



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№1/2012



Лауреат
V Национального
конкурса
«Золотая литера»

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

Редакционная коллегия:

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

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

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

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

Редакционный совет:

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

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



Дорогие коллеги!

В настоящее время все ярче вырисовывается своеобразная ситуация: в XIX веке, в период становления научной медицины, ученые стремились к широким обобщениям; в XX веке, когда появилось большое количество новых научных фактов, значительный интерес вызывало их дальнейшее накопление. Эта тенденция сохраняется и в настоящее время. Объем научной информации в медицине чрезвычайно велик, однако отсутствуют фундаментальные теоретические обобщения, подобные учению И. П. Павлова о высшей нервной деятельности или Г. Селле о стрессе и общем адаптационном синдроме, теории А. М. Уголева о пристеночном (мембранном) пищеварении или концепции Д. С. Саркисова о внутриклеточной регенерации.

Между тем лишь крупномасштабные теоретические обобщения могут обеспечить решение глобальных проблем медицины, таких как функционирование целостного организма и создание стройного учения о болезни. Не случайно выдающийся патолог И. В. Давыдовский писал: «Современная медицина ушла почти целиком в анализ, синтез отстает, отстают обобщающие представления, на которых только и можно построить более или менее стройное учение о болезнях».

Так возник разрыв между бездной научных данных и отсутствием формирования на их основе принципиально новых теорий и концепций.

Данное положение объясняется несколькими причинами. Во-первых, ученых-медиков, стремящихся к философским обобщениям, за последние 100 лет насчитываются единицы: С. М. Лукьянов (1855—1935), Г. П. Сахаров (1873—1953), А. Д. Сперанский (1888—1961), И. В. Давыдовский (1887—1968), Д. С. Саркисов (1924—2000). Во-вторых, тенденция к узкой специализации суживает кругозор исследователя, погружая его в мир частных фактов. В-третьих, по мере проникновения в глубинные процессы функционирования организма все больше крепнет уверенность в том, что именно здесь, «на дне» жизни, лежит решение всех вопросов, которые веками волновали врачей. Недаром возникли представления о «клеточных проблемах», решение которых якобы позволит постигнуть сущность процессов жизнедеятельности.

Однако было бы ошибкой связывать решение всех проблем медицины только с прогрессом молекулярной биологии и патологии. Другим важнейшим аспектом является расшифровка сложной системы регуляторных механизмов, обеспечивающих участие молекулярных, ультраструктурных, клеточных процессов в жизнедеятельности организма. Необходимо диалектическое понимание, что любые местные изменения корректируются регуляторными системами организма. Разве не известны в истории медицины случаи поразительных успехов «в пробирке» и разочарование при испытании тех же методик *in vivo*.

В настоящее время исследовательская мысль с удивительной быстротой проникает в глубинные процессы жизнедеятельности. К сожалению, это почти не сказывается на изменении устаревших представлений об этиологии, патогенезе, учении о болезни, которые «перекочевали» из XIX века, сохранились почти нетронутыми в XX столетии и не исключено, что останутся без изменений в начале XXI века. Эти старые теоретические воззрения постепенно становятся не только ненужными, но и ошибочными, тормозящими дальнейшее развитие медицины. Примером является существующее до сих пор представление о так называемых «функциональных болезнях».

Практика великих открытий подтверждает истину, согласно которой одной минуте синтеза, требуется океан фактов и целый век анализа. Вот этой минуты, необходимой для синтеза и не хватает. Настало время ликвидировать «задолженность» минувшего века в разработке теории медицины. Если предполагается сделать XXI столетие веком грандиозного анализа и проникновения к истокам жизни, успех будет обеспечен лишь в том случае, если он одновременно будет веком великого синтеза и крупномасштабных теоретических обобщений. При сохраняющемся отставании синтеза от анализа научных данных нельзя ожидать успеха в решении фундаментальных проблем медицины.

С уважением

Ю. К. Абаев

Клиническая медицина

- Малькевич В. Т., Ильин И. А., Баранов А. Ю., Подгайский А. В., Коробач С. С.** Роль реконструктивной колозофагопластики в этапном лечении гастротрахеального свища 4
- Липницкий А. Л., Марочков А. В., Морозов Д. П., Акулич Н. В., Жилинский Д. А., Шваленок В. В.** Прогностическая ценность уровня холестерина у больных в критическом состоянии 8
- Папко С. Б., Сивцов И. А.** Эрозивное поражение слизистой оболочки пищевода у детей и подростков 12

Оригинальные исследования

- Висмонт Ф. И.** Роль эндотоксинемии в дизрегуляторной патологии 17

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Богданова Н. Л., Петкевич А. С., Рустамова Л. М., Семенов С. Ф., Дракина С. А.** Исследование эффективности арпетола и препаратов природного генеза при гриппе А(Н5N1) в эксперименте 22
- Еремин В. Ф., Гасич Е. Л., Сосинович С. В., Суетнов О. Н., Грушко П. Н., Грушко Т. П., Ильенкова В. С., Горбунова Н. А., Амбарцумян Е. Г., Карпов И. А.** Молекулярная эпидемиология ВИЧ/СПИД в Беларуси (2008—2011) 25

Лекции и обзоры

- Панкратов В. Г.** Больные с аллергодерматозами на общем приеме у врачей первичного звена 35
- Улащик В. С.** Современные представления о биологической роли эндогенного сероводорода 42

Дискуссии

- Мохорт Т. В., Холодова Е. А., Билодид И. К.** Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников (размышления эндокринолога) 49

Обмен опытом

- Титов Л. П., Гончаров А. Е., Скрыгина Е. М., Шпаковская Н. С., Антонова Н. П., Залуцкая О. М., Новохатько Т. С.** Иммунофизиологическая и клиническая эффективность иммунотерапии пациентов с мультирезистентным туберкулезом легких нановакциной на основе аутологичных моноцитарных дендритных клеток 53
- Копытов Ан. В., Бутромеева Е. А., Копытов Ал. В., Чесноков И. И.** Влияние социально-психологических факторов на формирование алкогольной зависимости у подростков мужского пола 61
- Можейко Л. Ф., Вербицкая М. С., Емельянцева Т. А., Вербицкий В. С., Захарийчук Ю. В.** Психологические особенности женщин с риском развития послеродового эндометрита 66

Школа молодого ученого

- Барковский Е. В.** Как написать научную статью 70

Круглый стол

- Инфекции, преимущественно передаваемые половым путем 74

Съезды, конференции, совещания

- «Современные аспекты фундаментальной и прикладной морфологии». Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 110-летию со дня рождения академика НАН Беларуси Д. М. Голуба 78

Юбилей

- Александр Владимирович Руцкий (к 80-летию со дня рождения) 79

Clinical Medicine

- Malkevich V. T., Iliyn I. A., Baranov A. Yu., Podgaisky A. V., Korobach S. S.** Role of reconstructive coloesophagoplasty in step-by-step management of gastrotracheal fistula

- Lipnitsky A. L., Marochkov A. V., Morozov D. P., Akulich N. V., Zhilinsky D. A., Shvalenok V. V.** Predictive value of cholesterol level in patients critically ill

- Papko S. B., Sivtsov I. A.** Erosive changes of children's and adolescents' esophagus mucous membranes

Original Investigations

- Vismont F. I.** Endotoxemia role in deregulating pathologies

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Bogdanova N. L., Petkevich A. S., Rustamova L. M., Semyonov S. F., Drakina S. A.** Arpetol and natural formulations efficiency in case of influenza A(H5N1) in experiment

- Yeryomin V. F., Gasich E. L., Sosinovich S. V., Suyetnov O. N., Grushko P. N., Grushko T. P., Iliyenkova V. S., Gorbunova N. A., Ambartsumyan E. G., Karpov I. A.** Molecular epidemiology of HIV/AIDS in Belarus (2008—2011)

Lectures and Reviews

- Pankratov V. G.** Patients with allergic dermatosis at general visits to primary unit doctors
- Ulashchik V. S.** Current understanding of endogenous hydrogen sulfide biological role

Discussions

- Mokhort T. V., Kholodova E. A., Bilodid I. K.** Polycystic ovaries syndrome diagnosis and treatment (endocrinologist's speculations)

Sharing Experience

- Titov L. P., Hancharou A. Y., Skryagina E. M., Shpakovskaya N. S., Antonova N. P., Zalutskaya O. M., Novokhatko T. S.** Immunophysiological and clinical efficiency of immunotherapy of patients with multiresistant tuberculosis of lungs by nanovaccine based on autologous monocytic dendritic cells

- Kopytov An. V., Butromeyeva E. A., Kopytov Al. V., Tchesnokov I. I.** Socio-psychological factors influence on alcohol addiction in adolescent males

- Mozheiko L. F., Verbitskaya M. S., Emelyanceva T. A., Verbitsky V. S., Zakhariychuk Yu. V.** Psychological features of women at risk of postpartum endometritis development

School for Young Scientists

- Barkovsky E. V.** How to write a scientific article

Talking at Round Table

- Infections transmitted mainly in sexual contacts

Congresses, Conferences, Meetings

- Current aspects of fundamental and applied morphology. Research-and-practical conference with international participation dedicated to 110th anniversary of Belarus NAS academician D. M. Golub

Anniversaries

- Aleksandr V. Rutsky (to the 80th anniversary)



В. Т. МАЛЬКЕВИЧ, И. А. ИЛЬИН, А. Ю. БАРАНОВ,
А. В. ПОДГАЙСКИЙ, С. С. КОРОБАЧ

РОЛЬ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ КОЛОЗОФАГОПЛАСТИКИ В ЭТАПНОМ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОТРАХЕАЛЬНОГО СВИЩА

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

Представлены данные о патогенезе, клинике, диагностике и лечении гастротрахеальных свищей, осложняющих течение послеоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу рака пищевода. Приведен опыт успешного этапного хирургического лечения рака пищевода на фоне развившегося в послеоперационный период осложнения — несостоятельности швов анастомоза и некроза орального конца гастротрансплантата с формированием гастротрахеального свища. Проведена разобщающая операция способом его иссечения, резекции осложненного анастомоза и замещения дефекта стенки трахеи мобилизованным перикардальным лоскутом с формированием эзофаго- и еюнотомы. В последующем через 3 мес выполнена заместительная колозофагопластика путем аутоотрансплантации сегмента ободочной кишки с применением микрососудистой ревакуляризации выкроенного сегмента. Установлено, что реконструктивная колозофагопластика является наиболее оптимальным методом восстановления непрерывности пищеварительного тракта в условиях дефицита пластического материала, а применение дополнительной микрососудистой ревакуляризации аутоотрансплантата позволяет избежать ишемических осложнений со стороны его орального конца.

Ключевые слова: рак пищевода, гастротрахеальный свищ, колозофагопластика, аутоотрансплантация, ревакуляризация, микрососудистый анастомоз.

Частота встречаемости доброкачественных гастротрахеальных свищей после первично-восстановительного хирургического лечения рака пищевода составляет 0,3—0,5% [1, 2]. Свищеобразование является редким и жизнеугрожающим осложнением, недостаточно описанным в литературе.

Главным пусковым моментом свищеобразования является проникновение инфекции в ткани органов, участвующих в формировании соустья, а затем и в окружающие клетчаточные пространства и серозные полости. Процесс заживления пищеводно-желудочного анастомоза (ПЖА) зависит от множества факторов. Среди них особого внимания заслуживают анатомические: отсутствие серозной оболочки, продольная ориентация наружных мышечных волокон пищевода, перемещение гастротрансплантата в несвойственную для него среду. Технические особенности формирования пищеводного анастомоза в значительной степени связаны со сложностью и травматичностью операции, зависят от типа эзофаготрансплантата, пути его проведения и места локализации анастомоза. Эти факторы обуславливают риск некроза

и несостоятельности его в ранний послеоперационный период. Несостоятельность ПЖА приводит к формированию перианастомотического затека желудочного содержимого с развитием ограниченного гнойного медиастинита, который создает условия для формирования дренирующей фистулы в трахеобронхиальное дерево (ТБД). В патологический процесс чаще вовлекается задняя стенка нижней трети трахеи. С другой стороны, медиастинитомия при выполнении трахеобронхиальной лимфодиссекции приводит к нарушению нейротрофических и микрососудистых связей структур средостения. При этом возникает высокий риск развития локальной ишемии с эрозией мембранозной стенки нижней трети трахеи в зоне наиболее травматичных манипуляций. В условиях медиастинита ишемизированная стенка трахеи лишена трофики и местных факторов иммунитета, а интимное прилегание к зоне несостоятельности швов ПЖА или некроза орального конца трансплантата способствует формированию респираторной фистулы.

Факторы риска свищеобразования

Технические аспекты, приводящие к нарушению герметичности ПЖА:

- 1) избыточное натяжение линии шва ПЖА вследствие недостаточной длины гастротрансплантата [3];
- 2) недотягивание или прорезывание швов при формировании анастомоза;
- 3) прокалывание стенки пищевода насквозь при формировании наружного серозно-мышечного ряда швов;
- 4) прорезывание стенки пищевода вследствие нарушения пластических свойств мышечного слоя в условиях длительного супрастенотического расширения;
- 5) прорезывание швов, фиксирующих гастротрансплантат в средостении, вследствие расширения в объеме широкого желудочного стебля;
- 6) неадекватно сопоставленные и ушитые слизисто-подслизистые слои пищевода и гастротрансплантата.

Тактические аспекты, приводящие к ишемии:

- 1) неадекватный выбор зоны формирования анастомоза с нарушением сосудистого сообщения между большой и малой кривизной гастротрансплантата;
- 2) недостаточное кровоснабжение сопоставляемых тканей анастомозируемых органов;
- 3) растяжение стенки гастротрансплантата вследствие расширения в объеме широкого желудочного стебля;
- 4) перекрут гастротрансплантата по вертикальной оси;
- 5) травматическая мобилизация желудка при формировании гастротрансплантата;
- 6) повреждение сосудистой ножки во время транспозиции гастротрансплантата в плевральную полость;
- 7) ущемление гастротрансплантата в окне диафрагмы;

8) близость линии продольного скрепочного шва гастротрансплантата к стенке трахеи;

9) грубые манипуляции в заднем средостении в ходе трахеобронхиальной лимфодиссекции с травматизацией стенки трахеи;

10) недостаточный объем интерпонируемой ткани между гастротрансплантатом и трахеей, что способствует слишком тесному прилеганию;

11) неоправданное избыточное применение жестких режимов электрокоагуляции в области бифуркации трахеи.

Анатомо-физиологические предпосылки:

1) медиастинально-компрессионный синдром вследствие расширения гастротрансплантата и нарушения эвакуаторной функции, приводящий к дистелектазу легкого и расстройству сердечной деятельности;

2) анемия, гипоксемия, гипопроотеинемия и гипотензия вследствие кровопотери.

Наиболее признанным патогенетическим механизмом, способствующим образованию вторичной респираторной фистулы, является механическая эрозия гастротрансплантата, воспаление с локальной микробной контаминацией перианастомотического пространства, а также интимное расположение с ТБД, что приводит к его ирритации в зоне соприкосновения за счет некроза стенки гастротрансплантата и мембраны прилежащего участка ТБД [4]. Свищеобразование может происходить как в послеоперационный период, так и в отдаленные сроки (до 12 лет) после первичного вмешательства [4].

Формирование фистулы возможно между линией несостоятельного шва ПЖА и ТБД, а также непосредственно между гастротрансплантатом и ТБД в случае развития некроза орального конца желудочного стебля, что впоследствии запускает вышеописанный патогенетический механизм. В связи с этим можно выделить фистулу линии шва пищеводного анастомоза и фистулу трансплантата на протяжении.

Клиника включает надсадный кашель с признаками удушья и акроцианозом после приема пищи, особенно жидкой, гнойный бронхит с развитием двусторонней аспирационной пневмонии, кровотечение.

Самым информативным методом диагностики при внутриплевральных осложнениях является эндоскопическое исследование, которое можно провести по показаниям уже на 2—3-и сутки после операции [5, 6]. Устье свищевого хода можно выявить как при выполнении фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС), так и фибротрахеобронхоскопии (ФТБС).

В ряде случаев целесообразным является выполнение сочетанной эзофаготрахеобронхоскопии. Во время эзофагоскопии выявляют устье свищевого хода, в который прицельно вводят окрашенный раствор (метиленовый синий), что позволяет определить выход его со стороны ТБД путем выполнения ФТБС.

Весьма полезной в диагностическом отношении является методика рентгенэндоскопической фистулографии, при выполнении которой под оптическим контролем осуществляется введение водорастворимого контрастного вещества в свищевой ход с последующим рентгеноскопическим исследованием [7].

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) является высокочувствительной методикой

и позволяет обнаружить свищевой ход. Отсутствие данных не исключает наличие фистулы полностью. С целью повышения диагностических возможностей выполняют эндоскопическое введение водорастворимого контраста в устье фистулы с последующей КТ ОГК. Таким образом, в ряде случаев удается визуализировать свищевой ход и определить смежный орган, участвующий в образовании соустья.

Современные подходы к лечению. Высокая летальность от свищеобразования требует решительных и неотложных мероприятий, направленных на ликвидацию патологического соустья и септического очага в средостении.

Существует множество подходов к выбору оптимального способа хирургического пособия. В ходе операции решающим моментом является максимально щадящее выделение фистулонесящей зоны, чтобы избежать значительного повреждения стенки трахеи форсированными движениями.

В случае ранней диагностики данного осложнения и отсутствия септического очага в средостении предлагается иссечение свища, первичное ушивание дефекта стенки трахеи [8] и реконструкцию ПЖА [3], а с целью изоляции линий швов реанастомоза и трахеи необходимо выполнять интерпозицию мышечного или плеврального лоскута.

При наличии септического очага в средостении и инфицирования плевральной полости с развитием эмпиемы плевры тактика по сохранению ПЖА и гастротрансплантата путем иссечения патологического соустья с первичным ушиванием дефектов трансплантата и трахеи оказывается неприемлемой из-за высокого риска летальности. При этом велика вероятность несостоятельности ушитых дефектов стенки гастротрансплантата и трахеи. Таким пациентам показано выполнение вмешательства, направленного на разобщение ПЖА с удалением септического очага из средостения путем ликвидации патологического соустья, а также резекции несостоятельного ПЖА и некротизированного орального конца гастротрансплантата в пределах здоровых тканей. Для снижения риска повреждения стенки трахеи необходимо максимально бережно выделять фистулонесящую зону. Дефект ушивают в поперечном направлении с фиксацией к линии шва различных лоскутов для достижения максимальной герметизации. В качестве интерпонируемого материала, герметизирующего линию поперечного шва трахеи, используют межреберный мышечный лоскут [9], перикардальный лоскут [10, 3], полоску аутологичной (собственной) широчайшей фасции бедра с интерпонируемым мышечно-пекторальным лоскутом [11, 12], кожно-мышечный дорсальный лоскут из широчайшей мышцы спины [13], плевральный лоскут [3].

Резекцию или экстирпацию гастротрансплантата рекомендуется выполнять с последующим ушиванием дефекта стенки трахеи [2, 14].

Пример. *Б о л ь н о й Ж., 1971 г. р. Поступил в онкологическое торакальное отделение № 1 РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова 23.09.2010.*

Диагноз: рак нижней трети грудного отдела пищевода С2Т1N0M0. Стадия II.

29.09.2010 пациенту проведена субтотальная резекция пищевода с одномоментной заднемедиастинальной гастрозофагопластикой широким желудочным стеблем по Льюису, двухзональная лимфодиссекция 2F.

Морфологически выявлен плоскоклеточный рак с метастазом в одном паракардиальном лимфоузле.

На 7-е сутки после операции клинико-рентгенологически диагностированы следующие осложнения: несостоятельность швов ПЖА с некрозом орального конца гастротрансплантата; гастротрахеальный свищ; ограниченный медиастинит; эмпиема плевры справа.

По данным КТ ОГК, по задней стенке мембранозной части нижней трети трахеи выявлен свищевой ход до 8 мм в диаметре (рисунок).



Компьютерная томограмма с визуализацией гастротрахеального свища (стрелка)

06.10.2010 выполнена повторная операция по разработанной методике в связи с развившимися осложнениями (заявка на изобретение № а20101605 от 10.11.2010). Проведена реторакотомия. При ревизии выявлено патологическое соустье между линией шва ПЖА и задней стенкой нижней трети трахеи. Выделен и иссечен свищевой ход в пределах здоровых тканей. Проведено поперечное ушивание дефекта мембранозной части задней стенки нижней трети трахеи, образовавшегося в результате иссечения свищевого хода, с фиксацией к линии шва мобилизованного перикардиального лоскута. ПЖА резецирован вместе с оральным концом гастротрансплантата в пределах здоровых тканей аппаратным способом. Линия скрепочного шва дополнительно ушита непрерывным атравматичным швом. Для ограничения области осложнения в средостении, правой и левой плевральной полости от брюшной полости жизнеспособная часть гастротрансплантата оставлена в заднем средостении в роли биотампона. После дебридементации и санации проведено стандартное дренирование средостения и правой плевральной полости. Осуществлена экстирпация оставшегося внутригрудного сегмента пищевода с формированием шейной концевой эзофагостомы в левой надключичной области. Сформирована модифицированная подвешенная зондовая еюностома по Айзельсбергу—Витцелю с межкишечным соустьем по Брауну в левом мезогастррии для обеспечения адекватного энтерального питания в послеоперационный период. Преимущество данного варианта еюностомы заключается в том, что она герметична и не протекает, а также не ухудшает качество жизни пациента. Кроме того, для ее закрытия не требуется повторного оперативного вмешательства. После извлечения зонда кишечнора-

ный свищ заживает самостоятельно в течение недели без наложения дополнительных кожных швов.

Макропрепарат — резецированный ПЖА с тотальным некрозом его зоны и орального конца гастротрансплантата.

В послеоперационный период пациенту проведена активная противовоспалительная и санационная терапия с респираторной поддержкой. Раны зажили первичным натяжением, при контрольной ФТБС ТБД — без признаков фистулы.

Пациент выписан 10.11.2010 в удовлетворительном состоянии.

19.04.2011 пациент госпитализирован для планового реконструктивного вмешательства. Выполнено уточняющее дообследование. Данных о прогрессировании опухолевого процесса не выявлено. Решено выполнить заместительную колозофагопластику с использованием в качестве пластического материала сегмента из правого фланга ободочной кишки и микрососудистой реваскуляризацией.

25.04.2011 пациенту выполнена тотальная ретростеральная колозофагопластика путем ауто трансплантации сегмента из правого фланга ободочной кишки с микрососудистой реваскуляризацией по разработанной методике (заявка на изобретение № а20110080 от 21.01.2011). Выполнена верхняя срединная лапаротомия. При ревизии отмечен умеренно выраженный спаечный процесс. Мобилизован правый фланг толстой кишки с перевязкой правой (ПЛА) и средней ободочных артерий (СОА). В ходе выкраивания ауто трансплантата толстая кишка пересечена дистальнее (15 см) от илеоцекального угла и дистальнее вхождения СОА аппаратным способом. Сформирован толстокишечный ауто трансплантат на левых ободочных сосудах. Дистальнее ранее сформированного анастомоза по Брауну наложен межкишечный колоэнтероанастомоз по типу аборальный конец колотрансплантата в бок петли тонкой кишки. Ниже колоэнтероанастомоза (20 см) сформировано дополнительное межкишечное соустье по Брауну с целью профилактики рефлюкса желчи, приводящего к развитию синдрома ночного срыгивания и аспирации. Еюностома Айзельсберга—Витцелю сохранена для зондового питания в ближайший послеоперационный период. Образован ретростеральный тоннель, через который ауто трансплантат проведен на шею и выведен в цервикотомную рану. Мобилизован шейный отдел пищевода в области эзофагостомы. Наложено пищеводно-толстокишечное соустье по оригинальной методике (заявка на изобретение № а20110372 от 25.03.2011).

Проведена поднадкостничная резекция хрящевой части IV ребра слева. Мобилизованы внутренние грудные сосуды (артерия и вена). По оригинальной методике сформированы микрососудистые анастомозы (артериальные и венозные) между пересеченными средними ободочными сосудами (артерия и вена) и внутренними грудными сосудами (артерия и вена) с целью обеспечения адекватного кровообращения в оральном конце ауто трансплантата и профилактики ишемических осложнений.

На 7-е сутки после операции выполнено рентгенконтрастное исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта — анастомоз состоялся, выхода контрастного вещества за пределы анастомоза не выявлено, проходимость пищеводных соустьев и пассаж не нарушены.

04.05.2011 пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии после заживления послеоперационных ран первичным натяжением.

К общим или системным факторам, неблагоприятно влияющим на процесс заживления анастомоза, следует отнести истощенность пациента, гипотензию, гипоксемию, неоадьювантную химиотерапию, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания в стадии субкомпенсации, дыхательную недостаточность.

Основная задача раннего послеоперационного периода — профилактика тромбозов, кровотечений и нагноения раны. Поддержание высоких показателей общей и центральной гемодинамики является важнейшим условием профилактики тромбозов сосудов, питающих транс-

А. Л. ЛИПНИЦКИЙ, А. В. МАРОЧКОВ, Д. П. МОРОЗОВ,
Н. В. АКУЛИЧ, Д. А. ЖИЛИНСКИЙ, В. В. ШВАЛЕНКО

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Могилевская областная больница, Могилевский
государственный университет им. А. А. Кулешова,
Витебский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучить динамику уровня холестерина у пациентов в критическом состоянии.

Материал и методы. Обследовано 80 пациентов в возрасте от 24 до 86 лет, проходивших лечение в реанимационно-анестезиологическом отделении (РАО) Могилевской областной больницы. Все больные при поступлении в РАО имели признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) или сепсиса. С целью определения источника и этиологии инфекции провели микробиологическое исследование ряда биологических сред (кровь, мокрота, отделяемое из ран и дренажей).

Результаты. У тяжелых пациентов наблюдали снижение уровня холестерина в сыворотке крови. Гипохолестеринемия сопровождалась более выраженной полиорганной дисфункцией, оцениваемой по шкале SOFA ($R_s = -0,76$, $P < 0,01$), и большей степенью тяжести заболевания, оцениваемой по шкале APACHE III ($R_s = -0,82$, $P < 0,001$). В группе выживших пациентов уровень холестерина при поступлении был достоверно выше, чем в группе умерших ($3,21 \pm 0,35$ ммоль/л и $2,35 \pm 0,18$ ммоль/л соответственно, $P < 0,001$). На 5-е сутки у этих пациентов отмечалось увеличение содержания холестерина ($3,35 \pm 0,27$ ммоль/л против $3,21 \pm 0,35$ ммоль/л при поступлении, $P < 0,01$). В группе умерших пациентов наибольшее снижение уровня холестерина также наблюдалось на 5-е сутки лечения в РАО ($2,15 \pm 0,15$ ммоль/л против $2,35 \pm 0,18$ ммоль/л при поступлении, $P < 0,05$).

Заключение. Динамика уровня холестерина на 5-е сутки лечения в РАО имеет наибольшую прогностическую ценность в плане летального исхода или выздоровления.

Ключевые слова: холестерин, липидный обмен, гипохолестеринемия.

Холестерин является главным компонентом клеточных мембран человеческого организма. Он образуется в организме в результате всасывания из пищи (этот довольно сложный процесс происходит в тонкой кишке), а также синтезируется из ацетила-КоА. Все клетки человеческого тела, кроме безъядерных эритроцитов, способны синтезировать холестерин *de novo*, используя его только для собственных нужд. Однако для функционирования многих типов клеток необходим дополнительный холестерин, который синтезируется в печени и в дистальной части тонкой кишки. Полный биосинтез холестерина включает более 200 энергозависимых ферментативных процессов, поэтому не удивительно, что клетки и ткани предпочитают лучше использовать поглощенный холестерин, чем синтезировать собственный [1]. Максимальный синтез холестерина у здорового человека варьирует в пределах от 500 до 1000 мг в сутки [1]. Норма холестерина в плазме крови — 3,1—6,0 ммоль/л [2].

Холестерин — критически необходимое вещество для функционирования организма. Во-первых, это

основной компонент клеточных мембран, который участвует в восстановлении поврежденных мембран. Во-вторых, он играет жизненно важную роль в метаболизме, промежуточные продукты его биосинтеза выполняют регуляторные и медиаторные функции [2]. Важна роль холестерина и в иммунной системе организма: он способен нейтрализовать липополисахариды (эндотоксины). Особенно это действие выражено у липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [3]. Также холестерин снижает агрегационную способность тромбоцитов и способность к гиперкоагуляции, увеличивающуюся под влиянием эндотоксинов [4]. Иммуномодулирующие свойства холестерина были подтверждены в исследовании, в котором у пациентов с низким уровнем холестерина (менее 2,7 ммоль/л) риск послеоперационной инфекции составил 73%, а у пациентов с нормальным уровнем холестерина — 35% ($P < 0,001$) [5].

Ранее было отмечено, что гипохолестеринемия часто встречается у тяжелых пациентов с острой инфекцией. Однако, несмотря на то что уже прошло практически 100 лет со времени первого описания изменений содержания холестерина в сыворотке крови у тяжелых пациентов, до сих пор связь между уровнем холестерина и критическим состоянием больного достоверно не установлена [6]. Не определено также, какой уровень холестерина является критическим для таких пациентов.

Цель настоящей работы — выявить диагностически значимый уровень холестерина для определения степени тяжести состояния пациентов и прогноза в лечении.

Материал и методы

После разрешения Комитета по этике Могилевской областной больницы в проспективное исследование было включено 80 человек (38 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 24 до 86 лет (средний возраст — $55,6 \pm 11,7$ лет), которым проводили лечение в реанимационно-анестезиологическом отделении (РАО) больницы с 01.09.2010 г. по 01.02.2011 г. Все больные при поступлении в РАО имели признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) или сепсиса. Критериями включения в исследование были: 1) признаки ССВО; 2) наличие установленного очага инфекции; 3) наличие и степень выраженности синдрома полиорганной недостаточности. Нозологические формы заболеваний представлены в табл. 1.

Диагностику патологических синдромов при поступлении пациентов осуществляли в соответствии с клинико-лабораторными критериями сепсиса, предложенными согласительной конференцией АССP/SCCM [7].

Изучали степень тяжести состояния больных при поступлении на основе прогностических шкал APACHE III, SOFA, а также летальность. При лечении в РАО из показателей липидного обмена оценивали только уровень холестерина в сыворотке крови, занимающий ключевую роль в липидном обмене. Дан-

Таблица 1

Нозологические формы заболеваний обследуемых пациентов

Заболевание	Количество пациентов, n	Количество случаев летальности, n (%)
Пневмония	23	7 (30,4)
Перитонит	26	9 (34,6)
Уросепсис	21	5 (23,8)
Гнойный менингоэнцефалит	8	1 (12,5)
Инфекционный бактериальный эндокардит	2	—
Всего...	80	22 (27,5)

ный показатель оценивали на 1-е, 3-и и 5-е сутки поступления в РАО, а также в последний день наблюдения (перевод в другое отделение или летальный исход). У всех больных с целью определения источника и этиологии инфекции при поступлении проводили микробиологическое исследование ряда биологических сред (кровь, мокрота, моча, отделяемое из ран и дренажей).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 7.0. Данные представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение для количественных переменных ($M \pm SD$) и в виде процентных отношений для качественных переменных. Достоверность различий для независимых выборок определяли с помощью непараметрического теста Манна—Уитни, для зависимых — по критерию Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$. Связь между переменными определяли с помощью коэффициента корреляции рангов Спирмена (R_s). При оценке разрешающей способности уровня холестерина для прогноза летального исхода строили рабочую характеристическую кривую (ROC — receiver operator curve) и оценивали площадь под ROC-кривой (AUC).

Результаты и обсуждение

При поступлении была выявлена статистически достоверная обратная корреляция между уровнем общего холестерина в крови и степенью тяжести состояния пациентов, оцениваемую по прогностическим шкалам APACHE III ($R_s = -0,82$, $P < 0,001$) и SOFA ($R_s = -0,76$, $P < 0,01$). Таким образом, чем ниже уровень холестерина в крови у пациента, тем его состояние, оцениваемое по данным прогностическим шкалам, тяжелее.

В дальнейшем всех пациентов в зависимости от степени тяжести состояния разделили на 3 группы. В 1-ю группу включили пациентов с синдромом ССВО в соответствии с клинико-лабораторными показателями согласительной конференции АССР/СССМ, 1992 г. Во 2-ю группу вошли пациенты с сепсисом, у которых либо сразу установили очаг инфекции, либо в течение первых 3 сут получили положительные бактериологические результаты анализов из биологических сред. В 3-ю группу включили пациентов с тяжелым сепсисом, у которых имелась органная дисфункция или артериальная гипотония, и сепсисом с полиорганной недостаточностью. Клиническая характеристика пациентов и их распределение по группам представлены в табл. 2.

Очевидными оказались различия в степени тяжести состояния поступивших пациентов, которую оценивали по шкале APACHE III: у пациентов 3-й группы было большее количество баллов по сравнению со 2-й группой ($P < 0,001$). Также пациенты 3-й группы с признаками органной недостаточности имели большее количество баллов тяжести состояния, оцениваемого по шкале SOFA ($P < 0,001$). Средний уровень холестерина при поступлении во всех группах был ниже нормы (3,1—6,0 ммоль/л) и статистически достоверно отличался во всех группах: в 1-й группе был наибольшим, в 3-й — наименьшим ($P < 0,05$). В дальнейшем в 1-й группе наблюдалось повышение уровня холестерина в крови в процессе лечения: статистически значимое его повышение было отмечено на 5-е сутки лечения по сравнению с исходным уровнем холестерина на 3-и сутки ($P < 0,01$). Во 2-й и 3-й группах в процессе лечения наблюдалось постепенное снижение уровня холестерина, однако оно было статистически не достоверным. Динамика уровня холестерина в обследуемых группах представлена в табл. 3.

Из 80 пациентов выжили 58, умерли 22 пациента. В 1-й и 2-й группах умерли по 7 пациентов, в 3-й группе — 8. Динамика уровня холестерина в крови в данных группах представлена на рисунке. В группе выживших пациентов уровень холестерина при поступлении был достоверно выше, чем в группе умерших (3,21 \pm 0,35 ммоль/л и 2,35 \pm 0,18 ммоль/л соответственно, $P < 0,001$). В дальнейшем в процессе лечения у данных пациентов динамика уровня холестерина была противоположной. Так, в группе выживших пациентов наблюдалась тенденция к увеличению содержания холестерина и на 5-е сутки эти различия стали

Таблица 2

Общая характеристика обследуемых пациентов

Показатель	Общее число больных	1-я группа n=44	2-я группа n=20	3-я группа n=16
Возраст, лет	55,6 \pm 11,7	53,4 \pm 10,5	57,8 \pm 12,3	58,7 \pm 13,6
Степень тяжести по шкале APACHE III, балл	23,1 \pm 7,2	16,2 \pm 7,5	25,7 \pm 6,4*	38,8 \pm 7,1**
Степень тяжести по шкале SOFA, балл	2,68 \pm 0,9	1,5 \pm 0,7	2,2 \pm 1,1	6,5 \pm 1,3**
Летальность, %	27,5	15,9	35,0	50,0

*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в 1-й и 3-й группе, $P < 0,001$.**Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в 1-й и 2-й группе, $P < 0,001$.

Динамика уровня холестерина в крови в обследуемых группах

Группа	Общий холестерин, ммоль/л			
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	конец наблюдения
1-я группа (n=44)	2,96±0,28	3,03±0,41	3,21±0,35***	3,27±0,37
2-я группа (n=20)	2,42±0,21	2,45±0,22	2,39±0,31	2,30±0,35
3-я группа (n=16)	2,28±0,30	2,27±0,27	2,20±0,21	2,18±0,18

*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в 1-е сутки, $P < 0,05$.

**Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми на 3-и сутки, $P < 0,01$.

статистически значимыми ($3,35 \pm 0,27$ ммоль/л против $3,21 \pm 0,35$ ммоль/л при поступлении, $P < 0,01$). При переводе из РАО уровень холестерина также был выше, чем в анализе, взятом на 5-е сутки, однако этот прирост статистически был не достоверен.

В группе умерших пациентов в последующие дни после поступления наблюдалось снижение содержания холестерина в крови. Статистически достоверное его снижение происходило на 5-е сутки лечения в РАО ($2,15 \pm 0,15$ ммоль/л против $2,35 \pm 0,18$ ммоль/л при поступлении, $P < 0,05$). В дальнейшем, вплоть до летального исхода, уровень холестерина оставался низким, статистически значимых изменений не отмечалось. Таким образом, динамика содержания холестерина на 5-е сутки лечения в РАО имела наибольшую прогностическую ценность в плане летального исхода.

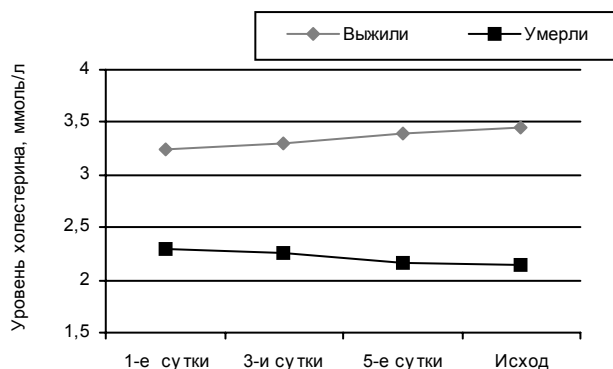
Площадь под ROC-кривой (AUC) для оценки разрешающей способности уровня холестерина в отношении прогноза летального исхода составила 0,898 ($P < 0,0001$). Для сравнения, площадь под рабочей характеристической ROC-кривой для оценки разрешающей способности шкал APACHE III и SOFA при поступлении пациентов была достоверно ниже (AUC APACHE III=0,815, $P < 0,01$ и AUC SOFA=0,854, $P < 0,01$), что говорит о менее точной их прогностической способности. Следовательно, содержание холестерина в крови на 1-е сутки лечения в РАО является сильным прогностическим фактором в плане наступления летального исхода.

Таким образом, выявлена тесная взаимосвязь между степенью тяжести состояния пациентов по шкале APACHE III, степенью выраженности полиорганной

недостаточности по шкале SOFA с исходным низким уровнем холестерина. Уровень холестерина в сыворотке крови менее $2,17$ — $2,53$ ммоль/л является критическим и прогностически неблагоприятным фактором для выздоровления пациентов. Согласно зарубежным исследованиям критическим считается уровень холестерина ниже $2,6$ — $3,5$ ммоль/л [8—11].

Из полученных данных следует, что динамика уровня холестерина на 5-е сутки лечения в РАО имеет наибольшую прогностическую ценность в отношении наступления смертельного исхода или выздоровления. Это подтверждают и зарубежные научные работы, в которых изучали взаимоотношение гипохолестеринемии и сепсиса [12, 13]. Так, в одной из работ показано, что у пациентов с сепсисом уровень холестерина снижается очень быстро и достигает к 3-м суткам заболевания 50% от уровня холестерина до заболевания [12]. Два другие исследования также свидетельствуют, что снижение содержания холестерина происходит преимущественно на ранних этапах болезни [14, 15]. В настоящее время все больше появляется доказательств, что метаболизм холестерина тесно связан с воспалением и во многом регулируется провоспалительными цитокинами: ИЛ-1, ИЛ-6 и α -фактором некроза опухоли [16, 17]. Эта теория находит подтверждение и в других исследованиях, где парентеральное введение провоспалительных цитокинов вызывало снижение уровня жиров [18, 19].

Таким образом, гипохолестеринемия — это обычное состояние у тяжелых пациентов. Однако до сих пор так и не установлено, является ли это вторичным проявлением болезни или основным патофизиологическим звеном ее развития. Очевидно, что холестерин — важная составляющая пищи, особенно у пациентов в критическом состоянии, когда его энтеральное поступление невозможно, а при парентеральном питании — незначительно (обычные жировые эмульсии содержат только следы холестерина). Установлено, что потребность в холестерине при таких патологических процессах для деления и восстановления клеток в 5—6 раз превышает количество эндогенно синтезируемого холестерина [8, 20]. Наблюдая у пациента гипохолестеринемия, прежде всего следует задуматься о наличии у него тяжелой инфекции. Дальнейшее сохранение низкого уровня холестерина или его снижение является неблагоприятным прогностическим признаком. Низкий уровень холестерина представляется вполне решаемой терапевтической целью при сепсисе. Однако пока остается неясным, увеличение содержания общего холестерина или только ЛПВП улучшает результаты лечения тяжелых



Динамика уровня холестерина в крови в зависимости от исхода заболевания

больных. К сожалению, пока в наших условиях единственным доказанным способом добиться увеличения уровня холестерина является быстрая и успешная терапия основного заболевания. Исследования по применению в интенсивной терапии обогащенных холестерином жировых эмульсий для парентерального питания только набирают обороты.

Выводы

1. У тяжелых пациентов с синдромом системного воспалительного ответа снижено содержание холестерина в сыворотке крови.

2. Гипохолестеринемия сопровождается более выраженной полиорганной дисфункцией, оцениваемой по шкале SOFA и степени тяжести заболевания, оцениваемой по шкале APACHE III.

3. Низкий уровень холестерина (менее 2,17—2,53 ммоль/л) является неблагоприятным фактором прогноза в лечении пациентов в критическом состоянии.

4. При проведении интенсивной терапии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, повышение уровня холестерина на 5-е сутки лечения является более значимым по сравнению с повышением уровня холестерина на 1-е и 3-и сутки лечения и определяет благоприятный прогноз в отношении выздоровления.

5. Клиническое применение прогностических шкал APACHE III и SOFA, с учетом полученных данных, целесообразно дополнить таким важным и влияющим на исход заболевания критерием, как уровень холестерина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Murray R. K., Granner D. K., Mayes P. A., Rodwell V. W. *Harper's Biochemistry*.— USA, 1993.
2. Gibbons G. F., Mitropoulos K. A., Myant N. B. *Biochemistry of Cholesterol*.— Amsterdam—New York—Oxford, 1982.
3. Parker T. S., Levine D. M., Chang J. C., et al. // *Infect. Immun.*— 1995.— Vol. 63.— P. 253—258.
4. Pajkrt D. B., Lerch P. G. // *Thromb. Haemost.*— 1997.— Vol. 77.— P. 303—307.
5. Leardi S., Altiglia F., Delmonaco S., et al. // *Ann. Chir. Ital.*— 2000.— Vol. 71.— P. 233—237.
6. Kipp H. A. // *J. Biol. Chem.*— 1920.— Vol. 44.— P. 215—237.
7. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., et al. // *Chest*.— 1992.— Vol. 101, № 6.— P. 1655—1658.
8. Bakalar B., Zadak Z., Pacht J. // *Intens. Care Med.*— 2001.— Vol. 27.— P. 253—255.
9. Marik P. E. // *Crit. Care Clin.*— 2006.— Vol. 22.— P. 151—159.

10. Lopez-Martinez J., Sanchez-Castilla M., Garcia-de-Lorenzo A. // *Intens. Care Med.*— 2000.— Vol. 26.— P. 259—260.

11. Giovannini I., Boldrini G., Chiarla C., et al. // *Intens. Care Med.*— 1999.— Vol. 25.— P. 748—751.

12. Van Leeuwen H. J., Heezius E. C., Dallinga G. M., et al. // *Crit. Care Med.*— 2003.— Vol. 31.— P. 1359—1366.

13. Fraunberger P., Schaefer S., Werdan K., et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 1999.— Vol. 37.— P. 357—362.

14. Gordon B. R., Parker T. S., Levine D. M., et al. // *Crit. Care Med.*— 1996.— Vol. 24.— P. 584—589.

15. Gordon B. R., Parker T. S., Levine D. M., et al. // *Crit. Care Med.*— 2001.— Vol. 29.— P. 1563—1568.

16. Leonarduzzi G., Arkaw M.C., Basaga H., et al. // *Free Radic. Biol. Med.*— 2000.— Vol. 28.— P. 1370—1378.

17. Buechler C., Ritter M., Quoc C. D., et al. // *Biochem. Biophys. Commun.*— 1999.— Vol. 262.— P. 251—254.

18. Spriggs D. R., Sherman M. L., Michie H. // *J. Natl. Cancer Inst.*— 1988.— Vol. 80.— P. 1039—1044.

19. Van Gameren M. M., Willemse P. H., Mulder N. H. // *Blood*.— 1994.— Vol. 84.— P. 1434—1441.

20. Bonville D. A., Parker T. S., Levine D. M., et al. // *Surg. Infect.*— 2004.— № 5.— P. 39—49.

Поступила 25.04.11.

PREDICTIVE VALUE OF CHOLESTEROL LEVEL IN PATIENTS CRITICALLY ILL

A. L. Lipnitsky, A. V. Marochkov, D. P. Morozov, N. V. Akulich, D. A. Zhilinsky, V. V. Shvalenok

Objective. To study the cholesterol level dynamics in critically ill patients.

Materials and methods. Eighty patients aged 24 to 86 years treated at the Resuscitation and Anesthesiological Unit (RAU) of Mogilyov Regional Hospital had been examined. Every patient had manifestations of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or of sepsis at the hospital admission. For detecting the infection source and etiology a number of biological media (blood, sputum, wound and drainage discharge) were studied microbiologically.

Results. The serum cholesterol levels were observed to be reduced in the patients in a very bad condition. Hypocholesterolemia was characterized by a more pronounced polyorganic dysfunctioning assessed by the SOFA scale ($R_s = -0.76$, $P < 0.01$) and the disease was more severe when assessed by the APACHE III scale ($R_s = -0.82$, $P < 0.001$). The cholesterol levels at admission were reliably higher in the survived patients as compared with those died (3.21 ± 0.35 mmol/l vs 2.35 ± 0.18 mmol/l respectively, $P < 0.001$). The cholesterol levels were determined to have increased on the 5th day in the group of the survived patients (3.35 ± 0.27 mmol/l vs 3.21 ± 0.35 mmol/l at admission, $P < 0.01$). The cholesterol level most marked reduction (2.15 ± 0.15 mmol/l vs 2.35 ± 0.18 mmol/l at admission, $P < 0.05$) in the group of died patients was registered on the 5th day of treating at the RAU, as well.

Conclusion. The cholesterol level dynamics on the 5th day of treating at the RAU has the largest predictive value concerning the outcome — whether it will be lethal one or a recovery.

Key words: cholesterol, lipid metabolism, hypocholesterolemia.

Адрес для корреспонденции:

Липницкий Артур Леонидович.

Могилевская областная больница.

212016, г. Могилев, ул. Праздничная, 37в; e-mail: Arik007@tut.by

С. Б. ПАПКО, И. А. СИВЦОВ

ЭРОЗИВНОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

2-я городская детская клиническая больница Минска,
НАН Беларуси

Цель исследования. Установить частоту эрозивных поражений слизистой оболочки пищевода у детей и подростков в зависимости от пола и возраста.

Материал и методы. В эндоскопическом кабинете 2-й городской детской клинической больницы обследовано 4425 пациентов с жалобами на диспепсию, среди них 2047 мальчиков и юношей, 2378 девочек и девушек.

Результаты. Эрозивное поражение слизистой оболочки пищевода диагностировано у 249 человек: 93 (4,4±0,5%) детей и 156 (6,71±0,5%) подростков. Соотношение мальчиков и девочек было 2,7:1, юношей и девушек — 2,5:1. В 97,5±1,0% случаев эрозивные поражения слизистой оболочки локализовались в абдоминальном, в 2,5±1,0% случаев — в абдоминальном и грудном отделах пищевода.

Заключение. Преобладали пациенты мужского пола. Частота эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода увеличивается по мере взросления пациентов.

Ключевые слова: слизистая оболочка пищевода, эрозия, дети, подростки.

Болезни органов пищеварения значительно распространены у детей и подростков нашей страны. В структуре патологии преобладают заболевания верхнего отдела пищеварительного тракта. Доля поражений слизистой оболочки (СО) пищевода, имеющих воспалительное происхождение, увеличивается из года в год [1].

Ведущим диагностическим методом установления состояния, характера и протяженности изменений СО пищевода является эзофагоскопия. Изолированно у детей и подростков этот метод используется редко, как правило, это начальный этап эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта (ЭИВОПТ).

Исходя из макроскопических особенностей, выделяют катаральное или неэрозивное, эрозивное и язвенное поражения СО пищевода. Такое разграничение зафиксировано во всех применяемых в настоящее время эндоскопических классификациях [1—3].

Однако распространенность эрозивного поражения СО пищевода у детей и подростков Минска не установлена, а статистический учет первичной заболеваемости не проводится [4]. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) эрозивное поражение (эрозия) СО пищевода подлежит учету под кодом K22.1, который присвоен язве пищевода [5]. Это объясняется тем, что эрозивное и язвенное поражения СО пищевода имеют схожие процессы формирования, клинико-морфологические проявления и медикаментозную терапию.

Цель исследования — определить частоту и локализацию эрозивных поражений СО пищевода у детей и подростков в зависимости от пола и возраста.

Материал и методы

Согласно распоряжению Комитета по здравоохранению Мингорисполкома в 2006—2008 гг. эндоскопические исследования детям и подросткам трех административных районов проводили в эндоскопическом кабинете 2-й городской детской клинической больницы Минска. Всего за кабинетом было закреплено около 86 700 детей и 22 700 подростков (в столице насчитывается порядка 240 тыс. детей в возрасте 5—14 лет и 74 тыс. подростков 15—17 лет).

При информированном согласии на медицинское вмешательство за 3 года 4425 амбулаторным пациентам, предъявлявшим различные жалобы диспепсического характера, было впервые проведено ЭИВОПТ. Обследовано 2100 детей и 2325 подростков, среди которых 2047 мальчиков и юношей, 2378 девочек и девушек.

Использовали фиброволоконные «Olympus» и видеоэндоскопы «Pentax», имевшие диаметр вводимой части от 7,4 до 9,8 мм. Биопсию СО пищевода выполняли щипцами FB-21, FB-24 «Olympus» и KW 1815S, KH 2415S «Pentax». Морфологическое исследование биоптатов проводили в отделении детской патологии Городского клинического патологоанатомического бюро. Была предпринята попытка установить распространенность эрозивного поражения СО пищевода у детей и подростков Минска. Все величины на графике, а также доли указаны со стандартной ошибкой среднего, сравнение осуществляли по критерию χ^2 . Из-за округления данные, приведенные в процентах, не всегда равны в сумме 100 [6].

Результаты и обсуждение

Эрозивное поражение СО пищевода диагностировано у 249 человек: 65 мальчиков и 28 девочек, самой маленькой пациентке было 6 лет, и 112 юношей и 44 девушки. Представленная гистограмма наглядно демонстрирует экспоненциальную зависимость (при качестве аппроксимации $R^2=0,9692$) увеличения количества больных с эрозивным поражением СО пищевода от возраста (рис. 1). Преобладали пациенты мужского пола — 177 человек, женского — в 2,5 раза меньше.

Дифференциальная диагностика поражений СО пищевода, несмотря на их определенную клиническую очерченность, сложна. Без проведения ЭИВОПТ нельзя исключить у больного эрозивное поражение СО, принимая во внимание и анализируя лишь анамнестические сведения, жалобы, данные объективного осмотра пациента, результаты лабораторных исследований. Эрозивное и язвенное поражения пищевода являются углубленными дефектами СО. В результате воспаления и последующего некроза происходит отторжение омертвевших клеток эпителия и тканевой стенки пищевода. При эрозивном поражении дефект имеет своим основанием (дном) собственную мышечную пластинку СО. Язвенное поражение глубже, оно проникает в мышечную или адвентициальную оболочку. Однако нельзя установить, какой слой стенки пищевода, подлежащий СО, является основанием дефекта. В кратере поражения СО находится

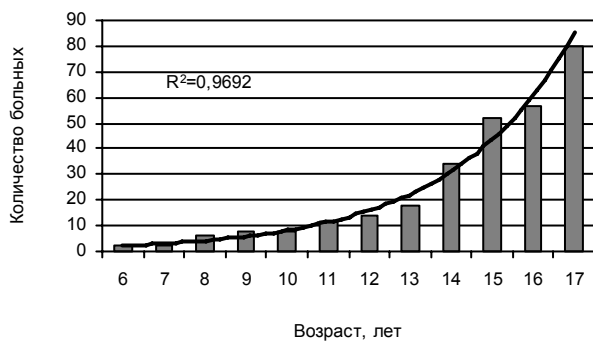


Рис. 1. Количество и возраст больных с эрозивным поражением СО пищевода. Пологая линия — экспоненциальный тренд

содержимое (геморрагическое, фибринозно-геморрагическое, фибринозное) или вязкая слизь, которые затрудняют определить его глубину.

