



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№11/2012

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974 г.)



Победитель VIII
Национального
конкурса
«Золотая Литера»
в номинации
«Лучшее
специализированное,
отраслевое издание»
(2012 г.)

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

Редакционная коллегия:

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

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

Дорогие коллеги!

Ежегодно 14 ноября проходит Всемирный день борьбы с диабетом. В этот день родился Ф. Бантинг, открывший инсулин вместе с Ч. Бестом в 1921 г. Патент на лекарственный препарат был продан за символическую цену в один доллар Торонтскому университету, и уже в 1922 г. началось производство инсулина. Впечатляющим было первое введение инсулина в палатах «смертников» — умирающие от диабета пациенты оживали буквально на глазах.

У каждой эпохи свои болезни. Если средние века трудно представить без чумного мора, XX век — без пандемии смертоносной инфлюэнцы, XXI столетию присущи другие болезни, менее ужасающие, чем в прошлом, но такие же масштабные (сердечно-сосудистые, злокачественные и др.). Среди них и сахарный диабет. Двадцать лет назад во всем мире число людей с диагнозом «диабет» не превышало 30 млн. Сегодня их количество достигло 370 млн, а к 2030 г. возрастет до 522 млн человек. Диабет коварен своими осложнениями: риск возникновения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда возрастает в 2 раза, артериальной гипертензии — в 3 раза, патологии почек — в 17 раз, гангрены нижних конечностей — в 20 раз, смертность при этом увеличивается в 2—3 раза. Диабет — одна из ведущих причин слепоты. Ежегодно болезнь уносит 1,1 млн жизней и эта цифра неуклонно растет. По данным Всемирной диабетической федерации (IDF), к 2030 г. это заболевание станет 7-й ведущей причиной смертности.

Поскольку диабет на начальных стадиях не имеет ярких клинических проявлений, от 40 до 80% пациентов не осознают опасность заболевания, не контролируют уровень глюкозы в крови и не получают адекватного лечения, тогда как гипергликемия разрушает организм и развивающиеся осложнения могут ускорить смерть от инфаркта миокарда, инсульта или почечной недостаточности. Наиболее действенная стратегия предупреждения тяжелых осложнений — профилактика и раннее выявление диабета 2-го типа. Для этого необходимо вовремя поставить диагноз и дать рекомендации тем, кто принадлежит к группе риска (избыточная масса тела, привычная гиподинамия). Диагноз «диабет» обычно приводит в шоковое состояние — возникают страх, растерянность, депрессия. От этой реакции зависит судьба заболевшего: воспримет ли он болезнь как вызов и, изменив привычный образ жизни, справится с ней, или, проявив слабость, смирится. «Мужество делает ничтожными удары судьбы» (Демокрит). Диабет можно победить, но для этого нужно знать, как с ним бороться. Здесь необходимы специальные знания, поскольку около 95% от общего числа лечебных назначений и профилактических мероприятий пациенты должны выполнять самостоятельно.

В республиканском регистре «Сахарный диабет» насчитывается 207 тыс. пациентов (8,0% — диабет 1-го типа; 91% — 2-го типа; 1,0% — специфические типы диабета) при ежегодном приросте в 20 тыс. человек. Для оценки компенсации сахарного диабета используется определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), а для оптимизации лечения — метод длительного мониторингирования уровня гликемии (CGMS).

Приоритетным направлением в борьбе с диабетом в Беларуси является профилактика. Более 30 тыс. пациентов в 2011 г. прошли обучение методам самоконтроля, рациональной инсулинотерапии и адаптации к полноценной жизни в обществе в 227 «Школах диабета» и 10 кабинетах «Диабетическая стопа». Продолжительность жизни мужчин с сахарным диабетом составляет 69 лет, женщин — 73 года (в общей популяции соответственно 64 и 76,5 года), что свидетельствует об эффективности лечебных и профилактических мероприятий.

