевременное старение плаценты	0	20 (19,04±3,83)* $P_1=0,004$		
		6 (13,04±4,97)* $P_1=0,038$	12 (25,0±6,25)* $P_1=0,0011$	2 (18,18±11,63)
Неоднородная структура плаценты	2 (6,06±4,15)	50 (47,62±4,87)* $P_1<0,0001$		
		21 (45,65±7,34)* $P_1=0,0001$	26 (54,17±7,19)* $P_1<0,0001$	3 (27,27±13,4)
Эхонегативные включения	0	7 (6,67±2,43)		
		3 (6,52±3,64)	3 (6,25±3,49)	1 (9,09±8,67)
Эхопозитивные включения	1 (3,03±2,98)	22 (20,95±3,97)* $P_1=0,015$		
		5 (10,87±4,59)	15 (31,25±6,69)* $P_1=0,0015$	2 (18,18±11,63)
Гипоплазия плаценты	0	10 (9,53±2,86)		
		1 (2,17±2,15)	8 (16,67±5,38)* $P_1=0,019$	1 (9,09±8,67)
Гиперплазия плаценты	0	9 (8,57±2,73)		
		4 (8,7±4,15)	4 (8,33±3,99)	1 (9,09±8,67)
Маловодие	0	44 (41,9±4,82)* $P_1<0,0001$		
		14 (30,43±6,78)* $P_1=0,0002$	26 (54,17±7,19)* $P_1<0,0001$	4 (36,36±14,5)* $P_1=0,0024$
Многоводие	1 (3,03±2,98)	7 (6,67±2,43)		
		2 (4,35±3,01)	4 (8,33±3,99)	1 (9,09±8,67)
Аплазия артерии пуповины	0	3 (2,86±1,63)		
		1 (2,17±2,15)	2 (4,17±2,88)	0
Всего пациенток с УЗ-изменениями ФПК	4 (12,12±5,68)	102 (97,14±1,63)* $P_1<0,0001$		
		43 (93,48±3,64)* $P_1<0,0001$	48 (100%)* $P_1<0,0001$	11 (100%)* $P_1<0,0001$

\* Здесь и в табл. 2—8 достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе ( $P_1$ ).

Таблица 2

**Нарушения гемодинамики в системе «мать—плацента—плод»**

Степень нарушений кровотока	Гипоксия плода (n=46)	СЗРП (n=48)
Нет нарушений	14 (30,43±6,78)* P <sub>1</sub> <0,0001	4 (8,33±3,99)* <sup>***</sup> P <sub>1</sub> <0,0001 P <sub>2</sub> =0,0084
IA степень	5 (10,87±4,59)	2 (4,17±2,88)
IB степень	20 (43,48±7,31)* P <sub>1</sub> <0,0001	31 (64,58±6,9)* P <sub>1</sub> <0,0001
II степень	6 (13,04±4,97)* P <sub>1</sub> =0,038	10 (20,83±5,68)* P <sub>1</sub> =0,0045
III степень	1 (2,17±2,15)	1 (2,08±2,06)

\*\* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в подгруппе с гипоксией плода (P<sub>2</sub>).

литии были у 6 (13,04±4,97) пациенток 1-й подгруппы (P=0,038) и у 10 (20,83±5,86) пациенток 2-й подгруппы (P=0,0045).

Результаты доплерометрии маточных артерий, пуповины, аорты и внутренней сонной артерии плода представлены в табл. 2.

Параметры маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока были патологическими при дыхательной ПН у 32 (69,57±6,78%, P<0,0001) пациенток, при трофической ПН — у 44 (91,67±3,99%, P<0,0001), преобладали нарушения IB степени — у 51 пациентки (67,11±5,39%;  $\chi^2=16,45$ , P=0,0001). Показатель систоло-диастолического отношения (СДО) в артерии пуповины при хронической ПН в контрольной группе составил 2 [1,8; 2,2], у пациенток с хронической гипоксией плода — 2,25 [2,0; 2,5], (Q=3,51, P<0,01), у пациенток с СЗРП — 2,7 [2,3; 2,8],

Q=5,87, P<0,01). Критические нарушения плодово-плацентарного кровотока отмечены у 2 пациенток, что явилось показанием для досрочного экстренного родоразрешения.

При кардиотокографическом (КТГ) исследовании патология выявлена у 12 (26,09±6,47%) пациенток с гипоксией плода и у 18 (37,5±6,99%) — при СЗРП, что проявлялось тахикардией (10%) и низким базальным ритмом (30%), снижением вариабельности базального ритма (45%), вариабельными децелерациями (12%), спонтанными децелерациями при низкой вариабельности базального ритма (3%). Средняя кратковременная вариабельность (STV) в контрольной группе составила 10,3±3,23, в основной группе у пациенток с гипоксией плода — 9,65±3,26 и 9,28±2,78 — с СЗРП.

При анализе результатов инструментальных методов обследования ПН были выделены компенсированная, субкомпенсированная и декомпенсированная формы. При благоприятном перинатальном исходе ПН была компенсированной у 71 (73,66±4,3%,  $\chi^2=55,34$ , P<0,0001) пациентки, субкомпенсированной — у 14 (14,89±3,67%), декомпенсированной — у 7 (7,45±2,71%) пациенток.

При оценке последов до патоморфологического исследования установлено, что их масса была различной и составила при доношенной беременности в контрольной группе 495 [400—525] г, у пациенток с гипоксией плода — 450 [390—500] г, при СЗРП 315 [280—390] г, при антенатальной гибели плода — 500 [480—560] г (H 46,89, P<0,0001).

Гистологическая характеристика последов представлена в табл. 3. В патологии последов преоблада-

Таблица 3

**Гистологические изменения последов невоспалительного характера при хронической ПН**

Вид нарушений	Контрольная группа (n=33)	Основная группа (n=107)		
		гипоксия плода (n=45)	СЗРП (n=47)	гибель плода (n=15)
Дисциркуляторные	3 (9,09±5,0)	63 (58,88±4,76)* P <sub>1</sub> <0,0001		
		33 (73,33±6,59)* P <sub>1</sub> <0,0001	19 (40,43±7,16)* P <sub>1</sub> =0,0021	11 (73,33±11,42)* P <sub>1</sub> =0,0001
Инволютивно-дистрофические	8 (24,24±7,46)	76 (71,03±4,39)* $\chi^2=21,09$ , P <sub>1</sub> <0,0001		
		40 (88,89±4,68)* $\chi^2=30,94$ , P <sub>1</sub> <0,0001	23 (48,94±7,29)	13 (86,67±8,78)* P <sub>1</sub> =0,0001
Нарушения созревания хориона	0	34 (31,78±4,5)* P <sub>1</sub> <0,0001		
		0	17 (36,17±7,01)* P <sub>1</sub> <0,0001	4 (26,67±11,42)* P <sub>1</sub> =0,007
Гипоплазия плаценты	1 (3,03±2,98)	47 (43,93±4,8)* P <sub>1</sub> <0,0001		
		15 (33,33±7,03)* P <sub>1</sub> =0,0012	28 (59,57±7,16)* P <sub>1</sub> <0,0001	4 (26,67±11,42)* P <sub>1</sub> <0,028
Нет нарушений	23 (69,7±8,0)** $\chi^2=8,73$ , P <sub>2</sub> =0,0031	6 (5,61±2,22)* <sup>***</sup> P <sub>1</sub> <0,0001 $\chi^2=165,16$ , P <sub>2</sub> <0,0001		
		3 (6,67±3,72)* <sup>***</sup> P <sub>1</sub> <0,0001 P <sub>2</sub> <0,0001	3 (6,38±3,57)* <sup>***</sup> P <sub>1</sub> <0,0001 P <sub>2</sub> <0,0001	0* <sup>***</sup> P <sub>1</sub> <0,0001 P <sub>2</sub> <0,0001

\*\* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в группе с патологией последа (P<sub>1</sub>).

Таблица 4

## Дисциркуляторные изменения в последах при хронической ПН

Вид нарушений	Контрольная группа (n=33)	Основная группа (n=107)		
		гипоксия плода (n=45)	СЗРП (n=47)	антенатальная гибель плода (n=15)
Тромбозы	0	27 (25,23±4,2)* P <sub>1</sub> =0,0006		
		13 (28,89±6,67)* P <sub>1</sub> =0,0004	10 (21,28±5,97)* P <sub>1</sub> =0,0043	4 (26,67±11,42)* P <sub>1</sub> =0,007
Кровоизлияния	0	5 (4,67±2,04)		
		3 (6,67±3,72)	2 (4,26±2,94)	0
Ангиопатия	3 (9,09±5,0)	31 (28,97±4,39)* P <sub>1</sub> =0,0205		
		17 (37,78±7,23)* P <sub>1</sub> =0,0043	7 (14,89±5,19)	7 (46,67±12,88)* P <sub>1</sub> =0,0059
Всего...	3 (9,09±5,0)** P <sub>2</sub> <0,0001	63 (58,88±4,76)* P <sub>1</sub> <0,0001		
		33 (73,33±6,59)*** P <sub>1</sub> <0,0001 $\chi^2=17,78$ , P <sub>2</sub> <0,0001	19 (40,43±7,16)* P <sub>1</sub> =0,0021	11 (73,33±11,42)*** P <sub>1</sub> =0,0001 P <sub>2</sub> =0,027

\*\* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми без дисциркуляторных изменений (P<sub>2</sub>).

ли дисциркуляторные и инволютивно-дистрофические процессы (P<0,0001).

Дисциркуляторные нарушения в последах преобладали при хронической гипоксии и при антенатальной гибели плода (табл. 4). У 1 пациентки с СЗРП и у 3 пациенток с хронической гипоксией плода ангиопатия сопровождалась очаговой облитерацией сосудов. В 4 (57,14±18,7)% случаев при антенатальной гибели плода ангиопатия сочеталась с облитерацией сосудистого русла и прекращением плацентарного кровотока.

Патология последов инволютивно-дистрофического характера представлена в табл. 5.

При ПН некроз ворсин выявлен в 36 (33,64±4,57)% случаев, наибольшая доля которого установлена

у пациенток с антенатальной гибелью плода — 66,67±12,17%. Лишь при гибели плода в зонах ишемических некрозов ворсин отмечались гнойно-некротические изменения (2 случая).

Установлены варианты нарушения созревания ворсин хориона в последах: диссоциированное созревание ворсин (ДСВ), гиповаскуляризованные и хаотичные склерозированные ворсины (ГиХСВ), эмбриональные ворсины (ЭВ) (табл. 6).

При нарушении созревания хориона преобладал вариант диссоциированного его созревания (88,24±5,53%, P<0,0001).

Наличие и степень выраженности КПР в плацентах представлены в табл. 7.

Таблица 5

## Инволютивно-дистрофические изменения в последах при хронической ПН

Вид нарушений	Контрольная группа (n=33)	Основная группа (n=107)		
		гипоксия плода (n=45)	СЗРП (n=47)	антенатальная гибель плода (n=15)
Ишемический некроз ворсин	3 (9,09±5,0)	9 (8,41±2,68)		
		1 (2,22±2,2)	5 (10,64±4,5)	3 (20,0±10,33)
Фибриноидный некроз ворсин	0	27 (25,23±4,2)* P <sub>1</sub> =0,0006		
		15 (33,33±7,03)* P <sub>1</sub> =0,0001	5 (10,64±4,5)	7 (46,67±12,88)* P <sub>1</sub> =0,0001
Избыточное отложение фибриноида	1 (3,03±2,98)	18 (16,82±3,62)* P <sub>1</sub> =0,045		
		11 (24,44±6,41)* P <sub>1</sub> =0,011	6 (12,77±4,87)	1 (3,03±2,98)
Ателектазы	1 (3,03±2,98)	6 (5,61±2,22)		
		3 (6,67±3,72)	3 (6,38±3,57)	0
Петрификаты	3 (9,09±5,0)	16 (14,95±3,45)		
		10 (22,22±6,2)	4 (8,51±4,07)	2 (13,33±8,78)
Всего...	8 (24,24±7,46)** $\chi^2=15,52$ , P <sub>2</sub> =0,0001	76 (71,03±4,39)*** $\chi^2=21,09$ , P <sub>1</sub> <0,0001, $\chi^2=36,19$ , P <sub>2</sub> <0,0001		
		40 (88,89±4,68)*** $\chi^2=30,94$ , P <sub>1</sub> <0,0001 $\chi^2=51,4$ , P <sub>2</sub> <0,0001	23 (48,94±7,29)	13 (86,67±8,78)*** P <sub>1</sub> =0,0001 P <sub>2</sub> =0,0001

\*\* Достоверность различий показателей в сравнении с последами без инволютивно-дистрофических изменений (P<sub>2</sub>).

Таблица 6

## Варианты патологической незрелости плаценты при хронической ПН

Вид нарушений	Основная группа (n=107)		
	гипоксия плода (n=45)	СЗРП (n=47)	гибель плода (n=15)
ДСВ	30 (28,04±4,34)* P <sub>1</sub> =0,0002		
	13 (28,84±6,67)* P <sub>1</sub> =0,0004	15 (31,91±6,8)* P <sub>1</sub> =0,0002	2 (13,33±8,78)
ГиХСВ	2 (1,87±1,31)		
	0	2 (4,26±2,94)	0
ЭВ	2 (1,87±1,31)		
	0	0	2 (13,33±8,78)
Всего...	34 (31,78±4,5)* P <sub>1</sub> <0,0001		
	13 (28,84±6,67)* P <sub>1</sub> =0,0004	17 (36,17±7,01)* P <sub>1</sub> <0,0001	4 (26,67±11,42)* P <sub>1</sub> =0,007

В контрольной группе во всех плацентах выявлены КПР, из которых в 25 (92,59±5,04%, P<0,0001) — умеренно или резко выраженные.

В 3 (2,83±1,61)% последов при ПН установлена аномалия развития: в 1 — изолированная аплазия артерии пуповины, в 2 — аплазия одной пупочной артерии в сочетании с оболочечным и краевым прикреплением пуповины, диссоциированным созреванием ворсин плаценты, гипоплазией плаценты (масса последов при доношенной беременности — 130 г и 280 г). В 1 из этих случаев был выставлен синдром Дауна.

Обнаружены различия доли патологически незрелых плацент при симметричной (n=6, 75,0±15,31%)

и асимметричной (n=11, 28,21±7,21%, P=0,019) формах СЗРП.

В последах с морфологическими признаками воспаления в зависимости от его локализации были определены восходящий, гематогенный и смешанный механизмы инфицирования (табл. 8).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что ПН характеризовалась косвенными эхографическими признаками (97%), нарушением кровотока IБ степени в системе «матка—плацента—плод» (67%), при задержке роста плода — асимметричной ее формой (81,3%). Патология плода, по данным КТГ, была компенсированной в 71% случаев.

Таблица 7

## КПР в плацентах при ПН

Степень выраженности КПР	Контрольная группа (n=33)	Основная группа (n=97)		
		гипоксия плода (n=42)	СЗРП (n=41)	гибель плода (n=14)
-	0	40 (41,24±5,0)* P <sub>1</sub> <0,0001		
		16 (38,1±7,49)* P <sub>1</sub> =0,0001	19 (46,34±7,79)* P <sub>1</sub> <0,0001	5 (35,71±12,81)* P <sub>1</sub> =0,0013
+	2 (7,41±5,04)* P <sub>2</sub> =0,0001 P <sub>3</sub> =0,0018	28 (28,87±4,6)* P <sub>1</sub> =0,0076 P <sub>4</sub> <0,0001		
		11 (26,19±6,78)* P <sub>1</sub> =0,031 P <sub>4</sub> =0,0034	10 (24,39±6,71)* P <sub>4</sub> =0,026	7 (50,0±13,36)* P <sub>1</sub> =0,0014 P <sub>4</sub> =0,0058
++	16 (59,26±9,46)	26 (26,8±4,5)* χ <sup>2</sup> =8,54, P <sub>1</sub> =0,0035, χ <sup>2</sup> =3,88, P <sub>2</sub> =0,049, P <sub>4</sub> <0,0001		
		14 (33,33±7,27)* P <sub>4</sub> =0,0003	10 (24,39±6,71)* χ <sup>2</sup> =6,97, P <sub>1</sub> <0,0083 P <sub>4</sub> =0,026	2 (14,29±9,35)* P <sub>1</sub> =0,0082
+++	9 (33,33±9,07)	3 (3,09±1,76)* P <sub>1</sub> <0,0001		
		1 (2,38±2,35)* P <sub>1</sub> =0,0006	2 (4,88±3,36)* P <sub>1</sub> =0,0048	0* P <sub>1</sub> =0,0171
Всего КПР	27 (100)** P <sub>2</sub> <0,0001	57 (58,76±5,0)* P <sub>1</sub> <0,0001 χ <sup>2</sup> =5,28, P <sub>2</sub> =0,022		
		26 (61,9±7,49)* P <sub>1</sub> =0,0001 χ <sup>2</sup> =3,8, P <sub>2</sub> =0,0495	22 (51,66±7,79)* P <sub>1</sub> <0,0001	9 (64,29±12,81)* P <sub>1</sub> =0,0013

\*\* Достоверность различий показателей в сравнении с КПР «-» (P<sub>2</sub>).

\*\*\* Достоверность различий показателей в сравнении с КПР «+» (P<sub>3</sub>).

\*\*\*\* Достоверность различий показателей в сравнении с КПР «+++» (P<sub>4</sub>).

«-» — отсутствие КПР; «+» — слабо выраженные КПР; «+++» — умеренно выраженные КПР; «++++» — резко выраженные КПР.



Таблица 8

## Воспалительные изменения последов у пациенток при различных клинических проявлениях ПН

Механизм инфицирования	Контрольная группа (n=33)	Основная группа (n=107)		
		гипоксия плода (n=45)	СЗРП (n=47)	антенатальная гибель плода (n=15)
Восходящий	10 (30,3±8,0)*** P <sub>3</sub> =0,023	35 (32,71±4,54)** χ <sup>2</sup> =25,86, P <sub>2</sub> <0,0001		
		17 (37,78±7,23)** P <sub>2</sub> <0,0001	12 (25,53±6,36)	6 (40,0±12,65)** P <sub>2</sub> =0,017
Гематогенный	3 (9,09±5,0)	5 (4,67±2,04)		
		0	5 (10,64±4,5)	0
Смешанный	2 (6,06±4,15)	28 (26,17±4,25)*** P <sub>1</sub> =0,014, χ <sup>2</sup> =17,34, P <sub>2</sub> <0,0001		
		11 (24,44±6,41)** P <sub>2</sub> =0,0005	9 (19,15±5,74)	8 (53,33±12,88)*** P <sub>1</sub> =0,0005 P <sub>2</sub> =0,0022
«Плодная» стадия инфицирования	2 (6,06±4,15)	11 (10,28±2,94)		
		2 (4,44±3,07)	4 (8,51±4,07)	5 (33,33±12,17)* P <sub>1</sub> =0,024
Всего...	15 (45,45±8,7)	68 (63,55±4,65)		
		28 (62,22±7,23)	26 (55,32±7,25)	14 (93,33±6,44)* P <sub>1</sub> =0,0016

\*\* Достоверность различий показателей в сравнении с последами с гематогенным механизмом инфицирования (P<sub>2</sub>).

\*\*\* Достоверность различий показателей в сравнении со смешанным механизмом инфицирования (P<sub>3</sub>).

Анализ морфологических изменений последов при хронической ПН показал, что ее гистологической основой являются инволютивно-дистрофические (71%), дисциркуляторные нарушения (59%), гипоплазия плаценты (44%), патология созревания ворсин хориона (32%), воспаление последа со смешанным механизмом инфицирования (26,4%) при отсутствии (41,2%) или слабо выраженных (28,9%) КТР в плаценте. В последах при антенатальной гибели плода превалирует воспаление последа (93,3%) со смешанным механизмом инфицирования (53,3%), развитием «плодной» стадии воспаления (33,3%), с диффузным (50%) и гнойным расплавлением тканей последа (46,7%).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В. Е., Смалько П. Я. Биохимия плацентарной недостаточности.— М., 2001.
2. Милованов А. П. Патология системы мать—плацента—плод.— М., 1999.
3. Савельева Г. М. Плацентарная недостаточность / Под ред. Г. М. Савельевой.— М., 1991.
4. Милованов А. П., Брусилковский Л. И. // Арх. патологии.— 1986.— № 8.— С. 72—78.
5. Акушерство. Национальное руководство / Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой.— М., 2009.

Поступила 10.01.11.

## PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC PLACENTA INSUFFICIENCY

E. I. Baranovskaya, O. A. Budyukhina, S. A. Baranchuk

**Objective.** To study the afterbirth morphological features under various clinical signs of chronic placenta insufficiency (PI).

**Materials and methods.** One hundred and forty two pregnant women were examined the afterbirths being studied morphologically after deliveries. The control group was formed of 33 patients, the basic included 109 women. Depending on the PI clinical manifestations the patients of the basic group were divided into subgroups: fetus' chronic hypoxia was determined in 46 patients, syndrome of developmental delay was stated in 48 fetuses, fetus antenatal death was registered in 15 patients.

**Results.** The chronic PI manifests by indirect sonographic signs, the blood flow disorders of IB degree in the system uterus – placenta – fetus under the fetus compensated state.

**Conclusion.** In the result of the afterbirths pathological studying under the chronic PI it was determined that involution dystrophic and dyscirculatory disorders, placenta hypoplasia, chorionic villi maturation pathology, inflammation changes in the afterbirth the mechanism of infecting being mixed or weak compensatory and adaptive reactions in placenta are the histological basis for PI. In case of the fetus antenatal death the afterbirth inflammation the mechanism of infecting being mixed, the inflammation "fetus" stage being developed, the afterbirth tissues experiencing diffuse and purulent meltdown prevailed.

**Key words:** placenta, placenta insufficiency, fetus chronic hypoxia, syndrome of developmental delay, fetus antenatal death.

## Адрес для корреспонденции:

Барановская Елена Игоревна.

Гомельский государственный медицинский университет.  
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сл. тел. (8-0232) 43-31-95.

## Утилизация и обеззараживание медицинских отходов NEWSTER

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

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

В Республике Беларусь организация обращения и утилизации медицинских отходов регламентируется:

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

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

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

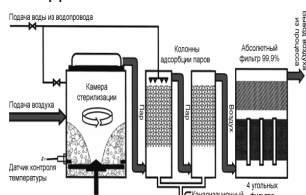
предназначен для переработки и дезинфекции твердых медицинских отходов, содержащих жидкости, возможно загрязненных патогенными микроорганизмами (шприцы, иглы, одноразовые скальпели, зонды, фильтры, катетеры, перевязочные материалы, флаконы, коробки из пластика и стекла и т.д.). В основе метода переработки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



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

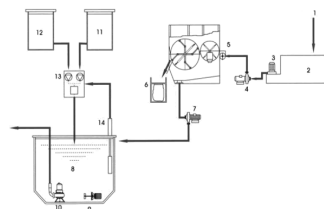
Технология не имеет сопутствующих опасных отходов или выбросов, загрязняющих воздух, воду или землю, а значит является экологически безопасной.

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



### Установка для очистки сточных вод «Newster SWT»

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



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

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

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



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

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

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

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

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

### ЗАО «ДиАрКласс»

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



В. А. ШОТТ

## ОЦЕНКА ИНВЕРТИРОВАННОГО И ЭВЕРТИРОВАННОГО МЕХАНИЧЕСКИХ КИШЕЧНЫХ ШВОВ В СОУСТЬЕ ЖЕЛУДКА С ТОЩЕЙ КИШКОЙ

Белорусский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Изучить особенности инфицирования краев раны инвертированного и эвертированного кишечных швов при формировании желудочно-тощекишечного соустья.

**Материал и методы.** Приведены результаты экспериментальных исследований степени инфицирования краев желудочно-тощекишечного соустья при инвертированном и эвертированном механических швах в различные сроки после операции в течение 30 сут. Применен морфометрический метод подсчета *E. coli* в краях наложенного шва.

**Результаты.** При инвертированном шве отмечено резкое увеличение количества *E. coli* через 2 сут после операции и значительное уменьшение через 6 и 14 сут. При эвертированном шве содержание *E. coli* через 2 сут было в 13,5 раза меньше по сравнению с инвертированным швом, последующее увеличение в 2 раза выявлено через 6 сут. При эвертированном шве увеличение количества *E. coli* произошло на 30-е сутки после операции.

**Заключение.** Выявленные изменения обусловлены особенностями конструкции шва, биологической защитной функцией слизистых оболочек желудка и тощей кишки и наличием или отсутствием дренирования кишечного шва. Даны рекомендации по улучшению качества соустья и кишечного шва.

**Ключевые слова:** желудочно-тощекишечное соустье, механический шов, инвертированный шов, эвертированный шов, защитная роль слизистой оболочки, дренирующийся шов, недренирующийся шов.

При хирургическом лечении желудка и кишечника особое значение приобретает качество кишечного шва. Почти 70—80% операций на желудке и кишечнике сопровождаются ушиванием кишки или желудка. Важное значение этого вида вмешательства заключается в том, что ушивание и последующее заживление проходят в условиях бактериальной загрязненности, которое вызывает обильное инфицирование ушитых тканей при выполнении вмешательства и в послеоперационный период. В настоящее время изучены многие вопросы заживления кишечного шва, предложено значительное количество вариантов операций и методов ушивания раны кишки или желудка. В последние 50 лет в этой проблеме особое место занимает механический шов, теоретические аспекты которого и его практическое применение широко рассматриваются в специальной литературе [3, 4]. В имеющихся работах недостаточно освещены особенности инвертированного и эвертированного кишечных швов. Большинство хирургов отдают предпочтение инвертированному шву и с некоторыми сомнениями относятся к эвертированному [3].

Цель исследования — изучить особенности инфицирования краев раны инвертированного и эвертированного кишечных швов при формировании желудочно-тощекишечного соустья.

### Материал и методы

Применяли морфометрический метод подсчета количества микробных тел кишечной палочки в краях раны, ушитой инвертированным и эвертированным швами при формировании желудочно-тощекишечного соустья во время резекции желудка по Бильрот-2. С этой целью прооперировали 8 беспородных собак массой тела 9—14 кг. Опыт проводили в ЦНИЛ Белорусского государственного медицинского университета. Животные до и после операции находились под ветеринарным контролем в условиях вивария для содержания крупных животных. Хирургическое вмешательство выполняли под тиопенталовой анестезией с искусственной вентиляцией легких. Во время операции удаляли 1/2 желудка и формировали соустье по типу конец культи желудка в бок тощей кишки. При этом варианте на дорсальную губу анастомоза накладывали инвертированный механический шов, погруженный серозно-мышечным, на вентральную губу соустья — эвертированный механический шов, погруженный серозно-мышечным. В таких условиях инвертированный шов задней губы анастомоза был полностью открыт в просвет желудка и тощей кишки, свободно дренировался в просвет соустья и был ограничен от брюшной полости серозно-мышечным швом.

При описанном варианте операции эвертированный шов передней губы соустья был ограничен от просвета ушитых органов плотно соприкасающейся слизистой оболочкой желудка и тощей кишки, а от брюшной полости — серозно-мышечным швом. В этих условиях наложенный шов был надежно ограничен слизистыми оболочками и открывался в замкнутое пространство между стенками желудка и тощей кишки, сшитыми серозно-мышечным швом, который не дренировался ни в брюшную полость, ни в просвет соустья — он был недренирующимся. В таких одинаковых условиях изучали инфицирование краев инвертированного и эвертированного швов. Общими требованиями к проведению опытов были следующие: использование одного и того же животного; проведение операций на одинаковых органах; проведение одной и той же операции.

Операция отличалась только применением разных швов на дорсальную вентральную губы анастомоза.

После вмешательства животных наблюдали в условиях вивария. В первые сутки их не кормили, в течение 2 сут им вводили обезболивающие препараты 2 раза/сут. Животных выводили из опыта через 2, 6, 14 и 30 сут после операции путем эвтаназии внутривенным введением раствора тиопентала натрия. Во время секционного исследования изучали многие показатели. Но особое внимание в этой серии опытов обра-

щали на изменения краев соустья со стороны слизистой оболочки, толщину шовного валика, степень гиперемии брюшины, количество припаянных органов и проходимость. На заключительном этапе секции иссекали кусочек шва дорсальной губы соустья и кусочек шва вентральной губы желудка с тощей кишкой. Взятые кусочки фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Через 10 дней фиксации из забранных тканей извлекали металлические скобки, заливали препараты в парафин и готовили срезы толщиной 7 мкм, которые окрашивали эозином и гематоксилином, а также по Брауну для выявления микробных тел кишечной палочки. Гистологические срезы изучали под микроскопом с морфометрической сеткой при увеличении 400 с подсчетом числа микробных тел *E. coli*. Оценивали количество *E. coli* по всем трем рядам сетки, начиная с линии шва во всех трех отступах.

Статистическую обработку данных проводили при помощи критерия Колмогорова—Смирнова с помощью программы STATISTICA 6.0. Вычисляли средние значения содержания микробных тел на стандартной площади наблюдения для каждого срока исследования и примененных видов кишечного шва. Рассчитывали 95% доверительные интервалы (ДИ) для каждой средней. Сравнивали распределение количества микробных тел на единицу площади в тканях передней и задней стенок желудочно-тощекишечного соустья, сформированного новым способом. Строили диаграммы для отображения полученных результатов и ДИ сравнения средних. Сравнивали усредненные данные в просвете соустья и на некотором удалении от него. Одновременно подсчитывали количество нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов.

Результаты опытов позволили количественно оценить степень инфицирования краев ушитых желудка и кишки в зависимости от вида шва. Анализировали динамику изменений количества микробных тел в течение 30 дней (через 2, 6, 14 и 30 сут после операции).

### Результаты и обсуждение

Общие данные о количестве микробных тел *E. coli* в единице площади швов приведены в таблице.

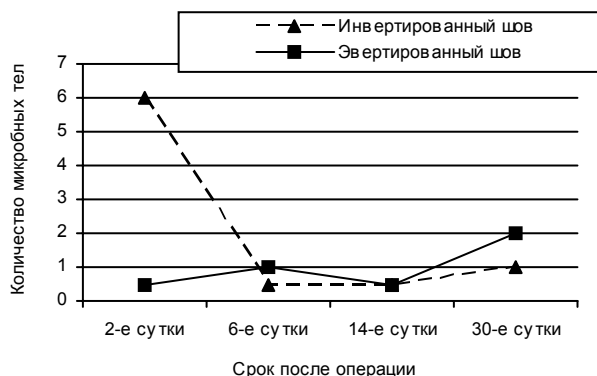
Показано, что при инвертированном шве через 2 сут после операции резко увеличилось количество *E. coli*. Оно составляло 6,08 (ДИ 5,29—6,87) в стандартной единице площади. В следующий срок наблюдения (6 сут) их содержание снизилось до 0,46 (ДИ 0,27—0,65,  $P < 0,001$ ). Через 14 дней после операции количество микробных тел *E. coli* оставалось низким по сравнению с 6-ми сутками после операции (0,32, ДИ 0,22—0,42,  $P > 0,1$ ). Через 30 сут после операции содержание *E. coli* в тканях зоны шва оставалось низким (1,12, ДИ 0,60—1,64,  $P > 0,1$ ). Таким образом, при инвертированном механическом шве наблюдается выраженное увеличение содержания микробных тел *E. coli* через 2 сут после операции с резким уменьшением их количества через 6 и 14 сут и сохранением этого показателя на низком уровне через 30 сут после вмешательства.

### Количество микробных тел *E. coli* в краях швов на стандартной площади наблюдения

Срок наблюдения, сут	Количество микробных тел <i>E. coli</i> на стандартной площади наблюдения	
	инвертированный шов (n=2)	эвертированный шов (n=2)
2-е	6,08 (5,29—6,87)	0,45 (0,25—0,66)
6-е	0,46 (0,27—0,65)	0,96 (0,62—1,31)
14-е	0,32 (0,22—0,42)	0,35 (0,26—0,44)
30-е	1,12 (0,60—1,64)	1,98 (1,25—2,72)

Другую картину наблюдали при эвертированном шве, погруженным серозно-мышечным. При нем отмечали очень низкое содержание микробных тел *E. coli* через 2 сут после операции. Оно составляло 0,45 (ДИ 0,25—0,66) микроорганизмов на стандартной площади. Через 6 сут после операции при этом шве количество *E. coli* увеличилось до 0,96 (ДИ 0,62—1,31,  $P < 0,05$ ). Через 14 сут после операции их содержание снизилось до 0,35 (ДИ 0,26—0,44,  $P < 0,025$ ) на стандартной площади наблюдения. Таким образом, при эвертированном шве инфицирование его краев *E. coli* было незначительным через 2 сут после операции. В 2 раза оно увеличилось через 6 сут (0,96) и снизилось до 0,35 через 14 суток. Увеличение микробных тел *E. coli* до 1,98 (ДИ 1,25—2,72,  $P < 0,001$ ) отмечали на 30-е сутки после операции.

На рисунке представлена динамика изменения количества *E. coli* в единице площади краев инвертированного и эвертированного швов в течение 30 сут. Из рисунка следует, что в одинаковых условиях инфицирование краев шва существенно зависит от его вида и особенностей. Выявляется несколько противоречивых процессов в этой динамике. Во-первых, увеличение количества *E. coli* через 2 сут после операции с инвертированным швом и очень низкое их содержание в этот срок при эвертированном шве (разница составляет 13,5 раза). Во-вторых, резкое уменьшение количества *E. coli* при инвертированном шве через 6 и 14 сут после операции (с 6,08 до 0,46 и 0,32 соответственно) и существенное увеличение их количества в эти сроки при эвертированном шве (до 0,96 через 6 сут). В третьих, сохранение низкого содержания микробных тел *E. coli*



Количество *E. coli* в единице площади краев инвертированного и эвертированного швов

в единице стандартной площади при инвертированном шве (1,12) и увеличение этого показателя при эвертированном (до 1,98) на 30-е сутки после операции.

Обсуждение полученных данных имеет непосредственное отношение к разным видам механического шва: инвертированного и эвертированного. Все остальные условия, как было сказано выше, оставались одинаковыми, поэтому есть все основания отнести выявленные особенности к тому или иному виду шва.

Прежде всего, очень большое содержание *E. coli* при инвертированном шве через 2 сут и небольшое их количество при эвертированном можно объяснить тем, что инвертированный шов при погружении серозно-мышечным открыт раневой поверхностью в просвет соустья. Микрофлора кишечного содержимого проникает в края открытой раны и создает высокую концентрацию *E. coli* в тканях зоны шва. Это содержание в 13,5 раза выше, чем содержание микробных тел в краях раны эвертированного шва.

Тут возникает вопрос. Почему при одинаковых условиях через 2 сут после операции количество *E. coli* в 13,5 раза меньше при эвертированном шве? Это явление можно объяснить тем, что при данном шве сшиваемые желудок и тощая кишка соприкасаются слизистыми оболочками. После наложения механического шва эти оболочки плотно соприкасаются между собой и прикрывают рану, изолируя ее от просвета соустья, где находится кишечное содержимое. Слизистая оболочка этих органов при данном шве является биологическим барьером, который предупреждает поступление микрофлоры в свежие края ушитой раны эвертированного шва. Это мнение подтверждает В. С. Кипель, который в опытах на собаках при наложении кишечного шва иссекал излишки слизистой оболочки и получил более выраженное инфицирование брюшины при одинаковых видах кишечного шва [1, 2]. Биологической защитной функцией слизистой оболочки желудка и тощей кишки можно объяснить более низкое содержание *E. coli* в краях эвертированного кишечного шва через 2 сут после операции.

Выраженное снижение количества *E. coli* в краях инвертированного кишечного шва через 6 и 14 сут происходит в результате местной воспалительной реакции ушитых тканей, которые свободно дренируются в просвет соустья и обеспечивают течение воспалительного процесса к разрешению и заживлению. При эвертированном механическом шве линия самого шва отграничена от просвета соустья сомкнутыми слизистыми оболочками органов, а сам шов находится в замкнутом пространстве между стенками желудка, тощей кишки и серозно-мышечным швом, куда выделяется экссудат воспалительной реакции шва, являющийся хорошей питательной средой для *E. coli*. В результате происходит увеличение количества микробных тел в краях эвертированного шва через 6 сут после операции (до 0,96). Некоторое снижение содержания *E. coli* на 14-е сутки после операции (до 0,35) можно объяснить постепенным разрешением воспалительной реакции на фоне прогрессирующего заживления ушитой раны.

Остается пока непонятным увеличение количества *E. coli* на 30-е сутки после операции до 1,98 при эвертированном шве. Этот вопрос требует дальнейшего специального изучения.

### Выводы

1. Слизистая оболочка желудка и тощей кишки является мощным биологическим барьером, предупреждающим инфицирование краев кишечного шва.

2. Инвертированный кишечный шов является дренирующимся. Для него характерно обильное инфицирование в первые 2 сут и дальнейшее уменьшение содержания *E. coli* через 6 и 14 сут.

3. Эвертированный механический кишечный шов является недренирующимся. При нем отмечено низкое инфицирование краев в первые 2 сут и увеличение его через 6 сут.