Как известно, пищевод представляет собой трубку, выполняющую функцию продвижения пищевого комка из полости рта и глотки к желудку. Диаметр растянутого воздухом пищевода у 6-летнего ребенка составляет 15 мм, у 15-летнего — 19 мм, у взрослого человека — уже 22 мм. Анатомически пищевод разделяют на 3 разных по длине отдела: шейный, грудной (самый длинный) и абдоминальный. Первые два расположены в грудной полости, последний — в брюшной. Стенка пищевода состоит из четырех слоев, при этом эпителиальный пласт представлен 20—25 слоями многослойного плоского неороговевающего эпителия, толщина которого составляет 0,5—0,8 мм [7, 8].

Различают эндогенные и экзогенные причины эрозивного поражения СО пищевода: биологические (вирусы, бактерии, грибы), химические (кислоты, щелочи) и физические (термическая, механическая травматизация). Большая часть химических и физических эндогенных агентов оказывает воздействие в направлении от глотки к желудку, вызывая наиболее выраженные повреждения СО в области физиологических сужений пищевода. Однако в последние годы основной причиной развития эрозивного поражения у детей и подростков является патологическое поступление рефлюктата, состоящего из желудочного или желудочно-кишечного содержимого [1—3, 7, 10—12, 14—16]. При этом повреждающий фактор воздействует в ретроградном направлении: от желудка к глотке. Ответная комплексная сосудисто-мезенхимальная реакция СО пищевода на многократный контакт с химическим агентом экзогенного происхождения получила название пептического, регургитационного или рефлюкс-эзофагита. При этом макроскопические изменения СО могут локализоваться в одном (рассматривают как локальное или ограниченное поражение СО), двух или трех (диффузное) анатомических отделах пищевода.

На практике «эрозивное поражение СО пищевода» при формулировке клинического диагноза обезличивается, трансформируясь в «сопряженное с эзофагитом пищеводное проявление, позитивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни», которая в свою очередь в МКБ-10 относится к шифру K21 (K21.0 гас-

троэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом). Однако и в этом случае первичную заболеваемость среди детей и подростков не регистрируют, а правомерность использования термина «эзофагит» дискуссионна [4].

Действительно, эзофагит наряду с гастритом и дуоденитом является гистологическим, а не эндоскопическим диагнозом. Его установление предполагает выполнение биопсии, последующего гистологического изучения биоптата и констатацию характерных для заболевания признаков. При этом необходимо отметить, что биопсию СО пищевода при ЭИВОПТ каждому пациенту в учреждениях здравоохранения нашей страны выполняют не всегда.

В первую очередь это связано с тем, что проявления эзофагита можно установить эндоскопически, визуально, до гистологического исследования, на основании целого ряда макроскопических признаков [9]. Выявление у пациента так называемых эндоскопических маркеров неэрозивного (катарального) поражения СО с высокой вероятностью соответствуют микроскопическим изменениям, характеризующим эзофагит [10]. Необходимо учитывать, что забор биоптата (при эрозивном и язвенном поражении) осуществляется не из углубленного дефекта (эрозии или язвы), а из участка СО, расположенного рядом. У 44 детей и 27 подростков с эрозивным поражением СО абдоминального отдела пищевода была выполнена биопсия и проведено гистологическое изучение биоптатов. При этом состояние СО не отличалось от установленного ранее при неэрозивном (катаральном) поражении [11, 12]. У всех больных в той или иной степени присутствовали такие гистологические признаки эзофагита, как гиперплазия базального слоя, прорастание эпителия в собственную пластинку СО, удлинение сосочков и эозинофильная инфильтрация (рис. 2—4 предоставлены заведующим отделением детской патологии Городского патологоанатомического бюро Минска, кандидатом медицинских наук С. К. Клецким). Выполнение биопсии целесообразно, когда у пациента длительно присутствуют клинические проявления, но при этом отсутствуют какие-либо макроскопические изменения. Однако не следует забывать о ряде практических моментов. Во-первых, щипцовая биопсия может быть сопряжена с осложнениями, такими как кровотечение из места забора фрагмента СО и перфорация стенки пищевода. Во-вторых, при использовании эндоскопа с торцевым расположением объектива и дистального отверстия инструментального канала (такие приборы преобладают в парке эндоскопов учреждений здравоохранения города) биопсийные щипцы с раскрытыми чашечками подводятся к СО шейного, грудного и большей части абдоминального отдела пищевода только под острым углом, а не перпендикулярно. Не всегда удается вдавить чашечки в СО, так как они соскальзывают с участка предполагаемого забора биоптата и травмируют нижележащий участок. В случае удачно выполненной манипуляции объем и содержание извлеченного фрагмента, содержащего только эпителий без подлежащей ткани, не всегда бывает достаточным для правильной ориентации биоптата, послойно-

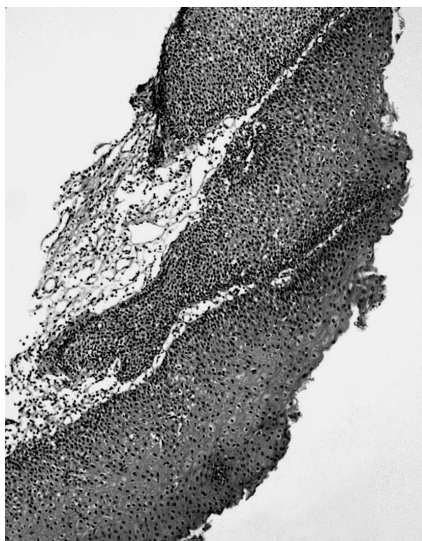


Рис. 2. Хронический эзофагит. Гиперплазия базальных слоев эпителия, воспалительная инфильтрация, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 60

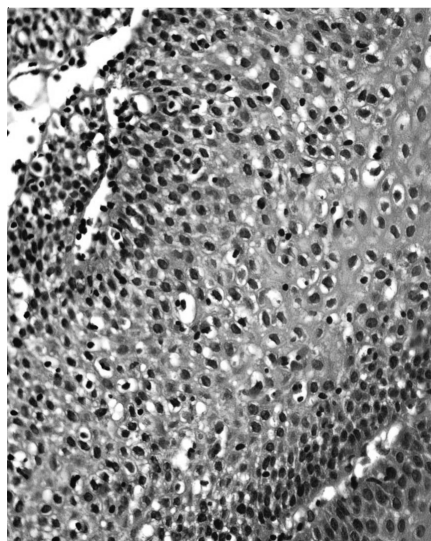


Рис. 3. Хронический эзофагит. Тангенциальный срез. Сосочки и межэпителиальные лейкоциты, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 50

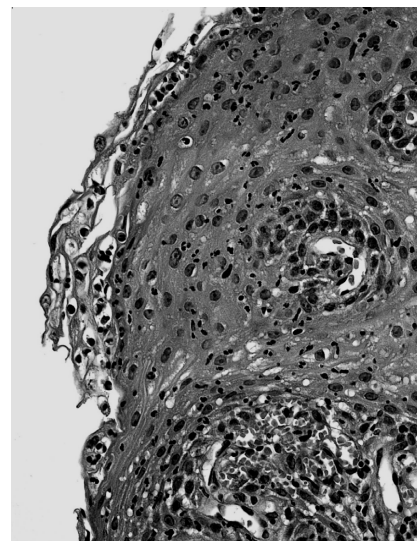


Рис. 4. Хронический эзофагит. Межэпителиальные лимфоциты и эозинофилы, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 240

го его изучения и составления заключения о состоянии СО пищевода.

У 243 (97,5±1,0%) больных эрозивное поражение СО пищевода локализовалось в абдоминальном отделе. Только у 6 (2,5±1,0%) пациентов эрозивные дефекты были расположены как в абдоминальном, так и в грудном отделах пищевода. Эрозии в шейном отделе пищевода у обследованных детей и подростков отсутствовали. Проявления эрозивного поражения более специфичны (таблица).

Нужно учесть, что в гастроинтестинальной эндоскопии число поражений указывается конкретно (один или два) либо приблизительно (несколько, много). Эрозивные поражения СО пищевода могут иметь линейную, овальную форму или их сочетание. У 5 (2,0±0,9%) пациентов наблюдали разобщенную эрозию (состоящая из двух частей). У подавляющего большинства (99,2±0,6%) обследованных эрозивное поражение было расположено параллельно оси пищевода, поперечно — только у 2 (0,8±0,6%) человек (рис. 5—11).

Обобщая приведенные в таблице данные, можно констатировать, что у детей и подростков преобладало одиночное, линейное, продольно расположенное к оси пищевода, длиной около 1 см и шириной около 0,1 см эрозивное поражение, в кратере которого находилось геморрагическое содержимое. Окружающая дефект СО была гиперемирована, отечная или имела проявления симптома «белого шлейфа».

Таким образом, эрозивное поражение СО пищевода диагностировано у 4,4±0,5% детей и у 6,7±0,5% подростков. Если экстраполировать установленную частоту патологии на население города, то ее распространенность среди детей составляет чуть более 100 человек на 100 тыс., значительно выше будет у подростков — около 650 человек на 100 тыс. населения. Установление распространенности заболевания, пусть даже приблизительной, имеет практическое значение, так как

подавляющее количество препаратов (антациды, прокинетики, блокаторы H₂-рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы), рекомендуемых специалистами для лечения эрозивного поражения СО пищевода производят за пределами нашей страны [1—3, 13].

Как показывает практика, медикаментозная терапия эрозивного поражения СО пищевода нуждается в дальнейшем совершенствовании и оптимизации. Парадоксальность ситуации заключается в том, что боль-

Макроскопические характеристики эрозивного поражения СО абдоминального отдела пищевода

Показатель	Количество больных абс. (%)
Число:	
одиночное	189 (77,8)
двойное	31 (12,8)
несколько (3 и более до десятка)	23 (9,5)
Форма:	
овальная	37 (15,2)
линейная и овальная	12 (4,9)
линейная	191 (78,6)
линейная разобщенная	5 (2,0)
Средний размер:	
длина, см	1,0±0,2
ширина, см	около 0,1
Основание (дно):	
фибринозное	12 (4,9)
фибринозно-геморрагическое	43 (17,7)
геморрагическое	185 (76,1)
вязкая слизь	3 (1,2)
Края дефекта:	
кровоточащие (при контакте с эндоскопом)	18 (7,4)
равномерно выпуклые	221 (90,9)
неравномерно выпуклые	4 (1,6)
Состояние СО, окружающей эрозивное поражение	Визуальные признаки воспаления: гиперемия, отечность или симптом «белого шлейфа»



Рис. 5. Одиночное линейной формы, продольно расположенное к оси пищевода, эрозивное поражение СО (указано стрелкой) абдоминального отдела

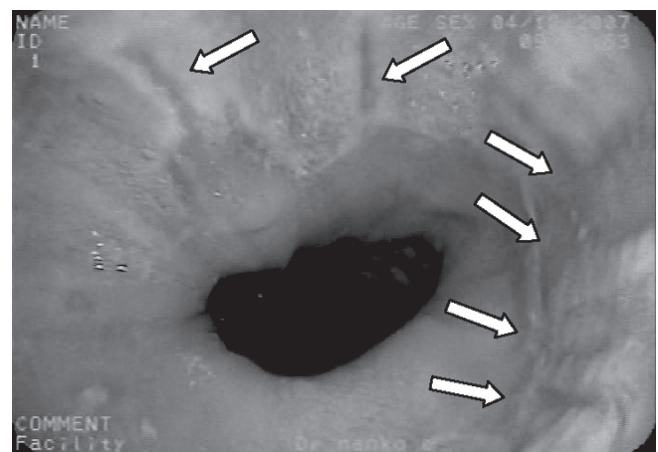


Рис. 8. Множественные линейной формы эрозивные поражения СО (указаны стрелками) абдоминального отдела пищевода

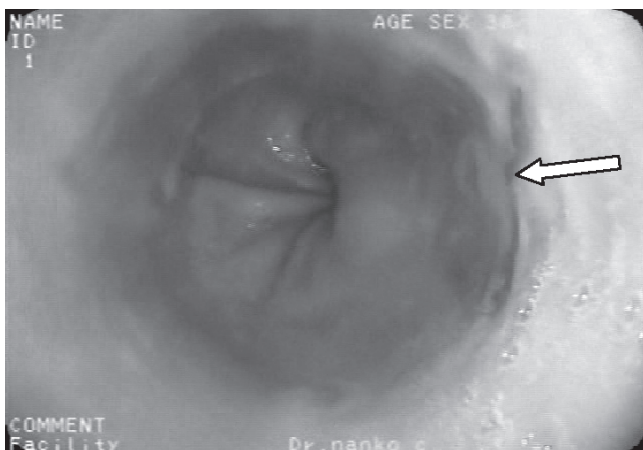


Рис. 6. Одиночное линейной формы, поперечно расположенное к оси пищевода (указано стрелкой), эрозивное поражение СО абдоминального отдела

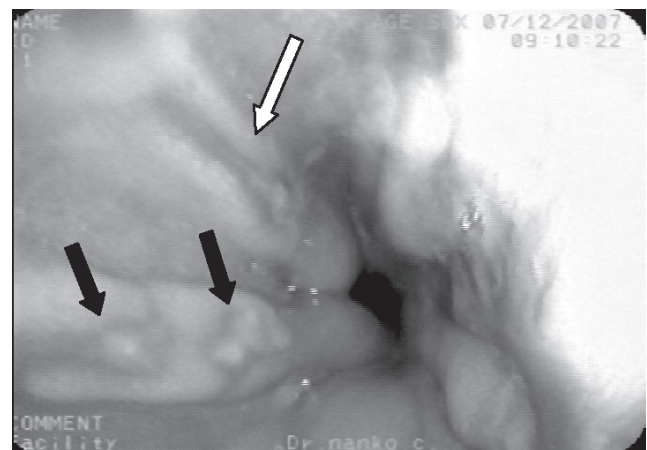


Рис. 9. Несколько (линейное указано белой стрелкой, овальные указаны черными стрелками) эрозивных поражений СО абдоминального отдела пищевода

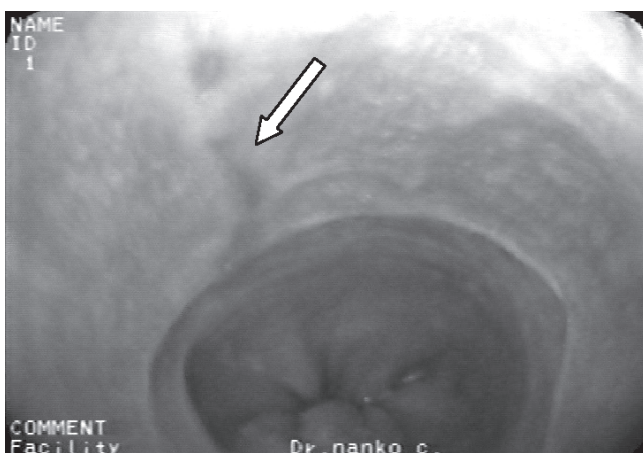


Рис. 7. Линейное, разобценное эрозивное поражение СО абдоминального отдела пищевода

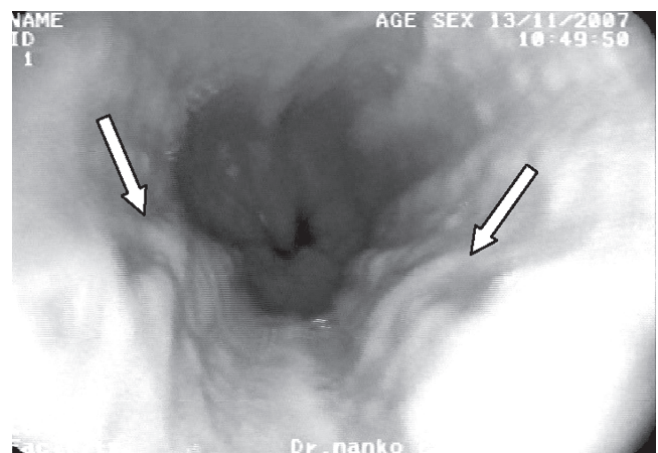


Рис. 10. Эрозивные поражения овальной формы (указаны стрелками) СО грудного отдела пищевода

шинство перечисленных выше макроскопических характеристик, определяющих диагноз, имеют сугубо эмпирическое значение. Дозировка, кратность приема, перечень лекарственных средств, применяемых в настоящее время для лечения одиночного поражения линейной формы, расположенного в одном из анато-

мических отделов пищевода, принципиально не отличается от терапии десятка поражений, расположенных в двух или трех анатомических отделах.

Актуальность изучения эрозивного поражения СО пищевода у детей и подростков обусловлена рядом причин. В большинстве случаев поступление реф-

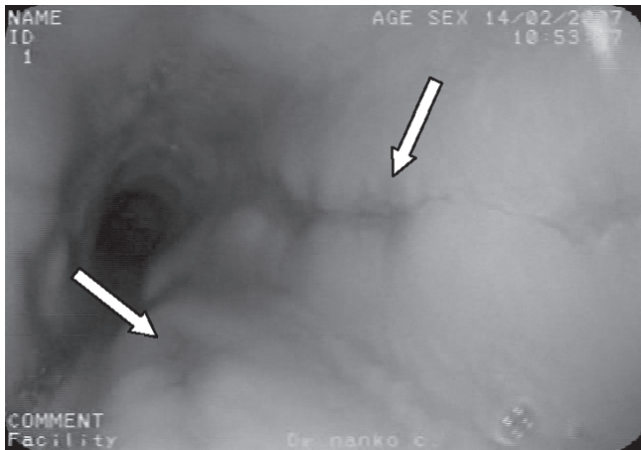


Рис. 11. Эрозивные поражения овальной и линейной формы (указаны стрелками) СО грудного отдела пищевода

люктата — это хроническое, скорее всего пожизненное состояние [14]. Эрозивное поражение СО пищевода клинически проявляется изжогой, одинофагией, болью в грудной клетке, а при формировании пептического стеноза может появиться и дисфагия [15]. Все перечисленные симптомы понижают качество жизни больного (нарушается акт глотания, что создает не только неудобство, но и способствует психологической дезадаптации). В связи с этим на передний план в деятельности практического здравоохранения выходит не только своевременная, но и ранняя диагностика заболевания, что обеспечивает эффективность лечения. Комплекс реабилитационных и профилактических мероприятий должен предотвратить рецидив заболевания, а также препятствовать формированию пептического стеноза, полипов кардии пищевода и замещению плоского неороговевающего эпителия желудочным или кишечным эпителием [16—21].

Выводы

1. Частота эрозивного поражения СО пищевода у обследованных детей составила $4,4 \pm 0,5\%$, у подростков — $6,7 \pm 0,5\%$ ($P\chi^2=0,0019$).

2. Среди больных преобладали пациенты мужского пола, соотношение мальчиков и девочек было 2,7:1, юношей и девушек — 2,5:1.

3. В $97,5 \pm 1,0\%$ случаев эрозивное поражение СО локализовалось в абдоминальном и в $2,5 \pm 1,0\%$ случаев — в абдоминальном и грудном отделах пищевода ($P\chi^2 < 0,0001$).

4. Увеличение частоты патологии по мере взросления пациентов отвечает действию экспоненциального закона с качеством аппроксимации 0,9692.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загорский С. Э., Беляева Л. М., Король С. М., Войтова Е. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей и подростков: современные аспекты этиологии, клиники, диагностики и лечения.— Минск, 2008.

2. Бовбель И. Э., Малюгин В. Ю., Сукало А. В. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний органов пищеварения у детей.— Минск, 2006.

3. Волкова О. И., Сукало А. В. // Мед. панорама.— 2007.— № 3.— С. 17—21.

4. Основные показатели состояния здоровья населения и деятельность учреждений здравоохранения г. Минска за 2007 год.— Минск, 2008.

5. Международная классификация болезней (десятый пересмотр).— Женева, 1995.— Т. 1, Ч. 1.

6. Айвазян С. А., Енюков И. С., Мешалкин Л. Д. Прикладная статистика: Исследование зависимостей.— М., 1985.

7. Тамулевичюте Д. И., Витенас А. М. Болезни пищевода и кардии.— М., 1986.

8. Мазурин А. В., Воронцов И. М. Пропедевтика детских болезней.— М., 1985.

9. Маржатка З. Терминология, определения терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта. Эндоскопия пищеварительного тракта: Номенклатура ОМЕД.— Гамбург, 1996.

10. Лярская Н. В., Товсташов А. Л. // Здравоохранение.— 2008.— № 10.— С. 57—60.

11. Папко С. Б. Клинико-эндоскопические и морфологические характеристики рефлюкс-эзофагита и опухолеподобных заболеваний пищевода у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2004.

12. Папко С. Б., Сукало А. В., Клецкий С. К. // Здравоохранение.— 2002.— № 7.— С. 10—13.

13. Загорский С. Э., Беляева Л. М. // Мед. панорама.— 2008.— № 3.— С. 42—46.

14. Троян В. В. Гастроэзофагеальная болезнь у детей.— Минск, 2003.

15. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение.— М., 2000.

16. Ходасевич Л. С., Скворцов М. Б., Лелявина Г. И. и др. // Арх. патологии.— 2007.— Т. 69, № 6.— С. 7—11.

17. Руководство по медицинской профилактике / Под ред. Р. Г. Оганова, Р. А. Хальфина.— М., 2007.

18. Ибатов А. Д., Пушкина С. В. Основы реабилитологии.— М., 2007.

19. Папко С. Б. // Здравоохранение.— 2003.— № 12.— С. 50—52.

20. Папко С. Б., Клецкий С. К. // Здравоохранение.— 2004.— № 4.— С. 2—4.

21. Папко С. Б. // Здравоохранение.— 2007.— № 6.— С. 7—12.

Поступила 17.06.11.

EROSIVE CHANGES OF CHILDREN'S AND ADOLESCENTS' ESOPHAGUS MUCOUS MEMBRANES

S. B. Papko, I. A. Sivtsov

Objective. To determine the erosive changes of children's and adolescents' esophagus mucous membranes occurrence depending on the gender and age.

Materials and methods. Forty four hundred and twenty five patients complaining of dyspepsia among them 2047 boys and youths and 2378 girls were examined in the endoscopic consulting room of the 2nd City Clinical Hospital for Children.

Results. Erosive changes of esophagus mucous membranes were diagnosed in 249 patients including 93 ones ($4.4 \pm 0.5\%$) in children and 156 ones ($6.71 \pm 0.5\%$) in adolescents. The boys and girls ratio was 2.7:1, the youths and girls ratio was 2.5:1. In $97.5 \pm 1.0\%$ the erosive changes of esophagus mucous membranes were found in the esophagus abdominal department, in $2.5 \pm 1.0\%$ — both in the esophagus abdominal and thoracic departments.

Conclusion. The diagnose prevailed in male patients. The erosive changes of esophagus mucous membranes frequency increases the patients become older.

Key words: esophagus mucous membrane, erosions, children, adolescents.

Адрес для корреспонденции:

Папко Сергей Бернардович.

2-я городская детская клиническая больница.

220020, г. Минск, ул. Нарочанская, 17, сп. тел. (8-017) 250-44-28.



Ф. И. ВИСМОНТ

РОЛЬ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ДИЗРЕГУЛЯЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Выяснить значимость детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дизрегуляционной патологии.

Материал и методы. Объектом исследования были беспородные крысы и кролики, изолированная печень, смешанная кровь, предметом изучения — процессы терморегуляции, детоксикации, активность центральных нейромедиаторных и пептидергических систем, системы «гипофиз—щитовидная железа», уровень интерлейкинов и ингибиторов протеиназ крови, температура тела. В работе использованы известные модели эндотоксинемии, эндотоксикозной лихорадки, острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом и депрессии клеток Купфера гадолиния хлоридом, гипер- и гипотиреоза.

Результаты. Установлено, что неоднозначная направленность и характер изменений в процессах энергетического и пластического обеспечения организма, процессах теплообмена, их нейромедиаторной, гормональной и гуморальной регуляции в условиях развития эндотоксинемии зависят от ее выраженности, состояния детоксикационной функции печени и во многом обусловлены изменением хемореактивных свойств нейронов и активности адренореактивных систем гипоталамической области мозга.

Заключение. Недостаточность детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функций печени является ключевым звеном в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс и в возникновении дизрегуляционной патологии.

Ключевые слова: эндотоксинемия, детоксикация, терморегуляция, адренореактивные системы мозга, хемореактивные свойства нейронов, дизрегуляционная патология.

Известно, что дизрегуляция лежит в основе многих патологических процессов, ведущим звеном в патогенезе которых является эндотоксинемия, ее выраженность определяется детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функциями гепатоцитов и клеток Купфера (КК) [1, 2]. Установлено, что патогенные эффекты эндотоксинов во многом связаны с усиленной продукцией активированными макрофагами, особенно КК, целого ряда цитокинов — важнейших «медиаторов» острофазового ответа и лихорадки, обладающих нейротропным действием и заметно влияющих на сферу нейрогуморальной регуляции процессов жизнедеятельности [3, 4].

В последние годы показана тесная взаимосвязь между функциональной активностью подкорковых структур мозга и уровнем в крови так называемых белков острой фазы, являющихся ингибиторами протеиназ и синтезируемых гепатоцитами [4—7]. Учитывая, что при различных лихорадочных состояниях возрастает содержание в крови ингибиторов протеиназ: α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) и др., которые влияют на биосинтез таких цитокинов, как интерлейкины (ИЛ-1 β и ИЛ-6) и α -фактор некроза опу-

холи (α -ФНО) — предполагаемых сегодня основных «медиаторов» воспаления и лихорадки, можно предположить, что эндогенные ингибиторы протеиназ участвуют в механизмах регуляции вегетативной функции и имеют значение для взаимодействия различных органов и систем при эндотоксинемии [4, 8, 9]. Показано, что от функционального состояния печени зависит и активность процессов метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы, играющих важную роль в процессах жизнедеятельности [10—13].

Цель проводимых исследований — выяснение значимости детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дизрегуляционной патологии.

Материал и методы

Объектом исследования были беспородные крысы и кролики, изолированная печень, смешанная кровь. Предмет изучения — процессы терморегуляции, детоксикации, обмена белков и перекисного окисления липидов (ПОЛ) печени и плазмы крови, активность адренореактивных, ренин-ангиотензиновой, опиоидной систем гипоталамической области мозга, а также активность системы «гипофиз—щитовидная железа» и температура тела. В работе использованы известные экспериментальные модели: эндотоксикозной лихорадки, острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl_4) и депрессии КК гадолиния хлоридом ($GdCl_3$), гипер- и гипотиреоза. Применяли современные биохимические, физиологические, радиоиммунные, иммуноферментные методы исследования.

В опытах на кроликах и крысах изучали в динамике изменения показателей физической и химической терморегуляции: для оценки процессов теплоотдачи определяли температуру мочки уха у кроликов или корня хвоста у крыс, частоту дыхания; для оценки процессов термогенеза — объем потребляемого животным кислорода, активность дыхательных ферментов митохондрий печени, уровень глюкозы и неэстерифицированных жирных кислот в крови. Температуру кожи, как и ректальную температуру, у животных измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по содержанию в крови веществ группы «средних молекул» (СМ), степени токсичности плазмы крови и продолжительности наркотического сна (ПНС). Для оценки процессов обмена белков плазмы крови определяли концентрацию в крови животных общего белка, альбуминов, свободных аминокислот, активность α_1 -АТ и α_2 -МГ.

Активность процессов ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов, как малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, основания Шиффа, состояние антиоксидантной защиты — по активности каталазы и содержанию α -токоферола в тканях. Выраженность цитолиза в печени оценива-

ли по активности в плазме крови аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Содержание интерлейкинов в крови определяли методом иммуноферментного анализа, нейропептидов, гормонов, как и активность ренина, концентрацию ангиотензина I и альдостерона исследовали радиоиммунологическим методом. Активность системы «гипофиз—щитовидная железа» оценивали по содержанию в плазме крови гормонов: тиреотропного гормона, три- (T_3) и тетраидтирониона (T_4).

Для изменения активности центральных нейромедиаторных и пептидергических систем мозга использовали адrenomиметики, адреноблокаторы, нейропептиды, гормоны, некоторые ингибиторы протеиназ, аминокислоты и синаптически активные вещества, которые вводили в систему желудочка мозга или внутривенно.

Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

В опытах на крысах и кроликах показано, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их гормональной и гуморальной регуляции при действии бактериального эндотоксина зависят от выраженности эндотоксинемии, состояния детоксикационной функции печени. Установлено, что при введении эндотоксина в организм в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического и пластического обеспечения организма, детоксикации, системы «гипофиз—щитовидная железа».

Так, введение в кровотоки эндотоксина (липополисахарид *E. coli*, «Sigma», США) кроликам (0,5 мкг/кг) или внутрибрюшинно крысам (5,0 мкг/кг) вызывает развитие лихорадочной реакции вследствие активации процессов термогенеза и угнетения теплоотдачи. В условиях повышения температуры тела действие бактериального эндотоксина в указанных дозах приводит к активации детоксикационной функции печени, о чем свидетельствовало снижение ПНС и уровня содержания СМ в плазме крови [6, 7, 14]. Развитие эндотоксической лихорадки сопровождается уменьшением в плазме крови концентрации общего белка, альбуминов, свободной аминокислоты аргинина и увеличением содержания α_1 -АТ и α_2 -МГ [6, 7]. Выявленные изменения в обмене белков плазмы крови свидетельствовали об усилении их катаболизма. По-видимому, они связаны с влиянием продуктов ПОЛ, так и непосредственным токсическим действием самого бактериального эндотоксина [6, 15, 16].

Установлено, что в выявленных изменениях имеет важное значение увеличение содержания в крови ИЛ-6, но не ИЛ-1 β , а также повышение активности системы «гипофиз—щитовидная железа» [14, 15]. В опытах на гипо- и гипертиреодных животных было выявлено, что именно увеличение концентрации T_3 в крови имеет важное значение для активации термогенеза и процессов детоксикации [14—16].

Эндотоксин в большой дозе (100 мг/кг у крыс и 10 мг/кг у кроликов) вызывал выраженную гипотермию. Снижение температуры тела было обусловлено угнетением процессов теплопродукции и усилением теплоотдачи. В условиях выраженной эндотоксинемии (значительно увеличены уровень СМ в плазме крови, степень ее токсичности и ПНС) имело место значительное повышение уровня ИЛ-1 β , но не ИЛ-6 в крови, угнетение тиреотропной функции гипофиза, повышение уровня T_4 и снижение концентрации T_3 . По-видимому, в условиях выраженной бактериальной эндотоксинемии и снижения температуры тела угнетается функциональная активность печени, ее детоксикационная функция, а также процессы метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Естественно предположить, что бактериальный эндотоксин в малых дозах является неспецифическим мультипотентным активатором метаболических систем клетки, макрофагов, детоксикационной функции печени. Действие бактериального эндотоксина в больших дозах приводит к резкому повышению уровня ИЛ-1 β в крови, плюриорганной недостаточности, угнетению процессов жизнедеятельности.

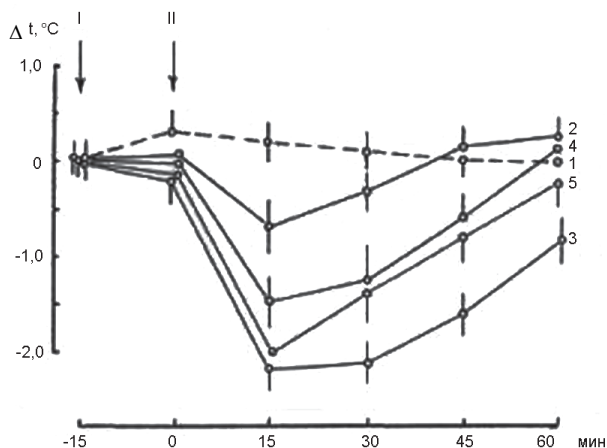
Установлено, что изменение вегетативных функций организма и теплообмена при эндотоксической лихорадке является следствием понижения активности α -адренореактивных систем гипоталамической области мозга, которые возникают в результате сдвигов в работе центральных пептидергических механизмов, проявляющихся угнетением ренин-ангиотензиновой системы, нейтральных и кислых пептидгидролаз и повышением содержания β -эндорфина в гипоталамусе [17—19]. Выявлено, что увеличение концентрации β -эндорфина, как и снижение уровня ангиотензина II в гипоталамической области мозга, способствует угнетению активности центральных α -адренореактивных систем с последующей интенсификацией термогенеза и угнетением процессов теплоотдачи и является одним из факторов, обеспечивающих повышение температуры тела при действии в организме бактериального эндотоксина [17—20].

Установлено, что L-аргинин солянокислый при его введении в желудочки мозга (100 мкг на животное) или кровотоки (50 мг/кг) в условиях развивающейся лихорадки (через 60 мин после инъекции экзопирогена) оказывает выраженное антипиретическое действие [21]. При введении L-аргинина в термонеutralных условиях (20—24°C) в кровотоки или в желудочки мозга температура тела интактных животных не изменяется.

Показано, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам 14 C-аргинина солянокислого (0,6 МБк/кг) на высоте эндотоксической лихорадки (через 60 мин после инъекции липополисахарида) происходит понижение уровня радиоактивности в плазме крови и повышение (до 283%, $P < 0,05$) в спинномозговой жидкости и ее увеличение в ткани гипоталамуса (до 161%, $P < 0,05$) и продолговатого мозга (до 187%, $P < 0,05$) [21]. По-видимому, в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся повышением температуры тела, идет усиленная утилизация из крови свободного аргинина тканями гипотала-

муса и продолговатого мозга — ведущими центрами регуляции вегетативных функций.

В опытах на крысах установлено, что после введения в желудочки мозга аргинина солянокислого (100 мкг) изменяются хемореактивные свойства церебральных нейронов — выраженность и длительность терморегуляторных эффектов центрального действия I-норадреналина и ацетилхолина (рисунок).



Изменение температуры тела у крыс под влиянием центрального действия нейромедиаторов в условиях предварительного введения в желудочки мозга аргинина солянокислого: 1 — аргинин HCl + бидистиллированная вода (n=8); 2 — бидистиллированная вода + норадреналин (10 мкг; n=9); 3 — бидистиллированная вода + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзеринум (5 мкг) (n=8); 4 — аргинин HCl + норадреналин (10 мкг; n=9); 5 — аргинин HCl + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзеринум (5 мкг) (n=9); I (стрелка) — момент введения в желудочки мозга аргинина HCl (100 мкг) или бидистиллированной воды (контроль); II (стрелка) — момент введения в желудочки мозга нейромедиаторов или бидистиллированной воды (контроль)

Выявлено, что центральное действие I-норадреналина (10 мкг) в условиях предварительного (за 15 мин) введения в желудочки мозга аргинина солянокислого (100 мкг) оказывает более выраженное и продолжительное понижение температуры тела по сравнению с контролем, в то время как длительность и выраженность гипотермического эффекта от введения в желудочки мозга ацетилхолина (2,5 мкг) уменьшались [21].

Полученные данные свидетельствуют о том, что в основе одного из механизмов жаропонижающего действия аргинина, уровень которого в плазме крови и ликворе при бактериальной эндотоксинемии значительно снижается, лежит изменение адренореактивных свойств церебральных нейронов, в частности повышение чувствительности адренорецепторов мозга к норадреналину.

Установлено, что аргинин солянокислый при введении в желудочки мозга стимулирует повышение импульсной активности теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса у кроликов, вызываемое повышением температуры мозга при нагревании тела животного. Центральное действие L-аргинина соля-

нокислого (100 мкг) при температуре мозга 35°C вызывало значительное повышение (до 186,2%) частоты импульсации всех 8 изученных нейронов [21].

Следовательно, можно заключить, что в центральных нейрохимических механизмах формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина участвует L-аргинин плазмы крови и ликвора, который изменяет хемореактивные свойства и повышает импульсную активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса — ведущей терморегуляторной структуры мозга.

Как известно, избыток эндотоксина в системном кровотоке имеет место при недостаточности эндотоксинобезвреживающих и элиминирующих систем, в частности, детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функции печени. Подтверждение было получено в опытах с введением бактериального эндотоксина животным с функциональной недостаточностью печени, ее детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функции [6, 7, 16].

Направленность и характер изменений в процессах энергетического и пластического обеспечения функций организма и процессов теплообмена при действии бактериального эндотоксина зависят от выраженности эндотоксинемии и состояния детоксикационной функции печени. Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного как одно-, так и трехкратным интрагастральным введением животным масляного раствора (1:1) CCl_4 (5,0 мл/кг), угнетаются процессы теплообмена, детоксикации, снижается температура тела и развивается стойкая и выраженная гипотермия [6, 7].

Обнаружено, что в условиях функциональной недостаточности печени, вызванной CCl_4 , в крови и печени у крыс повышается содержание продуктов ПОЛ, снижается активность α_1 -АТ и антиоксидантной системы, а также содержание общего белка и альбуминов в плазме крови. Развитие гипотермии в условиях поражения печени CCl_4 сопровождается также выраженным угнетением системы «гипофиз—щитовидная железа», процессов дейодирования йодсодержащих гормонов. В этих условиях отмечалось понижение концентрации ИЛ-6 и повышение уровня ИЛ-1 β [14].

Учитывая, что КК играют важную роль в инактивации эндотоксинов бактериального происхождения и образовании цитокинов, участвующих в регуляции температуры тела, можно предположить, что в выявленных изменениях температуры тела, тиреоидного статуса организма в условиях поражения печени CCl_4 могут иметь значение и КК [4, 22].

Обнаружено, что действие в организме селективного ингибитора КК $GdCl_3$ (10 мкг/кг) сопровождается активацией энергетических процессов в печени, процессов химической терморегуляции, повышением активности антиоксидантной системы печени, системы «гипофиз—щитовидная железа», снижением концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-6 и повышением температуры тела [2, 14, 16, 22].

В ходе опытов на крысах и кроликах установлено, что в условиях острого токсического поражения пече-

ни CCl_4 гипертермическая реакция на эндотоксин не возникает. Также было показано, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции действие эндотоксина в одной и той же дозе может привести к повышению температуры тела, не оказывая на нее влияние или вызывать гипотермию [6, 7, 16]. Установлено, что действие бактериального эндотоксина в условиях предварительной затравки животного CCl_4 усугубляет нарушения в системе «гипофиз—щитовидная железа», вызываемые гепатотропным ядом, и сопровождается значительным снижением концентрации α_1 -АТ в крови [6, 7].

Вызванное экспериментально угнетение GdCl_3 КК способствовало повышению активности системы «гипофиз—щитовидная железа» на действие эндотоксина и не отражалось на развитии эндотоксиновой лихорадки [14, 16]. Результаты исследований определенно свидетельствуют о том, что в условиях угнетения детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функций печени изменяются процессы теплообмена, тиреотропная функция гипофиза, уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы, а также активность α_1 -АТ и содержание ряда цитокинов в крови, имеющих важное значение в регуляции вегетативных функций и температуры тела.

Известно, что конверсия T_4 в T_3 , в основном происходящая в печени, — одно из ведущих звеньев метаболизма тиреоидных гормонов [10, 11]. В связи с изложенными выше данными представляло интерес выяснить влияние гипертиреоза на состояние детоксикационной функции печени и формирование терморегуляторных реакций организма у крыс при эндотоксиновой лихорадке.

Выявлено, что у гипертиреодных крыс (ежедневное введение в течение 20 дней на 1% крахмальном растворе трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг) активируются процессы детоксикации и теплообразования и что развитие экспериментального гипертиреоза достоверно не сказывается на скорости подъема температуры тела при действии эндотоксина [15]. Необходимо отметить, что в механизмах выявленных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела при действии бактериального эндотоксина наряду с йодсодержащими гормонами щитовидной железы, по-видимому, может иметь важное значение ИЛ-6, продуцируемый КК. Уровень его в плазме крови после введения эндотоксина повышается, в условиях угнетения — снижается [14].

Чтобы уточнить роль КК в механизмах реализации гипертермического действия T_3 у крыс, в специальной серии исследований изучено влияние трийодтиронина гидрохлорида на температуру тела и процессы детоксикации в условиях депрессии функции КК GdCl_3 . Были получены убедительные доказательства того, что угнетение КК GdCl_3 препятствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела на действие экзогенного T_3 . Эти данные позволяют заключить, что КК участвуют в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введением в организм T_3 [14, 16].

Следовательно, нарушение теплообмена у крыс и кроликов в условиях как угнетения детоксикационной функции печени CCl_4 , так и ее эндотоксинобвреживающей функции GdCl_3 , по-видимому, в значительной степени обусловлены изменениями содержания T_3 и ИЛ-6 в крови. Гипотермия и угнетение детоксикационной функции печени в условиях поражения печени CCl_4 сопровождается понижением, а развитие гипертермии и активация процессов детоксикации в условиях депрессии КК GdCl_3 — повышением активности системы «гипофиз—щитовидная железа» и содержания ИЛ-6 в крови.

Таким образом, функциональное состояние печени определяет характер формирования вегетативных, в частности терморегуляторных, реакций организма при действии бактериального эндотоксина. Есть основания считать, что недостаточность детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функций печени имеет ключевое значение в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс. Учитывая, что в условиях эндотоксиновой лихорадки в плазме крови у животных повышается активность ингибиторов протеиназ и содержание ИЛ-6, в то время как снижение их уровня имеет место при поражении печени CCl_4 , сопровождающемся гипотермией, и что ингибиторы протеиназ играют важную роль в процессах образования и деградации пептидов, можно предположить, что они активно участвуют в процессах терморегуляции при эндотоксиновой лихорадке [4, 17].

Показано, что введение в кровотоки α_1 -АТ приводит к стойкой и длительной гипертермии [6, 7]. Также установлено, что действие в организме α_1 -АТ сопровождается повышением активности детоксикационной функции печени и системы «гипофиз—щитовидная железа» [6, 7, 16].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что изменения теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма в условиях эндотоксинемии в значительной степени обусловлены сдвигами содержания T_3 , α_1 -АТ и ИЛ-6 в крови, определяющих во многом активность процессов пирогенеза. По-видимому, ингибиторы протеиназ и ИЛ-6 играют важную роль в поддержании температурного гомеостаза, а увеличение их содержания в крови является важным фактором патогенеза эндотоксиновой лихорадки. Система протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназ, активность которой во многом определяется функциональным состоянием печени, влияет на баланс нейромедиаторов и нейромодуляторов в центрах регуляции вегетативных функций и терморегуляции в частности. Очевидно, что эта система может из фактора регуляции стать фактором патогенеза.

Таким образом, полученные данные дают основания говорить о том, что изменение в аппарате нервной и эндокринной регуляции процессов энергетического и пластического обеспечения организма при бактериальной эндотоксинемии зависят от ее выраженности, нейромедиаторного и гормонального дисбаланса ее сопровождающего, имеющего значение для

обеспечения взаимодействия различных органов и систем, формирования различных состояний организма. Недостаточность детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функций печени является ключевым звеном в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс и возникновении дизрегуляторной патологии. Неоднородная направленность и характер изменений в процессах энергетического и пластического обеспечения организма, процессах теплообмена, их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях развития эндотоксинемии, зависят от ее выраженности и во многом обусловлены изменением хемореактивных свойств нейронов и активности адренореактивных систем гипоталамической области мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев М. Ю. // Физиология человека.— 2003.— Т. 29, № 4.— С. 98—109.
2. Маянский Д. Н. // Патол. физиология.— 1985.— № 4.— С. 80—86.
3. Гурин В. Н. Механизмы лихорадки.— Минск, 1993.
4. Гурин А. В. Ингибиторы протеиназ и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе.— Минск, 2003.
5. Висмонт Ф. И., Шуст О. Г. // Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности.— Минск, 1999.— С. 37—38.
6. Висмонт Ф. И., Шуст О. Г. // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 2000.— Т. 129, № 7.— С. 39—41.
7. Висмонт Ф. И., Шуст О. Г. // Докл. НАН Беларуси.— 2000.— Т. 44, № 3.— С. 73—74.
8. Moshage H. // J. Pathol.— 1997.— Vol. 181, № 3.— P. 257—266.
9. Scudevi P. // J. Immunol.— 1989.— Vol. 143.— P. 168—173.
10. Туракулов Я. Х., Ташходжаева Т. П., Артыкбаева Г. М. // Пробл. эндокринологии.— 1991.— Т. 37, № 4.— С. 44—46.
11. Greg Kelly N. D. // Altern. Med. Rev.— 2000.— Vol. 5, № 4.— P. 306—333.
12. Мышкина А. К. Тиреоидная патология как проявление нарушения гомеостаза.— СПб., 1992.
13. Положенцев Д. С. // Физиология человека.— 1992.— Т. 18, №2.— С. 155—157.
14. Висмонт Ф. И., Грищенко К. Н. // Здоровье.— 2001.— № 8.— С. 29—31.
15. Висмонт Ф. И., Степанова Н. А. // Бел. мед. журн.— 2003.— № 1.— С. 29—32.
16. Висмонт Ф. И. Эндотоксемия в физиологии и патологии терморегуляции: Сб. статей симпозиума «Problems of thermoregulation in biology and medicine» / Под ред. В. Н. Гурина и др.— Минск, 2004.— С. 61—63.
17. Висмонт Ф. И. Нейропептиды и терморегуляция / Под ред. В. Н. Гурина.— Минск, 1990.— С. 50—65.
18. Висмонт Ф. И. Термофизиология.— Минск, 1994.— Вып. 3.— С. 36—44.
19. Висмонт Ф. И. // Тез. докл. XI съезда Белорусского общества физиологов.— Минск, 2006.— С. 20.
20. Vismont F. I. // Thermoregulation and Temperature Adaptation / Ed. V. N. Gourin.— Minsk, 1995.— P. 73—78.
21. Висмонт Ф. И., Степаненко Н. Н. // Весці Акадэміі навук Беларусі. Серыя хімі. навук.— 1997, № 2.— С. 102—106.
22. Sehice E., Hunter W. S., Ungar A. L., Blatteis C. M. // Ann. N.Y. Acad. Sci.— 1997.— Vol. 813.— P. 448—452.

Поступила 11.08.10.

ENDOTOXINEMIA ROLE IN DEREGULATING PATHOLOGIES

F. I. Vismont

Objective. To determine the liver detoxicating function and endotoxinemia role in the deregulating pathology development.

Materials and methods. Mongrel rats and rabbits, isolated livers, mixed blood served as the objects of the study, thermoregulation, detoxication processes, the central neuromediator and peptidergic systems, hypophysis — thyroid gland activity, interleukins and blood proteinase inhibitors levels, the body temperature were the subject of the study. The well-known models of endotoxinemia, endotoxin caused fever, the liver acute toxic impairment by tetrachloride carbon and Kupffer's cells depression by gadolinium chloride, of hyper- and hypothyroidism were used in the investigation.

Results. It has been determined in the experiment that the ambiguous directions and character of the body energetic and plastic provision changes, of the heat metabolism processes, of their neuromediator and humoral provision under conditions of endotoxinemia development depended on the latter severity, on the liver detoxicating function and were caused by the neurons hemoreactive possibilities and the adrenoactive systems activity in the brain hypothalamic vicinity.

Conclusion. Lack of the liver detoxicating and endotoxin eliminating functions is the key unit in the endotoxinemia transformation from a physiological process into a pathogenic one and in a deregulating pathology appearance.

Key words: endotoxinemia, detoxication, thermoregulation, brain adrenoactive systems, neurons hemoreactive possibilities, deregulating pathology.

Адрес для корреспонденции:

Висмонт Франтишек Иванович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-63-95.

Медицинская литература России

- Воробьев А. С. Электрокардиография: Пособие для самостоят. изучения.— СПб., 2011.
- Вялов С. С. Противомикробная терапия: алгоритмы выбора: Практич. руководство.— М., 2010.
- Лазарева Ю. Диагностический справочник аллерголога.— М., 2010.
- Ламберг И. Г. ЭКГ при различных заболеваниях: Расшифровываем быстро и точно.— Ростов н/Д, 2010.
- Левчук И. П., Третьяков Н. В. Медицина катастроф. Курс лекций: Учеб. пособие для мед. вузов.— М., 2011.
- Лекарственное лечение рака желудка / В. А. Горбунова, Н. С. Бесова, А. А. Маркович и др.; под ред. В. А. Горбуновой.— М., 2011.
- Лекарственные средства в терапевтической стоматологии: Учеб. пособие для врачей-стоматологов / А. С. Оправин, Н. А. Назаренко, Т. В. Вилова и др.— Архангельск, 2010.
- Лобанов С. Л., Ханина Ю. С. Проблемы эндохирургии желчнокаменной болезни.— Чита, 2010.
- Лучевая диагностика. Голова и шея / У. Меддер, М. Конен, К. Андерсен и др.— М., 2010.



Н. Л. БОГДАНОВА, А. С. ПЕТКЕВИЧ,
Л. М. РУСТАМОВА, С. Ф. СЕМЕНОВ, С. А. ДРАКИНА

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АРПЕТОЛА И ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО ГЕНЕЗА ПРИ ГРИППЕ А(Н5N1) В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Дать сравнительную оценку ингибирующей активности арпетола и аллотропных препаратов природного генеза при инфекции, вызываемой вирусом гриппа А(Н5N1), на лабораторных животных.

Материал и методы. В работе использовали мышей линии Balb/c, которых инфицировали интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 100 мкл 80% летальной дозой вируса (MLD₈₀) гриппа, штамм A/turkey/Suzdalka/12/05A(Н5N1).

Результаты. Показана наиболее высокая эффективность препаратов «Арпетол» и «Малавит» ($P < 0,05$) при инфекции, вызываемой вирусом гриппа А(Н5N1).

Заключение. Установлена высокая защитная эффективность препаратов природного генеза, обосновано продолжение поиска ингибиторов среди средств природного происхождения как более безопасных для организма человека и дальнейшее изучение комбинированного использования исследованных препаратов при терапии данной инфекции.

Ключевые слова: вирус гриппа А(Н5N1), препараты природного генеза, протективные свойства, арпетол, «Untom», аллапинин, малавит, фловерин.

Вирус гриппа А(Н5N1) принадлежит к семейству *Orthomyxoviridae*, вызывает у людей опасное тяжелое заболевание, отличающееся высокой контагиозностью и смертностью (до 60% и выше). Высокопатогенен, способен тотально поражать системы и органы (пантропизм), вызывать осложнения в дыхательной системе человека (формируется острый респираторный дистресс-синдром). Кроме того, появление штаммов высокопатогенного вируса гриппа А(Н5N1) (ВПВГ) увеличивает угрозу развития сочетанной пандемии. Так, глобальное распространение вируса гриппа A/California/07/2009(Н1N1) привело к пандемии 2009—2010 гг. [1, 2].

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подтвердила новые случаи заболевания людей, вызванные вирусом гриппа А(Н5N1), в Египте, Китае, Индонезии, Вьетнаме и других странах. По оперативной обновляемой информации ВОЗ по состоянию на 22 июня 2011 г., в мире зарегистрировано 562 случая, из которых 325 закончились летальным исходом [3].