Исцелить от диабета нельзя, но болезнь можно управлять и полноценно жить долгие годы, сохраняя трудоспособность и хорошее самочувствие. Однако усилий одних медиков недостаточно, важно привлечь внимание общественности к проблеме сахарного диабета. Каждый медицинский работник должен знать, что цель проведения Всемирного дня борьбы с диабетом — повышение уровня осведомленности населения об этом недуге и связанных с ним осложнений. В этом залог успешной профилактики и раннего выявления заболевания. Надеемся, материалы дискуссии за круглым столом ведущих специалистов республики, посвященной данной проблеме, состоявшейся в редакции журнала «Здравоохранение», и публикуемые статьи будут полезны нашим читателям в повседневной работе.

Исцелить от диабета нельзя, но болезнь можно управлять и полноценно жить долгие годы, сохраняя трудоспособность и хорошее самочувствие. Однако усилий одних медиков недостаточно, важно привлечь внимание общественности к проблеме сахарного диабета. Каждый медицинский работник должен знать, что цель проведения Всемирного дня борьбы с диабетом — повышение уровня осведомленности населения об этом недуге и связанных с ним осложнений. В этом залог успешной профилактики и раннего выявления заболевания. Надеемся, материалы дискуссии за круглым столом ведущих специалистов республики, посвященной данной проблеме, состоявшейся в редакции журнала «Здравоохранение», и публикуемые статьи будут полезны нашим читателям в повседневной работе.

Содержание

Современные аспекты диabetологии

- Шепелькевич А. П., Холодова Е. А., Салко О. Б., Язвинская Н. Д., Билодид И. К., Педченец Л. М., Ковшик Л. П., Тулупова М. И., Григорович А. С., Залесская О. Г., Селиванов В. Н. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа в Республике Беларусь 4
- Холодова Е. А., Мохорт Т. В., Шепелькевич А. П., Русаленко М. Г. Система обучения пациентов самоконтролю в школах сахарного диабета 9
- Короленко Г. Г., Крапивина Т. А., Кравчина А. В., Сайдак М. В., Басик А. Р. Использование инсулина «Левемир» у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа ... 13
- Навменова Я. Л., Мохорт Т. В. Содержание витамина B₁₂ и гомоцистеина у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и депрессией 18
- Чур С. Н., Чур Н. Н., Адзерихо И. Э. Синдром диабетической стопы: взгляд хирурга 21

Проблемы эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней

- Богданова Н. Л., Рустамова Л. М., Красько А. Г. Лекарственные средства, ингибирующие вирусы лимфоцитарного хориоменингита и лихорадки Ласса *in vitro* 25
- Грибкова Н. В., Шмелева Н. П., Сивец Н. В., Чешенко Е. В. Особенности эпидемического сезона по гриппу 2011—2012 гг. в Беларуси 28
- Полещук Н. Н., Асташонок А. Н., Рубаник Л. В., Жавнерко Г. К. Нанотехнологические подходы к изучению структурной организации и детекции *Chlamydia trachomatis* 33
- Капитулец С. П., Ничипорук О. И., Капитулец Н. Н., Фидаров Ф. М. Гуморальный ответ при лептоспирозе у человека, выявляемый методом иммунного блоттинга 39
- Самойлович Е. О., Шиманович В. П., Семейко Г. В., Свирчевская Е. Ю. Влияние вакцинации на популяционный иммунитет к вирусу паротита в Республике Беларусь 45
- Гасич Е. Л., Еремин В. Ф., Коломиец Н. Д., Сосинович С. В., Фисенко Е. Г., Пашкович В. В., Зуева В. Л., Рогачева Т. А., Тулинова М. Г. Генотипы вируса гепатита В, циркулирующие в Республике Беларусь 48