4. Лучшими можно считать швы, которые прикрывают со стороны просвета соустья слизистой оболочкой и обладают свойством дренирования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абуховский А. А., Алексеев С. А., Василевич А. П. и др. *Теория и практика кишечного шва / Под общ. ред. А. В. Шотта, А. А. Запорожца.* — Минск, 2006.
2. Кипель В. С., Запорожец А. А., Шотт А. В. // *Здравоохранение.* — 2004. — № 2. — С. 2—6.
3. Клинецвич В. Ю. *Эвертированный механический кишечный шов в хирургии желудка и кишечника: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — М., 1989.
4. Петрович Е. Н. *Метаболические основы компенсации при хирургическом лечении осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — Минск, 1977.

Поступила 24.05.11.

### ASSESSMENT OF INVERTED AND AVERTED MECHANICAL SUTURES IN ANASTOMOSIS FORMED BETWEEN STOMACH AND JEJUNUM

V. A. Shott

**Objective.** To study peculiar features of the inverted and averted intestinal suture wound infecting when a stomach-jejunum anastomosis has been formed.

**Materials and methods.** The outcomes of the experimental studies of the stomach-jejunum anastomosis edges infecting when inverted and averted mechanical sutures were formed at various terms after the operation had been carried out but within 30 days are presented. The number of *E. coli* in the suture formed edges was counted morphometrically.

**Results.** The number of *E. coli* in the inverted suture was found to be increased sharply 2 days after the operation having reduced significantly in 6 and 14 days. In case an averted suture had been formed the *E. coli* content was 13.5 times smaller as compared with that when an inverted suture had been formed, the following 2 times increase was registered in 6 days. When an averted suture had been formed the *E. coli* number was determined to have increased on the 30th day after the operation.

**Conclusion.** The changes determined were caused by the suture construction peculiar features, by the stomach and jejunum mucosa biological protective function and by presence or absence of the intestinal suture drainage. Some recommendations for the anastomosis and intestinal suture quality improvement were offered.

**Key words:** stomach-jejunum anastomosis, mechanical suture, inverted suture, averted suture, mucosa protective role, drainage-providing suture, suture not providing drainage.

### Адрес для корреспонденции:

Шотт Владимир Александрович.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
2200116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сп. тел. (8-017) 272-66-05.



Л. Ф. МОЖЕЙКО, Е. В. НОВИКОВА

## РОЛЬ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В ОХРАНЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИНЫ

*В связи с ухудшением показателей здоровья молодежи, высокой частотой гинекологической патологии у женщин фертильного возраста, ростом числа бесплодных браков возникла необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение и лечение воспалительных заболеваний половых органов.*

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания половых органов, профилактика, лечение, орнизол.

Проблема репродуктивного здоровья остается актуальной для Республики Беларусь и большинства стран постсоветского пространства. Критический уровень здоровья молодежи, низкий потенциал здоровья детей и подростков представляют демографическую угрозу для населения [18]. Современная демографическая ситуация характеризуется низкой рождаемостью, что в значительной степени связано с высокой частотой мужского и женского бесплодия, сочетанием репродуктивной и экстрагенитальной патологии [12].

Резкий рост числа случайных половых связей, отсутствие адекватной пропаганды профилактики венерических заболеваний (особенно среди молодежи), снижение возможности получения качественной медицинской помощи при заражении способствуют росту инфекций, передающихся половым путем (ИППП) [10]. Ежегодно в мире регистрируют более 250 млн случаев заболеваний, передающихся половым путем, причем наиболее значительный удельный вес в их структуре принадлежит молодым женщинам в возрасте 18—25 лет.

Распространенность клинических симптомов ИППП, по данным опроса 1500 женщин в возрасте 15—29 лет, составила 42,3±1,3 случая на 100 опрошенных. Почти 40,6% пациенток, состоящих на учете по беременности и родам, отмечали наличие симптомов ИППП в анамнезе, 76,8% из них обратились за медицинской помощью [9].

Общеизвестно, что подростки более подвержены инфицированию и осложненному течению воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Каждая четвертая девушка в возрасте 14—17 лет обращается к специалисту самостоятельно по поводу острого воспалительного процесса, причем кольпит диагностируют у 59,1%, сальпингит — у 9,3%, эрозию шейки матки — у 48,1% [8]. Отмечающаяся в настоящее время сексуальная раскрепощенность девушек приводит к возникновению нежелательных беременностей, которые в большинстве случаев за-

канчиваются искусственным абортom. По литературным сведениям, послеабортные осложнения у девочек-подростков возникают в 2—3 раза чаще, чем у женщин фертильного возраста, преобладают нарушения менструального цикла и воспалительные заболевания половых органов [14, 20].

В последние годы отмечается тенденция к возрастанию числа молодых женщин, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями половых органов, которые являются самой частой причиной бесплодия, эктопических беременностей, невынашивания беременности, патологии роста и развития плода и др. [2, 3].

Риск развития воспалительных заболеваний половых органов зависит от многих факторов: сексуальная активность, количество половых партнеров, возраст, метод контрацепции, инвазивные гинекологические вмешательства, сопутствующая гинекологическая и экстрагенитальная патология и др.

По данным некоторых авторов, ВЗОМТ являются наиболее частым послеабортным осложнением, причем у каждой второй женщины после прерывания беременности происходит их обострение [5, 15].

Риск возникновения ВЗОМТ возрастает у пациенток, использующих внутриматочные контрацептивные средства (ВМС) [6, 7]. Осложнения на фоне применения ВМС чаще наблюдаются у женщин с нарушениями менструального цикла и хроническими ВЗОМТ в стадии ремиссии.

Как показывает практика, введение контрацептива даже при I—II степени чистоты влагалитической флоры не исключает возможности развития воспалительных осложнений, согласно рекомендациям ВОЗ после введения ВМС необходимо назначение профилактического курса антибактериальных препаратов [24].

В настоящее время доказано, что воспалительные заболевания половых органов, сопровождающиеся снижением иммунологической защиты организма, являются основными предрасполагающими факторами к развитию патологии шейки матки. Так, согласно исследованиям П. С. Русакевича, воспалительные заболевания половых органов сопутствуют или предшествуют предопухолевым и опухолевым процессам в шейке матки [16].

Особое значение имеют урогенитальные инфекции при беременности. Инфекционные заболевания и нарушения микробиоценоза родовых путей приводят к увеличению частоты самопроизвольных выкидышей в 13 раз, преждевременных родов — в 6, несвоевременного излития околоплодных вод — в 7—9, хориоамнионита — в 3, эндометрита — в 4—5 раз, а также являются причиной восходящего инфицирования плода, ведут к формированию фетоплацентарной недостаточности, рождению детей с низкой массой тела, возрастанию частоты перинатальной заболеваемости

ти и смертности. Как показано в исследованиях В. П. Буданова, 25% преждевременных родов происходит вследствие хронических бактериальных инфекций матери [4].

Имеющиеся в современной литературе данные свидетельствуют, что в этиопатогенезе воспалительных заболеваний женских половых органов наибольшую распространенность получили микст-инфекции. Так, по мнению Е. А. Межевитиновой и соавт., хронический мочеполовой трихомониаз, как правило, представляет собой смешанный протозойно-бактериальный процесс, поскольку трихомонада является резервуаром для хламидий, уреаплазм, гонококков, стафилококков и другой флоры [1, 11]. Только у 10,5% пациенток трихомониаз протекает как моноинфекция, в 89,5% случаев выявляют смешанные инфекции в различных комбинациях. Наиболее часто трихомонады встречаются в ассоциации с микоплазмами (47,3%), гонококками (29,1%), гарднереллами (31,4%), уреаплазмами (20,9%), хламидиями (18,2%) [21]. Хламидийная инфекция также часто протекает в сочетании с другой флорой. В 33,7% случаев хламидии обнаруживаются вместе с гонококками, в 33% — с уреаплазмами, в 21% — с микоплазмами, в 14% — с гарднереллами, в 19% — сопутствует анаэробная контаминация. Согласно исследованиям G. Ridgway, сочетание 3 различных урогенитальных инфекций встречается у 10,6% пациентов, 4—5 инфекций — у 5,6% [23]. В то же время есть работы, в которых показано, что трихомониаз является самым распространенным заболеванием, передающимся половым путем, сочетаясь не только с гонококковой, хламидийной, микоплазменной инфекцией, а также со стафилококками и другими возбудителями ВЗОМТ.

По мнению А. Л. Тихомирова, наиболее частой причиной формирования микст-инфекций является неэффективность антибактериальной терапии (неправильно подобранный препарат или его доза и кратность введения), что приводит к переходу процесса в хроническую стадию с возможным последующим заражением другими возбудителями и формированием ассоциаций различных микроорганизмов [19]. Как известно, заболевания, вызванные смешанной инфекцией, характеризуются более длительным течением, чаще рецидивируют, а в случае необходимости проведения лечебных и диагностических вмешательств на фоне микст-инфекции часто возникают различные осложнения.

В современной литературе существует много взглядов на проблему оказания лечебно-профилактической помощи пациенткам с ВЗОМТ. Большое количество научных работ свидетельствуют о снижении чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам, формировании устойчивых форм, склонности к хронизации и скрытому течению воспалительных процессов [13, 17, 22].

В настоящее время общепризнанно, что терапия воспалительных заболеваний женских половых орга-

нов должна быть направлена как против аэробных, так и против анаэробных возбудителей, что следует учитывать при выборе схемы лечения. Вторым важным аспектом является эффективность препаратов, которая согласно требованиям ВОЗ должна быть не менее 95%, так как применение терапевтических схем с более низкой эффективностью способствует формированию резистентных штаммов возбудителей [24]. Помимо этого, лекарственные средства, применяемые для лечения ВЗОМТ, должны быть доступными по цене, безопасными (хорошо переноситься и обладать малой токсичностью), иметь пероральную форму приема с отсутствием резистентности к ним микроорганизмов.

Учитывая, что пациентки с ВЗОМТ обычно подвержены инфицированию не одним, а ассоциацией возбудителей, следует назначать сочетанную антимикробную терапию с аэробным и анаэробным спектром действия.

К препаратам выбора для профилактики и лечения ВЗОМТ относят «Дорамицин» (спирамицин) и «Орнизол» (орнидазол) [19]. Дорамицин — антибиотик широкого спектра действия из группы макролидов, устойчив в кислой среде желудка, прием пищи не влияет на его биодоступность. Препарат способствует высокому проценту элиминации возбудителей, органотропен в отношении органов малого таза, применяют 2 раза в сутки, имеет клинически значимый постантибиотический эффект и хорошо переносится пациентками.

Орнизол (корпорация «Артериум») — противотрихомонадный препарат с антимикробной активностью, активен в отношении трихомонад, гарднерелл, а также облигатных анаэробных возбудителей (бактероиды, фузобактерии и др.) и некоторых грамположительных бактерий (клостридии, пептострептококки и др.). Препарат быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность составляет 90%. В отличие от метронидазола при применении орнизола у пациенток не возникает антабусная реакция, препарат удобен в применении и назначается по 500 мг 2 раза в сутки. Орнизол обладает высокой бактерицидной активностью, меньшей, по сравнению с метронидазолом, выраженностью побочных эффектов, к нему реже формируется резистентность у трихомонад. Максимальная концентрация орнидазола в крови наблюдается уже через 3 ч после его перорального приема, намного дольше поддерживается эффективная противотрихомонадная концентрация (период полувыведения орнидазола — 13—14 ч, метронидазола — 8,5 ч) [8].

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение и лечение воспалительных заболеваний женских половых органов в связи с ухудшающимися показателями здоровья молодежи, высокой частотой гинекологической патологии у женщин фертильного возраста и ростом числа бесплодных браков. Лечение подлежат пациентки после искусственного прерывания беременно-

сти методом медицинского аборта, после оперативных вмешательств и введения ВМС. Исследования в этом направлении должны быть продолжены.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Барышова М. В. Экстракорпоральная протистоцидная терапия в лечении больных хроническим трихомониазом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Новокузнецк, 2000.
2. Баткаев Э. А., Галлямова Ю. А., Енгоянц Г. М. // Рос. журн. кожных и венерических болезней.— 2003.— № 6.— С. 39—42.
3. Баткаев Э. А., Рюмин Д. В. // Рос. журн. кожных и венерических болезней.— 2009.— № 3.— С. 45.
4. Буданов П. В. // Леч. врач.— 2006.— № 10.— С. 92—94.
5. Парафейник Г. П., Целкович Л. С., Кабакова Л. Д. // Казан. мед. журн.— 1987.— № 1.— С. 25—27.
6. Занько С. Н. // Мед. панорама.— 2008.— № 2.— С. 19—23.
7. Занько С. Н., Пулярова А. А. // Мед. новости.— 2005.— № 3.— С. 58—59.
8. Здоровье подростков: Руководство для врачей / Под ред. О. В. Шараповой.— СПб., 2007.
9. Глумов С. А. // Эффективные технологии организации медицинской помощи населению. Российские стандарты в здравоохранении: Материалы Всерос. науч.-практ. конф.— Новокузнецк, 2004.
10. Лузан Н. В. Лечебно-профилактическая помощь детям и подросткам с инфекциями, передаваемыми половым путем (концепция профилактики и организационная модель): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Новосибирск, 2001.
11. Межевитинова Е. А. // Гинекология.— 1999.— № 1.— С. 17—22.
12. Найденова А. В. Влияние моно- и микст-хламидийной инфекции на репродуктивную функцию женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Новосибирск, 2005.
13. Никонов А. П., Асцатурова О. Р. // Инфекции и антимикробная терапия.— 2004.— Т. 6, № 3.— С. 6.
14. Новикова Е. В. Лечебно-профилактическая помощь девочкам-подросткам при искусственном прерывании беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2010.

15. Радзинский В. Е., Краснопольский В. И. // Гинекология.— 2002.— Т. 4, № 2.— С. 250—253.

16. Русакевич П. С. Системный патогенетический подход к диагностике и лечению доброкачественных (фоновых) и предраковых заболеваний шейки матки.— Минск, 2005.

17. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Буданов П. В. // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.— 2003.— Т. 2, № 4.— С. 25.

18. Сурмач М. Ю. Медицинская активность молодежи в сфере репродуктивного здоровья как индикатор самосохранительного поведения.— Минск, 2009.

19. Тихомиров А. Л. // Трудный пациент.— 2010.— № 1—2.— С. 2—3.

20. Фролов И. Б. // Акушерство и гинекология.— 1984.— № 2.— С. 44—47.

21. Шапран М. В. // Гинекология.— 2005.— Т. 7, № 1.— С. 37—38.

22. AbouZahr C., Vaughan J. P. // Bull. WHO.— 2000.— Vol. 78.— № 5.

23. Ridgway G. // Abstr. Proceed. of the 4<sup>th</sup> Meeting of Eur. Soc. for Chlamydia Research.— Helsinki, 2000.

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

Поступила 28.06.11.

### ROLE OF TREATING AND PREVENTING ACTIONS IN FEMALE REPRODUCTIVE HEALTH SAVING

L. F. Mozheiko, E. V. Novikova

Considering the facts that young people health characteristics are worsening, fertile age women demonstrate gynecological pathology high rate, the infertile marriages number is increasing a need for treating and preventing actions aimed at the genitals inflammatory diseases prevention and management has appeared.

**Key words:** reproductive organs inflammatory diseases, prevention, treatment, ornidazole.

#### Адрес для корреспонденции:

Можейко Людмила Федоровна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220013, г. Минск, пр. Независимости, 64; сл. тел. (8-017) 331-69-26.

## Медицинская литература России

**Акушерство и гинекология: Дифференциальная диагностика от А до Я** / Под ред. Т. Холлингуорта.— М., 2010.

**Акушерство: Национальное руководство** / Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского и др.— М., 2011.

Александров Б. Л. **Рак глазами физика: Механизм возникновения, профилактика, лечение, защита.**— СПб., 2010.

Альперович Б. И. **Хирургия печени.**— М., 2010.

**Антибактериальные препараты в клинической практике: Руководство** / Под ред. С. Н. Козлова, Р. С. Козлова.— М., 2010.

Антонова Т. В., Лиознов Д. А. **Вирусные гепатиты в вопросах и ответах.**— М., 2010.

Ахтямов С. Н. **Практическая дерматокосметология: Акне, рубцы, постакне и акнеформные дерматозы: Руководство для врачей.**— М., 2010.

Бартлетт Дж., Галант Дж., Фам П. **Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009—2010.**— М., 2010.

Белова А. Н., Прокопенко С. В. **Нейрореабилитация.**— М., 2010.

Блок Б. **УЗИ внутренних органов.**— М., 2011.

Бойко Н. **Разбудить «внутреннего врача»: Стресс и адаптация.**— М., 2011.

Болонди Л., Чэн А.-Л., Ди Бишелье А. М. **Печеночно-клеточный рак: Справочник.**— М., 2010.



Н. Ф. СОРОКА, Э. А. КУЧИНСКАЯ, О. А. ГОНЧАР

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Белорусский государственный медицинский университет

*В статье, рассчитанной на практических врачей, приведены основные методы иммунологической диагностики ревматических заболеваний: метод непрямой иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ и иммуноблот. Обсуждается частота встречаемости и диагностическая значимость основных антинуклеарных и антицитоплазматических аутоантител. Описана ассоциация различных аутоантител с системными заболеваниями соединительной ткани. Приведены группы (профили) наиболее специфичных аутоантител для отдельных заболеваний. Представлена схема диагностики аутоиммунных заболеваний с использованием антинуклеарных антител.*

**Ключевые слова:** антинуклеарные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, метод непрямой иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, иммуноблот, ревматические заболевания.

В последние десятилетия значительно возросла распространенность аутоиммунных заболеваний, которых насчитывается свыше 100 нозологических форм. Наиболее ярким примером этой патологии являются системные заболевания соединительной ткани. Ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системный склероз, дерматомиозит/полимиозит (ДМ/ПИ), синдром Шегрена, системные васкулиты, антифосфолипидный синдром и ряд других заболеваний в настоящее время не являются редкостью, встречаются достаточно часто, но в каждом случае представляют диагностическую проблему. Прогноз при многих ревматических заболеваниях, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани, во многом зависит от возможности ранней диагностики, что позволяет проводить активную, подчас и агрессивную терапию в дебюте болезней.

Лабораторные тесты, применяемые в ревматологии, являются не только важным инструментом диагностики, но и позволяют судить о характере иммунопатологических нарушений, активности болезни, тяжести течения, прогнозе заболевания и эффективности лечения [1—3].

Центральное место в лабораторной диагностике ревматических заболеваний занимают серологические тесты, связанные с обнаружением аутоантител. Основными диагностическими лабораторными маркерами ревматических заболеваний являются антинуклеарные антитела (АНА), антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), или в англоязычной транскрипции — *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA), ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), в англоязычной транскрипции — *anti-cyclic citrullinated peptide* (anti-CCP) [4].

### Антинуклеарные антитела

АНА представляют собой наиболее сложную гетерогенную группу аутоантител к различным компонентам ядра и цитоплазмы клетки и выявляются при многих ревматических заболеваниях (табл. 1).

В табл. 2 показано, к каким антигенам-мишеням клетки синтезируются аутоантитела. Это могут быть полинуклеотиды (ДНК, гистоны, нуклеосомы) — полимерные органические соединения, образованные остатками мононуклеотидов. Нуклеиновые кислоты также относятся к природным полинуклеотидам. Аутоантитела могут быть образованы против рибонуклеопротеинов (nRNP, Sm, SS-A/SS-B, Ro-52, Ku) — смеси рибонуклеиновой кислоты и протеина, ферментов (ДНК-топоизомераза или Scl-70, РНК-полимераза 1), ацилсинтетазы (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ), а также белков нуклеолей, элементов сплайсосомы — структуры, состоящей из молекул РНК и белков и осуществляющей удаление некодирующих последовательностей (интронов) из предшественников мРНК [5]. Это циклин 1 (PCNA), представляющий одну из регуляторных субъединиц протеинкиназных комплексов, фибриллярин, рибосомальный белок Р, белки центромер, лизосомы, комплекс Гольджи.

При подозрении на аутоиммунное заболевание врач-клиницист сталкивается с необходимостью выбора того или иного иммунологического исследования для определения аутоантител. Осознанный выбор подразумевает, что их наличие четко связано с определенным заболеванием. Этим ограничивается количество определяемых аутоантител в соответствии с поставленной задачей, происходит экономия средств учреждения здравоохранения либо личных средств пациента.

Ниже приводится перечень наиболее часто определяемых аутоантител, встречающихся при различных ревматических заболеваниях. Возможность определения всех перечисленных антител в настоящее время имеется и в Республике Беларусь, этот метод диагностики широко используется ревматологами в клинической практике.

Таблица 1

#### Частота встречаемости АНА при аутоиммунных заболеваниях

Аутоиммунное заболевание	Частота обнаружения АНА, %
Системная красная волчанка:	
активная	95—100
неактивная	80—100
Лекарственно-индуцированная волчанка	100
Смешанное заболевание соединительной ткани	100
Синдром Шегрена	70—80
Прогрессирующий системный склероз	85—95
Полимиозит и дерматомиозит	30—50
Ревматоидный артрит	30—40
Другие ревматические заболевания	20—50

## Ассоциация различных аутоантител с системными заболеваниями соединительной ткани

Антиген	Заболевание	Встречаемость антител, %
Нативная двуспиральная ДНК	СКВ	60—90
Одноцепочечная ДНК	СКВ	70—95
	Лекарственно-индуцированная волчанка	60
	Смешанное заболевание соединительной ткани	20—50
	Полимиозит/дерматомиозит	40—50
	Системный склероз, синдром Шегрена, РА	8—14
РНК	СКВ	50
	Системный склероз, синдром Шегрена	65
Гистоны	Лекарственно-индуцированная волчанка	95
	СКВ	95
	РА	15—50
Нуклеосомы	СКВ	60—90
Рибосомальный Р-протеин	СКВ	5—20
U1-nRNP	Смешанное заболевание соединительной ткани	95—100
	СКВ	15—40
	РА	3
Sm	СКВ	5—40
SS-A(Ro)	Синдром Шегрена	40—95
	СКВ	20—60
	Неонатальный люпус-синдром	100
SS-B(La)	Синдром Шегрена	40—95
	СКВ	10—20
Фибриллярин	Системный склероз, диффузная форма	5—10
РНК-полимераза 1	Системный склероз, диффузная форма	4
PM-Scl	ПМ/ДМ, системный склероз (перекрестный синдром)	50—70
Центромеры	Системный склероз, лимитированная форма	80—95
Scl-70	Системный склероз, диффузная форма	25—75
Циклин 1 (PCNA)	СКВ	3
Jo-1	ПМ/ДМ	25—35
PL-7, PL-12	ПМ/ДМ	3—4
Ku	СКВ	10
	ПМ/ДМ, системный склероз	30—55
Mi-1, Mi-2	ДМ	5—10

**Антитела к негистоновым белкам (антитела к Sm-soluble macroglobulin, к Sm-антигену)** никогда не встречаются у здоровых лиц, их обнаруживают почти у 40% больных СКВ и их наличие высокоспецифично для данного заболевания [6]. В сочетании с антителами к двуспиральной ДНК они считаются патогномичным признаком СКВ. Sm-антиген назван по фамилии пациента (Smith), у которого впервые был обнаружен.

**Антитела к ядерным нуклеопротеинам (ribonucleoprotein — RNP)** обнаруживают при СКВ [7], ревматоидном артрите, системном склерозе. Они являются диагностическим критерием смешанного соединительнотканного заболевания при отсутствии других антинуклеарных антител.

**Антитела к U1-ядерному нуклеопротеину (U1-nRNP)** характерны для смешанного заболевания соединительной ткани (синдром Шарпа) и обнаруживаются в 95—100% [8]. Кроме того, эти антитела определяют у 30—40% пациентов с СКВ, причем обычно в комбинации с антителами к Sm.

**Антитела к нативной 2-нитчатой ДНК (double stranded DNA antibodies — dsDNA)** обнаруживают при СКВ более чем в 90% случаев [9, 10]. Кроме того, их определяют при синдроме Шегрена, системном склерозе и смешанном заболевании соединительной ткани, однако значительно реже и в более низ-

ких концентрациях. Для выявления этих антител используют методы непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА).

**Антитела к денатурированной ДНК (single stranded DNA — ssDNA)** выявляют в 70—95% случаев при СКВ, однако этот показатель менее специфичен, чем антитела к dsDNA. Их обнаруживают в ряде случаев при системном склерозе, ревматоидном артрите, дерматомиозите, хроническом активном гепатите, онкологических заболеваниях, при определенной медикаментозной терапии.

Аутоантитела, реагирующие с цитоплазматическими рибосомами (**антитела к рибосомальному Р-протеину**), весьма специфичны для СКВ. Их обнаруживают в среднем у 12% пациентов с СКВ и у 90% — с волчаночными психозами. Титры антител во время психоза или накануне активной фазы психоза могут увеличиваться более чем в 5 раз. Определение антител к рибосомальному Р-протеину, по-видимому, наиболее важно при проведении дифференциальной диагностики между психозами, вызванными основным заболеванием, и индуцированными кортикостероидными гормонами. При других аутоиммунных заболеваниях антитела к рибосомальным белкам Р не определяются.

**Антитела к негистоновому белку Scl-70 (scleroderma antibody)** не встречаются у здоровых

лиц, но обнаружены, по разным данным, у 34% (разброс от 25 до 75%) больных с прогрессирующим системным склерозом [11]. Данный маркер служит плохим прогностическим признаком для течения заболевания. В 2% случаев эти антитела выявляются при других аутоиммунных патологиях. При очаговой склеродермии антитела к Scl-70 не встречаются.

**Аутоантитела к PM-Scl** обнаруживают у 50—70% пациентов при сочетании симптомов полимиозита, дерматомиозита и системного склероза (перекрестные синдромы). Хотя распространенность этих антител при «чистом» системном склерозе или «чистом» дерматомиозите сравнительно небольшая.

**Антитела к центромерам** связаны с ограниченной формой системного склероза (CREST-синдром: кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиоэктазии), их обнаруживают у 80—95% пациентов. Антитела к центромерам могут встречаться и у больных с СКВ [12]. В качестве центромеров могут выступать 4 белка: А, В, С и D. Наиболее часто определяют антитела к центромерному белку В.

**SS-A/Ro-антитела** встречают в 1% «нормальных» сывороток крови, в 60% сывороток крови больных синдромом Шегрена и в 27—30% при СКВ [12], при первичном билиарном циррозе (20%), а также у женщин, имеющих детей с врожденной атриовентрикулярной блокадой сердца [13].

**SS-B/La-антитела** обнаружены у больных с первичным синдромом Шегрена (40—95%) и встречаются исключительно у женщин (29:1) [14]. SS-B/La-антитела находят также у 10—20% пациентов с СКВ.

Необычное написание антител SS-A/Ro и SS-B/La происходит от обозначения соответствующих антигенов при синдроме Шегрена (Sjogren Syndrom A and B antigens). Аббревиатуры Ro и La обозначают сокращенные фамилии пациентов, у которых данные антитела были выявлены впервые (Robair и Lapiere). При синдроме Шегрена в основном встречается комбинация антител к SS-A и SS-B.

**Антитела к нуклеосомам** обнаруживают при СКВ. Их специфичность достигает 100%. Важно и то, что в сыворотке крови антитела к нуклеосомам появляются на самых ранних стадиях заболевания, а при других аутоиммунных заболеваниях не определяются.

**Антитела к PCNA (ядерному антигену пролиферирующих клеток, Proliferating Cell Nuclear Antigen)** специфичны для СКВ, но встречаются нечасто.

**Антитела к Jo-1 (гистидил-тРНК-синтетаза, histidyl-tRNA synthetase)** определяют в сыворотках крови у 25—35% больных полимиозитом и дерматомиозитом [15]. Их появление часто связано с развитием интерстициального легочного фиброза. Эти антитела не встречаются при других системных заболеваниях соединительной ткани.

**Антитела к гистонам** определяются в 95% случаев лекарственной волчанки, индуцированной

прокаиномидом, гидралазином и некоторыми другими лекарственными средствами [16, 17]. Антитела к гистонам находят у 30—70% пациентов с СКВ, у 15—50% больных ревматоидным артритом.

Кроме того, для диагностики системных аутоиммунных заболеваний определяют маркеры, которые встречаются и при органоспецифической аутоиммунной патологии.

**Антимитохондриальные антитела (АМА-M2)**, в том числе к пируватдегидрогеназе, отсутствуют у здоровых лиц. Их обнаружение считается диагностическим признаком первичного билиарного цирроза (в титре более 1:40). Антимитохондриальные антитела, обнаруживаемые при первичном билиарном циррозе, направлены на E2-компонент пируватдегидрогеназного комплекса и встречаются в 90% случаев [18]. Этот комплекс располагается на внутренней митохондриальной мембране и носит название M2. Их специфичность позволяет уменьшить необходимость выполнения биопсии печени для верификации диагноза. Другие антимитохондриальные антитела, не реагирующие на M2 и взаимодействующие с кардиолипинами (M1-антитела), обнаружены при большом количестве других патологий.

**Антитела IgG/IgM к отрицательно заряженным фосфолипидам (кардиолипину)** встречаются в сыворотке крови здоровых лиц. В повышенном титре их определяют при СКВ (более 20%), ревматоидном артрите (40—50%), при ВИЧ-инфекции, цитомегаловирусной инфекции, инфекции вирусом *Rubella* и мононуклеозе. При СКВ наличие антител к кардиолипину может указывать на риск развития тромбозов, однако их выявление не всегда является признаком данного заболевания, так как встречаются они и у 10—22% здоровых беременных, и в высоких титрах у 11—50% женщин с повторными выкидышами [19].

**Антитела к гладкой мускулатуре сосудов** встречаются у 14% здоровых людей в титре 1:20. Их обнаруживают в более высоком титре при вирусном гепатите С (в 65% случаев), при ряде опухолей, а также у лиц, имевших контакт с некоторыми химическими веществами. Высокие титры антител к гладкой мускулатуре сосудов выявляют при хроническом аутоиммунном гепатите (63%), но не при аутоиммунном поражении печени у больных с СКВ.

**Ревматоидный фактор (IgA-, IgM-, IgG-антитела к IgG)** бывает положительным у 4—20% здоровых лиц, при острых воспалительных заболеваниях, вирусных инфекциях, туберкулезе, инфекционном эндокардите, заболеваниях печени (вирусные гепатиты), щитовидной железы, саркоидозе, макроглобулинемии, при СКВ, синдроме Шегрена, системном склерозе.

При РА титр более 1:80 считается диагностическим. Для обнаружения ревматоидного фактора используют латекс-агглютинацию, нефелометрию и иммуноферментные тест-системы. Его выявляют у 75—80% больных РА. У пациентов с ранним артритом ревма-

тоидный фактор обнаруживают лишь у каждого четвертого.

**Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП или в англоязычной литературе — anti-CCP, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies)** были предложены несколько лет назад как критерии для ранней диагностики РА (длительностью заболевания не более 6 мес) [20]. Анти-ЦЦП обладают строгой специфичностью к РА, хотя на начальных этапах исследований они показали относительно низкую чувствительность. Правда, чувствительность анти-ЦЦП по мере увеличения длительности заболевания возрастает: у пациентов с РА длительностью менее 6 мес, менее 12 мес и более 24 мес их средняя чувствительность составляет 48%, 51% и 78% соответственно [21].

Особенно важно, что у пациентов с отсутствием ревматоидного фактора количество позитивных тестов анти-ЦЦП достигает 38,4%, что реально повышает наши возможности в диагностике РА [22].

**Антитела к скелетной мускулатуре** могут определяться у здоровых лиц в низком титре. Пациенты с дерматомиозитом и другими заболеваниями соединительной ткани имеют титр выше 1:60.

**Антитела к тиреоглобулину** выявляют у большинства больных с аутоиммунным тиреоидитом, при первичном гипертиреозидизме (болезнь Грейвса), в ряде случаев РА, при раке щитовидной железы, у 24% женщин с силиконовым протезом молочных желез.

**Антитела к тиреопероксидазе** выявляют во всех случаях аутоиммунного тиреоидита. Кроме того, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину обнаруживают при саркоидозе.

**IgA-антитела к ретикулину** не встречаются у здоровых лиц. Их можно обнаружить у 60% больных целиакией, а также в ряде случаев болезни Крона и синдрома Шегрена.

Основными методами лабораторной диагностики АНА являются метод НИФ, ИФА и иммуноблот.

**Метод НИФ** — основной скрининговый метод для первичного обследования пациента с подозрением на аутоиммунный процесс. НИФ используют для выявления АНА, которые в свою очередь необходимы для диагностики системных ревматических заболеваний. Суть метода заключается в следующем. Сыворотка крови больного инкубируется с клетками или тканями-мишенями, выступающими в качестве антигена, на предметном стекле. После этого комплексы аутоантител с мишенями выявляются с помощью человеческих антисывороток с флюоресцеином. Комплексы «антиген—антитело» видны в виде светящихся структур во флюоресцентном микроскопе. Результат теста качественный: «+» — АНА присутствуют у данного пациента, «-» — АНА не выявлены.

Неоспоримым достоинством метода является то, что сыворотку крови пациента можно тестировать на наличие сразу более чем 100 различных антител. От-

рицательный результат такого теста в 95% случаев позволяет исключить СКВ, лекарственную волчанку, синдром Шегрена, смешанное заболевание соединительной ткани, системный склероз, дерматомиозит/полимиозит. Применение НИФ позволяет выявлять антитела к антигенам, еще не выделенным в чистом виде, а значит не применяющимся в исследованиях методами ИФА и иммуноблота.

Результат НИФ оценивают с помощью люминесцентного микроскопа. Лучшим субстратом для выявления АНА признана клеточная линия HEp-2 (HEp-20-10) [23]. Эти раковые клетки человека, полученные путем культивирования, обладают гигантским ядром и имеют высокую скорость деления. В настоящее время они являются стандартным материалом для скрининга на антитела к ENA (экстрагируемый ядерный антиген), к тому же они позволяют определять и другие важные антитела к компонентам цитоплазмы (к рибосомам, актину и др.). По характеру свечения клеток можно заподозрить то или иное аутоиммунное заболевание. Крупное, богатое эухроматином ядро и цитоплазма этих клеток позволяют получить яркое свечение даже при значительных разведениях сыворотки крови, а также точно определить тип свечения. В случае положительного результата уже на этом этапе диагностики в некоторых случаях можно точно сказать, какие аутоантитела присутствуют у пациента (например, антицентромерные, анти-PM-Scl, к фибриллярину, анти-Ku и др.) или хотя бы определить, к какой группе они относятся (к полинуклеотидам, рибонуклеопротеинам, к компонентам цитоплазмы и т. д.). Если сделано несколько серийных разведений сыворотки крови пациента, то можно определить титр аутоантител (1:32, 1:100, 1:1000 и т. д.).

Преимуществом метода НИФ является возможность выявления аутоиммунных антител к разнообразным антигенам, имеющимся в клетке (более 100). На нашем рынке для выполнения метода НИФ имеются высококачественные наборы фирмы «EUROIMMUN» (Германия).

Для подтверждения и дифференциации аутоантител используют методы **ИФА** и иммуноблота. Эти тесты позволяют определить наличие аутоантител к конкретным, выделенным из клетки или рекомбинантным, антигенам. Например, существуют коммерческие иммуноферментные наборы для определения аутоантител к нативной ДНК, SS-A-, SS-B-, Sm-антигенам и т. д. ИФА позволяет определить не только наличие аутоантител, но и их количество. Поэтому его можно использовать как для первичной диагностики, так и для мониторинга лечения, так как известно, что уровень некоторых аутоантител коррелирует с активностью заболевания (например, нативная ДНК при СКВ). Преимуществом ИФА является также его высокая чувствительность и специфичность. Правда, для эффективной реализации данного метода в лаборатории необходимо иметь в наличии большой ассортимент наборов ко всему спектру антигенов.

Таблица 3

**Наиболее специфичные аутоантитела при ревматических заболеваниях**

Заболевание	Аутоантитела
СКВ	dsDNA, нуклеосомы, nRNP, Sm, PCNA, рибосомальный Р-протеин
Синдром Шегрена	SS-A, SS-B
Системный склероз	Белки центромер, Scl-70, фибриллярин, РНК-полимераза 1, PM/Scl
Полимйозит/дерматомиозит	Jo-1, Ku, PM/Scl, PL-7, PL-12, Mi-2
РА	Ревматоидный фактор, ССР, ssDNA, гистоны

В последнее время **иммуноблоттинг** получил широкое распространение. Иммуноблоттинг (иммуноблот) — высокоспецифичный и высокочувствительный референтный метод, подтверждающий диагноз для пациентов с положительными или неопределенными результатами анализов, полученных в том числе при ИФА. В этом случае на нитроцеллюлозную мембрану (стрип) наносят антигены (от 3 до 15). Например, с помощью стрипа АНА профиль 3 («EUROIMMUN», Германия) одновременно можно определить 15 различных аутоантител, встречающихся при СКВ, синдроме Шегрена, системном склерозе, полимйозите/дерматомиозите и других ревматических заболеваниях (рис. 1). Это аутоантитела к антигенам nRNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Ro 52, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, центромерный протеин B, PCNA, dsDNA, нуклеосомы, гистоны, рибосомальный Р-протеин, AMA-M2.