Согласно стратегическому плану действия ВОЗ при возникновении у людей заболеваний, вызванных вирусом гриппа А(Н5N1) с пандемическим потенциалом, в качестве этиотропного средства в настоящее время рекомендован осельтамивир (тамифлю). Также можно применять и занамивир (реленза),

поскольку в клинических исследованиях показано снижение частоты развития сезонного гриппа при его использовании. Препарат обладает противовирусным действием, ингибирует нейраминидазу вируса гриппа, блокирует его репликацию. Занамивир разрешен для лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей старше 5 лет [4]. Также, согласно рекомендациям ВОЗ, целесообразно использование ремантадина и амантадина при установлении к ним чувствительности. Сегодня активно обсуждают проблему устойчивости вирусов с первым субтипом NA и Н5N1 и к осельтамивиру (резистентные мутировавшие штаммы обнаруживают все чаще, стандартные схемы применения осельтамивира неэффективны). В таком случае предложено назначать тамифлю в более высоких дозах и использовать более длительные курсы. Это, в свою очередь, может повысить риск возникновения и усиления побочных эффектов, ведущих к серьезным осложнениям в организме: гепатит, геморрагический колит, желудочно-кишечные кровотечения, судороги и делирий, включая такие симптомы, как нарушение сознания, дезориентация во времени и пространстве, аномальное поведение, бред, галлюцинации, возбуждение, тревога, кошмарные сновидения и прочее. Также известно, что уже после приема первой дозы, как правило, появляются тошнота и рвота у взрослых и детей. Кроме того, чаще у детей возможно возникновение болей в животе, носового кровотечения, нарушений слуха, конъюнктивита, диареи, астмы (включая обострения), пневмонии, синусита, лимфаденопатии, бронхита, острого отита, дерматита, экземы, анафилактикоидных реакций, отека Квинке, что, несомненно, приводит к ухудшению качества жизни больного. Нужно также учитывать способность тамифлю вызывать геморрагические повреждения в организме (применение препарата может спровоцировать кровотечение в дыхательных путях и легких у больных с язвой желудка, язвенным колитом в стадии обострения), а также принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, что усугубит течение инфекции в организме, где под воздействием вирусной нагрузки часто развивается острый респираторный дистресс-синдром.

Одним из основных барьеров на пути распространения данной инфекции может стать вакцинация, однако в связи с запаздыванием производства вакцины и недостаточным количеством производимых доз делают ставку на вирусоспецифические противогриппозные препараты (ингибиторы М2 белка и нейраминидазы). Остается актуальной проблема расширения и пополнения арсенала этиотропных противогриппозных лекарственных средств, которые станут основным щитом на пути распространения нового пандемического штамма (в геноме вириона возможны мутации, рекомбинации и формирование резистентности вируса к базовым химиопрепаратам, что сопряжено с трудностями при терапии). Востребованы лекар-

ства, обладающие противовирусной и иммуномодулирующей активностью, которые повышают иммунобиологическую устойчивость организма и тем самым улучшают качество жизни пациентов [5, 6]. В числе таких аллотропные химиопрепараты, а также лекарственные средства природного генеза (фито- и органолекарства, назначаемые при различной соматической патологии) [7]. Наряду с рекомендованными ВОЗ препаратами, директор НИИ гриппа РАМН академик РАМН О. И. Киселев и главный инфекционист Министерства здравоохранения и социального развития России академик РАМН В. В. Малеев предлагают использовать арбидол («Фармстандарт», РФ) (в Беларуси налажено производство его аналога — арпетола) [8].

В экспериментах, проведенных ранее (использовали фибробласты эмбрионов кур), установлена противовирусная активность лекарственных средств разных фармакологических групп, в том числе на основе растительного сырья, на моделях вируса гриппа A/FPV/Rostok/34(H7N1) и гриппа В. Наиболее эффективные из них были отобраны для выявления вирусингибирующих свойств при их применении в отношении вируса гриппа А(H5N1). В работе представлены результаты изучения эффективности группы природных ингибиторов при их использовании в лечении инфекции, вызываемой высокопатогенным вирусом гриппа (ВГПВГ), в сравнении с арпетолом.

Целью исследования явилась сравнительная оценка ингибирующей активности арпетола и аллотропных препаратов природного генеза при инфекции, вызываемой вирусом гриппа А(H5N1), на лабораторных животных.

Материал и методы

Вирус высокопатогенного гриппа, штамм A/turkey/Suzdalka/12/05A(H5N1), получен из Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (Россия).

В работе использовали самок мышей линии Balb/c, масса тела 12—14 г. Инфицировали интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 100 мкл 80% летальной дозой вируса (MLD_{80}). При нарастании клинических симптомов у заболевших животных наблюдали взъерошенность, малоподвижность, отказ от пищи (2—3-и сутки), снижение массы тела; гибель отмечена с 4-х по 9-е сутки. Срок наблюдения эксперимента составил 21 сут.

Препараты разводили на бидистиллированной воде/физиологическом растворе, вводили по лечебно-профилактической схеме: за 4 ч до заражения внутривенно/перорально в объеме 0,2 мл; интраназально и сублингвально — по 25 мкл 2 раза в сутки в течение 5 сут. Контрольной группе мышей вместо лекарственного средства вводили плацебо (бидистиллированную воду). Рабочие концентрации препаратов назначали животным по схемам, описанным ниже. Действие лекарства оценивали по увеличению выживаемости и удлинению срока жизни опытных групп животных по сравнению с группой мышей, не получавших лечение.

Были испытаны следующие препараты.

— Арпетол («Лекфарм», Беларусь) — специфический ингибитор вирусов гриппа А и В, специфично влияет на взаимодействие с поверхностным белком геммаглобулином, а также проявляет интерферониндуцирующую и иммуномодулирующую активность.

— Малавит («Малавит», Россия) — комплексное лекарство, содержащее в своем составе растительные компоненты, минералы, серебро и прочее, изготовлено на структурированной омагниченной воде с образованием микрокластеров, стабилизирующих структуру препарата, обладает выраженными противовирусными, вирулицидными и противогрибковыми свойствами (патент № 11653 от 12.08.2008) на применение этого препарата в качестве средства, ингибирующего размножение вируса лимфоцитарного хориоменингита и вируса Ласса в культуре клеток.

— Untom («Лаборатория Индукимика С. А.», Перу) — иммуномодулятор на растительной основе; активизирует Т-лимфоциты и макрофаги, нормализует уровень иммуноглобулинов. Алкалоиды препарата влияют на механизмы гомеостаза: регулируют процессы активизации/торможения нарушения образования иммунокомпетентных клеток и роста отдельных форменных элементов.

— Аллапинин («ПЭЗ ВИЛАР», Россия) — кардиорегулятор, созданный на основе растительного сырья, влияющий на сердечный ритм.

— Фловерин (ГНИИ СКЛС, Россия) — спазмолитическое средство, природная смесь дигидросамидина и виснадина, полученная из корней вздутоплодика сибирского (*Phlogodicarpus sibiricus*); расширяет периферические сосуды и нейтрализует сосудосуживающий эффект адреналина [8].

При статистической обработке экспериментальных данных вычисляли среднеарифметические величины, их доверительные интервалы, достоверность различий результатов оценивали по t-критерию Стьюдента. Разницу считали статистически достоверной при $P < 0,05$.

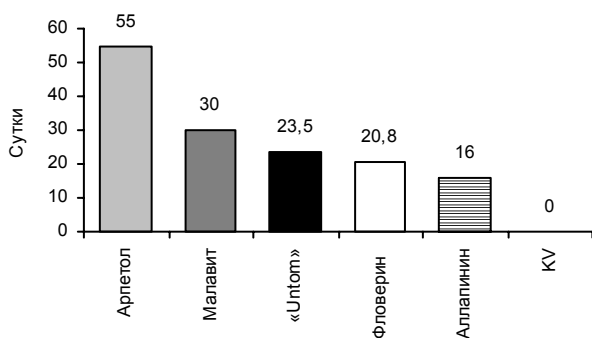
Результаты и обсуждение

В ходе проведенной работы установлены защитные свойства исследованных препаратов в разной степени.

Так, при применении арпетола в максимально переносимой терапевтической дозе выявлена его высокая противовирусная активность, выживаемость мышей составила 55% по сравнению с таковой в группе животных, не получавших лечение. Показаны протективные свойства аллотропных препаратов на растительной основе «Untom», «Малавит» и «Фловерин», выживаемость — 23,5%, 30%, и 20,8% соответственно ($P < 0,05$), аллапинин защищал животных от инфекции на 16% ($P > 0,05$) (рисунок).

Суточная доза арпетола составляла 20 мг/кг, препарата «Untom» — 50 мг/кг; аллапинина — 0,2 мг/кг; малавит применяли в дозе 0,0001 АЕ/мл.

Показано, что наиболее эффективно инфекцию, вызываемую вирусом гриппа А(H5N1), подавляют препараты «Арпетол» и «Малавит». Эти данные будут учтены при изучении их сочетанного действия



Влияние арпетола и препаратов природного генеза на выживаемость мышей линии Balb/c, инфицированных вирусом гриппа A(H5N1)

и в комбинации с другими активными при данной инфекции лекарственными средствами природного генеза. После проведения дополнительных исследований они могут пополнить перечень средств этиотропного лечения и профилактики инфекции, вызванной ВПВГ у людей, имеющих тяжелую сопутствующую патологию, и в случае, когда невозможно применить методы оказания помощи в соответствии с существующими клиническими протоколами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hidekazu Nishimura, Shigeyuki Itamura, Takuya Iwasaki. // *J. Gen. Virol.*— 2000.— Vol. 81.— P. 2503—2510.
2. Ferguson N. M., Fraser C., Donnelly C. A., et al. // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 1992.— Vol. 116.— P. 486—488.
3. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) // www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2011_06_22/en/index.html

4. Govorkova E. A., Leneva I. A., Goloubeva O. G., et al. // *Am. Soc. Microbiol. Antimicrob. Agents Chemother.*— 2001.— № 10— P. 2723—2732.

5. Корсун В. Ф., Лахтин В. М., Корсун Е. В., Мицконас А. Фитолектины: Руководство по клинич. фитотерапии, практическая медицина.— М., 2007.

6. Корсун В. Ф., Ситкевич А. Е., Ефимов В. В. Лечение препаратами растительного происхождения.— Минск, 1995.

7. Богданова Н. Л., Рустамова Л. М., Грибкова Н. В. и др. // *Теория и практика.*— Вып. 3.— Минск, 2002.— С. 30—32.

8. Машковский М. Д. Лекарственные средства.— М., 2003.— С. 326—327; 407.

ARPETOL AND NATURAL FORMULATIONS EFFICIENCY IN CASE OF INFLUENZA A(H5N1) IN EXPERIMENT

N. L. Bogdanova, A. S. Petkevich, L. M. Rustamova, S. F. Semyonov, S. A. Drakina

Objective. To assess the inhibiting activities of Arpetol and allotropic natural formulations in case of infections caused by influenza virus A(H5N1) comparatively on the laboratory animals.

Materials and methods. Mice of Balb/c line infected with the influenza virus, strain A/turkey/Suzdalka/12/05A(H5N1), — 100 µl of virus 80% lethal dose (MLD₈₀) — intranasal under mild ester anesthesia.

Results. The Arpetol and Malavit administration were shown to be the most efficient (P<0.05) for infection caused by the influenza virus A(H5N1).

Conclusion. It was demonstrated that natural formulations were highly efficient, the expediency of further searching inhibitors among natural preparations as being the most safe for the human body and of further studying the possibilities of the formulations assessed combined administration for managing that infection were substantiated.

Key words: influenza virus A(H5N1), natural formulations, protective properties, Arpetol, Untom, Allapinin, Malavit, Floverin.

Адрес для корреспонденции:

Богданова Наталья Леонидовна.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сп. тел. (8-017) 268-04-37.

Медицинская литература России

- Майский В. В., Аляутдин Р. Н. **Фармакология с общей рецептурой: Учебник.**— М., 2011.
- Макаров О. В., Ткачева О. Н., Волкова Е. В. **Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты.**— М., 2010.
- Манушарова Р. А., Черкезова Э. И. **Руководство по гинекологической эндокринологии.**— М., 2011.
- Мачоча Д. **Основы китайской медицины: Подробное руководство для специалистов по акупунктуре и лечению травмами.**— М., 2011.
- Медведев М. В. **Основы ультразвукового скрининга в 20—22 недели беременности: Практическое пособие для врачей.**— М., 2010.
- Патофизиология. Задачи и тестовые задания: Учеб.-метод. пособие /** Под ред. П. Ф. Литвицкого.— М., 2011.
- Пептидотерапия: клиническое применение. Руководство /** Под ред. И. С. Ролика.— М., 2010.
- Перельман М. И., Богадельникова И. В. **Фтизиатрия: Учебник для учреждений высш. проф. образования.**— М., 2010.
- Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: Учеб. пособие /** Под ред. В. З. Кучеренко.— М., 2011.
- Пропедевтика детских болезней: Учебник для высш. проф. образования /** А. С. Калмыкова, Н. В. Ткачева, Л. Я. Климов и др.— М., 2010.
- Пушкарь Д. Ю., Говоров А. В., Курджинов М. А. **Биопсия предстательной железы.**— М., 2010.
- Рамракха П., Хилл Дж. **Справочник по кардиологии.**— М., 2011.

В. Ф. ЕРЕМИН, Е. Л. ГАСИЧ, С. В. СОСИНОВИЧ,
О. Н. СУЕТНОВ, П. Н. ГРУШКО, Т. П. ГРУШКО,
В. С. ИЛЬЕНКОВА, Н. А. ГОРБУНОВА,
Е. Г. АМБАРЦУМЯН, И. А. КАРПОВ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИЧ/СПИД В БЕЛАРУСИ (2008—2011)

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава
Республики Беларусь, Гомельский областной центр гигиены,
эпидемиологии и общественного здоровья, Страновое Бюро
Всемирной организации здравоохранения в Республике
Беларусь, Минская областная клиническая больница,
Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Определить субтипы ВИЧ-1, циркулирующие в популяции пациентов с ВИЧ/СПИДом на территории Беларуси.

Материал и методы. Исследовано 139 образцов сыворотки/плазмы крови от пациентов с ВИЧ/СПИДом из разных регионов Беларуси методом секвенирования и последующим филогенетическим анализом.

Результаты. Проведенные исследования по генотипированию ВИЧ-1 по гену *pol* показали, что на территории Беларуси среди пациентов с ВИЧ/СПИДом по-прежнему доминирует субтип А (89,9%), на субтип В приходится 2,9%, С и G — по 0,7%, на рекомбинантные формы вируса — 5,8%.

Ключевые слова: ВИЧ-1, субтипы, ОТ-ПЦР, ПЦР, секвенирование, филогенетический анализ.

В настоящее время в Беларуси наблюдается стабильно высокий (более 1000) годовой прирост количества случаев ВИЧ/СПИДа. На 1 июля 2011 г. в республике, согласно официальной статистике, зарегистрировано 12 318 случаев ВИЧ-инфекции (130,1 на 100 тыс. населения) [5]. За эти 6 мес уже выявлено 559 ВИЧ-инфицированных. Наибольшая заболеваемость ВИЧ/СПИДом по-прежнему наблюдается в Гомельской области — 6190 случаев, далее идут Минск — 1745 и Минская область — 1645. В Могилевской области выявлено 696 пациентов с ВИЧ/СПИДом, в Брестской — 907, в Витебской — 637, в Гродненской — 498. Более 63% (7761) случаев ВИЧ/СПИДа приходится на молодых людей в возрасте от 15 до 29 лет. По данным отдела профилактики СПИДа Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, 48,5% (5971) пациентов с ВИЧ/СПИДом были инфицированы парентерально при введении наркотических препаратов, 49,0% (6031) — при половых контактах (на данный путь инфицирования в последние 3 года приходится более 70% вновь выявленных случаев ВИЧ/СПИДа).

Для качественной характеристики эпидемического процесса на территории Беларуси использовали методы молекулярной эпидемиологии, которые помогают решать целый ряд вопросов:

- 1) определить субтипы ВИЧ-1, доминирующие на территории Беларуси;
- 2) установить, являются ли выявленные у пациентов с ВИЧ/СПИДом вирусы «местными» или «завозными»;
- 3) выяснить направление заноса вируса в страну;

- 4) определить возможные связи между пациентами с ВИЧ/СПИДом, а также путь инфицирования;
- 5) расшифровать вспышки ВИЧ/СПИДа;
- 6) выявить мутации резистентности у ВИЧ к препаратам высокоактивной антиретровирусной терапии.

В статье представлены данные по генетической характеристике ВИЧ-1, выявляемого в разных регионах республики.

Материал и методы

Плазма крови в объеме 3—5 мл получена из цельной крови с этилендиаминтетраацетатом после низкоскоростного центрифугирования при 1000 об./мин в течение 20 мин.

Всего секвенировано и проанализировано 139 образцов сыворотки/плазмы крови, собранных за период 2008—2011 гг.: по 60 проб от мужчин и женщин и 19 — от детей.

Вирус был выделен из 500 мкл плазмы высокоскоростным центрифугированием при 23 000 g и +4°C в течение 60 мин на центрифуге «Avanti J 301» («Beckman Coulter», США).

РНК ВИЧ-1 изолирована с использованием модуля для выделения РНК тест-системы ViroSeq «HIV-1 Genotyping System v.2.0» Celera Diagnostics («АВБОТТ», США).

Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) проведена с использованием модуля коммерческой тест-системы ViroSeq «HIV-1 Genotyping System v.2.0» Celera Diagnostics («АВБОТТ», США).

Фрагменты вирусной ДНК после ПЦР очищали на колонках, прилагающихся к тест-системе ViroSeq «HIV-1 Genotyping System v.2.0» Celera Diagnostics («АВБОТТ», США) и производства фирмы «Sigma» (США).

Секвенирующую ПЦР проводили с использованием модуля коммерческой тест-системы ViroSeq «HIV-1 Genotyping System v.2.0» Celera Diagnostics («АВБОТТ», США).

Очистку фрагментов ДНК ВИЧ после секвенирующей ПЦР проводили этанол-ацетатной преципитацией.

Электрофорез фрагментов гена *pol* ВИЧ-1 размером 1800 н.о. (протеаза и 2/3 обратной транскриптазы) после секвенирующей ПЦР проводили на генетическом анализаторе «ABI Prism 3100 Avant» («Applied Biosystems», США).

Для анализа последовательностей фрагмента гена *pol* и определения мутаций резистентности использовали базу данных «ViroSeq HIV-1 Genotyping system software v.2.6» Celera Diagnostics («АВБОТТ», США), а также программы «Sequencing Analysis Software v.5.1.1», «BioEdit», «SeqScape», «HIV Drug Resistance Database» Stanford University.

Анализ результатов секвенирования проводили с помощью программ «Clustal X v.1.8» и «BioEdit». Нуклеотидные последовательности амплифицированных фрагментов были выровнены, в них найдены рамки считывания и получены соответствующие аминокислотные последовательности. Для филогенетического анализа полученные нуклеотидные последовательно-

сти выровнены с нуклеотидными последовательностями референсных изолятов ВИЧ-1 из базы данных полных нуклеотидных последовательностей геномов различных штаммов ВИЧ-1 с помощью программы «Clustal W». Для филогенетического анализа полученных результатов использовали программу MEGA 4.1 (метод присоединения соседей — neighbour-joining method), нуклеотидные дистанции рассчитывали по методу Kimura. Рекомбинантную природу вируса оценивали с использованием программ «COMET HIV-1» и «SimPlot» (Similarity Plotting).

Результаты и обсуждение

Гомельская область. По гену *pol* секвенированы и проанализированы РНК, изолированные из сыворотки/плазмы крови 28 пациентов: 19 женщин (средний возраст составил 25,1 года) и 9 мужчин (28,6 года), включая 5 девочек и 3 мальчика. Инъекционными наркопотребителями были 4 женщины и 2 мужчины, при половом контакте инфицированы 10 женщин и 4 мужчины, 8 детей рождены ВИЧ-инфицированными матерями.

Как показал проведенный филогенетический анализ, все 28 образцов относились к субтипу А ВИЧ-1 (рис. 1). Средние *r*-дистанции между образцами пациентов, проживающих в Гомельской области, составили 0,044 (колебались в пределах от 0,016 до 0,070). Такие значительные различия в нуклеотидных последовательностях говорят о том, что на территории области циркулирует ВИЧ-1, ранее вызвавший вспышку в Светлогорске, а также происходят новые случаи инфицирования (половой путь, совместное введение наркотических препаратов).

Средние *r*-дистанции между образцами пациентов, инфицированных парентерально, составили 0,045, детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, — 0,054, лиц, зараженных в результате половых контактов, — 0,038. В этой группе пациентов значения колебались от 0,012 до 0,045. Так, между образцами FR873172 и FR873169 *r*-дистанции составили 0,012, а между FR873169 и HE574681 — 0,019. Такие низкие различия указывают на общий источник заражения, скорее всего, имело место совместное введение наркотиков, а не половой контакт, как было определено при эпидемиологическом расследовании. Примерно такое же значение *r*-дистанции (0,016) выявлено между образцами пациентов FR873147 и FR873146, мужчины и женщины, сексуальных партнеров.

Могилевская и Витебская области. Всего проанализировано 14 образцов сыворотки/плазмы крови (6 мужчин и 6 женщин, 2 ребенка в возрасте 8 лет). Средний возраст мужчин составил 24,4 года, женщин — 29,7 года. Проведенные исследования показали, что 11 (78,6%) пациентов (3 — из Витебской, 8 — Могилевской областей) были инфицированы субтипом А ВИЧ-1, один — субтипом G и двое являлись носителями рекомбинантных форм вируса: CRF02_AG и CRF03_AB (рис. 2). Четверо мужчин и две женщины были инфицированы при совместном введении наркотиков, двое мужчин и четыре женщины — при по-

ловом контакте, двое детей рождены ВИЧ-инфицированными матерями.

Средние *r*-дистанции между образцами субтипа А составили 0,039 (варьировали от 0,022 до 0,054). Проведенный филогенетический анализ секвенированных образцов субтипа А показал, что все они кластеризовались вокруг украинских, российских референс-последовательностей, взятых из Международной базы данных GenBank, и вокруг консенсусной последовательности субтипа А (IDU-A), определенной у инъекционных наркопотребителей.

Средние *r*-дистанции между образцами от пациентов, инфицированных в результате совместного введения наркотических средств, варьировали от 0,022 до 0,036. При этом определялись пары пациентов с высоким уровнем гомологии нуклеотидных последовательностей, например, FR873812 и FR873224, а также FR873812 и FR873223 из Осиповичей, *r*-дистанции между которыми составили 0,022 и 0,025 соответственно, что, несомненно, указывает на единый источник заражения.

Средние *r*-дистанции между ВИЧ-1, изолированного из Витебского региона, составили 0,041, а между вирусами, выделенными от пациентов FR873219 и FR873220, — 0,035, что указывает на независимое инфицирование пациентов. Интересные данные получены при сравнительном анализе последовательностей ВИЧ-1, выделенного от пациентки FR873222, с консенсусными последовательностями вируса, изолированного от инъекционных наркоманов в Беларуси: средние *r*-дистанции составили всего 0,017, что указывает на близкое родство вирусов.

Как было сказано выше, удалось выявить рекомбинантные формы ВИЧ-1: CRF02_AG и CRF03_AB. Первая обнаружена у мальчика из Могилевской области, рожденного ВИЧ-инфицированной матерью. Как было выявлено в результате эпидемиологического расследования, отец ребенка выезжал на заработки на север России, где, как известно, распространена подобная форма вируса. CRF03_AB выявлена у женщины, инфицированной половым путем. Средние *r*-дистанции между референс-вирусами из Калининграда (AF193276), Беларуси (AF414006) и последовательностями вируса, изолированного от пациентки FR729474, составили 0,029, а между самими референс-последовательностями — только 0,009, что указывает на их отдаленное родство. Еще у одной женщины впервые выявлен субтип G ВИЧ-1, к сожалению, эпидемиологические данные на эту пациентку оказались не доступны.

Брестская область. Собрано 18 образцов сыворотки/плазмы крови: 10 — от мужчин (средний возраст — 33,4 года) и 8 — от женщин, включая девочку 11 лет (средний возраст 28,5 года). Инфицированы парентерально 8 мужчин; двое мужчин и 7 женщин заражены при половых контактах; один ребенок рожден ВИЧ-инфицированной матерью. Проведенное секвенирование и последующий филогенетический анализ показали, что все пациенты были инфицированы субтипом А ВИЧ-1 и все образцы кластеризовались вокруг украинских, рос-

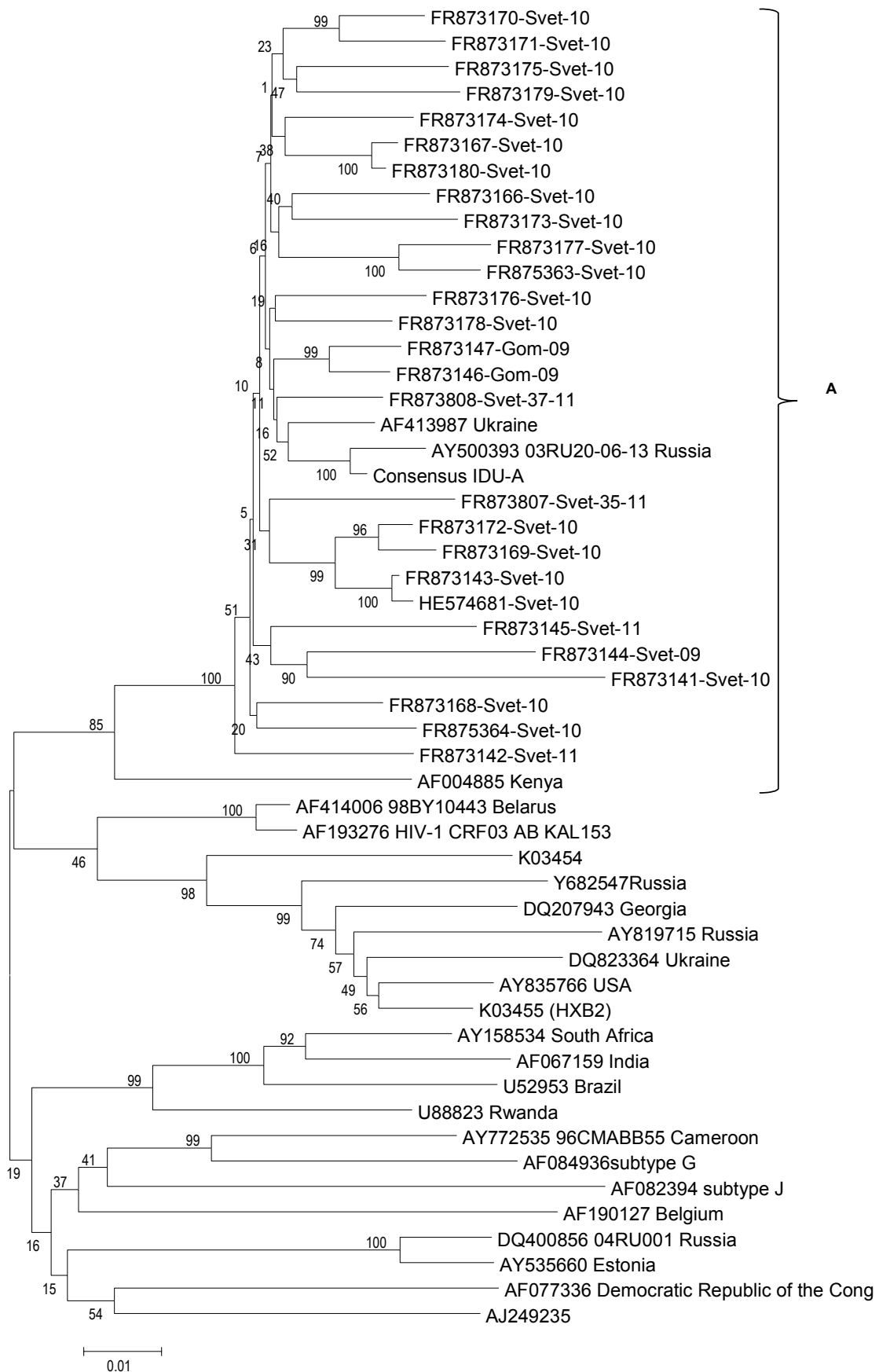


Рис. 1. Филогенетический анализ по гену *pol* ВИЧ-1, изолированного из образцов сыворотки/плазмы крови от пациентов Гомельской области

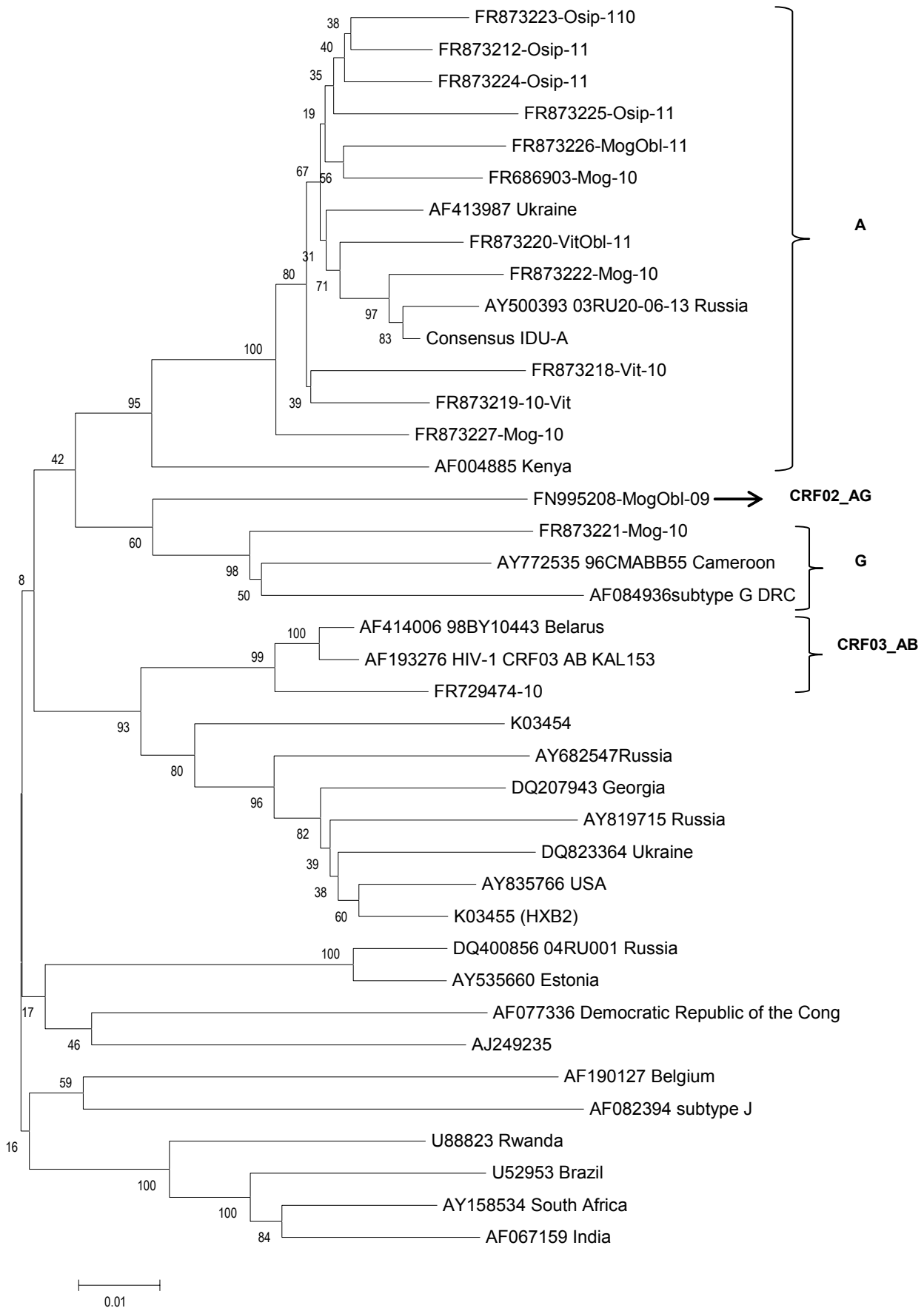


Рис. 2. Филогенетический анализ по гену *pol* ВИЧ-1, изолированного из образцов сыворотки/плазмы крови от пациентов Могилевской и Витебской областей

сийских референс-изолятов и консенсуса А (IDU-A), средние р-дистанции составили 0,040 (варьировали от 0,20 до 0,055) (рис. 3). При исследовании выделены пробы, полученные от пациентов из Микашевичей, которые при филогенетическом анализе кластрировались вместе. Так, например, у образцов FR873201 и FR873197 р-дистанция составила 0,020, между образцом FR873202 с одной стороны, FR873201 и FR873197 — с другой, р-дистанции составили 0,025 и 0,022 соответственно, что указывает на единый источник происхождения вируса у всех пациентов, заразившихся при внутривенном введении наркотиков.

Гродненская область. Секвенировано 16 образцов: 9 — от мужчин (средний возраст 34,4 года) и 7 — от женщин (31,3 года). При внутривенном введении наркотических веществ инфицированы 6 мужчин и 2 женщины, 3 мужчины и 5 женщин заражены при половом контакте. Секвенирование и последующий филогенетический анализ позволили установить, что 14 пациентов (8 мужчин и 6 женщин) были инфицированы субтипом А ВИЧ-1, двое являлись носителями рекомбинантной формы вируса CRF03_AB (рис. 4).

Средние р-дистанции между образцами субтипа А составили 0,034 (варьировали в пределах от 0,022 до 0,046) и располагались между референс-последовательностями из России, Украины и консенсусной последовательностью IDU-A. Рекомбинантная форма CRF03_AB ВИЧ-1, определенная у пациентов FR773523 и FR873214, кластрировалась вместе с референс-последовательностями из Калининграда (AF193276), Беларуси (AF414006). Однако р-дистанции между изолятами FR773523 и FR873214, с одной стороны, и последовательностями AF193276 и AF414006, с другой, находились в пределах от 0,026 до 0,030, в то время как р-дистанции между изолятами FR773523 и FR873214 составили всего 0,003, что указывает на единый источник происхождения вирусов у обоих пациентов. Как показали результаты эпидемиологического исследования, они являлись половыми партнерами на протяжении длительного времени, при этом мужчина имел половые контакты с несколькими партнерами, которых установить не удалось.

Минская область. Проанализировано 35 образцов: 18 проб — от мужчин (средний возраст — 35,1 года) и 17 — от женщин (27,5 года). Парентерально инфицированы 10 мужчин и 4 женщины, 4 мужчины и 11 женщин — при половых контактах, две девочки в возрасте 3 и 7 лет рождены ВИЧ-инфицированными матерями. Секвенирование и последующий филогенетический анализ показали, что 32 пациента являются носителями субтипа А ВИЧ-1, 1 мужчина и 1 женщина инфицированы рекомбинантной формой CRF06_cpx и у одной ВИЧ-инфицированной определена рекомбинантная форма ВИЧ-1 CRF03_AB (рис. 5).

Средние р-дистанции между образцами от пациентов, инфицированных субтипом А, составили 0,044 (варьировали от 0,018 до 0,064). Средние р-дистанции между выявленной у пациента FR729475 ре-

комбинантной формой CRF03_AB и референс-последовательностями из Калининграда и Беларуси, взятыми из GenBank, составили 0,023 и 0,022 соответственно, что указывает на отдаленное родство вирусов. Средние р-дистанции между образцами, содержащими рекомбинантную форму CRF06_cpx, и референс-последовательностями из России (DQ400856) и Эстонии (AY535660) составили 0,026 и 0,032 соответственно, а между образцами из Беларуси р-дистанции равнялись 0,023, что указывает на более близкое родство между собой, чем с референс-последовательностями. Анализ секвенированных образцов позволил установить пациентов, инфицировавшихся либо один от другого половым путем, например, FR873815 и Leb (р-дистанции между образцами составили всего 0,010) и HE576766 и FR873834 (0,018), либо при совместном введении наркотических препаратов, например, пациенты FR873813 и FR873835, FR873813 и FR873816, FR873813 и FR873821, FR873813 и FR873827, FR873813 и FR873826 (0,022, 0,027, 0,026, 0,026, 0,026 соответственно), что указывает на общий источник вируса.

Минск. Исследовано 28 образцов сыворотки/плазмы крови: от 14 мужчин, в том числе 3 мальчиков в возрасте 8 лет (в среднем 28,3 года), и 14 женщин, включая 3 девочек 7 и 8 лет (средний возраст — 23,9 лет). При введении наркотических препаратов были инфицированы 6 мужчин и 2 женщины, при половых контактах — 5 мужчин и 9 женщин. Все дети рождены ВИЧ-инфицированными матерями.

Секвенирование и последующий филогенетический анализ показали, что большинство ВИЧ-инфицированных являлись носителями вируса субтипа А — 22 (78,6%) человека, субтипа В — 4 (14,3%), С — 1 пациент; у одной девочки выявлена новая уникальная рекомбинантная форма ВИЧ-1 [1] (рис. 6). Средние р-дистанции между образцами субтипа А составили 0,042 (колебались в пределах от 0,020 до 0,058) и располагались вокруг украинских (AF413987), российских (AY500393) референс-последовательностей и консенсусной последовательности IDU-A. Каких-либо филогенетических связей по полу и механизму инфицирования у пациентов не выявлено. Между вирусами субтипа В средние р-дистанции составили 0,076 (колебались от 0,067 до 0,084), что указывает на независимое инфицирование. Пациент с субтипом С ВИЧ-1 был заражен при половом контакте со своей женой.

Таким образом, на территории Беларуси в популяции пациентов с ВИЧ/СПИДом по-прежнему доминирует субтип А ВИЧ-1, на который приходится 125 (89,9%) проанализированных случаев. Продолжается, хотя и в значительно меньшей степени, циркуляция субтипа В — 4 (2%). Выявляются ВИЧ-инфицированные с субтипами С и G ВИЧ-1 (по 0,7%). Увеличивается количество случаев инфицирования, связанных с рекомбинантными формами вируса, которые занесены на территорию страны из России (CRF02_AG, CRF06_cpx). Рекомбинантная форма CRF03_AB ранее описана на территории Беларуси [2], однако 2 новых случая ин-

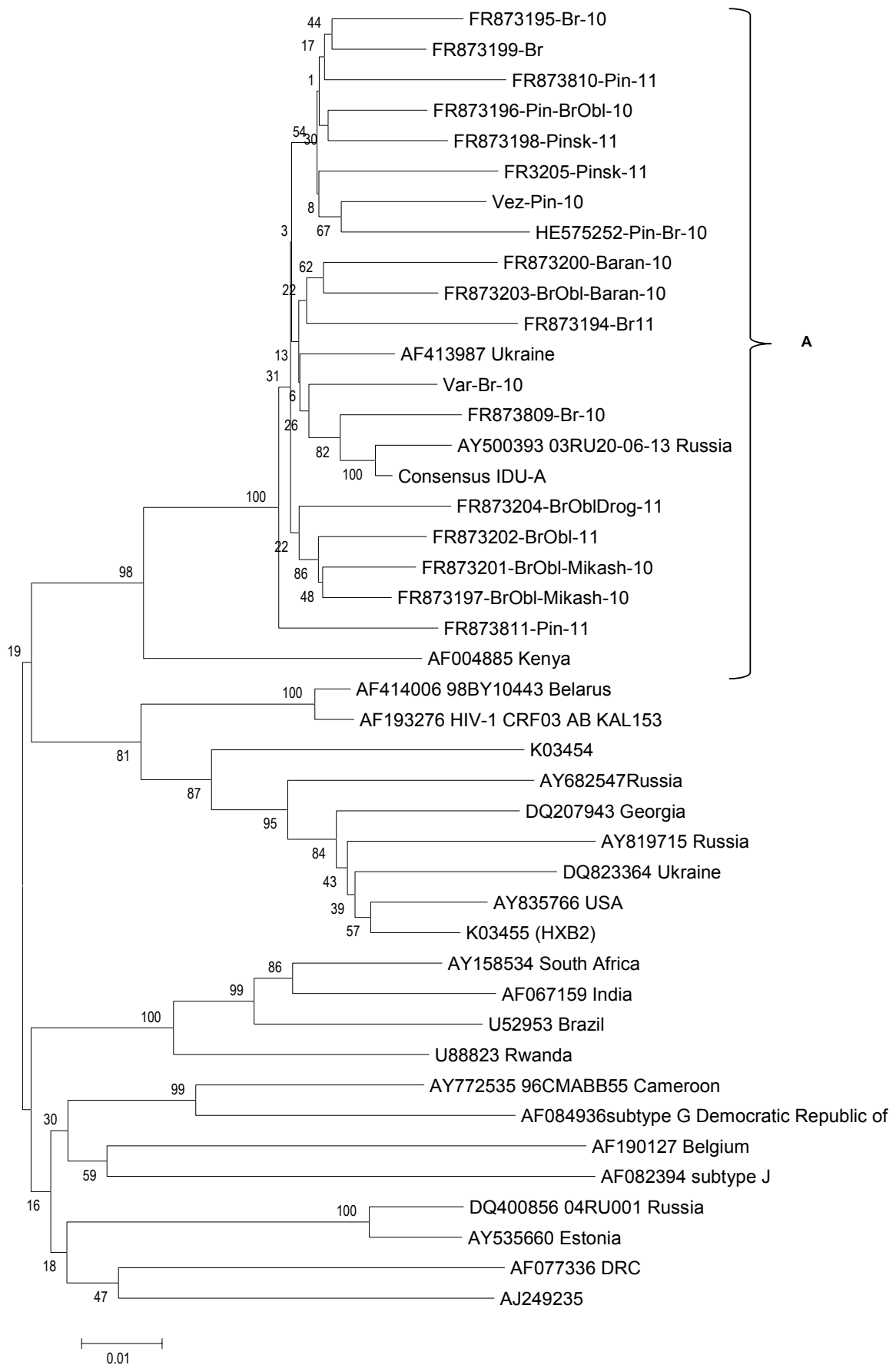


Рис. 3. Филогенетический анализ по гену *pol* ВИЧ-1, изолированного из образцов сыворотки/плазмы крови от пациентов Брестской области

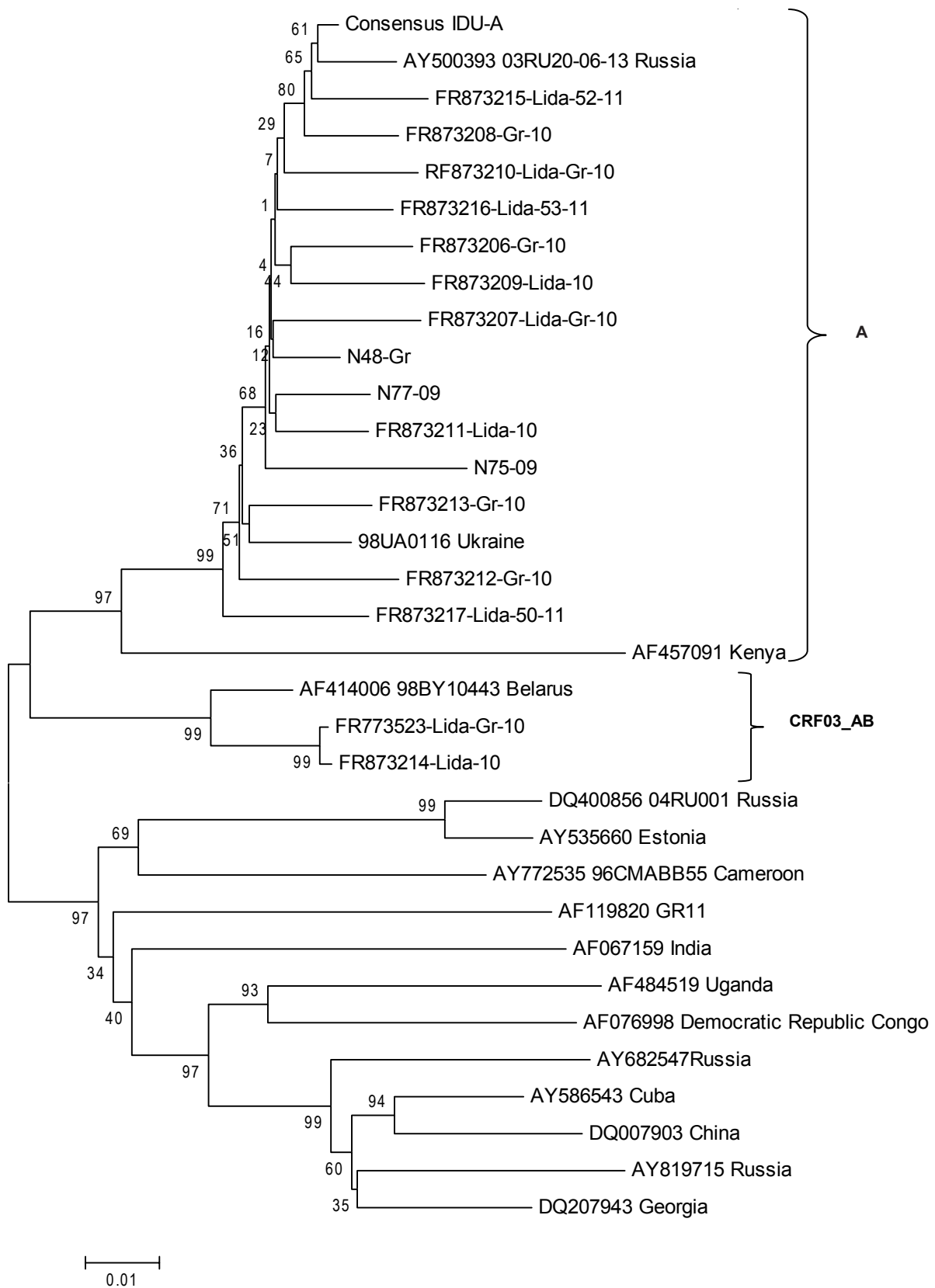


Рис. 4. Филогенетический анализ по гену *pol* ВИЧ-1, изолированного из образцов сыворотки/плазмы крови от пациентов Гродненской области

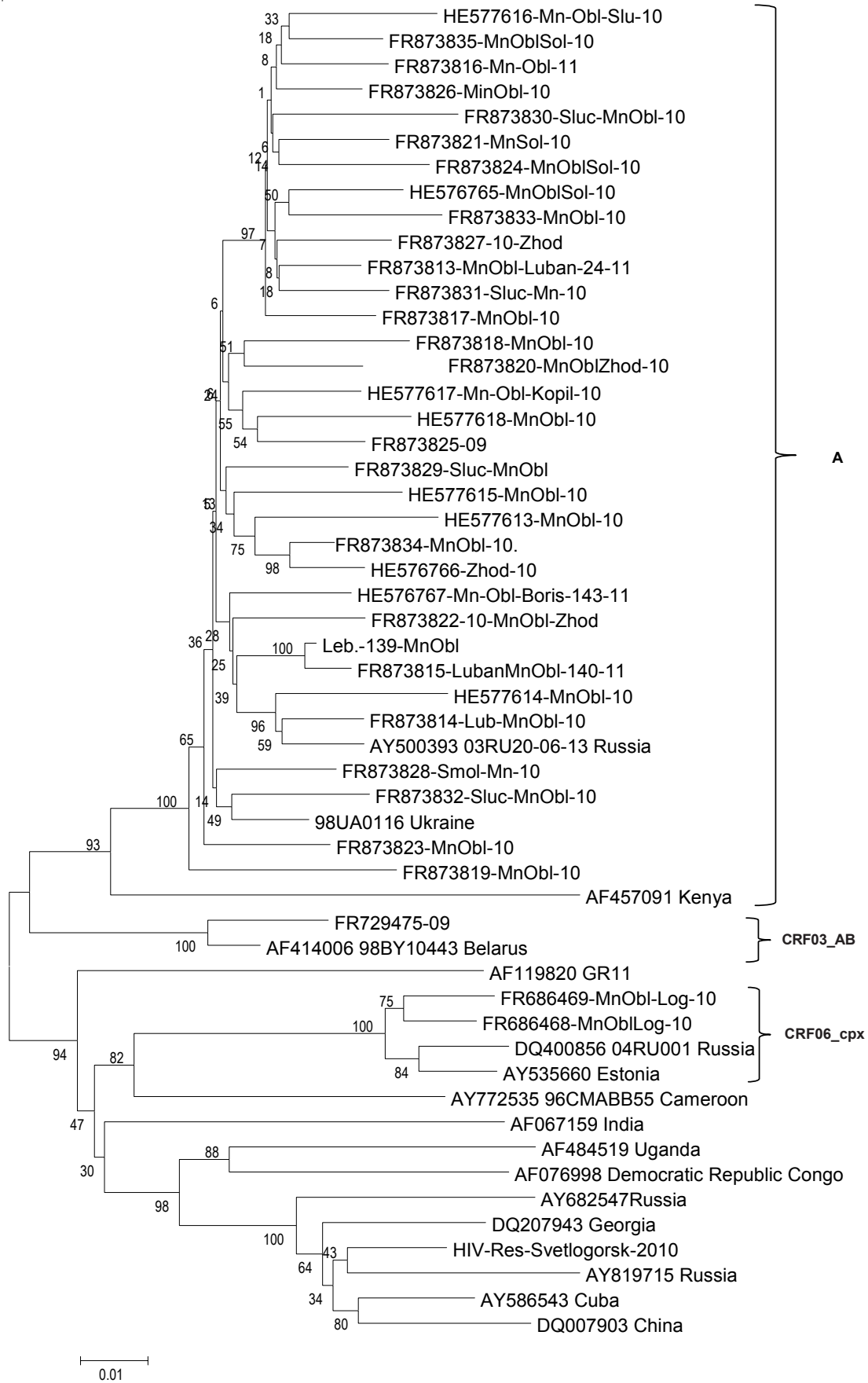


Рис. 5. Филогенетический анализ по гену *pol* ВИЧ-1, изолированного из образцов сыворотки/плазмы крови от пациентов Минской области

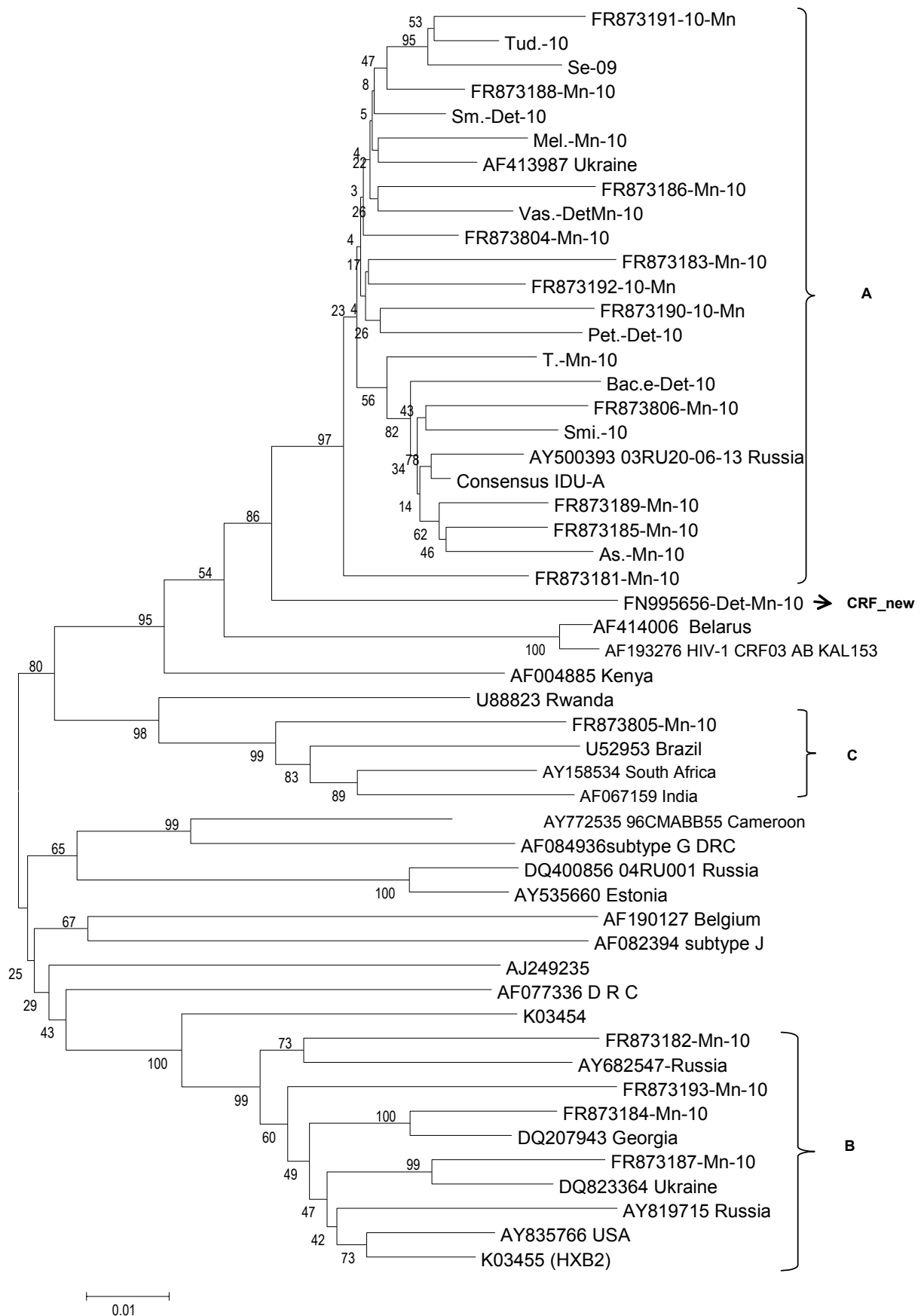


Рис. 6. Филогенетический анализ по гену *p01* ВИЧ-1, изолированного из образцов сыворотки/плазмы крови от пациентов Минска

фицирования в Гродненской области скорее всего связаны с заносом вируса из Литвы, а CRF03_AB из Минской и Могилевской областей занесены в республику ранее и в настоящее время они циркулируют среди пациентов с ВИЧ/СПИДом. Впервые в мире описана совершенно новая рекомбинантная форма ВИЧ-1, полученная в результате рекомбинационных событий между субтипами В (Грузия) и А (Украина) [1]. В настоящее время в популяции пациентов с ВИЧ/СПИДом наблюдается усиление гетерогенности вируса по сравнению с ранее описанной вспышкой в Светлогорске [3]. Согласно результатам, представленным в статье, средние р-дистанции по областям были равны 0,039—0,044, что свидетельствует о длительной циркуляции ранее занесенного вируса и заносах новых вариантов субтипа А из Украины и России. Низкие значения р-дистанции (0,034) в Гродненской области указывают на более позднее развитие эпидемического процесса в данном регионе.