Существуют также профили для диагностики миозитов, аутоиммунных заболеваний печени, АНЦА-ассоциированных васкулитов. Сыворотка крови больного инкубируется с данной полоской и одновременно можно определить все аутоантитела, имеющиеся у пациента, естественно из тех, что есть на данном стрипе. Однако следует отметить, что выделенные антигены, используемые в методах ИФА и иммуноблота, утрачивают большое количество конформационных и межмолекулярных детерминант. Поэтому вышеуказанные методы не могут полностью заменить метод НИФ. Иммуноблот — лишь качественный метод, однако его уникальность заключается в высокой информативности и достоверности получаемых результатов.

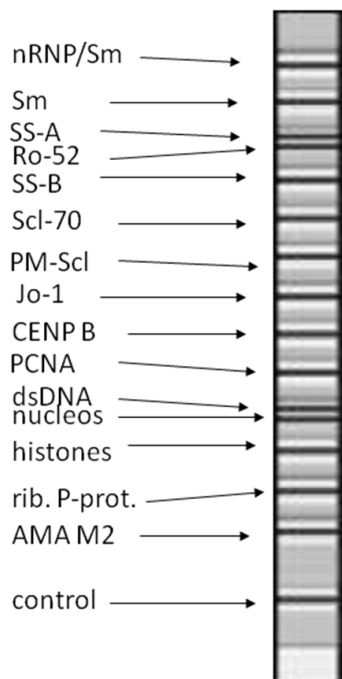


Рис. 1. Метод иммуноблоттинга: распределение отдельных аутоантител на стрипе АНА профиль 3

Известно, что аутоантитела не являются строго специфичными для какого-либо одного заболевания и ни одно из них не выявляется у 100% больных. При ревматических заболеваниях АНА встречаются в различных комбинациях. В табл. 3 приведены группы наиболее специфичных аутоантител при некоторых заболеваниях.

Таким образом, стратегию диагностики с использованием АНА можно представить в виде следующей схемы (рис. 2).

**Антинейтрофильные цитоплазматические антитела**

Если на предметное стекло нанесены нейтрофилы, фиксированные этанолом, то метод НИФ можно использовать для выявления антинейтрофильных аутоантител (ANCA). При наличии клинических симптомов серологическое определение ANCA является важным компонентом для диагностики системных васкулитов. ANCA — это гетерогенная популяция аутоантител, которые реагируют с ферментами цитоплазмы нейтрофилов. Различают два основных типа ANCA: цитоплазматические ANCA (cANCA), реагирующие с протеиназой 3, и перинуклеарные ANCA (pANCA), специфичные в отношении миелопероксидазы. Встречаются также так называемые нетипичные ANCA, специфичные к другим антигенам нейтрофилов, таким как лактоферрин, эластаза, катепсин G, лизоцим,  $\beta$ -глюкуронидаза, ВР1 и др. [24, 25].

Обнаружение ANCA ассоциируется в основном с системными васкулитами, включая гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит, синдром Чарга—Стросс, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, синдром Гудпасчера (табл.4).

В редких случаях ANCA могут быть обнаружены при различных инфекционных заболеваниях, включая гнойные заболевания легких, инфекционный эндокардит. Нетипичные pANCA встречаются при воспалительных заболеваниях кишечника, первичном склерозирующем холангите, аутоиммунных заболеваниях печени, СКВ, РА и др.

Современные диагностические критерии гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита,

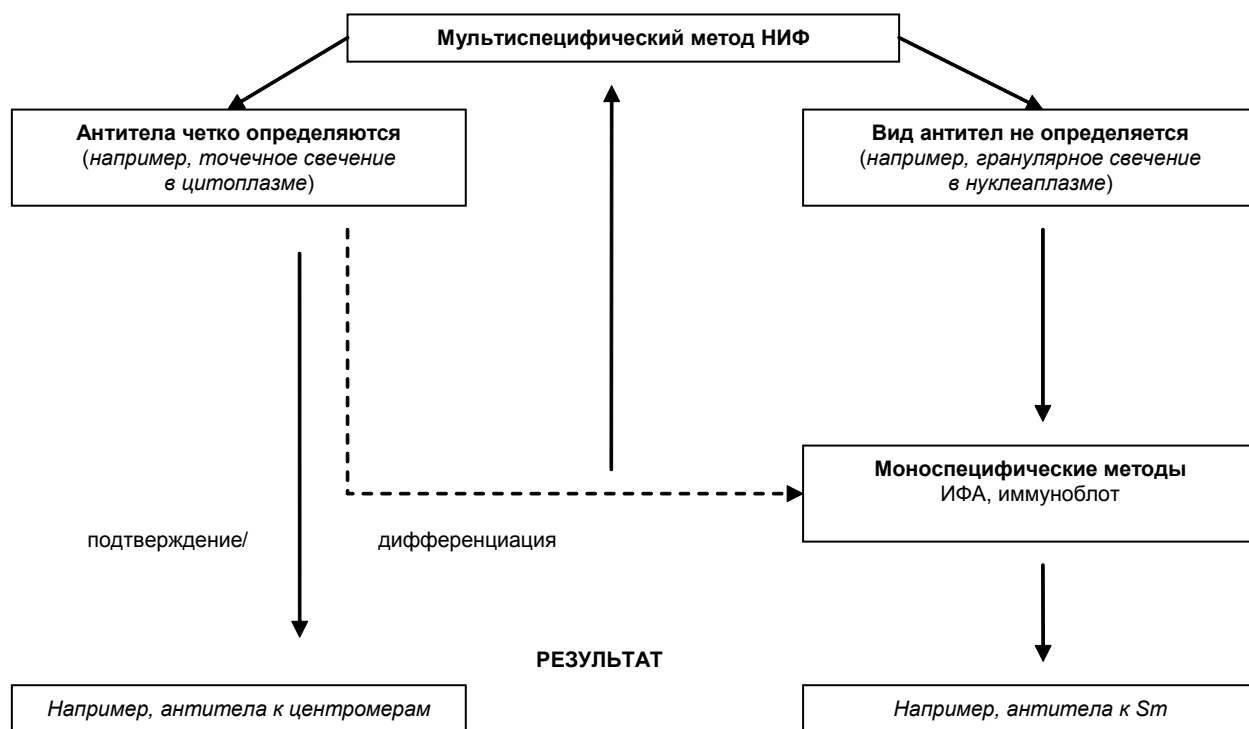


Рис. 2. Схема диагностики аутоиммунных заболеваний с использованием АНА

Таблица 4

**ANCA-ассоциированные заболевания**

Тип ANCA	Заболевание	Встречаемость антител, %
cANCA (протеиназа 3)	Гранулематоз Вегенера	80—90
	Микроскопический полиангиит	10—15
	Синдром Чарга—Стросс	10—20
pANCA (миелопероксидаза)	Микроскопический полиангиит	42—70
	Синдром Чарга—Стросс	18—60
Нетипичные pANCA	Язвенный колит	65
	Болезнь Крона	7
	СКВ	9—25
	РА	3—25

синдрома Чарга—Стросс и синдрома Гудпасчера основываются главным образом на клинических и гистологических данных. Однако исследование ANCA помогает подтвердить или исключить диагноз васкулита мелких сосудов, а также проконтролировать активность воспалительного процесса. В случае других заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунные заболевания печени, СКВ, определение ANCA рекомендуется для дифференциального диагноза и в качестве дополнительной информации [26—29].

Для выявления ANCA также применяют методы НИФ, ИФА и иммуноблоттинга. International Consensus Statement рекомендует использовать для ANCA-скри-

нинга метод НИФ, а для подтверждения диагноза методы ИФА (наборы «Анти-PR3 IgG» и «Анти-MPO IgG») или иммуноблота (иммуноблот «Анти-PR3», «Анти-MPO» и «Анти-GBM IgG»). Данные наборы показали очень высокую специфичность для диагностики васкулитов мелких сосудов. Чувствительность такого подхода для вновь диагностированных случаев гранулематоза Вегенера и микроскопического полиангиита составляет 73% и 67% соответственно.

Следует отметить, что определение pANCA вместе с антителами к ацинарным клеткам поджелудочной железы и антителами против бокаловидных клеток кишечника играет важную роль в серологической диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).

Таким образом, в настоящее время врач имеет возможность при наличии клинических проявлений подкрепить свои предположения относительно того или иного диагноза исследованием необходимого спектра антинуклеарных или антинейтрофильных антител. Выявление специфических антител — важный иммунологический критерий системных заболеваний соединительной ткани [30—32]. Диагноз, установленный на ранних стадиях заболевания, в период общих неспецифических клинических проявлений является залогом успешной терапии и хорошего прогноза.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Hartung K., Seelig H. P. // *Z. Rheumatol.*— 2006.— Bd 65.— S. 709—724.
2. Lyons R., Narain S., Nichols C., et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 2005.— Vol. 1050.— P. 217—228.

3. Meroni P. L., Schur P. H. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2010.— Vol. 69.— P. 1420—1422.
4. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines // *Arthrit. Rheum.*— 2002.— Vol. 47.— P. 429—433.
5. Goulvestre C. // *Presse Med.*— 2006.— T. 35.— P. 287—295.
6. Alba P., Bento L., Cuadrado M. J., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2003.— Vol. 62.— P. 556—560.
7. Olhoffer I. H., Peng S. L., Craft J. // *J. Rheumatol.*— 1997.— Vol. 24.— P. 297—302.
8. Ghirardello A., Doria A., Vesco P., et al. // *Rheumatol. Intl.*— 1996.— Vol. 16.— P. 145—150.
9. Forger F., Matthias T., Oppermann M., et al. // *Lupus.*— 2004.— Vol. 13.— P. 36—44.
10. van den Berg L., Nossent H., Rekvig O. // *Clin. Rheumatol.*— 2006.— Vol. 25.— P. 347—352.
11. Spencergreen G., Alter D., Welch H. G. // *Am. J. Med.*— 1997.— Vol. 103.— P. 242—248.
12. Respaldiza N., Wichmann I., Ocana C., et al. // *Scand. J. Rheumatol.*— 2006.— Vol. 35.— P. 290—294.
13. Fritsch C., Hoebeke J., Dali H., et al. // *Arthrit. Res. Ther.*— 2005.— Vol. 8.— R4.
14. Benchetrit E. // *Israel J. Med. Sci.*— 1997.— Vol. 33.— P. 251—253.
15. Venables P. J. W. // *Clin. Experim. Immunol.*— 1997.— Vol. 109.— P. 403—405.
16. Monestier M. // *Methods— A Companion to Methods in Enzymology.*— 1997.— Vol. 11.— P. 36—43.
17. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Capsoni F., et al. // *Autoimmunity.*— 2005.— Vol. 38.— P. 507—518.
18. Nishio A., Vandewater J., Leung P. S. C., et al. // *Hepatology.*— 1997.— Vol. 25.— P. 1085—1089.
19. Branch D. W., Silver R., Pierangeli S., et al. // *Obstetr. Gynecol.*— 1997.— Vol. 89.— P. 549—555.
20. Visser H., le Cessie S., Vos K., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2002.— Vol. 46.— P. 357—365.
21. Avouac J., Gossec L., Dougados M. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2006.— Vol. 65.— P. 845—851.
22. Riedemann J. P., Munoz S., Kavanaugh A. // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2005.— Vol. 23.— P. S69—76.
23. Henrique A. M., Sato E. I., Barbosa S. H., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2011.— Vol. 63, № 1.— P. 191.
24. Wiik A. // *Rheumatology (Oxford).*— 2002.— Vol. 41, № 5.— P. 481—483.
25. Yoshida M. // *Intern. Med.*— 2002.— Vol. 41, № 1.— P. 47—49.
26. Kamesh L., Harper L., Savage C. O. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2002.— Vol. 13, № 7.— P. 1953—1960.
27. Stasi R. // *Drugs Today (Barc).*— 2010.— Vol. 46, № 12.— P. 919—928.
28. Tadema H., Heeringa P., Kallenberg C. G. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23, № 4.— P. 366—371.
29. Jennette J. C., Falk R. J., Gasim A. H. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*— 2011.— Vol. 20, № 3.— P. 263—270.
30. Reveille J. D., Solomon D. H.; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines // *Arthrit. Rheum.*— 2003.— Vol. 49, № 3.— P. 399—412.
31. Klareskog L., Gregersen P. K., Huizinga T. W. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2010.— Vol. 69, № 12.— P. 2062—2066.
32. Smith P. P., Gordon C. // *Autoimmun. Rev.*— 2010.— Vol. 10, № 1.— P. 43—45.

Поступила 07.04.11.

#### CURRENT POSSIBILITIES OF RHEUMATIC DISEASES IMMUNOLOGICAL DIAGNOSIS

N. F. Soroka, E. A. Kutchinskaya, O. A. Gonchar

The publication intended for practitioners presents the main immunological methods of rheumatic diseases diagnosis: method of indirect immunofluorescence, immune ferment assay and immune blotting. The occurrence rate and the diagnostic significance of the main anti-nuclear and anti-cytoplasm autoantibodies are being discussed. Various autoantibodies association with connective tissue systemic diseases is described. The groups (profiles) of the most specific for certain diseases autoantibodies are shown. A scheme for autoimmune diseases diagnosis applying anti-nuclear autoantibodies is presented.

**Key words:** anti-nuclear autoantibodies, anti-neutrophilic cytoplasm autoantibodies, method of indirect immunofluorescence, immune ferment assay, immune blotting, rheumatic diseases.

#### Адрес для корреспонденции:

Сорока Николай Федорович.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-57-93.

Л. Е. РАДЕЦКАЯ

## ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Витебский государственный медицинский университет

С целью оптимизации медицинского сопровождения беременности было проведено анкетирование 117 рожениц на предмет изучения частоты и особенностей назначения витаминов и минералов беременным. Выявлено, что женщины во время беременности потребляют значительное количество витаминно-минеральных комплексов. Предпочтение отдается препаратам, содержащим большое количество витаминов и минералов в одной таблетке. В статье приведены данные литературы, свидетельствующие о пользе приема витаминов, возможном негативном воздействии витаминов и минералов на организм беременной и плода, конкурентном взаимодействии минералов и витаминов. Представлены международные и национальные рекоменда-

ции по рациональному применению витаминов во время беременности.

**Ключевые слова:** беременность, витамины, микронутриенты, витаминно-минеральные комплексы, конкурентное взаимодействие.

В последние годы в нашей практике участились случаи ферментопатий у беременных женщин, проявляющихся увеличением в 3—7 раз уровней аламин- и аспаратаминотрансфераз. Отсутствие у ряда пациенток симптомов позднего гестоза, маркеров инфекционного гепатита послужило основанием для поиска других механизмов развития цитолитического синдрома. Известно, что риск возникновения токсических поражений печени наиболее высок во время беременности [1, 2]. По сути дела любое вещество, подвергающееся метаболизму в печени, в том числе витаминные комплексы, может оказывать негативное воздействие на гепатоциты, вплоть до их лизиса. То есть, практически любой фармакологический препарат, применяемый во время беременности с лечебной либо профилактической целью, может вызвать

повышение уровня печеночных энзимов [1]. Применение во время беременности с лечебной либо с профилактической целью некоторых лекарственных препаратов (в том числе витаминных), особенно их сочетание, может оказывать гепатотоксическое действие [10]. Это наблюдение и послужило основанием для изучения частоты и особенностей назначения витаминов и минералов женщинам с целью оптимизации медицинского сопровождения беременности в современных условиях.

В акушерском стационаре больницы скорой медицинской помощи Витебска в первом полугодии 2009 г. было проведено добровольное анонимное анкетирование 117 родильниц. В исследовании принимали участие студенты V—VI курсов лечебного факультета Витебского государственного медицинского университета — представители научного студенческого кружка на кафедре акушерства и гинекологии.

Полученные при анкетировании данные подтвердили тот факт, что женщины во время беременности потребляют большое количество лекарственных средств, в первую очередь витаминно-минеральных комплексов (ВМК) (таблица).

В целом ВМК употребляли 108 (92,3%) беременных. Сложные, содержащие более 15 компонентов в одной таблетке, препараты принимали 71,0% беременных. Наибольшей популярностью пользовался теравит (60,7%), который 32 женщины пили на протяжении 7—8 мес беременности. Только 15,3% беременных использовали витамины с ограниченным числом компонентов, что исключает или минимизирует антагонистическое взаимодействие последних, тем самым обеспечивая безопасность и эффективность каждого компонента. Обращает внимание, что женщины принимали аевит — препарат, противопоказанный при беременности, так как содержит высокие дозы витамина А. Согласно данным литературы, кроме тератогенного эффекта, витамин А, как и препараты железа, способен в определенных условиях оказывать неблагоприятное воздействие на печень и стать причиной лекарственного гепатита, способствовать развитию другой патологии печени [1, 2].

#### Частота применения ВМК беременными женщинами Витебска

ВМК	Беременные, использовавшие препарат	
	абс.	%
Фолиевая кислота	76	65,0
Препараты йода	87	74,3
Аевит	7	6,0
Теравит	71	60,7
Витрум, центрум, матерна, джунгли-пренатал	12	10,3
Дуовит, тривит, ундевит	9	7,7
Гравитус	8	6,8
Кальцемин	54	46,2
Кальций-Д <sub>3</sub> Никомед	24	20,5
Витрум кальций	3	2,6
Витамин Е (α-токоферол)	7	6,0

В то же время фолиевую кислоту, которая является единственным витамином, целесообразность приема которого при физиологической беременности доказана и рекомендована комитетом экспертов ВОЗ и другими источниками доказательных исследований, принимали только 65,0% беременных [3]. Установлено, что именно дефицитом фолиевой кислоты на ранних сроках беременности обусловлено до 90% дефектов развития нервной трубки у плода. Кроме того, дефицит фолиевой кислоты способствует развитию гипергомоцистеинемии, гипотрофии плода и увеличению риска самопроизвольного выкидыша. Фолиевая кислота относится к водорастворимым витаминам, поэтому она не накапливается в организме, ее дефицит должен восполняться ежедневно.

Препараты йода принимали 74,3% беременных. Отдельные пациентки совмещали прием ВМК, содержащих 150 мкг йода (теравит, витрум, джунгли и др.), с приемом йодомарина или калия йодида. Доза йода в этих случаях достигала 350 мкг в день при суточной норме для беременных 150—200 мкг. Известно, что высокие дозы йода или йодидов, как и лекарств, содержащих йод, при беременности могут стать причиной нарушения функции щитовидной железы у плода [4].

Следующими по популярности являлись кальцийсодержащие препараты (69,3%). Длительность их приема у каждой третьей беременной (32,5%) превышала 4 мес, 41,9% женщин начали принимать в первую половину беременности. Известно, что большие дозы кальция могут вызвать диспептические расстройства, нарушение функции печени и другие неблагоприятные эффекты. Согласно доказательным протоколам, назначение препаратов кальция является обоснованным после 23 нед беременности при многоплодии, при перерыве между родами менее 3 лет, женщинам, имевшим в анамнезе переломы костей и проблемы с зубами, а также беременным с риском развития артериальной гипертензии [3].

Таким образом, беременные потребляют значительное количество ВМК, порой на протяжении многих месяцев, что потенциально может приводить к неблагоприятным последствиям как для матери, так и для плода.

Витамины — это группа веществ разнообразной химической природы, которые обеспечивают большинство биохимических процессов, протекающих в клетках, тканях и органах, воздействуя на физические и формообразовательные функции организма, проявляя свою биологическую активность при самых малых дозах. Водорастворимые витамины участвуют в энергетическом обмене, биосинтезе и превращении аминокислот, образовании стероидов, в окислительно-восстановительных процессах. Жирорастворимые витамины обеспечивают процессы фоторецепции и образования эпителиальных тканей, свертывания крови, нормальное развитие эмбриона. Витамины являются жизненно важными веществами, недо-



статок которых в организме приводит к снижению устойчивости к простудным заболеваниям, затрудняет лечение и утяжеляет течение последних, ускоряет старение организма, сокращает продолжительность активной трудоспособной жизни, усиливает токсическое действие на организм алкоголя и курения. Потребление алкоголя и злостное курение в свою очередь отрицательно сказывается на статусе ряда витаминов и минералов. Биосинтез витаминов осуществляется исключительно растительными клетками или тканями; в ряде случаев — микрофлорой кишечника. В организме человека и животных синтез витаминов не происходит, за исключением небольшого количества никотиновой кислоты. Отдельные витамины в организме образуются из так называемых провитаминов, например каротиноидов. Человек получает витамины непосредственно из растительной пищи или с продуктами животного происхождения, куда они попадают из растений [5].

Массовые обследования, регулярно проводимые лабораторией витаминов и минеральных веществ Института питания РАМН, свидетельствуют о широком распространении в Российской Федерации различных форм скрыто протекающей витаминной недостаточности. Наиболее неблагоприятно обстоит дело с витамином С, дефицит которого выявляется у 70—100% населения, включая беременных и кормящих грудью женщин. У 40—80% выявляется недостаточная обеспеченность витаминами группы В и каротином. У 70% российских беременных встречается дефицит фолиевой кислоты [5, 6].

В связи с этим население активно принимает (самостоятельно или по назначению врача) витаминные и минеральные комплексы. Витаминная и минеральная коррекция широко применяется при различных патологических процессах, может быть лечебной (заместительной) и профилактической. В последние годы большое внимание уделялось изучению целесообразности применения витаминов, в том числе при онкологических заболеваниях. Показана безопасность приема достаточно высоких доз витаминов С, В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub> при многих видах рака [5]. Очень важными являются доказательства безопасности лечения комплексами витаминов, включая витамины группы В, С, Е, D, кахексии при раке, отсутствие при этом активации метастазирования, улучшение общего состояния больных [5].

Оказалось, что онкозащитное действие физиологических доз витаминов начинает действовать еще внутриутробно. В исследовании S. Preston-Martin и соавт. установлено, что употребление витаминных комплексов беременными на протяжении двух триместров уменьшало риск возникновения опухолей мозга у их потомства независимо от гистологии опухоли [7]. Процент женщин, принимавших витамины в течение беременности, разнился от 3% — в Израиле и Франции, 21% — в Италии, 33% — в Канаде, 52% — в Испании до 86—92% — в США. Ежедневные до-

зировки принимаемых витаминов были совершенно различны: доза витамина С колебалась от 0 до 600 мг; витамина Е — от 0 до 70 мг; витамина А — от 0 до 30 000 МЕ; фолатов — от 0 до 2000 мкг. Поэтому установить зависимость выявленного эффекта онкопротекции от конкретного витамина не представлялось возможным [7].

С другой стороны, в 2007 г. G. Vjelakovic и соавт. было обнаружено, что антиоксиданты, а именно витамин Е, β-каротин и ретинол, могут приводить к увеличению смертности [8]. В данной работе систематическому обзору и мета-анализу были подвергнуты 68 рандомизированных исследований, в которых приняли участие 232 606 человек. Подтвердилось предположение о негативном действии антиоксидантов, более того, выяснилось, что β-каротин, витамины А и Е повышают риск смерти. В отношении витамина С и селена выводы оказались неоднозначными, требующими проведения дополнительных исследований. Основными причинами смерти были онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. Авторы подчеркивают, что полученные ими данные противоречат общепринятым взглядам о пользе антиоксидантов для здоровья, но дополняют некоторые предыдущие сообщения, напоминая, что антиоксидантные добавки не всегда полезны [8]. В частности в 2006 г. был выполнен мета-анализ рандомизированных клинических исследований, который показал отсутствие защитного эффекта антиоксидантов (витамины Е, С, β-каротин и селен) и витаминов группы В на развитие атеросклероза [9]. Учитывая, что от 10 до 20% взрослого населения (80—160 млн людей) в Северной Америке и Европе принимают данные препараты, такой вывод для фармацевтической промышленности может быть существенно важным.

Возможно, причина повышенной смертности при приеме витаминов А, Е и каротина заключается в том, что оксидативный стресс играет роль не только в патогенезе многих хронических болезней, его возникновение может быть следствием какого-то патологического процесса. Устраняя свободные радикалы из организма, мы вмешиваемся в такие важные защитные механизмы, как апоптоз, фагоцитоз, детоксикация, роль которых в патогенезе ряда заболеваний требует дальнейших исследований. Авторы подчеркивают, что поскольку изучалось только влияние синтетических антиоксидантов, полученные результаты не распространяются на действия фруктов и овощей [8].

Определение уровня витаминов и минералов в организме является достаточно сложной задачей, поэтому ВМК чаще принимают бесконтрольно, без учета лабораторных данных о наличии их дефицита в сыворотке крови и без клинических проявлений гиповитаминоза. В таком случае при длительном приеме ВМК нельзя исключать возможность развития гипервитаминозов, особенно в отношении витаминов, депонирующихся в организме.

Установлено, что передозировка всех витаминов группы В возможна при длительном бесконтрольном использовании комплексов с их высоким содержанием. В частности длительный прием витамина В<sub>6</sub> может вызвать анемию и тромбоцитопению. При отсутствии дефицита биотина назначение ВМК с уровнем биотина более 100 мкг в сутки может сопровождаться токсическим действием. Длительное применение больших доз витамина С может вызвать возбуждение ЦНС, бессонницу, ощущение беспочвенного беспокойства, жар. Возможно угнетение функции поджелудочной железы, нарушение углеводного обмена с глюкозурией, пуринового обмена с камнеобразованием в почках. При длительном применении витамина РР описано развитие жировой дистрофии печени и др. [5].

При беременности необходимо учитывать воздействие витаминов не только на организм женщины, но и плода. Тератогенность ретинола подтверждена в экспериментальных условиях, известны случаи возникновения спонтанных выкидышей, гидроцефалий и аномалий развития сердца у плодов, матери которых принимали в период беременности витамин А в больших дозах [10]. В случае, если женщина репродуктивного возраста получала лечение высокими дозами витамина А (50 000—100 000 МЕ в сутки и выше), то следует повременить с зачатием и беременностью — на протяжении 6—12 мес сохраняется опасность тератогенного эффекта витамина [10]. Передозировка витамина D проявляется задержкой психического развития и стенозом аорты у новорожденных. Избыток никотиновой кислоты оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие. Врожденные аномалии и расстройства желудочно-кишечного тракта — признаки нарушений в результате чрезмерного применения препаратов железа [10, 11].

Следует также помнить о достаточно высокой частоте аллергических и других побочных реакций. На фоне приема ВМК у детей может наблюдаться ухудшение аппетита, дисфункция ЖКТ, нарушение сна, беспокойство, кожный зуд, сыпь. В целом у детей частота побочных реакций на наиболее часто принимаемые ВМК, по данным анкетирования 9 296 родителей в 9 городах России, достигала 14% [12].

В последние годы стало модным к витаминам добавлять различные химические элементы. Не так давно начала активно развиваться наука о микроэлементах — патологических процессах, вызванных дефицитом, избытком или дисбалансом макро- и микроэлементов [13]. Для ряда макро- и микроэлементов установлены референтные значения, для других — сведения об уровне, который следует считать средним нормальным содержанием элементов, разноречивы. Многие исследователи полагают, что среднее нормальное, повышенное или пониженное содержание элементов в организме человека может определяться лишь с учетом биогеохимических, климатогеографических особенностей того или иного региона [5, 14].

По данным российских исследователей, в Российской Федерации очень широко распространен дефицит магния, цинка, йода, селена, кальция и ряда других макро- и микроэлементов. В то же время не следует думать, что баланс микроэлементов всегда отрицательный, дефицитный. Распространенность избытка химических элементов составляет от 1/10 до 1/6 части всех микроэлементозов (в промышленных районах и в некоторых регионах этот показатель выше). У россиян часто встречается избыток не только токсичного свинца, кадмия и алюминия, но и превышающие норму концентрации железа, ванадия, никеля, хрома, молибдена, бора, в некоторых регионах — меди, цинка, фтора, селена, элементов, входящих практически во все ВМК [5]. Это жизненно необходимые микроэлементы, но поступать в организм они должны в ничтожно малых количествах.

Исследование микроэлементного состава, проведенное в нескольких регионах Республики Беларусь, позволяет говорить о достаточной обеспеченности населения обследованных регионов кальцием и магнием при снижении фосфора, калия и (в меньшей степени) стронция. Авторы считают, что представленные результаты не могут быть однозначно экстраполированы на всю территорию республики, а также подчеркивают, что при оценке баланса биоэлементов в организме человека следует учитывать особенности региональных экологических показателей на территории проживания [14].

Еще в 1987 г. было отмечено, что врожденный дефицит цинка, меди, марганца, железа, йода и селена вызывает различные формы иммунологической недостаточности у плода [15]. В то же время избыточное поступление в период беременности этих же микроэлементов также способствует развитию постнатального иммунодефицита [6]. Увеличивается распространенность наследственных микроэлементозов. По оценкам специалистов ВОЗ, заболеваемость наследственным гемохроматозом составляет 3% [15, 16]. Известно, что гемохроматоз, к развитию которого приводит избыточное поступление железа, проявляется циррозом печени, пигментацией кожи, поражением суставов, кардиомиопатией и эндокринными нарушениями, включая сахарный диабет. В литературе описаны также гиперманганозы, последствия избытка меди, хрома и кобальта [15]. По сведениям О. Н. Ткачевой и соавт., весьма популярный в настоящее время кальций при избыточном поступлении в организм демонстрирует нейротоксичность, а именно — способствует ишемическому повреждению нейронов вследствие вазоконстрикции и инициации каскада апоптоза [11]. При нормальном уровне селена в организме никак не показано годами принимать селенсодержащие пищевые добавки и препараты [5]. Тем более что в настоящее время в препаратах, представленных в аптечной сети стран СНГ, используется достаточно токсичная форма шестивалентного селена — натрия селенит. Последний входит в состав

многочисленных ВМК и биологически активных добавок. Более физиологичен прием селен-метионина и селен-цистеина (четырёхвалентный селен) [5]. Природными концентраторами селена являются чеснок, капуста брокколи, водоросль спирулина.

При наличии дефицита хрома проводится длительное лечение с постоянной диетической коррекцией. Если же дефицита хрома у больного нет, длительная «профилактическая» нагрузка организма дополнительным хромом, содержащимся во многих ВМК, чревата активацией мутагенеза. По международным данным и по данным лаборатории фармакологии мутагенеза НИИ фармакологии РАМН, все металлы с переменной валентностью могут выступать как промоторы мутагенеза и канцерогенеза. Кроме хрома к ним принадлежат медь, железо и др. В целом оказывать токсическое действие, провоцировать серьезные заболевания, вызывая дисбаланс макро- и микроэлементов, при избыточном поступлении в организм человека могут железо, медь, селен, ванадий, хром, молибден, никель, бор, марганец, фтор [5].

При назначении ВМК, содержащих макро- и микроэлементы, желательнее учитывать не только исходное содержание химических элементов в организме больного, но и возможное их взаимодействие. Минералы (химически родственные производные) используют общие механизмы транспорта во внутреннюю среду. Очень часто в ВМК входят сразу несколько конкурирующих между собой элементов. Так, поступивший в организм в составе многокомпонентных ВМК, цинк конкурирует с кальцием, является антагонистом железа и меди. Медь конкурирует с железом, селеном, марганцем, кальцием. Железо и молибден вытесняют медь, марганец — магний [5]. Кальций существенно снижает всасывание в ЖКТ железа, конкурирует с марганцем, медью, фтором, цинком и магнием [5, 15]. Фосфаты затрудняют всасывание кальция, магния и меди [5].

Не все электролиты хорошо сочетаются и с витаминами в одной лекарственной форме. Даже незначительное количество ионов железа, кобальта, меди, магния и ряда других элементов оказывает каталитическое воздействие на окислительное разрушение многих витаминов. Чувствительными к металлам являются следующие витамины: ретинол и его эфиры, рибофлавин, пантотеновая кислота и ее соли, пиридоксина гидрохлорид, аскорбиновая и фолиевая кислоты, холе- и эргокальциферол, рутин. Так, железо ( $Fe^{2+}$ ) и медь окисляют витамин Е. Витамин  $B_{12}$  повышает риск развития аллергических реакций на витамин  $B_1$ . Витамин С, особенно в присутствии железа, меди и витамина  $B_1$ , может инактивировать витамин  $B_{12}$ . Недавно выявлено двустороннее антагонистическое взаимодействие между фолиевой кислотой и цинком [5].

Особое внимание — ВМК, компоненты которых относятся к первому поколению элементосодержащих препаратов. Это неорганические соединения типа окси-

си цинка, сульфата меди, окиси магния, сульфата марганца, натрия молибдата, хрома хлорида и т. д. Всасываемость окиси магния ( $MgO$ ), например, не превышает 5%. Доказано, что хром из такой формы, как хрома хлорид, вообще не усваивается [5].

Более прогрессивными формами ВМК являются такие, где антагонистически взаимодействующие химические структуры принимаются в разное время суток, а макро- и микроэлементы содержатся в виде органических солей, комплексов с аминокислотами, например, магния лактат, цинка аспаргинат, селен-метионин. Еще более перспективными считаются фармформы, где металлы входят непосредственно в состав ферментов —  $Mg$ -креатинкиназа,  $Zn$ -карнозин и др. [5]. При установленном дефиците конкретного элемента назначают монопрепараты, например, магния лактат, хлорофилл, калия йодид и др., что решает проблему целевой лечебной коррекции с учетом антагонистического взаимодействия веществ.

Таким образом, в лечебной и профилактической витаминно- и минералотерапии проблема выбора конкретного препарата и его дозирования стоит очень остро. Грамотная коррекция дефицита витаминов и минералов невозможна без систематизации разрозненных знаний (витаминология и микроэлементология).

В настоящее время существенно пересмотрена догматичная точка зрения о том, что во время беременности женщина нуждается в двойной дозе витаминов и микроэлементов. По каждому витамину и минералу этот стандарт свой, более того, он отличается в зависимости от состояния органов и систем у беременной, периода беременности, особенностей питания женщины [11].

Следует отметить, что фолиевая кислота является единственным витамином, целесообразность приема которого при неосложненном течении физиологической беременности доказана и рекомендована всем беременным с целью снижения частоты встречаемости пороков развития нервной трубки у плода [3]. При этом фолиевую кислоту рекомендуется принимать обоим супругам, начиная за 2—4 мес до планируемой беременности, до окончания периода органогенеза, то есть до 12—13 нед беременности в дозе 400 мкг в день. При ряде заболеваний (сахарный диабет, эпилепсия) дозировки и длительность приема увеличиваются. Согласно рекомендациям доказательной медицины добавление в рацион питания искусственных витаминов при беременности необходимо крайне редко. Только при крайне нерациональном питании, а также в регионах, где население голодает, применение витаминов оказалось эффективным [3]. Американская ассоциация диетологов и Институт медицины рекомендуют принимать ВМК всем беременным, которые курят, злоупотребляют алкоголем или наркотиками, страдают анемией или некачественно питаются, являются вегетарианками или вынашивают двойню [17, 18].

В проведенном исследовании ни в одном из анализируемых случаев клинических признаков гиповитаминоза не отмечено, более того, длительный прием витаминов сопровождал, как правило, полноценное питание. По мнению Американской медицинской ассоциации, стандартное назначение поливитаминов и минеральных веществ всем женщинам в период беременности и кормления грудным молоком является типичной, но в целом ненужной практикой [10, 18]. Бесконтрольное и неграмотное применение различных витаминных и ВМК, представленных в настоящее время на фармацевтическом рынке невероятно широким спектром препаратов, угрожает развитием гипервитаминоза, гипермикрозлементоза и дисбаланса в витаминном и элементном обмене. Сроки приема витаминов и микронутриентов определяются индивидуально. В I триместре беременности (период имплантации, органогенеза и плацентации) назначают только фолиевую кислоту и препараты йода. Прием любых других лекарственных средств чреват развитием тератогенного или эмбриотоксического эффекта. Есть сведения, что в последний месяц перед родами имеет место высокая чувствительность плода к экологическому воздействию, в том числе лекарственных препаратов. В связи с этим назначение витаминов в высоких дозах в этот период может приводить к снижению адаптационных процессов при переходе к новым условиям существования новорожденного [11]. При назначении витаминов-кумулянтов — А, Е, D, К, В<sub>12</sub> — ориентиром могут служить рекомендации о целесообразности ограничения курса лечения 30 днями [5].