Вклад субтипа А в эпидемический процесс на территории Беларуси хотя и остается значительным, но снижается по сравнению с 1996—2004 гг. [4] в основном за счет включения в эпидемический процесс рекомбинантных форм ВИЧ-1.

Выражаем благодарность ПРООН, Страновому Бюро ВОЗ в Республике Беларусь за помощь в приобретении диагностических тест-систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еремин В. Ф., Гасич Е. Л., Сосинович С. В. // Докл. НАН Беларуси.— 2011.— Т. 55, № 3.— С. 103—109.
2. Masharsky A. E., Eremin V. F., Kozlov A. P. // Abstr. of International AIDS Conference. — Barcelona, 2002. — P. 365.
3. Lukashov V. V., Karamov E. V., Eremin V. F., et al. // AIDS Res. Hum. Retrov.— 1998.— Vol. 14.— P. 1299—1303.
4. Lazovskaja N. V., Eremin V. F., Adema K. W., et al. // AIDS Res. Hum. Retrov.— 2005.— Vol. 21.— P. 830—833.
5. www.aids.by.

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF HIV/AIDS IN BELARUS (2008—2011)

V. F. Yeryomin, E. L. Gasich, S. V. Sosinovich, O. N. Suyetnov, P. N. Grushko, T. P. Grushko, V. S. Iliyenkova, N. A. Gorbunova, I. A. Karpov

Objective. To determine the HIV-1 subtypes circulating in the population of HIV/AIDS patients on Belarus territory.

Materials and methods. One hundred and thirty nine blood serum/plasma samples of HIV/AIDS patients from Belarus various regions were studied applying sequencing and phylogenetic assay.

Results. The studies performed for HIV-1 genotyping by the pol gene showed that the subtype A still prevailed (89.9%) among HIV/AIDS patients, the subtype B was present in 2.9% of cases, the C and G subtypes — in 0.7% each, the virus recombinant forms were revealed in 5.8% of patients.

Key words: HIV-1, subtypes, OT-PCR, PCR, sequencing, phylogenetic assay.

Адрес для корреспонденции:

Еремин Владимир Федорович.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова 23; сл. тел. (8-017) 268-04-16.

Медицинская литература России

Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Е. И. Чазов, Ю. Н. Беленков, Е. О. Борисова и др.— М., 2011.

Рациональная фармакотерапия: Справочник терапевта: Т. 18 / Л. И. Дворецкий, П. Р. Абакарова, Н. С. Алексеева и др.— М., 2010.

Рейтер К. Л., Бабагбеми Т. К. **УЗИ в акушерстве и гинекологии.**— М., 2011.

Решетников А. В. **Социология медицины: Руководство.**— М., 2010.

Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. **Внутренние болезни: Лаб. и инструмент. диагностика: Учеб. пособие.**— М., 2011.

Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. **Внутренние болезни: Система органов пищеварения: Учеб. пособие.**— М., 2011.

Руководство по экспериментальной хирургии / Б. К. Шуркалин, В. А. Горский, А. П. Фаллер и др.— М., 2010.

Светлова Л. И. **Лекарственные средства: Самый полный соврем. справочник.**— СПб., 2010.

Сидоров В. А., Цыпин Л. Н., Гребенников В. А. **Ингаляционная анестезия в педиатрии.**— М., 2010.

Сильвермен С., Рой Эверсоул Л., Трулав Э. Л. **Заболевания полости рта.**— М., 2010.

Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии / Под ред. В. Е. Радзинского.— М., 2011.

Хаитов Р. М. **Иммунология: Учебник для вузов.**— М., 2011.

Хрусталева Ю. М. **Биоэтика.**— М., 2011.

Хрусталева Ю. М. **Основы биомедицинской этики.**— М., 2010.

Цыбульский Э. К. **Неотложная педиатрия. Алгоритмы диагностики и лечения.**— М., 2010.

Черч Д. **Гений в ваших генах: Эпигенетическая медицина и новая биология намерения.**— СПб., 2010.

Шапиро Н. А., Полонская Н. Ю., Баева А. В. **Цитологическая диагностика опухолей костей: Т. 6.**— М., 2010.

Шифф Ю. Р. **Введение в гепатологию.**— М., 2011.

Щепин О. П., Медик В. А. **Общественное здоровье и здравоохранение: Учебник.**— М., 2011.



В. Г. ПАНКРАТОВ

БОЛЬНЫЕ С АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ НА ОБЩЕМ ПРИЕМЕ У ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА

Белорусский государственный медицинский университет

Обсуждаются диагностические аспекты и тактика врача первичного звена при консультации больных с аллергодерматозами. Обращается внимание на важность своевременной диагностики и организации рациональной терапии при аллергических синдромах, опасных для жизни пациента (синдром Лайелла и синдром Стивенса—Джонсона). Более тесная координация в деятельности участковых врачей-терапевтов, сельских врачей и дерматовенерологов должна способствовать повышению качества оказания медицинской помощи больным с аллергодерматозами.

Ключевые слова: *аллергодерматозы, дерматиты, токсидермии, синдром Стивенса—Джонсона, синдром Лайелла, экзема, диагностика, лечение.*

В структуре первичной заболеваемости населения Республики Беларусь по среднегодовому показателю за период 2000—2009 гг. на 1-м месте находятся болезни органов дыхания (их удельный вес составляет 51,27%), болезни кожи и подкожной клетчатки ранжируются на 4-м месте: удельный вес — 5,34%, в том числе среди взрослого населения — 6,17% (5-е место), среди подростков — 5,51% (4-е место), среди детей — 3,80% (5-е место) [1]. Удельный вес болезней кожи и подкожной клетчатки по среднегодовому показателю заболеваемости населения Республики Беларусь за 2000—2009 гг. составил: Витебская область — 6,38%; Гомельская область — 5,82%; Минская область — 5,77%; Могилевская область — 5,38%; Гродненская область — 5,11%; Минск — 4,82%; Брестская область — 4,18%.

Высокий удельный вес болезней кожи и подкожной клетчатки среди взрослого населения можно объяснить старением населения, поскольку люди пожилого и старческого возраста более подвержены этой патологии. В настоящее время в Республике Беларусь проживает более 2 176 000 человек старше 60 лет, при этом их удельный вес в сельской местности составляет 29,9%, в городах — 12,7%, а каждый четвертый перешагнул 75-летний рубеж [2].

Практика показывает, что у каждого восьмого пациента, обращающегося к врачу, имеется кожная патология, которой часто сопутствует патология внутренних органов и которая не является на данный момент предметом обращения к врачу. В структуре болезней кожи и подкожной клетчатки, по данным Минского городского клинического кожно-венерологического диспансера, 1-е место занимают аллергические и зудящие дерматозы (нейродерматозы) — 37—40%, затем следуют микозы — 16—18%, пиодермии и угри — 14—15%, лишены — 6—7%, вирусные и паразитарные дерматозы — 5,5—6% и т. д.

Цель настоящей статьи — обсуждение тактики врача первичного звена при диагностике наиболее часто встречающихся аллергических дерматозов, назначении объема начального лабораторного обследования, оказании первой медицинской помощи, организации консультации узких специалистов, определении показаний для направления пациента в специализированное медицинское учреждение (кожно-венерологический диспансер, реанимационное отделение и т. д.).

У больного отмечены клинические признаки **дерматита**. Дерматит — это островоспалительное поражение кожи, обусловленное непосредственным воздействием на нее облигатных или факультативных раздражителей. Различают простые контактные и аллергические контактные дерматиты.

Простой контактный дерматит является следствием бытового или производственного контакта с облигатными или факультативными раздражителями химической, физической или биологической природы. Облигатные раздражители: концентрированные растворы кислот или щелочей, боевые отравляющие вещества кожно-нарывного действия, высокие и низкие температуры. К факультативным раздражителям относятся слабо концентрированные растворы кислот и щелочей, органические растворители, охлаждающие эмульсии, смазочные масла, рентгеновские лучи, облучение ультрафиолетовыми лучами и т. д.

Клиническая картина. Зона раздражения кожи при остром контактном дерматите соответствует площади контакта с раздражителем, а выраженность симптоматики зависит от концентрации, силы раздражителя и времени экспозиции. Развивается четко отграниченный очаг эритемы, отека, нередко с наличием пузырей с серозным или серозно-геморрагическим содержимым. Может развиваться очаг некроза (например, после глубокого ожога). Больных беспокоит жжение, болезненность, реже зуд в очаге поражения.

Диагностика простого контактного дерматита базируется на данных анамнеза и клинической картине, уменьшении воспалительной реакции после устранения контакта с этиологическим фактором. Обычно больной на ранней стадии заболевания не нуждается в специальном лабораторном обследовании, достаточно провести общие анализы крови и мочи, определить содержание глюкозы в крови. Большинство больных нуждаются в консультации дерматолога. При ожогах и обморожениях III—IV степени, глубоких и обширных химических ожогах пациента должен консультировать и лечить хирург. Дифференциальная диагностика проводится с аллергическим контактным дерматитом, буллезными дерматозами.

Участились случаи симуляционных дерматитов, когда пациент сам добивается развития контактного дерматита различной степени тяжести (патомимия) в зависимости от выбранного повреждающего агента — воздействие сильной кислоты, раскаленного металла, горящих сигарет, длительное трение опреде-

ленного участка — с целью получения отсрочки от призыва в армию, смягчения приговора за совершенное преступление, уклонения от нежелательной командировки в отдаленный район и т. д. В таких случаях задача врача — убедиться, что клиническая картина расходуется с данными анамнеза, а поражения локализируются лишь в тех местах, где достают руки. Такой пациент должен быть направлен на судебно-медицинскую экспертизу [3].

Лечение начинается с устранения контакта с этиологическим фактором. Если в области поражения имеются только гиперемия и отек, то лечение ограничивается местным применением аэрозолей, эмульсий, кремов с кортикостероидными гормонами. При наличии пузырей участок поражения промыть 3% раствором перекиси водорода, раствором калия перманганата 1:8000 или слегка протереть 40—70° этиловым спиртом. Покрышку пузырей надрезать стерильными ножницами, мокнущую поверхность смазать раствором анилинового красителя (например фукурцин), наложить и каждые 20—30 мин обновлять антибактериальную примочку, например с 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата, до прекращения мокнутия. После прекращения мокнутия использовать наружные кортикостероидные препараты: кремы синаflan, флуцинар, адвантан, элоком и др., при осложнении вторичной инфекцией — комбинированные кремы и мази: целестодерм с гентамицином, тридерм и др. При обширном поражении кожи больной должен лечиться в дерматологическом или хирургическом отделении стационара.

Аллергический контактный дерматит. Этиология. Возникает при непосредственном контакте с кожей веществ, обладающих аллергенными свойствами. Обязательное условие — наличие периода сенсибилизации. Аллергенами часто выступают медикаменты, особенно антибиотики, сульфаниламиды, новокаин; наручные часы, браслеты, пряжки, бижутерия, содержащие никель, кобальт, хром; косметические и парфюмерные, моющие средства; инсектициды, пластиковые и резиновые изделия (детские горшки, соски, пустышки, игрушки и др.).

Клиническая картина. Через несколько часов или суток после сенсибилизации развивается клиническая картина контактного аллергического дерматита. При его остром течении очаги воспаления не имеют четких границ, на гиперемизированном фоне имеются папулы, везикулы или волдыри, эрозии, корочки, участки мокнутия. На фоне лечения симптоматика постепенно угасает, а сенсибилизация к данному аллергену сохраняется на протяжении нескольких месяцев.

Развитие гиперкератоза и умеренного воспаления в очагах повторных контактов с аллергеном в низкой концентрации характерно для хронического контактного аллергического дерматита, который может трансформироваться в экзему.

Особую группу составляют аллергические фитодерматиты, когда после контакта с некоторыми растениями, например, борщевиком Сосновского, последующее воздействие солнечных и особенно

ультрафиолетовых лучей вызывает появление стойкой эритемы, микровезикуляции, крупных пузырей и волдырей, сопровождающихся жжением и болью.

Диагностика аллергического контактного дерматита основывается на данных анамнеза и характерной клинической картине. В условиях специализированных отделений она должна подтверждаться положительными результатами аллергических кожных проб с подозреваемыми аллергенами или иммунологических тестов *in vitro* (реакция агломерации лейкоцитов, тест Шелли, тест дегрануляции тучных клеток и др.). В условиях сельской участковой больницы обязательное исследование у этих пациентов общих анализов крови и мочи. Дифференциальная диагностика проводится с токсидермией, простым контактным дерматитом и экземой.

Лечение. После установления причины устранить этиологический фактор. На первом этапе медицинской помощи рекомендуется внутривенное введение 30% раствора натрия тиосульфата по 10 мл ежедневно (8—10 инъекций), назначение антигистаминных препаратов (пипольфен, диазолин, тавегил, зиртек, кларитин, эриус и др.), кетотифена в обычных терапевтических дозировках в течение 8—10 дней. При остром течении заболевания хороший эффект дает внутримышечное введение дипроспана по 1 мл с интервалом 8—10 дней (курс 1—2 инъекции). Рекомендуется также курс лечения энтеросорбентами (полифепан, белосорб, активированный уголь и др.). Показано назначение индуктотермии на область проекции надпочечников (5—10 процедур). Лечение проводится амбулаторно, но если в течение первой недели терапия не дает должного результата, то больному необходима консультация дерматолога и аллерголога.

Токсидермия медикаментозная (пищевая) или дерматит, вызванный веществами, принятыми внутрь (по МКБ-10). Это острое токсико-аллергическое воспаление кожи вследствие индивидуальной непереносимости химических веществ (например медикаментов), обладающих сенсибилизирующими свойствами и поступивших в организм через дыхательные пути, пищеварительный тракт, парентерально, реже транскутанно [3, 4].

Этиология. Чаще причинными факторами медикаментозных токсидермий выступают антибиотики, производные пиразолона (бутадиион, анальгин, амидопирин), сульфаниламиды, снотворные, транквилизаторы, нейролептики, антималярийные препараты, витамины, особенно В₁ и В₁₂, бром- и йодсодержащие микстуры, гормоны, особенно инсулин; анестетики, лекарственные растения (чистотел, девясил, подснежник), прополис. Причиной развития пищевой токсидермий является или сам пищевой продукт, или вещество, образующееся при его хранении или кулинарной обработке, а также консерванты, красители или лекарственные вещества, содержащиеся в нем (например, пенициллин в мясе, который животное получало несколько дней перед забоем).

В основе патогенеза токсидермий лежит аллергическая, токсическая или токсико-аллергическая реакция, при этом токсические механизмы токсидермий

возникают нередко при полипрагмазии, передозировке или кумуляции препаратов. Одни лекарственные вещества, особенно имеющие белковую или полипептидную основу (вакцина, инсулин, АКТГ, гамма-глобулин и др.), представляют собой полноценные антигены, а другие являются гаптенами (неполными антигенами), способными приобрести свойства полного антигена только после соединения с белками крови, кожи или тканей в организме больного. Скорость сенсибилизации организма пациента зависит от количества и частоты поступления антигена в организм, его антигенной активности, наследственной предрасположенности к аллергическим реакциям. Необходимо помнить, что развившаяся повышенная чувствительность к антибиотикам, производным пиразолон и другим лекарствам сохраняется в организме пациента до 10—12 и более лет и может иметь групповой и/или перекрестный характер [3].

Клиническая картина. Проявления токсидермий разнообразны. Скрытый период заболевания может длиться от нескольких часов после приема лекарства (или продукта питания) до 10 дней и более. Токсидермия чаще начинается остро и проявляется мономорфной сыпью: пятнистой, папулезной, уртикарной, узловой, везикулезной, буллезной. Но у ряда пациентов она бывает и полиморфной: пятнисто-папулезной, пятнисто-везикулезной, папулезно-пустулезной и др. У некоторых пациентов распространенная медикаментозная токсидермия протекает как красный плоский лишай, аллергический васкулит, крапивница. Различают легкое, тяжелое и крайне тяжелое клиническое течение заболевания [4]. Особое место занимают такие клинические формы токсидермий, как фиксированная медикаментозная эритема, острый токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса—Джонсона.

Диагностика токсидермий основывается на данных анамнеза (когда и какие лекарственные препараты, новые пищевые продукты или напитки принимал пациент), клинических проявлениях заболевания. Целесообразно при наличии условий провести диагностические аллергические пробы *in vitro* с кровью больного для выяснения причинного медикаментозного фактора. В общем анализе крови могут выявляться анемия, лейкоцитоз с эозинофилией, тромбоцитопения, увеличение СОЭ. В основу дифференциальной диагностики должна быть положена дифференциальная диагностика первичных элементов сыпи.

Лечение токсидермий предполагает, прежде всего, устранение действия этиологического фактора (гипоаллергенная диета, отмена использованных ранее лекарств), назначение противоаллергической, детоксицирующей и симптоматической терапии. Первая включает в себя препараты кальция, антигистаминные средства, в тяжелых случаях — глюкокортикоидные гормоны, например, дипроспан по 1 мл внутримышечно 1 раз в 9—12 дней. Рекомендуется обильное питье, мочегонные препараты, внутривенное введение 30% раствора натрия тиосульфата, энтеросорбенты через 3 ч после еды (активированный уголь, полифепан). В более тяжелых случаях прово-

дят инфузии неорондекса, реополиглюкина, микродеза. Симптоматическая терапия обеспечивается назначением наружных противовоспалительных кремов с глюкокортикоидными, противозудными взбалтываемыми смесями. Большинство больных с пятнисто-папулезной, пятнисто-везикулезной, папулезно-пустулезной токсидермией могут и должны лечиться амбулаторно по месту жительства. В отдельных случаях пациентам необходима консультация дерматолога или аллерголога.

Фиксированная медикаментозная эритема проявляется появлением одного или нескольких крупных (2—6 см в диаметре) округлых ярко-красных пятен, иногда с пузырьком в центре. Через несколько дней пятна приобретают синюшный оттенок, после разрешения оставляют стойкую аспидно-коричневую гиперпигментацию. Каждый повторный прием провоцирующего медикамента (или аналога по химической структуре) приводит к рецидиву сыпи на тех же местах с еще более выраженной пигментацией с появлением 1—3 новых элементов. Локализация фиксированной токсидермии — слизистая оболочка полости рта, конечности, половые органы. Чаще причиной развития этой формы токсидермии являются аналгин, амидопирин, антипирин, сульфаниламиды, антибиотики, барбитураты, салицилаты, хинин, йод, мышьяк, антигистаминные препараты.

Диагноз основывается на специфической клинической картине заболевания, аллергологическом анамнезе, результатах диагностических аллергических проб *in vitro* с кровью больного на переносимость применявшихся лекарственных препаратов. Дифференцировать заболевание необходимо с многоформной экссудативной эритемой.

Лечение проводится, как правило, амбулаторно, согласно изложенным выше общим принципам терапии медикаментозных токсидермий. После установления этиологического фактора фиксированной медикаментозной эритемы пациенту необходимо выдать на руки документ, запрещающий использование данного лекарственного средства в течение 10 лет.

Острый токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) является тяжелым иммуноаллергическим, лекарственно-индуцированным заболеванием. Более чем в 80% случаев заболевание обусловлено лекарственными препаратами, включая антибиотики, барбитураты, производные пиразолон, аспирин, пирогенал, гамма-глобулин, противостолбнячную сыворотку. У этих пациентов нередко прослеживается наследственная предрасположенность к аллергии, обусловленная генетическим дефектом детоксикационной системы лекарственных метаболитов. Известно несколько вариантов происхождения синдрома Лайелла: инфекционный (чаще у детей), лекарственный, идиопатический (причина не установлена) и смешанный токсико-аллергический (при комбинации инфекции и лекарства).

Патогенетической основой синдрома является гиперчувствительность замедленного типа, гиперэргическая реакция типа феномена Шварцмана—Санарелли, сопровождающегося развитием синдрома эндо-

генной интоксикации. У больных на фоне снижения функции детоксирующих систем организма идет выраженное нарушение белкового метаболизма, развивается дисбаланс в системе «протеазы — ингибиторы протеолиза», происходит накопление среднемолекулярных белков в жидкостных средах организма, нарушение водно-солевого баланса. При отсутствии своевременной терапии нарастание этих синдромов у больного приводит в 25—50% случаев к летальному исходу.

Клиническая картина обычно начинает развиваться через несколько часов или на 2—3-й день после приема соответствующего медикамента и характеризуется острым началом: лихорадка (39—41°C), слабость, протрация, обильная диссеминированная сыпь в виде насыщенно-красных отечных пятен, иногда мишеневидного рисунка, с обилием геморагий на коже туловища, лица, конечностей (волосистая часть головы не поражается). Вскоре в области пятен появляются пузыри с тонкой дряблой покрывкой, которая легко рвется, обнажая обширные эрозивные болезненные, нередко кровоточащие, поверхности. Клинически это напоминает ожог II степени. У больного отмечаются следующие положительные симптомы: «смоченного белья» (палец, прижатый к воспаленному участку кожи, сдвигает сморщенный верхний слой эпидермиса); «симптом перчаток» и «симптом носков», когда отслоившийся эпидермис сохраняет форму кисти или ступни. Отслойка эпидермиса кожи может наблюдаться на 30% площади поверхности тела и более и может затрагивать слизистую оболочку полости рта, глотки, трахеи, пищеварительного тракта, мочеиспускательного канала, конъюнктивы глаз. Возможно выпадение бровей, волос на голове, отделение ногтевых пластинок. В периферической крови нарастает лейкоцитарный индекс интоксикации. У больного отмечается тяжелое или крайне тяжелое общее состояние: лихорадка (40°C), мучительная жажда, протрация, сонливость, головная боль, нарушение функции почек.

Диагностика основывается на следующих признаках: внезапное начало, тяжелое общее состояние, быстро формирующаяся сливная болезненная эритема с обилием очагов геморагий, образование крупных пузырей и эрозий по типу симптома «обожженной кожи», отсутствие эозинофилов в периферической крови. Дифференцируют синдром Лайелла с вульгарной и листовидной пузырчаткой, буллезным пемфигиодом Левера, ожогом II степени.

Лечение. Успех в значительной мере определяет срок доставки пациента в специализированное медицинское учреждение (ожоговый центр или отделение реанимации), временем начала адекватной терапии. Задача врача при подозрении на синдром Лайелла — организовать срочную транспортировку больного в ожоговый центр или реанимационное отделение больницы. Если расстояние до больницы более 15—20 км и состояние пациента тяжелое, то перед отправкой следует провести неотложные мероприятия: наладить внутривенное капельное введение 250—400 мл изотонического раствора натрия хло-

рида, куда предварительно добавить 8 мл раствора преднизолона (240 мг), а также ввести обезболивающий препарат (10—20 мг морфина).

Синдром Стивенса—Джонсона (синоним — дерматостоматоофтальмит Бадера). В настоящее время его чаще трактуют как тяжелую форму многоформной экссудативной эритемы. Это острое, иногда рецидивирующее поражение кожи и слизистых оболочек с образованием пятен, узелков, пузырей, пузырьков, пустул.

Причинными факторами синдрома могут выступать как инфекционные агенты (вирусы, хламидии, гемолитический стрептококк, микоплазма пневмонии, дифтерийная и туберкулезная палочки), так и лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, барбитураты и др.), а также вакцины (БЦЖ, противосспенная и др.). У отдельных пациентов регистрировалась паранеопластическая природа синдрома Стивенса—Джонсона. В основе синдрома лежит гиперэргическая реакция, направленная на кератиноциты, с образованием циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, отложение IgM и C₃-компонента комплемента в кровеносных сосудах дермы.

Клиническая картина характеризуется острым началом: лихорадка (39—40,5°C), головные боли, болезненность слизистой оболочки полости рта и зева. Гриппоподобный синдром может начаться за 2—3 дня до высыпаний и продолжаться еще 1—1,5 нед. Всегда поражается слизистая оболочка полости рта и красная кайма губ — обширные пузыри с последующим формированием болезненных эрозий, покрытых, особенно на губах, массивными геморрагическими корками. В 9 случаях из 10 поражаются глаза: тяжелый катаральный или гнойный конъюнктивит, с изъязвлениями и рубцовыми изменениями роговицы, увеит, возможен паноптальмит. У 50—60% больных поражаются половые органы, в процесс может вовлекаться и мочевого пузырь.

Сыпь на коже напоминает клинику многоформной экссудативной эритемы: мишеневидные двухконтурные пятнисто-папулезные элементы («птичий глаз»), геморрагические пятна, мелкие пузыри, пустулы. Идет отслойка эпидермиса, симптом Никольского положительный. Заболевание прогрессирует в течение 2—3 сут. При тяжелом течении с лихорадкой, длящейся до 2—3 нед, болезнь может осложниться микоплазменной пневмонией, плевритом, гломеруло-нефритом, миокардитом, средним отитом, диареей, гепатитом, что в 5—10% случаев приводит к летальному исходу. Средняя длительность синдрома Стивенса—Джонсона — 5—6 нед.

Диагноз базируется на анамнезе (в 80% случаев речь идет о токсико-аллергическом варианте в ответ на прием медикаментов); данных клинической картины (острое начало, формирование полной клинической картины в течение недели, 100% поражение слизистой оболочки полости рта, типичные кольцевидные и мишеневидные пятнисто-папулезные элементы сыпи на коже, отслойка эпидермиса на площади менее 10% поверхности тела); лабораторных данных (анемия, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, лимфо- и эозино-

пения, повышение СОЭ в общем анализе крови). Больному показаны консультации дерматовенеролога, стоматолога, окулиста, аллерголога. Дифференцируют заболевание с синдромом Лайелла, Бехчета, вульгарной пузырчаткой, с доброкачественным пемфигоидом слизистых оболочек.

Лечение пациентов с тяжелым течением синдрома Стивенса—Джонсона, с буллезными высыпаниями и выраженной отслойкой эпидермиса должно проводиться в стационаре дерматологического или аллергологического профиля. Лечение пациентов с пятнистой и папулезной формой синдрома может проводиться амбулаторно по месту жительства под контролем врача-дерматовенеролога.

Общие принципы лечения:

— отмена всех применявшихся ранее лекарственных препаратов;

— при признаках герпесвирусной инфекции: ацикловир по 0,2 г 5 раз/день в течение 10 дней, в течение первых 5 сут назначается также преднизолон по 30 мг/день;

— при классическом течении заболевания: преднизолон 100 мг/сут в течение первых 3 дней, затем еще 3 дня по 25 мг 2 раза/сут, при необходимости продолжить;

— местно: дезинфицирующие и подсушивающие средства. При поражении слизистой оболочки полости рта показаны полоскания 2% раствором борной кислоты, 2—3% раствором танина, отваром ромашки, разведенной настойкой прополиса, календулы; смазывание пораженной слизистой оболочки и красной каймы губ маслом облепихи, шиповника, масляным раствором витамина А, дентальной адгезивной пастой «Солкосерил»;

— щадящая диета при поражении слизистой оболочки полости рта.

Экзема. Это хроническое, рецидивирующее, воспалительное заболевание кожи, проявляющееся истинным и эволюционным полиморфизмом высыпаний. Заболевание встречается в любом возрасте, но чаще у лиц трудоспособного возраста (20—65 лет), является частой причиной временной нетрудоспособности. В настоящее время экзему рассматривают как полиэтиологическое заболевание со сложным патогенезом, как следствие комплексного взаимодействия генетической предрасположенности, нейроаллергических, эндокринных, обменных и экзогенных факторов. При экземе развивается аллергическое воспаление кожи по смешанному типу, сочетающее гиперчувствительность замедленного, немедленного типов, а также цитотоксический и иммунокомплексный механизмы [3].

Ввиду отсутствия единой общепризнанной классификации экземы автор статьи отдает предпочтение клинической классификации М. М. Желтакова (1964), согласно которой различают истинную (включая прurigинозную, дисгидротическую, тилотическую, интертригинозную), микробную (куда относят также паратравматическую, нуммулярную, варикозную и микотическую), себорейную, профессиональную и детскую экземы. Поскольку в основу МКБ-10 положены

патоморфологические изменения, в ней термины «экзема» и «дерматит» используются как взаимозаменяемые. В результате это деление не упорядочило классификацию экземы, а лишь внесло отчетную сумятицу — теперь приходится заполнять практически 15 рубрик, отражающих ту или иную клиническую разновидность экземы.

Клинические проявления. В течении экземы различают острую, подострую и хроническую стадии. Острая экзема чаще начинается внезапно. Вначале появляется яркая эритема и отечность (эритематозная стадия), на этом фоне высыпают мелкие узелки (папулезная стадия), быстро трансформирующиеся в микропузырьки (везикулезная стадия), хотя возможно и образование пустул. Полостные элементы вскрываются и превращаются в мокнущие точечные эрозии («серозные колодцы»), сецернирующие прозрачный экссудат. В дальнейшем отделяемое эрозий сохнет в серозные или гнойные корочки (корочковая стадия), последние отторгаются и процесс переходит в стадию шелушения с формированием вторичных дисхромий. Таким образом, в одном очаге экземы могут одновременно возникнуть эритема, отек, узелки, пузырьки, пустулы, мокнущие эрозии, корочки и шелушение, поскольку экзематозный процесс в своем развитии может остановиться на любом этапе и подвергнуться регрессу.

Подострая стадия экземы может быть результатом постепенного перехода острой экземы в хроническую или изначально экзема развивается подостро, что проявляется сухим или мокнущим процессом с нарастанием инфильтрации пораженных участков кожи и появлением очагов лихенификации.

При хроническом течении экзематозного процесса происходит воспалительное уплотнение кожи, умеренная гиперемия застойного характера, лихенификация, шелушение, беспокоит кожный зуд. Для хронической экземы характерно циклическое течение на протяжении многих лет. Однако как подострая, так и хроническая экзема при определенных условиях может обостриться и выглядеть как острая со всеми ее морфологическими проявлениями и усилением кожного зуда.

Эта стадийность в течении заболевания в разной степени характерна для всех форм экземы [3, 4], хотя каждая ее разновидность имеет и свои особенности.

При **истинной экземе** процесс может занимать ограниченный участок или распространяться на большие площади вплоть до развития экзематозной эритродермии. Наблюдается чередование пораженных участков кожи с непораженными, группировка мелких очагов вокруг крупных («архипелаг островов»). Высыпания симметричны, полиморфны, четко прослеживается смена стадий экзематозного процесса. На практике это самая «мокнущая» экзема.

Клинические варианты истинной экземы имеют свои особенности. Так, **пруригинозная экзема** чаще встречается у детей, проявляется мелкими папуловезикулами с локализацией на коже лица, на разгибательных поверхностях конечностей, в паховой области, часто рецидивирует, сопровождается упорным

приступообразным зудом, нарушением сна, невротическими реакциями. Постепенно кожа на пораженных участках грубеет, лихенизируется, становится сухой и шершавой. Обострения происходят в холодное время года. При **дисгидротической экземе** преимущественная локализация высыпаний — ладони, подошвы и боковые поверхности пальцев. Основным элементом сыпи — внутриэпидермальный пузырек. Ввиду сильного зуда и расчесов пузырьки нередко инфицируются и превращаются в пустулы, затем, вскрывшись, переходят в эрозии с фестончатым бордюром отслоившегося эпидермиса.

Гиперкератотическая или тилотическая экзема проявляется солидными гиперкератотическими наслоениями, часто с глубокими болезненными трещинами в области ладоней и подошв. Нередко встречается у женщин в климактерический период.

Микробная экзема. При любом клиническом варианте микробной экземы (паратравматическая, микотическая, монетовидная или варикозная) в основе заболевания лежит своеобразная аллергическая реакция, являющаяся следствием моновалентной сенсибилизации к микроорганизмам, патогенным грибам или продуктам их жизнедеятельности в очагах острой или хронической инфекции кожных покровов, ЛОР-органов или других локализаций [3]. Очаги микробной экземы отличаются от таковых при истинной экземе четкими границами, фестончатыми очертаниями. Это зудящие участки островоспалительной эритемы с обилием экссудативных папул, микровезикул, пустул, мокнущих эрозий, массивных корковых наслоений. Преимущественная локализация — конечности. Начинается обычно как асимметричный процесс. Воспалительный процесс при любой форме микробной экземы в дальнейшем становится диссеминированным, высыпания — симметрично расположенными, с постепенным развитием поливалентной сенсибилизации. При устранении очага хронической инфекции активность экзематозного процесса постепенно угасает.

Себорейная экзема развивается в местах с большим количеством сальных желез — на волосистой части головы, коже лица, груди, межлопаточной области, заушных складок, лобка. Характерно появление инфильтрированных очагов воспаления с четкими границами, покрытых желтоватыми жирными чешуйками и корками. Отличительные особенности — это сравнительно редкое мокнутие на ограниченных участках, сухость кожи и интенсивный кожный зуд.

Профессиональная экзема — это истинная экзема с доказанным этиологическим фактором, производственным аллергеном, с которым заболевший контактирует в процессе производственной деятельности. Главным в лечении такой экземы является устранение раздражителя и предотвращение повторных контактов с ним.

Детская экзема развивается у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям. У грудных детей наибольшее значение в происхождении экземы придается пищевым аллергенам. У детей дошкольного и школьного воз-

раста важную роль в развитии экземы играют нарушения функции органов пищеварения, глистные инвазии. Клинические проявления заболевания могут иметь признаки истинной, себорейной или микробной экземы. Детская экзема регистрируется у 30—70% детей, обратившихся к дерматологу [3, 4]. Клинические проявления себорейной детской экземы появляются уже на 2—3-й неделе жизни на коже волосистой части головы, лица, в заушных и шейных складках в виде очагов неяркой гиперемии и инфильтрации с серовато-желтыми корочками. Везикуляция и мокнутие наблюдаются редко. Начальные проявления истинной экземы начинают появляться на 2—3-м месяце жизни и имеют вид красных отечных пятен на щеках, подбородке, с обилием микровезикул, очагов мокнутия, которые затем покрываются желтовато-бурыми корочками. В дальнейшем экзематозный процесс носит диссеминированный характер с поражением шеи, ушных раковин, туловища и конечностей. Выраженный зуд беспокоит большинство больных детей.

Тяжело протекает у детей **герпетиформная экзема Капоши**. Она является следствием заражения ребенка с детской экземой или атопическим дерматитом вирусом простого герпеса. Чаще болеют дети первых 2 лет жизни. Характерно острое начало: внезапно возникшая лихорадка (39—40°C) и быстрое развитие симптомов интоксикации. На коже волосистой части головы, лица, шеи, реже на туловище появляется массивная сыпь мелких пузырьков и пустул, которые вскоре вскрываются, обильное мокнутие сменяется округлыми геморрагическими корками. Кроме кожных поражений у детей выявляют афтозный стоматит, конъюнктивит, кератит, поражение слизистой оболочки гениталий, регионарный лимфаденит. Нередко присоединяется вторичная инфекция с развитием бронхитов, пневмонии и даже сепсиса. Заболевание встречается и у взрослых. Этим пациентам необходима консультация не только дерматовенеролога, но и инфекциониста, педиатра, стоматолога, окулиста.

Диагностика экземы основывается на характерной клинической картине. Больному показаны: общие анализы крови и мочи, определение содержания глюкозы в крови, биохимический анализ крови, при обострении хронической экземы — иммунограмма. Дифференцировать истинную экзему следует с токсидермией, псориазом, атопическим нейродермитом, почесухой; себорейную экзему — с псориазом, себорейным дерматитом, микозом гладкой кожи, лимфомами кожи; микробную экзему — с контактным аллергическим дерматитом, рожистым воспалением, ограниченным нейродермитом, чесоткой, микозом гладкой кожи, дерматозом Дюринга. Все больные с экземой нуждаются в консультации дерматовенеролога, по показаниям — аллерголога.

Лечение экземы. Лечение должно проводиться дифференцированно с учетом клинической формы, стадии болезни, возраста больных, переносимости лекарственных препаратов на фоне гипоаллергенной диеты и санации очагов хронической инфекции. Если

обострение или появление экзематозного процесса спровоцировано преимущественно экзогенными факторами, то необходимо исключить возможность дальнейшего воздействия на кожу этих контактных аллергенов и провести десенсибилизирующую и противовоспалительную терапию. Если преобладают эндогенные генетически предопределенные причинные механизмы экземы, сопровождающиеся патологическими сдвигами в иммунной, эндокринной и нейровегетативной системах, то лечение пациента должно включать десенсибилизирующие, антигистаминные и седативные средства. При тяжелом течении экземы и большой площади поражения целесообразно назначать короткий (3-дневный) курс кортикостероидных гормонов (например, дексон 2 мл внутримышечно 1 раз/день) на фоне ежедневного внутривенного введения 10 мл 30% раствора натрия тиосульфата или 10% раствора глюконата или кальция хлорида, приема кетотифена по 1 мг 2—3 раза/день после еды и одного из антигистаминных препаратов 1-го или 2-го поколения в обычной терапевтической дозировке. Коррекция эндогенной интоксикации предполагает внутривенные инфузии кровезаменителей (микродез, неорондекс, реополиглюкин и др.), использование энтеросорбентов (полифепан, белосорб, активированный уголь), комплексообразующих препаратов (5% раствор унитиола внутримышечно по 5 мл 1—2 раза/день). При микробной экземе и при импетигнизации очагов истинной экземы назначают антибактериальные (например, гентамицин по 80 мг внутримышечно 2 раза/сут в течение 7—8 дней) или противогрибковые препараты с учетом чувствительности выделенной флоры. Обязательна санация первичного очага хронической экземы. При выраженном отеком синдроме и мокнущи показаны диуретики (фуросемид, гипотиазид). Выбор методик местного лечения определяется стадией и клинической формой экземы. В острой стадии при обильном мокнущи можно использовать только охлаждающие примочки и аэрозоли с кортикостероидными гормонами. Растворы, применяемые для примочек, должны обладать вяжущими, антибактериальными и противовоспалительными свойствами (2% раствор танина, борной кислоты или резорцина и др.). На лице нельзя использовать примочки с 0,25% раствором серебра азотнокислого и свинцовую воду (2% раствор свинца уксуснокислого): серебро восстановится и окрасит лицо в черный цвет на несколько недель, а свинцовая вода при попадании в глаза вызовет ожог роговицы, что приведет к резкому падению остроты зрения. В подострой и хронической стадиях экземы после прекращения мокнущи назначают кортикостероидные противовоспалительные кремы или мази в чистом виде или в комбинации с антисептиками или антибиотиками. Ле-

чение больных с экземой и другими аллергодерматозами в условиях сельской участковой больницы должно основываться на клинических протоколах диагностики и лечения больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки [5]. Лечение детей с герпетиформной экземой Капоши необходимо проводить в реанимационных отделениях детских больниц или в боксированном отделении инфекционной больницы с использованием современных противогерпетических препаратов, антибиотиков, с проведением дезинтоксикационных мероприятий. Такие дети нуждаются в консультации инфекциониста, педиатра, дерматовенеролога, ЛОР-врача, невропатолога, окулиста.

Таким образом, необходима более тесная координация в деятельности участковых врачей-терапевтов, сельских врачей и специалистов различных профилей, в частности дерматовенерологов, поскольку ранняя диагностика аллергических заболеваний кожи и начало рационального лечения этих больных, своевременное консультирование пациентов у узких специалистов повышают эффективность терапии и сокращают потери от временной нетрудоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние здоровья населения Республики Беларусь за 2000—2009 гг.: Аналитический сборник.— Минск, 2010.
2. Шаршаква Т. М., Подоляко В. А., Лопатина А. Л. // Материалы III Междунар. науч.-практ. конф.— Гомель, 2010.— С. 117—118.
3. Дерматология. Часть 2. Неинфекционная дерматология: Учебное пособие для студентов мед. вузов / Под ред. В. Г. Панкратова.— Минск, 2008.
4. Соколовский Е. В., Аравийская Е. Р., Монахов К. Н. Дерматовенерология: Учебник для студентов / Под ред. Е. В. Соколовского.— М., 2005.
5. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки, утв. Приказом МЗ РБ № 142 от 25.02.2008 г. // Рецепт (спец. выпуск).— Минск, 2008.

Поступила 17.12.10.

PATIENTS WITH ALLERGIC DERMATOSIS AT GENERAL VISITS TO PRIMARY UNIT DOCTORS

V. G. Pankratov

The article discusses the diagnostic aspects and the primary unit doctor's tactics when consulting patients suffering from allergic dermatosis. Special attention is paid to the importance of timely diagnosis and the rational therapy under allergic syndromes threatening the patient's life (Lyell syndrome and Stevens—Johnson syndrome) organization. A closer coordination in the activities of district doctors, country doctors and dermatovenerologists might favor improving the quality of medical assistance to persons with allergic dermatosis.

Key words: allergic dermatosis, dermatitis, toxidermia, Stevens—Johnson syndrome, Lyell syndrome, eczema, diagnosis, treatment.

Адрес для корреспонденции:

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

В. С. УЛАЩИК

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ЭНДОГЕННОГО СЕРОВОДОРОДА

Институт физиологии НАН Беларуси

Рассматривается метаболизм и функции сероводорода как газотрансмиттера. Излагаются сведения о его участии в регуляции различных физиологических функций организма. Освещается роль сероводорода в ряде патологических состояний (болезни нервной системы, артериальная гипертензия, воспаление, диабет и др.).

Ключевые слова: газовые посредники, сероводород, метаболизм, физиологическая роль, болезни нервной системы, артериальная гипертензия, диабет, воспаление.

Наука, как сама жизнь, беспрестанно растет, постоянно обновляется, не дряхлея в своей созидательной стремительности

С. Р. Кахаль

Современные представления о регуляции процессов жизнедеятельности позволяют выделить некоторые простые химические соединения, обладающие полифункциональным физиологическим действием. Среди них особый интерес вызывают вещества газообразной природы, осуществляющие как межклеточную, так и внутриклеточную регуляцию различных физиологических функций [4, 7, 11, 27, 34].

Все газовые посредники, как нейромедиаторы и нейромодуляторы, имеют преимущества перед другими по скорости синтеза и выделения, степени проницаемости через мембраны и широкому спектру мишеней действия. К числу таких соединений наряду с оксидом азота (NO) и монооксидом углерода (CO) относят сероводород (H_2S), ранее позиционировавшийся как высокотоксичное вещество или средство для бальнеотерапии [5, 10, 46]. Синтезируемый в организме газ способен оказывать как активирующее, так и ингибирующее действие на различные процессы, протекающие в органах и тканях млекопитающих и человека. Более того, считается, что он имеет огромный потенциал для использования в области фармакотерапии [28, 34]. Несмотря на активное изучение в последние годы, значение сероводорода в системной регуляции нормальных и нарушенных функций клеток и тканей еще окончательно не выяснено, а известные сведения не стали достоянием широких кругов научной общественности и врачей. В настоящей работе предпринята попытка обобщить известные на сегодняшний день данные и представить более полную картину физиологической и патофизиологической роли данного газового посредника.

Свойства и метаболизм сероводорода

Сероводород представляет собой бесцветный с сильным специфическим запахом газ молекулярной массой 34,08, ранее известный как соединение с выраженными токсическими свойствами. Отношение к нему коренным образом изменилось, когда в 1989 г.

впервые были доказаны синтез и присутствие сероводорода почти во всех тканях человека и животных, а также его активное участие в различных физиологических процессах [11, 15, 49]. Последнее и послужило основанием для отнесения эндогенного H_2S к газомедиаторам [47].

Как химическое соединение, сероводород — сильный восстановитель, чем и объясняется его высокая реакционная способность. Являясь липофильной молекулой, он свободно проникает через мембраны клеток, что играет важную роль в проявлении им как острой токсичности, так и физиологической активности. Предполагается, что в большинстве тканей (при pH 7,4) H_2S существует в ионизированной форме [40].

Сероводород определяется в значительных количествах в мозге, сердечно-сосудистой системе, печени и почках [19, 34].

В организме газ образуется из L-цистеина и гомоцистеина при воздействии трех ферментов. Первый из них — 3-меркаптопируватсульфотрансфераза — синтезирует сероводород в гиппокампе и в сердце; он эффективен как в цитозоле, так и в митохондриях. Два других фермента являются цитозольными пиродоксаль-5-фосфатзависимыми ферментами. Речь идет о цистатионин- β -синтазе и цистатионин- γ -лиаза. В печени, почках, энтероцитах и гладкомышечных клетках сероводород синтезируется цистатионин- γ -лиазой, а в мозге — цистатионин- β -синтазой. L-цистеин считается главным предшественником сероводорода; он поступает с пищей, образуется из L-метионина или в результате распада белков. Еще одним источником эндогенного сероводорода может быть неэнзиматическое восстановление серы во время окисления глюкозы.

Регуляция эндогенного синтеза H_2S осуществляется по нескольким путям [22, 34]. Первый из них, называемый «быстрым регулированием», связан с возбуждением нейронов и опосредуется через систему кальциевых каналов и кальмодулин. В присутствии последнего образование сероводорода возрастает в 3,5 раза. Это дало основание использовать ингибиторы кальмодулина для борьбы с гиперпродукцией H_2S [23]. «Медленный» путь регуляции уровня эндогенного сероводорода контролируется тестостероном [21, 23]. Еще один путь регуляции синтеза H_2S зависит от глюкокортикоидов [22, 23]. Предполагается также участие NO и CO в регуляции образования сероводорода в тканях организма [6, 34].

Уровень сероводорода существенно варьирует в различных тканях. Наиболее высокое содержание его отмечается в мозге, что и послужило первым толчком для отнесения сероводорода к нейротрансмиттерам. Физиологический уровень H_2S в мозге в 3 раза выше, чем в сыворотке крови [34]. Согласно выполненным к настоящему времени исследованиям содержание H_2S в тканях колеблется от 10 до 160 мкмоль, то есть является достаточно высоким. Уровень его в тканях повышается только в ответ на специфическую стимуляцию, и повышение носит локальный и кратковременный характер. Затем концентрация быстро снижается, так как он расщепляется

ферментами, связывается с белками или реагирует с такими активными соединениями, как супероксидный радикал, перекись водорода, пероксинитраты, гипохлориты.

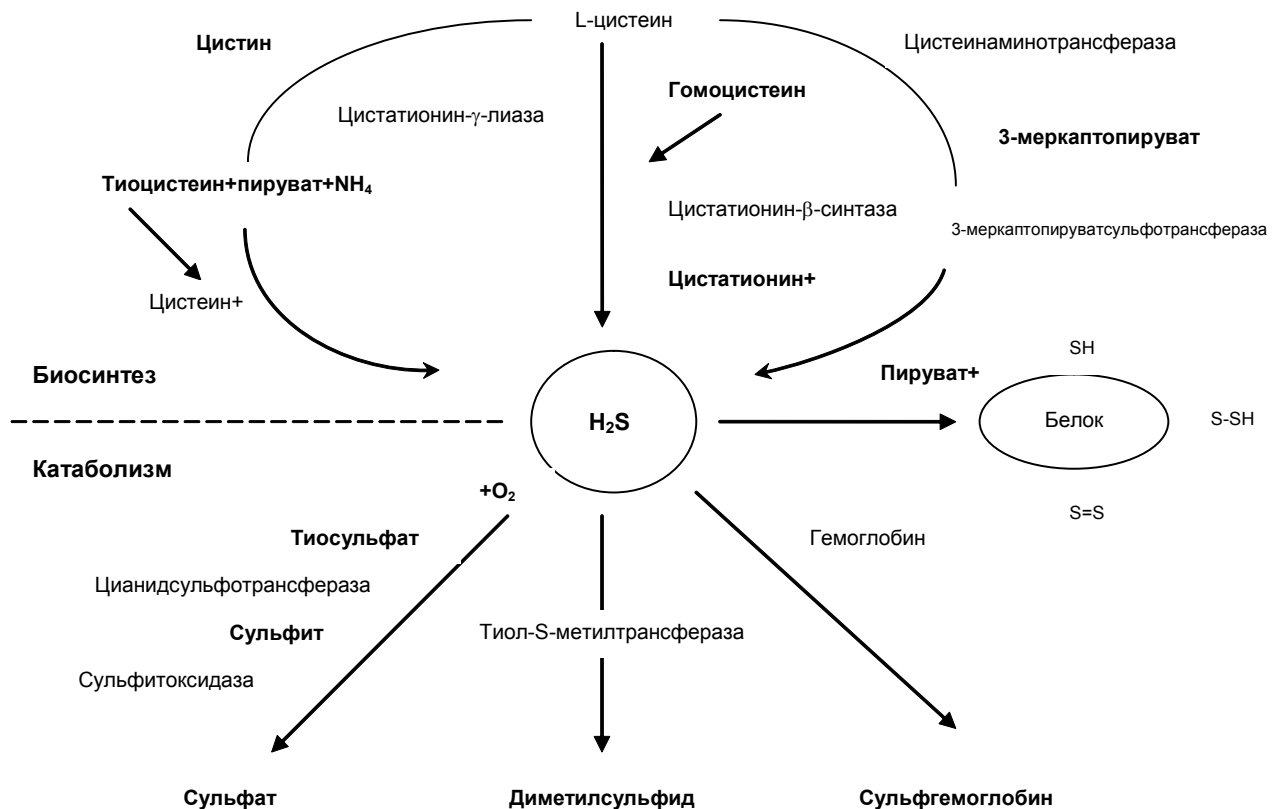
Сероводород не накапливается в тканях, а быстро метаболизируется. Катаболизм H_2S происходит несколькими способами: а) окисление в митохондриях; б) метилирование в цитозоле; в) связывание с гемоглобином и металло- или дисульфидсодержащими молекулами (например, восстановленный глутатион). При этом окисление идет последовательно через образование промежуточных продуктов (тиосульфат, сульфит) до получения главного конечного метаболита, каким является сульфат. Результатом метилирования становится образование диметилсульфоксида, а связывание с железом гема дает сульфгемоглобин. Выделяется H_2S в основном почками как в свободном виде, так и в виде конъюгированного сульфата.

Общая схема метаболизма сероводорода по Г. Ф. Ситдиковой и А. Л. Зефинову [6] приведена на рисунке.