Таким образом, высокая распространенность нарушений витаминно-минерального статуса у женщин в период беременности диктует необходимость приема витаминов и минералов. Однако существующую практику бесконтрольного неограниченного применения ВМК у беременных нельзя считать целесообразной. К ВМК следует относиться как к лекарственным средствам, способным оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие на организм. Назначение беременным любых лекарственных препаратов, в том числе ВМК, должно быть строго обосновано, длительность приема ограничена разумными пределами. При этом следует учитывать состав и химическую структуру компонентов ВМК. Женщинам в период беременности необходимо назначать только те препараты, эффективность и безопасность которых на современном этапе развития науки не вызывает сомнения, так же как и необходимость их приема. Не допускается одновременное назначение с профилактической целью много- и монокомпонентных препаратов, а также высоких доз ретиноидов. В то же время следует обратить внимание на необходимость более широкого применения фолиевой кислоты во вре-

мя беременности и для прекоцептивной подготовки, причем для обоих супругов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. руководство / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина.— М., 1999.
2. Lee N. M., Brady C. W. // *World J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 15, № 8. — P. 897—906.
3. Villar J., Khan-Neelofur D. // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.*— 2001.— № 4.— Art. No. CD000934.
4. Santis M., Carducci B., Cavaiere A., et al. // *Drug Safety.*— 2001.— Vol. 24, № 12.— P. 889—901.
5. Ребров В. Г., Громова О. А. *Витамины, макро- и микроэлементы.*— М., 2008.
6. Громова О. А., Кудрин А. В. *Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии.*— М., 2001.
7. Preston-Martin S., Pogoda J. M., Mueller B. A., et al. // *Int. J. Cancer.* — 1998.— Vol. 11 (Suppl.).— P. 17—22.
8. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L. L., et al. // *JAMA.*— 2007.— Vol. 297, № 8.— P. 842—857.
9. Bleys J., Miller E.R., 3rd, Pastor-Barriuso R., et al. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2006.— Vol. 84, № 4. — P. 680—681.
10. Астахова А. В., Лепихин В. К. // *Безопасность лекарств и фармнадзор.*— 2009.— № 2.— С. 3—22.
11. Качева О. Н., Громова О. А., Мишина И. Е. и др. *Макро- и микроэлементный статус при беременности. Дефицит магния и его коррекция при артериальной гипертензии у беременных.*— М., 2007.
12. Ключников С. О. // *Педиатрия.*— 2007.— № 5.— С. 58—63.
13. Аецын А. П., Жаворонков А. А., Пиш П. А. и др. *Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология.*— М., 1991.
14. Гресь П. А., Тарасюк И. В., Гресь Н. А. и др. // *Медицина.*— 2010.— № 1.— С. 72—75.
15. Кудрин А. В. // *Международ. мед. журн.*— 1998.— № 11—12.— С. 1000—1006.
16. Кудрин А. В., Громова О. А. *Микроэлементы в иммунологии и онкологии. Программы Института микроэлементов ЮНЕСКО.*— М., 2007.
17. Kaiser L. L., Allen L. // *J. Am. Diet. Assoc.*— 2002.— Vol. 102.— P. 1479—1490.
18. Picciano M. F., McGuire M. // *Am. J. Clin. Nutrition.*— 2009.— Vol. 89, № 2.— P. 663S—667S.

Поступила 29.11.10.

### EXPEDIENCY OF TAKING VITAMINS AND MINERALS CONTAINING COMPLEXES DURING PREGNANCY

L. E. Radetskaya

*For optimizing the pregnancy medical maintenance 117 puerperas were asked questions aiming at determining the frequency and peculiarities of prescribing vitamins and minerals to pregnant women. It was determined that women took rather many vitamins and minerals containing complexes during pregnancy. The preparations containing vitamins and minerals in one tablet were found to be preferred. The article was based on the literature data evidencing about the vitamins intake favor, about a possible negative vitamins and minerals effect on the pregnant woman's body and on the fetus, about a competing interrelations between the vitamins and minerals. The international and national recommendations for rational appliance of vitamins during pregnancy were presented.*  
**Key words:** pregnancy, vitamins, micronutrients, vitamins and minerals containing complexes, competing interrelation.

#### Адрес для корреспонденции:

Радецкая Людмила Евгеньевна.  
 Витебский государственный медицинский университет.  
 210009, г. Витебск, а/я 3.

А. М. ЛУКЬЯНОВ, Ю. В. КОЛОС, В. А. МАЛЮТИН,  
М. В. ЛЕВЧЕНЯ, Л. П. ТИТОВ

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПУЗЫРНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Белорусский государственный медицинский университет,  
Городской клинический кожно-венерологический диспансер  
Минска, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии

*В статье с современных позиций изложены вопросы диагностики пузырных дерматозов (пузырчатка (вульгарная, листовидная, лекарственно-индуцированная, паранеопластическая, IgA-пемфигус), буллезный пемфигOID, герпетиформный дерматоз Дюринга, линейный IgA-дерматоз, герпес беременных, приобретенный буллезный эпидермолиз), многие из которых составляют так называемую ургентную патологию клиники кожных заболеваний.*

**Ключевые слова:** пузырные дерматозы, дифференциальная диагностика.

В повседневной практике дерматолог широко использует проверенные временем рутинные методики обследования пациентов с пузырными проявлениями на коже и слизистых оболочках (осмотр пациента, сбор анамнеза, определение симптома Никольского и его вариаций, анализ мазков-отпечатков содержимого пузырей, дна эрозий по методу Тцанка). Однако во многих случаях это только усложняет диагностику, поскольку ни одна из вышеперечисленных методик не гарантирует правильную постановку диагноза, что в конечном итоге может привести к ошибке, неправильному подбору лечения и провалу терапевтического сопровождения такого пациента. Вместе с тем, в последние десятилетия в мире отработаны и предложены как общие подходы к лабораторному сопровождению таких состояний, так и множество методик, позволяющих в 100% случаев верифицировать диагноз пузырного дерматоза. В связи с особой важностью диагностики подобных состояний (высокий процент летальности в случае неправильной и недостаточной диагностики) в Республике Беларусь существует острая необходимость в разработке новых диагностических подходов, которые учитывали бы мировой опыт в этой области, а также в создании в перспективе собственных тест-систем.

**Группа пузырчаток** включает в себя потенциально летальные аутоиммунные заболевания, характеризующиеся образованием пузырей на слизистых оболочках и/или коже с неуклонно прогрессирующим течением при отсутствии иммуносупрессивного лечения [2, 4, 5]. По данным разных авторов, заболеваемость пузырчаткой составляет 0,1—1,6 случая на 100 000 населения (наиболее высокая — у евреев-ашкенази и выходцев из Средиземноморья). Такая форма пузырчатки как бразильская (*Fogo selvagem*) эндемична для сельских районов Бразилии, Колумбии и Туниса [4, 5, 12, 62]. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Средний возраст заболев-

ших — 40—60 лет, однако описаны случаи возникновения заболевания и у детей [4, 11, 12].

К классическим формам принято относить вульгарную и листовидную пузырчатку [3]. Все пациенты с вульгарной пузырчаткой имеют эрозии, формирующиеся на слизистых оболочках, более чем у 1/2 из них в последующем наблюдают формирование пузырей и эрозий на коже. При листовидной форме слизистые оболочки в процесс не вовлекаются. Vegetирующую пузырчатку рассматривают как вариант вульгарной, тогда как эритематозную и бразильскую считают ограниченной и эндемичной формами листовидной.

Относительно недавно от вульгарной была отделена паранеопластическая пузырчатка, которую чаще наблюдают как ассоциированную с опухолями лимфоидной ткани. Отличительными особенностями последней являются чрезвычайно болезненные, обширные эрозии на слизистых оболочках (чаще полости рта).

IgA-ассоциированная пузырчатка обусловлена синтезом аутоантител IgA-класса, преимущественно против поверхностно расположенных кератиноцитов и имеет два варианта:

- интраэпидермальный нейтрофильный IgA-дерматоз (IEN), с формированием полости пузыря по всей толще эпидермиса;
- субкорнеальный пустулез (SPD), с формированием полостных элементов в поверхностных слоях эпидермиса [1, 43].

Обыкновенная пузырчатка, как уже отмечалось, манифестирует с поражения слизистой оболочки полости рта, позднее в процесс вовлекается кожный покров [4, 5, 12]. Первичный морфологический элемент — вялый пузырь с серозным или серозно-геморрагическим содержимым, формирующийся на внешне неизменной поверхности слизистых оболочек, кожи. Пузырь быстро вскрывается, оставляя плохо эпителизирующуюся эрозию [2, 4]. На слизистой оболочке полости рта обнаруживаются только эрозии, пузырные элементы отсутствуют, так как возникающие пузыри очень быстро вскрываются от малейших травмирующих воздействий [4, 5]. Также возможно поражение слизистых оболочек: глотки, пищевода (клинически проявляется дисфагией), гортани (возникает дисфония), конъюнктивы, уретры, шейки матки, перианальной области [4, 5].

Излюбленная локализация высыпаний на коже — волосистая часть головы, лицо, грудь, подмышечные впадины, паховая область. Элементы представлены вялыми пузырями с серозным или серозно-геморрагическим содержимым на внешне неизменной коже. Пузыри могут сливаться, чаще разрушаются с образованием обширных мокнущих, длительно незаживающих эрозий с полициклическими очертаниями. Субъективно беспокоит болезненность в местах высыпаний, зуд не характерен [1, 2, 4]. При отсутствии иммуносупрессивной терапии через 1,5—2 года наступает генерализация процесса, что приводит к летальному исходу вследствие потери жидкости и белка, присоединения вторичной инфекции [4, 5].

При вегетирующей пузырьчатке высыпания обычно возникают в кожных складках, около естественных отверстий, на шее, волосистой части головы. Характерное проявление — покрытые сочными вегетациями эрозии с гнойным отделяемым и зловонным запахом (чему способствует присоединение вторичной пиогенной и кандидозной флоры). Эрозии склонны к периферическому росту [2, 4]. Выделяют две формы заболевания: тип Нойманна и тип Аллопо [41]. Тип Нойманна напоминает вульгарную пузырьчатку, однако отдельные типичные элементы покрыты вегетациями и мелкими пустулами [1, 41]. Высыпания при типе Аллопо представлены преимущественно пустулезными элементами и типичными вегетациями в интратригинозных областях [1, 41]. Для пациентов с типом Аллопо характерно доброкачественное течение заболевания, длительные ремиссии, необходимы более низкие дозы гормонального терапевтического сопровождения. Клиническое течение типа Нойманна напоминает вульгарную пузырьчатку и требует высоких доз системных глюкокортикостероидов [41].

Излюбленная локализация высыпаний при листовидной пузырьчатке — лицо, волосистая часть головы, верхняя часть груди и спины (себорейные участки), однако возможно развитие эксфолиативной эритродермии. Это поверхностная форма пузырьчатки, акантолиз наблюдается в зернистом слое эпидермиса. Субкорнеальные пузыри вскрываются вскоре после формирования, сыпь представлена в основном гиперемическими пятнами и эрозиями, покрытыми корками. Важная особенность листовидной пузырьчатки — повторное образование пузырей под корками на месте прежних эрозий. Слизистые оболочки при этой форме обычно в процесс не вовлекаются [1, 2, 4].

Разновидностью листовидной пузырьчатки является бразильская пузырьчатка. По клиническим, гистологическим и иммунологическим проявлениям эта форма не отличается от листовидной пузырьчатки. Заболевание проходит после переезда больных в город и рецидивирует после возвращения в эндемичный район. Предполагают, что оно имеет инфекционную природу и передается членистоногими [4, 62].

Эритематозная пузырьчатка (синдром Сенира—Ашера) — еще одна редкая разновидность листовидной пузырьчатки. Имеет некоторое клиническое сходство с дискоидной красной волчанкой [1, 4, 64]. Высыпания локализуются преимущественно в себорейных зонах (лицо, волосистая часть головы, область груди и межлопаточная зона) и на ранних этапах представлены красными бляшками, покрытыми чешуйками или чешуйко-корками. На коже лица высыпания локализуются в форме бабочки. В очагах или по их периферии периодически появляются характерные мелкие вялые пузыри, после вскрытия которых образуются покрытые корками эрозии. Слизистые оболочки в процесс вовлекаются редко [1, 2, 4, 64]. В некоторых случаях возможно обнаружение антинуклеарных антител в эпидермисе [4].

Паранеопластическая пузырьчатка сопровождается опухолевые процессы. Чаще всего это лимфопролиферативные опухоли (неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз, макроглобулинемия), тимомы и другие [1]. Клинические проявления неспецифичны, могут иметь признаки вульгарной пузырьчатки, многоформной экссудативной эритемы, красного плоского лишая, пемфигоида [1, 4]. Характерно тяжелое поражение слизистых оболочек [3—5].

Развитие лекарственной пузырьчатки связано с приемом лекарственных средств. Чаще всего это препараты, содержащие сульфгидрильную группу (пеницилламин, каптоприл, пенициллин). Клинически лекарственная пузырьчатка может проявляться как листовидная, эритематозная или вульгарная [3, 4].

IgA-пузырчатка — редкая форма, связанная с наличием циркулирующих IgA. Различают два типа заболевания: субкорнеальный пустулез и интраэпидермальный нейтрофильный IgA-дерматоз [1]. Дифференциальный диагноз между этими типами достаточно сложен и требует комплексной оценки клинических, гистологических и иммунологических данных [3].

Рутинные методы, применяемые в клинике, позволяют лишь сузить круг дифференцируемых нозологий и заподозрить конкретный дерматоз, однако для точной диагностики необходимы более специфичные исследования, многие из которых недоступны в нашей стране [13, 14, 34, 36].

Тактика обследования пациента сводится к обязательному набору клинических и лабораторных критериев. Начинают обычно с осмотра слизистых оболочек, так как в большинстве случаев высыпания в первую очередь возникают именно здесь. В полости рта редко удается обнаружить типичные пузыри — они быстро вскрываются вследствие особенностей строения слизистой оболочки. Чаще всего можно увидеть эрозии с обрывками пузыря по периферии [2, 4].

При сборе анамнеза обращают внимание на наличие провоцирующих факторов: прием лекарств, содержащих сульфгидрильные группы, фенола, рифампицина, наличие опухолевых образований, гиперэстрогемия, контакт с пестицидами (обладают эстрогеноподобным действием). В некоторых случаях следует провести диагностику на HHV-8 (дискутируется роль вируса простого герпеса 8-го типа в развитии паранеопластической пузырьчатки) [5].

Важное значение принадлежит выявлению патномоничного симптома Никольского: краевого (при потягивании пинцетом за обрывки покрывки пузыря эпидермис отслаивается за пределы видимой эрозии) и на видимо неизменной коже (при трении здоровой на вид кожи происходит отслойка поверхностных слоев эпидермиса с образованием пузырей или эрозий). Значительно реже удается выявить модификацию симптома Никольского (Асбо-Хансена) — увеличение площади пузыря при надавливании на его центральную часть. Морфологическая основа симптома Никольского — акантолиз, вместе с тем факт его на-

личия не стоит воспринимать как основополагающий при верификации акантолитической пузырчатки [1, 4, 10]. Положительный симптом Никольского наблюдается также при синдроме Лайелла, Стивенса—Джонсона; симптом Асбо-Хансена может наблюдаться при дисгидрозе или контактном дерматите.

Метод Тцанка (цитодиагностика) с исторической точки зрения является пионером лабораторного подтверждения пузырчатки и основан на обнаружении акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна эрозий или в содержимом пузырей [13, 14, 34, 36]. Акантолитические клетки представляют собой патологически измененные клетки шиповатого слоя, отличающиеся от нормальных меньшими размерами, округлой формой, крупным, хорошо окрашенным ядром, занимающим почти всю клетку, неоднородным окрашиванием цитоплазмы (интенсивно синий цвет по периферии клетки и светло-голубой — вокруг ядра) [3, 4]. Так как метод относительно прост, он может быть использован как альтернатива биопсии на ранних сроках заболевания [36—38]. Информативность метода достаточно высокая, вместе с тем акантолитические клетки могут обнаруживаться и при других пузырных дерматозах (хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро—Хейли—Хейли, фолликулярный дискератоз Дарье, синдром стафилококковый обожженной кожи, герпес) [3].

Для гистологического подтверждения диагноза используют пункционную биопсию (Punch biopsy) мелкого свежего пузыря целиком или захватывают периферию крупного пузыря на границе со здоровой кожей [1, 4]. При оценке гистологической картины применяют следующий алгоритм:

- 1) определение плоскости, в которой образуются буллезные элементы;
- 2) выявление механизма образования элементов (спонгиоз, акантолиз, ретикулярная дегенерация, цитотоксическое поражение в зоне базальной мембраны);
- 3) оценка свойств воспалительного инфильтрата, включая его наличие или отсутствие, наличие характерных для дерматоза клеток [1].

При таком подходе можно столкнуться с некоторыми проблемами:

- плоскость, в которой находится пузырь, может со временем смещаться;
- при некоторых заболеваниях в эпидермисе образуются полости, не являющиеся истинными пузырными элементами, так как не содержат фибрин и тканевую жидкость (болезни Дарье, Хейли—Хейли, Гровера);
- при обычном гистологическом исследовании иногда сложно установить конкретный механизм формирования пузыря;
- клеточный состав воспалительного инфильтрата меняется с возрастом элемента;
- отсутствие иммуногистохимического исследования биоптата для точной диагностики возможностей гистологического метода уже не хватает, к приме-

ру, сложно отличить приобретенный буллезный эпидермолиз от буллезного пемфигоида);

— биопсийный материал необходимо забирать до начала терапии, чтобы не изменить гистологическую картину; пациент, уже получающий лечение, должен прекратить прием препаратов как минимум за неделю до забора материала [1].

Морфологической основой пузырчатки является акантолиз, то есть отделение кератиноцитов друг от друга и формирование полостей над базальным слоем [44]. На начальных этапах вульгарной пузырчатки при гистологическом исследовании выявляются межклеточный отек с так называемым эозинофильным спонгиозом, приводящий к исчезновению межклеточных мостиков в нижней части эпидермиса. Далее вследствие развивающегося акантолиза образуются щели, а затем пузыри с супрабазальной локализацией [1, 44]. Акантолиз может затрагивать также придатки кожи и шиповатый слой эпидермиса. Супрабазальные пузыри содержат акантолитические клетки, нейтрофилы и эозинофилы. Акантолитические клетки имеют округлую форму, крупное ядро со сгущением хроматина по периферии и увеличенными ядрышками, неоднородное окрашивание цитоплазмы. Базальные кератиноциты также отделяются друг от друга, однако остаются прочно прикрепленными к дерме, подобно «ряду надгробий» [1].

В ранней фазе формирования пузыря имеются небольшие признаки воспаления. В таком случае отмечается лимфоцитарная периваскулярная инфильтрация и дермальный отек. В эозинофильном спонгиозе в дермальном инфильтрате определяется большое количество эозинофилов [1]. Феномен эозинофильного спонгиоза может возникать и при других буллезных дерматозах, таких как острый контактный дерматит, листовидная пузырчатка, буллезный пемфигоид, герпес беременных, реакция на укусы пауков, насекомых [1, 66].

Некоторые важные изменения наблюдаются и в старых пузырях. Может развиваться смешанная воспалительная клеточная реакция (взаимодействуют нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги и эозинофилы). Из-за нестабильности покрывки пузыря возможно возникновение эрозий и язв. Наконец, отмечается значительный рост нитей эпидермиса вниз, что приводит к образованию так называемых ворсинок [1].

При вегетирующей пузырчатке акантолиз наблюдается над базальным слоем эпидермиса, что приводит к формированию внутриэпидермальных абсцессов, заполненных эозинофилами и акантолитическими клетками. Отмечается псевдоэпителиоматозная гиперплазия эпидермиса [4].

При типе Нойманна ранние гистологические проявления напоминают вульгарную пузырчатку, более поздние — представлены так называемыми ворсинками и веррукозной эпидермальной гиперплазией. Многочисленные эозинофилы обнаруживаются в эпидермисе и дерме, формируя эозинофильный спонгиоз и эозинофильные пустулы. В старых эффоресценциях акантолиз может не обнаруживаться [1].

При типе Аллопо начальные высыпания состоят из пустикул, возвышающихся на нормальной коже, с акантолизом и формированием небольших щелей супрабазальной локализации. Щели содержат большое количество эозинофилов и акантолитических клеток. Ранние высыпания содержат большее количество эозинофильных абсцессов, чем при типе Нойманна [41]. Веррукозные высыпания гистологически идентичны типу Нойманна [1].

Для листовидной пузырчатки характерен выраженный акантолиз. Изменения наблюдаются в поверхностных слоях эпидермиса (обычно в зернистом), что приводит к формированию пузырей под роговым слоем [1, 44]. Акантолитических клеток мало, основным признаком — наличие дискератоза зернистых клеток [1]. Может обнаруживаться эозинофильный спонгиоз с интраэпидермальными эозинофильными пустулами. Таким образом, возможны три гистологических варианта листовидной пузырчатки: с преобладанием эозинофильного спонгиоза; с формированием субкорнеальных пузырей, часто с небольшим количеством акантолитических клеток; с формированием субкорнеальных пузырей и дискератоза зернистых клеток [1].

Гистопатология эритематозной пузырчатки подобна листовидной пузырчатке. Иногда возникают гистологические признаки дискоидной красной волчанки. В этом случае дифференциальная диагностика особенно трудна [1, 4].

Изменения на ранних стадиях лекарственно-индуцированной пузырчатки неспецифичны и включают спонгиоз, паракератоз, клеточную инфильтрацию дермы. Впоследствии гистологические признаки становятся неотличимы от вульгарной или листовидной пузырчатки, напоминают эозинофильный спонгиоз [1].

При субкорнеальном пустулезе под роговым слоем образуются везикулопустулы или пустулы с минимальным акантолизом, при интраэпидермальном нейтрофильном IgA-дерматозе образуются интраэпидер-

мальные везикулопустулы или пустулы, содержащие небольшое или умеренное количество нейтрофилов [1].

Гистологические признаки паранеопластической пузырчатки разнообразны и зависят от клинических проявлений. Различают следующие варианты: по типу вульгарной пузырчатки; по типу многоформной экссудативной эритемы (супрабазальный акантолиз, базальный апоптоз); по типу красного плоского лишая (лихеноидное воспаление, может отсутствовать акантолиз); по типу буллезного пемфигоида (субэпидермальные пузыри) [1, 67].

Методики нахождения антител IgG или IgA (при IgA-пузырчатке), направленных против компонентов десмосом, являются золотым стандартом диагностики пузырчатки. С этой целью используют прямую и непрямую реакции иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA), иммуноблоттинг, реакцию иммунопреципитации [3, 9, 16].

Основные антигены при различных формах пузырчатки, играющие важную роль в формировании и поддержании целостности тканей организма человека, представлены в табл. 1.

Среди методик по определению антигенов наибольшее распространение получила прямая реакция иммунофлюоресценции (пРИФ), которая позволяет выявлять наличие специфических антител IgG или IgA (IgA-пузырчатка) в межклеточном веществе нижних слоев эпидермиса. Биопсию в таких случаях рекомендуют брать на видимо неповрежденной коже и/или слизистой оболочке, прилегающей к пузырьку/эрозии. Срезы из нефиксированной ткани готовят в криостате или транспортируют в среде «Michel's medium», затем обрабатывают люминесцирующей сывороткой против IgG или IgA и исследуют в люминесцентном микроскопе [1, 3, 39, 47—51].

Кроме того, в качестве субстрата для постановки пРИФ возможно использование волос больного человека в стадии анагена и телогена. Наружное корневое влагалище волоса по строению подобно эпидер-

Т а б л и ц а 1

Основные антигены при различных формах пузырчатки [1, 6, 8, 40, 42, 43]

Заболевание	Аутоантитела	Антигены	Локализация антигенов
Вульгарная пузырчатка с поражением слизистых оболочек	IgG	Десмоглеин 3 (130 кДа)	Десмосомы
Вульгарная пузырчатка с поражением кожи и слизистых оболочек	IgG	Десмоглеин 3 (130 кДа) Десмоглеин 1 (160 кДа)	Десмосомы
Листовидная пузырчатка	IgG	Десмоглеин 1 (160 кДа)	Десмосомы
Паранеопластическая пузырчатка	IgG	Десмоглеин 1 (160 кДа) Десмоглеин 3 (130 кДа) Десмоплакин I (250 кДа) Энвоплакин (210 кДа) Периплакин (190 кДа) Плектин (500 кДа) BPAG1 (230 кДа) γ-катенин/плакоглобин (82 кДа)	Десмосомы или полудесмосомы
Лекарственно-индуцированная пузырчатка	IgG	Десмоглеин 3 (130 кДа) Десмоглеин 1 (160 кДа)	Десмосомы
IgA-пузырчатка: субкорнеальный пустулез интраэпидермальный нейтрофильный IgA-дерматоз	IgA IgA	Десмоколлин 1 (110/100 кДа) Десмоглеин 1 (160 кДа) Десмоглеин 3 (130 кДа)	Десмосомы Десмосомы



мальным кератиноцитам и может использоваться для неинвазивного теста [10, 63].

Следует отметить, что ПРИФ — наиболее чувствительный и специфичный диагностический метод для всех форм пузырчатки. IgG обнаруживают у 95% пациентов с ранними проявлениями заболевания и у 100% пациентов — с активной формой [1]. В случае отрицательной ПРИФ диагноз пузырчатки маловероятен [3]. Специфичность метода высокая. Однако у некоторых пациентов с ожогами, токсическим эпидермальным некролизом, системной красной волчанкой, красным плоским лишаем, псориазом, буллезным импетиго, а также у пациентов с антителами к антигенам II (А) и III (В) группам крови системы АВ0 возможны ложноположительные реакции [1, 3, 12].

Непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) проводится с сывороткой крови пациента, обнаруживают циркулирующие в крови аутоантитела IgG против компонентов десмосом [1, 3—5, 12]. В качестве субстрата для НРИФ используют: пищевод обезьяны (наиболее чувствителен для обыкновенной пузырчатки, выявляет антидесмоглеин-3-аутоантитела); нормальную человеческую кожу или пищевод морской свинки (наиболее чувствителен для листовидной пузырчатки — выявляет антидесмоглеин-1-аутоантитела) [1, 3, 5]. Мочевой пузырь крысы применяется для диагностики паранеопластической пузырчатки (выявляет антидесмоплакиновые антитела) [3].

На подготовительном этапе НРИФ приготовленный субстрат с исследуемой сывороткой культивируют в термостате, затем обрабатывают люминесцирующей сывороткой против иммуноглобулинов человека и исследуют в люминесцентном микроскопе [47, 48].

При применении нормальной человеческой кожи чувствительность метода составляет 83%, пищевода обезьяны — 90%, при совместном использовании двух субстратов чувствительность возрастает до 100% [16]. Специфичность метода также высока. Однако ложноположительные реакции возможны при ожогах, токсикоаллергических реакциях на пенициллин, синдроме Лайелла, системной красной волчанке, миастении (*miastenia gravis*), буллезном и рубцующем пемфигиоде, красном плоском лишае и у пациентов с антителами против антигенов II (А) и III (В) групп крови [3, 12]. Антидесмоглеиновые антитела иногда обнаруживают и при небуллезных заболеваниях, например силикозе, а также у здоровых родственников пациентов с вульгарной пузырчаткой [33, 35]. Титры антител при НРИФ достоверно коррелируют с активностью заболевания и могут быть использованы для контроля лечения [3, 4].

При постановке ИФА пластины с нанесенными рекомбинантными антигенами (десмоглеин 1 (ДСГ1), десмоглеин 3 (ДСГ3) культивируют с исследуемой сывороткой, после чего добавляют анти-IgG-сыворотку, меченую ферментом — обычно пероксидаза хрена) [3]. Результаты учитывают по изменению цвета субстрата, в результате реакции «фермент + субстрат» [47, 48]. Чувствительность метода — 95—98% и выше [15]. Специфич-

ность также высока. Однако у некоторых пациентов с ожогами, грибковой инфекцией, токсикоаллергическими лекарственными реакциями, групповыми (системы крови АВ0) антителами возможны ложноположительные реакции [12]. ИФА может быть использован для дифференциации вульгарной и листовидной пузырчатки. Если выявляют антитела против ДСГ1, а против ДСГ3 они отсутствуют — это свидетельствует о наличии листовидной пузырчатки. Если выявляют антитела против ДСГ3, а против ДСГ1 они отсутствуют — можно говорить о вульгарной пузырчатке (с вовлечением только слизистых оболочек). Если же выявляют антитела и против ДСГ1, и против ДСГ3 — имеет место вульгарная пузырчатка с поражением кожи и слизистых оболочек [3].

Для постановки ИФА также возможно применение двух субстратов: нормальной человеческой кожи (чувствительность — 83%) и пищевода обезьяны (90%). При их совместном использовании чувствительность возрастает [5].

При субкорнеальном пустулезе (IgA-пузырчатка) методом ИФА на культуре клеток COS-7 выявляют антитела к десмоколлину 1 [42]. Результаты ИФА коррелируют с активностью процесса и могут использоваться в прогностическом плане и для контроля лечения [5].

Иммуноблоттинг и иммунопреципитация при пузырчатке обнаруживают отдельные антитела по известным антигенам. В реакциях используют культуру человеческих кератиноцитов [7]. Иммуноблоттинг состоит из трех этапов:

- 1) разделение материала на отдельные белки с помощью электрофореза в полиакриламидном геле;
- 2) перенос разделенных белков из геля на твердую подложку — блот;
- 3) выявление на подложке искомым антител методом ИФА [47, 48].

Иммуноблоттинг — исключительно информативный метод диагностики. Чувствительность и специфичность приближаются к 100% [47, 48]. Однако высокая стоимость исследования лимитирует его использование в практической медицине. Иммунопреципитация не требует денатурации белкового субстрата, что является преимуществом данного метода по сравнению с иммуноблоттингом [3].

К самым частым субэпидермальным буллезным дерматозам относят **буллезный пемфигиод (БП)**. Заболевание, как правило, манифестирует после 60 лет. Клиническая картина весьма вариабельна, из-за чего возможны диагностические ошибки, особенно в начале заболевания и при атипичном течении дерматоза [2, 3].

В период продрома (небуллезная стадия) клинические проявления БП неспецифичны. У пациентов выявляют папулезные, экзематозные, уртикарные высыпания, сопровождаемые зудом. Такие элементы могут наблюдаться в течение месяцев или же оставаться единственным клиническим проявлением. В некоторых случаях единственным проявлением заболевания является зуд без сыпи [2, 3, 61].

Для буллезной стадии характерны везикулезные и буллезные элементы на неизмененном или гипер-

мированном фоне, уртикарные бляшки, которые имеют кольцевидные и фигурные, географические очертания. Пузыри с плотной покрывкой и прозрачным содержимым могут существовать в течение нескольких дней, после чего вскрываются, оставляя после себя эрозии, которые впоследствии покрываются корками [61]. В процесс вовлекается кожа любых участков тела, в большей степени характерно поражение нижней части живота, внутренней и передней поверхностей бедер, сгибательной поверхности предплечий. Возможен вариант, когда поражается кожа на ограниченном участке. Заболевание в дальнейшем либо прогрессирует до распространенного процесса, либо остается локализованным в течение многих лет [2, 3, 61].

Пузыри при БП заполнены светлой, прозрачной жидкостью, возможно геморрагическое, а также мутное содержимое вследствие вторичного инфицирования. Эрозии на месте лопнувших пузырей не имеют тенденции к периферическому распространению. У края старых элементов возможно формирование свежих.

Слизистые оболочки вовлекаются в патологический процесс в 10—35% случаев (чаще поражается слизистая оболочка щек). Красная кайма губ, как правило, интактна [2, 3]. Заболевание может развиваться и на фоне других хронических дерматозов, например, красного плоского лишая, псориаза. Вероятным механизмом развития БП в данном случае может стать большая доступность аутоантигенов для клеток иммунной системы на фоне хронических дерматозов. Самая частая субъективная жалоба — интенсивный зуд [2, 3, 61].

Провоцирующими факторами в развитии БП являются УФ-излучение, радиоактивное излучение при проведении радиотерапии, прием лекарственных препаратов (фуросемид, ибупрофен и другие НПВС, каптоприл, пеницилламин, ампициллин, ципрофлоксацин) [2, 3, 61].

Выделяют несколько клинических вариантов БП.

- Генерализованная форма — наиболее частая; пузыри возникают как на неизменном, так и на гиперемизированном фоне, в любой области тела (туловище, конечности). Поражение слизистых оболочек возможно, но не имеет важного клинического значения. Пузыри заживают, не оставляя следов.

- Везикулярная форма — для нее характерно появление сгруппированных, небольших булл или везикул на фоне уртикарных элементов или гиперемии.

- Вегетирующая форма — редкая; вегетирующие бляшки образуются в складках кожи.

- Уртикарная форма — проявляется уртикарными бляшками (могут оставаться единственным клиническим проявлением заболевания), в дальнейшем возможна трансформация в генерализованную буллезную форму.

- Узловая форма — клинически напоминает *prurigo nodularis*, пузыри могут возникать на фоне либо неизмененной кожи, либо на фоне узловых элементов.

- Акральная форма — буллезные элементы появляются на ладонях, подошвах, лице, возникает в детском возрасте, ассоциирована с вакцинацией.

- БП новорожденных — характерны высыпания на ладонях, подошвах, лице (у 60% детей высыпания генерализованные) [18].

Оценка лабораторных показателей позволяет выявить повышенный уровень IgE в плазме крови, степень которого коррелирует с выраженностью зуда. Также характерна эозинофилия периферической крови, при этом степень зуда не зависит от количества эозинофилов [2, 3, 18].

Гистопатологические исследования на ранних этапах позволяют выявить отек сосочков дермы в сочетании с выраженным (пузырь на гиперемизированном основании) или маловыраженным (пузырь на неизменном основании) периваскулярным лимфоцитарным и/или эозинофильным инфильтратом. При большом количестве периваскулярных и интерстициальных эозинофилов в сочетании с лимфоцитами и нейтрофилами в сосочках дермы могут формироваться эозинофильные микроабсцессы. Ранние элементы напоминают гистологическую картину эозинофильного целлюлита (*Wells syndrome*). Может наблюдаться эозинофильный спонгиоз [1]. При невыраженной инфильтрации (пузырь на неизменном основании) — отмечается скудный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат с несколькими эозинофилами в толще дермы и в зоне дермо-эпидермального соединения. Просвет пузыря содержит мало лейкоцитов. В старых элементах вследствие миграции и регенерации клеток эпителия пузырьный элемент может стать внутриэпидермальным. Иногда наблюдают псевдокарциноматозную гиперплазию эпидермиса [1].

Для проведения ПРИФ используют участок кожи, включающий в себя край свежего буллезного элемента и прилегающую к нему зрительно неповрежденную кожу. Линейные отложения компонента C3 комплемента встречаются практически в 100% случаев. Линейные отложения IgG — в 65—95% случаев [1]. Обнаружить циркулирующие антитела нРИФ (с нормальной человеческой кожей) позволяет в 70—80% случаев. Точно такие же отложения IgA и IgM наблюдают в 25% случаев. Клиническая тяжесть заболевания не коррелирует с титрами антител.

Важными модификациями ПРИФ и нРИФ являются эти же методы, но с использованием расщепленной в солевом растворе кожи. Кожу помещают в раствор 1M NaCl, в результате чего происходит расщепление базальной мембраны вдоль *lamina lucida*. При этом антитела располагаются либо на эпидермальной стороне искусственно созданного пузыря (80% случаев), либо на эпидермальной и на дермальной сторонах (20% случаев). Локализация только на дермальной стороне пузыря характерна для приобретенного буллезного эпидермолиза [1, 60]. Для точной постановки диагноза может потребоваться неоднократное исследование [59, 60].

**Герпетиформный дерматоз (ГД)** представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся полиморфными высыпаниями (уртикарные элементы, сгруппированные папуло-везику-

лезные и везикулезные элементы, эрозии, эксфолиация), зудом, ассоциированное с глютеновой энтеропатией (ГЭ, целиакия) [65]. Развитие заболевания возможно в любом возрасте, в основном в 20—40 лет. Мужчины болеют в 1,5—2 раза чаще, чем женщины [17]. Гистологические признаки ГЭ присутствуют у больных с ГД даже при отсутствии клинической картины, характерной для целиакии [2, 3, 17, 22, 61].

Пациенты с ГД обычно обращаются с жалобами на периодически обостряющуюся сыпь. Субъективно больных беспокоят зуд, чувство жжения, покалывания в очагах поражения. Жалоб на нарушение функций ЖКТ многие больные не предъявляют. Сыпь представляет собой папулезные элементы цвета нормальной кожи или гиперемизированные, в сочетании со сгруппированными везикулезными элементами. Последние могут быть обнаружены при осмотре, однако чаще врач видит эрозии на месте бывших везикул и геморрагические корочки, покрывающие эксфолиации. Сыпь симметричная, располагается по всему туловищу, в большей степени на разгибательных поверхностях надплечий, локтей, коленей, ягодиц. Редко поражается кожа задней поверхности шеи, лица. Слизистые оболочки полости рта и половых органов в процесс вовлекаются редко. Ладони и подошвы остаются интактными [2, 3, 17, 61].

Золотым стандартом диагностики ГД является обнаружение гранулярных отложений IgA в сосочках дермы при проведении рИФ биоптата, взятого из видимо неизменной кожи около очагов поражения (чувствительность — 92%) [7]. При этом возможны два варианта патологических изменений: гранулярные отложения IgA в верхних частях сосочков кожи и вдоль базальной мембраны [24]. Иногда наблюдается сочетание этих двух вариантов. Перед исследованием пациент не должен находиться на безглютеновой диете.

Для диагностики ГД с помощью серологических методов исследований выявляют антитела к тканевой трансглутаминазе (TGM2, OMIM#190196) и антиэндомизимальным антителам [19, 20]. Наиболее распространенные тесты — РИФ и ИФА. Чувствительность методик составляет 47—95%, специфичность превышает 90%. Уровень титров антител коррелирует со степенью повреждения стенки кишечника, а также позволяет судить о комплаентности пациента в плане соблюдения диеты.