Основу действия H_2S на различные функции и процессы, по-видимому, составляет вызываемая им модификация белков, которая происходит либо за счет восстановления дисульфидных (S=S) связей, либо вследствие присоединения атома серы к тиоловой группе, в результате чего она превращается в гидро-

персульфидный (-SSH) остаток [27, 48]. Модификация белка сопровождается изменениями его пространственной структуры и функциональной активности. Эти изменения могут коснуться различных белков, в том числе белков-каналов, мембранных и внутриклеточных ферментов, обеспечивающих синтез вторичных мессенджеров и отвечающих за пассивный транспорт ионов через мембрану, фосфорилирование и дефосфорилирование разнообразных белков. J. Stamler и соавт. продемонстрировали возможность белковой модификации под влиянием NO в виде нитрозилирования для широкого спектра белков [43]. Нитрозилированию подвергаются дегидрогеназы, гликогенфосфорилазы, креатинкиназа, аденозинтрифосфатазы, β -тубулин, актин и др. Важно подчеркнуть, что нитрозилирование указанных и других белков отменяется у нокаутных мышей [27, 31]. Наряду с нитрозилированием белков под влиянием H_2S происходит их сульфгидратация. Если нитрозилирование часто приводит к подавлению активности ферментов, то сульфгидратация способствует повышению их активности [37]. Тот факт, что большое число белков может подвергаться сульфгидратации и это ведет к изменению их функции, позволяет считать ее важным физиологическим сигналом [27].

Являясь высокореакционной молекулой, H_2S легко вступает в реакцию с активными формами азота и кислорода, препятствуя тем самым их повреждаю-



Пути синтеза и катаболизма сероводорода

щему действию на белки. Наибольшее биологическое значение имеет взаимодействие H_2S с супероксиданионом, гидроперекисью водорода, пероксинитратом и гипохлоритом [35, 52].

Физиологическая роль сероводорода

Наиболее широко изучена физиологическая роль H_2S в отношении нервной и сердечно-сосудистой систем.

В ЦНС сероводород функционирует как нейромодулятор, но может выполнять и протекторную функцию, например при оксидативном стрессе, а также при повышенном содержании в мозге возбуждающих аминокислот [34].

Основным ферментом для эндогенного синтеза сероводорода в мозге, как уже упоминалось, является цистатионин- β -синтаза. Об этом свидетельствует транскрипционная экспрессия фермента в мозге крысы (гиппокамп, кора и ствол мозга, мозжечок), а также уменьшение синтеза сероводорода при ингибировании цистатионин- β -синтазы и эксперименты с нокаутированными по этому ферменту мышами [11]. У млекопитающих больше всего цистатионин- β -синтазы содержится в клетках Пуркинье мозжечка и в гиппокампе, ответственном за обучение и память [23, 48]. Активность цистатионин- β -синтазы в мозге зависит от внутриклеточной концентрации ионов кальция, следовательно поступление последнего при деполяризации сказывается на регуляции нейронального синтеза сероводорода. Изменение синтеза сероводорода вследствие нейронального возбуждения и входа кальция указывает на его нейромедиаторную роль. Это подтверждают данные о том, что H_2S и его донор NaHS вызывают усиление спонтанного и вызванного высвобождения ацетилхолина из двигательных нервных окончаний, приводят к уменьшению KCl-вызванного освобождения кортикотропного гормона в гипоталамусе [7, 47].

При исследовании срезов гиппокампа крысы обнаружено, что NaHS, образующий H_2S в физиологически активных концентрациях (до 130 мкмоль), облегчает индукцию долговременной потенциации путем увеличения NMDA-вызванного входящего тока вследствие усиления чувствительности N-метил-D-аспарат-рецепторов к глутамату. Долговременное возбуждение заключается в длительном усилении ответа постсинаптического нейрона после кратковременной высокочастотной стимуляции пресинаптического нейрона. У мышей, нокаутированных по цистатионин- β -синтазе, нарушалось развитие долговременной потенциации, что предполагает вовлечение эндогенного сероводорода в синаптическую пластичность. Основными мишенями сероводорода в нервной системе, согласно имеющимся сведениям, являются аденилатциклаза и АТФ-зависимые K-каналы [6, 47].

H_2S активирует Ca-каналы, способствуя увеличению уровня внутриклеточного кальция, играющего очень важную роль в межклеточных коммуникациях. Кратковременный рост концентрации ионов кальция вызывает выброс нейромедиатора из окончаний нейрона и активацию внутриклеточных сигнальных кас-

кадов. Но, если кальций накапливается в клетке чрезмерно, становится неизбежным ее апоптоз.

Кроме нейронов, H_2S способен влиять также на глиальные клетки. В частности, за счет действия H_2S усиливается входящий Ca-ток и увеличивается уровень кальция в астроцитах. Это увеличение, подобно волне, распространяется на соседние клетки. Полагают, что Ca-волны обеспечивают взаимодействие между клетками глии и нейронами, вызывая модуляцию нейронной возбудимости [45].

Сероводород усиливает высвобождение медиатора из двигательных нервных окончаний мотонейронов спинного мозга. По данным Е. В. Герасимовой и соавт., этот эффект обусловлен активацией внутриклеточных Ca-каналов риадиноновых рецепторов, расположенных в мембране эндоплазматического ретикула [3].

Согласно исследованиям, выполненным на нервно-мышечных препаратах, сероводород синтезируется в области нервно-мышечного синапса и является эндогенным модулятором синаптической передачи, усиливая высвобождение медиатора из нервных окончаний [2, 3]. Влияние H_2S на освобождение медиатора не связано с гуанилатциклазной системой, тогда как cАМФ-зависимые механизмы вовлечены в реализацию эффекта газа, при этом он не оказывает прямого влияния на активность аденилатциклазы. В гладкомышечных клетках сосудов действие H_2S также не опосредовалось изменением активности гуанилатциклазной системы [38], а блокаторы гуанилатциклазы даже потенцировали вазорелаксирующее влияние газа на аорту крысы, что может быть связано с генерацией активных форм кислорода при взаимодействии его с ингибиторами фермента.

Известно, что H_2S стимулирует капсаицинчувствительные рецепторы, способствуя секреции тахикининов, вещества P и нейрокина А, и вызывает дозозависимое сокращение мышц мочевого пузыря у крыс.

Сероводород, как и другие газообразные посредники, оказывает расслабляющее действие на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, желудочно-кишечного тракта, репродуктивной и дыхательной систем.

В сосудистой системе синтез H_2S осуществляется преимущественно при участии цистатионин- γ -лиазы, отсутствие которого неизменно ведет к повышению артериального давления [27].

М. Б. Баскаков и соавт. на препаратах аорты крысы методом механографии изучали влияние сероводорода на сокращение изолированных дезнотелизированных сегментов сосуда. Установлено, что H_2S в концентрации 1—50 мкмоль повышает механическое напряжение гладкой мышцы, предсокращенной гиперкалиевым раствором. Более высокие концентрации (300—1000 мкмоль) способствуют снижению амплитуды гиперкалиевой контрактуры. Сокращения гладкомышечных клеток, вызванные α_1 -адреномиметиком фенилэфрином, угнетаются при действии H_2S во всем диапазоне концентраций [1].

Сосудомодулирующее действие H_2S объясняют активированием АТФ-зависимых K-каналов. На фоне

применения H_2S через K_{ATP} -каналы ионы калия выходят из клетки, что сопровождается гиперполяризацией мембраны (увеличение мембранного потенциала) гладкомышечных клеток. Вслед за этим ингибируются потенциалзависимые Ca -каналы, снижается внутриклеточная концентрация кальция и стенки сосудов расслабляются [58].

Определенную роль в сосудомодулирующем действии H_2S играет его влияние на хеморецепторы, расположенные в каротидном синусе. Сероводород уменьшает активность K_{Ca} -каналов в каротидном синусе, за счет чего он может влиять на функции возбудимых клеток: электрическую активность, секрецию гормонов и медиаторов, ритмы сна и бодрствования [6].

На сердце H_2S оказывает отрицательное инотропное действие, то есть уменьшает силу сокращения кардиомиоцитов. Это происходит либо за счет блокирования потенциалзависимых Ca -каналов, либо вследствие ингибирования фермента аденилатциклазы, участвующей в синтезе циклического аденозинмонофосфата, который регулирует сократимость кардиомиоцитов [8, 28]. При исследовании влияния натрия гидросульфида на силу сокращения изолированных полосок миокарда желудочка лягушки Г. Ф. Ситдикова и соавт. показали, что экзогенный, а возможно и эндогенно синтезирующийся, H_2S играет важную роль в регуляции функции сердца, и мишенями газа являются АТФ-зависимые, Ca -активируемые и потенциалзависимые K -каналы. По-видимому, активация K -проводимости под действием H_2S приводит к укорочению потенциала действия, снижению входящего Ca -тока, что в свою очередь ведет к уменьшению силы сокращения миокарда [8].

Доказано участие сероводорода в деятельности органов желудочно-кишечного тракта в норме и при патологии, например, в регуляции моторики кишечника и секреторной функции [24—26, 34]. Эндогенный H_2S может регулировать секрецию желчи и микроциркуляцию в печени [27, 34].

Небезынтересно упомянуть, что, хотя бактериальная флора кишечника и поставляет H_2S , он не проникает в кровь, поскольку ферменты кишечного эпителия разрушают сульфиды, что защищает клетки от высоких локальных концентраций H_2S и предотвращает проникновение газа в систему кровообращения [48]. При патологии кишечника, сопровождающейся изменением проницаемости и активности ферментов кишечного эпителия, возможно усиленное проникновение сероводорода в кровь и проявление его токсических свойств.

Кроме того, изменение активности ферментов синтеза и уровня H_2S сказывается на деятельности эндокринной системы, например на секреции инсулина, реакции гипоталамо-гипофизарной системы и других эндокринных желез при стрессе [41].

Из различных исследований следует, что H_2S активно модулирует или пролиферацию клеток, или их апоптоз [34, 44]. Эти процессы зависят от концентрации и наблюдаются при введении как самого H_2S , так и его предшественников. Видимо, при обоих указанных эффектах H_2S , зависящих от содержания газа при

различных состояниях, запускаются разные сигнальные каскады. Стимуляция апоптоза основана на включении сероводородом митогенактивируемых протеинкиназ, которые регулируют экспрессию генов, деление и дифференцировку клеток. Как проапоптотическое, так и антиапоптотическое действие H_2S может представлять интерес для фармакотерапии некоторых заболеваний.

Хотелось особо подчеркнуть, что многие физиологические эффекты H_2S обусловлены его взаимодействием с другими газообразными посредниками (NO , CO), осуществляемым как на уровне регуляции ферментов синтеза, так и мишеней их действия [6, 27, 28, 34]. Поэтому некоторые авторы предлагают рассматривать газомедиаторы не по отдельности, а как триумвират молекул, регулирующих клеточные процессы в норме и при патологии. В этой связи можно предположить, что в самое ближайшее время к этим трем газообразным посредникам будут добавлены и другие газы, уже давно интересующие физиологов и медиков (NH_3 , SO_2 , N_2O и др.).

Сероводород и патология

Сероводород играет в организме не только физиологическую роль, но и принимает участие в патогенезе некоторых заболеваний и модуляции многих патологических реакций, прежде всего при болезнях нервной системы.

При болезни Альцгеймера содержание H_2S в мозге снижено на 55%, что вызвано падением концентрации S -аденозилметионина, активирующего фермент синтеза газообразного трансммиттера — цистатионин- β -синтазу. Можно отметить несколько механизмов участия сероводорода в патогенезе данного нейродегенеративного заболевания. Во-первых, из-за снижения уровня H_2S не обеспечивается нейтрализация недоокисленных продуктов метаболизма, оказывающих повреждающее действие на нейроны [51, 52]. Во-вторых, в патогенезе болезни Альцгеймера большое значение имеет нарушение церебральной микроциркуляции, возникновение которого может быть связано с влиянием H_2S на сосудистую релаксацию [21]. Наконец, H_2S может быть причастен к патогенезу заболевания в связи с его ролью в качестве посредника долгосрочной потенциации в гиппокампе [28].

Высказывается предположение об определенной роли H_2S в развитии эпилепсии [28]. Оно базируется на установлении противозипилептической активности у S -аденозил-L-метионина, участвующего в регуляции синтеза H_2S , а также у доноров H_2S и препаратов, содержащих в своем составе серу.

Увеличение уровня H_2S было обнаружено в ЦНС при синдроме Дауна (трисомия хромосомы 21). Повышение H_2S в данном случае является причиной повреждения нейронов вследствие ингибирования цитохром с-оксидазы или перевозбуждения NMDA-рецепторов [32, 45].

Сероводород оказывает отрицательное влияние на течение ишемии в области средней мозговой артерии. Применение ингибиторов синтеза H_2S до создания модели ишемии уменьшало размеры инфаркта

мозга. Можно отметить, что использование ингибиторов цистатионин- β -синтазы, являющейся основным ферментом синтеза H_2S в мозге, более эффективно, чем ингибиторов цистатионин- γ -лиазы [39]. Дефицит цистатионин- β -синтазы сопровождается развитием умственной отсталости, экстрапирамидными нарушениями и психическими расстройствами [12, 36].

Снижение активности цистатионин- β -синтазы наблюдается при гомоцистеинурии — наследственной болезни, обусловленной мутациями в гене фермента. У больных в плазме и моче увеличено содержание гомоцистеина и метионина, а содержание цистатионина и цистеина — ниже нормы. Болезнь проявляется умственной отсталостью, повреждениями хрусталика, мышечными и сосудистыми расстройствами [6].

Некоторыми авторами высказывается предположение, что H_2S играет определенную роль в восприятии и передаче болевой информации [6, 43, 45]. Введение сероводорода или его предшественника L-цистеина в периферические ткани сопровождается не только двигательной реакцией животного, но и аллодинией и гипералгезией. В основе этого эффекта, по видимому, лежит активация кальциевых и других каналов как в периферических чувствительных нервных окончаниях, воспринимающих болевой стимул, так и в чувствительных нейронах задних корешков спинного мозга, передающих болевую информацию в головной мозг [42]. Следовательно, блокада эндогенного образования сероводорода может быть использована при лечении некоторых болевых синдромов.

Весьма своеобразно участие сероводорода в патогенезе и течении воспаления. Как локальное, так и системное воспаление сопровождается увеличением содержания H_2S в крови [28, 29]. Ингибиторы цистатионин- γ -лиазы уменьшают воспалительные реакции и повреждение органов при сепсисе, а NaHS, наоборот, усугубляет течение септического процесса и повреждение легких, печени и почек [34, 57]. Аналогичные результаты получены у ЛПС-инъектированных крыс и мышей [18, 33]. Кроме сероводорода провоспалительным действием обладают и продукты его катаболизма — сульфиты. Известно, что они стимулируют продукцию активных форм кислорода в нейтрофилах, адгезию клеток к эндотелию, образуют токсичные радикалы, связываясь с пероксинитритами. У пациентов с воспалительными процессами в различных органах обнаружены высокие концентрации сульфитов в крови [34]. Однако следует отметить, что в опытах *in vitro* сероводород и его доноры проявляли прямо противоположное действие, то есть противовоспалительное. В этой связи высказывается мнение, что роль сероводорода в воспалении определяется его концентрацией: если она низка, обеспечена неспецифическая защита, сверхпродукция приводит к воспалению и повреждению тканей [34, 44]. Для подтверждения или опровержения данного суждения необходимы дальнейшие исследования.

Заметна роль сероводорода в патологии сердечно-сосудистой системы. Естественно предположить, что если H_2S вызывает расширение сосудов, то его

недостаток способствует развитию артериальной гипертонии. Некоторые экспериментальные данные подтверждают это. Во-первых, у спонтанно гипертензивных крыс (SHR) отмечается значительное снижение уровня H_2S в крови и активности цистатионин- γ -лиазы в аорте [53]. Во-вторых, при длительном применении NaHS понижает давление у гипертензивных, но не у нормотензивных крыс. В-третьих, у мышей с выключенным геном фермента к 12 нед жизни развивается стойкая гипертензия [54, 55]. При введении этим животным H_2S артериальное давление снижается, уменьшаются сосудистые изменения и восстанавливается активность фермента. Заслуживает внимания проведение аналогичных исследований у людей с артериальной гипертонией. Отметим, что купание в сульфидной воде вызывало достоверное снижение артериального давления у крыс со спонтанно возникшей гипертонией и почти не влияло на него у животных с нокаутированным геном фермента (цистатионин- γ -лиазы).

У крыс при экспериментальной легочной гипертонии, индуцированной гипобарической гипоксией, отмечено снижение H_2S в крови. Применение NaHS сопровождалось снижением давления в легочной артерии, предотвращением гипертрофии правого желудочка и ослаблением ремоделирования легочной артерии [17].

Уместно констатировать, что низкие дозы H_2S могут вызывать сужение сосудов и проявлять гипертензивный эффект вследствие связывания NO эндотелия [13, 34].

Ряд исследований свидетельствует о кардиопротекторном действии H_2S при инфаркте миокарда и гипоксии [56]. При экспериментально вызванном инфаркте миокарда у крыс под влиянием H_2S уменьшаются размеры области некроза и смертность животных. Это подтверждается и тем, что ишемия приводит к значительному снижению уровня H_2S в культуре кардиомиоцитов [16]. Предполагается, что кардиопротекторный эффект H_2S основан на активации АТФ-зависимых калиевых каналов и усилении миграции эндотелиальных клеток, ведущим к образованию новых кровеносных сосудов, а также связывании активных форм кислорода.

Роль сероводорода в атерогенезе остается неясной, хотя и имеются данные о возможности его прямого влияния на сосудистую стенку. Известно, например, что H_2S подавляет у крыс эндотелин-индуцированную пролиферацию гладкомышечных клеток аорты, стимулирует апоптоз гладкомышечных клеток аорты человека, а следовательно, может уменьшать рост атеросклеротических бляшек [20, 55]. Кроме того, H_2S может подавлять сосудистые воспалительные реакции, играющие важную роль в патогенезе атеросклероза.

Весьма вероятно участие H_2S в развитии диабета. У крыс с экспериментально вызванным диабетом содержание L-цистеина, из которого синтезируется сероводород, а также активность цистатионин- β -синтазы и цистатионин- γ -лиазы повышены, поэтому H_2S у них продуцируется в повышенных количествах.

Если у таких животных подавить синтез H_2S , то увеличивается содержание инсулина и снижается концентрация сахара в крови. Предполагается, что H_2S , активируя АТФ-зависимые К-каналы, регулирующие выделение гормона β -клетками, вызывает снижение секреции инсулина, следовательно, повышение концентрации газомедиатора может способствовать развитию диабета [34, 44, 48]. R. Jacobs и соавт. подтвердили, что и у людей с диабетом наблюдается повышение содержания L-цистеина в плазме крови и активности ферментов синтеза сероводорода в различных тканях [30].

Имеются также отдельные сведения об определенной роли H_2S и его метаболитов в патогенезе таких заболеваний, как болезнь Паркинсона, травматическая болезнь, облитерирующие заболевания периферических сосудов и др. [34]. Проапоптотическое влияние H_2S указывает на его потенциальное противоопухолевое действие. Вместе с тем есть свидетельства его мутагенной активности, что указывает на необходимость дальнейших исследований в данном направлении [14, 28, 50]. Подробнее информация на эту тему изложена в ряде имеющихся обзоров [9, 15, 27, 28, 34, 42].

Изменение уровня эндогенного сероводорода при многих заболеваниях, а также защитное действие эндогенного и экзогенного H_2S позволяют вынести на повестку дня вопрос о целесообразности терапевтического использования фармакологической модуляции метаболизма сероводорода.

Теоретически уровень H_2S можно изменять несколькими способами: а) введение собственно H_2S или его доноров; б) использование ингибиторов ферментов, синтезирующих сероводород в организме; в) генерация новых H_2S -рилизинг-соединений и др. Реализация указанных возможностей в фармакологии только начинается, однако некоторые успехи в разработке этого направления (применение мезалмина, S-дифлофенака и др.) обнадеживают и должны стимулировать дальнейшие исследования. Думается, что эффективное применение сульфидной бальнеотерапии при многих заболеваниях также подтверждает перспективность использования H_2S и модуляторов его метаболизма в фармакотерапии ряда заболеваний.

Таким образом, эндогенный сероводород как газобразный посредник оказывает влияние на регуляцию функций нервной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и других систем организма. Имеющиеся исследования указывают на высокую скорость синтеза и химическую активность сероводорода, а также определяют широкий спектр влияния на клетки, органы и ткани, однако мало проявляют механизм его действия. Раскрытие путей действия сероводорода, молекулярных основ синтеза, инактивации и рецепции позволит начать целенаправленную разработку фармакологических средств для терапевтического использования их при заболеваниях, в развитии которых доказана его патогенетическая роль. Хотелось бы, чтобы настоящая статья привлекла исследователей к этой актуальной теме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баскаков М. Б., Гусакова С. В., Желудева А. С. и др. // *Бюл. сибирской медицины*.— 2010.— № 6.— С. 12—17.
2. Герасимова Е. В., Вологин С. Г., Мухачева Ю. А., Ситдикова Г. Ф. // *Учен. записки Казанского ун-та. Серия естеств. наук*.— 2010.— Т. 152, кн. 2.— С. 41—50.
3. Герасимова Е. В., Ситдикова Г. Ф., Зефиоров А. Л. // *Нейрохимия*.— 2008.— Т. 25, №1—2.— С. 138—145.
4. Зефиоров А. Л. // *Вестн. РАМН*.— 2005.— № 1.— С. 49—52.
5. Олефиренко В. Т. *Водотеплолечение*.— М., 1986.
6. Ситдикова Г. Ф., Зефиоров А. Л. // *Природа*.— 2010.— № 9.— С. 29—37.
7. Ситдикова Г. Ф., Зефиоров А. Л. // *Рос. физиол. журн.*— 2006.— Т. 92, № 7.— С. 872—882.
8. Ситдикова Г. Ф., Хаертдинов Н. Н., Зефиоров А. Л. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*.— 2011.— Т. 151, № 2.— С. 124—127.
9. Улащик В. С. // *Новости медико-биологических наук*.— 2011.— Т. 3, № 2.— С. 200—206.
10. Улащик В. С., Лукомский И. В. *Общая физиотерапия*.— Минск, 2008.
11. Abe K., Kimura H. // *J. Neurosci.*— 1996.— Vol. 16.— P. 1066—1071.
12. Abott M., Folstein S., Abbey H., Pyeritz R. // *Am. J. Med. Genet.*— 1987.— Vol. 26.— P. 959—969.
13. Ali M., Ping C., Ling L., et al. // *Br. J. Pharmacol.*— 2006.— Vol. 149.— P. 625—634.
14. Attene-Ramos M., Wagner E., Plewa M., Gaskins H. // *Mol. Cancer Res.*— 2006.— Vol. 4.— P. 9—16.
15. Beltowski J. // *Postepy Hig. Med. Dos.*— 2004.— Т. 3.— S. 83—99.
16. Bian J., Yong Q., Pan T. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 2006.— Vol. 316.— P. 670—681.
17. Chunyu Z., Junbao D., Dinfang B., et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2003.— Vol. 302.— P. 810—816.
18. Collin M., Anuar F., Murch O., et al. // *Br. J. Pharmacol.*— 2005.— Vol. 146.— P. 498—505.
19. Doeller J., Isbell T., Benavides G., et al. // *Anal. Biochem.*— 2005.— Vol. 341.— P. 40—51.
20. Du J., Hui Y., Cheung Y., et al. // *Heart Vessels*.— 2004.— Vol. 19.— P. 75—80.
21. Eto K., Asada T., Arima K., et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2002.— Vol. 283.— P. 1485—1493.
22. Eto K., Kimura H. // *J. Neurochem.*— 2002.— Vol. 83.— P. 80—91.
23. Eto K., Ogasawara M., Umemura K., et al. // *J. Neurosci.*— 2002.— Vol. 22.— P. 3386—3394.
24. Fiorucci S., Antonelli E., Mencarelli A., et al. // *Hepatology*.— 2005.— Vol. 42.— P. 539—548.
25. Fiorucci S., Distrutti E., Cirino G., Wallace J. // *Gastroenterology*.— 2006.— Vol. 131.— P. 259—271.
26. Fujii K., Sakuragawa T., Kashiba M., et al. // *Antioxid. Redox. Signal.*— 2005.— Vol. 7.— P. 788—794.
27. Gadalla M., Snyder S. // *J. Neurochem.*— 2010.— Vol. 113, № 1.— P. 14—26.
28. Gupta Y., Dahiya A., Reeta K. // *Ind. J. Experim. Biol.*— 2010.— Vol. 48, № 11.— P. 1069—1077.
29. Hui Y., Tang C., Bin G., Jiang H. // *J. Infect.*— 2003.— Vol. 47.— P. 155—164.
30. Jacobs R., House J., Brosnan M., Brosnan J. // *Diabetes*.— 1998.— Vol. 47.— P. 1967—1970.
31. Jaffrey S., Erdjument-Bromage H., Ferris C., et al. // *Nat. Cell. Biol.*— 2001.— Vol. 3.— P. 193—197.
32. Kamoun P. // *Med. Hypothesis*.— 2001.— Vol. 57.— P. 389—394.
33. Li L., Bhatia M., Zhu Y., et al. // *FASEB J.*— 2005.— Vol. 19.— P. 1196—1198.
34. Lowicka E., Beltowski J. // *Pharmacol. Rep.*— 2007.— Vol. 51, № 1.— P. 4—21.
35. Mitsuhashi H., Yamashita S., Ikeuchi H., et al. // *Shock*.— 2005.— Vol. 24.— P. 529—534.
36. Mudd S., Levy H., Kraus J. // *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*.— New York, 1999.— P. 1152—1164.

37. Mustafa A., Gadalla M., Sen N., et al. // *Sci. Signal.*— 2009.— Vol. 2.— P. 72.
38. Olson K. // *Antioxid. Redox. Signal.*— 2005.— Vol. 7.— P. 804—811.
39. Qu K., Chen C., Halliwell B., et al. // *Stroke.*— 2006.— Vol. 37.— P. 889—896.
40. Shibuya N., Tanaka M., Yoshida M., et al. // *Antioxid. Redox. Signal.*— 2009.— Vol. 11.— P. 703—714.
41. Srdikova G., Weiger T., Hermann A. // *Eur. J. Physiol.*— 2010.— Vol. 459.— P. 389—397.
42. Smith H. // *Pain Physic.*— 2009.— Vol. 12.— P. 901—910.
43. Stamler J., Simon D., Osborne J., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.*— 1992.— Vol. 89.— P. 444—448.
44. Szabo C. // *Nature Rev. Drug Discovery.*— 2007.— Vol. 6.— P. 917—935.
45. Tan B., Wong P., Bian J. // *Neurochem. Int.*— 2010.— Vol. 56.— P. 3—10.
46. *Toxicological Review of Hydrogen Sulfide / Support of Summary Information on the IRIS.*— Washington, 2003.
47. Wang R. // *FASEB J.*— 2002.— Vol. 16.— P. 1792—1798.
48. Wang R. *Signal Transduction and the Gasotransmitters. NO, CO and H₂S in Biology and Medicine.*— Totowa, 2004.
49. Waryncia M., Goodwin L., Benishin C., et al. // *Biochem. Pharmacol.*— 1989.— Vol. 38.— P. 973—981.
50. Wargovich M. // *Carcinogenesis.*— 1987.— Vol. 8.— P. 487—495.
51. Whiteman M., Armstrong J., Chu S., et al. // *J. Neurochem.*— 2004.— Vol. 90.— P. 765—768.
52. Whiteman M., Cheung N., Zhu Y., et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2005.— Vol. 326.— P. 794—807.
53. Yan H., Du J., Tang C. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2004.— Vol. 313.— P. 22—27.
54. Yang G., Wu L., Jiang B., et al. // *Science.*— 2008.— Vol. 322.— P. 587—590.
55. Yang G., Wu L., Wang R. // *FASEB J.*— 2006.— Vol. 20.— P. 553—555.
56. Yong Q., Lee S., Foo C., et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2008.— Vol. 295.— P. 1330—1340.
57. Zhang H., Zhi L., Moore P., Bhatia M. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*— 2006.— Vol. 290.— P. 1193—1201.
58. Zhao W., Wang R. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2002.— Vol. 283.— P. 474—480.

Поступила 22.06.11.

CURRENT UNDERSTANDING OF ENDOGENOUS HYDROGEN SULFIDE BIOLOGICAL ROLE

V. S. Ulashchik

The hydrogen sulfide metabolism and its functioning as a gasotransmitter are being considered. Some data concerning its participation in the body various physiological functions regulation are related. The hydrogen sulfide's role in a number of pathological states (nervous system diseases, arterial hypertension, inflammation, diabetes, etc.) is characterized.

Key words: gas mediators, hydrogen sulfide, metabolism, physiological role, nervous system diseases, arterial hypertension, diabetes, inflammation

Адрес для корреспонденции:

Улащик Владимир Сергеевич.
Институт физиологии НАН Беларуси.
220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; сп. тел. (8-017) 332-16-00.

Медицинская литература России

Меньшиков В. В. **Критерии оценки методик и результатов клинических лабораторных исследований: Справ. пособие.**— М., 2011.

Методы клинических лабораторных исследований / Под ред. В. С. Камышниковой.— М., 2011.

Микробиология и иммунология для стоматологов / Под ред. Р. Дж. Ламонта, М. С. Лантц, Р. А. Берне и др.— М., 2010.

Митрофаненко В. П., Алабин И. В. **Основы патологии: Учебник.**— М., 2011.

Миш К. Е. **Ортопедическое лечение с опорой на дентальные импланты.**— М., 2010.

Молочные железы и гинекологические болезни / Под ред. В. Е. Радзинского.— М., 2010.

Москаленко В. Ф. **Концептуальные подходы к формированию современной профилактической стратегии в здравоохранении: От профилактики медицинской к профилактике социальной: Монография.**— М., 2011.

Назаренко Т. А., Мишиева Н. Г. **Бесплодие и возраст: пути решения проблемы.**— М., 2010.

Неврология: Справочник практикующего врача / Дж. Тиллер., Д. Биркетт, Р. Бернос и др.— М., 2011.

Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии / Г. Н. Крыжановский, И. Г. Акмаев, С. В. Магаева и др.— М., 2010.

Нефрология детского возраста / Под ред. Ю. Г. Мухиной, И. М. Османова, В. В. Длина и др.— М., 2010.

Николаев А. И., Цепов Л. М. **Практическая терапевтическая стоматология: Учеб. пособие.**— М., 2010.

Новосельцев С. В. **Введение в остеопатию: Частная краниальная остеопатия: Практ. руководство для врачей.**— СПб., 2010.

Опии Л. Х., Бернгард Дж. Герш. **Лекарства в практике кардиолога.**— М., 2010.

Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней / Д. А. Аверьянов, С. А. Алпатов, С. И. Букова и др.; под ред. А. Г. Щуко, В. В. Латышева.— М., 2010.

Осипова В. Л. **Дезинфекция: Учеб. пособие.**— М., 2011.

Основы ультразвукового исследования в гинекологии: Практ. пособие для врачей / М. В. Медведев, Н. Г. Михеева, Г. Г. Рудько и др.— М., 2010.

Пайл К., Кеннеди Л. **Диагностика и лечение в ревматологии: Проблемный подход.**— М., 2011.



Т. В. МОХОРТ, Е. А. ХОЛОДОВА, И. К. БИЛОДИД

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (РАЗМЫШЛЕНИЯ ЭНДОКРИНОЛОГА)

Белорусский государственный медицинский университет,
Минский городской эндокринологический диспансер

Отсутствие единого стандарта диагностики гиперандрогении, сонарафического обследования и гормонального тестирования затрудняет диагностику синдрома поликистозных яичников. Трудности вызывает и выбор лекарственных средств. Высокая социальная значимость заболеваний, обуславливающих нарушение фертильности, требует повышения уровня знаний врачей. В статье детально и последовательно излагаются современные критерии диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников, анализируются распространенные в практике эндокринолога ошибки.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, диагностика, лечение.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), описанный И. Штейном и М. Левенталем в 1935 г. как триада, включающая аменорею, ожирение, гирсутизм, до настоящего времени остается наиболее частой (от 2 до 13%) причиной эндокринных репродуктивных нарушений у женщин [22]. СПКЯ в 20—33% случаев является причиной бесплодия, в 25% — аменореи, в 90% — олигоменореи, в 80—90% — гиперандрогении [14]. При этом определены долгосрочные риски, сопровождающие СПКЯ, которые включают развитие:

- инсулинорезистентности, висцерального ожирения и нарушений гомеостаза глюкозы с манифестацией сахарного диабета или изменений толерантности к глюкозе;

- неалкогольной жировой болезни печени;
- апноэ во сне и сонливости в течение дня;

- депрессивных состояний (ассоциированные с индексом массы тела);

- сердечно-сосудистой патологии с повышением риска артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда и недостаточность кровообращения; кроме того, возможно повышение риска рака эндометрия на более чем 25% и рака яичников в 2,5 раза по сравнению с женщинами без СПКЯ [12, 14].

Определить, какова же заболеваемость СПКЯ в Беларуси, к сожалению, невозможно, так как синдром не входит в официальный перечень заболеваний, подлежащих статистическому учету. В то же время можно отметить высокую вариабельность заболеваемости в различных учреждениях, регистрирующих выявленную патологию при обращении пациентов. Очевидно, что в качестве одной из причин могут быть различия в подходах к определению и диагностике этого патологического состояния, характеризующе-

гося гетерогенными проявлениями. Согласно Роттердамским критериям (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2003) СПКЯ включает наличие двух из основных симптомов: поликистоз яичников (ПКЯ), гиперандрогения, олиго- или ановуляция [4]. В качестве дополнительных симптомов указывают избыточный рост волос, облысение волосистой части головы, маточные кровотечения, ожирение, бесплодие [1, 2]. Гетерогенность СПКЯ определяет наличие различных фенотипических форм (табл. 1).

Таблица 1

Фенотипы СПКЯ [1, 2]

Классическая форма	СПКЯ без ПКЯ	ПКЯ без СПКЯ
ПКЯ Гиперандрогения Ановуляция	Гиперандрогения Ановуляция	Изолированный асимптоматический ПКЯ

При этом термин «гиперандрогения» часто подменяется понятием «гирсутизм» или «гипертрихоз». Гиперандрогения включает рост волос на теле и лице по мужскому типу, появление акне (комедоны, папулы, пустулы), выпадение волос на голове (диффузная алопеция или облысение в области лба), барифонию, мускулинное телосложение (увеличение размеров мышц плечевого пояса), гипертрофию клитора. Для развития гиперандрогении характерна избыточная продукция андрогенов яичниками или надпочечниками. Понятие гирсутизма включает только изолированный избыточный рост волос в андрогензависимых зонах, а гипертрихоз — избыточный рост волос на теле в не зависящих от андрогенов локализациях. Чтобы диагностировать гирсутизм, согласно шкале Ферримана—Голвея, следует оценивать по балльной системе рост остистых, терминальных волос (пигментированные, толстые) в области верхней губы, подбородка, груди, крестца, между лопатками, в верхней и нижней половине живота, плеча. Волосы лануго (мелкие, мягкие, пушковые), с которыми ассоциируются жалобы на избыточный рост, не зависят от андрогенов, как и волосы в зоне голеней, бедер, предплечий. Чувствительность волос к андрогенам в норме может быть обусловлена регионарными различиями количества и активности рецепторов андрогенов в волосных фолликулах разной локализации, что детерминируется многочисленными факторами, в том числе генетическими.

Очевидно, что приведенные выше критерии СПКЯ позволяют врачам подходить к верификации диагноза «индивидуально», поэтому следует уточнить Роттердамские критерии.

1. Гиперандрогения (клинические и/или лабораторные признаки) — при исключении неклассической формы аденогенитального синдрома, гиперкортицизма, андрогенпродуцирующей опухоли.

2. Олиго- и/или ановуляция (менее 6 овуляций в год или цикл более 45 дней).

3. Поликистоз яичников, подтвержденный с помощью УЗИ (необходимо наличие по крайней мере одного критерия), — объем яичника 10 см³ и более или 8—12 и более атретичных фолликулов диаметром 2—10 мм по периферии под утолщенной капсулой. Не менее 25% объема яичников должны быть представлены гиперплазированной стромой [2, 3, 6].

Очевидно, что у 80—90% женщин с олиго- или аменореей при дополнительном обследовании будут выявлены другие признаки СПКЯ, в то же время у части пациенток с эуменореей будет определено малое, недостаточное количество овуляций, что позволит диагностировать СПКЯ [5].

Нужно отметить, что в Республике Беларусь не утвержден единый протокол для описания органов малого таза, поэтому зачастую после проведения УЗИ информации для верификации диагноза недостаточно.

Гормональные нарушения, которые принято считать маркерами СПКЯ, включают:

- незначительный рост уровня свободного тестостерона (может быть нормальным);

- отсутствие повышения уровня андростендиона, увеличение содержания дигидроэпиандростерона и дигидроэпиандростерона сульфата у 30% пациенток;

- незначительное снижение уровня секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ);

- отсутствие изменений или незначительное уменьшение уровня эстрадиола и эстрона, незначительное повышение содержания пролактина и др. [15, 16]. В качестве более достоверных нарушений при СПКЯ рассматривают ациклические пульсы лютеотропного гормона (ЛГ), выявляемые при многократном исследовании в течение суток; изменение соотношения ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) — ЛГ/ФСГ более 2,5—3; увеличение индекса свободных андрогенов (free androgen index) — тестостерон общий·100/СССГ более 4,5 [2, 3]. Наиболее значимым в плане диагностики является расчет индекса ЛГ/ФСГ, что, как показывает практика, случается редко, хотя это прерогатива врача.

В то же время широко используются исследования, которые проводят для дифференциальной диагностики (17-гидроксипрогестерон, пролактин, адренокортикотропный гормон, кортизол и др.); назначают в динамике и при наличии и при отсутствии патологических изменений (включая физиологические колебания и вторичные нарушения гормонального баланса). Следует отметить, что при обследовании пациентов с подозрением на СПКЯ проводят «комплексное» гормональное тестирование, зачастую превышающее необходимый объем исследований.

Таким образом, отсутствие единого стандарта верификации гиперандрогении, сонографического обследования и гормонального тестирования негативно сказывается на диагностике СПКЯ.

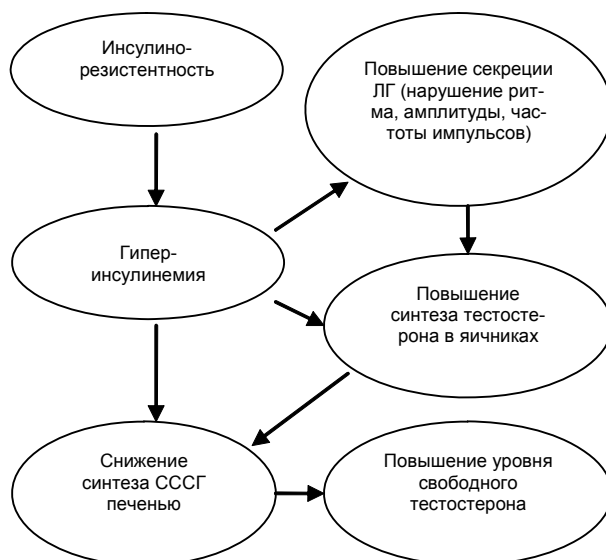
Принципы лечения. В настоящее время терапия СПКЯ базируется на его патогенетических механизмах. Несмотря на факты, свидетельствующие о наличии семейственности (аутосомно-доминантное наследование в 50% случаев) в развитии синдрома, не

выделено единого гена, определяющего генетическую предрасположенность к заболеванию.

До 90-х годов XX века доминировала теория дисфункции центральных регуляторных механизмов и изменения секреции ЛГ вследствие нарушения опиоидного и дофаминергического контроля, изменение секреции гонадолиберина, ЛГ и последующее возрастание уровня тестостерона. Менее значимой является теория нарушения овариально-надпочечникового стероидогенеза вследствие патологии гена, контролирующего функцию цитохрома P450 и смешанное нарушение функции оксидазного комплекса с повышением 17-гидроксилазы, 17β- и 20-лиазы и активацией продукции андрогенов.

После 90-х годов на первый план вышла теория инсулинорезистентности и генетически предопределенной гиперпродукции ЛГ на фоне висцерального ожирения и гиперинсулинемии [1, 7—10]. Доказано, что висцеральная жировая ткань способствует активации конверсии андрогенов в эстрогены (эстрон) и гиперсенсibiliзации гонадотрофов к гонадолиберину с нарушением его ритма, амплитуды и частоты импульсов. Нарушение секреции гонадолиберина инициирует повышение ЛГ с развитием относительного дефицита ФСГ, а также снижение ароматизации андрогенов в эстрогены, стимуляцию роста фолликулов и образования кист и оказывает прямой стимулирующий эффект на образование андрогенов с клиническими проявлениями гиперандрогении и ановуляции (рисунок) [20, 21, 25, 26].

Лечение СПКЯ направлено на ликвидацию проявлений ИР, восстановление менструального цикла, индукцию овуляции и терапию кожных проявлений, характеризующих гиперандрогению. Несмотря на то, что эти цели могут варьировать в зависимости от возраста, фенотипа и индивидуальных характеристик и потребностей женщины, основной задачей лечения является ликвидация бесплодия, то есть восстановление овуляторного менструального цикла. Вместе



Роль инсулинорезистентности в патогенезе СПКЯ

с тем мотивация отдельных пациенток зачастую сводится к устранению гиперандрогении и восстановлению менструальных кровотечений без акцента на овуляцию. Наконец, приступая к терапии СПКЯ, врач должен определять тактику, учитывая необходимость минимизировать риск развития долгосрочных осложнений.

На первом этапе лечения рекомендована коррекция образа жизни с целью снижения массы тела; назначают инсулинсенсибилизаторы — препараты, улучшающие чувствительность к инсулину, влияющие на патогенетические механизмы формирования СПКЯ (метформин (без верификации диагноза сахарного диабета), тиозолидиндионы (ТЗД), ингибитор всасывания жира орлистат, диазоксид, аналоги соматостатина; бариатрическая хирургия). По данным проведенного мета-анализа многочисленных исследований, индекс овуляции повышается при снижении массы тела [17, 21].

Эксперты различных международных организаций рекомендуют при СПКЯ назначать метформин, эффективность которого подтверждена многочисленными наблюдениями [23, 24].

Спорной является рекомендация по применению ТЗД (розиглитазон и пиоглитазон), которые в течение нескольких десятилетий позиционировались как «лучшие» инсулинсенсибилизаторы. В диабетологии в последние годы отношение к препаратам этой группы изменилось, что обусловлено целым рядом нежелательных эффектов, регистрируемых при их использовании: прибавка массы тела, задержка жидкости, повышение риска развития остеопороза и сердечно-сосудистой летальности. В систематическом Кокрановском обзоре не представлены доказательства преимущественного применения ТЗД по сравнению с метформином [11, 23, 24]. Учитывая высокую стоимость ТЗД, очевидны преимущества использования метформина.

Второй этап лечения при отсутствии овуляции на фоне снижения массы тела на 5 кг и более заключается в индукции овуляции.

В качестве препарата первой линии используют кломифен цитрат (с 1962 г.), который является неселективным антиэстрогеном нестероидной структуры, стимулирует рецепторы эстрогенов в гипофизе, увеличивает амплитуды пиков ЛГ и ФСГ, не изменяя их частоты. Согласно данным систематического Кокрановского обзора, кломифен эффективен в 50—80% случаев [2, 3]. Кломифенрезистентность в большинстве случаев развивается в возрасте более 30 лет, у женщин с индексом массы тела более 25 кг/м², с объемом яичников более 10 см³, с ЛГ более 15 мМЕ/л и уровнем эстрадиола менее 150 пмоль/л. Кломифен рекомендуется назначать по 100 мг/сут с 5-го по 9-й день цикла. При отсутствии овуляции лечение можно продолжать в течение 6, максимум 12 циклов, так как длительная стимуляция повышает риск развития овариального рака. В случае неэффективности лечения кломифеном могут и должны быть добавлены гонадотропины (рекомбинантный ФСГ) или агонисты гонадолиберина.

Повысить вероятность овуляции позволит лапароскопическая хирургия (клиновидная резекция яичников; лапароскопическая электрокаутеризация яичников или овариальный дреллинг; демедуляция яичников), применение гонадотропинов и использование методов экстракорпорального оплодотворения [2, 3, 18]. Перечисленные методы являются прерогативой гинекологов и репродуктологов, поэтому не стоит их обсуждать.

С чем же приходится сталкиваться в реальной клинической практике? В большинстве случаев после назначения метформина без оценки овуляции у женщин с низкой мотивацией на беременность применяют комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Какова роль КОК в ведении СПКЯ? Во-первых, за счет эстрогенного компонента КОК изменяют соотношение эстроген/андроген в сторону повышения первого, что косвенно способствует уменьшению андрогенизации и влияния дефицита эстрогенов на долгосрочный прогноз. Во-вторых, за счет антиандрогенного влияния некоторых прогестинов КОК могут оказывать прямой антиандрогенный эффект. В-третьих, они вызывают менструальноподобную реакцию, которую пациентки расценивают как полноценную менструацию. Таким образом, КОК могут оказывать антиандрогенный эффект, выраженность которого варьирует в широком диапазоне в зависимости от дозы эстрогена и вида прогестина. Классическим антиандрогеном является ципротерон ацетат, на фоне приема которого КОК могут быть обоснованно рекомендованы при СПКЯ. Диенгест и дросперинон имеют менее выраженную, но доказанную антиандрогенную активность, поэтому также могут быть использованы. Другие прогестины не оказывают прямого антиандрогенного эффекта, а механизм их лечебного действия определяется воздействием и содержанием эстрогенов в КОК.

Эстрогены блокируют ЛГ и ФСГ и опосредованно снижают уровень тестостерона, уменьшают активность 5 α -редуктазы и конверсию тестостерона в дигидротестостерон, увеличивают продукцию СССГ в печени, блокируют рецепторы тестостерона (неспецифический эффект больших доз более 35—50 мг), повышают активность 17 β -ароматазы (конверсия тестостерона в эстрогены) и печеночных оксидаз (активация метаболизма тестостерона), снижают количество и чувствительность периферических рецепторов андрогенов. Чтобы увеличить уровень эстрогенов, а не для контрацепции, оптимально использование не низкодозовых КОК.

Существенным компонентом терапии СПКЯ является устранение симптомов андрогенизации, что может быть обеспечено за счет снижения выработки андрогенов, уменьшения количества свободного, биологически активного тестостерона; прямой блокады действия андрогенов в органах-мишенях и проведения косметических мероприятий. Учитывая известные эффекты антиандрогенных препаратов (табл. 2), при СПКЯ логично применять ципротерон, КОК, спиронолактон, финастерид, флутамид, а также аналоги

Таблица 2

Эффекты антиандрогенных препаратов

Группа препаратов	Механизм действия
Глюкокортикостероиды (дексаметазон)	Угнетение надпочечникового стероидогенеза
КОК	Повышение СССГ, снижение ЛГ и 5 α -редуктазы, антагонист рецепторов андрогенов
Аналоги гонадолиберина	Снижение ЛГ
Ингибиторы 5 α -редуктазы (финастерид)	Снижение 5 α -редуктазы
Антагонисты рецепторов андрогенов (флутамид)	Энзиматическое ингибирование стероидогенеза
Антиандрогены (ципротерон ацетат)	Повышение СССГ, снижение ЛГ и 5 α -редуктазы, антагонист рецепторов андрогенов
Антагонист альдостерона (спиронолактон)	Снижение 5 α -редуктазы, антагонист рецепторов андрогенов, энзиматическое ингибирование стероидогенеза

гонадолиберина. В реальной клинической практике широко используют КОК и спиронолактон, который обеспечивает умеренный эффект снижения проявлений гирсутизма при длительности лечения не менее 6 мес (в дозе 100—200 мг 2 раза в сутки). При этом возможно нарушение менструального цикла (прорывные кровотечения), что следует учитывать при назначении препарата.

Очевидно, что предпочтение должно быть отдано КОК с прогестинами, обладающими антиандрогенным эффектом, с достаточным количеством эстрогенов (не микродозовым препаратам). При необходимости доза ципротерона ацетата, как наиболее мощного антиандрогена, может быть увеличена за счет монопрепарата в первую половину цикла (дополнение к КОК).

Существуют исследования по использованию финастерида, ингибитора 5 α -редуктазы II типа, который Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) рекомендует для лечения андрогенной алопеции и гирсутизма. Флутамид как антагонист рецепторов андрогенов можно использовать при СПКЯ. Описано снижение проявлений гирсутизма, объема висцерального жира, восстановление регулярности менструального цикла, уровня андростендиона и дигидроэпиандростерона сульфата, уменьшение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, повышение чувствительности к инсулину. Однако препарат не нашел широкого распространения из-за гепатотоксичности.

В последние годы появились публикации о роли плейотропных эффектов статинов в лечении СПКЯ [13, 19]. Статины посредством ингибции воспаления снижают выраженность инсулинорезистентности и дислипидемии, способствуют улучшению профиля андрогенов и соотношения ЛГ/ФСГ.

Таким образом, проблема СПКЯ требует совместных усилий врачей различных специальностей и унификации подходов к диагностике и лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amato M. C., Galluzzo A., Finocchiaro S., et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*.— 2008.— Vol. 69, № 1.— P. 52—60.
2. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 91, № 11.— P. 4237—4245.
3. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., et al. // *Fertil. Steril.*— 2009.— Vol. 91, № 2.— P. 456—488.
4. Azziz R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 91, № 3.— P. 781—785.
5. Balen A., Homburg R., Franks S. // *BMJ*.— 2009.— Vol. 338.— P. a2968.
6. Balen A. H., Laven J. S. E., Tan S. L., Dewailly D. // *Hum. Reprod. Update*.— 2003.— Vol. 9.— P. 505—514.
7. Barbieri R. L., Smith S., Ryan K. J. // *Fertil. Steril.*— 1988.— Vol. 50.— P. 197—212.
8. Chang R. J., Nakamura J. M., Judd H. L., Kaplan S. A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1983.— Vol. 57.— P. 356—359.
9. Dunaif A., Segal K. R., Futterweit W., Dobrjansky A. // *Diabetes*.— 1989.— Vol. 38.— P. 1165—1174.
10. Dunaif A. // *Endocr. Rev.*— 1997.— Vol. 18.— P. 774—800.
11. Elkind-Hirsch K. E. // *Treat. Endocrinol.*— 2006.— Vol. 5, № 3.— P. 171—187.
12. Jones G. L., Hall J. M., Balen A. H., Ledger W. // *Hum. Reprod. Update*.— 2008.— Vol. 14.— P. 15—25.
13. Kodaman P. H., Duleba A. J. // *Drugs*.— 2008.— Vol. 68, № 13.— P. 1771—1785.
14. March W. A., Moore V. M., Willson K. J., et al. // *Hum. Reprod.*— 2010.— Vol. 25, № 2.— P. 544—551.
15. Merino P., Schulin-Zeuthen C., Codner E. // *Rev. Med. Chil.*— 2009.— Vol. 137, № 8.— P. 1071—1080.
16. Michelmore K. F., Balen A. H., Dunger D. B., Vessey M. P. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*.— 1999.— Vol. 51.— P. 779—786.
17. Moran L. J., Pasquali R., Teede H. J., et al. // *Fertil. Steril.*— 2009.— Vol. 92, № 6.— P. 1966—1982.
18. Nardo L. G., Gelbaya T. A. // *Minerva Gynecol.*— 2008.— Vol. 60, № 1.— P. 83—89.
19. Pawelczyk L., Spaczynski R. Z., Duleba A. J. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2009.— Vol. 94, № 12.— P. 4938—4945.
20. Poretsky L. // *Endocr. Rev.*— 1991.— Vol. 12.— P. 3—13.
21. Salley K. E., Wickham E. P., Cheang K. I., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2007.— Vol. 92, № 12.— P. 4546—4556.
22. Stein I., Leventhal M. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1935.— Vol. 29.— P. 181—185.
23. Tang T., Lord J. M., Norman R. J., et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2003.— Vol. 3.— P. CD003053.
24. Tang T., Lord J. M., Norman R. J., et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2010.— Vol. 1.— P. CD003053.
25. Willis D., Franks S. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1995.— Vol. 80.— P. 3788—3790.
26. Wijayaratne C. N., Balen A. H., Barth J., Belchetz P. E. // *Clin. Endocrinol.*— 2002.— Vol. 57.— P. 343—350.