Эндомизимальные аутоантитела обнаруживают с помощью рИФ, в качестве субстрата используют пищевод обезьяны. Специфичность близка к 100%, чувствительность, по разным данным, колеблется в диапазоне 52—100%. Данный метод исследования, так же как и антитела к TGM2, позволяет оценить соблюдение пациентом безглютеновой диеты.

У пациентов с умеренными проявлениями ГЭ более чувствительным методом может оказаться определение IgA и IgG к деаминированным пептидам, полученным из глиадина. Для оценки эффективности данного метода в диагностике необходимы дальнейшие исследования.

Для гистологии ГД (окраска гематоксилином и эозином) характерны: нейтрофильная инфильтрация сосоч-

ков дермы с отложением фибрина, фрагментов нейтрофилов, возможна незначительная инфильтрация эозинофилами. Часто формируются микроабсцессы в сосочках кожи с дальнейшей субэпидермальной вакуолизацией и образованием субэпидермальных везикулезных элементов на уровне *lamina lucida*. Гистологические проявления иногда могут быть неспецифическими, поэтому установленный с помощью РИФ диагноз исключает необходимость проведения гистологического исследования.

Выявить сопутствующую патологию помогут следующие скрининговые тесты, направленные на определение:

- антител к тиреопероксидазе (обнаруживают почти у 20% пациентов), а также уровней ТТГ, Т3 и Т4;
- уровня глюкозы в крови для скрининга сахарного диабета;
- антител к париетальным клеткам желудка;
- антинуклеарных антител анти-Ro/SS-A (общая предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний) [2, 3, 17, 21, 61].

**Линейный IgA-буллезный дерматоз** относят к редким пузырьным дерматозам, проявляется формированием субэпидермальных пузырей и гомогенными линейными отложениями IgA вдоль базальной мембраны. От ГД его отличают иммунопатологические и иммуногенетические признаки, а также отсутствие целиакии [4].

Клинически различают два типа линейного IgA-буллезного дерматоза: взрослый и детский [1]. Взрослый тип возникает обычно у лиц старше 40 лет, несколько чаще у женщин. По клинической картине он очень похож на ГД. Сыпь представлена папулами, везикулами и большим количеством пузырей. Элементы сыпи образуют кольца или скопления, которые располагаются симметрично на разгибательных поверхностях конечностей (локтях, коленях) и ягодицах. Зуд сильный, но слабее, чем при ГД. Слизистые оболочки могут быть вовлечены в процесс в разной степени: в одних случаях на слизистой оболочке рта имеется несколько крупных безболезненных эрозий, в других — высыпания напоминают рубцующийся пемфигоид. Возможно и изолированное поражение слизистых оболочек [2, 4].

При детском типе пузырьки и пузыри возникают на эритематозном или неизменном фоне, изредка напоминают «нитку жемчуга», принимая полициклические очертания. Высыпания локализуются на ягодицах, нижней части живота, в области половых органов, а также имеют характерную периоральную локализацию. Чаще всего заболевание разрешается между 6—8 годами жизни, но у части пациентов существует длительно [1].

В литературе описано достаточно много случаев лекарственно-индуцированного линейного IgA-буллезного дерматоза. Возникновение заболевания связано с приемом некоторых препаратов (табл. 2) [1, 3, 25]. Указанные лекарственные средства стимулируют иммунную систему к синтезу IgA у предрасположенных лиц. Лекарственно-индуцированный IgA-буллезный дерматоз обычно проходит через 2—6 нед после окончания приема препарата [3, 46]. Однако

в отдельных случаях высыпания сохраняются в течение нескольких месяцев [3].

Описана связь между развитием линейного IgA-буллезного дерматоза и наличием опухолей. Чаще других встречаются ассоциации с В-клеточной лимфомой, хроническим лимфолейкозом, раком мочевого пузыря, щитовидной железы, пищевода, реже — плазмоцитомой, раком почки, меланомой [1, 3, 26, 45]. Также предполагается связь данного дерматоза с отдельными инфекциями (*varicella zoster virus*, респираторными инфекциями верхних дыхательных путей) и наличием таких заболеваний ЖКТ, как язвенный колит, болезнь Крона, гипоацидный гастрит [3, 27]. Данных о связи линейного IgA-буллезного дерматоза и системных аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, дерматомиозит, аутоиммунная гемолитическая анемия, ревматоидный артрит) недостаточно [3].

При гистологическом исследовании обнаруживают субэпидермальные пузырьки, скопления нейтрофилов, у некоторых пациентов возможна преимущественно лимфоцитарная инфильтрация [1, 4]. При постановке нРИФ выявляют линейные отложения IgA вдоль базальной мембраны; нРИФ позволяет определить IgA-антитела к базальной мембране в низком титре [1, 4, 24].

В зависимости от локализации IgA различают два варианта линейного IgA-буллезного дерматоза:

1-й — с поражением светлой пластинки базальной мембраны (отложение IgA вдоль светлой пластинки базальной мембраны). Иммуноблоттинг позволяет выявить антитела, реагирующие с антигенами с молекулярной массой 97 кДа и 120 кДа в эпидермальном экстракте. Оба белка являются частью антигена буллезного пемфигоида — BPAG 2.

2-й — с поражением ниже плотной пластинки базальной мембраны, IgA-антитела против VII типа коллагена регистрируют в области крепящихся фибрилл. Антигенная специфичность этих антител пока не установлена [1, 3, 23, 28, 29].

**Приобретенный буллезный эпидермолиз** представляет собой хронический пузырьный дерматоз, при котором образование субэпидермальных пузырей связано с наличием аутоантител к коллагену VII типа крепящихся фибрилл [4, 23, 30—32, 52].

Установлена связь между развитием заболевания и наличием генов II класса гистосовместимости: DRB1\*1501 и DR5 — у европейцев и афроамериканцев, DRB1\*13 — у корейцев [3].

При невоспалительной (классической) форме заболевания пузырьки возникают на неизменной коже от малейшей травмы и заживают с образованием рубцов и милиумов. Напряженные пузырьки и рубцы локализируются на наиболее подверженных травмам участках — на тыльной поверхности кистей и стоп, над суставами пальцев, на локтях и коленях, в области крестца. Клиническая картина напоминает позднюю кожную порфирию и буллезный эпидермолиз [2, 4].

Воспалительная форма заболевания протекает по одному из трех вариантов:

- по типу буллезного пемфигоида (характеризуется распространенными высыпаниями: везикулы и напряженные пузырьки на фоне воспаленной, красной, иногда отекающей кожи располагаются не только на конечностях, но и на туловище и в кожных складках);
- по типу рубцующего пемфигоида (отличается обширным поражением слизистых оболочек — эрозии и рубцы возникают на слизистой оболочке рта, пищевода, конъюнктивы, в области ануса и во влагалище);
- по типу IgA-линейного дерматита (свойственно кольцевидное расположение везикул) [2, 4].

Гистологическое исследование позволяет обнаружить субэпидермальные пузырьки и отслоение эпидермиса от дермы [4]. В дерме может выявляться воспалительный инфильтрат из нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов (в случае заболевания по типу буллезного и рубцующего пемфигоида) [3]. При проведении электронной микроскопии видно, что пузырьки возникают под плотной пластинкой базальной мембраны [3, 53]. Линейные отложения IgG, а также IgA и IgM, фактора В и пропердина вдоль базальной мембраны верифицирует нРИФ [4, 24]. Метод стандартной нРИФ выявляет IgG к базальной мембране в сыворотке крови пациента.

Метод нРИФ с использованием расщепленных кожных лоскутов помогает отличить приобретенный буллезный эпидермолиз от буллезного пемфигоида. В первом случае IgG-антитела к базальной мембране находятся с дермальной стороны кожного лоскута, во втором — с эпидермальной [4].

Таблица 2

**Препараты, вызывающие развитие лекарственно-индуцированного линейного IgA-буллезного дерматоза**

Наиболее часто	Менее часто	Нечасто	Редко
Ванкомицин	Пенициллины Цефалоспорины Каптоприл и другие АПФ НПВС (диклофенак, напроксен, пироксикам и др.)	Фенитоин Сульфаниламиды	Амиодарон Блокаторы ангиотензинового рецептора Аторвастатин Рифампицин Соматостатин Карбамазепин Циклоспорин Фуросемид Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор $\alpha$ и $\gamma$ -интерфероны ИЛ-2 и др.

Иммуноблоттинг выявляет антитела к  $\alpha$ -цепи (290 кДа) коллагена VII типа и к белку с молекулярной массой 145 кДа [3, 4, 23, 53]. С высокой специфичностью антитела к коллагену VII типа определяет ИФА [4]. Для постановки ИФА (ELISA) возможно использование эукариотического рекомбинантного человеческого антигена NC 1 [54].

**Герпес беременных** — редкий дерматоз, который встречается во время беременности и в послеродовой период и проявляется полиморфной сыпью и сильным зудом [4]. Частота — 1 случай на 50 000 беременностей [1]. Генетическая предрасположенность связана с наличием генов DRB1\*0301 (HLA-DR3) или DRB1\*0401/040X (HLA-DR4) [56].

Заболевание обычно начинается на 4—7-м месяце беременности, однако может возникнуть и в I триместре, и сразу после родов [3, 4]. При повторных беременностях оно нередко рецидивирует, начинаясь при этом на более ранних сроках. Провоцирующими факторами служат также лекарственные средства, содержащие эстрогены или прогестогены [1, 4]. Характерен сильнейший мучительный зуд. Основные элементы сыпи — папулы и везикулы. Встречаются также мелкие и крупные красные волдыри, крупные напряженные пузыри, эрозии и корки. Элементы располагаются группами, как при герпесе, отсюда и название герпес беременных [4]. Чаще всего высыпания локализуются на животе, реже на конечностях, слизистые оболочки не поражены [3, 4].

При гистологическом исследовании выявляют субэпидермальные пузыри, отек сосочков дермы, периваскулярный дермальный инфильтрат из лимфоцитов и эозинофилов, могут быть признаки спонгиоза [1, 4, 57]. При иммуноэлектронной микроскопии определяют отложения компонента C3 и IgG в области светлой пластинки базальной мембраны [1]. Проведение ПРИФ позволяет обнаружить массивные линейные отложения компонента комплемента C3 вдоль базальной мембраны, в 30% случаев они сочетаются с отложениями IgG [4, 58].

В крови пациентов присутствуют IgG-антитела к базальной мембране. Методом ПРИФ их находят у 20% больных, а с помощью ИФА и иммуноблоттинга — более чем у 70%. В большинстве случаев выявляют комплементсвязывающий фактор герпеса беременных — IgG-антитела, обладающие большим сродством к комплементу. Комплементсвязывающий фактор герпеса беременных связывается с базальной мембраной амниотического эпителия; фактор иногда обнаруживают у некоторых грудных детей [4].

Методом ИФА выявляют также экстрацеллюлярный NC16A домен ВРАG 2 антигена буллезного пемфигоида (180 кДа) [57].

В 1990-х годах установлено, что герпес беременных не играет роли в антенатальной смертности, однако отмечается увеличение частоты преждевременных родов и рождения маловесных для сроков гестации детей [55]. У 5% младенцев, родившихся от больных

матерей, встречаются разнообразные высыпания (волдыри, везикулы, пузыри). Сыпь проходит самостоятельно через несколько недель после рождения [4].

Таким образом, верификация пузырных дерматозов — сложный и ответственный процесс, в котором важно учитывать не только клиническую, но и лабораторную составляющую. Диагноз пузырного дерматоза должен быть подтвержден или исключен иммунологическими исследованиями в обязательном порядке.

Золотым стандартом диагностики пузырных дерматозов являются методики, позволяющие определять аутоантитела IgG или IgA к антигенам десмосом или полудесмосом (в случае паранеопластической пузырчатки). Прямые и непрямые методы детекции не только высокочувствительны и высокоспецифичны, но и с высокой долей вероятности позволяют прогнозировать течение пузырного дерматоза.

На современном этапе разработка отечественных тест-систем для диагностики пузырных дерматозов востребована и необходима, позволит гарантированно обеспечить мировые общепринятые стандарты диагностики и лечения потенциально летальных аутоиммунных состояний в дерматологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Lever's Histopathology of Skin Diseases* / Ed. D. E. Elder et al. — Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
2. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. / Ed. K. Wolff et al. — NY, 2007.
3. *Bologna Dermatology* / Ed. J. L. Bologna, J. L. Jorizzo, R. P. Rapini. — Elsevier Ltd, 2008.
4. Wolff K., Johnson R. A., Suurmond D. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. — NY, 2005.
5. Crispian S., Challacombe S. J. // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* — 2002. — Vol. 13, № 5. — P. 397—408.
6. Zillikens D. et al. // *Am. J. Pathol.* — 2007. — Vol. 171, № 3. — P. 906—916.
7. Karpati S. et al. // *J. Cell Biol.* — 1993. — Vol. 122, № 2. — P. 409—415.
8. Stanley J. R. // *J. Exp. Med.* — 1995. — Vol. 181, № 9. — P. 1—4.
9. Kumaresan M., Rai R., Sandhya V. // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2010. — Vol. 36, № 3. — P. 298—301.
10. Asboe-Hansen G. // *Arch. Dermatol. Res.* — 1988. — Vol. 280. — P. 66—67.
11. Dipankar D., Amrinder J., Kanwar J. // *Indian J. Dermatol.* — 2006. — Vol. 51, № 2. — P. 89—95.
12. *Pemphigus* [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.arpcconsult.com/Topics/Pemphigus/html>.
13. *The Tzanck smear: old, but still of inestimable value* [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2842739>.
14. *The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions* [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1892943>.
15. *Diagnosis of pemphigus by ELISA: a critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3* [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10844505>.
16. *The use of two substrates to improve the sensitivity of indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus* [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848736>.
17. *Emedicine Dermatology: Dermatitis Herpetiformis* [Electronic resource]. — Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/1062640-overview>.

18. *Emedicine Dermatology: Bullous Pemphigoid* [Electronic resource].— Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/1062391-overview>.
19. OMIM — transglutaminase 3 [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/600238>.
20. OMIM — transglutaminase 2 [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/190196>.
21. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis [Electronic resource]. — Mode of access: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x/full>.
22. Celiac disease serology in dermatitis herpetiformis. Which is the best option for detecting gluten sensitivity? [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17225447>.
23. OMIM: Collagen, Type IV, alpha 6 [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/303631>.
24. OMIM: Heparan Sulfate Proteoglycan Of Basement Membrane; HSPG2 [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/142461>.
25. Carpenter S. et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1992.— Vol. 26.— P. 45.
26. Godfrey K., Wojnarowska F., Leonard J. // *Br. J. Dermatol.*— 1990.— Vol. 123.— P. 447—452.
27. Paige D. G. et al. // *Br. J. Dermatol.*— 1997.— Vol. 136.— P. 779—782.
28. Zone J. J. et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 1998. — Vol. 110.— P. 207—210.
29. OMIM: Dystonin [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/113810>.
30. OMIM: Plectin 1 [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/601282>.
31. OMIM: Collagen XVII alpha-1 [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/113811>.
32. OMIM: Collagen VII alpha-1 [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/120120>.
33. Ueki H. et al. // *Dermatology.*— 2001.— Vol. 202.— P. 16—21.
34. Reintroducing the Tzanck smear [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19354329>.
35. Brandsen R. et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1997.— Vol. 36.— P. 44—52.
36. Role of direct immunofluorescence on Tzanck smears in pemphigus vulgaris. [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580352>.
37. Immunocytochemical detection of autoantibody deposits in Tzanck smears from patients with oral pemphigus. [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9234184>.
38. Antibody deposits in Tzanck smears in pemphigus vulgaris. [Electronic resource].— Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8227607>.
39. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* / Ed. R. A. McPherson, M. R. Pincus. — Saunders, 2006.
40. Amagai M., Klaus-Kovtun V., Stanley J. R. // *Cell.* — 1991.— Vol. 67.— P. 869—877.
41. Ahmed A. R., Blose D.A. // *Int. J. Dermatol.*— 1984.— Vol. 23.— P. 135.
42. Hashimoto T. et al. // *Arch. Dermatol.*— 2001.— Vol. 137, № 6.— P. 735—738.
43. Anhalt G. J. et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol. 323, № 17.— P. 29—35.
44. Burge S. M. et al. // *Br. J. Dermatol.*— 1993.— Vol. 128.— P. 363—370.
45. McEnvoy M. T., Connolly S.M. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1990.— Vol. 22.— P. 59—63.
46. Kuechle M. K. et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1994.— Vol. 30.— P. 187—192.
47. *Essential Clinical Immunology* / Ed. J. B. Zabriskie.— Cambridge, 2009.
48. *Immunology* / Ed. N. Shetty.— New Age International (P) Ltd., Publishers, 2005.
49. Direct immunofluorescence in cutaneous vesiculobullous lesions. [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18306538>.
50. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. [Electronic resource].— Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713186>.
51. Guidelines for the Management of Pemphigus Vulgaris: Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, and Baseline Investigations [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.medscape.com/viewarticle/465485>.
52. Woodley D. T. et al. // *J. Invest. Dermatol.*— 2005.— Vol. 124.— P. 958—964.
53. Ishiko A. et al. // *Br. J. Dermatol.*—1996.— Vol. 134.— P.147—151.
54. Chen M. et al. // *J. Invest. Dermatol.*— 1997.— Vol. 108.— P. 68—72.
55. Shornick J. K., Black M. M. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1992.— Vol. 26, № 1.— P. 63.
56. Shornick J. K. // *Dermatol. Clin.*— 1993. — Vol. 11.— P. 527.
57. Cobo M. F. et al. // *Clinics.*— 2009.— Vol. 64, № 11.— P.1043—1047.
58. Semkova K., Black M. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*— 2009.— Vol. 145, № 2.— P. 138—144.
59. Repeat direct immunofluorescence (DIF) test, using, 1 M NaCl treated skin, in the subepidermal autoimmune bullous diseases that contain IgG at the dermal epidermal junction. [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10189243>.
60. Evaluation of salt split technique of immunofluorescence in bullous pemphigoid. [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17656991>.
61. *Autoimmune Diseases of the Skin* / Ed. M. Hertl. — Springer, 2011.
62. Crosby D. L., Diaz L. A. // *Dermatol. Clin.*— 1993.— Vol. 11.— P.453—462.
63. Rao R. et al. // *Int. J. Dermatol.*— 2009.— Vol. 48, № 11.— P. 1187—1189.
64. *Pemphigus Erythematosus* [Electronic resource].— Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/1063881-overview>.
65. *Dermatitis herpetiformis* [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832975>.
66. Crotty C., Pittelkow M., Muller S. A. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1983.— № 8.— P. 337.
67. Horn T. D., Anhalt G. J. // *Arch. Dermatol.*— 1992.— Vol. 128.— P. 1091.

Посмупила 12.04.11.

#### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BULLOUS DERMATOSIS

A. M. Lukyanov, Yu. V. Kolos, V. A. Malyutin, M. V. Levchenya, L. P. Titov

The article presents the aspects of differentiation between the bullous dermatosis forms (pemphigus (vulgaris, foliaceus, drug induced, paraneoplastic, IgA pemphigus), bullous pemphigoid, herpetiform Durring's dermatosis, linear IgA dermatosis, herpes infection of pregnancy, acquired bullous epidermolysis) many of them being so called urgent pathologies in dermal diseases clinic basing on the current positions.

**Key words:** bullous dermatosis, differential diagnosis.

#### Адрес для корреспонденции:

Колос Юлия Викторовна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220089, г. Минск, ул. Прилуцкая, 46а; сл. тел. (8-017) 226-36-85.

Е. Л. ТРИСВЕТОВА

## ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ ПЕРИНДОПРИЛ/АМЛОДИПИН

Белорусский государственный медицинский университет

*Проведен анализ результатов комбинированного лечения и монотерапии артериальной гипертензии и ассоциированных состояний. В ходе клинических исследований показана высокая эффективность использования комбинации периндоприл/амлодипин — нового лекарственного препарата «Престанс».*

**Ключевые слова:** антигипертензивная терапия, эффективность, комбинация периндоприл/амлодипин.

Повышение эффективности антигипертензивной терапии осуществляют путем создания новых лекарственных препаратов, индивидуализацией лечения, а также комбинированием лекарственных средств разных классов. Результаты многоцентровых клинических исследований (ALLHAT, STOP-Hypertension, INVEST, LIFE и т. д.) показали, что комбинация препаратов позволяет: влиять на различные механизмы развития артериальной гипертензии (АГ); снижать артериальное давление (АД) до целевого уровня за более короткий срок; обеспечивать эффективную органопroteкцию и снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; уменьшать частоту нежелательных реакций за счет использования низких доз каждого из препаратов; улучшать комплаентность пациента к лечению в случае применения фиксированной комбинации [1—3]. Согласно рекомендациям ESC пересмотра 2007 г., Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2010 г.), национальным рекомендациям (2010 г.) пошаговый переход от низкодозовой монотерапии к комбинации лекарственных средств допустим у пациентов с низким или средним риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В случае лечения больных с высоким риском стартовая терапия включает комбинацию из двух препаратов в низкой дозе, при необходимости, путем увеличения дозы

одного или двух средств, усиливают терапию для снижения АД до 140/90 мм рт. ст. и менее в течение 4 нед [4, 5]. Комбинацию из трех и более антигипертензивных препаратов применяют по такой же схеме.

В выборе лекарств для комбинаций ориентируются на синергизм действия компонентов, взаимное нивелирование нежелательных реакций, а также возможность длительного применения и сочетания с другими препаратами, нередко назначаемыми пациентам с АГ и коморбидным фоном. На основании клинического опыта предложены рациональные (Р), возможные (В) и нерациональные (Н) комбинации (табл. 1) [4].

Сопоставление результатов влияния комбинированной антигипертензивной терапии и монотерапии на уровень АД проведено D. S. Wald и соавт. на основании мета-анализа 42 клинических исследований, в которых участвовало 11 000 пациентов [6]. Авторы отметили, что снижение уровня систолического АД (АДс) чаще наблюдалось при комбинации двух классов антигипертензивных препаратов, чем в случае увеличения дозы одного. У пациентов, получавших монотерапию диуретиками, АДс снизилось на 7,3 мм рт. ст., в случае комбинации с лекарственным средством другого класса — на 14,6 мм рт. ст. При лечении БАБ отмечено снижение АДс на 9,3 мм рт. ст., при применении комбинации препаратов — на 18,9 мм рт. ст.; при монотерапии иАПФ — на 6,8 мм рт. ст., при комбинации препаратов — на 13,9 мм рт. ст.; при монотерапии БКК — на 8,4 мм рт. ст., при комбинации препаратов — на 14,3 мм рт. ст. Рациональные комбинации основных классов антигипертензивных препаратов Дт, иАПФ, БАБ, БКК увеличивали прибавочный коэффициент снижения АДс в большей степени по сравнению с удвоением дозы одного препарата: 1,04 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,88—1,20); 1,0 (95% ДИ 0,76—1,24); 1,16 (95% ДИ 0,93—1,39); 0,89 (95% ДИ 0,69—1,09) соответственно.

В клинической практике широко применяется рациональная комбинация иАПФ и БККд. В случае использования иАПФ очевидные различия препаратов класса по первичной конечной точке и по смертности выявлены в четырех крупных исследованиях, в трех из которых изучали оригинальный препарат «Периндоприл» (EUROPA, PREAMI, ASCOT) и в одном — «Рамиприл» (HOPE). При этом вклад периндоприла

Таблица 1

### Комбинации основных антигипертензивных препаратов

Препарат	иАПФ	АРА	Дт	БАБ	БККд	БККнд
иАПФ	Н	В	Р	В	Р	Р
АРА	В	Н	Р	В	Р	Р
Дт	Р	Р	Н	Р	Р	Р
БАБ	В	В	Р	Н	Р	Н
БККд	Р	Р	Р	Р	Н	В
БККнд	Р	Р	Р	Н	В	Н

Примечание: иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонист рецепторов ангиотензина II, Дт — диуретик тиазидный, БАБ — бета-адреноблокатор, БККд — блокатор медленных кальциевых каналов дигидропиридиновый, БККнд — блокатор медленных кальциевых каналов недигидропиридиновый.

в снижение риска составил 18%, в то время как всех иАПФ — лишь 5%.

Периндоприл — липофильный иАПФ 24-часового действия, обладающий свойством подавлять активность тканевого и циркулирующего в плазме АПФ, следствием чего является вазодилатация, снижение АД, уменьшение вазоконстрикции и прогрессирования атеросклероза, расширение посткапилляров, улучшение функции эндотелия, сердечно-сосудистое ремоделирование [7].

Доказательства благоприятного влияния периндоприла на прогноз у пациентов с АГ и ассоциированной патологией (ИБС, сахарный диабет 2-го типа, цереброваскулярная болезнь) установлены в шести многоцентровых клинических исследованиях (PROGRESS, EUROPA, PREAMI, ASCOT, ADVANCE, PER-CHF) [8—10]. Периндоприл проявлял антигипертензивное действие, обеспечивая контроль АД в течение суток при однократном приеме, органопротективные (сосудо-, кардио-, нефропротекция) свойства и не ухудшал метаболический профиль пациентов. Отмечено благоприятное влияние периндоприла на сердечно-сосудистое моделирование и эндотелиальную функцию.

В исследовании EUROPA (European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease) у пациентов с АГ и ИБС, получавших периндоприл, на 20% ( $P=0,0003$ ) снизился риск развития первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых осложнений, нефатальный инфаркт миокарда и остановка сердца с успешной реанимацией) [8]. Во всех возрастных группах, независимо от наличия или отсутствия АГ, сахарного диабета, перенесенного ранее инфаркта миокарда, улучшился прогноз. Периндоприл оказал выраженное профилактическое действие в отношении развития инфаркта миокарда: риск снизился на 24%. У пациентов, принимающих периндоприл, на 39% ( $P=0,002$ ) по сравнению с группой плацебо снизилась необходимость в госпитализации в связи с развитием сердечной недостаточности.

Результаты исследования EUROPA показали, что снижение АД является мощным фактором органопротекции и улучшения функции эндотелия сосудов, следовательно, уменьшения риска развития осложнений. Вместе с тем, у лиц без повышенного уровня АД наблюдали такие же эффекты периндоприла, свидетельствующие о непосредственном влиянии препарата на сосудистую стенку, эндотелийзависимую дилатацию артерий, тромбообразование и атеросклероз [8, 10].

Действие периндоприла у пациентов с сосудистыми поражениями (вторичная профилактика инсульта, сахарный диабет 2-го типа) изучали в исследованиях PROGRESS, ADVANCE. Периндоприл значительно уменьшал риск развития сердечно-сосудистых осложнений независимо от исходного уровня АД [11, 12].

Известно, что иАПФ замедляют ремоделирование левого желудочка у пациентов молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда, с дисфункцией лево-

го желудочка. Поскольку большинство пациентов с АГ и ИБС — люди пожилого возраста, нередко с сохраненной систолической функцией левого желудочка, в исследовании PREAMI (Perindopril and remodeling in elderly with acute myocardial infarction) изучали влияние периндоприла на ремоделирование левого желудочка у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда [13]. В исследовании участвовали 1252 пациента в возрасте старше 65 лет, перенесшие инфаркт миокарда, с фракцией выброса левого желудочка более 40% по данным эхокардиограммы.

Периндоприл в титруемой дозе с учетом переносимости препарата назначали в течение 12 мес наблюдения.

Результаты исследования показали, что применение периндоприла задерживает дилатацию левого желудочка у лиц пожилого возраста. Эффективность иАПФ отмечена, несмотря на широкое использование других фармакологических вмешательств: тромболитис, БАБ, антиагреганты, гиполипидемические препараты.

Убедительные данные, полученные в ходе клинических исследований, позволили расширить показания к применению периндоприла. В настоящее время препарат рекомендован при АГ, хронической сердечной недостаточности с систолической и диастолической дисфункцией, стабильной стенокардии для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также с целью предупреждения повторных инсультов [4, 5, 14].

Комбинация периндоприл/амлодипин основана на результатах многих клинических исследований, показавших эффективность БКК в лечении АГ и ассоциированных состояний. Блокаторы кальциевых каналов, обладая высокой антигипертензивной активностью, отсутствием негативного влияния на метаболизм глюкозы, липидов, мочевой кислоты, отличаясь хорошей переносимостью, являются препаратами выбора для монотерапии и комбинированной терапии АГ. Неоднородные по своей химической структуре препараты класса применяют в различных клинических ситуациях, для рациональной комбинации с иАПФ часто назначают амлодипин — БККд третьего поколения.

Амлодипин относится к наиболее изученным антигипертензивным препаратам класса БККд и оказывает выраженное дилатирующее действие на периферические и коронарные сосуды. Длительный период полувыведения препарата, составляющий 35—50 ч, позволяет контролировать АД в течение суток. Амлодипин препятствует трансмембранному току ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоцитов, обладая большей селективностью к гладкомышечным клеткам сосудов, снижает периферическое сосудистое сопротивление, не влияя на проводящую систему и не ухудшая сократительную способность миокарда [15].

В многочисленных клинических исследованиях показано, что амлодипин оказывает антигипертензивное



действие, наиболее эффективен у женщин и пожилых пациентов. Помимо снижения АД препарат проявляет сосудопротективные и антиатеросклеротические свойства, не связанные с влиянием на уровень АД [16, 17]. Экспериментальные (культуры эндотелиальных клеток) и клинические данные свидетельствуют об улучшении функции эндотелия под влиянием амлодипина с увеличением образования оксида азота — эндотелийзависимого фактора релаксации, проявлении антиоксидантных свойств, способствующих уменьшению отложения холестерина в стенках сосудов [18].

В исследовании ACCCT (Amlodipine cardiovascular community trial) изучали антигипертензивное действие амлодипина в зависимости от пола и возраста пациентов. Амлодипин назначали в дозе 5—10 мг/сут. После 4 нед лечения целевого значения АД достигли у 86% пациентов. Антигипертензивное действие оказалось более выраженным у женщин (91,4%), чем у мужчин (83,0%;  $P \leq 0,001$ ), и у пациентов в возрасте старше 65 лет (91,5%), чем у больных моложе 65 лет (84,1%;  $P \leq 0,01$ ). Отметили хорошую переносимость амлодипина, умеренные отеки рассматривали как проявление нежелательной реакции. Таким образом, амлодипин эффективно и безопасно снижал АД независимо от пола или возраста пациентов [19].

В исследовании PREVENT (Prevention of renal and vascular end stage disease intervention trial) амлодипин назначали больным с ИБС в течение 3 лет и изучали влияние на течение атеросклероза коронарных и сонных артерий [20]. В группе амлодипина по сравнению с плацебо при визуализации стенок сосудов достоверно уменьшилась толщина комплекса «интима—медиа» сонных артерий; регистрировали существенное уменьшение частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и необходимости в реваскуляризации. Амлодипин оказывал положительное влияние на течение ИБС и на атеросклеротический процесс в сонных артериях.

В исследовании CAMELOT (Comparison of amlodipine vs enalapril to limit occurrences of thrombosis) участвовали пациенты с ИБС без АГ [21]. Слепым двойным рандомизированным методом выделили три группы: к стандартной терапии ИБС в 1-й группе добавляли амлодипин, во 2-й — эналаприл, в 3-й — плацебо. По данным исследования, в 1-й и 2-й группах наблюдали достоверное снижение АД (на 4,8/2,5 и 4,9/2,4 мм рт. ст. соответственно). Сердечно-сосудистые осложнения зарегистрированы в 16,6% случаев в 1-й группе, в 20,2% — во 2-й, в 23,1% — в 3-й. Прогрессирование атеросклероза при выполнении внутрисосудистого УЗИ отметили в 3-й группе, тенденцию к прогрессированию атеросклероза — во 2-й и отсутствие прогрессирования атеросклероза — в 1-й группе. Результаты исследования показали, что амлодипин помимо антигипертензивного эффекта проявляет антиатеросклеротическое действие.

По результатам этих и других контролируемых исследований в рекомендации ESC и РМОАГ/ВНОК

внесли дополнение о наличии атеросклероза сонных и коронарных артерий у пациентов с АГ в качестве одного из показаний для назначения БКК [4, 5]. Доказанные антиишемические и антиатеросклеротические свойства амлодипина позволяют рекомендовать его для контроля за АД у больных АГ в сочетании с ИБС.

Вследствие воздействия на различные пути развития АГ, комбинация периндоприл/амлодипин обеспечивает синергизм действия и соответственно усиление антигипертензивного, органопротективного эффекта и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Эффективность комбинации иАПФ и БКК в снижении сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов с АГ была показана в двух крупных исследованиях: ACCOMPLISH и ASCOT—BPLA; у больных с ИБС — в исследовании EUROPA.

Сравнение двух режимов применения комбинированной терапии иАПФ/амлодипин и иАПФ/Дт проведено в исследовании ACCOMPLISH (Avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension) [22]. В нем участвовали пациенты с АГ в возрасте 55 лет и старше при наличии высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (в анамнезе коронарные события, инфаркт миокарда, процедуры реваскуляризации, инсульт, хронические заболевания почек, болезни периферических артерий, гипертрофия левого желудочка или сахарный диабет). Показано, что применение фиксированной комбинации препаратов существенно улучшило контроль АД, а в результате использования комбинации иАПФ/амлодипин по сравнению с комбинацией иАПФ/Дт у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений более эффективно снижалась сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность (на 20%), в большей степени замедлялось прогрессирование нефропатии при сопоставимом снижении АД. Результаты исследования свидетельствовали о снижении риска развития фатального и нефатального инфаркта миокарда на 22% и потребности в проведении реваскуляризации миокарда на 14%.

В исследовании ASCOT—BPLA (Anglo-scandinavian cardiac outcomes trial) у пациентов с АГ и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений доказано преимущество использования комбинации периндоприл/амлодипин по сравнению с сочетанием атенолола с диуретиком бендрофлу-метиазидом [9]. Средний период наблюдения составил 5,4 года. Комбинированную антигипертензивную терапию получали 78% обследованных. Результатом исследования в группе пациентов, получавших периндоприл и амлодипин, по сравнению с группой, где применяли БАБ и диуретик, явилось снижение частоты случаев смерти от всех причин (на 11%); нефатального инфаркта миокарда (с клиническими проявлениями) и всех случаев смерти от ИБС (на 13%); летальных случаев от сердечно-сосудистых

осложнений (на 24%); случаев фатальных и нефатальных инсультов (на 23%); случаев нефатальных инфарктов миокарда, фатальных исходов ИБС, фатальной и нефатальной сердечной недостаточности, стабильной и нестабильной стенокардии (на 13%); всех сердечно-сосудистых осложнений и процедур реваскуляризации (на 16%) (рисунок).

В дополнительном исследовании CAFE (Conduit artery function evaluation) отмечено, что в группе пациентов, получавших периндоприл и амлодипин, снижение центрального АДс и пульсового давления было более выраженным, чем в группе больных, принимавших атенолол и диуретик, несмотря на одинаковое снижение АДс и пульсового давления на уровне плечевой артерии [14]. Полученные результаты свидетельствовали об улучшении показателей жесткости сосудистой стенки под влиянием комбинации периндоприл/амлодипин.

Результаты клинических исследований доказывают эффективность комбинации периндоприл/амлодипин, обусловленной аддитивным и/или синергическим действием, в профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

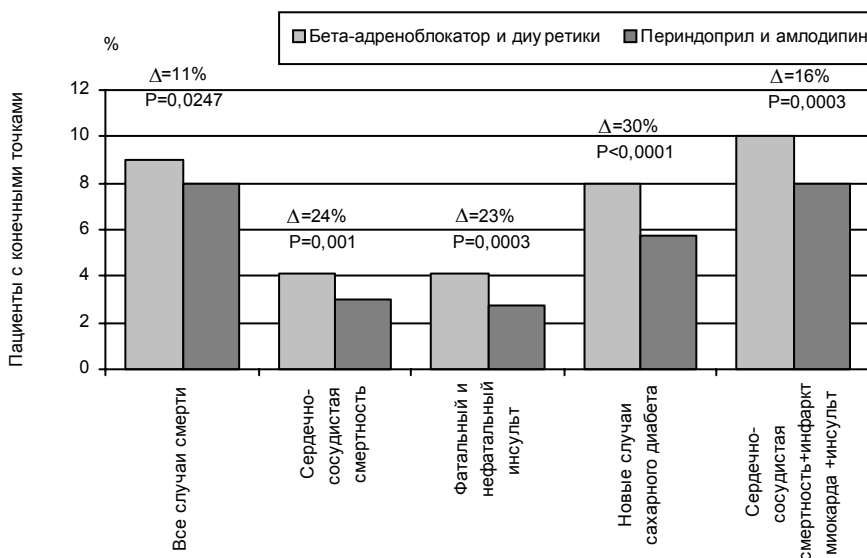
При создании фиксированной комбинации учитывают длительность и выраженность антигипертензивного действия обоих компонентов, их взаимодействие, влияние на органы-мишени, нивелирование побочных эффектов. Целесообразность создания фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина обусловлена их комплементарным механизмом действия, а также доказательной базой эффективной защиты от сердечно-сосудистых осложнений и смерти, полученной в исследовании ASCOT.