Поступила 31.01.11.

POLYCYSTIC OVARIES SYNDROME DIAGNOSIS AND TREATMENT (ENDOCRINOLOGIST'S SPECULATIONS)

T. V. Mokhort, E. A. Kholodova, I. K. Bilodid

Lack of a unified standard for diagnosing hyperandrogeny, for sonographic examination and hormonal assaying complicates the polycystic ovaries syndrome diagnosis. Difficulties arise in selecting the appropriate drugs. The diseases causing the fertility damages high social significance requires physician's knowledge improvement. The current criteria of polycystic ovaries syndrome diagnosis and treatment are described in detail, the errors occurring frequently in the endocrinologist's practice are analyzed.

Key words: polycystic ovaries syndrome, diagnosis, treatment.

Адрес для корреспонденции:

Мохорт Татьяна Вячеславовна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220096, г. Минск, ул. Уборевича, 73; сп. тел. (8-017) 231-29-67.



Л. П. ТИТОВ, А. Е. ГОНЧАРОВ, Е. М. СКРЯГИНА,
Н. С. ШПАКОВСКАЯ, Н. П. АНТОНОВА,
О. М. ЗАЛУЦКАЯ, Т. С. НОВОХАТЬКО

ИММУНОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ НАНОВАКЦИНОЙ НА ОСНОВЕ АУТОЛОГИЧНЫХ МОНОЦИТАРНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава
Республики Беларусь, РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии

Цель исследования. Разработать метод адъювантной иммунотерапии пациентов с мультирезистентным туберкулезом на основе зрелых аутологичных моноцитарных дендритных клеток, праймированных антигенами микобактерий. Оценить его безопасность, иммунофизиологическую и клиническую эффективность.

Материал и методы. Обследованы 26 пациентов с множественно-лекарственно-устойчивым туберкулезом. Из моноцитов периферической крови 13 пациентов (опытная группа) получали культуры дендритных клеток, которые праймировали лизатом аутоштаммов микобактерий и вводили в 3 этапа под кожу медиальной поверхности предплечья. Исследовали клинико-лабораторные показатели и состояние системы иммунитета до и после терапии. Контрольную группу составили 13 пациентов, получавших химиотерапию в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Результаты. Отмечена удовлетворительная переносимость и безопасность предложенного способа иммунотерапии. Установлено, что сочетание стандартной схемы химиотерапии множественно-лекарственно-устойчивого туберкулеза с применением дендритных клеток способствовало снижению массивности бактериовыделения, положительной рентгенологической динамике. У больных после терапии дендритными клетками установлена тенденция к нормализации индекса CD4/CD8, активация Tх1-иммунного ответа ($P < 0,05$). У $76,92 \pm 11,69\%$ пациентов опытной группы выявлено увеличение пула антигенспецифических Т-лимфоцитов в периферической крови, что указывает на активацию специфического противотуберкулезного иммунного ответа.

Заключение. Разработанный способ и подходы могут быть более широко использованы в лечении пациентов с мультирезистентным туберкулезом легких в противотуберкулезных организациях страны областного и республиканского значения.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез легких, дендритные клетки, микобактерии.

Туберкулез (ТБ) — хроническое инфекционное заболевание человека, вызываемое антропонозом — *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), — стало эндемичным приблизительно 10 тыс. лет назад [1, 2]. В настоящее время ТБ заболевает около трети населения планеты (более 2 млрд человек), ежегодно от него погибает более 3 млн человек [3]. ТБ легких инициируется

ингаляцией одной или нескольких микрочастиц, содержащих от 1 до 10 бактериальных клеток, которые, достигая альвеол, захватываются резидентными макрофагами (МФ). У лиц с высокой естественной противoinфекционной резистентностью микобактерии разрушаются активированными МФ, но часто уклоняются от воздействия факторов иммунной системы, тем самым снижая функциональную полноценность клеток системы мононуклеарных фагоцитов [4—6].

У иммунологически «наивных» лиц возбудитель ТБ экспоненциально растет и размножается в альвеолярных МФ в течение нескольких недель, устанавливая состояние инфекционного процесса. Механизмы внутриклеточной бактерицидности МФ, процессинг антигенов МБТ, образование комплексов «пептид + молекулы II класса HLA» и экспонирование их на мембране дендритных клеток (ДК) обуславливают распознавание и стимуляцию клонов Т-лимфоцитов (CD4+ типа Th1). Последние в ответ продуцируют цитокины, способствующие развитию реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), образуя гранулему и отграничивая очаг инфекции от здоровой легочной ткани [7].

Таким образом, тесное взаимодействие ДК и CD4+ типа Th1 обеспечивает контроль репродукции возбудителя и механизмы противотуберкулезного иммунитета. Однако устанавливаемый при ТБ иммунитет не обладает стерилизующим эффектом, возбудитель не элиминируется и в течение жизни индивидуума сохраняется в латентной форме.

У лиц с повышенной восприимчивостью к инфекции (первичные и вторичные иммунодефициты, потребители наркотиков и алкоголя) взаимодействия между антигенпрезентирующими клетками (АПК) и специфическими клонами Т-клеток нарушены. В результате клоны Т-лимфоцитов не в состоянии обнаружить антигены МБТ и развить Т-клеточный иммунный ответ достаточной для контроля инфекции силы. Более того, микроб, размножаясь в цитоплазме, вызывает продукцию воспалительных цитокинов, гибель фагоцитов и окружающих альвеолоцитов, миграцию содержащих бактерии фагоцитов в лимфоидную систему и, соответственно, диссеминацию возбудителя [7].

Дендритные клетки — группа иммуноцитов с уникальной функцией в иммунной системе. Их рассматривают в качестве профессиональных АПК, инициирующих и регулирующих развитие разных типов иммунного ответа, включая протективный иммунитет, иммуносупрессию и толерантность [8]. Предшественники ДК образуются в костном мозге и являются весьма пластичными. Под воздействием цитокинов и ростовых факторов направленно дифференцируются и мигрируют в разные ткани. Согласно данным литературы, в крови они обнаруживаются в виде прекурсоров 3 различных типов ДК: а) моноцитов крови (CD14+, CD11c+, CD1-); б) миелоидных ДК (CD14-, CD11c+, CD1c+ или CD14-, CD11c+, CD141+); в) лимфоидных ДК (CD14-, CD11c-, CD123+, CD303+) [8]. Незрелые

ДК тканей способны к фагоцитозу антигенов, но у них снижена функция антигенпрезентации. Зрелые ДК тканей (кожа, тимус, селезенка, лимфатические узлы, печень, кровь) экспрессируют молекулы CCR7, Human Leukocyte Antigen (HLA) II класса, CD80, CD86 и CD40, отвечают на воздействие хемокинов, эффективны в процессах презентации антигенов «наивным» CD4+ Т-клеткам и костимуляции [9].

Установлено, что моноциты больных ТБ легких характеризуются нарушением дифференцировки в моноцитарные ДК (мДК), а также существенно более слабым ответом на стимуляцию стандартным индуктором созревания α -ФНО по сравнению с ДК доноров. Дефект ДК может рассматриваться в качестве возможной причины повышенной чувствительности и неблагоприятного течения ТБ. В настоящее время инфицирование человека МБТ со множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам (МЛУ ТБ) представляет существенную проблему, поскольку на фоне нарушений в иммунном статусе пациентов она не действенна и может сопровождаться рядом побочных эффектов, что требует поиска новых методов терапии.

Цель настоящего исследования — разработать метод адъювантной иммунотерапии пациентов с МЛУ ТБ на основе зрелых аутологичных мДК, праймированных антигенами МБТ, оценить его безопасность, иммунофизиологическую и клиническую эффективность.

Материал и методы

Диагноз МЛУ ТБ основывался на результатах клинического обследования и теста лекарственной чувствительности выделенного от пациента штамма МБТ, данных инструментальных лабораторных исследований. До получения результатов определения лекарственной чувствительности МБТ лечение пациентов проводили с использованием стандартной схемы. В дальнейшем назначали индивидуальную терапию с учетом результатов определения чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам. У каждого пациента брали письменное информированное согласие на участие в клинических испытаниях.

Контрольную группу составили 13 пациентов (11 мужчин и 2 женщины в возрасте 30—60 лет) с МЛУ ТБ, получавших лечение по схеме ВОЗ. Впервые выявленный МЛУ ТБ легких обнаружен у 4 (30,8%) человек, рецидив заболевания — у 5 (38,5%), хроническое течение ТБ — у 4 (30,8%) пациентов. Инfiltrативный ТБ отмечен у 11 (84,6%) больных, ФКТ — у 2 (15,4%). Контрольные показатели иммунного статуса у здоровых людей получены с использованием образцов венозной крови от 16 добровольцев — 10 мужчин и 6 женщин в возрасте 23—39 лет.

Группа пациентов для иммунотерапии включала 13 человек: 12 мужчин и 1 женщину, возраст — 23—52 года. Среди них впервые выявленный МЛУ ТБ легких отмечен у 3 человек, рецидив заболевания — у 6, диагноз «Неудача в лечении» — у 1 и хроническое течение ТБ — у 3 пациентов. В структуре клинических форм преобладал инfiltrативный ТБ легких в фазе

распада и обсеменения — у 11 человек, у 2 больных диагностирован ФКТ. Кислотоустойчивые МБТ были обнаружены методом бактериоскопии у 7 (53,8%) пациентов. У 6 (46,2%) человек МБТ выявлены только культуральными методами. Следует отметить, что из 13 обследованных к моменту начала иммунотерапии 3 (23,1%) больных были абацилированы.

Иммунотерапию пациентам с ТБ проводили с ноября 2009 г. по сентябрь 2010 г. на основании решения Комиссии по способам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации Минздрава Республики Беларусь (протокол от 17.09.2009, письмо № 09-15/836-547 от 22.09.2009) на базе РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии. Протокол иммунотерапии пациентов с ТБ одобрен Комитетом по этике РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии (протокол заседания № 2 от 28.09.2009).

Бактериологические методы. Бактериологическое исследование диагностического материала от больных (мокрота) проводили на плотных питательных средах Левенштейна—Йенсена и Финна-II. Микроскопическое исследование выделенных культур МБТ по Цилю—Нильсену осуществляли в соответствии с «Инструкцией по выявлению туберкулеза бактериоскопическим методом» (Приложение 3 к приказу Минздрава Республики Беларусь № 106 от 04.07.2002). Чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам определяли с использованием унифицированного метода абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна—Йенсена, регламентированного инструкцией по применению «Организация определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза» от 30.12.2002.

Контроль культуры ДК на бактериальные и микотические загрязнения осуществляли путем двукратного посева суспензии незрелых ДК на среду Сабуро и тиогликолевую среду.

Для получения лизата культуры «аутологичных» штаммов МБТ тщательно отмывали в фосфатном буферном растворе от остатков питательной среды, суспендировали в фосфатном буферном растворе и подвергали многократным циклам замораживания—оттаивания в жидком азоте до просветления взвеси клеток. Осаждали содержимое пробирки и фильтровали супернатант через фильтры 0,2 мкм [10]. Осуществляли контроль стерильности лизата и определяли концентрацию белка. Количество лизата, необходимое для праймирования ДК, подбирали ранее в серии экспериментов *in vitro*.

Иммунологические методы. Исследовали следующие показатели:

- 1) общее число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу;
- 2) иммунофенотип лимфоцитов в периферической крови (CD3, CD19, CD4, CD8, CD25, CD69, HLA-DR, CD28, CD16, CD56, T-cell Receptor (TCR)- $\alpha\beta$, TCR- $\gamma\delta$, CD95);
- 3) внутриклеточные цитокины лимфоцитов в периферической крови: α -ФНО, γ -ИНФ, ИЛ-4 и ИЛ-17 после 6-часовой стимуляции форбол-12-миристан-13-ацетатом (ФМА) и иономицином;

4) внутриклеточный γ -ИНФ мононуклеаров в периферической крови (МПК) после 6-часовой стимуляции лизатом аутологичных МБТ и пролиферативный ответ МПК после 72-часовой инкубации с лизатом аутологичных МБТ.

Иммунофенотип лимфоцитов и ДК исследовали с использованием моноклональных антител производства «Becton-Dickinson», «Sigma-Aldrich», «Invitrogen Corporation» и «Beckman Coulter» (США). Динамику пула антигенспецифических лимфоцитов в процессе иммунотерапии оценивали следующим образом: цельную кровь пациентов инкубировали с лизатом аутологичных МБТ в концентрации 10 мкг/мл и монензином на протяжении 6 ч. Относительное число ИНФ- γ^+ -лимфоцитов определяли с использованием моноклональных антител на цитофлюориметре. Для оценки пролиферации лимфоцитов в ответ на антигены микобактерий цельную кровь пациентов инкубировали с лизатом аутологичных МБТ в концентрации 10 мкг/мл на протяжении 30 ч, после чего добавляли бромодезоксиридин (БРДУ), монензин и культивировали 6 ч. Исследуемые клетки фиксировали в растворе параформальдегида, затем пермеабилizировали в растворе сапонины или Triton X-100. Для выявления БРДУ клетки дополнительно инкубировали с раствором ДНК-азы, после чего инкубировали с моноклональными антителами и проводили учет результатов на проточном цитофлюориметре «FACSCalibur» («Becton Dickinson», США) при помощи программного обеспечения «CellQuest», версия 3.6, и «Weasel», версия 2.7.4 («WENI», Австралия) [11].

Подготовка культур ДК, предназначенных для иммунотерапии. Разработанная схема подготовки культур аутологичных мДК, предназначенных для терапии больных с МЛУ ТБ, представлена на рис. 1.

Культуры мДК готовили из моноцитов периферической крови каждого пациента индивидуально. МПК выделяли из 40—50 мл венозной крови пациента на градиенте фиколл-пака с плотностью 1077 г/л («Amersham», США) [12]. Моноциты выделяли из фракции МПК методом адгезии и культивировали в бессывороточной питательной среде AIM-V («Invitrogen», США), содержащей рекомбинантные человеческие цитокины: 100 нг/мл ГМ-КСФ и 25 нг/мл ИЛ-4 («StemCell Technologies», Канада) при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ в течение 7 сут [13]. Затем ДК отмывали от питательной среды в фосфатном буферном растворе и культивировали на протяжении 6 ч в питательной среде с 10 мкг/мл лизата «аутологичных» МБТ. После праймирования ДК отмывали от лизата и культивировали в среде, содержащей 25 нг/мл ГМ-КСФ и 12,5 нг/мл ИЛ-4, α -ФНО (50 нг/мл) и дибутирил-цАМФ (10⁻⁶М) в качестве индуктора созревания в течение суток [14—15].

Культуры ДК проходили тщательный контроль, включающий несколько этапов: 1) подсчет числа ДК в суспензии и оценка их жизнеспособности; 2) оценка морфологии ДК; 3) оценка иммунофенотипа ДК; 4) контроль микробиологической чистоты. Перед введением пациенту культуры ДК отмывали однократно в DPBS, затем дважды в большом объеме официального раствора натрия хлорида, суспендировали

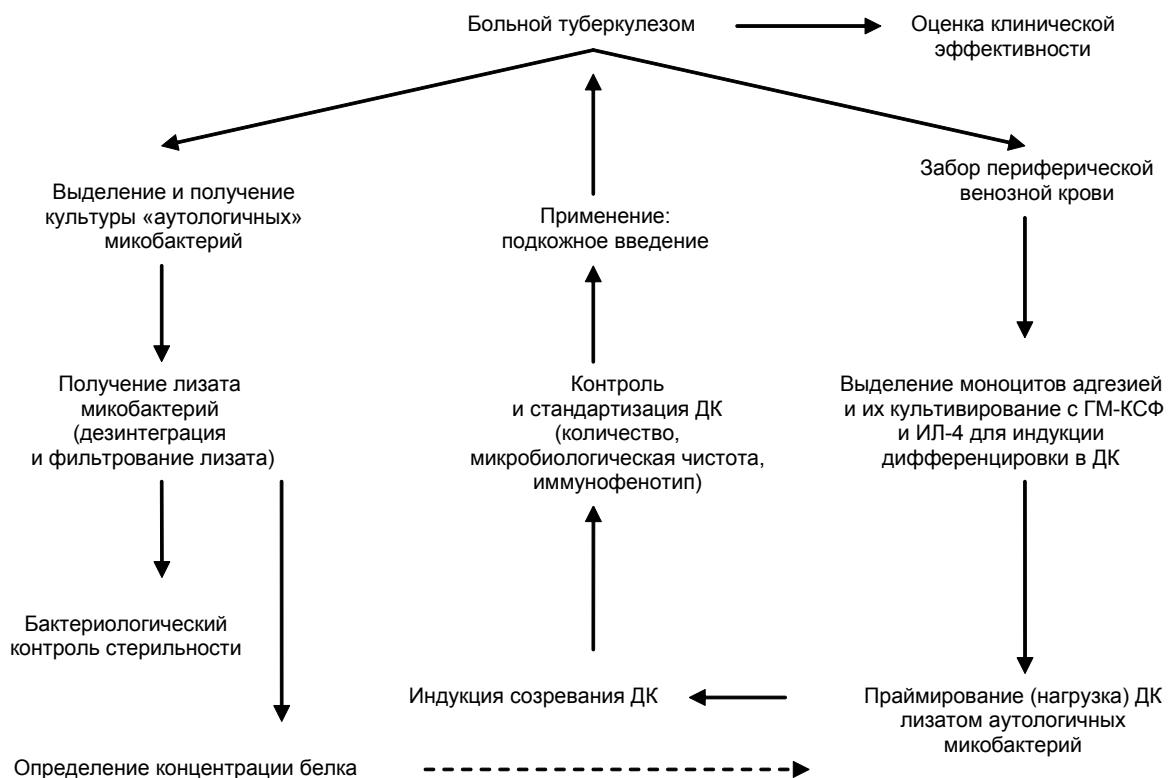


Рис. 1. Схема подготовки культур мДК для иммунотерапии пациентов с туберкулезом

в 1—2 мл физиологического раствора, помещали суспензию клеток в стерильные пробирки и доставляли в течение 1—2 ч в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии. ДК вводили подкожно в предплечье с соблюдением правил асептики и антисептики.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ STATISTICA 8—9 («StatSoft», США) и StatPlus 4.9 («AnalystSoft», США) [16, 17]. Значения показателей представлены в виде Me [25—75], где Me — медиана, 25 и 75 — интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й процентилей. Нормальность распределения величин оценивали с использованием W-критерия Шапиро—Уилка. Учитывая отсутствие в большинстве исследованных выборок нормального распределения, для сравнения групп и изучения корреляционных взаимосвязей использовали непараметрические методы. Для сравнения двух независимых выборок применяли U-критерий Манна—Уитни, для сравнения связанных выборок — критерий Вилкоксона. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи критерия χ^2 . Для определения зависимостей между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика культур ДК, предназначенных для аутоиммунотерапии пациентов с МЛУ ТБ. Среднее количество мДК, введенных пациентам в 3 этапа, составило 15,8 [12,0—18,7]·10⁶. Жизнеспособность клеток, оцениваемая методом исключения красителя — трипанового синего, составляла во всех случаях более 99%. Морфологию ДК исследовали визуально при помощи инвертированного микроскопа с использованием метода фазового контрастирования при увеличениях 100, 200 и 400. ДК во всех исследованных пробах на 7-е сутки культивирования были морфологически однородны, характеризовались звездчатыми клеточными формами с наличием типичных для ДК цитоплазматических отростков.

С целью контроля иммунофенотипа мДК, полученных от больных с МЛУ ТБ, исследовали экспрессию молекул CD11c, CD83, CD86. В целом ДК характеризовались значительной плотностью экспрессии всех исследованных молекул, что подтверждается высокими показателями интенсивности их флуоресценции и возможностью четкого разделения «позитивных» и «негативных» популяций клеток (рис. 2). Видно, что 99,3 [98,5—99,6]% анализированных клеток культуры ДК пациентов несут молекулу CD11c, экспрессия CD86 составила 99,3 [98,8—99,7]%, CD83 — 94,8 [90,9—97,7]%. Учитывая, что для выделения предшественников ДК — моноцитов — использовали метод адгезии, не удалось избежать присутствия лимфоцитов. Во всех культурах ДК примесь лимфоцитов составляла не более 25%.

Во всех исследованных культурах отсутствовали признаки микробной контаминации. После заверше-

ния контроля и стандартизации на каждую культуру ДК оформляли аналитический паспорт, который включал данные о пациенте (фамилия, имя, отчество, год рождения), дату забора крови и ее объем, дату, время приготовления и характеристику культуры ДК (внешний вид, объем суспензии, количество ДК, их жизнеспособность, иммунофенотип, стерильность), условия транспортировки, хранения и итоговое заключение о возможности использования.

Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с МЛУ ТБ. Для полного анализа результатов лечения в соответствии с критериями ВОЗ необходимо значительно большее время наблюдения, нежели длительность проведенных клинических испытаний, поскольку лечение может быть признано завершённым как минимум через 18 мес после конверсии мокроты. В настоящей работе проведена оценка результатов терапии пациентов опытной и контрольной групп через 2—2,5 мес после иммунотерапии.

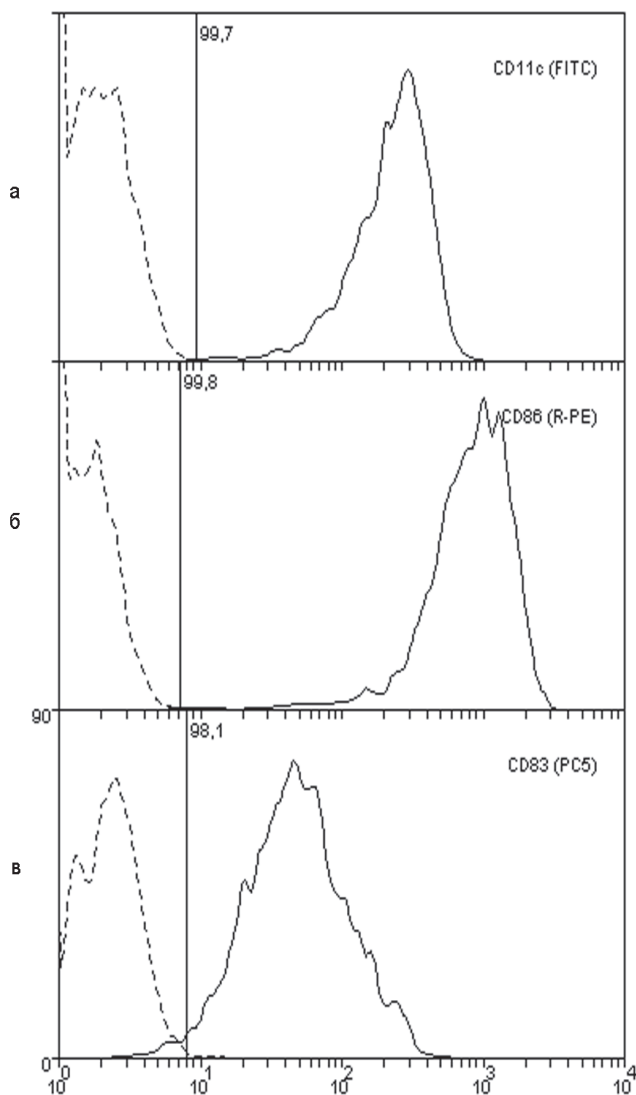


Рис. 2. Иммунофенотипическая характеристика ДК: а — гистограмма флуоресценции по каналам FL1 (FITC); б — по каналам FL2 (R-PE); в — по каналам FL3 (PC5). Пунктирной линией обозначен контрольный образец, непрерывной — клетки, инкубированные с антителами

Критериями эффективности терапии служили следующие показатели: снижение интенсивности бактериовыделения, позитивная рентгенологическая динамика воспалительного процесса (уменьшение зоны инфильтрации, уменьшение или закрытие полостей) с момента начала последнего курса сочетанной иммунотерапии ДК и химиотерапии. Эффективность проводимой терапии контролировали по динамике микробиологических, лабораторных и показателей функции иммунной системы больных с МЛУ ТБ, а также данных рентгенологических методов исследования до введения мДК и через 2—2,5 мес.

В период проведения иммунотерапии из опытной группы исключили 3 человека. Два пациента были выписаны из стационара вследствие нарушения больничного режима. Одного больного выписали с улучшением, но он отказался явиться на контрольное обследование в связи с проживанием в Гродненской области.

В процессе проведения курса иммунотерапии локальные реакции в месте введения аутологичных мДК отмечались у 4 человек: гиперемия до 15 мм — у 2, подкожные инфильтраты до 20 мм — у 2 больных. У всех пациентов, у которых регистрировали кожные реакции на вводимые ДК, выявлено увеличение пула клеток ИНФ- γ^+ , отвечающих на стимуляцию лизатом МБТ. Кожные реакции ГЗТ максимально проявлялись к 3-м суткам, то есть через 48—72 ч, в дальнейшем их интенсивность уменьшалась и в течение 1 мес они полностью исчезали без остаточных изменений на коже и в подкожной клетчатке. У остальных пациентов отмечалась только реакция от уко-

ла (<2 мм) в месте введения. Ухудшение состояния пациентов в процессе лечения клинически не наблюдалось. Отрицательной динамики биохимических показателей, общего анализа крови и мочи в ранние сроки после введения культур мДК также не выявлено. Таким образом, мониторинг состояния пациентов позволяет сделать вывод об удовлетворительной переносимости и безопасности иммунотерапии больных ТБ аутологичными моноцитарными ДК.

Полученные данные свидетельствуют, что в 69,22±12,8% наблюдений (9 больных), где применялась комплексная химиотерапия и мДК, отмечалась положительная рентгенологическая динамика, а в 30,76±12,8% случаев (4 пациента) ее не было. Снижение интенсивности бактериовыделения в этой группе наблюдалось у 9 (69,22±12,8%) из 13 обследованных.

В контрольной группе в 69,22±12,8% наблюдений не отмечалась рентгенологическая динамика, у 30,76±12,8% она была положительной. Снижение интенсивности бактериовыделения в данной группе наблюдалось у 4 (30,76±12,8%) из 13 пациентов.

С целью оценки эффективности проводимой терапии контролировали показатели иммунного статуса у больных с МЛУ ТБ до введения мДК и через 2—2,5 мес после (табл. 1).

Достоверных различий в соотношении Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов, естественных киллеров и лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD25, CD69, HLA-DR, CD28, TCR- $\alpha\beta$ и TCR- $\gamma\delta$, между группами пациентов с МЛУ ТБ до проведения терапии не выявлено ($P>0,05$). В то же время абсолютное число клеток CD3+, CD8+, HLA-DR+,

Таблица 1

Иммунофенотип лимфоцитов в периферической крови у пациентов с МЛУ ТБ

Показатель	Добровольцы	Опытная группа		Контрольная группа	
		до лечения	после лечения	в начале испытаний	через 2—2,5 мес после начала испытаний
CD3+, % абс.	72,71 [66,76—78,63] 1,72 [1,43—2,03]	75,48 [68,81—78,6] 1,86 [1,60—2,20]	76,39 [66,31—78,16] 1,34 [1,00—1,64]*	73,45 [70,49—76,09] 1,32 [0,93—1,46]***	73,2 [72,7—79,68] 1,47 [1,14—1,80]
CD19+, % абс.	10,39 [8,49—13,27] 0,27 [0,19—0,32]	10,04 [8,31—12,45] 0,26 [0,23—0,35]	11,75 [6,64—12,22] 0,21 [0,13—0,25]	6,64 [4,92—10,91]*** 0,12 [0,07—0,13]***	6,57 [5,11—10,06]*** 0,15 [0,10—0,23]***
CD4+, % абс.	46,25 [42,49—53,80] 1,12 [0,87—1,23]	39,61 [33,11—41,96]*** 0,98 [0,90—1,26]	45,72 [36,14—50,12] 0,78 [0,55—0,91]***	44,03 [40,34—50,45] 0,89 [0,51—0,94]***	45,68 [39,09—47,96] 0,88 [0,70—1,17]
CD8+, % абс.	27,60 [23,59—31,93] 0,62 [0,49—0,80]	34,62 [30,27—38,22]*** 0,89 [0,70—1,05]***	30,63 [28,47—33,32]*** 0,59 [0,38—0,74]*	32,38 [28,3—36,16]*** 0,59 [0,41—0,64]	30,74 [25,98—36,88] 0,63 [0,47—0,73]
CD4+/CD8+, %	1,85 [1,56—1,97]	1,07 [1,01—1,34]***	1,47 [1,22—1,67]***	1,40 [1,19—1,57]***	1,50 [1,24—1,92]
CD3-CD16+CD56+, % абс.	13,73 [9,23—16,13] 0,32 [0,20—0,37]	11,56 [7,18—21,12] 0,29 [0,19—0,39]	12,86 [8,63—16,28] 0,18 [0,15—0,45]	14,41 [12,31—15,51] 0,23 [0,19—0,28]	14,43 [9,04—16,23] 0,30 [0,15—0,42]
CD4+CD25+, % абс.	3,13 [2,25—4,56] 0,07 [0,05—0,13]	6,53 [5,28—7,10]*** 0,16 [0,13—0,22]***	8,00 [7,46—9,28]*** 0,14 [0,12—0,17]***	6,2 [4,51—8,74]*** 0,10 [0,08—0,13]	6,32 [5,14—7,25]*** 0,13 [0,08—0,19]***
HLA-DR+, % абс.	15,50 [13,36—18,85] 0,35 [0,30—0,49]	20,55 [17,22—28,04]*** 0,68 [0,39—0,82]	21,06 [18,30—27,56]*** 0,51 [0,32—0,61]	15,16 [10,1—18,33] 0,24 [0,18—0,32]	17,36 [13,76—30,13]** 0,40 [0,31—0,54]**
CD3+HLA-DR+, % абс.	5,41 [3,82—6,99] 0,15 [0,08—0,20]	8,02 [5,09—13,68] 0,22 [0,14—0,39]	6,61 [4,96—9,73] 0,13 [0,08—0,28]	3,09 [1,99—11,11] 0,06 [0,04—0,12]***	6,27 [3,29—10,72] 0,14 [0,08—0,18]**
CD69+, % абс.	6,67 [4,68—8,29] 0,15 [0,12—0,18]	5,69 [3,26—8,62] 0,13 [0,10—0,21]	6,33 [3,83—8,51] 0,13 [0,09—0,16]	7,5 [6,0—12,48] 0,13 [0,10—0,17]	6,35 [4,50—10,51] 0,16 [0,09—0,21]
TCR $\alpha\beta$ +, % абс.	65,10 [58,45—70,54] 1,53 [1,17—1,90]	63,01 [54,6—69,89] 1,64 [1,46—1,85]	66,57 [54,40—72,34] 1,12 [0,90—1,39]***	65,53 [62,7—69,09] 1,19 [0,78—1,31]***	61,58 [57,27—66,72] 1,35 [0,91—1,70]
TCR $\gamma\delta$ +, % абс.	5,69 [4,70—7,11] 0,14 [0,09—0,18]	2,53 [1,84—5,43] 0,09 [0,04—0,14]	1,97 [1,53—4,89]*** 0,05 [0,02—0,08]**	2,94 [1,69—3,58]*** 0,04 [0,03—0,08]**	2,76 [1,50—3,42]*** 0,05 [0,03—0,10]**
CD28+, % абс.	59,51 [53,97—61,44] 1,31 [1,13—1,59]	45,7 [42,66—55,11]*** 1,24 [1,01—1,63]	47,05 [43,16—57,02]*** 0,97 [0,66—1,10]***	52,19 [36,95—58,81]*** 0,97 [0,51—1,23]***	43,70 [39,5—56,1]*** 0,93 [0,70—1,25]***

*Здесь и в табл. 2 достоверные различия показателей до и после терапии в опытной группе ($P<0,05$);

**достоверные различия показателей до и после терапии в контрольной группе ($P<0,05$);

***достоверные различия показателей в сравнении с таковыми в группе добровольцев ($P<0,05$).

CD3+HLA-DR+, TCR- α β+ и CD28+ достоверно различалось между группами до проведения иммунотерапии. Данный факт объясняется достоверным увеличением абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов у пациентов опытной группы по сравнению с показателями в контрольной (лейкоциты: опытная группа — 7,8 [6,6—8,2]·10⁶/мл, контрольная — 5,5 [3,9—6,5]·10⁶/мл, P=0,03; лимфоциты: 35,0 [30,0—42,0]% и 28,0 [24,0—35,0]% соответственно, P=0,03).

В процессе иммунотерапии с применением мДК выявлен ряд изменений в иммунном статусе и иммунофенотипе лимфоцитов в периферической крови: достоверное уменьшение абсолютного числа клеток CD3+, CD4+ и CD8+ вследствие уменьшения показателя лимфоцитов в крови (до лечения — 35 [30—42]%, после — 29 [24—32]%, P=0,041). Соотношение CD4/CD8 Т-лимфоцитов после иммунотерапии существенно возросло с 1,07 [1,01—1,34] до 1,47 [1,22—1,67] (P<0,05), хотя все еще оставалось ниже, чем в группе практически здоровых добровольцев. Отмеченная динамика показателя CD4/CD8 указывает на положительные сдвиги в иммунном статусе и развитии адекватного иммунного ответа, что можно рассматривать в качестве благоприятного прогностического признака. Иммунологические сдвиги ассоциируются также с увеличением в крови относительного числа CD4+CD25+ регуляторных Т-лимфоцитов после иммунотерапии (до лечения — 6,53 [5,28—7,10]%, после — 8,00 [7,46—9,28]%) (P<0,05), что согласуется с вышеприведенными наблюдениями.

В табл. 2 представлены данные о пуле лимфоцитов, продуцирующих цитокины α -ФНО, γ -ИНФ, ИЛ-4, ИЛ-17 в периферической крови у больных с МЛУ ТБ и у лиц контрольной группы.

Между обследуемыми группами больных с МЛУ ТБ различий в продукции внутриклеточных цитокинов до проведения клинических испытаний не выявлено, что свидетельствует о сравнимой функциональной активности лимфоцитов.

Установлено, что достоверно большее относительное число лимфоцитов у больных с МЛУ ТБ в обеих группах как до, так и после лечения продуцировали γ -ИНФ по сравнению с контролем (P<0,05). У пациентов контрольной группы выявлено достоверное снижение пула ИНФ- γ ⁺-лимфоцитов в периферической крови (P<0,05). У лиц с ТБ после курса иммунотерапии количество ИНФ- γ ⁺-клеток достоверно не отличалось от показателей до терапии (хотя и имело некоторую тенденцию к снижению), что, по-видимому, является благоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим об отсутствии иммуносупрессии Т-клеток.

В опытной группе до проведения иммунотерапии экспрессия ИЛ-17 была сравнима с таковой в группе здоровых добровольцев. После проведения лечения ДК отмечалось увеличение пула ИЛ-17+ лимфоцитов по сравнению с группой добровольцев (P<0,05). Однако не выявлено различий между исследованным показателем до и после терапии. В контрольной группе после стандартного лечения происходило уменьшение фракции ИЛ-17-продуцирующих клеток по сравнению с группой добровольцев (P<0,05). После терапии у пациентов опытной группы достоверно снизилось количество клеток, продуцирующих ИЛ-4, что в совокупности с данными, свидетельствующими об отсутствии существенной динамики изначально повышенного числа ИНФ- γ ⁺-клеток, может указывать на активацию CD4+ Th1-зависимого иммунного ответа (P<0,05).

Таким образом, иммунотерапия пациентов с МЛУ ТБ аутологичными ДК в сочетании со стандартной схемой химиотерапии способствовала восстановлению позитивных иммунофизиологических процессов в иммунной системе — нормализации индекса CD4/CD8, увеличению в периферической крови пула активированных/регуляторных CD4+CD25+ Т-лимфоцитов, активации CD4+ Th1-обусловленного иммунного ответа (P<0,05).

ТБ легких может развиваться в результате следующих процессов: а) прогрессии первичной инфекции вследствие ингаляционного заражения высоковирулентным и множественно-резистентным возбудителем; б) эндогенной реактивации латентно протекающей инфекции на фоне снижения/нарушения функции ДК и Т-лимфоцитов; в) экзогенной реинфекции новым резистентным к противотуберкулезным препаратам штаммом микобактерии аэрогенным путем; г) формирования иммуносупрессии. Традиционные подходы к терапии больных ТБ, инфицированных множественно-резистентными микобактериями, не дают должного результата. В связи с этим в последнее время ДК вызывают повышенный интерес исследователей благодаря относительной легкости их получения *ex vivo* и способности эффективно представлять антиген Т-лимфоцитам, то есть в конечном итоге обеспечивать развитие протективного иммунного ответа. Значительный опыт в этом отношении накоплен по иммунотерапии больных со злокачественными новообразованиями с использованием праймированных антигеном мДК. Установлен достоверный клинический эффект иммунотерапии ДК у больных раком различных локализаций [18—20]. Клинические испытания разработанного авторами

Таблица 2

Относительное содержание лимфоцитов, продуцирующих цитокины α -ФНО, γ -ИНФ, ИЛ-4, ИЛ-17 у пациентов с МЛУ ТБ

Показатель	Добровольцы	Опытная группа		Контрольная группа	
		до лечения	после лечения	в начале испытаний	через 2—2,5 мес после начала испытаний
γ -ИНФ, %	7,11 [5,12—13,95]	22,81 [14,39—27,82]***	15,65 [12,05—24,06]***	25,28 [18,02—32,42]***	13,95 [11,36—18,56]****
ИЛ-17, %	0,13 [0,07—0,20]	0,38 [0,10—0,83]	0,47 [0,24—0,72]***	0,85 [0,32—1,26]***	0,20 [0,00—0,79]
α -ФНО, %	24,30 [18,18—31,50]	11,82 [10,28—16,13]***	8,43 [4,12—16,37]***	7,78 [3,39—17,81]***	6,65 [3,66—12,29]***
ИЛ-4, %	0,53 [0,33—1,08]	0,50 [0,10—0,67]	0,06 [0,00—0,15]****	0,19 [0,02—0,64]	0,07 [0,00—0,13]****

данной статьи способа терапии вирусного гепатита В с использованием ДК показали безопасность и эффективность его применения, способность восстанавливать и нормализовать иммунофизиологические процессы [21]. Полученные результаты индуцируют поиск новых и совершенствование существующих технологий получения ДК, их созревания, праймирования и активации, а также более эффективных способов введения, показывают возможность более широкого использования клеточной иммунотерапии ДК в клинической практике. Патентно-информационный поиск не выявил работ, в которых использовался бы метод клеточной терапии МЛУ ТБ праймированными ДК, что свидетельствует о высоком уровне научной новизны.

Как показали исследования разных авторов, для оценки динамики формирования специфического иммунного ответа на терапию ДК возможно применение следующих методов: кожные тесты с антигеном, использованным для праймирования ДК; прямое определение антигенспецифических Т-лимфоцитов в периферической крови при помощи тетрамерных антигенов; определение цитокинпродуцирующих клеток после сокультивирования с антигеном и последующей детекцией внутриклеточных цитокинов методом проточной цитометрии или при помощи метода ELISPOT; выявление цитотоксического эффекта CD8 Т-лимфоцитов на клетки-мишени, экспрессирующие антиген; определение пролиферативного ответа лимфоцитов на антиген до и после терапии; исследование экспрессии генов цитокинов [18, 22]. Предпочтительным методом является выявление Т-лимфоцитов, отвечающих за продукцию цитокинов CD4⁺ Th1-спектра в ответ на стимуляцию антигенами [18].

В результате 3-месячного курса иммунотерапии праймированными зрелыми аутологичными ДК у 76,92±11,69% пациентов увеличился пул лимфоцитов, продуцирующих γ -ИНФ в ответ на стимуляцию *in vitro* лизатом аутоштамма МБТ (до терапии — 1,57 [0,9—2,81], после — 3,15 [2,3—3,64], $P=0,006$). Полученные данные демонстрируют накопление в крови и тканях фракции антигенспецифических ИНФ- γ^+ Т-лимфоцитов у пациентов с МЛУ ТБ, подтверждая тем самым наличие стимулирующего и регуляторного влияния праймированных ДК на противотуберкулезный иммунный ответ [23]. Вместе с тем общий пул пролиферирующих клеток (Т- и В-лимфоцитов) в ответ на стимуляцию лизатом МБТ существенно не отличался у пациентов с МЛУ ТБ до и после проведенной иммунотерапии. Общий показатель пролиферации с учетом по включению БРДУ не коррелировал с количеством ИНФ- γ^+ -клеток до ($R=0,187$, $P=0,541$) и после ($R=0,217$, $P=0,476$) лечения, что можно рассматривать как низкую чувствительность данного теста, а также что ДК в первую очередь стимулируют ранее сенсибилизированные антигенспецифические клоны Т-клеток, относительное содержание которых по отношению к пулу пролиферирующих Т- и В-лимфоцитов не велико. У всех больных с положительной динамикой специфического иммунного ответа (увеличение числа ИНФ- γ^+ -клеток мини-

мум в 1,5 раза) также наблюдался клинически значимый ответ на терапию ДК (по данным рентгенографии и интенсивности бактериовыделения). Из 3 пациентов, у которых не выявлено увеличение числа ИНФ- γ^+ -лимфоцитов, у 1-го не было положительной динамики клинико-лабораторных показателей, у 2-го наблюдалось существенное улучшение, у 3-го — частичное улучшение (абацилирование при стабильной рентгенологической картине туберкулезного процесса в легких).

Таким образом, известно, что химиотерапия, используемая для лечения туберкулеза, имеет множество недостатков, обусловленных недостаточной эффективностью и наличием побочных эффектов, таких как гепато- и нейротоксичность, диспепсические расстройства, аллергические реакции. Большинство химиопрепаратов угнетают иммунитет, что в совокупности с иммунодепрессией, обусловленной микобактериями, нарушает функцию иммунной системы, хотя именно антигенспецифический иммунный ответ по значимости играет первостепенную роль в противостоянии инфекции и выздоровлении. Иммунотерапия с использованием ДК восстанавливает физиологический потенциал иммунной системы, обеспечивает ее контроль над репродукцией возбудителя путем воздействия на процессы инициации и динамику накопления антигенспецифических CD4⁺ Th1-лимфоцитов.

Наблюдение за состоянием пациентов показало удовлетворительную переносимость и безопасность предложенного способа иммунотерапии. Установлено, что сочетание стандартной схемы химиотерапии множественно-лекарственно-устойчивого туберкулеза с применением ДК способствовало снижению массивности бактериовыделения (69,23±12,8% наблюдений против 30,76±12,8% в группе сравнения, $P<0,05$), положительной рентгенологической динамике (69,23±12,8% наблюдений в опытной группе и 30,76±12,8% — в контрольной, $P<0,05$). У пациентов опытной группы после терапии ДК установлена тенденция к нормализации индекса CD4/CD8, выявлено увеличение числа активированных/регуляторных CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, показана активация Тх1-иммунного ответа ($P<0,05$). У 76,92±11,69% больных опытной группы отмечено увеличение пула антигенспецифических Т-лимфоцитов в периферической крови, что указывает на активацию специфического противотуберкулезного иммунного ответа.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований по отработке и оптимизации всех этапов подготовки ДК для персонализированной адъювантной иммунотерапии, по подбору и стандартизации иммуногенных пептидов, доставке антигенов ДК, доставке ДК в региональную иммунную систему, а также обеспечению и регуляции ответа клонов Т-лимфоцитов, равно как и методов клинической и лабораторной оценки результатов. Разработанный способ и подходы могут использоваться в лечении пациентов с МЛУ ТБ в противотуберкулезных организациях страны областного и республиканского значения [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. McKinney J. D., Jacobs W. R., Bloom B. R. // *Emerging Infections*.— London, 1998.— P. 51—146.
2. WHO annual report on global TB control — summary // *Wkly Epidemiol. Rec.*— 2003.— Vol. 78.— P. 122—128.
3. Скрыгина Е. М. и др. // Проблемы фтизиатрической службы на современном этапе: Материалы 7 съезда фтизиатров Республики Беларусь и науч.-практ. конф. «Диагностика и лечение туберкулеза в свете международной стратегии DOTS».— Минск, 2008.— С. 69—90.
4. Титов Л. П. Вопросы иммунологии: Республиканский межведомств. сб. науч. работ.— Минск, 1979.— С. 55—59.
5. Титов Л. П. // Проблемы туберкулеза.— 1978.— № 6.— С. 64—69.
6. Титов Л. П., Батян А. Н. Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии: Сб. науч. работ НИИ пульмонологии и фтизиатрии.— Минск, 1990.— С. 82—89.
7. Титов Л. П. Иммунология. Терминологический словарь.— М., 2008.
8. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., et al. // *Blood*.— 2010.— Vol. 116.— P. 74—80.
9. Schuurhuis D. H., Fu N., Ossendorp F., et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.*— 2006.— Vol. 140.— P. 53—72.
10. Bai G., McCue L. A., McDonough K. A. // *J. Bacteriol.*— 2005.— Vol. 187, № 22.— P. 7795—7804.
11. Методы проточной цитометрии в медицинских и биологических исследованиях / Под ред. М. П. Потопневца.— Минск, 2003.
12. Stanilova S. A., Dobрева Z. G., Slavov E. S. // *Trakia J. Sci.*— 2005.— Vol. 3, № 1.— P. 43—48.
13. Гончаров А. Е., Титов Л. П. // Докл. НАН Беларуси.— 2008.— Т. 52, № 1.— С. 92—96.
14. DuBuske L. M., Hancharou A. Y., Titov L. P. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2008.— Vol. 121, № 2 (Suppl.).— P. S11.
15. Гончаров А. Е., Титов Л. П. // Изв. НАН Беларуси. Серия мед.-биол. наук.— 2008.— № 3.— С. 5—10.
16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.— М., 2008.
17. Genser B., Cooper P. J., Yazdanbakhsh M., et al. // *BMC Immunol.*— 2007.— Vol. 27 № 8—P.
18. Curigliano G., Spitaleri G., Pietri E., et al. // *Ann. Oncol.*— 2006.— Vol. 17.— P. 750—762.
19. Lau R., Wang F., Jefferery G., et al. // *J. Immunother.*— 2001.— Vol. 24, № 1.— P. 66—78.
20. Engell-Noerregaard L., Hansen T. H., Andersen M. H., et al. // *Cancer Immunol. Immunother.*— 2009.— Vol. 58.— P. 1—14.
21. Titov L. P., Hancharou A. Y., Zhmurovskaya L. S., et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2010.— Vol. 125, № 2 (Suppl.).— P. AB13.
22. Khanna K. M., Blair D. A., Vella A. T., et al. // *J. Immunol.*— 2010.— Vol. 85.— P. 239—252.
23. Титов Л. П. // Медицина.— 1998.— № 1.— С. 29—33.
24. Титов Л. П., Гончаров А. Е., Скрыгина Е. М. и др. Метод иммунотерапии пациентов с мультирезистентным туберкулезом аутологичными моноцитарными дендритными клетками: Инструкция по применению.— Минск, 2010.

Поступила 12.05.11.

IMMUNOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL EFFICIENCY OF IMMUNOTHERAPY OF PATIENTS WITH MULTIRESISTANT TUBERCULOSIS OF LUNGS BY NANOVACCINE BASED ON AUTOLOGOUS MONOCYTIC DENDRITIC CELLS

L. P. Titov, A. Y. Hancharou, E. M. Skryagina, N. S. Shpakovskaya, N. P. Antonova, O. M. Zalutskaya, T. S. Novokhatko

Objective. To develop an adjuvant immunotherapy method for patients with multiresistant tuberculosis based on mature autologous monocytic dendritic cells primed by micobacteria antigens. To assess the method safety, immunophysiological and clinical efficiency.

Materials and methods. Twenty six patients with tuberculosis resistant to many drugs were examined. Dendritic cell cultures were obtained from thirteen patients' peripheral blood monocytes and primed by micobacteria autostrain lysate and injected intracutaneous in the skin of the forearm surface in three stages. The clinic-laboratory values and the immunity status had been studied before and after the therapy. The control group was formed of thirteen persons receiving chemotherapy in accordance with the WHO recommendations.

Results. The immunotherapy method offered was determined to be tolerated satisfactorily and to be safe. It was found that combination of the standard chemotherapy for tuberculosis resistant to many drugs with dendritic cells application favored reducing of bacteria excretion, positive X-ray dynamics. Patients exposed to dendritic cell therapy demonstrated tendency to the CD4/CD8 index normalization, T_H1 immune response activation (P<0.05). The peripheral blood antigen specific T-lymphocyte pool was increased in 76.92±11.69% of the experimental group patients evidencing about the specific anti-tuberculosis immune response activation.

Conclusion. The methods and approaches developed can applied more widely for managing patients with tuberculosis resistant to many drugs at the country anti-tuberculosis institutions of the regional and republican subordination.

Key words: multiresistant tuberculosis of lungs, dendritic cells, micobacteria.

Адрес для корреспонденции:

Гончаров Андрей Евгеньевич.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 267-80-64.

Ан. В. КОПЫТОВ, Е. А. БУТРОМЕЕВА,
Ал. В. КОПЫТОВ, И. И. ЧЕСНОКОВ

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПОДРОСТКОВ МУЖСКОГО ПОЛА

РНПЦ психического здоровья,
Могилевский областной наркологический диспансер,
Лепельская областная психиатрическая больница,
Брестский областной наркологический диспансер

Цель исследования. Определить роль социальных факторов риска рано формирующейся алкогольной зависимости у лиц мужского пола в подростковом возрасте на основе клинических и социально-психологических исследований для обоснования психокоррекционных и профилактических программ.

Материал и методы. Объектом исследования явились подростки мужского пола в возрасте 14—18 лет. Основную группу составили лица с алкогольной зависимостью и употреблением алкоголя с вредными последствиями; контрольную группу — лица без признаков алкогольной зависимости, с благополучным алкогольным анамнезом и социальным статусом. Клинические и социально-демографические сведения о пациентах собраны посредством структурированного интервью, Белорусского индекса тяжести аддикции для клинического применения и обучения («Б-ИТА», версия 2.3-3.01.2001). Диагностика алкогольной зависимости проведена в соответствии с критериями МКБ-10, скрининг-теста AUDIT на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя.

Результаты. Проведен сравнительный анализ социальных показателей: семейный анамнез, семейные отношения, особенности воспитания, социальное окружение. На основании результатов исследования создана социально-психологическая модель риска формирования алкогольной зависимости, включающая возраст начала алкоголизации, психологические личностные характеристики в виде склонности к агрессии и тревожности.

Заключение. Результаты исследования необходимо учитывать при проведении лечебно-реабилитационных программ.

Ключевые слова: подростки, алкогольная аддикция, социально-психологическая модель риска формирования алкогольной зависимости.

Современное молодое поколение находится в кризисной социально-психологической ситуации: разрушены прежние стереотипы поведения, нормативные и ценностные ориентиры, выработка новых форм психологической и социальной адаптации происходит бессистемно и лавинообразно. Подростающее поколение утрачивает смысл происходящего и не имеет жизненных навыков, которые позволили бы сохранить индивидуальность и сформировать здоровый образ жизни.

Очевидно, что некоторые молодые люди, находясь в стрессовых ситуациях, не способны их преодолеть, вследствие чего появляются различные формы саморазрушающего поведения, в первую очередь — употребление психоактивных веществ (ПАВ). Причи-

нами раннего употребления ПАВ выступают культурные особенности, активная пропаганда алкоголя в средствах массовой информации, а также стереотипы поведения, заложенные в обществе.

Исследование проводили в рамках НИР прикладного раздела ГКПНИ «Современные технологии в медицине» на 2006—2010 гг. в рамках проекта «Аспекты раннего алкоголизма: генетические, клинко-биологические и психосоциальные предпосылки развития в подростковом и молодом возрасте», государственная регистрация № 20101604.

Цель исследования — определение роли социальных факторов риска рано формирующейся алкогольной зависимости (АЗ) у лиц мужского пола подросткового возраста на основе клинических и социально-психологических исследований для обоснования психокоррекционных и профилактических программ.

Для реализации поставленной цели необходимо изучить влияние следующих факторов на формирование АЗ в подростковом возрасте: 1) семейное наследование; 2) особенности условий и взаимодействий контактной неродственной среды; 3) семейные взаимоотношения, особенности и условия воспитания; 4) условия социальных ресурсов и особенности развития. Кроме того, нужно провести анализ результатов с созданием социально-психологической модели риска и на основе полученных данных обосновать основные положения и рекомендации по профилактике АЗ у подростков.

Материал и методы

Методологической базой научно-практического исследования являются основные принципы клинико-психологического изучения.

Дизайн исследования — мультицентровое обсервационное аналитическое одномоментное поперечное исследование методом «случай-контроль». Основную группу (ОГ) составили лица подросткового возраста с АЗ и употреблением алкоголя с вредными последствиями (от 14 до 18 лет); контрольную группу (КГ) — лица подросткового возраста без признаков АЗ, с благополучным алкогольным анамнезом и социальным статусом (от 14 до 18 лет).

Исследование проведено в 2009—2010 гг. Объектом исследования явился 151 подросток мужского пола в возрасте 14—18 лет. Пациенты ОГ проходили обследование и лечение в РНПЦ психического здоровья, Лепельской областной психиатрической больнице, Могилевском и Брестском областных наркологических диспансерах и были включены в исследование не ранее чем через 10 дней после последнего употребления алкоголя, при отсутствии клинических признаков состояния отмены. КГ была сопоставима с ОГ по социально-демографическим характеристикам. От всех пациентов получено добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: выраженные когнитивные нарушения, тяжелые хронические соматические, психические заболевания, невозможность выполнять инструкции.

В ОГ вошли 86 человек, средний возраст составил $16,8 \pm 0,29$ лет. В КГ — 65 человек, средний возраст — $16,91 \pm 0,26$ лет ($P > 0,05$).

В ОГ наследственную отягощенность по АЗ имели 74,4% (по линии отца — у 44,6%, по линии матери — у 33,8%, по линии обоих родителей — у 21,5%), в КГ — 36,9% (по линии отца — 68,1%, по линии матери — 31,8%; $P > 0,05$).

В ОГ городскими жителями являлись 69,8%, сельскими — 30,2%, в КГ — 63,1% и 36,9% соответственно ($P > 0,05$).

Уровень образования в ОГ и КГ: незаконченное среднее — у 74,1% и 60,9% пациентов соответственно, среднее — у 25,9% и 39,1% соответственно.

По соматическому статусу группы не отличались между собой. В ОГ 26,7% пациентов имели соматические заболевания, в КГ — 25%. Регулярно принимали медикаменты по поводу соматического заболевания 20,9% лиц из ОГ, 14,1% — из КГ. В ОГ у 2,3% пациентов был выявлен вирусный гепатит, в контрольной таких лиц не было.

Клинические и социально-демографические сведения о больных были собраны посредством структурированного интервью, Белорусского индекса тяжести аддикции для клинического применения и обучения («Б-ИТА», версия 2.3-3.01.2001) [2, 5]. Диагностику АЗ проводили в соответствии с критериями МКБ-10, скрининг-теста AUDIT на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя [3].

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы SPSS 17.0 [4]. С учетом нормального распределения выборки применяли параметрические методы статистики. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$. Следует отметить, что большинство переменных, включенных в статистический анализ, являются номинативными или порядковыми, что и повлияло на выбор соответствующих методов статистической обработки (дескриптивный анализ, таблицы кросстабуляции и др.).

Результаты и обсуждение

Установлено, что пациенты из ОГ начинают употреблять алкоголь несколько раньше, чем лица группы контроля — $14,42 \pm 0,32$ и $15,16 \pm 0,98$ года соответственно ($P > 0,05$).

Систематическое употребление алкоголя подростки из ОГ начинали в $16,15 \pm 0,51$ года, скорость формирования АЗ составила $1,2 \pm 0,2$ года. При проведении корреляционного анализа между началом употребления и скоростью формирования зависимости у лиц ОГ установлена достоверная обратная корреляционная связь ($r = -0,23$; $P < 0,05$). Это свидетельствует о том, что чем раньше подросток из ОГ начинал употреблять алкоголь, тем быстрее формировались алкогольные проблемы. Возможно, полученные данные обусловлены особенностями выборки ОГ, где 74,4% имели отягощенную наследственность по АЗ.

При сравнении скорости формирования АЗ в подгруппах ОГ с отягощенной и неотягощенной наследственностью быстрее формируется зависимость у лиц, имеющих в анамнезе родственников, страдающих

АЗ: $0,7 \pm 0,36$ и $1,49 \pm 0,24$ года соответственно ($P < 0,05$). У лиц с отягощенной алкогольной наследственностью отмечается достоверная обратная корреляционная взаимосвязь возраста начала алкоголизации и скорости формирования алкогольной аддикции ($r = -0,42$; $P < 0,01$) при ее отсутствии у лиц без алкогольного анамнеза. Из этого следует, что фактор алкогольной наследственности является достаточно значимым в обеспечении быстрого формирования зависимости при раннем употреблении спиртного. Довольно интересными являются полученные данные при включении в анализ переменной «тип наследования зависимости». Скорость формирования зависимости при «проблемном» отце, «проблемной» матери и обоих «проблемных» родителей существенно не отличается: $1,51 \pm 0,4$, $1,38 \pm 0,24$ и $1,69 \pm 0,34$ года соответственно ($P > 0,05$). Однако формирование зависимости достоверно быстрее происходит у подростков, имеющих в анамнезе дедушек с зависимостью по материнской линии ($0,67 \pm 0,2$ года), не только по сравнению с вышеуказанными сведениями о родительском наследовании ($P < 0,05$), но даже по сравнению с лицами, имеющими дедушек по отцовской линии ($1,13 \pm 0,19$ года) ($P < 0,05$).

Подростки из ОГ в 95% случаев регулярно общались со сверстниками, употребляющими алкоголь, среди лиц из КГ таких было 36,7%. Противостоять влиянию алкогольного окружения могут лишь 66,3% подростков из ОГ и 82,3% — из КГ. Лица из КГ, регулярно находящиеся среди аддиктивных алкогольных сверстников, не поддавались влиянию аддиктивного окружения ($\chi^2 = 15,7$; $P < 0,05$), чего не наблюдалось в ОГ.

Анализ внутрисемейных отношений выявил следующие особенности. Только 28,8% подростков из ОГ выросли в относительно благополучных семьях, тогда как в КГ 66,1% лиц имели аналогичный семейный статус. Для пациентов из ОГ наиболее характерным является воспитание в алкогольных (32,5%), деструктивных семьях (12,5%), по сравнению с подростками из КГ, где в алкогольных семьях воспитываются 1,6%, в деструктивных — 1,6% ($\chi^2 = 9,9$; $P < 0,05$). Число лиц в обеих группах, воспитанных в распавшихся семьях, не отличается и составляет 25% и 25,8% соответственно.

В обеих группах преобладали подростки с обоими родителями, хотя в ОГ таких случаев достоверно меньше: ОГ — 46,9%, КГ — 74,2% ($P < 0,05$). При этом в ОГ преобладают лица, которые воспитываются без родителей — 8,6%, в КГ — 3,2%, а также подростки с одним родителем — 28,4% и 22,4% соответственно или одним из небιологических родителей — 7,4% и 0% соответственно ($\chi^2 = 16,5$; $P < 0,05$).

Потребность во внимании испытывали 40,8% лиц из ОГ и 11,3% — из КГ ($\chi^2 = 14,9$; $P < 0,05$).

В семьях с низким и средним достатком воспитывались 95% подростков из ОГ, в то время как семьи лиц КГ в 90,4% случаев имели средний и высокий достаток ($\chi^2 = 24,5$; $P < 0,05$).

Не имели проблем с родителями 43,4% лиц из ОГ и 62,9% — из контрольной. Частые конфликты с родителями наблюдались у 25,3% подростков с алко-

гольными проблемами и у 12,9% из КГ ($\chi^2=7,67$; $P<0,05$).

Конфликты с одноклассниками отмечались у 65,4% лиц из ОГ и у 50% — из контрольной. Особенно остро данная проблема стоит в подростковый период жизни — 14,8% лиц из ОГ и 3,2% — из КГ ($\chi^2=7,96$; $P<0,05$).

В ОГ достоверно чаще, чем в КГ, встречались лица, которые в детстве подвергались физическому наказанию со стороны окружающих — 26,6% и 4,8% соответственно ($\chi^2=11,84$; $P<0,05$). Данную ситуацию можно расценивать двояко. Либо эти подростки в детстве имели отклонения в поведении, которые вынуждали родственников и окружающих применять подобные меры с воспитательной целью, либо физическое наказание являлось единственным воспитательным методом родителей, что в последующем приводило к появлению у детей скрытой агрессии или других психологических комплексов, для коррекции которых в более старшем, подростковом возрасте применялся алкоголь.

В ОГ преобладали подростки, которые имели контролирующие (34,7%) и безразличные (28%) отношения со стороны родителей, в КГ — доверительные (64,5%) и дружеские (19,4%) ($\chi^2=34,8$; $P<0,01$). Возможно, особенности внутрисемейных отношений детей и родителей могут являться достаточно аргументированным фактором, влияющим на формирование АЗ в подростковом возрасте. Два «крайних» типа взаимоотношений в виде сверхконтроля и безразличия способствуют формированию определенных мотивационно-психологических установок, определяющих выбор аддиктивного алкогольного поведения.

Модель семьи может играть существенную роль в формировании мировоззрения, психологических установок, поведения у детей. Негармоничные отношения родителей влияют на изменение вышеперечисленных характеристик в сторону аддиктивизации. В подтверждение этому, брак родителей считают неудачным 66,7% подростков из ОГ и 23% лиц из КГ ($\chi^2=13,52$; $P<0,01$).

Продолжая анализировать влияние семьи, следует учитывать ее материальное положение. По данным статистического анализа, 32,9% подростков из ОГ воспитывались в семьях с низким материальным достатком, тогда как в КГ лиц из таких семей было 8,1% ($\chi^2=12,56$; $P<0,01$). Следовательно, низкое материальное положение является почвой для формирования зависимости, что может быть опосредовано отсутствием возможностей обеспечения полноценного культурно-образовательного и нравственного уровней, оно ограничивает реализацию собственных возможностей.

Более половины (56,8%) подростков из ОГ проживают в регионах с повышенным уровнем преступности, в КГ — лишь 33,9% ($\chi^2=7,41$; $P<0,05$). Достоверность различий данных может свидетельствовать о неблагоприятном значимом влиянии дисфункциональной среды на формирование аддиктивных установок. В таких случаях следует учитывать и способность

противостоять негативному влиянию этой среды. Однако проведенный статистический анализ не позволяет установить такие закономерности у лиц из ОГ ($\chi^2=1,3$; $P>0,05$).

Нарушения поведения у лиц, имеющих в подростковом возрасте алкогольные проблемы, проявляются уже в школьном возрасте. В ОГ 63% подростков часто имели нарушения школьной дисциплины, в КГ — 33,9% ($\chi^2=12,86$; $P<0,05$). Это указывает на то, что поведенческие проблемы обусловлены преморбидными особенностями личности, которые в будущем создадут базу для формирования аддиктивного поведения.

В ОГ достоверно больше лиц, испытывающих негативное отношение к труду (12,5%), по сравнению с пациентами из КГ (3,4%). Кроме того, неустойчивое отношение к трудовой деятельности имеют 45% подростков из ОГ и 19% — из КГ ($\chi^2=17,1$; $P<0,01$). Несформированная мотивация к труду может свидетельствовать о выраженных потребительно-иждивенческих установках, что чаще наблюдается у инфантильных личностей либо у лиц с низкой самооценкой.

Исследуемые обеих групп удовлетворены проведением своего свободного времени. В ОГ и КГ на этот вопрос ответили положительно 91,9% и 91,8% исследуемых соответственно. Однако стоит обратить внимание, что 42,8% пациентов из ОГ проводят свой досуг в компании подростков, регулярно употребляющих ПАВ, среди лиц из КГ таких всего 8,2% ($P<0,01$).

В ОГ достоверно больше пациентов, у которых в детском возрасте отмечалась гиперактивность — 25,6%, в КГ подобные расстройства наблюдались у 5,3% ($\chi^2=9,75$; $P<0,05$). Проблема дефицита внимания отмечалась у 19,3% исследуемых из ОГ и лишь у 8,8% — из КГ. В ОГ достоверно больше подростков с антисоциальным поведением — 42,2%, в контрольной — 5,3% ($\chi^2=23,27$; $P<0,01$).

Особенностью лиц из ОГ является стремление к поиску новизны (25,3%), против 12,5% — в КГ ($\chi^2=3,04$; $P<0,05$).

Гиперактивность встречается почти в 2 раза чаще у лиц из ОГ, имеющих отягощенную наследственность по АЗ, по сравнению с лицами без отягощенного алкогольного анамнеза — 29,5% и 14,3% соответственно ($\chi^2=3,9$; $P<0,05$). В отношении антисоциального поведения и стремления к поиску новизны таких тенденций не наблюдается. Из этого следует, что лишь гиперактивность может быть обусловлена наследственными факторами и предопределять биологическую предрасположенность, фенотипически представляющую поведенческим феноменом, приводящим к формированию раннего аддиктивного поведения в виде алкоголизации.

Для создания социально-психологической модели риска формирования АЗ в подростковом возрасте привлечены вышеописанные социальные факторы, имеющие показатели в виде бинарных значений. С этой целью применялся метод множественного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной использовали показатели выраженности

аддикции, полученные с помощью теста AUDIT. Изначально, в соответствии с требованиями метода, для корректной статистической обработки в модель было включено 8 социальных факторов. При проведении множественного регрессионного анализа осуществлялся подбор оптимальной меры связи между зависимой и независимыми переменными, когда коэффициент детерминации имел бы максимальные значения. Подбор модели предусматривал отсутствие статистической значимости взаимосвязей между показателями факторов ($P > 0,05$). Результаты проведенного анализа представлены в таблице. Факторы, не вошедшие в модель, были исключены.

Высокая статистическая значимость подтверждает работоспособность данной модели, состоящей из указанных в таблице факторов. Все остальные переменные не вписывались в единую модель сочетанного влияния факторов либо снижали ее значимость. В представленной модели влияние всех переменных существенно повышается по сравнению с индивидуальным воздействием каждой. Она обеспечивает 10,3% дисперсии влияния на тяжесть АЗ.

Таким образом, наибольшее влияние на формирование и тяжесть АЗ в подростковом возрасте оказывает эмоциональный статус и возраст начала алкоголизации. Учитывая показатели коэффициентов регрессии, тяжесть зависимости определяется агрессивностью, которая проявляется склонностью к выраженным неконтролируемым аффективным реакциям в виде ярости ($B=1,16$; $S.D.=0,64$). Чем выше склонность к подобным аффективным реакциям, тем больше степень выраженности АЗ. Существенную роль играет склонность к тревожным реакциям. С учетом значений нестандартизированного коэффициента уравнения регрессии ($B=0,23$; $S.D.=0,52$), высокая тревожность является существенным фактором риска формирования зависимости в подростковом возрасте. Иногда тревожность является базовой психологической характеристикой для формирования агрессивности, которую подростки пытаются нейтрализовать с помощью алкоголя. Говоря о возрасте начала алкоголизации, вполне логичны полученные данные о том, что чем раньше подросток начинает употреблять алкоголь, тем быстрее и злокачественнее протекает зависимость. Следует учитывать то обстоятельство, что речь идет о модели, состоящей из 3 факторов. При анализе значений стандартизованных коэффициентов этих переменных можно сделать заключение, что степень влияния этих факторов во взаимосвязи значительно уве-

личивается в десятки раз, нежели при их индивидуальном воздействии.

Рассматривая влияние социально-психологических факторов, следует констатировать, что чем раньше подросток начинает употреблять алкоголь, имея склонность к агрессивным тенденциям и тревожные черты характера, тем быстрее формируется и тяжелее клинические симптомы АЗ в подростковом возрасте.

Формирование алкогольной зависимости в подростковом возрасте имеет свои особенности. Раннее начало употребления спиртных напитков способствует более быстрому формированию зависимости ($r=-0,23$; $P < 0,05$) и обусловлено наследственной отягощенностью по данному заболеванию.

Особую значимость приобретает наследование алкогольных проблем у подростков по материнской линии. Они отличаются высокой скоростью перехода на систематическое употребление спиртных напитков и последующее формирование зависимости. Существенное влияние на формирование алкогольного аддиктивного поведения оказывает регулярное общение в алкогольной подростковой среде, неспособность противостоять ее влиянию, воспитание в алкогольных и деструктивных семьях, без родителей либо недостаток внимания с их стороны, конфликтные отношения детей с родителями, физическое наказание в детском возрасте, гиперконтроль или безразличие со стороны родителей, негармоничность родительских отношений. Значимую роль играет материальное положение семьи. Важным социальным фактором является наличие дисфункциональной деструктивной среды по месту проживания. Одним из ранних предикторов последующего риска алкоголизации является нарушение школьной дисциплины, обусловленное преморбидными особенностями личности. Неустойчивая мотивация и негативное отношение к труду предопределяют потребительско-иживенческие установки, характерные для подростков из основной группы.

Значимыми факторами риска формирования АЗ у подростков являются гиперактивность и дефицит внимания в анамнезе, склонность к асоциальным поступкам по сравнению с контролем ($\chi^2=23,27$; $P < 0,01$). Нарушение моторных двигательных функций обусловлено в основном наследственностью по АЗ ($\chi^2=3,9$; $P < 0,05$).

Получено уравнение регрессии, включающее основные значимые социально-психологические факторы, влияющие на формирование АЗ в подростко-

Результаты множественного регрессионного анализа с зависимой выраженностью алкогольных проблем (по AUDIT) и коэффициент детерминации ($R^2=0,103$)

Фактор риска формирования АЗ	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованный коэффициент	t	P
	B	std. ошибка, S. D.	Бета		
Константа	19,803	3,013		6,572	0,000
Начало алкоголизации	-0,213	0,187	-0,052	-1,141	0,255
Тревога	0,253	0,520	0,022	0,486	0,627
Ярость	1,158	0,654	0,081	1,769	0,077

вом возрасте. Данная модель включает возраст начала алкоголизации и личностные характеристики в виде проявления неконтролируемой агрессии и тревожности. Такое поведение следует расценивать как значимый фактор риска формирования алкогольной зависимости в подростковом возрасте. Необходимо как можно раньше осуществлять профилактические мероприятия в виде образовательных и терапевтических программ, направленных на коррекцию эмоционального состояния. Психологические программы должны включать разделы тренингов для повышения самооценки, обучение навыкам преодоления стресса, умениям снятия напряжения, адекватного реагирования в проблемных ситуациях.

Реабилитационные программы должны быть комплексными и учитывать как индивидуальную работу с подростками, так и профилактическую с лицами из групп риска и здоровыми сверстниками, находящимися в их окружении.

Выводы

1. Социально-психологические факторы оказывают существенное влияние и имеют особую значимость при формировании алкогольного аддиктивного поведения в подростковом возрасте.

2. Влияние социальных факторов зачастую опосредуется через биологическую (наследственную) предрасположенную составляющую с более выраженными клиническими последствиями, передаваемыми по женской линии.

3. Существенное влияние в формировании алкогольного аддиктивного поведения имеют факторы дезадаптивной социальной среды, инфантильность внутренних ресурсов, потребительские установки и недостаточная мотивация к трудовой деятельности.

4. Особую значимость в формировании алкогольного аддиктивного поведения имеют семейно-бытовые факторы, особенности воспитания и взаимоотношения с родителями.

5. По результатам исследования получена модель наиболее значимых социально-психологических факторов риска формирования алкогольной аддикции у подростков, включающая ранний возраст начала алкоголизации, психологические личностные характеристики в виде склонности к агрессии и тревожности.

6. Лечебно-реабилитационные и профилактические мероприятия следует проводить, уделяя особое внимание возрастному аспекту и особенностям эмоциональной сферы подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров А. Ю., Игумнов С. А. Клиника и психология девянтного поведения.— СПб., 2010.
2. Копытов А. В., Базыльчик С. В., Савицкая А. Н. и др. Диагностика факторов риска алкогольной аддикции среди несовершеннолетних: Инструкция по применению.— Министерство здравоохранения Республики Беларусь.— Минск, 2009.
3. Наркология: Национальное руководство / Под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой.— М., 2008.
4. Наследов А. Д. SPSS: компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках.— СПб., 2007.
5. Позняк В. Б. Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI) // <http://www.beldrug.org>.— Дата доступа: 25.11.2010.

Поступила 16.06.11.

SOCIO-PSYCHOLOGICAL FACTORS INFLUENCE ON ALCOHOL ADDICTION IN ADOLESCENT MALES

An. V. Kopytov, E. A. Butromeyeva, Al. V. Kopytov, I. I. Tchesnokov

Objective. To determine the socio-psychological factors role in the risk for alcohol addiction development in adolescent males at early terms basing on the findings of the clinical and socio-psychological studies for substantiating the psychocorrecting and preventive programs.

Materials and methods. Male adolescents 14—18 years of age were the study objects. The basic group was formed of alcohol addicted persons the alcohol ingestion having negative consequences for them; the control group consisted of persons demonstrating no alcohol dependence, the alcohol anamnesis and social status being favorable. The clinical and socio-demographic data about the patients were obtained in structured interviews, in assessing the Belorussian Index of the Addiction Severity for clinical usage and training (B-IAS, version 2.3-3.01.2001). The alcohol dependence was diagnosed in accordance with the ICD-10, the AUDIT screening test for revealing disorders associated with alcohol digestion.

Results. A comparative analysis of the following social parameters was carried out: familial anamnesis, family relations, special features of upbringing, social environment. Basing on the study findings a socio-psychological model of risk for the alcohol addiction development including the age of the alcoholization debut, psychological personal characteristics such as inclination to aggression and anxiety was elaborated.

Conclusion. It is necessary to consider the study findings while prescribing and performing the treatment-and-prophylactic programs.

Key words: adolescents, alcohol addiction, socio-psychological model of risk for the alcohol addiction development.

Адрес для корреспонденции:

Копытов Андрей Васильевич.
Республиканский научно-практический центр психического здоровья.
220053, г. Минск, Долгиновский тракт, 152;
сл. тел. (8-017) 289-80-48.

Л. Ф. МОЖЕЙКО, М. С. ВЕРБИЦКАЯ,
Т. А. ЕМЕЛЬЯНЦЕВА, В. С. ВЕРБИЦКИЙ,
Ю. В. ЗАХАРИЙЧУК

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

Белорусский государственный медицинский университет

Изучены особенности психосоматического статуса и его роль в прогнозировании послеродового эндометрита. Выявленные психологические особенности личности у беременных позволяют не только прогнозировать течение послеродового периода, но и своевременно проводить профилактику и лечение послеродовых осложнений.

Ключевые слова: послеродовый эндометрит, психологические особенности, доминанта беременности, кесарево сечение, роды через естественные родовые пути, факторы риска.

В современной литературе имеются противоречивые данные об особенностях психоэмоционального состояния беременных и их влиянии на течение беременности, родов и послеродового периода, что дает основание для более глубокого изучения этой медико-социальной проблемы. Многие авторы указывают на необходимость и значимость психопрофилактической и психокоррекционной работы с беременными [1—4]. Ряд школ помогают изучить нервно-психическое состояние, соматическое здоровье, социальное положение и отношение женщины к предстоящим родам и материнству, что позволяет рассматривать ее жалобы в психосоматическом аспекте [5, 7]. Однако до настоящего времени не предложен единый пакет психологических методик, позволяющих комплексно изучить психологическое состояние беременной.

И. А. Аршавский на основе учения А. А. Ухтомского предложил понятие «гестационной доминанты», два компонента которой (физиологический и психологический) определяются биологическими и психологическими изменениями, происходящими в организме женщины во время беременности. И. В. Добряков разделил беременных на 5 групп в зависимости от психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД): оптимальный, гипогестогнозический, эйфорический, тревожный, депрессивный [7, 8, 10, 11].

Для многих женщин беременность является периодом сильных эмоциональных переживаний, которые могут сопровождать дальнейшее становление собственного «Я» беременной, ее развитие в полноценного взрослого человека, способного в будущем заботиться о беспомощном и требовательном младенце. Для других женщин это время, когда проявляются тревожные переживания, приводящие к регрессу на более ранней стадии развития и осложняющие как процесс вынашивания ребенка (различные патологии течения беременности), так и течение родов, последующие детско-родительские отношения, делая их патологическими и деструктивными [5, 6]. Выявленные психологические особенности беременных позво-

ляют не только прогнозировать течение послеродового периода, но и своевременно проводить профилактику и лечение послеродовых осложнений.

Цель настоящей работы — оценить психологические особенности женщин с различным течением беременности, родов и послеродового периода.

Материал и методы

Проведена оценка психологических особенностей 105 беременных с использованием тестов отношений беременной (ТОБ) и «Самооценки психических состояний» (Г. Айзенк), «Личностного опросника Г. Айзенка» для определения типа личности (EPQ — Eysenck Personality Questionnaire) [7].

Результаты и обсуждение

Как показали исследования, комфортное психологическое состояние (оптимальный тип ПКГД) отмечено у 30 (28,6%) обследованных женщин, которые ответственно и без лишней тревоги относились к своей беременности. Все они состояли в браке, имели гармоничные отношения в семье и беременность была желанной для обоих супругов. Во время беременности женщины продолжали вести активный образ жизни и практически все (96,7%) своевременно стали на учет по беременности в женской консультации, добросовестно выполняли рекомендации врачей, следили за своим здоровьем, успешно занимались на курсах дородовой подготовки. Согласно исследованиям И. В. Добрякова оптимальный тип ПКГД способствует формированию гармонического типа семейных отношений, что благоприятно сказывается на взаимоотношениях родителей и детей [8].

В то же время, согласно результатам исследований авторов статьи, 75 (71,4%) обследованных беременных испытывали психологический дискомфорт, который проявлялся у 10 (9,6%) женщин смешанными типами реакций без выраженности определенного компонента доминанты, а у 65 (61,9%) выявлялись различные типы психопатологических реакций (рис. 1).

Эйфорический тип ПКГД отмечен у 18 (17,1%) беременных с истерическими чертами личности,

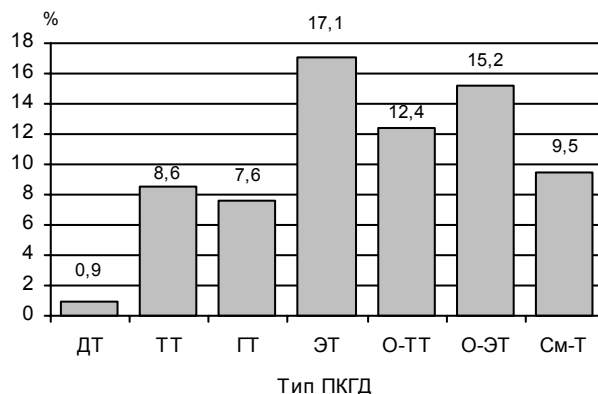


Рис. 1. Типы реакций психологического дискомфорта у беременных. Здесь и на рис. 2 ДТ — депрессивный; ТТ — тревожный; ГТ — гипогестогнозический; ЭТ — эйфорический; О-ТТ — оптимально-тревожный; О-ЭТ — оптимально-эйфорический; СмТ — смешанный; ОТ — оптимальный

5 (27,8%) из которых длительно лечились по поводу бесплодия. Декларируя чрезмерную любовь к будущему ребенку, они недооценивали трудности, связанные с беременностью и родами, нередко беременность для них была способом улучшения отношений с мужем или достижения каких-то меркантильных интересов. Посещения лечащих врачей и курсов дородовой подготовки были непоследовательны, такие беременные формально относились к медицинским рекомендациям или вообще их не выполняли. В то же время следует отметить, что 15 (83,3%) женщин с эйфорическим типом ПКГД стали на учет по беременности до 12 нед. Согласно И. В. Добрякову эйфорический тип ПКГД способствует формированию родительских чувств, потворствующим гиперпротекции и предпочтению детских привычек у ребенка [8].

Оптимально-эйфорический тип выявлен у 16 (15,2%) женщин, где степень эйфории была незначительной. Однако, как показали исследования Н. И. Лазаревой и К. О. Юшко, даже незначительно выраженная эйфория отрицательно сказывается на формировании нормальной гестационной доминанты [9, 11].

Гипогестозический тип ПКГД отмечен у 8 (7,6%) обследованных с «несерьезным» отношением к беременности. При этом низкая мотивация к соблюдению врачебных рекомендаций по беременности отмечалась у 5 (62,5%) женщин, увлеченных своей работой, а также у 3 студенток. Уход за детьми такие «очень занятые мамы», как правило, передоверяли бабушкам или няням. Как свидетельствуют исследования И. В. Добрякова, чаще всего гипогестозический тип формируется в семье, где в воспитании присутствует гипопротекция, неразвитость родительских чувств вплоть до эмоционального отвержения ребенка [8].

Тревожный тип ПКГД выявлен у 9 (8,6%) из обследованных беременных. Их средний возраст составил $30,4 \pm 3,3$ года, 7 (77,8%) женщин были возрастными первобеременными, которые переоценивали имеющиеся у них проблемы либо не могли объяснить, чем обусловлена тревога. Тревожный тип ПКГД характеризовался высоким уровнем тревоги у беременных, нередко влияя на их соматическое здоровье. Причиной тревоги у 2 (22,2%) обследованных женщин стали сердечно-сосудистые заболевания, у 3 (33,3%) — частые простудные заболевания и кольпиты, у 4 (44,4%) — анемия легкой и средней степени, у 1 (11,1%) испытуемой имелись дисгармоничные отношения в семье, у 5 (55,6%) пациенток — неудовлетворительные материально-бытовые условия.

Оптимально-тревожный тип ПКГД выявлен у 13 (12,4%) обследованных женщин. Н. И. Лазарева отмечала, что даже незначительно выраженная тревожность затрудняет формирование нормальной гестационной доминанты [9].

Беременные с тревожным типом ПКГД нуждались в консультативной помощи психотерапевта. После родов такие женщины были не уверены в своих способностях воспитывать ребенка, при этом их отличала высокая моральная ответственность, а воспитание детей приобретало характер доминирующей гипер-

протекции. Часто конфликтные ситуации между супругами обуславливали противоречивый тип воспитания.

Депрессивный тип ПКГД выявлен у 1 (0,9%) женщины 24 лет и проявлялся сниженным настроением. Эта беременная ранее мечтала о ребенке, но теперь утверждала, что уже не хочет его, сомневаясь в своих способностях выносить и родить здорового дитя, боясь умереть при родах. Течение беременности у нее осложнилось анемией средней степени и тяжелым поздним гестозом. Женщине казалось, что беременность протекает с многочисленными осложнениями, которые «изуродовали ее», она боялась быть покинутой мужем, часто плакала, то есть у нее возникли дисморфоманические идеи.

И. В. Добряков отмечал, что подобное поведение беременных может ухудшать их отношения с родственниками, считавшими это капризом, недооценивая особенности психологического состояния женщины [8]. Данное отношение родственников еще больше усугубляло депрессию. В тяжелых случаях у таких пациенток возможно появление сверхценных, а иногда и бредовых ипохондрических идей, идей самоуничтожения вплоть до суицидальных. При этом лечащему врачу очень важно своевременно оценить психологическое состояние беременной и направить ее на консультацию к психотерапевту, который сможет определить психотический характер депрессии и назначить соответствующее лечение. После психокоррекции этой беременной в сроке 260 дней было проведено кесарево сечение в плановом порядке, ввиду отсутствия эффекта от лечения тяжелого гестоза.

Следует указать, что депрессивный тип ПКГД, как и тревожный, нередко формируется у женщины при неосторожных высказываниях медицинского персонала. Отклонения в семье при депрессивном типе ПКГД аналогичны тем, которые развиваются при тревожном типе, но более выражены. Возможно эмоциональное отвержение, а порой и жестокое обращение с ребенком. При этом у матери, испытывающей чувство вины, еще больше усугубляется депрессивное состояние.

Рассматривая структуру реакций психологического дискомфорта беременных в контексте развития у них *послеродового эндометрита* (ПЭ), важно отметить, что чаще всего послеродовый период осложнялся эндометритом у женщин с депрессивным компонентом, у 37,5% пациенток — с негативным отношением к материнству и у 22% — с тревожным типом ПКГД (рис. 2).

Практически с одинаковой частотой ПЭ отмечался у женщин с эйфорическим (16,7%) и оптимально-эйфорическим (18,7%) типом гестационной доминанты. Несколькое реже послеродовые осложнения развивались у беременных при отсутствии выраженности ПКГД (10%) и оптимально-тревожным (7,7%) компонентом ПКГД.

Анализируя результаты исследования ПКГД, следует отметить, что среди женщин с неосложненным послеродовым периодом (НПП) в 2,7 раза чаще в III триместре беременности выявлялся оптимальный тип ПКГД в сравнении с женщинами, у которых развивался ПЭ ($P < 0,001$) (рис. 3). У 88,2% пациенток с ПЭ были выявлены различные типы психопатологических реакций в виде преобладания депрессивных,

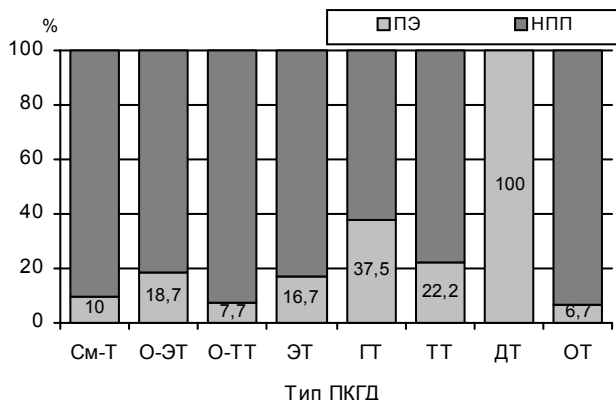


Рис. 2. Развитие послеродового эндометрита у обследованных женщин

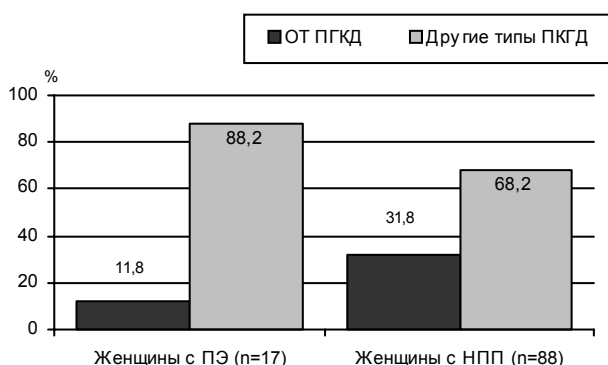


Рис. 3. Типы ПКГД у обследованных женщин

тревожных, гипогестогнозических, эйфорических проявлений, либо отсутствовал ярко выраженный компонент гестационной доминанты.

Тест «Самооценка психических состояний» (по Г. Айзенку), с помощью которого женщины сами оценивали свои возможности, качества, достоинства и недостатки, позволил оценить наличие и выраженность у них следующих состояний: тревожности, фрустрации (неспособность к преодолению трудностей), агрессивности, ригидности с учетом трех степеней выраженности (низкая, средняя и очень выраженная) (рис. 4).

Из данных рис. 4 следует, что большинство женщин с физиологическим течением послеродового периода имели низкий и средний уровень тревожности, тогда как у 52,9% женщин с ПЭ отмечалась тревожность выраженной степени ($P < 0,001$). Беременные с НПП были достаточно устой-

чивы к неудачам, для них не характерна высокая самооценка, часто отмечался низкий уровень фрустрации, в то время как у пациенток с ПЭ в 6,4 раза чаще отмечалась выраженная степень фрустрации ($P < 0,01$). Сравнивая состояние агрессивности у обследованных женщин, было выявлено, что среди беременных с ПЭ в 2,6 раза чаще отмечался выраженный уровень раздражительности и агрессивности по сравнению с пациентками с НПП ($P > 0,05$). Оценивая состояние ригидности, следует отметить, что более половины всех обследованных женщин имели средний уровень ригидности, но среди беременных с ПЭ число пациенток с высоким уровнем ригидности в 5,2 раза было больше, чем у женщин с НПП ($P < 0,01$).

Оценивая принадлежность к определенному типу личности по методике EPQ, рассматривалась структура личности в векторах: экстраверсии—интроверсии, нейротизма и психотизма. У женщин с ПЭ преобладал холерический (11,8% против 6,8% у беременных с НПП) и холерически-сангвинистический тип личности (52,9% и 20,5% соответственно, $P < 0,05$) (рис. 5).

Женщины холерического типа отличались повышенной возбудимостью, импульсивностью, чрезмерностью эмоциональных переживаний. Вследствие неуравновешенности они были не способны к самоконтролю, что осложняло ведение беременности и родов.

Каждая вторая родильница с ПЭ имела холерически-сангвинистический тип личности. В отличие от холерического типа такие женщины имели более адекватные эмоциональные и поведенческие реакции.

Реже среди беременных с ПЭ отмечался меланхолический тип (29,4% против 64,8% у женщин с НПП, $P < 0,05$). В нормальных условиях меланхолик — человек глубокий, содержательный, может быть хорошим тружеником, успешно справляется с жизненными задачами. При необычных условиях жизни, как в случае беременности, такая женщина может быть

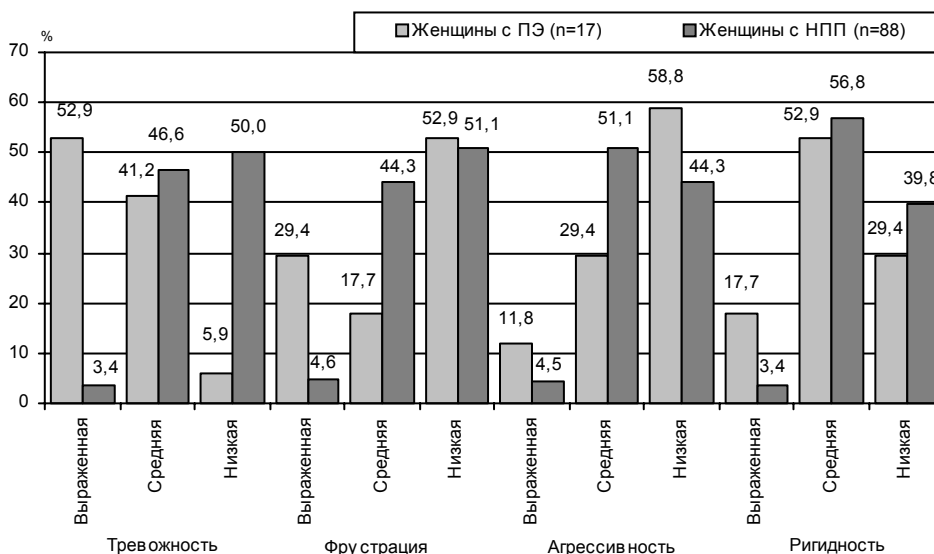


Рис. 4. Уровни тревожности, фрустрации, агрессивности, ригидности у обследованных женщин

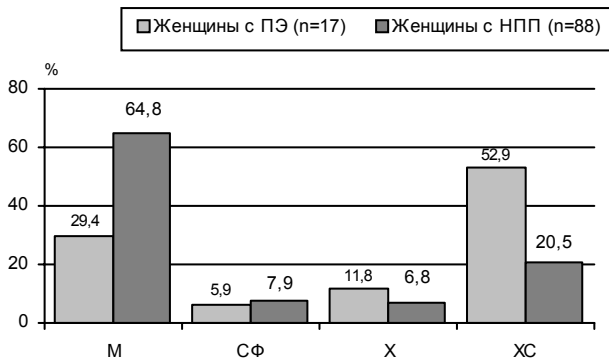


Рис. 5. Типы личности у обследованных женщин:
 М — меланхолический, СФ — сангвинистически-флегматический, Х — холерический,
 ХС — холерически-сангвинистический

замкнутой, боязливой, ранимой, испытывать тревожность, склонность к тяжелым внутренним переживаниям.

Сангвинистически-флегматический тип встречался у 5,9% беременных с ПЭ и у 7,9% — с НПП.

Следует отметить, что сангвиники быстро приспосабливаются к новым условиям, они общительны и легко сходятся с людьми, эмоциональные переживания у них не резко выражены. Чувства легко возникают и меняются, эмоциональные переживания, как правило, неглубоки. Сангвиники непоседливы, постоянно нуждаются в новых впечатлениях, но плохо контролируют свою импульсивность и не могут придерживаться строгих жизненных установок.

Флегматики характеризуются сравнительно низким уровнем активности, новые формы поведения у них вырабатываются медленно, но при этом отмечается их стойкость. Для таких женщин характерна медлительность и спокойствие в действиях, мимике, речи, а также ровность, постоянство настроения. Настойчивые и упорные в жизни, они редко выходят из себя, не склонны к аффектам, всегда доводят дело до конца, в меру общительны, для них характерна ровность в отношениях.

Сангвинистически-флегматический тип совмещает в себе сангвинистический и флегматический типы. Их отличает стабильность, спокойствие, уравновешенность.

В дальнейших исследованиях при прогнозировании развития ПЭ с учетом психологических особенностей личности беременных предпочтение отдано тесту отношений беременной ввиду простоты применения и адаптации к состоянию гестации.

Выводы

1. Большинство женщин (более 70%) испытывают психологический дискомфорт, связанный с беременностью и родами, и нуждаются в помощи психотерапевта.

2. Любой тип реакции дискомфорта у беременных (депрессивный, гипогестозический, эйфорический, тревожный) в 2,7 раза увеличивает риск развития послеродового эндометрита, поскольку нарушается формирование гестационной доминанты.

3. В группе женщин с послеродовым эндометритом выявленные показатели высокой тревожности, низкой способности к преодолению трудностей, агрессивности и ригидности указывают на психосоматический компонент послеродовых осложнений.

4. Группу риска по развитию послеродового эндометрита составляют беременные с холерическим и холерически-сангвинистическим типом личности.

5. С учетом значительного влияния психологического статуса на риск развития послеродового эндометрита необходимо своевременно прогнозировать и проводить профилактику осложнений послеродового периода с привлечением психологов и психотерапевтов для оказания консультативной помощи беременным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В. В. *Психосоматическое акушерство*.— СПб., 2001.
2. Алисионек Е. С., Сидоренко В. Н., Аринчина Н. Г. *Современный взгляд на подготовку семьи к родам: Учеб.-метод. пособие*.— Минск, 2009.
3. Боровикова Н. В., Посохова С. Т. // *Рус. мед. журн.*— 2000.— № 3.— С. 10—14.
4. Коваленко Н. П., Скворцова Я. М. // *Перинатальная психология и медицина: Сб. материалов конф. по перинатальной психологии*.— СПб., 2001.— С. 64—67.
5. Абрамченко В. В. // *Перинатальная психология и медицина: профилактика, психокоррекция, психотерапия нервно-психических расстройств: Сб. науч. работ по материалам II Междунар. конф. по перинатальной психологии*.— СПб., 2003.— С. 59—61.
6. Захаров А. И. *Ребенок до рождения и психотерапия послеродовых психических травм*.— СПб., 1998.
7. *Психотерапевтическая энциклопедия* / Под ред. Б. Д. Карвасарского.— СПб., 1998.
8. Добряков И. В. // *Перинатальная психология и нервно-психическое развитие детей: Сб. материалов конф. по перинатальной психологии*.— СПб., 2001.— С. 39—48.
9. Лазарева Н. И. *Оптимизация метода психофизиофизиологической подготовки беременных к родам: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*.— Смоленск, 2006.
10. Лысенко О. В. // *Охрана материнства и детства*.— 2004.— № 4—5.— С. 180—184.
11. Юшко К. О. *Репродуктивная функция женщин, рожденных путем операции кесарева сечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*.— М., 2008.

Поступила 19.05.11.

PSYCHOLOGICAL FEATURES OF WOMEN AT RISK OF POSTPARTUM ENDOMETRITIS DEVELOPMENT

L. F. Mozheiko, M. S. Verbitskaya, T. A. Emelyanceva, V. S. Verbitsky, Yu. V. Zakhariyuchuk

The woman's psychosomatic status features and its role for predicting postpartum endometritis development were studied. The pregnant woman personality psychological features determined allow in addition to predicting the postpartum period course prevent and treat the postpartum complications in proper time.

Key words: postpartum endometritis, psychological features, pregnancy dominant, Cesarean section, delivery through the natural tract, risk factors.

Адрес для корреспонденции:

Вербицкая Мария Сигизмундовна.
 Белорусский государственный медицинский университет.
 220013, г. Минск, пр. Независимости, 64; сл. тел. (8-017) 331-69-26.



Е. В. БАРКОВСКИЙ

КАК НАПИСАТЬ НАУЧНУЮ СТАТЬЮ

Белорусский государственный медицинский университет

Каждая научная публикация (монография, статья, тезисы доклада) изначально подготавливается к опубликованию как оригинальное решение какой-либо теоретической/научно-практической задачи или как завершённое исследование специфической научной проблемы в определенной отрасли знаний. В научной публикации излагаются полученные принципиально новые результаты, которые могут представлять интерес для научного сообщества. Научная публикация — основной, а в фундаментальной науке — практически единственный результат деятельности ученого. Соответственно, подготовка публикаций — основное занятие ученого. Главная цель научной публикации для автора — сделать свою работу достоянием других исследователей и обозначить свой приоритет в избранной сфере исследований.

При всем многообразии форм научных публикаций наиболее важная из них — статья в журнале или другом издании. Монографии пишутся редко, а краткие публикации (тезисы докладов) не позволяют в должной мере отразить результаты или обсудить их.

Существуют ли правила написания научной статьи? Несомненно, да. Однако не следует забывать о том, что в основе этого процесса лежит творчество.

Аспиранты и соискатели собирают информацию, методом «научного тыка» вырабатывают собственные правила построения статьи, в основном используя правильные или почти удачные образцы, найденные в научных журналах. Тем не менее принципы построения научной статьи в разных областях знания являются примерно одинаковыми. Существует 3 основных правила, которые действительно стоит всегда соблюдать при написании научной статьи.

1. Статья не должна быть написана от первого лица, только от третьего.

2. Необходимо соблюдать структуру статьи: *Введение, Материалы и методы, Результаты, Обсуждение, Выводы и Литература*. Каждый раздел имеет свою внутреннюю структуру. Все разделы статьи должны быть взаимосвязаны.

3. Всегда необходимо использовать форматирование текста и разделение его на абзацы. Каждый абзац должен содержать не более 5—7 предложений. Большую статью следует разбивать подзаголовками, тогда она будет легче восприниматься читателями.

Выбор журнала

Прежде всего следует познакомиться со списком журналов, допущенных ВАКОМ для публикации материалов диссертации. Для защиты кандидатской диссертации необходимо опубликовать 3 статьи в журналах из перечня ВАКА Республики Беларусь, который можно найти на сайте ВАКА (<http://vak.org.by>). Если журнал входит в перечень, следует обязательно уточнить, по каким отраслям науки он рекомендован для публикации научных статей. Эта информация также указана в перечне ВАКА. Например, журналы «Здравоохранение» и «Медицинский журнал» рекомендованы для публикации статей по медицинским и биологическим наукам, «ARS Medica» — только по медицинским, «Весці НАН Беларусі, серія біялагічных навук» — только по биологическим и т. д. Не-

обходимо четко определить, какой журнал будет выбран для публикации вашего научного труда. Работа, написанная для одного издания, не может быть направлена в другое без смещения акцентов и смены форматирования текста согласно требованиям. Редакторы и члены редколлегии безошибочно определяют статью, ориентированную предварительно на другой журнал, а затем отправленную к ним в редакцию.

Если молодой автор выбрал журнал для опубликования своей работы, ему следует внимательно прочитать несколько статей по близкой тематике, опубликованных в нем. При подготовке своей рукописи рекомендуется использовать общую структуру статьи, принятую в данном журнале, учитывать его требования. Очень полезно привести ссылки на публикации в данном издании и на статьи членов редколлегии.

Будьте внимательны при выборе журнала для публикации своей статьи, ошибка может быть причиной в лучшем случае переноса даты защиты диссертации! В худшем — она может быть отклонена ВАКОМ по причине несоответствия правилам оформления диссертаций, поскольку наличие публикаций обязательно проверяется сначала ученым секретарем диссертационного совета, а потом — экспертами ВАКА.

Название статьи

Название статьи — один из важнейших ее элементов. Его необходимо подобрать таким образом, чтобы четко и однозначно было понятно, в чем новизна исследования. Статья должна иметь оригинальное название. Однако зачастую выбрать привлекательный и концептуально верный заголовок весьма непросто. Поэтому для начала достаточно записать его «концепцию», которая раскрывается в статье и отражает направление исследования. Впоследствии следует подумать, отражает ли заголовок новизну исследования и ее содержание.

Название статьи должно: отражать новизну исследования; соответствовать ее содержанию и теме; вписываться в стиль журнала.

В каждом издании существует свой «стиль» названий статей. Поэтому зайдите на сайт журнала, в который вы собираетесь отправить статью, посмотрите содержание последних номеров и проверьте, будет ли ваше название органично смотреться в нем.

Введение «Зачем это надо?»

Целью введения является доведение до читателя основных целей и задач, поставленных автором статьи. Основная часть введения — это краткий обзор литературы, который начинается описанием актуальности проблемы в целом. Потом тема сужается, направляя внимание читателя непосредственно к предмету исследования. Необходимо дать краткий анализ работ предшественников, возможно, высказать критические замечания. Вместе с тем следует помнить, что отношение к работам предшественников должно быть уважительным; ведь автор может позволить себе их критику, а они не имеют возможности возразить в ответ, если, конечно, не окажутся в роли рецензентов.

Всякое утверждение должно быть подкреплено ссылкой; практически после каждой фразы во введении необходимо приводить одну или несколько ссылок на литературу. Наибольшую ценность представляют ссылки на публикации последних лет непосредственно по теме статьи. Их форма и порядок расположения в списке литературы могут быть разными для журналов.

К литературным источникам начинающий исследователь обязан относиться очень критично. Многие молодые авторы продолжают верить в непогрешимость печатного слова.

Но это самообман. Есть авторы, которые объективно стояли и стоят на научных позициях, однако есть и такие, кто никем из научных кругов не признан, авторитета не имеют или их труды вовсе не научны.

Во введении полезно указать, что именно не было сделано в предыдущих работах и какие пути представляются наиболее перспективными. На этом аспекте следует заострить особое внимание, чтобы затем стала совершенно понятна формулировка гипотезы (задачи), которая тестируется (решается) в данной статье. Часто имеет смысл изложить суть методических подходов для тестирования (решения) сформулированной гипотезы (задачи), оставив подробное описание методов для следующего раздела. Введение следует завершить главным результатом статьи.

Раздел «Введение» необходимо проанализировать по следующим ключевым пунктам:

- Четко ли сформулированы цель и/или тестируемая гипотеза?
- Упомянута ли основная использованная литература?
- Подчеркнута ли актуальность и новизна работы?

Материалы и методы «Как это было получено?»

Методический раздел статьи включает в себя обычно такие подразделы, как *объекты исследования, реактивы, приборы и методы измерений, статистическая обработка данных*.

Объектом исследования могут быть пациенты в клинике, лабораторные животные, изолированные органы и ткани, цельная кровь, сыворотка и плазма крови, геномы и протеомы прокариот и эукариот, отдельные гены и белки и т. д. Про каждый из используемых объектов нужно написать только то, что существенно в данной работе. Выбор существенного — главное дело ученого, и советами тут не поможешь. Успех зависит от таланта, труда и опыта.

Реактивы. Про каждый реактив, использованный в работе, надо написать, какая фирма его изготовила и в какой стране, например:

В работе использовали следующие реактивы: 2-меркаптоэтанол («Sigma», США), додецилсульфат натрия («Serva», Германия).

Реакцию секвенирования выполняли с использованием набора реагентов «BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Kit» («Applied Biosystems», США).