Преимущество лечения комбинацией периндоприл/амлодипин послужило основанием для создания нового лекарственного препарата — «Престанс» (Les Laboratoires Servier, Франция), фиксированной комбинации иАПФ периндоприла аргинина и БККд амлодипина бесилата (доступные дозы 5/5, 5/10, 10/5 и 10/10 мг). Престанс предназначен для лечения пациентов с АГ, в том числе с высоким риском, с целью улучшения прогноза и уменьшения симптомов заболевания. Оба компонента в препарате «Престанс» проявляют синергизм действия в отношении антигипертензивного эффекта: вазодилатирующие свойства БКК и релаксация сосудов вследствие блокады медленных кальциевых каналов потенцируются вазодилатацией, обусловленной ингибированием ангиотензина II в плазме и тканях, вызванного подавлением АПФ периндоприлом. Усиление снижения

АД сопровождается уменьшением частоты возникновения нежелательных реакций каждого компонента: отеки голеней, вызванные амлодипином, кашель, возникающий при приеме периндоприла. В результате использования фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина (престанс) усиливаются сосудистые эффекты: уменьшается пролиферация и воспалительные изменения в сосудистой стенке, повышается антиоксидантная защита и замедляется прогрессирование атеросклероза, тромбоза, улучшается эндотелиальная функция, коронарный и почечный кровоток, повышается фибринолитический баланс крови (табл. 2) [3, 22].

Высокая антигипертензивная эффективность препарата «Престанс» была показана в проспективном многоцентровом открытом исследовании STRONG, которое включало 1250 пациентов с АГ [23]. Среди участников были 32% человек с впервые выявленным заболеванием, 40,5% — с неконтролируемым АД на фоне монотерапии, 26,9% — с неконтролируемым АД на фоне комбинированной терапии. Все пациенты с начала исследования получали препарат «Престанс», который принимали в течение 2 мес. В результате лечения АД систолическое и диастолическое снизилось в среднем на 41,9/23,2 мм рт. ст. Целевые цифры АД были достигнуты у 66,1% пациентов. Результаты исследования STRONG в реальной клинической практике подтвердили высокую эффективность фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина, продемонстрированную ранее в исследовании ASCOT.

Комбинируя препараты класса иАПФ и БКК с известным благоприятным влиянием (антигипертензивным, антиангинальным, сосудопротективным) при АГ и ассоциированных состояниях, достигают усиления их действия, эффективного влияния на различные механизмы повышения и улучшения контроля АД, ремодели-



Исследование ASCOT: результаты влияния на вторичные конечные точки периндоприла (4—8 мг/сут) и амлодипина (5—10 мг/сут) по сравнению с атенололом (50—100 мг/сут) и бендрофлуметиазидом (1,25—2,5 мг/сут)

Таблица 2

## Эффекты периндоприла и амлодипина и синергизм их действия при комбинированном лечении

Престариум		Амлодипин		Престариум+амлодипин	
Вазодилатация	↑	Вазодилатация	↑	Антигипертензивное действие	↑↑
Вазоконстрикция	↓				
Антиоксидантный эффект	↑	Антиоксидантный эффект	↑		
Антиремодулирующий эффект	↑	Активность симпатической нервной системы	↑		
Эндотелиальная функция	↑	Коронарный кровоток	↑		
Посткапиллярная вазодилатация	↑	Прекапиллярная вазодилатация	↑	Лодыжечные отеки	↓
Рост гладкомышечных клеток, пролиферация и миграция	↓	Пролиферация гладкомышечных клеток	↓	Фибринолитический баланс	↑
Деградация матрикса	↓	Активность тканевого плазминогена	↑		
Адгезия моноцитов	↓				
Активность тканевого плазминогена	↑				

лирования сосудов и миокарда и осуществляют вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений [23]. Фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина — препарат «Престанс», предлагаемая в различных дозовых режимах, удобна для применения, повышает комплаентность к терапии, поскольку уменьшается количество принимаемых таблеток, перспективна для использования в клинической практике для лечения пациентов с АГ, в том числе с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

- Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2000.— Vol. 35.— P. 284—291.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group (2002) // *JAMA.*— 2002.— Vol. 288, № 23.— P. 2981—2997.
- Bahl V. K., Jadhav U. M., Thacker H. P. // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.*— 2009.— Vol. 9, № 3.— P. 135—142.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology // *J. Hypertens.*— 2007.— Vol. 25.— P. 1105—1187.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр).— М., 2010.
- Wald D. S., Law M., Morris J. K., et al. // *Am. J. Med.*— 2009.— Vol. 22.— P. 290—300.
- Brown N. J., Vaughan D. E. // *Circulation.*— 1998.— Vol. 97, № 14.— P. 1411—1420.
- Fox K. M. // *Lancet.*— 2003.— Vol. 362, № 9386.— P. 782—788.
- Dahlof B., Sever P. S., Poulter N. R., et al. // *Lancet.*— 2005.— Vol. 366, № 9489.— P. 895—906.
- Cecconi C., Fox K. M., Remme J. M., et al. // *Cardiovasc. Res.*— 2007.— Vol. 73.— P. 237—246.
- Dufouil C., Chalmers J., Coskun O., et al. // *Circulation.*— 2005.— Vol. 112, № 11.— P. 1525—1526.
- ADVANCE Collaborative Group // *Lancet.*— 2007.— Vol. 370.— P. 828—840.
- Ferrari R. for the PREAMI investigators. // *Arch. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 166.— P. 659—666.
- Agabiti-Rosei E., Mancia G., O'Rourke M., et al. // *Hypertension.*— 2007.— Vol. 50.— P. 154—160.
- Toyo-oka T., Naylor W. // *Blood Pressure.*— 1996.— Vol. 5.— P. 206—208.
- Sarsero D., Fujiwara T., Molenaar P., Angus J. A. // *Br. J. Pharmacol.* 1998.— Vol. 125, № 1.— P. 109—119.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group // *JAMA.*— 2002.— Vol. 288.— P. 2981—2997.
- Brown M. J., Palmer C. R., Castaigne A., et al. // *Lancet.*— 2000.— Vol. 356.— P. 366—372.
- Kloner R. A., Sowers J. R., DiBona G. F., et al. // *Am. J. Cardiol.*— 1996.— Vol. 77.— P. 713—722.
- Pitt B., Byington R. P., Furberg C. D., et al. // *Circulation.*— 2000.— Vol. 102.— P. 1503—1510.
- Nissen S. E., Tuzcu E. M., Libby P., et al. // *JAMA.*— 2004.— Vol. 292.— P. 2217—2225.
- Jamerson K. A. on behalf of the ACCOMPLISH investigators. *Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension.*— Chicago, 2008.
- Ferrari R. // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2008.— Vol. 24.— P. 3543—3557.

Поступила 27.05.11.

## OPTIMIZATION OF MANAGING HYPERTENSIVE PATIENTS ADMINISTERING PERINDOPRIL/AMLODYPIN FIXED COMBINATION

E. L. Trisvetova

The outcomes of blood hypertension and the states associated with the same combined therapy and those of a monotherapy were analyzed. While studying clinically the perindopril/amlodipin fixed combination in form of Prestance, a new pharmaceutical formulation, demonstrated its high efficiency.

**Key words:** anti-hypertensive therapy, efficiency, perindopril/amlodipin combination.

## Адрес для корреспонденции:

Трисветова Евгения Леонидовна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-57-93.



Д. Н. РУДЕНКО, А. В. СТРОЦКИЙ, Л. В. РУБАНИК,  
Н. Н. ПОЛЕЩУК

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГРАНУЛЯРНОГО ЦИСТИТА У ДЕВОЧЕК

Белорусский государственный медицинский университет,  
РНПЦ эпидемиологии и микробиологии

**Цель исследования.** Оценить результаты стандартного обследования и терапии хронического гранулярного цистита, данные комплексной лабораторной диагностики и лечения девочек с учетом выявленной хламидийной инфекции.

**Материал и методы.** Обследовано 232 девочки с хроническим гранулярным циститом. Обследуемую группу составили 120 пациенток, у которых обнаружили хламидийную инфекцию. В контрольную группу вошли 112 девочек, которым не проводили обследование на наличие *Chlamydia trachomatis*. Пациенткам обследуемой группы проводили курс специфического противохламидийного лечения, пациенткам контрольной группы назначали комплексное стационарное лечение.

**Результаты.** Стандартное микробиологическое обследование и лечение хронического гранулярного цистита оказались малоэффективными. У подавляющего большинства (70—88,9%) пролеченных девочек рецидив заболевания появлялся в достаточно короткий срок (10—20 дней). При лечении хронического гранулярного цистита с применением антибактериальных средств, обладающих противохламидийным действием, удалось значительно улучшить как ближайшие, так и отдаленные результаты. Отмечено снижение количества рецидивов заболевания с 90 (80,3%) до 33 (27,5%) случаев, увеличение срока ремиссии с 10—20 дней до 8 мес.

**Заключение.** Пациенткам с хроническим гранулярным циститом необходимо проведение комплексного обследования на наличие *Chlamydia trachomatis*. Этиотропная и патогенетическая терапия позволяет значительно улучшить результаты лечения.

**Ключевые слова:** хронический гранулярный цистит, девочки, *Chlamydia trachomatis*.

В настоящее время в медицине имеется множество антибактериальных препаратов для борьбы с инфекционными заболеваниями. Несмотря на это, инфекции мочевыводящих путей остаются наиболее частой патологией в структуре уронефрологических заболеваний. На сегодняшний день одним из нерешенных вопросов в детской урологии является хронический цистит.

Разработка методов рациональной терапии хронического цистита обусловлена широкой распространенностью данного заболевания среди детского населения — от 29,9 до 83,3% детей с урологической патологией [1—3]. Проблема хронического цистита заключается не только в его рецидивировании (даже при адекватном комплексном лечении), но и в возможности развития восходящей инфекции [2, 4, 5]. Среди всех форм данной патологии у детей особое место занимает хронический гранулярный цистит — от 22,5—

62,2 до 85,0—88,8% [3, 6—11]. Он отличается упорным течением и склонностью к частому рецидивированию — 70—88,9% [8, 12, 13].

В консервативном лечении инфекций мочевой системы главная роль принадлежит антибиотикотерапии [4, 14, 15]. Однако длительное использование антибактериальных средств в лечении и профилактике инфекций мочевыводящих путей у детей не приводит к снижению частоты заболеваемости, а наоборот, наблюдается тенденция к росту данной патологии [16—19].

Особый интерес представляют так называемые абактериальные циститы, при которых микрофлора в моче не определяется. Еще в 1894 г. Р. Р. Вреден обнаружил микроорганизмов при цистите у 18% больных, такую же цифру в 1939 г. привел М. Б. Пластун. Абактериальные циститы встречаются более чем в 40% случаев [20].

В настоящее время абактериальные циститы распространены среди детей достаточно широко — от 31,2—42,6 до 67,1% [7, 8, 21, 22]. Эти данные косвенно указывают на роль других внутриклеточных патогенов в формировании очага воспаления.

В последнее время в медицинской литературе все чаще стали появляться работы о роли урогенитальной хламидийной инфекции в развитии хронических артритов, вульвитов, циститов и пиелонефритов у детей [10, 23, 24, 25]. Однако эти сведения противоречивы. По мнению некоторых авторов, выявление *Chlamydia trachomatis* при лабораторном обследовании девочек с гранулярным циститом достаточно высок и составляет 30—38,5% [10], 55,6% [26]. Другие исследователи исключают ведущую роль хламидийной инфекции в генезе рецидивирующего цистита, поскольку при обследовании было выявлено несколько девочек (7%) с хламидийной инфекцией [7].

Целью данной работы явилась оценка результатов стандартного обследования и терапии хронического гранулярного цистита и данных комплексной лабораторной диагностики и лечения девочек с учетом выявленной хламидийной инфекции.

### Материал и методы

Обследованы 232 пациентки с хроническим гранулярным циститом. Из них в обследуемую группу включили 120 девочек в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст 10 лет), у которых диагностировали хронический гранулярный цистит и обнаружили хламидийную инфекцию. Длительность заболевания составила от 1 года до 6 лет (в среднем 3 года 6 мес). Выявление *C. trachomatis* проводили с помощью комплексной лабораторной диагностики, включающей обнаружение специфических антигенов и детекцию ДНК возбудителя в мазках-соскобах, выделение возбудителя в культуре клеток, обнаружение противохламидийных антител в сыворотке крови.

У всех пациенток данной группы проводили посев мочи на питательные дифференциально-диагностические среды. У 58 (48,3%) девочек отмечен рост бактерий. У 62 (51,7%) пациенток рост микрофлоры в моче не выявлен. По этому параметру больных разделили на 2 подгруппы. В 1-ю вошли больные с хроническим гранулярным циститом и инфицированные *C. trachomatis*, у которых в посевах мочи на питательные среды микрофлора не выделена. 2-ю подгруппу составили больные с хроническим гранулярным циститом, инфицированные *C. trachomatis*, у которых при посеве мочи на питательные среды выявлен бактериальный рост.

Для оценки эффективности лечения отобрали контрольную группу из 112 девочек с хроническим гранулярным циститом, которым обследование на наличие *C. trachomatis* не проводили.

При проведении посева мочи на микрофлору (на обычные среды) у 62 (55,4%) больных выявили рост бактерий, у 50 (44,6%) девочек рост микрофлоры в моче не обнаружили (табл. 1). По этому параметру (как и в обследуемой группе) всех пациенток разделили на 2 подгруппы. 1-ю составили больные с абактериальным хроническим гранулярным циститом, у которых при посеве мочи микрофлора не выделена. Во 2-ю подгруппу вошли больные с бактериальным хроническим гранулярным циститом, у которых при посеве мочи выявлен рост бактериальной микрофлоры. Обе группы сопоставимы по возрасту, полу и длительности заболевания ( $P > 0,05$ ). Следует отметить, что в обеих сравниваемых группах частота высеваемости микрофлоры и спектр возбудителей практически одинаковы (см. табл. 1).

Пациенткам обследуемой группы проводили курс специфического противохламидийного лечения, включавший иммуномодуляторы (ликопид, тималин, тимоген, кипферон, виферон) в сочетании с антибиотиками противохламидийного действия: джозамицин, мидекамицин, рифампицин (в возрастных дозировках). Антибиотики тетрациклинового ряда и фторхинолоны не применяли в связи с противопоказаниями для детей 8—15 лет. В комплексное лечение также включали зубиотики, витамины, дезагреганты. У больных с ассоциацией хламидий и бактериальной флоры в пер-

вую очередь назначали антибактериальные препараты по результатам посева мочи на микрофлору и определению чувствительности к антибиотикам. После этого проводили специфическую противохламидийную терапию. Согласно данным уродинамического исследования назначали М-холинолитики (детрузитол, дриптан, новитропан) при гиперрефлексии мочевого пузыря; антихолинэстеразные препараты (прозерин) — при гипорефлексии мочевого пузыря; селективные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы (доксазозин, кардутон) — при сфинктерно-детрузорной диссенергии.

Пациенткам контрольной группы проводили комплексное стационарное лечение, включающее антибактериальное, местное (инстилляции в мочевой пузырь диоксидина, препаратов коллоидного серебра). Согласно данным уродинамического исследования назначали М-холинолитики, антихолинэстеразные препараты, селективные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, физиотерапевтическое лечение (тепловые процедуры, УВЧ на область мочевого пузыря и др.). При наличии болевого синдрома использовали спазмолитические и обезболивающие препараты (дротаверин, папаверин, кетанов, баралгин и др.).

Больным с абактериальным циститом назначали антибактериальные препараты: пероральные формы защищенных пенициллинов (амоксциллин в сочетании с клавулановой кислотой), цефалоспорины II—III поколения (цефаклор, цефазолин, цефтазидим и др.), сульфаниламиды (бисептол, ко-тримоксазол), нитрофураны (фурагин, фурадонин, фурамаг), аминогликозиды (гентамицин, амикацин), производные 8-оксихинолина (нитроксолин, 5-НОК), производные нафтиридина (налидиксовая кислота). У больных с бактериальным циститом противомикробное лечение проводили с учетом выделенной из мочи микрофлоры и данных антибиотикограмм.

## Результаты и обсуждение

Результаты проведенного лечения оценивали на основании жалоб, клинических и лабораторных данных, срока ремиссии. Определили следующие критерии оценки результатов лечения хронического гранулярного цистита:

— выздоровление: отсутствие жалоб и клинических проявлений заболевания, нормализация анализа мочи, отсутствие рецидивов;

— значительное улучшение: отсутствие жалоб и клинических проявлений заболевания, нормализация анализа мочи;

— улучшение: отсутствие жалоб и клинических проявлений заболевания, уменьшение степени лейкоцитурии, протеинурии;

— без перемен: сохранение клинических проявлений заболевания, лейкоцитурии, протеинурии и бактериурии;

— ухудшение: нарастание клинических проявлений хронического гранулярного цистита, увеличение степени лейкоцитурии, протеинурии.

Таблица 1

### Результаты посева мочи на питательные дифференциально-диагностические среды

Выделенный микроорганизм	Обследуемая группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Микробный рост отсутствует	62	51,7	50	44,6
<i>E. coli</i>	52	43,3	49	43,7
Стрептококк	2	1,7	7	6,3
Энтеробактер	1	0,8	4	3,6
Протей	1	0,8	2	1,8
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	1,7	—	—
Всего...	120	100	112	100

При специфической противохламидийной терапии ближайшие результаты лечения хронического гранулярного цистита, по сравнению с контрольной группой, были улучшены (табл. 2). Отмечалось заметное сокращение больных с неудовлетворительными результатами лечения и увеличение числа пациенток с улучшением и значительным улучшением.

Примечательно, что разница между результатами лечения в подгруппах нивелировалась (см. табл. 2).

После проведения традиционной терапии хронического гранулярного цистита у большинства пациенток ближайшие результаты лечения были удовлетворительными (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что лучшие результаты лечения отмечены у пациенток с хроническим бактериальным гранулярным циститом. Менее результативной была терапия хронического абактериального гранулярного цистита.

Сроки изучения отдаленных результатов лечения пациенток составил от 1 до 5 лет. Рецидив заболевания отмечали у 33 (27,5%) девочек обследуемой группы (рис. 1). Рецидив заболевания, при котором требовалось проведение 2-го курса терапии, появился у 90 (80,3%) пациенток контрольной группы. Примечательно, что длительность ремиссии у девочек обследуемой группы была значительно больше по сравнению с пациентками контрольной группы (рис. 2).

Так, у 14 (11,7%) пациенток обследуемой группы рецидив заболевания отмечался через 4—8 мес (в среднем 6 мес), у 19 (15,8%) — через 8—12 мес (в среднем 10 мес).

Рецидив хронического гранулярного цистита выявлен у 49 (43,6%) пациенток контрольной группы через 9—10 дней после лечения и у 41 (36,7%) девочки — через 20 дней после лечения. Таким образом, абсолютное большинство рецидивов возникло в течение 1-го месяца после лечения.

Частые рецидивы заболевания у пациенток контрольной группы, вероятно, связаны с персистенцией *C trachomatis*. А появившиеся после лечения рецидивы у девочек обследуемой группы могут быть обусловлены резистентностью хламидий к антибиотикам, реинфекцией либо наличием других инфекционных агентов (вирусы, простейшие и т. д.).

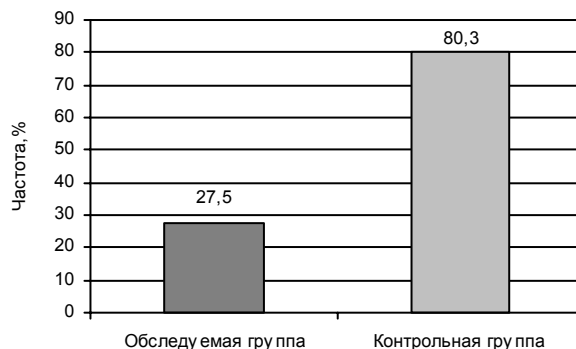


Рис. 1. Частота рецидивов хронического гранулярного цистита в сравниваемых группах

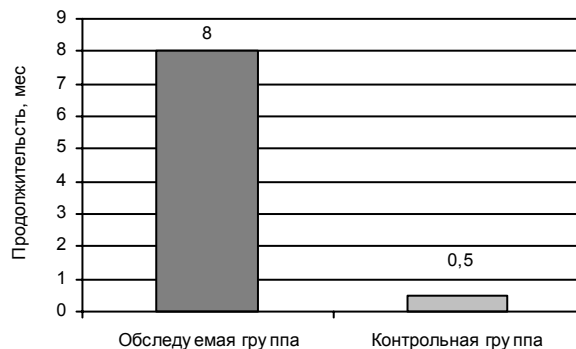


Рис. 2. Продолжительность ремиссии в сравниваемых группах

Таблица 2

#### Ближайшие результаты лечения больных обследуемой группы

Подгруппа	Клинические проявления				Лабораторные показатели			
	значительное улучшение	улучшение	без перемен	ухудшение	значительное улучшение	улучшение	без перемен	ухудшение
1-я подгруппа n=62	55 (88,7%)	7 (11,3%)	—	—	51 (82,3%)	7 (11,3%)	4 (6,4%)	—
2-я подгруппа n=58	52 (89,7%)	6 (10,3%)	—	—	48 (82,8%)	7 (12,1%)	3 (5,1%)	—

Таблица 3

#### Ближайшие результаты традиционного лечения больных контрольной группы

Подгруппа	Клинические проявления				Лабораторные показатели			
	значительное улучшение	улучшение	без перемен	ухудшение	значительное улучшение	улучшение	без перемен	ухудшение
1-я подгруппа n=50	30 (60,0%)	20 (40,0%)	—	—	35 (70,0%)	10 (20,0%)	5 (10,0%)	—
2-я подгруппа n=62	49 (79,0%)	13 (21,0%)	—	—	49 (79,0%)	4 (6,5%)	9 (14,5%)	—

## Выводы

1. Результаты стандартного микробиологического обследования и лечения хронического гранулярного цистита оказались неудовлетворительными: рецидив заболевания отмечался в течение 1-го месяца после проведенного лечения у подавляющего большинства (80,3%) пролеченных пациенток.

2. При проведении углубленной микробиологической диагностики и терапии, направленной на элиминацию *Chlamydia trachomatis*, у девочек с хроническим гранулярным циститом отмечено улучшение результатов лечения данной патологии: уменьшилось количество рецидивов заболевания — с 90 (80,3%) до 33 (27,5%) случаев, существенно увеличился срок ремиссии — с 3 до 32 нед.

3. При возобновлении клинической картины хронического гранулярного цистита после проведенного противохламидийного лечения необходим поиск других сопутствующих факторов, обуславливающих рецидив данного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Возианов А. Ф., Майданик В. Г., Бидный В. Г. и др. Основы нефрологии детского возраста.— Киев, 2002.
2. Голицгорский С. Д. Циститы.— Кишинев, 1958.
3. Сеймивский Д. А., Голод И. М., Носов А. Т. // Урология и нефрология.— 1990.— № 6.— С. 16—19.
4. Коровина Н. А., Мумладзе Э. Б., Захарова И. Н. Циститы у детей.— М., 1998.
5. Shaeffer A. J. // Urol. Clin. N. Am.— 2002.— Vol. 29, № 1.— P. 241—250.
6. Аязбеков Е. А. Клинические, морфологические и иммунологические особенности хронического воспаления мочевого пузыря у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1989.
7. Алферов С. М. Рецидивирующие циститы у девочек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2005.
8. Пугачев А. Г., Ешмухамбетов С. Н. Хронический цистит у детей.— Алма-Ата, 1983.
9. Belman A. B. // J. Urol.— 1978.— Vol. 119, № 5.— P. 661—663.
10. Пигарева А. Е., Цап Н. А., Федорова Н. П. // Материалы II съезда детских урологов-андрологов.— Павловская слобода, 2011.— С. 69—70.
11. Руденко Д. Н., Строчкин А. В., Рубаник Л. В. и др. // Проблемы инфекционной патологии XXI века: Материалы юбилейной конф., посвящ. 80-летию НИИЭМ.— Минск, 2004.— С. 154—160.
12. Мандагаева С. Н. Диагностика и лечение гранулярных циститов у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 1999.
13. Wettlaufer J. // J. Urol.— 1976.— Vol. 116, № 4.— P. 434—435.
14. Захарова И. Н., Мумладзе Э. Б., Гаврюшова Л. П. и др. // Сб. материалов II съезда нефрологов России.— М., 1999.— С. 87.

15. Brendstrup L., Hjelt K., Petersen K. E., et al. // Acta Paediatr. Scand.— 1990.— Vol. 79.— P. 1225—1234.
16. Aggarwal V. K., Verrier J. K., Asscher A. W., et al. // Arch. Dis. Child.— 1991.— Vol. 66.— P. 1284—1286.
17. Bergman D. A., Baltz R. D., Cooley J. R. // Pediatrics.— 1999.— Vol. 103, № 4.— P. 843—852.
18. Jadresic L., Cartwright K., Cowie N., et al. // BMJ.— 1993.— Vol. 307.— P. 761—764.
19. Smellie J. M., Rigden S. P. A., Prescod N. P. // Arch. Dis. Child.— 1995.— Vol. 72.— P. 247—250.
20. Гольдин Г. И. // Актуальные вопросы урологии: Сб. науч. тр.— М., 1962.— С. 127—153.
21. Зарницына Н. Ю. Лазеротерапия в комплексном лечении хронического цистита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Пермь, 1998.
22. Захарова И. Н. // Педиатрия.— 2001.— № 5.— С. 63—69.
23. Малова И. О., Скворцова Р. Г., Кузьмина Н. И. // Вестн. дерматол.-венерол.— 1998.— № 1.— С. 27—31.
24. Погодин О. К. Хламидийная инфекция в акушерстве, гинекологии и перинатологии.— Петрозаводск, 1997.
25. Полещук Н. Н., Капитулец Н. Н., Рубаник Л. В. и др. // Мед. новости.— 2003.— № 3.— С. 65—70.
26. Рубаник Л. В., Руденко Д. Н., Полещук Н. Н. и др. // Современные проблемы инфекционной патологии человека: Сб. науч. тр.— Минск, 2008.— С. 279—284.

Поступила 31.03.11.

## EFFICIENCY OF MANAGING GIRL'S CHRONIC GRANULAR CYSTITIS

D. N. Rudenko, A. V. Strotsky, L. V. Rubanik, N. N. Poleshchuk

**Objective.** To assess the outcomes of the standard examination and of the chronic granular cystitis therapy, the data of complex laboratory diagnosis and girls treatment considering the chlamydial infection determined.

**Materials and methods.** Two hundred and thirty two girls with chronic granular cystitis were examined. The study group consisted of 120 patients chlamydial infection had been determined in. The control group was formed of 112 girls that had not been examined for *Chlamydia trachomatis*. The patients in the study group underwent a course of specific anti-chlamydia treatment, those in the control group were prescribed complex in-hospital therapy.

**Results.** The standard microbiological study and chronic granular cystitis treatment turned out to of low efficacy. Most (70% — 88.9%) of the girls treated had the disease relapses within a short period of time (10 — 20 days). When anti-bacterial formulations having the anti-chlamydia effect were administered for chronic granular cystitis treatment both the near and the remote outcomes were much better. The disease recurrence frequency reduced from 90 (80.3%) to 33 (27.5%) cases, the remission duration increased from 10 — 20 days to 8 months.

**Conclusion.** Patients with chronic granular cystitis require a complex examination for *Chlamydia trachomatis*. Etiotropic and pathogenic therapy allows improving the treatment outcomes.

**Key words:** chronic granular cystitis, girls, *Chlamydia trachomatis*.

## Адрес для корреспонденции:

Руденко Дмитрий Николаевич.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сп. тел. (8-017) 208-63-59.

Т. А. ГЮРДЖЯН, В. М. ЦАРЕНКОВ, О. Н. ДУДИЧ,  
В. Л. КРАСИЛЬНИКОВА

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ В ОФТАЛЬМОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Республиканский центр медицинской реабилитации  
и бальнеолечения, РУП «Белмедпрепараты», Белорусская  
медицинская академия последипломного образования

**Цель исследования.** *Оценить терапевтическую эффективность растворимой лекарственной формы кислоты ацетилсалициловой (КАС) в офтальмохирургической практике.*

**Материал и методы.** *На 179 пациентах хирургического профиля апробировано использование новой растворимой лекарственной формы КАС в инъекциях и инстилляциях с лечебной и профилактической целью. В контрольной группе (50 пациентов) использовали традиционный метод профилактики осложнений воспалительного характера с применением Наклофа в инстилляциях и дексаметазона в инъекциях и инстилляциях.*

**Результаты.** *У 98,5% пациентов получен выраженный противовоспалительный эффект, купирование реактивного синдрома с нормализацией внутриглазного давления, значительное повышение остроты зрения при лечении постэкстракционного макулярного отека сетчатки. Профилактика интра- и послеоперационных осложнений воспалительного характера с помощью КАС имеет ряд существенных преимуществ перед традиционным применением Наклофа и дексаметазона в инъекциях и инстилляциях.*

**Заключение.** *Локальное применение офтальмологической лекарственной формы КАС в офтальмохирургии эффективно купирует послеоперационные экссудативно-воспалительные реакции и может широко использоваться как с лечебной, так и с профилактической целью.*

**Ключевые слова:** *кислота ацетилсалициловая, офтальмохирургическая практика, макулярный отек сетчатки.*

Инвазивное хирургическое вмешательство со вскрытием глазного яблока является своего рода дозированной открытой травмой глаза, в ответ на которую развиваются реактивные экссудативно-воспалительные реакции, вызванные выбросом медиаторов воспаления, в частности простагландинов (ПГ) [1]. Это касается как переднего, так и заднего отдела глазного яблока и связано с прорывом гематоретинального барьера, что может привести к развитию послеоперационного макулярного отека сетчатки. Геморрагические осложнения хирургических вмешательств также вызывают развитие послеоперационных воспалительно-экссудативных реакций (ПЭВР), приводящих в ряде случаев к формированию пролиферативной витреоретинопатии, значительно снижающей зрительные функции в отдаленный послеоперационный период. Вопросы медикаментозного лечения и профилактики данных осложнений в офтальмохирургии остаются актуальными. Альтернативой кортикостероидам в лечении и профилактике этих осложнений в офтальмохирургии являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), к которым относится раз-

работанная белорусскими офтальмологами и фармакологами растворимая лекарственная форма кислоты ацетилсалициловой (КАС) для локальных методов применения в офтальмологической практике.

В современной терапевтической практике, в том числе и офтальмологической, предпочтение отдают локальному введению растворимых препаратов, которые имеют высокую степень биодоступности, позволяют получить максимальную концентрацию лекарственного вещества в пораженном органе и избежать его системного воздействия на организм в целом.

Разработка офтальмологических лекарственных форм даже известных препаратов — сложная и актуальная задача, поскольку орган зрения является наиболее нежным и чувствительным к побочным действиям лекарственных препаратов.

На кафедрах офтальмологии и технологии лекарств БелГИУВ (ныне БелМАПО) в 1982—1999 г. была разработана вначале экстемпоральная, затем готовая новая растворимая лекарственная форма КАС офтальмологического назначения, разрешенная для клинического применения с 1987 г. и для производства фармацевтической промышленностью — с 1999 г.

Новая лекарственная форма КАС представляет собой лиофилизированный порошок для приготовления 1% раствора, который можно использовать в офтальмологии практически всеми способами: инъекционно, в инстилляциях, электро-, магнито- и фонофорезом, что значительно увеличивает биологическую доступность и эффективность применения препарата и расширяет возможности его применения [2, 3].

«Белорусский аспирин» является оригинальным и уникальным препаратом, который не имеет недостатков, в отличие от других растворимых форм аспирина, обладает преимуществами перед своими зарубежными аналогами и оказывает дополнительное лечебное действие. Эти особенности препарата заключаются в составе использованного в технологическом процессе его приготовления растворителя: 6% раствор низкомолекулярного медицинского поливинилпирролидона с физиологическим набором ионов-антагонистов.

Преимуществами новой лекарственной формы КАС являются:

- более высокая концентрация препарата (1% раствор) по сравнению с его водным раствором (0,3%); легкая растворимость в воде;
- потенцированный и пролонгированный механизм антипростагландинового и антиагрегационного действия;
- дезинтоксикационное и антиэкссудативное (дегидратационное) действие;
- введение разными методами: в инстилляциях, инъекциях, электро-, магнито- и фонофорезом;
- хорошая переносимость пациентами, препарат не вызывает ни общих, ни местных побочных дей-



ствий, а также позволяет избежать общего назначения НПВС (перорально или парентерально);

— стабильность при хранении; доступность по цене (дешевле в 3—10 раз).

Результатом комбинированного механизма действия КАС явились разнообразные лечебные эффекты: противовоспалительный, жаропонижающий, анальгезирующий, улучшение микроциркуляции и реологии крови, антигеморрагический (рассасывание гемофтальма и других геморрагий в глазу), нормализация метаболизма, дезинтоксикационный и ангиопротекторный.

Это было доказано многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями, проведенными на кафедрах офтальмологии и технологии лекарств БелМАПО в 1985—2010 гг.

Препарат защищен 4 патентами: на новую лекарственную форму; способ лечения травматического увеита; способ лечения вазоокклюзионных заболеваний органа зрения; на способ профилактики послеоперационных осложнений в хирургии катаракты (авт. свид. СССР (1985 г.) № 1286197; патенты РБ № 6282 (2004 г.); № 10256 (2004 г.); № 10603 (2005 г.)).

Цель исследования — оценить терапевтическую эффективность растворимой лекарственной формы КАС в офтальмохирургической практике.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 179 пациентов в возрасте от 28 до 80 лет. Всех пациентов с учетом нозологической формы заболевания разделили на 3 группы: 2 основные и 1 контрольная. В основных группах применяли новую лекарственную форму КАС в виде субконъюнктивальных или парабульбарных инъекций 1% раствора по 0,5 мл в сочетании с инстилляциями — 3—5 раз в сутки. Длительность курса лечения определяли в соответствии с локализацией и со степенью тяжести воспалительного процесса в глазу и сроком купирования признаков воспаления.

Проводили следующие виды хирургических вмешательств: синусотрабекулэктомия (19 пациентов); иридоциклоретракция (3); комбинированные операции (6); экстракапсулярная экстракция катаракты (ЭЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) (152 пациента).

В 1-ю основную группу вошли 69 пациентов с различными инвазивными микрохирургическими вмешательствами, которые осложнились воспалительными процессами в глазу: ПЭВР в виде иридоциклита после экстракции катаракты (28 пациентов); ПЭВР после антиглаукоматозных операций (19); реактивный синдром с вторичной офтальмогипертензией (2); гифема (3); отслойка сосудистой оболочки с гипотоническим синдромом и синдромом мелкой камеры (3); постэкстракционный макулярный отек сетчатки (14 пациентов с артификацией).

2-ю основную группу составили 60 пациентов с возрастной катарактой, которым проводили ЭЭК

с имплантацией ИОЛ. С целью профилактики интра- и послеоперационных осложнений воспалительного характера пациентам этой группы субконъюнктивально вводили 0,3 мл 1% раствора КАС за 30 мин до операции, а также после нее в первые 3 сут, в сочетании с инстилляциями препарата 4—5 раз в день в течение 4 нед.

Контрольную группу составили 50 пациентов, которым проводили ЭЭК с имплантацией ИОЛ, используя традиционный метод профилактики осложнений воспалительного характера — кортикостероиды в инъекциях и инстилляциях в сочетании с инстилляциями НПВП (наклоф) перед операцией и на протяжении 4 нед после операции.

Офтальмологическое обследование пациентов с катарактами, кроме традиционных методов (визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, эхобиометрия, офтальмотонометрия), включало электроокулографию (ЭОГ), оптическую когерентную томографию (ОКТ), флюоресцентную ангиографию (ФАГ), определение ПГ Е2 и цитокинов (ФНО-2 и ИЛ-1 $\beta$ ) в слезной жидкости методом иммуноферментного анализа. Обследование пациентов с возрастной катарактой проводили до операции, в 1-е, 3-и, 7-е сутки и через 1 мес после операции.

В 1-й группе препарат использовали в виде субконъюнктивальных или парабульбарных инъекций, а также в инстилляциях (3—5 раз в сутки). Средний курс лечения у пациентов, оперированных по поводу глаукомы, составлял 3—4 инъекции КАС, с катарактой — от 3 до 10—12 инъекций в сочетании с инстилляциями. У 14 пациентов с артификацией через 4—6 нед после операции отмечали снижение зрения, искажение контуров предметов и на ОКТ выявляли макулярный отек сетчатки. Всем пациентам с макулярным отеком назначали ангиопротекторы, антигистаминные и дегидратирующие препараты. В качестве основного противовоспалительного средства применяли КАС в виде парабульбарных инъекций (№ 10—12) в сочетании с инстилляциями.

Эффективность лечения оценивали по совокупности критериев: выраженности клинических проявлений экссудативно-воспалительных реакций со стороны переднего и заднего отделов глазного яблока, зрительным функциям, сроке купирования воспалительного процесса в глазу, а также с учетом внутриглазного давления (ВГД), толщины сетчатки в макулярной области сетчатки и ее объема по данным ОКТ.

### Результаты и обсуждение

Применение КАС у 98,5% пациентов 1-й группы вызывало выраженный противовоспалительный эффект. Ни одного случая «синдрома отмены» параллельно применяемых кортикостероидов отмечено не было. Отсутствие эффекта выявили только у 1 пациента с вялотекущим хроническим увеитом, рецидивирующими кровоизлияниями в переднюю камеру

и стекловидное тело и начальной стадией атрофии глазного яблока на фоне сахарного диабета после перенесенной ранее комбинированной операции (интракапсулярная экстракция катаракты+синусотрабекулэктомия).

У пациентов с послеоперационным реактивным синдромом и вторичной офтальмогипертензией в течение 1—3 дней отмечали нормализацию ВГД на фоне купирования ПЭВР.

Гифемы рассасывались после 1—2-й инъекции КАС. При этом рецидивов кровоизлияний не было отмечено ни у одного пациента. В одном случае при рецидивирующей гифеме рассасывающий эффект выявили в течение недели при назначении КАС амбулаторно в виде инстилляций (5 раз в день).

Во втором случае у пациентки с некомпенсированной неоваскулярной (геморрагической) глаукомой 2 В-С на фоне сахарного диабета после 1-й операции (синусотрабекулэктомия) развился реактивный синдром с декомпенсацией ВГД и отеком хрусталика. На фоне введения КАС реактивный синдром был купирован, что позволило через 7 дней провести необходимую в связи с высоким ВГД вторую операцию — иридоциклоретракцию. Послеоперационный период после 2-й операции протекал спокойно, геморрагических осложнений не было.

Использование КАС в лечении ограниченных отслоек хориоидеи у 3 пациентов оказывало выраженное положительное влияние, что приводило к восстановлению глубины передней камеры глаза и нормализации ВГД. При этом кортикостероиды и ингибиторы карбоангидразы, вследствие их неэффективности, пациентам не назначали.

У 14 пациентов с отеком макулярной области сетчатки на артификачных глазах до лечения препаратом КАС отмечали низкую остроту зрения ( $0,12 \pm 0,03$ ). Толщина этой зоны в среднем составляла  $617,64 \pm 25,19$  мк, что в 3,8 раза превосходила уровень нормы (173—178 мк). Объем макулы в среднем —  $10,65 \pm 0,23$  мм<sup>3</sup>, что в 1,5 раза превосходило уровень нормы. Изменения толщины макулярной области и объема являлись следствием аккумуляции субретинальной жидкости по причине нарушения гематоретинального барьера, сопряженного с операционной травмой глаза.

Спустя 2 нед после начала лечения КАС у всех пациентов острота зрения повысилась в 6 раз — до  $0,76 \pm 0,04$  ( $P < 0,001$ ). Восстановление зрительных функций сопровождалось одновременным уменьшением толщины центральной зоны сетчатки почти в 4 раза, ее объема — в 1,5 раза, что свидетельствовало о резорбции субретинальной жидкости и стабилизации гематоретинального барьера.

Через 1 мес после проведенной терапии у 13 пациентов наблюдали дальнейшее повышение остроты зрения и уменьшение толщины центральной зоны сетчатки. Только у 1 пациента отмечали рецидив макулярного отека как следствие перенесенной вирус-

ной инфекции непосредственно после окончания противовоспалительной терапии [4].

Во 2-й основной группе препарат КАС применяли как средство профилактики интра- и послеоперационных осложнений воспалительного характера: интраоперационного миоза, ПЭВР, реактивной офтальмогипертензии, послеоперационного макулярного отека.

Наблюдения показали, что субконъюнктивальное введение КАС за 30 мин перед ЭЭК (в сочетании с традиционным способом расширения зрачка инъекцией мезатона с атропином пациентам с возрастной катарактой) более чем в 2 раза снижает степень сужения зрачка в ходе имплантации ИОЛ по сравнению с контрольной группой, где пациентам перед операцией применяли наклоф в инстилляциях. Промидриатический эффект КАС способствовал уменьшению частоты и тяжести интраоперационных осложнений. Для сравнения: у пациентов контрольной группы наблюдали травматизацию зрачкового края радужки (23% пациентов), повреждение задней капсулы хрусталика (14%), в основной группе этих осложнений не было, кроме незначительного количества остатков хрусталиковых масс (13% пациентов).

Отмечено, что профилактическое использование инъекций КАС до и в первые 3 сут после операции способствовало относительно ареактивному течению послеоперационного периода у 93% пациентов. В контрольной группе ареактивное течение послеоперационного периода наблюдали у 77%.

Общеизвестно, что в послеоперационный период наблюдается повышение офталмотонуса как одного из проявлений реактивного синдрома. При применении КАС ни у одного пациента ранняя офтальмогипертензия зафиксирована не была, в то время как в контрольной группе данное осложнение отмечали у 15% пациентов.

Исследование содержания ПГ E2 показало, что промидриатическое действие инъекций КАС способствует уменьшению травматизации радужки в ходе операции и приводит к снижению содержания в слезе пациентов этого медиатора воспаления более чем в 1,4 раза в 1-е сутки после операции и в 4 раза — к 7-м суткам, а также отсутствию выраженных изменений уровня цитокинов после операции по сравнению с контрольной группой.

Выраженное противовоспалительное действие КАС, по сравнению с традиционным методом ведения пациентов, подтвердилось и при изучении электроокулографии (коэффициент Ардена) как оперированного, так и парного глаза.

Результатом использования КАС с профилактической целью в хирургии катаракты является повышение остроты зрения на 3-и сутки после операции до  $0,67 \pm 0,04$  по сравнению с традиционным применением наклофа и дексаметазона —  $0,54 \pm 0,05$  ( $P < 0,001$ ).

Кроме того, дальнейшее исследование зрительных функций показало, что при применении КАС в инстил-

ляциях на протяжении 1 мес после операции снижения остроты зрения не было ни у одного пациента. В контрольной группе у 3 пациентов наблюдали снижение остроты зрения до 0,04—0,06, что было вызвано развитием макулярного отека.

Использование КАС в инстилляциях на протяжении 1 мес после операции эффективно стабилизирует гематофтальмический барьер, позволяет избежать развития в поздний послеоперационный период макулярного отека у 100% пациентов и достичь стабильных функциональных результатов [5].

### Выводы

1. В микрохирургии глаукомы использование растворимой лекарственной формы кислоты ацетилсалициловой в инъекциях и инстилляциях эффективно купирует послеоперационные экссудативно-воспалительные реакции переднего отдела глазного яблока в виде иридоциклита, реактивного синдрома с офтальмогипертензией, не вызывая геморрагических осложнений даже при вторичной неоваскулярной глаукоме на фоне сахарного диабета, способствует рассасыванию гифемы, ликвидации отслойки сосудистой оболочки глаза.

2. Применение кислоты ацетилсалициловой у пациентов с макулярным отеком сетчатки после экстракапсулярной экстракции катаракты с имплантацией интраокулярной линзы эффективно стабилизирует гематоретинальный барьер, что подтверждается уменьшением толщины сетчатки более чем в 3 раза, уменьшением объема макулы в 1,5 раза и позволяет повысить остроту зрения в среднем в 6 раз у 93% пациентов.

3. Сравнительное изучение применения офтальмологической формы кислоты ацетилсалициловой с целью профилактики интраоперационных и послеоперационных осложнений в плановой офтальмохирургии катаракт с имплантацией интраокулярной линзы показало ее явные преимущества перед Наклофом и дексаметазоном.

4. Разработанный метод профилактики осложнений воспалительного характера в хирургии катаракты может широко использоваться в офтальмохирургической практике, в том числе и в лазерной микрохирургии глаза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гюрджян Т. А. Окуло-окулярные реакции в остром периоде проникающих ранений глаза и факторы, влияющие на их течение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 1988.
2. Гюрджян Т. А., Яхницкая Л. К., Красильникова В. Л., Дудич О. Н. Применение инъекционной лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты в лечении воспалительных заболеваний органа зрения: Учеб.-метод. пособие.— Минск, 2005.
3. Гюрджян Т. А., Колтович Г. К., Волотовская А. В. и др. Сочетанные физико-фармакологические методы применения офтальмологической лекарственной формы кислоты ацетилсалициловой для инъекций в лечении воспалительных заболеваний органа зрения: Учеб.-метод. пособие.— Минск, 2006.
4. Дудич О. Н., Гюрджян Т. А., Коваленко Т. В., Коваленко Ю. Д. // Рецепт. VII съезд офтальмологов РБ.— Минск, 2007.— С. 209—213.
5. Дудич О. Н. Профилактика воспалительных послеоперационных осложнений в хирургии возрастной катаракты с использованием инъекционной формы ацетилсалициловой кислоты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2006.

Поступила 01.03.11

#### ADMINISTRATION OF ACETYL SALICYLIC ACID FORMULATION FOR INJECTIONS IN OPHTHALMOLOGICAL SURGICAL PRACTICE

T. A. Gurdjan, V. M. Tsarenkov, O. N. Dudich, V. L. Krasilnikova

**Objective.** To evaluate the acetyl salicylic acid (ASA) soluble formulation in ophthalmological surgical practice.

**Materials and methods.** A novel ASA soluble formulation was tested in injections and instillations to 179 surgical patients for treating and prophylaxis. The patients included into the control group (50 persons) were managed for preventing inflammatory complications traditionally using Naclof in form of instillations and Dexamethasone in form of injections or instillations.

**Results.** A reliable anti-inflammatory effect, the reactive syndrome arresting the intraocular pressure being normalized, the vision acuity significant increase while treating the post-extraction retina macular edema were achieved in 98.5% of patients. The intra- and post-operative inflammatory complications preventing using ASA demonstrated a number of significant benefits as compared with the conventional appliance of Naclof and Dexamethasone in form of injections and instillations.

**Conclusion.** The ASA ophthalmological formulation local administration in the ophthalmological surgical practice has been shown to arrest the post-operative exudative-and-inflammatory reactions and may be applied widely both with a therapeutic and prophylactic aims.

**Key words:** acetyl salicylic acid, ophthalmological surgical practice, retina macular edema.

#### Адрес для корреспонденции:

Гюрджян Татьяна Айрапетовна.  
Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения.  
220023, г. Минск, ул. Макаенка, 17; сл. тел. (8-017) 237-07-59.

### Медицинская литература России

- Райзер М., Баур-Мельник А., Гласер К. Лучевая диагностика: Костно-мышечная система.— М., 2011.
- Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. Е. Л. Насонова.— М., 2011.
- Ревматология: Нац. руководство / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой.— М., 2010.
- Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания: Учеб. пособие / Н. Е. Чернеховская, Г. Г. Федченко, В. Г. Андреев и др.— М., 2011.
- Рябыкина Г. В., Соболев А. В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления.— М., 2010.



**АКАДЕМИК  
ВЕНИАМИН ИОСИФОВИЧ ВОТЯКОВ —  
ОСНОВОПОЛОЖНИК ВИРУСОЛОГИИ  
В БЕЛАРУСИ  
(к 90-летию со дня рождения)**

Вениамин Иосифович Вотяков — выдающийся ученый в области современной медицинской науки. Доктор медицинских наук (1965), профессор (1966), академик АМН СССР (1978; с 1991 — РАМН), академик Российской академии естественных наук (1990), академик НАН Беларуси (1995), лауреат Государственной премии Республики Беларусь (2003), член Президиума АМН СССР, РАМН (1972—1995), председатель Проблемной комиссии «Химиотерапия и химиопрофилактика вирусных инфекций, особо опасных и медленных вирусных инфекций» АМН СССР, РАМН (1976—1991).

Творческая биография Вениамина Иосифовича началась в годы Великой Отечественной войны, когда он, выпускник военного факультета 2-го Московского государственного медицинского института, в 1943 г. был направлен в действующую армию с дипломом врача по специальности «Лечебное дело» в звании капитана медицинской службы. Войну прошел в качестве врача-ординатора хирургического блока, врача-эвакуатора сортировочного блока медико-санитарного батальона, старшего врача полка на Западном, Украинском, Белорусском и других фронтах. Гвардии капитан медицинской службы В. И. Вотяков являлся ведущим хирургом 409-го отдельного медико-санитарного батальона 50-й армии. За время наступательных боев принимал участие в освобождении городов и населенных пунктов России и Беларуси, Венгрии, Австрии и Чехословакии (бои за Будапешт, Вену, оз. Балатон, участвовал в ликвидации немецкой группировки в Словакии, не подчинившейся акту германской безоговорочной капитуляции).

Во время войны оказывал медицинскую помощь и гражданскому населению. Однажды в Венгрии даже пришлось оперировать роженицу со сложным прилежанием плода. Все прошло благополучно, мальчика родители назвали Вениамином в честь доктора (эта история легла в основу отечественного фильма «Грозные дали»).

За боевые заслуги В. И. Вотяков награжден орденом Красной звезды (1945), орденом Отечественной войны II степени (1985), он является почетным ветераном Воздушно-десантных войск СССР.

В начале 50-х годов после успешного окончания аспирантуры в Московском НИИ контроля бактериальных препаратов им. Л. А. Тарасевича Вениамин Иосифович был направлен в Белоруссию, где возглавил НИИ эпидемиологии и микробиологии (БелНИИЭМ).



Этот период совпал со становлением и развитием таких социально значимых для здравоохранения республики и медицинской науки направлений, как эпидемиология и микробиология инфекционных заболеваний. Он стал активным организатором борьбы с массовыми эпидемиями, которые захлестнули Белоруссию в послевоенные годы. Принимал непосредственное участие в изучении инфекционной патологии с целью выработки научно обоснованных подходов, которые позволили бы снизить заболеваемость дифтерией, сыпным тифом и болезнью Брилла, малярией, дизентерией, брюшным тифом и паратифами, коклюшем, бешенством, полиомиелитом. Именно под его руководством и личной ответственностью были разработаны стратегия и тактика, а также реализованы программы ликвидации массовой эпидемической заболеваемости на территории республики.

Особого внимания заслуживает организация защиты населения от эпидемического распространения полиомиелита — опасного инфекционного заболевания, характеризующегося высокой летальностью и инвалидизацией переболевших. Крупным событием в ряду противозидемических мероприятий явились исследования в области иммунизации населения живой пероральной поливакциной из штаммов А. Себина. Впервые в СССР в конце 50-х годов проведена массовая иммунизация 500 тыс. детей и подростков.

Результаты, полученные в Белоруссии, а также в других республиках СССР, показали полную безвредность и высокую эпидемиологическую эффективность вакцины, что наряду с другими исследованиями открыло дорогу этому препарату в мировую практику. Уже в 1960 г. резко снизилась заболеваемость полиомиелитом на всей территории республики, в последующем элиминирована циркуляция диких полиовирусов. В настоящее время территория Республики Беларусь сертифицирована как свободная от полиомиелита и циркуляции диких полиовирусов (этой проблемой занимались Э. В. Фельдман, И. В. Кардаш, А. Ф. Прилуцкая, М. М. Тимофеева, И. В. Брускова).

Исследования, начатые в стране в середине прошлого века под руководством академика В. И. Вотякова, успешно продолжают и в настоящее время. На базе РНПЦ эпидемиологии и микробиологии создан Национальный референс-центр по полиомиелиту, входящий в состав лабораторной сети Европейского регионального бюро ВОЗ, под руководством которого осуществляется надзор за полиовирусной инфекцией в стране. В рамках выполнения программы надзора за полиомиелитом в центре проводится изучение всех выделенных в стране вирусов с использованием самых современных молекулярных методов исследования. Деятельность сотрудников центра направлена на своевременное выявление диких полиовирусов в случае их заноса на территорию страны, а также вакцинных полиовирусов, претерпевших выраженную мутационную и рекомбинационную изменчивость (Э. В. Фельдман, И. И. Протас, Е. О. Самойлович, Л. А. Капустик, М. А. Ермолович, Е. Ю. Свирчевская).

За персональный вклад в решение проблемы ликвидации полиомиелита на территории нашей страны Вениамину Иосифовичу была выражена официальная благодарность от Европейского бюро ВОЗ (Сертификат от 21. 06. 2002 г., Копенгаген).

На протяжении многих лет глубоко и всесторонне были изучены вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, генотипирования, клиники, патогенеза клещевого энцефалита (КЭ).

Вопрос о существовании видовых или внутривидовых различий западного и дальневосточного вируса КЭ является предметом дискуссий на протяжении всей истории изучения данной инфекции. В отечественной литературе КЭ рассматривали как единую нозологическую форму, а вирус — как единый вид с двумя серотипами. Вместе с тем существует и иной взгляд на проблему. Известно, что один из выдающихся вирусологов современности Л. А. Зильбер придерживался точки зрения, согласно которой западный и восточный вирусы являются возбудителями двух разных клещевых энцефалитов. Последовательный сторонник этой позиции В. И. Вотяков привел соответствующие аргументы из области вирусологических, экологических, клинических, патоморфологических исследований. Суть их сводилась к тому, что антигенные отличия вирусов четко выявляются спе-

цифическими методами, ареалы и основные переносчики различны, клиника и патогенез заболевания у человека имеют качественные отличия, выражающиеся в преимущественном развитии легких или тяжелых форм болезни, а также — в разных мишенях для вирусов и характере патологических изменений в ЦНС (В. И. Вотяков, И. И. Протас, Б. П. Савицкий, Н. П. Мишаева, В. С. Борткевич).

В настоящее время доказана генетическая вариабельность природных популяций вируса КЭ. Принципиальное значение имеют результаты молекулярно-эпидемиологических исследований, которые показывают, что на территории огромного ареала вируса КЭ в Евразии циркулируют 3 основных типа (генотипа): 1-й — дальневосточный, 2-й — западный (центрально-европейский), 3-й — урало-сибирский. Уместно отметить, что еще в 1996 г. В. И. Вотяков и соавт. (В. И. Злобин и др.) опубликовали данные о существовании этих генетических типов вируса.

Основываясь на палеогеографических различиях огромного ареала вируса КЭ, простирающегося через всю территорию северной Евразии, выдвинута идея, что на протяжении эволюционного времени эти различия играли важную роль в формировании природных популяций вируса. Академик В. И. Вотяков выдвинул концепцию дифференциации ареала КЭ, согласно которой на земной поверхности стоит различать 3 основные экосистемы существования вируса. Получены данные о качественных клинических различиях КЭ Дальневосточного региона и Беларуси. В Дальневосточном регионе (1-й генотип) регистрируется наиболее тяжелый, очаговой формы, КЭ с высокой (30—35%) летальностью, в западной части ареала очаговые формы редки (примерно 2%), а летальность практически отсутствует. Западный КЭ с клинических позиций фактически является серозным менингитом или диффузным менингоэнцефалитом. Отмечено, что эти различия постоянны и фиксируются на протяжении всей истории КЭ. В работах Вениамина Иосифовича детально изучены различия патогенности штаммов вируса и показано, что вирус западного КЭ первично поражает мезенхимальные клетки ЦНС, восточного — вызывает первичную дегенерацию моторных нейронов.

В исследованиях, посвященных изучению взаимодействия далеких в эволюционном отношении видов (вирусов, членистоногих, млекопитающих), В. И. Вотяков открыл явление регуляции гиперпаразитизма иммунитетом позвоночных, которое зарегистрировано в Государственном реестре СССР в 1988 г. в качестве открытия № 322 со следующей формулой: «Экспериментально установлено неизвестное ранее явление регуляции гиперпаразитизма иммунитетом позвоночных, заключающееся в подавлении иммунными факторами хозяина, направленными против нормальных антигенов клещей — кровососущих эктопаразитов, репродукции и диссеминации их гиперпаразитов — возбудителей трансмиссивных болезней че-

ловека и животных вплоть до полной элиминации гиперпаразитов из популяции эктопаразитов, трофически связанных с иммунными позвоночными». Открытое явление углубляет представление о взаимоотношениях видов, в частности в системе «позвоночное — переносчик — возбудитель», при которых специфический фактор защиты позвоночного от эктопаразитов превращается в неспецифический универсальный фактор защиты животных от широкого спектра возбудителей трансмиссивных инфекций. Становится реальной перспектива разработки новых подходов в борьбе с трансмиссивными природно-очаговыми инфекциями и, в первую очередь, в создании вакцин нового типа, включающих акарицидные антигены (В. И. Вотяков, Н. П. Мишаева, Т. И. Лобачева).

За фундаментальный вклад в изучение проблемы клещевого энцефалита как выдающемуся исследователю в этой области В. И. Вотякову выразили благодарность и признательность его современники, ученые с мировой известностью: академик АМН СССР А. А. Смородинцев, группа ученых из Сибирского отделения РАМН — В. И. Злобин, С. И. Беляков, Ю. П. Джоев, Т. В. Демина, И. В. Козлов.

На территории Белоруссии был выделен ряд новых для республики вирусов: Укуниими, Олтуш, Западного Нила, Трибеч, вирус гриппа с новой антигенной формулой и др. Изучение природно-очаговых инфекций, в том числе различных геморрагических лихорадок, в нашей стране стали одним из активно разрабатываемых направлений в институте в 60-е годы. Под руководством В. И. Вотякова осуществлялись экспедиционные выезды, проводилась расшифровка вспышек, определены биологические свойства выделенных возбудителей. С его участием изучены природно-очаговые заболевания в Южной Америке (Боливия, бассейн Амазонки), Африке, Уссурийской тайге, Арктике, Беларуси (Т. И. Самойлова, И. А. Азарова, А. А. Згировская, Н. П. Мишаева).

Драматический след оставила одна из экспедиций в Арктику, проведенная группой сотрудников БелНИИЭМ и АН БССР в 1973 г. (работали на птичьих базарах Мурманского побережья Баренцева моря, Подпахтинская губа). Трое из участников экспедиции, отлавливающих в узком ущелье чаек-маевок, заболели одновременно (инфекция неясной этиологии; лихорадка, респираторный синдром). Изучение этих случаев показало наличие в сыворотках переболевших антител к вирусу Тюлений, выделенному от клещей, собранных на островах Баренцева моря. В этой экспедиции впервые было получено подтверждение этиологической значимости вируса Тюлений (арбовирус из семейства *Bunyaviridae*) в инфекционной заболеваемости человека с механизмом трансмиссии через укусы клещей и, очень вероятно (как это следует из полученных материалов), с механизмом воздушно-капельного пути инфицирования (Т. И. Самойлова, В. И. Вотяков).

Министерством здравоохранения СССР Вениамин Иосифович был назначен руководителем специальной

экспедиции, направленной в 1971 г. в Боливию по просьбе правительства этой страны. В задачи исследователей входила расшифровка изучаемой американцами высоко летальной геморрагической лихорадки (современное название — Боливийская геморрагическая лихорадка, вызываемая вирусом Мачупо).

Высокие профессиональные, организаторские и волевые качества В. И. Вотякова позволили грамотно организовать исследования и, самое главное, сохранить жизнь и здоровье участников экспедиции. По возвращении домой для работы с патогенным материалом, собранным в эпидемическом очаге, в институте были разработаны и смонтированы специальные защитные линии (закрытые искусственные экосистемы), обеспечивающие безопасность персонала и окружающей среды. Они оказались пригодными для проведения исследований не только с возбудителем Боливийской геморрагической лихорадки, но и с любыми другими особо опасными вирусами. В связи с этими разработками стало возможным выполнение программы МЗ СССР по изучению аренавирусов. На их основе в 1977 г. в БелНИИЭМ был создан отдел особо опасных вирусных инфекций, задачей которого стало изучение молекулярно-биологических свойств и механизма репродукции аренавирусов, разработка путей экспериментальной химиотерапии инфекций, вызванных этими возбудителями, а также подходов к таксономии и идентификации аренавирусов.

В короткие сроки были изучены вирусы Пичинде, Мопейя, Ласса, Мачупо, Марбург, Эбола, отработаны методы концентрации и очистки патогенных аренавирусов, выделены вирионные РНК и белки, определено влияние физических и химических факторов на репродукцию аренавирусов, предложены и внедрены в практическое здравоохранение различные диагностические препараты. Эти и другие разработки были успешно использованы в нашей стране при проведении мероприятий по медицинскому обеспечению, проводимых в СССР в 1980 г. Олимпийских игр, в зарубежных (Гвинейская Республика) и странах ближнего зарубежья. Работу возглавлял непосредственно Вениамин Иосифович. Благодаря этой деятельности институт стал общепризнанным лидером по проблеме особо опасных вирусных инфекций в СССР (В. И. Вотяков — председатель Проблемной комиссии, А. С. Петкевич, Ф. М. Фидаров, Н. Н. Ломоносов, И. С. Лукашевич, В. С. Борткевич, А. С. Владыко, В. П. Голубев, Л. Я. Куницкая, В. И. Зайцева, Р. Ф. Марьянкова, Н. Н. Лемешко, А. Т. Годнева, Н. Д. Баркар, И. В. Малахова, В. М. Сабынин, Е. П. Счесленок, Л. М. Рустамова, Н. Л. Богданова).

Впервые в СССР на территории Беларуси описана болезнь Крейтцфельда — Якоба. Под руководством академика проводились последовательные исследования случаев семейной прогрессирующей спинальной амиотрофии. Это послужило стимулом для изучения в республике хронических инфекций, вызываемых не вирусами, а прионами (результат генети-

ческих мутаций собственных белков). Начатые комплексные клиничко-экспериментальные исследования позволили отнести эту патологию к так называемым спонгиозным энцефалопатиям, что привлекло внимание сотрудников лаборатории Национального института здоровья (США), руководимой лауреатом Нобелевской премии К. Гайдушеком. Заражение предоставленных им белкообразных обезьян (использовали материал мозга умершей больной) спустя несколько месяцев привело к развитию прогрессирующих атрофий туловища и конечностей, весьма сходных с заболеваниями у людей, что подтвердило его инфекционную природу. Впервые в мире была описана новая болезнь из группы спонгиозных энцефалопатий — амиотрофический лейкоспонгиоз (1990 г., монография В. И. Вотякова, И. И. Протаса, М. К. Недзьведа, Н. Д. Коломиец). Опубликованы данные о связи прионовых инфекций с крупным рогатым скотом задолго до развития крупной эпизоотии — так называемого бешенства коров в Великобритании (Н. Н. Полещук, Н. Д. Коломиец, З. Б. Квачева, И. Р. Ерохина, Е. В. Серебрякова).

Значителен вклад В. И. Вотякова в развитие нового направления научных исследований в СССР, России и Беларуси — химиотерапии и химиопрофилактики вирусных инфекций. Его становление в Советском Союзе, так же как и в передовых научных центрах стран Запада, относится к середине 70-х годов. Как отметил президент АМН СССР академик В. Д. Тимак на объединенной сессии АМН СССР, БелНИИЭМ, МЗ БССР (1974), в числе наиболее важных задач, поставленных перед медицинской наукой, — борьба с вирусными инфекциями. В 1974 г. принято постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР «О мерах по ускорению развития молекулярной генетики и использованию их достижений в народном хозяйстве». Впервые в нашей стране химиотерапия вирусных инфекций получила официальное признание как самостоятельное научное направление. В соответствии с постановлением Президиума АМН СССР и приказом Министерства здравоохранения СССР при институте под руководством Вениамина Иосифовича в 1974 г. начала работать Проблемная комиссия «Химиотерапия и химиопрофилактика вирусных инфекций» АМН СССР. Осуществлена консолидация сил исследовательских коллективов вирусологического, химического, фармакологического, клинического, онкологического профилей. Более 100 учреждений страны во главе с БелНИИЭМ работали по этой проблеме.

Было обосновано понятие антивирусного вещества (АВ), разработана классификация АВ по механизму действия в организме, источникам выделения, химической, биологической и биофизической структуре, клеткам-мишеням. Обоснованы понятия химиотерапевтического индекса в различных биологических системах, установлены явления не только дезинтеграции АВ в клетке и организме, но и превращения пре-

парата в антивирусное соединение, изучено сочетанное действие различных АВ. Разработаны методы скрининга в культуре клеток и на животных. Осуществлен скрининг более 30 000 соединений, создан банк из 3000 АВ с различной направленностью действия в отношении вирусов, представляющих практически весь спектр патогенов для человека (около 20 вирусов) (В. И. Вотяков, О. Т. Андреева, М. М. Тимофеева, Л. И. Никонович, Л. В. Денисова, М. Н. Шашихина, В. А. Русяев, О. В. Давыдов, Е. И. Бореко, В. А. Кирилов, С. В. Жаврид, Т. В. Воронцова, И. В. Брускова, С. Н. Николаева, С. С. Ковальская, Н. И. Павлова, И. С. Горецкая, Л. И. Горева).

Получили признание заслуги ученого в разработке нового и нетрадиционного для вирусологии направления исследований, связанного с изучением вклада вирусных агентов в развитие соматической патологии. В частности установлено, что ряд вирусов — возбудителей известных и распространенных инфекционных заболеваний человека — могут играть роль факторов риска в атерогенезе. Установлены антивирусные свойства у ряда известных официальных препаратов, традиционно применяемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, на основании чего выдвинута гипотеза о применении в отношении данной группы больных так называемой незапланированной антивирусной терапии, направленной на коррекцию вирусиндуцированной сердечно-сосудистой патологии (Т. В. Амвросьева).

Пристальное внимание В. И. Вотякова было направлено на изучение клиничко-патогенетических и терапевтических аспектов герпетических инфекций, характеризующихся высокой летальностью и инвалидизацией больных. В опубликованной монографии А. Г. Коломийца, В. И. Вотякова, Р. М. Бигбулатова «Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепция» (1992) обобщены результаты многолетних комплексных клиничко-экспериментальных исследований роли герпетической инфекции в патологии новорожденных и детей при внутриутробном и постнатальном инфицировании, а также у взрослых; частота и характер специфических поражений различных органов и систем, клинических и морфологических проявлений заболевания. Рассмотрены современные взгляды на механизмы диссеминации ВПГ, тактику и стратегию лечебно-профилактических мероприятий и принципы лабораторной диагностики генерализованной герпетической инфекции (А. Г. Коломиец, И. И. Протас, М. Е. Хмара, Н. Д. Коломиец, Е. Л. Гасич, Г. П. Дубойская, О. Т. Андреева, С. Н. Николаева, Е. И. Бореко, С. А. Дракина).

Под руководством Вениамина Иосифовича выполнены оригинальные исследования роли вирусов в этиологии псориаза (А. В. Станевич). В клеточных культурах от больных псориазом обнаружены структуры, идентичные ротавирусам. Выделенный агент, введенный животным (новорожденным морским свинкам), вызывал патоморфологические изменения, характер-

ные для псориаза. Полученные данные были доложены на заседании Проблемной комиссии АМН СССР «Химиотерапия и химиопрофилактика вирусных инфекций, особо опасные и медленные (вирусные) инфекции» (1987). Присутствующие на заседании ведущие вирусологи страны Г. А. Галегов, П. Г. Рытик, В. А. Зуев, С. А. Вичканова и И. Ф. Баринский высказались единогласно, что речь идет о неклассической вирусной природе псориаза. Начатые исследования заложили основу дальнейшего изучения непосредственной роли выделенного агента в этиологии псориаза.

Профессор В. Ф. Корсун, член-корреспондент РАЕН, заведующий кафедрой дерматологии, в своем посвящении выразил признательность и благодарность академику В. И. Вотякову за инициативу и плодотворное руководство работами по изучению вирусной природы псориаза.

Нацеливаясь на решение задач практического здравоохранения, под руководством академика сотрудниками БелНИИЭМ был освоен выпуск целого ряда диагностических и медикаментозных средств: сухой бычий альбумин, противокоревой, противостафилококковый, антилимфоцитарный, противогерпетический иммуноглобулины, гомогидролизат — ростовая и поддерживающая среда, сыворотка крови крупного рогатого скота и его плодов, фибринолитический препарат «Целиаза» и другие. Создан новый противогриппозный химиопрепарат «Дейтифорин», внесен существенный вклад в разработку отечественного противогерпетического средства «Ациклогуанозина» и ряда других противовирусных препаратов, предложены способы профилактики и лечения вирусных энцефалитов линкомицином и рифампицином (В. А. Русяев, Е. И. Бореко, О. Т. Андреева, Н. П. Мишаева).

Как ученый, В. И. Вотяков обладает высоким творческим потенциалом и необычайной работоспособностью, широким диапазоном знаний. Им сформирован высококвалифицированный коллектив ученых: эпидемиологов, микробиологов и вирусологов, способных решать масштабные задачи. Создана школа вирусологов в Беларуси, исследовательская деятельность сотрудников которой получила признание далеко за пределами СНГ. За последние 10 лет Вениамин Иосифович опубликовал работы по таким актуальным проблемам, как вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекции, энтеровирусные инфекции, медленные прионовые заболевания, занимался вопросами санитарной вирусологии, химиотерапии вирусных инфекций, влияния физических факторов на биологические объекты, созданием вакцин против особо опасных инфекций.

В частности изучено влияние физических факторов на течение инфекционного процесса, механизмы репродукции вирусов и эффективность противовирусной терапии. Установлено, что под воздействием радиоактивного облучения быстрее развивается инфекция, утяжеляется клиническое течение, ускоряется диссеминация вирусов в организме, и, что очень важ-

но, впервые обнаружена потеря эффективности специфических противовирусных препаратов (герпетическая инфекция, ацикловир). Противоположный эффект выявлен в отношении фотодинамического действия, в основе которого лежит сенсibilизируемое экзо- или эндогенными хромофорами (порфиринами) избирательное повреждение вирусов и трансформированных клеток (повышенная способность инфицированных клеток накапливать порфирины). Фотодинамическому повреждению подвержены также как внутри-, так и внеклеточные частицы вирусов и продукты их метаболизма — вирусы герпеса, чувствительные и резистентные к противовирусным препаратам (З. Б. Квачева, О. Т. Андреева, С. Н. Николаева, Е. И. Бореко).

Предложена новая стратегия превентивного лечения бешенства как раневой инфекции, при которой, как известно, укушенные раны представляют собой своеобразное депо, из которого вирус длительно поступает в ЦНС. Стратегия основана на одновременном проведении постэкспозиционной профилактики бешенства и гнойных осложнений ран с использованием антибактериальных препаратов (линкомицины, рифампицины) широкого спектра антибактериального действия со свойствами подавлять репродукцию вирусов, в частности вируса бешенства. Обоснована идея разработки лечебно-профилактических гипериммунных сывороток, содержащих антитела к вирусу бешенства, микрофлоре и ферментам слюны животных, повышающих скорость проникновения вируса в ЦНС (монография В. И. Вотякова, Л. П. Титова, Н. П. Мишаевой).

Обоснована концепция о зоонозном происхождении ВИЧ и инфекции, им вызываемой. Известно, что в странах Африканского континента южнее Сахары ВИЧ-инфицированные и больные СПИДом составляют более 70% от числа зарегистрированных в мире. Показано, что для популяции человека в этих странах характерно снижение видовой иммунологической резистентности, определяющим фактором которого является высокая пораженность населения ВИЧ-инфекцией (до 45%). На основании данных собственных исследований и современной литературы В. И. Вотяковым и соавт. (В. Ф. Еремин, Т. В. Амвросьева, Л. П. Титов) сформулирована следующая гипотеза: «Эпидемические и пандемические вирусы иммунодефицита человека могут периодически порождаться резервуарами вирусов иммунодефицита обезьян, расположенными в экваториальных и субэкваториальных регионах Западной и Восточной Африки и передаваться при контактах человеку».

По проблеме санитарной вирусологии в настоящее время хорошо известен и подтвержден многократными свидетельствами факт присутствия в водных объектах патогенных для человека вирусов. В Республике Беларусь, начиная с 1997 г., изучен ряд вспышек энтеровирусной инфекции, в том числе водного происхождения. Разработаны методические основы выявления вирусной контаминации вод разного вида



пользования и национальная система контроля и оценки их безопасности. Экспресс-метод детекции инфекционных вирусов в воде — интегрированная с культурой клеток RT-ПЦР — позволяет дать адекватную оценку качества воды, соответствующую мировым стандартам (Т. В. Амвросьева, О. В. Дьяконова, Н. В. Поклонская, О. Н. Казинец, З. Ф. Богуш).

Конец XX века ознаменован крупными достижениями в области клеточной биологии, клеточной трансплантологии, тканевой инженерии, которые открыли широкие перспективы для их применения в медицине. В плане создания принципиально новых эффективных технологий под руководством академика В. И. Вотякова развернуты и активно ведутся исследования в таком важном направлении, как методология применения клеточных технологий в неврологии. Разработана технология приготовления культур стволовых прогениторных клеток (СПК) из нейрогенных зон мозга человека и животных в виде нейросфер. Полученные результаты являются научной и практической базой для разработки протоколов лечения больных с нейродегенеративными заболеваниями и сосудистой патологией ЦНС, основанных на аутогенной или аллогенной трансплантации СПК (В. И. Вотяков, З. Б. Квачева).

В. И. Вотякова избирали членом Президиума АМН СССР, АМН РСФСР в течение более 20 лет (1972—1995). Длительное время он был председателем общества эпидемиологов и микробиологов РБ и заместителем председателя Союзного общества. Неоднократно избирался депутатом городского и районного Советов Минска. В последнее время является членом бюро медико-биологического отделения НАН РБ, Ученого Совета МЗ РБ, Комиссии по медицинским иммунобиологическим препаратам МЗ РБ, специального совета по защите диссертаций.