Приборы и методы измерений. При использовании сложного экспериментального или аналитического оборудования принято указывать марку прибора и производителя, например:

Измерение спектров флюоресценции проводили на спектрофлуориметре «Fica-55» (Франция).

Продукты ПЦР анализировали с помощью автоматического капиллярного электрофореза в генетическом анализаторе «ABI PRISM 310» («Applied Biosystems», США).

Описывать нужно только те методы, которые были использованы в работе. Полезно обосновать, почему именно данные методы выбраны автором для исследования, в чем их преимущества. При написании статей на уже подробно изложенные в литературе методы дается ссылка; описываются лишь те изменения в исходной методике, которые внес автор. Методики должны быть представлены настолько подробно, чтобы любой исследователь, имеющий должную квалификацию и оборудование, смог полностью воспроизвести ваши опыты, прочитав статью и ту литературу, на которую даны ссылки.

Обработка данных. Большое значение имеет правильная статистическая обработка результатов. Предполагается, что все молодые авторы владеют такими понятиями, как средняя величина, дисперсия, стандартное отклонение, среднеквадратичная ошибка средней, *t*-критерий Стьюдента, уровень значимости. К сожалению, буквенные обозначения

этих величин варьируют, и авторам во избежание недоразумений лучше прямо написать, что *в таблицах используются следующие обозначения: n — число измерений, M — средняя величина, t — среднеквадратичная ошибка средней, σ — стандартное отклонение* и т. д. Если в таблице написано 27,4±3,4, то подразумевается, что 27,4 — это средняя величина, а 3,4 — ошибка средней, но лучше это оговорить. Всегда нужно указывать число опытов (в отдельном столбце или в скобках, под цифрами, $M \pm t$). Иногда после знака ± пишут не ошибку средней, а доверительный интервал, в пределах которого возможен разброс данных при уровне значимости 0,05 или 0,01. Такой способ представления данных тоже неплох, но в примечании под таблицей следует написать, что цифры в таблице — это средняя ±... и т. д.

На графиках средняя величина изображается точкой (кружочком, крестиком, треугольником и т. д.), а ошибка средней — в виде коротких вертикальных отрезков (для величин, откладываемых по оси ординат) или горизонтальных отрезков (для величин, откладываемых по оси абсцисс) с черточками на концах. В подписи под рисунком также следует указать, что отложены средние величины и ошибки средней.

Необходимо особо отметить, что к количественным признакам, имеющим нормальное распределение, применяют параметрические методы и *t*-критерий Стьюдента. Наоборот, к количественным признакам с распределением, отличным от нормального, а также к качественным признакам применяют непараметрические методы и критерии Манна—Уитни, Вилкоксона или Краскела—Уоллиса. Для сравнения 2 групп по качественному бинарному признаку строят четырехпольные таблицы абсолютных частот и используют точный критерий Фишера (для независимых групп) или критерий Мак-Немара χ^2 (для связанных групп). Для анализа взаимосвязи количественного и качественного признаков используют непараметрический корреляционный метод Спирмена.

В качестве примера приведем следующее описание этого подраздела статьи:

Для статистической обработки полученных данных применяли программное обеспечение STATISICA 8.0 («StatSoft», США) и StatPlus 4.9 («AnalystSoft», Канада). Значения показателей представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) для значений признаков, подчиняющихся нормальному распределению, и в виде $Me [25—75]$, где Me — медиана, а 25 и 75 — интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й перцентилей. Для сравнения выборки использовали непараметрические тесты Манна—Уитни и Вилкоксона. В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости $P < 0,05$.

Результаты «Что, где и когда наблюдается?»

Результаты работы должны подтверждать или опровергать гипотезу, высказанную во введении. Этот раздел может включать графики, рисунки, таблицы и все, что поможет представить в «свернутом» виде исходный материал. Умение подать свои данные в четкой и красивой форме — большое искусство, и успех вашей статьи во многом будет зависеть именно от этого. Обычно подавляющая часть материала в научных публикациях изображается в виде таблиц и графиков. Однако, представленные результаты не должны полностью повторять графические данные.

Оформление таблиц и графиков жестко регламентируется всеми журналами, поэтому необходимо обязательно сверяться с «Правилами для авторов».

Некоторые общие рекомендации при подготовке иллюстративных материалов:

— надписи, цифровые и текстовые обозначения на рисунках должны быть пропорциональны масштабу изображения; на рисунках биологических объектов — обязательно приведен масштаб измерений;

— для числовых данных в рисунках и таблицах (и в тексте) выбирайте единицы измерения таким образом, чтобы максимум данных приходилось писать с минимальным количеством нулей до или после десятичного знака;

— необходимо расшифровывать все подписи, обозначения и сокращения в таблицах и рисунках.

Если автору приходится прибегать при обработке цифровых данных к расчетам, то нужно привести формулы, по которым они проводились.

Раздел «Результаты» состоит как бы из повторяющихся звеньев (блоков); каждый блок, в свою очередь, включает несколько элементов. Например, 1-й блок может состоять из одного рисунка, подписи к нему и небольшого пояснительного текста, а 2-й — из одной таблицы, подписи к ней и пояснительного текста и т. д. Многие редакции требуют, чтобы основные результаты были ясны из рисунка (графика, таблицы) без дополнительного обращения к тексту, поэтому подписи иногда бывают довольно обширными.

В пояснительном тексте к рисунку или таблице объясняется, что видно на данном рисунке, таблице или схеме. Структура пояснительного текста включает:

— вступительную фразу, в которой говорится, о чем дальше пойдет речь (например: «В следующей серии опытов было изучено влияние... на ...» или «Представляет интерес выяснить, каким образом... зависит от...»). Такая вводная фраза обязательно должна быть написана, чтобы читатель понял, о чем пойдет речь в этом блоке;

— задачу данной серии опытов, то есть автору необходимо объяснить, какую цель он преследовал в данной серии опытов;

— описание результатов (данных таблицы, рисунка), которое подразумевает, что автор видит на данном рисунке, что, с его точки зрения, является важным и понадобится при дальнейшем обсуждении материала.

На той части текста, которая содержит научную новизну, желательно сделать акцент — выделить результаты исследования такими речевыми оборотами, как «Автором предложено...», «Результат исследования заключается в том, что...» и т. п. Это позволит сделать статью более удобочитаемой и упростит работу рецензентов.

Обсуждение результатов

«Почему это наблюдается и что это означает?»

Задача данного раздела — объяснить. Обсуждение должно показать, почему представленные результаты именно таковы и как они соотносятся с основной идеей статьи. Здесь приводится детальный анализ полученных результатов и обнаруженных закономерностей. Сопоставляются авторские результаты с выводами других исследователей. Для убедительности можно использовать чужие рисунки, схемы и построения (со ссылками на работы), если они помогут объяснить полученные результаты. В этом разделе необходимо оценить те рамки, в которых правомерны выводы из результатов работы. Практически никогда не бывает так, чтобы полученные результаты можно было бы с очевидностью распространить на смежные области знаний.

Выводы «Чем обогатилась наука?»

Любая научная статья должна завершаться выводами автора (раздел «Выводы» может не выделяться в качестве отдельного параграфа). В этом разделе четко и кратко предьявляется главный результат статьи, формулируется новизна полученных научных знаний и обозначается направление будущей работы, выбранное автором для дальнейших исследований.

Литература

Список цитированной литературы является одним из обязательных атрибутов научной статьи. Ссылаться можно на

публикацию (монография, статья, тезисы доклада), архивный документ, рукопись сочинения, личное сообщение. В последних двух случаях необходимо личное разрешение автора упоминаемого произведения или сообщения.

Автор указывает в списке литературы ссылки на труды других ученых в области исследования, чтобы обосновать исходные предпосылки для своих целей. Приводимые в статье библиографические сведения дают возможность читателю быстро определить связь работы с предшествующими исследованиями, во многих случаях позволяют составить представление о научных позициях автора, его принадлежности к определенной научной школе.

Важно подчеркнуть несколько условий:

— со всеми работами, приводимыми в списке цитированной литературы, автор должен быть знаком лично;

— следует цитировать самые важные работы, чему должен предшествовать определенный отбор источников;

— в списке литературы всегда приветствуются известные и престижные журналы.

При оформлении списка источников самое важное — указать необходимые атрибуты, чтобы литературу проще было найти. Такие списки обрабатываются автоматически специальными библиотечными программами, поэтому правильное оформление позволяет избежать ошибок при распознавании отдельных полей записи.

Главное требование при оставлении списка литературы — никакого творчества! Необходимо постоянно сверяться с «Правилами для авторов», консультироваться со специалистами-библиографами.

Аннотация «О чем статья?»

Как правило, при отправлении статьи в редакцию научного журнала необходимо приложить аннотацию — краткое содержание статьи, — в которой раскрываются ее основные пункты:

— цель исследования;

— методы исследования;

— полученные результаты;

— авторские выводы.

Плохо написанная аннотация может испортить впечатление о хорошей статье. Резюме используется не только на страницах журнала, но и в научных библиотечных и поисковых системах. Большинство изданий ограничивают размер аннотации. Следует избегать слишком длинных предложений, составлять их нужно ближе к разговорной речи, что значительно упрощает перевод на английский язык.

Ключевые слова статьи

Для публикации научной статьи вместе с текстом необходимо предоставить ключевые слова. Ключевые слова — это текстовые метки, по которым работа впоследствии будет индексироваться в поисковых системах и по которым можно определить предметную область текста. Иными словами, чтобы подобрать ключевые слова, необходимо перечислить основные термины, которые используются в статье.

О редакторских комментариях

Даже когда статья написана и отдана в редакцию журнала, работа автора еще не закончена: предстоит общение с редактором. Редактор может потребовать у автора разъяснений, более точных формулировок, устранения неясностей. Он не меньше автора хочет, чтобы статья получилась хорошей, и совершенно не заинтересован в разного рода спорах и конфликтах с автором. Если редактор прислал много комментариев — значит он просто добросовестно относится к своим обязанностям.

Случается так, что автор обижается на замечания редакции. Следует подчеркнуть, что редактор — это первый чита-

тель вашей статьи. Он может прекрасно понимать, что хотел сказать автор, но также отлично видит, что неосведомленный читатель данное место статьи не поймет. А если уж и редактор не понимает написанного, скорее всего, это не поймет большинство читателей. Нормальная реакция на комментарий — исправление статьи. Не объясняйте редактору тот момент, который он не понял — исправьте его так, чтобы понял любой читатель.

Самые большие споры возникают, когда редактор предлагает автору сократить объем статьи, убрать все второстепенное. В большинстве случаев редактор прав: от сокращения статья только выигрывает.

Но как бы ни проводилось редактирование, только автор отвечает за свою работу.

Работа с рецензентом

Рецензенты — это особая категория людей, общение с которыми требует специальных навыков. Если вы отправили научную статью в рецензируемый журнал и получили рецензию на свою статью с пометкой «доработка», постарайтесь внимательно отнестись к перечисленным замечаниям. Вообще, если вашу статью отправили на доработку — еще не повод расстраиваться, — это совершенно нормальное явление для научного журнала. Более того, если рецензент уделил больше внимания именно вашей работе, значит, она того стоила.

В первую очередь автору необходимо спокойно проанализировать отзыв рецензента. Не следует сразу отвечать или исправлять статью. Прочитайте отзыв несколько раз, затем отметьте наиболее существенные замечания и лишь после этого начинайте делать исправления. Если вам что-то непонятно в замечаниях рецензента, не стесняйтесь задавать вопросы в редакцию.

Необходимо помнить, что ответ рецензенту всегда начинается с благодарности за проделанную им работу, даже если полученный отзыв кажется вам чрезвычайно несправедливым. Таковы правила этики. Всегда старайтесь найти в от-

зыве полезные замечания и критику, которые помогут улучшить статью. Однако, если некоторые замечания рецензента вы считаете несправедливыми, нужно в корректной форме отстаивать собственную точку зрения.

Заключение

Главная цель научной статьи — раскрыть элемент научной новизны исследования. Вполне естественно, что многие исследователи, которые будут читать опубликованную статью, — рецензенты, оппоненты, члены экспертного совета — могут не быть специалистами в данной сфере, поэтому негативное впечатление от любых грамматических или стилистических ошибок может оказаться сильнее, чем положительное впечатление от качественного содержания научной статьи.

Никогда не спешите отсылать свою работу в журнал. Надо безжалостно вычеркивать лишнее, правильно подбирать слова для выражения мысли, убирать все непонятное и имеющее двойной смысл. Но и 3—4 переделок текста может оказаться мало. Эта работа заканчивается не тогда, когда в статью уже нечего добавить, а когда из нее уже нельзя ничего выбросить. Отдайте почитать статью своим коллегам — будьте уверены, они найдут, что можно улучшить. И последнее важное условие написания научной статьи — делайте это с удовольствием!

Если вы будете следовать всему вышеизложенному, то сможете избежать тех ошибок, которые часто совершают молодые ученые при написании научной статьи. Следовать чьим бы то ни было советам или нет — решать вам. Главное — помните, что эти рекомендации не догма, а только информация к размышлению.

Адрес для корреспонденции:

Барковский Евгений Викторович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-05.

Медицинская литература России

- Абдурахманов Д. Т. **Хронический гепатит В и D.**— М., 2010.
- Акопов В. И. **Судебная медицина: Учебник.**— М., 2011.
- Алгоритмы оперативных доступов /** А. А. Воробьев, А. А. Тарба, И. В. Михин и др.— СПб., 2010.
- Александровский Ю. А. **Предболезненные состояния и пограничные психические расстройства (этиология, патогенез, специфические и неспецифические симптомы, терапия).**— М., 2010.
- Аметов А. С., Доскина Е. В. **Акромегалия и гигантизм.**— М., 2010.
- Аутодонорство и аутогемотрансфузии: Руководство /** Под ред. А. А. Рагимова.— М., 2011.
- Баграмов Р. И., Александров М. Т., Сергеев Ю. Н. **Лазеры в стоматологии, челюстно-лицевой и реконструктивно-пластической хирургии.**— М., 2010.
- Барановский А. Ю., Протопопова О. Б. **Ранняя диагностика «острого живота» и желудочно-кишечных кровотечений на догоспитальном этапе: Учеб. пособие.**— СПб., 2010.
- Бери Л., Селтман К. **Клиника Мэйо: Менеджмент и сервис мирового уровня.**— М., 2010.
- Богданов А. Н. **Анемии.**— СПб., 2011.
- Бокерия Л. А., Аракелян В. С. **Хирургия аневризм грудного и торакоабдоминального отделов аорты: Руководство для врачей.**— М., 2010.
- Экстренная медицинская помощь при отравлениях /** Р. Хоффман, Л. Нельсон, М.-Э. Хауланд и др.— М., 2010.
- Эндокринология: Национальное руководство: Краткое издание /** Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко.— М., 2011.
- Южаков С. Д. **Лекарственные средства: Полный словарь-справочник 2010.**— М., 2010.



ИНФЕКЦИИ, ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

По данным ВОЗ, ежедневно у каждого десятого жителя планеты выявляют инфекции, преимущественно передаваемые половым путем (ИППП). Согласно статистике дерматовенерологической службы Республики Беларусь, заболеваемость ИППП в 2010 г. составила 89 681 случай. В стране впервые за последние 12 лет наблюдается отрицательный прирост по общей заболеваемости ИППП (сифилис, гонорея, трихомониаз). Вместе с тем существует ряд проблем, связанных с ИППП, которые требуют всестороннего анализа и принятия интегральных решений на уровне дерматовенерологической, гинекологической, урологической, педиатрической, инфекционной и других служб. Междисциплинарные вопросы диагностики, терапии и профилактики ИППП явились предметом дискуссии участников круглого стола в редакции журнала «Здравоохранение», модераторами которого выступили профессор И. А. Карпов и доцент А. М. Лукьянов.

А. М. Лукьянов, доцент кафедры кожных и венерических болезней БГМУ, главный внештатный дерматовенеролог Минздрава Республики Беларусь:

— Ни для кого не секрет, что ИППП часто встречаются в человеческой популяции. Среди них выделяют классические, к которым относят сифилис, гонорею, шангриод, лимфогранулематоз паховый, гранулему венерическую; ИППП с преимущественным поражением половых органов (трихомониаз, хламидиоз, микоплазмоз, герпетическая инфекция и др.); ИППП с преимущественным поражением других органов (ВИЧ, цитомегалия, лямблиоз и др.) и так называемые атипичные (хламидиоз, трихомониаз, микоплазмоз, генитальный герпес). Таким образом, проблематика ИППП представляет интерес для многих специалистов — дерматовенерологов, гинекологов, урологов, инфекционистов, педиатров, неврологов, микробиологов и т. д.

Некоторые успехи в отношении снижения заболеваемости ИППП стали возможными благодаря сложившейся в стране системе оказания специализированной медицинской помощи. Сегодня дерматовенерологическая служба республики находится на новом этапе развития — вот уже 1,5 года мы работаем по новым клиническим протоколам, которые соответствуют мировым стандартам в области диагностики и лечения ИППП. Лабораторная служба обладает возможностями для верификации диагноза прямыми методиками детекции (ПЦР в режиме реального времени). Переход на новые стандарты диагностики в значительной степени повлиял на рост выявленных случаев вируса папилломы человека (в 2010 г. их число увеличилось на 4,8%). На мой взгляд, этот вопрос требует детального обсуждения.

Т. С. Дивакова, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, профессор:

— Выявляемость общепризнанных ИППП, венерических заболеваний адекватна: когда пациентка приходит на прием к гинекологу или беременная становится на учет, женщина сдает минимальное количество анализов, что позволяет своевременно выявить патологию и вместе с дерматовенерологами выработать тактику ведения и обеспечить соответствующий контроль.

Проблемы возникают с атипичной, условно-патогенной флорой. С развитием лабораторий и внедрением ПЦР, ИФА мы получили возможность выявлять не только гонококки, трихомониаз и сифилис, а уреа-, микоплазмы, вирус папилломы человека. Однако зачастую клинический статус расхо-

дится с полученными результатами лабораторного исследования, что приводит к гипердиагностике. Врачи назначают несколько антибактериальных препаратов, что идет в разрез с тактикой, принятой в мировом сообществе, где отдают предпочтение монопрепаратам, которые будут воздействовать именно на выявленную флору.

Как объяснить пациентке, что после проведенной терапии мы так и не достигли излеченности? Как вести ее дальше? Можно ли планировать зачатие ребенка и каких осложнений следует ожидать? Как вести беременную до родов? Такие вопросы не дают покоя акушерам-гинекологам. Мы выставляем диагноз с повышенным процентом значимости для конкретного случая. Пациентка начинает вкладывать большие средства в обследование, часто прибегая к помощи коммерческих центров, осуществляющих ПЦР-диагностику, лечение и многократный контроль, пока не отказывается от лечения, так как не видит результатов.

В. И. Воцула, зав. кафедрой урологии и нефрологии БелМАПО, главный внештатный специалист по урологии Минздрава Республики Беларусь, доктор медицинских наук:

— Наша задача — выявить классические заболевания, передаваемые половым путем, и своевременно направить пациента дерматовенерологам, которые будут проводить лечение, отслеживать контакты и осуществлять контроль излеченности. Мы занимаемся «неклассическими» инфекциями, которые проявляются в виде уретритов. Благодаря оснащенности аппаратурой высокого класса вопросов с диагностикой не возникает, не составляет трудностей добиться излеченности пациента (используем вильпрафен). Куда сложнее на этапе консультирования попытаться подвигнуть человека изменить стиль жизни, стиль поведения. Желание мужчины часто менять полового партнера, предпочтение незащищенного полового акта делает проблему злободневной.



В. С. Ильенкова, И. А. Карпов, Т. С. Дивакова

Понятно, проще обратиться к врачу, купить по рецепту препарат и получить эффект излеченности, нежели изменить образ жизни. Нужно попытаться вложить в головы людей простую истину: предпочитай защищенный секс, не подвергай себя риску заражения, не способствуй распространению ИППП.

Г. И. Герасимович, профессор кафедры акушерства и гинекологии БГМУ:

— В отличие от классической гонореи, которая без труда диагностируется и поддается лечению, ИППП представляют серьезную сложность. Первое. Наиболее уязвима молодежь. Существует ряд работ (в Гродно, Витебске, Минске) по исследованию подростков, авторы которых наглядно демонстрируют, что на фоне ИППП резко снижается репродуктивная функция женского организма. Воспалительные заболевания половых органов впоследствии приводят к внематочной, неразвивающейся беременности, а также ряду патологических состояний, что в условиях депопуляции приобретает масштабы государственной проблемы. Следует повышать заинтересованность молодежи планировать беременность и готовиться к родам.

Второе. Нужно ли проводить скрининг беременных? Что диагностировать? Нередки случаи инфицирования в родах, которого, судя по обменной карте, и быть не могло. Оказывается, женщину никто не обследовал. Вывод напрашивается сам: плановая беременность и скрининг женщин на наиболее распространенные ИППП помогут изменить ситуацию.

А. М. Лукьянов:

— Вырисовывается два основных вопроса: связь ИППП с воспалительными заболеваниями органов малого таза либо другой патологией, чаще носящей системный характер, и согласованность протоколов ведения пациентов, страдающих ИППП и с обусловленными ИППП состояниями и заболеваниями, между службами. Еще один важный момент — тяжесть бремени гипердиагностики. На мой взгляд, следует подвести доказательную базу для решения этих проблем. Считается, что только прямые методы детекции (выявление возбудителя или его антигена) могут быть положены в основу диагностики заболеваний, передаваемых половым путем. Правда, это касается не всех инфекций, например, для сифилиса методики амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) имеют пока лишь научный интерес.

И. А. Карпов, зав. кафедрой инфекционных болезней БГМУ, главный внештатный инфекционист Минздрава Республики Беларусь, профессор:

— Какой тактики следует придерживаться при лечении гонореи? Насколько эффективна антибиотикотерапия этой инфекции?

А. М. Лукьянов:

— Начну с того, что по ряду объективных причин невозможно установить истинный уровень заболеваемости гонореей. По данным дерматовенерологической службы, в 2010 г. она составила 36,6 случая на 100 тыс. населения, в 2009 г. — 44, в 2008 г. — 50,3. До 2009 г. наша страна участвовала в Шведском проекте (сегодня — усилиями энтузиастов), одной из задач которого являлся мониторинг чувствительности выделяемых штаммов *Neisseria gonorrhoeae* к антибиотикам. Выяснилось, что в Беларуси ситуация схожая с таковой в Европейском регионе: препаратом выбора (первая линия) в настоящее время является цефтриаксон, далее — макролиды, в том числе джозамицин, и фторхинолоны.

Есть другая проблема. Эксперты ВОЗ сегодня рекомендуют проводить «минутную» терапию гонореи. Да, такая тактика подходит для элиминации возбудителя (в течение 24—48 ч гонококков действительно не будет в местах его фиксации — уретра, цервикальный канал и др.), но... Скажите, какой воспалительный процесс в органах малого таза возможно, образно говоря, «погасить» за 24 ч? Никакой и никогда. «Минутная» терапия имеет ряд негативных моментов. К примеру,



С. Н. Занько, В. И. Вошула

возникают так называемые конгестивные, остаточные воспаления органов малого таза, обусловленные агрессивным поведением условно-патогенной флоры, в результате чего мы получаем огромное количество уретропростатитов, аднекситов и т. д. Таким образом, то что подходит для развивающихся стран и стран Африки, для нас не совсем приемлемо.

В. С. Ильенкова, представитель Странового бюро Всемирной организации здравоохранения в Республике Беларусь:

— Синдромальный подход в качестве рекомендации штаб-квартиры ВОЗ рассчитан на страны, где низкий уровень лабораторной диагностики. Рекомендации Европейского регионального бюро ВОЗ учитывают специфику Европейского региона (работает программа по вопросам профилактики ВИЧ, ИППП и парентеральных гепатитов).

С. Н. Занько, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, профессор:

— Затрону тему беременности и инфекции. Соглашусь с известным российским специалистом В. Е. Радзинским, заявившим, что диспансеризация беременных — главный путь к полипрагмазии. Пока женщина не станет на учет, мы не назначаем «кучу» обследований (дорогих, а зачастую и не нужных), что непременно ведет к терапевтическим ошибкам, неоправданному назначению медикаментов. Для сравнения, с 1 ноября 2004 г. американцы запретили обследовать больных на любые инфекции при отсутствии у женщины клинической картины.

Актуальна проблема микст-инфекций, ведь порой мы сами не понимаем, с каким возбудителем имеем дело. Активно лечим, судя по анализам, добиваемся излеченности, но так и не можем сказать, с чем столкнулись.

Коснусь единых протоколов. В то время пока венерологи и урологи ведут «охоту» на возбудителя, акушеры-гинекологи занимаются восстановлением биоценоза. Эту тему большинство коллег игнорируют. Но правда такова: пока мы не достигнем нормобиоценоза, будем наблюдать дисбиоз, бактериальный вагиноз и другие состояния, воспринимаемые как воспалительные заболевания без четкого возбудителя. В ходе лабораторной диагностики необходимо определить, что имеет место в каждом конкретном случае: носительство, нормальная флора, условно-патогенная или инфекционный процесс. Более 5 лет обсуждаем проблему уреа- и микоплазмоза, какие только антибиотики не пускали в ход... Сегодня, к счастью, здравый смысл восторжествовал — пришли к выводу, что при отсутствии клинической картины уреа- и микоплазмоз лечить нельзя.

И. А. Карпов:

— Какие применяют подходы в терапии беременных, если есть клинические показания? Да и вопрос лечения атипичной инфекции в гинекологии в целом также важен с чисто практических

позиций: предложено так много схем, что страницы не хватит, чтобы перечислить названия используемых препаратов.

С. Н. Занько:

— Проект протокола лечения беременных находится на утверждении в Минздраве. При неосложненной инфекции в I триместре (самый сложный период) рекомендуется использовать макролиды. По опыту европейских и российских коллег, остановились на двух препаратах: азитромицин и вильпрафен. В целом в гинекологии возможно применение офлоксацина, цефалоспоринов (последние поколения), тетрациклинов.

Н. И. Доста, доцент кафедры урологии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Существует еще два аспекта проблемы ИППП. Эти инфекции серьезно влияют на репродуктивную способность мужчин (снижается проходимость семявыводящих путей и сперматогенез), поэтому следует акцентировать внимание на профилактике, соблюдении элементарных правил гигиены секса.

Другой аспект: роль воспалительного процесса в развитии аденомы предстательной железы и рака предстательной железы. Аденома — детерминированное возрастом заболевание (до 90% мужчин старше 80 лет имеют гистологически подтвержденную аденому и ее клиническую картину), ничего не попишешь. По данным литературы, воспалительный процесс, развившийся на фоне ИППП, снижает иммунитет, стимулирует экспрессию генов, принимающих участие в канцерогенезе предстательной железы. Морфологические изменения, обусловленные воспалением (у зарубежных коллег есть термин «пролиферативная воспалительная атрофия»), — матрица для участков раковой трансформации предстательной железы. В Беларуси заболеваемость таким предстательной железой составляет 53,1 случая на 100 тыс. населения, в Америке — 200, в Швеции — 160. Мне кажется, что молодежь вправе знать, что ИППП могут «аукнуться» проблемами с деторождением, а с возрастом — грозят развитием рака.

М. Р. Сафина, зам. главного врача по медицинской части Городской гинекологической больницы Минска, кандидат медицинских наук:

— Мы все же не успеваем со своевременной диагностикой ИППП — это мои впечатления как специалиста практического здравоохранения. Согласно данным скандинавских коллег, которые ведут регистр заболевших этими инфекциями, наиболее часто в инфекционный процесс вовлечены молодые люди 20—25 и 15—20 лет. По результатам опроса, проведенного среди студентов кембриджского колледжа, ведущих половую жизнь, моногамные отношения практикуют лишь 18% опрошенных, имеют 2 партнеров — свыше 20%, остальные — более 3 партнеров. В результате такого полового поведения повышается частота инфицирования. Случается, что

в клинику поступают 16-летние девочки с осложненной патологией после одного-единственного полового акта. Перестроить сознание молодежи очень сложно. Возможно, следует воспитывать безглицость: мало кто здоровается за руку с бомжем, такими же противоестественными должны быть сексуальные отношения с первым встречным.

Последствия перенесенной инфекции бывают гораздо серьезней, например, вирус папилломы человека увеличивает риск развития онкопатологии: в 98% случаев рак шейки матки вызывается этим вирусом, несколько реже — рак влагалища, анальной области и ротовой глотки. За это открытие, а также за разработку вакцины, защищающей от рака шейки матки, в 2009 г. была присуждена Нобелевская премия. За последние 20 лет заболеваемость увеличилась примерно на 15%. Можно ли с учетом данных статистики предлагать тотальную иммунизацию молодым людям до начала половой жизни? Теперь производители препарата расширили возрастные границы (от 9 до 45 лет). Существует немало противников вакцинации. Но что скажут те женщины, у кого после длительного периода персистенции вируса развивается атипичная пролиферация (дисплазия), а затем диагностируют рак? Каждая пациентка вправе принимать решение сама. Только в качестве примера приведу опыт Австралии, где в рамках госпрограммы в течение 2 лет провели иммунизацию всех девочек-подростков в возрасте 14 лет, уже через 3 года заболеваемость кондилломатозом (манифестная форма вируса папилломы человека) снизилась на 70%. Наш опыт работы демонстрирует безопасность процедуры вакцинации.

А. М. Лукьянов:

— Вижу, что участники круглого стола разделились на две группы: одни говорят о гипердиагностике, другие сетуют, что мы не успеваем. Где же золотая середина?

М. Л. Тесакова, доцент кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Вот уже более 15 лет в родильном доме Минской области мы не видели врожденного сифилиса, трудно вспомнить, когда в последний раз посылали экстренное извещение по выявленному случаю острой гонореи. Выходит, что в области и в республике в целом ситуация с выявлением, лечением и профилактикой типичных ИППП выглядит неплохо. В настоящее время акушерский блок проблем сконцентрирован вокруг атипичных ИППП (хламидиоз, микоплазмоз и др.). Акушеры-гинекологи, инфекционисты и дерматовенерологи продолжают «ломать копья», выясняя, нужно ли искать у беременных эти инфекции, а при обнаружении следует ли их лечить и чем в частности.

В инструкциях практически всех антибактериальных, противовирусных, антисептических препаратов производители информируют о том, что использование лекарственного средства у беременных, особенно в I триместре, запрещено. Фраза «применять с осторожностью» означает, что по возможности нужно избегать его использования, а при необходимости назначать только в низких дозах и/или короткими курсами. Рекомендации производителей о том, что применение лекарственного средства «возможно только после тщательной оценки ожидаемой пользы терапии для матери и потенциального риска для плода» вообще заставляют акушера-гинеколога брать на себя полную ответственность за лечение этими препаратами.

В настоящее время публикуются работы о негативном действии лекарственных препаратов различных групп на организм человека вообще и на беременных и развивающийся плод в частности. Хорошо бы обобщить такую информацию, чтобы практические врачи могли использовать ее в работе.

Если вы откроете обменные карты женщин, поступивших с районов (2-й, 1-й уровни оказания акушерской помощи), то увидите, что результаты ПЦР-диагностики ИППП



М. Р. Сафина, Г. И. Герасимович, Н. И. Доста

встречаются гораздо реже, чем, например, титр антител ИФА-диагностики. За исключением столицы и областных центров беременные женщины просто не имеют возможности обследоваться в лаборатории, где может быть выделен возбудитель и определена его чувствительность к антибиотикам, поэтому назначаемые схемы лечения зачастую неэффективны: беременные госпитализируются в стационары с несанированными очагами генитальной и экстрагенитальной инфекции, угрозой преждевременных родов и другими осложнениями. О низком уровне оснащённости акушерской службы говорит и тот факт, что, например, в Минском областном роддоме (3-й перинатальный уровень), расположенном на территории столицы и обслуживающем пациенток со всей области и Минска в том числе, нет ни бактериологической лаборатории, ни оборудования для ПЦР-диагностики. Акушерство в республике остаётся «необитаемым островом», где так и не решена проблема ИППП у беременных ни в плане диагностики, ни в плане возможности проведения высокоэффективного лечения.

Нам, акушерам-гинекологам, остаётся уповать на предгравидарную подготовку. Необходимо заинтересовать женщину до зачатия пройти максимальный комплекс обследований, чтобы санировать очаги инфекций, в первую очередь репродуктивного тракта, до наступления беременности. Это вполне реально, ведь уже есть пример, когда путем материального стимулирования добились того, что женщины до 12 нед беременности («кранныя явка») становятся на учет в поликлинике по месту жительства.

А. М. Лукьянов:

— Сегодня все говорили о рисках. Мы еще не затронули один аспект: ИППП и их ассоциация с ВИЧ. Думаю, главный инфекционист Минздрава поможет нам в описании современного портрета ВИЧ-инфицированного.

И. А. Карпов:

— Буду краток. Сегодня уже никто не удивляется, когда ВИЧ диагностируют у социально адаптированных молодых людей. Среди ВИЧ-инфицированных значительно увеличилась доля женщин. Инфекционный путь передачи инфекции (наркопотребители) сменил половой путь. Вероятность передачи ВИЧ повышают ИППП, в частности генитальный герпес. В 2006 г. на конференции в Торонто в своем выступлении Билл Клинтон сказал, что США не пожалеют денег на создание вакцины ВИЧ, касаясь вопроса профилактики ИППП, акцентировал внимание на борьбе с генитальным герпесом, который является кофактором передачи ВИЧ-инфекции. С тех пор медики стали больше уделять внимания генитальному герпесу (в некоторых странах рекомендуется обрезание мужчин), что позволило реально снизить частоту инфицирования, а вакцина ВИЧ по-прежнему остается перспективной.

В. С. Ильенкова:

— Действительно, наличие ИППП увеличивает риск передачи ВИЧ в 50—300 раз. Появились результаты исследования, которые продемонстрировали, что ИППП, развивающиеся у ВИЧ-инфицированного, увеличивают вирусную нагрузку и снижают иммунитет человека. Это важно учитывать и проводить профилактику, оперативно выявлять и лечить, чтобы облегчить течение основного заболевания.

А. М. Лукьянов:

— Сосредоточившись на диагностике и лечении, мы упускаем вопросы первичной профилактики. Но усилиями только медиков этот вопрос решить невозможно, все-таки наша пер-



М. Л. Тесакова, А. М. Лукьянов, И. Е. Разницына

востепенная задача — своевременное выявление и эффективное лечение ИППП, поэтому необходима всесторонняя поддержка и понимание со стороны общества.

И. А. Карпов:

— Подытожим. Особенности диагностики ИППП — деликатный вопрос. Не надо стесняться говорить, что мы еще далеко не все знаем и умеем, когда речь заходит об атипичных возбудителях. Сегодня мы активно используем ПЦР, ИФА... В 2009 г. профессор И. С. Гушин совместно с англичанами провел анализ доказательности ИФА при ИППП. Оказалось, что тест-системы, которые использовали, были некорректны, то есть на основании полученных результатов трудно поставить точный диагноз.

Каждая методика имеет свои особенности, в суть которой практические врачи не углубляются в силу дефицита времени и сил. Думаю, создание национальной референс-лаборатории, которая взяла бы на себя контроль за качеством исследований, в данной ситуации — вполне рациональное предложение.

Как отметил С. Н. Занько, в случае когда мы выявляем атипичную инфекцию, это не означает автоматически патологию. Если же есть клиническая картина и лабораторное подтверждение, то следует точно действовать, не обращая внимания на спекулятивные разговоры, будто атипичная флора нечувствительна к макролидам. Пациент должен получить квалифицированную помощь: в режиме монотерапии можно использовать препараты тетрациклиновой группы, доксицилин, юнидокс, азитромицин, джозамицин.

Как сказал профессор Пишаре, инфекции бывают двух видов: одни влияют на демографическую обстановку в стране, другие представляют трагедию для отдельно взятой семьи. Нельзя об этом забывать.

А. М. Лукьянов:

— Позволю себе некоторый экскурс в историю отечественной дерматовенерологии. Мои учителя вспоминают, что академик А. Я. Прокопчук, основатель школы дерматовенерологии в Беларуси, на лекциях студентам при демонстрации пациентов, страдающих сифилисом, говорил: «Представляю вам динозавров. Ровно через 30 лет таких больных просто не будет». Но история имеет свой взгляд на эту проблему, как видим, даже великим свойственно ошибаться. Проблема ИППП бесконечно многогранна, постоянно трансформируется и требует своевременной реакции со стороны медиков и общества в целом.

Подготовила Т. Ясевич.



**«СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
И ПРИКЛАДНОЙ МОРФОЛОГИИ».
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ, ПОСВЯЩЕННАЯ 110-летию
СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА НАН БЕЛАРУСИ Д. М. ГОЛУБА**

15—16 сентября 2011 г. в Белорусском государственном медицинском университете прошла научно-практическая конференция «Современные аспекты фундаментальной и прикладной морфологии», посвященная 110-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки БССР, лауреата Государственной премии СССР, академика НАН Беларуси, Почетного доктора БГМУ, доктора медицинских наук, профессора Давида Моисеевича Голуба.

В работе конференции приняли участие видные морфологи России, Молдовы, Украины и нашей республики. Среди них присутствовали: президент Международной ассоциации морфологов СНГ, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой анатомии человека Тверской государственной медицинской академии профессор Д. В. Баженов; доктор медицинских наук, профессор кафедры топографической анатомии Тверской государственной медицинской академии С. И. Волков; заведующая кафедрой биологии Тверской государственной медицинской академии, доктор биологических наук доцент М. Б. Петрова; заведующая кафедрой гистологии и цитологии Смоленской государственной медицинской академии профессор И. П. Степанова; профессор кафедры физиологии человека и животных Ярославского государственного университета Н. Н. Тятенкова; доцент кафедры морфологии Ярославского государственного университета И. П. Комарова. Молдову представляла доцент кафедры анатомии человека Кишиневского государственного университета медицины и фармации им. Н. Тестеминацу Т. В. Хачина. Делегации участников конференции, представлявшие морфологические кафедры высших медицинских учреждений образования нашей республики, возглавляли заведующие кафедрами: профессор Е. С. Околоулак и профессор С. М. Зиматкин (Гродненский государственный медицинский университет); профессор О. Д. Мяделец и профессор А. К. Усович (Витебский государственный медицинский университет); доцент В. Н. Жданович (Гомельский государственный медицинский университет). В конференции также принимали участие представители морфологических кафедр других высших учреждений образования Минска: Международного университета радиобиологии им. А. Сахарова, Белорусского государственного педагогического университета им. М. Танка, Белорусской академии физкультуры и спорта, Института физиологии НАН Беларуси. На конференции присутствовала дочь Д. М. Голуба — ведущий сотрудник РНЦП онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова Галина Давыдовна Голуб.

Участников конференции приветствовали начальник отдела науки Министерства здравоохранения Республики Беларусь В. А. Филонюк и ректор Белорусского государственного медицинского университета А. В. Сикорский.

На пленарном заседании жизнь и творческая деятельность Д. М. Голуба была представлена заведующим кафедры нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета профессором П. Г. Пивченко в соавторстве с профессором этой же кафедры П. И. Лобко. Второй доклад П. Г. Пивченко был посвящен истории кафедры нормальной анатомии, которую с 1934 по 1975 г. возглавлял Д. М. Голуб. Знаменательно, что 110-летие со дня рождения основоположника морфологической науки и анатомической школы Беларуси академика Д. М. Голуба совпадало с 90-летием со дня основания Белорусского государственного медицинс-

кого университета и одного из старейших его структурных подразделений — кафедры нормальной анатомии. С докладами выступили ученики и последователи Давида Моисеевича Голуба: профессор кафедры хирургии БелМАПО И. Н. Гришин, который рассказал, как идеи Д. М. Голуба сыграли важную роль в решении проблем восстановления иннервации в желудочной хирургии, а доцент кафедры нормальной анатомии БГМУ Л. А. Давыдова и ведущий научный сотрудник Института физиологии НАН Беларуси Н. М. Ковалева — о разработке проблемы ганглиопексии Д. М. Голубом и его учениками.

Научная тематика секционных заседаний включала проблемы морфологии органов, систем органов и их сосудисто-нервного аппарата в онтогенезе человека и животных, экспериментальной и клинической морфологии, преподавания анатомии человека на современном этапе. Интерес участников конференции вызвали доклады о пренатальном морфогенезе дополнительного органа обоняния млекопитающих (Н. Н. Тятенкова, Ярославль), новая концепция строения мышечной оболочки пищевода с точки зрения эволюционных и экологических аспектов (М. Б. Петрова, Тверь), материалы о макро- и микроскопической структуре складки *rind fleisch* (Т. В. Хачина, Кишинев). Большой интерес у присутствующих вызвали сообщения о реактивных изменениях организации гематоликворного и гематоэнцефалического барьеров в сосудистом сплетении желудочков мозга при экспериментальной ишемии мозга (Л. Н. Новикова, Минск), топографоанатомические исследования околушно-жевательной области для обоснования пункции височно-нижнечелюстного сустава (С. И. Волков, Д. В. Баженов, Тверь), а также материалы об особенностях морфологических изменений в гиперплазированном эндометрии и аденокарциномах (М. А. Метельская, Ю. И. Рогов, Минск). Современные аспекты клинической направленности преподавания анатомии на примере изучения раздела «Нервная система» отражены в докладе Г. Г. Бурака и соавт. (Витебск).

В стендовых сообщениях были представлены результаты исследований регулирующих систем органов и систем органов в онтогенезе человека и животных в норме и в условиях эксперимента. Интересные и значимые материалы содержали стендовые доклады, посвященные иннервации надпочечников (М. И. Богданова, Минск), строению семенника у зародышей белой крысы, облученных в поздние сроки беременности (Г. П. Дорохович, Минск), иммунореактивности к нейропептиду галанину в шейно-грудных ганглиях человека при остром инфаркте миокарда (А. В. Никитский и соавт., Минск), экспериментально-морфометрическому исследованию мозжечка при остром иммобилизационном стрессе (Е. И. Ким, Витебск), вариантной анатомии внутритазового анастомотического русла внутренней половой артерии (А. В. Кузьменко, Витебск) и др.

В заключении председатель пленарного заседания президент Международной ассоциации морфологов СНГ профессор Д. В. Баженов, председатель Белорусского научного общества морфологов профессор П. Г. Пивченко и выступающие выразили единое мнение, что подобные научные мероприятия весьма актуальны, так как они позволяют быть в курсе современных исследований и особенностей инноваций в преподавании на морфологических кафедрах Беларуси и стран СНГ.

П. Г. Пивченко, Т. В. Сахарчук.



АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ РУЦКИЙ (к 80-летию со дня рождения)



Александр Владимирович Руцкий родился в д. Бартники Барановичского района Брестской области в семье крестьян. В 1949 г. окончил среднюю школу в Барановичах, Минский медицинский институт в 1955 г. После окончания института работал врачом Парфияновской участковой больницы тогда еще Молодечненской области. В 1955—1956 гг. преподавал на курсах подготовки медсестер, а также работал инспектором ЦК общества Красного Креста. С 1956 по 1961 г. — ординатором, заведующим ортопедо-травматологическим отделением Минской областной клинической больницы. Одновременно в 1958 г. приглашен профессором В. О. Марком на преподавательскую работу на кафедру травматологии и ортопедии Белорусского института усовершенствования врачей.

В 1961 г. избран ассистентом кафедры травматологии и ортопедии БелГИУВ. В 1964 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Переломы верхнего конца плечевой кости и их лечение». В 1966 г. избран доцентом кафедры травматологии и ортопедии БелГИУВ. В 1975 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Особенности клиники и лечения тяжелых и осложненных переломов области локтевого сустава у детей». Утвержден в звании доцента в 1967 г., профессора — в 1977 г.

В 1966 г. назначен на должность ректора БелГИУВ, в которой работал до 1998 г. За это время он успешно реализовал свой незаурядный организаторский талант. Медицинской общественности хорошо известно, как много сил и энергии

А. В. Руцкий отдал созданию творческого, плодотворно работающего коллектива, scrupulously подбирая кадры для многочисленных, в том числе вновь открываемых кафедр, уделяя большое внимание развитию и оснащению подразделений института учебной и лечебно-диагностической аппаратурой. За этот период институт стал крупнейшим центром последипломного медицинского образования в СССР. В 1971 г. в БелГИУВ, как в учреждении передового опыта, было проведено Всесоюзное совещание по формам и методам обучения в институтах усовершенствования врачей Минздрава СССР. Число кафедр в институте увеличилось с 18 до 52, на которых трудилось свыше 350 человек профессорско-преподавательского состава. Количество преподавателей, имеющих ученые степени и звания, достигло 88%, что было самым высоким показателем среди всех вузов СССР. В 1973 г. приказом ВАК СССР в БелГИУВ впервые организованы 3 специализированных Совета по защите диссертаций.

А. В. Руцкий принял самое активное участие в создании современной системы аттестации медицинских кадров республики, разработке квалификационных программ и тестов. В институте была проведена большая работа по созданию унифицированных программ последипломной подготовки врачебных кадров с учетом меняющихся потребностей отечественного здравоохранения. Здесь прошли усовершенствование и специализацию десятки тысяч врачей, сотни специалистов со всех республик СССР учились в клинической

ординатуре, аспирантуре. А. В. Руцкий много труда отдал развитию и укреплению учебной и материально-технической базы института: построено и введено в эксплуатацию 2 современных учебно-лабораторных корпуса, 3 общежития квартирного типа, спортивно-оздоровительный комплекс, Центральная научно-исследовательская лаборатория, виварий.

За высокие показатели в учебной, научной и лечебно-консультативной работе БелГИУВ неоднократно получал Переходящее Красное Знамя Министерства здравоохранения СССР, а в 1982 г. Указом Президиума Верховного Совета СССР награжден орденом Трудового Красного Знамени.

После ухода с должности ректора в 1998 г. ученый заведовал кафедрой травматологии и ортопедии БелМАПО, которую возглавлял с 1977 г.; с 2004 г. — работает профессором кафедры.

Существенное значение для медицинской науки и практики здравоохранения имеют научные работы А. В. Руцкого, посвященные вопросам оперативного и консервативного лечения повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата различных локализаций. Им предложены многие оригинальные методы эффективного лечения повреждений и заболеваний костей и суставов, направленные на сокращение сроков лечения больных и снижение инвалидности: методика проведения трехлопастного гвоздя при переломах шейки бедренной кости, метод скелетного вытяжения при раздробленных переломах дистального конца лучевой кости, костная аутопластика при тяжелых медиальных переломах шейки бедра, двойное скелетное вытяжение при застарелых вывихах плеча, первичная аутопластика при повреждениях кисти и предплечья, методика вправления травматического спондилолистеза скелетным вытяжением и др. В 1976 г. А. В. Руцкий впервые в Республике Беларусь выполнил передний спондилодез при нестабильном дегенеративно-дистрофическом спондилоартрозе поясничного отдела позвоночника.

В 1970 г. опубликована монография «Постоянное вытяжение в травматологии и ортопедии». Книга до настоящего времени не потеряла своей актуальности, пользуется большой популярностью среди травматологов-ортопедов и врачей смежных специальностей.

Всеобщее признание и общественный резонанс получил «Рентгенодиагностичес-

кий атлас» в 2 томах (1987), который заполнил весьма существенный пробел в отечественной медицинской литературе и быстро стал библиографической редкостью. Это было первое издание в СССР, в котором дана полная клинико-рентгенологическая характеристика всех основных заболеваний и пороков развития опорно-двигательного аппарата человека.

Широкой известностью пользуется опубликованная в 1985 г. совместно с профессором И. М. Гришиным монография «Повреждения магистральных кровеносных сосудов», которая является оригинальным трудом, освещающим важные аспекты этой сложной клинической проблемы. Вопросы трудной для диагностики и лечения ортопедической патологии детского возраста отражены в книгах «Неврология детского возраста» (1990), «Энциклопедия детского невролога» (1993), «Нейро-ортопедические и ортопедо-неврологические синдромы у детей и подростков» (1998). За цикл работ по разработке и внедрению в практику хирургии новых методов диагностики и лечения в 1992 г. удостоен Государственной премии Республики Беларусь.

Особое место среди научных интересов профессора А. В. Руцкого в последнее время занимают вопросы лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний и посттравматических повреждений крупных суставов, в частности тазобедренного. Большая социально-экономическая значимость этой патологии послужила толчком к поиску медицинского решения данной проблемы в условиях Республики Беларусь. Результатом многолетних исследований в этой сложной области явилось создание и практическое внедрение под руководством профессора

А. В. Руцкого бесцементного двухполюсного эндопротеза тазобедренного сустава, на который получен ряд патентов: Российской Федерации (1994), Республики Беларусь (2005, 2006), Евразийский патент (2007), а также Международный сертификат «СЕ» (2005). С 1997 г. в Республике Беларусь налажено его серийное производство, что позволило решить проблему импортозамещения в этой области ортопедии. А. В. Руцкий провел ряд показательных операций по имплантации отечественного эндопротеза за рубежом, в том числе в Иране, Индии, Ираке, Сирии, во многих городах России.

Профессор А. В. Руцкий опубликовал более 275 научных работ, в том числе 8 монографий, 3 справочника. Имеет 17 патентов и авторских свидетельств. Под его руководством выполнены 3 докторские и 17 кандидатских диссертаций.

В 1991 г. А. В. Руцкий избран членом-корреспондентом, а в 2003 г. — академиком НАН Беларуси. С 1999 г. — академик Белорусской академии медицинских наук. Почетный академик БелМАПО (диплом № 1, 2002).

На протяжении всей трудовой деятельности профессор А. В. Руцкий ведет активную общественную работу. В 1962—1965 гг. был председателем местного профсоюза БелГИУВ. В 1996—2000 гг. — президентом Белорусской ассоциации ортопедов-травматологов, членом правления Всесоюзного общества травматологов и ортопедов. Член проблемной комиссии при АМН СССР: «Травматизм: научные основы травматолого-ортопедической помощи». Состоял членом редакционной коллегии журнала «Здравоохранение Белоруссии». В течение многих лет являлся председателем хирургического Совета по защите диссертаций при БелГИУВ, членом

ВАК республики, УМС Минздрава Республики Беларусь. В настоящее время — член Совета по защите диссертаций в РНПЦ травматологии и ортопедии.

Награжден орденами Трудового Красного Знамени (1971), Дружбы народов (1981), медалями «За доблестный труд» (1970), «Ветеран труда» (1988), юбилейной медалью «100 гадоў прафсаюзнаму руху Беларусі» (2009), нагрудными знаками: Н. И. Пирогова «За заслуги в гуманной деятельности» (1981), «Юбилейная медаль в честь 80-летия НАН Беларуси» (2009), значком «Отличнику здравоохранения» (1970), знаками Минздрава СССР «Победитель социалистического соревнования» (1980), «Отличник здравоохранения Республики Беларусь» (2001), Почетной грамотой ЦК КПСС, Совета Министров СССР, ВЦСПС и ЦК ВЛКСМ, Почетными грамотами ЦК ОКК БССР (1982), СОКК и КП СССР (1989), Государственного комитета по науке и технологиям Беларуси «За разработку эндопротеза тазобедренного сустава» (1998), ВАК Республики Беларусь (1999), Национальной академии наук Беларуси (2011), Президиума Белсовпрофа (1991), БРК профсоюза медицинских работников (1982), Минздрава БССР, РБ (1992, 1994, 1995, 1998, 2008), Минского облисполкома (2006), почетным дипломом Всесоюзного медико-технического общества (1977), дипломами ВДНХ СССР I степени (1987, 1989, 1991) и др.

В 2002 г. А. В. Руцкий награжден Грамотой Патриарха Московского и Всея Руси Алексия II «За помощь в укреплении духовных и нравственных основ жертвенного служения Отечеству» и медалью «За жертвенное служение».

Звание «Заслуженный деятель науки БССР» присвоено в 1982 г.

© «Здравоохранение», 2012

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 27.12.2011.

Формат 60x84 1/8. Offsetная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,5 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.

Уч.-изд. л. 12,9. Тираж экз. Зак. 3567

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: 226-21-66, 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

www.zdrav.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.