Важной вехой в его общественной деятельности является участие в работе Комитета «Врачи против ядерной войны» первого состава, куда входили такие известные врачи, как Е. И. Чазов, Н. Н. Блохин, Л. А. Ильин, Н. П. Бочков. Активно выступал против угрозы ядерной войны на международных форумах, а также в печати.

Под руководством Вениамина Иосифовича в 1995 г. создана Международная гуманитарная ассоциация им. Ф. Нансена, Антивирусная ассоциация, деятельность которых направлена на развитие научных исследований в области медицины, а также на реализацию идей милосердия и гуманизма в обществе. Для него лично характерны черты милосердия и гуманизма.

Научная и общественная деятельность В. И. Вотякова высоко оценена. Он награжден двумя орденами «Почета», орденом Октябрьской революции, медалью Ф. Скорины, боевыми и юбилейными медалями, серебряной медалью ВДНХ, знаком «Отличнику здравоохранения» и другими ведомственными и общественными наградами — серебряными медалями П. Л. Капицы, И. П. Павлова, Н. И. Пирогова и английского био-

графического центра (Кембридж). В 2003 г. Президентом Республики Беларусь (Указ № 170 от 23 апреля) В. И. Вотякову, Н. А. Скепьяну, Л. П. Титову, С. В. Федоровичу присуждена Государственная премия Республики Беларусь в области природоведческих наук (ликвидация массовых эпидемических инфекций и предупреждение иммунозависимых патологий). Во многом благодаря деятельности В. И. Вотякова БелНИИ-ЭМ — первый из научных институтов медицинского профиля БССР, награжденный орденом Трудового Красного Знамени за заслуги в развитии здравоохранения, медицинской науки и подготовки кадров (1974). Под его руководством выполнены и защищены 15 докторских и 35 кандидатских диссертаций.

Академик В. И. Вотяков избран почетным членом научных обществ эпидемиологов и микробиологов России, Беларуси, Узбекистана.

Вениамин Иосифович является прекрасным собеседником по вопросам исторического наследия, философии и искусства. Его характеризуют высокое чувство ответственности за судьбу своего коллектива, стремление направить все усилия на обеспечение стабильной работы института.

Подготовленные В. И. Вотяковым *доктора медицинских и биологических наук*:

Т. В. Амвросьева, В. С. Борткевич, Е. И. Бореко, А. Ф. Карышева, В. А. Кирилов, Н. Д. Коломиец, И. С. Лукашевич, Н. П. Мишаева, В. Н. Никандров, Н. Н. Полещук, И. И. Протас, П. Г. Рытик, Б. П. Савицкий, Т. И. Самойлова, Э. В. Фельдман.

*Кандидаты медицинских и биологических наук:*

О. Т. Андреева, Л. И. Бардина, В. И. Бойко, Е. И. Бореко, В. С. Борткевич, И. В. Брускова, Т. В. Воронцова, А. Л. Годнева, Л. Н. Горева, О. В. Давыдов, И. Р. Ерохина, С. В. Жаврид, И. В. Кардаш, Л. В. Кулькова, Н. П. Мишаева, Л. И. Никонович, С. В. Орлова, Н. И. Павлова, Л. В. Пленина, Б. Я. Понявин, А. Ф. Прилуцкая, И. И. Протас, Н. С. Пыжова, П. Г. Рытик, В. Н. Сабынин, Б. П. Савицкий, Т. И. Самойлова, Е. В. Серебрякова, А. Д. Соколовская, А. В. Станевич, Ю. М. Судник, М. М. Тимофеева, А. Н. Федоров, М. Е. Хмара, Н. Л. Шатило.

*По его инициативе в целевой аспирантуре в Институте вирусологии им. Д. И. Ивановского подготовлено 30 кандидатов наук:*

Т. В. Амвросьева, Л. А. Буката, Г. В. Владыко, А. С. Владыко, Н. Ф. Казак, Н. В. Грибкова, С. Е. Глушакова, Г. М. Игнатъев, Н. Д. Коломиец, А. Г. Коломиец, И. И. Кучеров, И. В. Коробко, В. Л. Колодкина, Л. А. Лях, Н. Н. Финская, С. П. Капитулец, А. Г. Красько, И. В. Малахова, А. Г. Морох, Н. Н. Ломоносов, С. С. Лабзо, И. С. Лукашевич, С. Нестерчук, Н. Н. Полещук, С. Попов, А. С. Петкевич, Т. А. Стельмах, Н. М. Трофимов, С. В. Хлюстов, Л. М. Шаблинская.

*Подготовили Т. В. Амвросьева, О. Т. Андреева*



П. И. ЛОБКО, Р. М. ПЕТРОВА

## ДАВИД МОИСЕЕВИЧ ГОЛУБ (к 110-летию со дня рождения)

Белорусский государственный медицинский университет

23(10) августа 2011 г. исполняется 110 лет со дня рождения выдающегося белорусского ученого — анатома, эмбриолога и экспериментатора, педагога и общественного деятеля XX столетия, создателя оригинальной белорусской научной школы анатомов-эмбриологов, академика НАН Беларуси, заслуженного деятеля науки БССР, лауреата Государственной премии СССР, доктора медицинских наук, профессора Давида Моисеевича Голуба. Родился в г. Червене Минской области, в семье школьного учителя, впоследствии Заслуженного учителя БССР, дважды Кавалера ордена Ленина М. Б. Голуба.

В 1921 г. Д. Голуб стал студентом первого набора открывшегося медицинского факультета Белорусского государственного университета, по окончании которого в 1926 г. был оставлен на кафедре анатомии. Работая под руководством профессора С. И. Лебекина, ученого широкого диапазона, Д. Голуб на всю жизнь увлекся эмбриологией. Эта наука стала ведущей во всей его последующей научной деятельности. В 1931 г. он защитил диссертацию на степень кандидата медицинских наук; затем работал преподавателем, доцентом, а с 1934 г. — заведующим кафедрой анатомии.

После защиты докторской диссертации в 1936 г. Д. Голуб становится одним из ведущих деятелей медицинской науки БССР. В 1940 г. он избран членом-корреспондентом, в 1960 г. — действительным членом АН БССР.

В годы Великой Отечественной войны Д. Голуб возглавил кафедру анатомии Иркутского медицинского института, а с 1943 г. принимал активное участие в восстановлении Белорусского государственного медицинского института в г. Ярославле, создав основу кафедры анатомии и будущего Ярославского медицинского института. В 1944 г. Д. Голуб вернулся в освобожденный Минск. Благодаря неустанному труду Давида Моисеевича и сотрудников, его целенаправленным организаторским усилиям уже через 3—4 года кафедра анатомии Минского медицинского института со всем ее сложным хозяйством, заново воссозданным анатомическим музеем и другим необходимым для преподавания оснащением, материальной базой для научных исследований, в частности вновь созданной уникальной эмбриологической коллекцией и экспериментальной лабораторией, полноценно функционировала.



Д. Голуб заведовал кафедрой анатомии Минского медицинского института до 1975 г. В эти годы расцветает его педагогический талант, он реализует огромный научный потенциал, работая одновременно на базе кафедры анатомии МГМИ и в Институте физиологии АН БССР.

Для тысяч студентов, нескольких поколений врачей, преподавателей, научных работников Д. Голуб олицетворял личность, которую называют теплым и благодарным словом — Учитель. Вводная лекция по анатомии, которую в течение многих лет Д. Голуб традиционно читал студентам в их первый день учебы в институте, представляла собой шедевр мысли, слова, великолепных иллюстраций. Лекция, вводившая студентов в новый таинственный мир анатомии и медицины, производила неизгладимое впечатление на будущих врачей. Да и все время пребывания студентов на кафедре анатомии в течение полутора лет обучения с четко организованным учебным процессом надолго оставалось в их памяти.

Как руководитель и организатор науки Д. Голуб воспитал и вырастил многих научных работников, которые вместе с ним трудились в русле направления, созданного и развитого ученым. Многие его ученики стали выдающимися учеными и самостоятельными

руководителями не только в Республике Беларусь, но и в других странах СНГ.

В 1975 г. Д. Голуб продолжил активную научную деятельность в Академии наук БССР. «Душа обязана трудиться» — этого принципа Д. Голуб придерживался в течение всей своей долгой жизни.

Научная деятельность талантливого и целеустремленного ученого привела к созданию оригинального научного направления в нейроэмбриологии и нейроморфологии. Открытые им факты и закономерности развития нервной системы, подтвержденные экспериментально с использованием многочисленных и многогранных методов исследования, имели и имеют практическое значение. В частности методы органосрастания для создания новых искусственных источников иннервации и кровоснабжения органов применяют в клинике. Эти достижения сделали известной Белорусскую научную школу нейроэмбриологии и нейроморфологии далеко за пределами республики. Имя Д. Голуба вписано яркими буквами в летопись истории анатомии. Он смог вдохнуть в древнюю описательную науку новые творческие живительные силы, придавшие созданной им научной школе множество направлений и прикладное значение.

Д. М. Голуб — ученый, которого знали и ценили не только в СССР, но и за рубежом. К нему приезжали морфологи из других стран с целью получить квалифицированную консультацию по вопросам эмбриологических исследований, поскольку созданная им коллекция серийных срезов эмбрионов человека и млекопитающих животных была известна ученым далеко за пределами Беларуси.

Д. Голуб в течение 60 лет беспрерывно руководил Белорусским и Минским научным обществом анатомов, гистологов и эмбриологов. Он активно уча-

ствовал в организации и проведении многих Республиканских и Всесоюзных конференций, съездов, конгрессов, являлся Почетным членом Международной ассоциации морфологов и ряда научных обществ за рубежом. Как общественный деятель Д. Голуб дважды избирался депутатом Минского городского совета.

Многолетняя научная деятельность Д. М. Голуба отражена более чем в 325 научных статьях, 20 монографических сборниках и 13 коллективных монографиях. Под его руководством защищены 10 докторских и 53 кандидатских диссертаций.

Заслуги академика Д. М. Голуба высоко оценены общественностью. Он награжден орденом Трудового Красного Знамени, многими медалями, 5 Почетными грамотами Верховного Совета БССР, знаком «Отличнику здравоохранения». Ему первому присвоено звание Почетного доктора Белорусского государственного медицинского университета.

Д. М. Голуб прожил долгую достойную жизнь и оставил богатое духовное наследие. Бесценен его вклад в развитие высшего медицинского образования в Беларуси. Лучшие традиции в преподавании анатомии, воплощение научных идей и безупречный стиль в проведении исследовательской работы сохраняются и развиваются учениками и последователями Д. Голуба на кафедре анатомии БГМУ и в Институте физиологии НАН Беларуси.

Имена таких людей, как Д. М. Голуб, и после смерти не уходят в небытие. Блестящий ученый, яркая личность, Учитель огромного количества студентов, врачей и научных работников, общественный деятель, академик Д. М. Голуб продолжает жить в неисчерпаемом человеческом и научном наследии и в памяти людей, знавших и работавших вместе с ним.

## Медицинская литература России

- Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н. **Острый промиелоцитарный лейкоз.**— М., 2010.
- Сайгер Я., Кайл-Браун Д. **Массаж: Большая иллюстрированная энциклопедия.**— М., 2010.
- Серета Ю. В. **Электрокардиография в педиатрии: Учеб. пособие.**— СПб., 2011.
- Современные лекарственные средства: Справочник** / Авт.-сост. И. И. Павлова.— М., 2010.
- Справочник по диагностическим тестам** / Д. Николь, С. Дж. МакФи, М. Пиньон и др.— М., 2011.
- Тюкавкина Н. А., Бауко Ю. И., Зурабян С. Э. **Биоорганическая химия: Учебник.**— М., 2011.
- Хирургическая профилактика и лечение тромбозов легочных артерий: Монография** / А. А. Фокин, В. П. Приходько, А. П. Медведев и др.— Челябинск, 2010.
- Хирургическая стоматология: Учебник** / Под ред. Т. Г. Робустовой.— М., 2010.
- Токмалаев А. К., Кожевникова Г. М. **Клиническая паразитология: Протозоозы и гельминтозы.**— М., 2010.
- Топольницкий О. З., Васильев А. Ю. **Атлас по детской хирургической стоматологии.**— М., 2001.
- Умарова Х. Я. **Нервные болезни: Руководство к практ. занятиям.**— М., 2010.
- Фармакогнозия: Тестовые задания и ситуационные задачи: Учеб. пособие для вузов** / Н. В. Бобкова, И. А. Самылина, Е. В. Сергунова и др.; Под ред. И. А. Самылиной.— М., 2011.



## ПЕТР ГРИГОРЬЕВИЧ РЫТИК (к 80-летию со дня рождения)



В августе 2011 г. исполняется 80 лет со дня рождения и 56 лет врачебной и научной деятельности Петра Григорьевича Рытика. П. Г. Рытик — известный белорусский ученый в области эпидемиологии и этиологии бактериальных и вирусных инфекций, почетный академик Белорусской академии медицинских наук, член Нью-Йоркской академии наук, доктор медицинских наук, профессор. Он является автором более 400 научных работ (в том числе 69 — в международных изданиях), 2 монографий и 31 патента на изобретения. П. Г. Рытик подготовил 3 докторов и 5 кандидатов медицинских и биологических наук. Неоднократно выступал с докладами на международных съездах, симпозиумах, выезжал на стажировку, принимал участие в проведении совместных исследований в научных учреждениях США, Германии, Бельгии, Дании, Италии, Израиля, Швейцарии, Австрии, Японии и Китая. Успешно сотрудничал с университетами г. Майнца (Германия) и г. Камерино (Италия), Институтом гематологии (Франция) в совместных проектах INTAS, Соретискус, МНТЦ, курируемых Европейским Союзом. Имя Петра Григорьевича Рытика, перечень его профессиональных интересов включены в справочно-информационное издание «Кто есть кто в мире науки и техники» (Who is who in Science and Engineering, 2011—2012).

На протяжении последних 54 лет П. Г. Рытик трудится в стенах Белорусского НИИ эпидемиологии и микробиологии (в настоящее время — РНПЦ эпидемиологии и микробиологии). Начав с должности млад-

шего научного сотрудника, он прошел все ступени служебного роста. В течение 17 лет выполнял обязанности заместителя директора института по научной работе, в 1986—1995 гг. возглавлял институт, в настоящее время является главным научным сотрудником.

П. Г. Рытик непосредственно участвовал в организации и проведении противоэпидемических мероприятий в Беларуси, направленных на борьбу с полиомиелитом, брюшным и сыпным тифом, коклюшем, эпидемическим менингоэнцефалитом и другими инфекциями. Еще в первые годы своей научной карьеры (1958—1963) он внес существенный вклад в разработку экстренных мер профилактики дифтерии в Беларуси. Его рекомендации (они составили основу кандидатской диссертации) были воплощены здравоохранением республики при выборе самых эффективных средств борьбы с этой инфекцией. В частности им были выявлены наиболее восприимчивые к инфекции контингенты населения, разработана приемлемая для местных условий схема иммунизации, изучен широкий спектр (410 штаммов) циркулирующих возбудителей дифтерии, выявлена связь между их биологическими свойствами и тяжестью клинического течения болезни. Прямым следствием внедрения научных разработок в практику здравоохранения было резкое снижение заболеваемости и смертности от дифтерии.

Следующей вехой в становлении П. Г. Рытика как ученого явилось его участие в изучении риккетсиозов (1963—1970). Работая под руководством выдающегося отечественных эпидемиологов и вирусологов — академиков П. Ф. Здродовского и В. И. Вотякова, он один из первых смог получить исчерпывающие эпидемиологические и вирусологические доказательства существования на территории СССР, в том числе и в Беларуси, рецидивных форм сыпного тифа. Эпидемиологическим, клиническим и иммунологическим особенностям этой инфекции посвящена его докторская диссертация. Она была успешно защищена в условиях жесткой дискуссии на ученом совете Академии медицинских наук СССР. В 1970—1974 гг. П. Г. Рытик вместе с сотрудниками эпидотдела института разработал и экспериментально обосновал оригинальную лабораторную модель осповакциной инфекции. Она позволила экономно в лабораторных условиях контролировать выраженность иммуногенных, реактогенных и аллергенных свойств вакцинных препаратов. Он принимал активное участие в изучении патогенеза неизвестных ра-

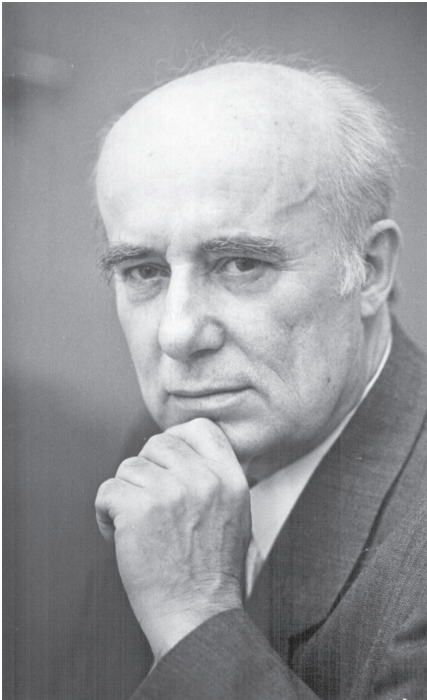
нее и обнаруженных на территории республики фатальных для человека заболеваний, вызываемых необычными вирусами (прионами), — амиотрофического лейкоспонгиоза и болезни Крейтцфельдта — Якоба. Ему удалось изолировать штаммы возбудителя этих инфекций от больных людей некоторым видам обезьян.

В 1986 г. П. Г. Рытик организовал и возглавил одну из первых лабораторий по изучению СПИДа. Ее коллективу впервые в СССР удалось изолировать штаммы возбудителя инфекции и на их основе разработать технологию конструирования, наладить производственный выпуск теста, основанного на использовании реакции иммунного блоттинга. Были успешно разработаны уникальные биологические модели ВИЧ-инфекции на клеточной культуре из нервной ткани (астроциты головного мозга человека и животных) и на лабораторных животных (хлопковые крысы). Последняя нашла своих сторонников и последователей среди ученых Национального института здоровья США (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, Rockville, Maryland). Одна из публикаций на эту тему (Small animal model of HIV-infection J.Clin. Virol., 2004, Dec.31, Suppl.1:S83-7) возглавила список 10 наиболее информативных и оригинальных зарубежных статей, посвященных опыту моделирования инфекции (Top 10 Articles published in the same Domain, Article delivery services, March, 18, 2011; Bio MedLib.). Модель открыла перспективу изучения лекарственных и вакцинных препаратов против СПИДа, а также помогла выяснить некоторые особенности патогенеза этой инфекции. П. Г. Рытику и возглавляемому им коллективу удалось выявить более 10 новых ингибиторов ВИЧ — потенциальных лекарственных средств для лечения СПИДа. Помимо научной деятельности П. Г. Рытик активно участвует в общественной жизни института и республики. Он является национальным экспертом в Комитете ООН по соблюдению международной Конвенции о запрещении биологического оружия, членом Президиума Правления республиканского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, членом ученого совета и совета по защите диссертаций РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. Избран в редакционный совет крупного международного издания «World Journal Pharmacology», участвует в работе международного научного общества «International AIDS Society».

*Администрация РНПЦ эпидемиологии и микробиологии желает П. Г. Рытику здоровья, творческого долголетия и дальнейших успехов в работе.*



## ГЕОРГИЙ ГЕОРГИЕВИЧ ШАНЬКО (к 75-летию со дня рождения)



1 июля 2011 г. исполнилось 75 лет со дня рождения и 50 лет научно-практической деятельности известного детского невролога, академика Белорусской академии медицинских наук, заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, лауреата премии НАН Беларуси, доктора медицинских наук, профессора Георгия Георгиевича Шанько.

Г. Г. Шанько родился в 1936 г. в Новогрудке (Гродненская область). В 1958 г. окончил Минский государственный медицинский институт и в течение 3 лет работал заведующим Ходаковской участковой больницей (Брестская область) и невропатологом в Ивацевичской районной больнице. В 1961—1965 гг. был аспирантом на кафедре нервных болезней Белорусского института усовершенствования врачей. После окончания аспирантуры с 1965 по 1980 г. работал в Белорусском НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии в должности младшего и старшего научного сотрудника, с 1973 г. — заместителем директора по научной работе.

В 1965 г. защитил кандидатскую диссертацию по ревматическим поражениям нервной системы у детей, в 1974 г. — докторскую на тему «Гиперкинезы у детей», в 1985 г. ему присвоено звание профессора.

В 1970 г. Г. Г. Шанько назначен главным детским неврологом Министерства здравоохранения Республики Беларусь, что позво-

лило ему организовать детскую неврологическую службу и создать научно-практическую школу детской неврологии. В 1980 г. он основал кафедру детской неврологии (БелМАПО), которую возглавил и руководил ею более 30 лет — до января 2011 г.

Научно-исследовательская работа, проводимая Георгием Георгиевичем охватывает большой спектр проблем: гиперкинезы, эпилепсия, заболевания периферической нервной системы, неврологическая синдромология, сочетанные поражения нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Изучена роль органических и психогенных нарушений при тиках, предложена их классификация и разработаны новые методы лечения; исследованы особенности судорог у новорожденных. Установлено отношение к эпилепсии различных часто встречаемых пароксизмов в детском возрасте, разработаны этапы лечения и реабилитации эпилепсии и способы профилактики осложнений от длительного приема антиконвульсантов. Впервые в русскоязычной литературе им подробно описан синдром Жилль де ла Туретта, выявлены его новые клинические проявления, разработаны критерии ранней диагностики и новые методы лечения; установлены причины возникновения, механизмы развития, особенности клиники и течения пояснично-крестцовых радикулопатий у детей; предложены новые клинические пробы для выявления легких парезов и слабо выраженных гиперкинезов у детей. Совместно с А. В. Руцким разработано новое направление в детской неврологии и ортопедии, касающееся сочетанных и взаимосвязанных неврологических и ортопедических расстройств.

Результаты изложены в 38 методических рекомендациях и инструкциях для врачей (7 из них утверждены Министерством здравоохранения СССР). Они получили широкое распространение не только в Беларуси, но и в других странах бывшего СССР.

Г. Г. Шанько — автор 650 научных работ, в том числе 9 монографий. Под его редакцией (совместно с Е. С. Бондаренко) опубликовано руководство «Неврология детского возраста» в 3 томах, оно было утверждено Министерством здравоохранения СССР в качестве учебного пособия для врачей по детской неврологии. В 1993 г. под редакцией Георгия Георгиевича издана «Энциклопедия детского невролога» — первая в мире энциклопедия по данной отрасли медицины. Соавторами выступили

известные российские ученые — академики Е. И. Гусев и В. И. Покровский.

Под руководством профессора подготовлены и защищены 1 докторская и 11 кандидатских диссертаций.

Г. Г. Шанько в течение 6 лет был председателем ученого медицинского совета Министерства здравоохранения Республики Беларусь и уделял большое внимание теоретическим аспектам медицины: современные воззрения на здоровье и болезнь и связанные с этим вопросы диагностики, соотношение органического и функционального, функционального и психогенного, патологического процесса и болезни, традиции, традиционных методов лечения. Будучи лидером белорусской детской неврологии, Георгий Георгиевич с момента основания возглавляет научную секцию детских неврологов, является членом двух советов по защите кандидатских и докторских диссертаций, а также членом редакционной коллегии иностранных («Международный неврологический журнал», «Жизнь с ДЦП: проблемы и решения», «Социальная педиатрия и реабилитология») и трех белорусских журналов («Медицина», «Неврология и нейрохирургия», «Art Medika»).

Георгий Георгиевич — человек неисчерпаемой творческой энергии, энтузиазма, высокого профессионализма и любви к детям — получил признание не только в Беларуси, но и в странах ближнего и дальнего зарубежья.

Его многосторонняя деятельность отмечена рядом государственных и общественных наград. Г. Г. Шанько присвоено звание «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь», он избран академиком Белорусской АМН, за цикл работ по эпилепсии отмечен дипломом лауреата премии НАН Беларуси, награжден медалями «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В. И. Ленина», «Ветеран труда», знаком «Отличнику здравоохранения», медалью Пирогова, грамотой Верховного Совета БССР, почетной грамотой Совета Министров Республики Беларусь. В его активе «Сертификат признательности» Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения, орден Петра Великого I степени, золотая медаль Семеновской «Знание и долг, честь и милосердие», грамота-благодарность Президента Украины, медали и грамота-благодарность Министерства охраны здоровья Украины.

*Поздравляем юбиляра со славной датой, желаем ему здоровья, счастья и творческого долголетия.*



**• Имеет ли работник право на отпуск и денежную помощь в связи с бракосочетанием?**

*Отвечает зав. отделом производственной и социально-экономической работы Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения Н. И. Купрейчик:*

— В соответствии со ст. 190 Трудового кодекса Республики Беларусь по письменному заявлению работника может быть предоставлен отпуск без сохранения заработной платы не более 30 календарных дней по семейно-бытовым и другим уважительным причинам, если иное не предусмотрено коллективным договором.

Таким образом, все условия предоставления социальных отпусков, в том числе при вступлении в брак, устанавливаются коллективным договором, который является локальным нормативным правовым актом конкретной организации.

Если коллективным договором предусмотрен социальный отпуск при вступлении в брак (определено количество дней), наниматель обязан предоставить его работнику.

В соответствии с Положением об оказании материальной помощи, которое является приложением к коллективному договору, работник вправе рассчитывать на материальную помощь в связи со вступлением в брак. Для этого нужно подать заявление на имя руководителя с указанием причин, которыми вызвана необходимость материальной поддержки (как правило, к заявлению прилагаются подтверждающие документы, в данном случае копия свидетельства о браке).

**• Как исчисляется средний заработок при нахождении на переподготовке (повышении квалификации) и будет ли учитываться работа по совмещению?**

— В соответствии с п. 20 Инструкции о порядке исчисления среднего заработка, сохраняемого в случаях, предусмотренных законодательством, утвержденной постановлением Министерства труда Республики Беларусь № 47 от 10.04.2000 г. «Об утверждении условий и порядка исчисления среднего заработка, сохраняемого за время трудового (основного и дополнительного) и социального (в связи с обучением) отпусков, выплаты денежной компенсации за неиспользованный трудовой отпуск и в других случаях, предусмотренных законодательством, а также перечня выплат, учитываемых при исчислении среднего заработка», средний заработок исчисляется исходя из заработной платы, начисленной за два календарных месяца работы (с 1-го до 1-го числа).

Также постановлением Министерства труда Республики Беларусь № 47 от 10.04.2000 г. установлен перечень выплат, учитываемых при исчислении среднего заработка, в который входят доплаты за совмещение профессий (должностей), расширение зоны

обслуживания (увеличение объема выполненных работ), выполнение обязанностей временно отсутствующего работника, за руководство бригадой и оплата труда при временном замещении.

**• Может ли наниматель снизить размер повышения тарифной ставки (оклада), установленный в контракте в качестве дополнительной меры стимулирования труда, в случае нарушения работником правил внутреннего трудового распорядка, производственной дисциплины, правил охраны труда и других случаев?**

— Согласно пп. 2.5 Декрета Президента Республики Беларусь № 29 от 26.07.1999 г. «О дополнительных мерах по совершенствованию трудовых отношений, укреплению трудовой и исполнительской дисциплины» заключаемые контракты должны содержать дополнительные меры по стимулированию труда работника, в том числе повышение установленной ему тарифной ставки (оклада), но не более чем на 50 процентов, если больший размер не предусмотрен законодательством.

В случае нарушения работником правил внутреннего трудового распорядка, производственной дисциплины, правил охраны труда, причинения материального ущерба наниматель может применить меры дисциплинарного взыскания (замечание, выговор) вплоть до увольнения. Также ч. 4 ст. 198 Трудового кодекса Республики Беларусь закреплено право нанимателя на дополнительные меры взыскания, такие как лишение премий, изменение времени предоставления трудового отпуска и др. Виды и порядок применения данных мер определяются правилами внутреннего трудового распорядка, коллективным договором, иными локальными нормативными правовыми актами.

Снижение предусмотренного в контракте размера повышения тарифной ставки (оклада) работника как мера дисциплинарного взыскания законодательством не рассматривается.

Существенное изменение условий труда должно проводиться в полном соответствии с нормами ст. 32 Трудового кодекса Республики Беларусь.

**• Имеет ли работник право при предоставлении досрочной профессиональной пенсии продолжать работать на своем прежнем рабочем месте?**

*Отвечает главный правовой инспектор труда Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения А. П. Липовка:*

— В соответствии с постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 1490 от 09.10.2008 г. «О некоторых вопросах профессионального пенсионного страхования» застрахованные лица имеют право на досрочную профессиональную пенсию (раньше общеустановленного пенсионного возраста), а также на дополнительную профессиональную пенсию, выплачи-

ваемую в период после достижения застрахованным лицом общеустановленного пенсионного возраста. При этом определено, что если работник продолжает работать (либо возобновляет работу в период, когда ему выплачивается досрочная профессиональная пенсия) на рабочем месте, включенном в перечень рабочих мест с особыми условиями труда (занят на работах во вредных условиях труда), то выплата досрочной профессиональной пенсии на период работы в таких условиях приостанавливается. Выплата досрочной профессиональной пенсии возобновляется с месяца, следующего за месяцем, в котором изменились обстоятельства, повлекшие приостановление ее выплаты.

**• В связи с профессиональной болезнью было выделено социальное жилье, имею ли я право приватизировать квартиру и оставить дочери (трудоспособная, совершеннолетняя, учится) в наследство?**

— В соответствии с п. 68 Указа Президента Республики Беларусь № 565 от 29.11.2005 г. «О некоторых мерах по регулированию жилищных отношений» (далее — Указ) основанием для вселения в жилое помещение социального пользования государственного жилищного фонда является договор найма, который заключается с гражданином, имеющим право на получение данного помещения, на основании принятого соответствующим органом решения. В договоре найма указывается, что предоставляемое жилье не подлежит исключению из состава жилых помещений социального пользования, приватизации, обмену, разделу и сдаче по договору поднайма.

В соответствии с ч. 1 п. 67 Указа в случае смерти нанимателя договор найма жилого помещения социального пользования расторгается (прекращается). Таким образом, приватизировать и передавать по наследству данную квартиру вы не имеете права. Однако если проживающие совместно трудоспособные совершеннолетние члены семьи нанимателя не имеют в пользовании жилого помещения (на основании договора найма либо в собственности) в данном населенном пункте общей площадью 15 м<sup>2</sup> и более на одного человека, с одним из них заключается договор найма жилого помещения социального пользования сроком до 10 лет (ч. 3 п. 67 Указа). В течение указанного времени гражданам, проживающим в данной квартире, предоставляется внеочередное право в улучшении жилищных условий путем строительства (реконструкции) или приобретения жилья с государственной поддержкой (ч. 4 п. 67 Указа).

По истечении срока действия договора проживающие в этом жилом помещении граждане будут выселены в судебном порядке без предоставления другого жилого помещения (ч. 5 п. 67 Указа).

**• На какие выплаты компенсационного характера может рассчитывать молодой специалист по прибытию на место работы по распределению?**

— Положением о распределении выпускников учреждений образования, утвержденным постановле-

нием Совета Министров Республики Беларусь № 1702 от 10.12.2007 г., определено, что молодым специалистам, получившим среднее специальное или высшее образование, выплачивается денежная помощь в размере месячной стипендии, назначенной им в последнем семестре, получившим профессионально-техническое образование — из расчета тарифной ставки по присвоенной им квалификации (разряду, классу, категории) или соответствующего оклада.

В случае если молодые специалисты не получали стипендии в последнем перед выпуском семестре, выплачивается соответствующая денежная помощь из расчета социальной стипендии, установленной на дату выпуска.

Также согласно ст. 96 Трудового кодекса Республики Беларусь работникам, лицам, завершившим обучение, переезжающим на работу в другую местность в связи с переводом, направлением, в порядке организованного набора либо приемом в соответствии с предварительной договоренностью, заключенными договорами или заявками, возмещается единовременное пособие на самого работника, лицо, завершившее обучение, в размере его месячной тарифной ставки (оклада) по новому месту работы и на каждого переезжающего члена семьи в размере одной четвертой пособия на самого работника, лицо, завершившее обучение.

**• Засчитываются ли в профессиональный стаж медицинского работника дни нахождения в отпуске по уходу за ребенком?**

— Согласно пп. 1.7 п. 1 ст. 1 Закона Республики Беларусь № 322-3 от 05.01.2008 г. «О профессиональном пенсионном страховании» под профессиональным стажем понимается продолжительность работы с особыми условиями труда застрахованного лица, в течение которой за него уплачивались взносы на профессиональное пенсионное страхование.

В соответствии с ч. 3 п. 2 Положения о критериях оценки условий труда для отдельных категорий работников и (или) особенностей (видов) выполняемых работ для целей профессионального пенсионного страхования и порядке их применения, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 1490 от 09.10.2008 г. «О некоторых вопросах профессионального пенсионного страхования», профессиональное пенсионное страхование работников, занятых на рабочих местах, включенных в перечень рабочих мест с особыми условиями труда организации, осуществляется в периоды их непосредственной трудовой деятельности и трудового отпуска.

В периоды, когда работник не занят на работе с особыми условиями труда (учебный, социальный отпуск, курсы повышения квалификации и др.), он не подлежит профессиональному пенсионному страхованию. Соответственно эти периоды не включаются в профессиональный стаж. Таким образом, время нахождения работника в социальном отпуске по уходу за ребенком до 3 лет в профессиональный стаж не включается.

## ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

### Август

**80 лет** со дня рождения Николая Захаровича Яговдика (15.08.1931, д. Куцейки Гродненской обл.). Дерматовенеролог. Доктор медицинских наук (1985), профессор (1985). Окончил Минский медицинский институт (1953). Клинический ординатор кафедры кожных и венерических болезней Минского медицинского института (1953—1956). Младший научный сотрудник сектора геронтологии Института физиологии АН БССР. Заведующий биохимической лабораторией (1963—1969), заместитель директора по научной работе (1969—1986) Белорусского научно-исследовательского кожно-венерологического института Министерства здравоохранения БССР. Заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Минского медицинского института (с 1986). Основатель разработки проблемы микроэлементов в дерматологии, исследовал активность ферментов и содержание субстратов в коже и крови больных псориазом, работал над проблемами лечения сифилиса.

**80 лет** со дня рождения Николая Антоновича Скепьяна (18.08.1931, г. Петриков Гомельской обл. — 20.08.2008). Аллерголог и профпатолог. Доктор медицинских наук (1985), профессор (1989). Окончил Мозырскую фельдшерско-акушерскую школу (1952), Минский медицинский институт (1958). Врач Старосельской больницы (1958—1960), аспирант Института гигиены труда и профессиональных заболеваний в Москве (1960—1964). Ассистент курса (1964—1973), доцент (1973—1983), заведующий (с 1983) кафедрой профпатологии (аллергологии и профпатологии), декан терапевтического факультета (1973—1989), проректор по учебной работе (1989—1995) Белорусского института усовершенствования врачей. Главный внештатный аллерголог (1973—1993), главный аллерголог и профпатолог Министерства здравоохранения БССР, начальник Республиканского центра профпатологии и аллергологии Республики Беларусь (с 1993 г.). Организатор службы аллергологии и профпатологии в республике. Создал систему реабилитации больных с легочными заболеваниями на основании действующего калийного рудника в Солигорске.

**115 лет** со дня рождения Сергея Алексеевича Прилуцкого (28.08 (09.09).1896, Москва — 14.02.1991). Судебно-медицинский эксперт. Кандидат медицинских наук (1937), доцент (1938). Окончил медицинский факультет 1-го Московского университета (1921). Судебно-медицинский эксперт Московского городского бюро судебно-медицинской экспертизы (1921—1927), старший судебно-медицинский эксперт Московской округи (1927—1928). Аспирант (1928—1931), ассистент (1931—1937) кафедры судебной медицины 2-го Московского медицинского института. Доцент (1937—1939), заведующий (1939—1941, 1945—1960) кафедрой судебной медицины Минского медицинского института, одновременно заведующий биологическим отделом Института криминалистики и судебной экспертизы Народного комиссариата юстиции БССР (1937—1939). Во время Великой Отечественной войны врач инфекционной больницы в оккупированном Минске, активный участник подпольного и партизанского движения (1941—1944), арестован фашистами, депортирован в фашистский лагерь на территории Франции, участник Французского движения Сопротивления (1944). Старший научный сотрудник НИИ судебной медицины Министерства здравоохранения СССР в Москве (1960—1961). Работал над проблемами определения возраста живых лиц, судебной токсикологии, экспертизы при ранениях, диагностики управления, исследования утопленников.

**Составители:** *Н. С. Шумин, А. В. Красовская, Л. В. Хлус — сотрудники Музея истории медицины Беларуси Республиканской научной медицинской библиотеки*

©“Здравоохранение”, 2011  
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

**Подписные индексы:**  
для организаций – **749122**,  
для индивидуальных подписчиков – **74912**

Дизайн обложки: Сергей Саркисов  
Компьютерная верстка: Наталья Гелжец

Подписано в печать с оригинал-макета 27.07.2011.  
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.  
Физ. печ. л. 8,0+1,0 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 7,44.  
Уч.-изд. л. 9,7. Тираж 2219 экз. Зак. 1931

**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.