Лекции и обзоры

- Горбич О. А. Перспективы вакцинопрофилактики пневмонии у детей в современных условиях 56
- Апанель Е. Н., Головкин В. А., Евстигнеев В. В., Кистень О. В., Лаврентьева С. В., Мастыкин А. С., Войцехович Г. Ю. Нейронауки: достижения и перспективы 60

Срочные публикации

- Змачинский В. А. Диагностика и лечение болезни Виллебранда 66

Портрет современника

- Игорь Николаевич Гришин — хирург и художник 69
- Гришин И. Н. Стратегия и тактика хирургической коррекции стриктур и окклюзий желчевыводящих путей 72

Круглый стол

- Сахарный диабет 76

Contents

3

Current Aspects of Diabetology

- Shepelkevich A. P., Kholodova E. A., Salko O. B., Yazvinskaya N. D., Bilodid I. K., Pedchenets L. M., Kovshik L. P., Tulupova M. I., Grigorovich A. S., Zaleskaya O. G., Selivanov V. N. Assessment of risk of type 2 diabetes mellitus development in the Republic of Belarus
- Kholodova E. A., Mokhort T. V., Shepelkevich A. P., Rusalenko M. G. System for training patients self-control at schools of diabetes mellitus
- Korolenko G. G., Krapivina T. A., Kravchina A. V., Saidak M. V., Basik A. R. Insulin Levemir administration by patients with type 1 diabetes mellitus
- Navmenova Ya. L., Mokhort T. V. Vitamin B₁₂ and homocystein levels in patients with type 1 diabetes mellitus and depression
- Tchur S. N., Tchur N. N., Adzerikho I. E. Syndrome of diabetic foot: surgeon's opinion

Problems of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases

- Bogdanova N. L., Rustamova L. M., Krasko A. G. Drugs inhibiting viruses of lymphocytic choreomeningitis and Lassa fever *in vitro*
- Gribkova N. V., Shmeleva N. P., Sivets N. V., Tcheshenok E. V. Peculiar features of influenza epidemic season 2011—2012 in Belarus
- Poleshchuk N. N., Astashonok A. N., Rubanik L. V., Zhavnerko G. K. Nanotechnological approaches to studying *Chlamydia trachomatis* structural organization and pathogen detection
- Kapitulets S. P., Nichiporuk O. I., Kapitulets N. N., Fidarov F. M. Humoral response at leptospirosis in humans revealed by immune blotting
- Samoilovich E. O., Shimanovich V. P., Semeiko G. V., Svirchevskaya E. Yu. Vaccination effects on population immunity to epidemic parotitis in the Republic of Belarus
- Gasich E. L., Eryomin V. F., Kolomiyets N. D., Sosinovich S. V., Fisenko E. G., Pashkovich V. V., Zuyeva V. L., Rogacheva T. A., Tulinova M. G. Hepatitis B virus genotypes circulating in the Republic of Belarus

Lectures and Reviews

- Gorbich O. A. Perspectives of vaccinal prevention of childish pneumonia nowadays
- Apanel E. N., Golovko V. A., Evstigneev V. V., Kisten O. V., Lavrentieva S. V., Mastykin A. S., Vaitsekhovich G. Yu. Neurosciences: achievements and perspectives

Urgent Publications

- Zmatchinsky V. A. Willebrandt's disease diagnosis and management

Portrait of Contemporary

- Igor Grishin as a surgeon and painter
- Grishin I. N. Strategy and tactics of surgical management of bile passages strictures and occlusions

Talking at Round Table

- Diabetes mellitus



А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ, Е. А. ХОЛОДОВА, О. Б. САЛКО,
Н. Д. ЯЗВИНСКАЯ, И. К. БИЛОДИД, Л. М. ПЕДЧЕНЕЦ,
Л. П. КОВШИК, М. И. ТУЛУПОВА, А. С. ГРИГОРОВИЧ,
О. Г. ЗАЛЕССКАЯ, В. Н. СЕЛИВАНОВ

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Белорусский государственный медицинский университет, Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Городской эндокринологический диспансер Минска, Витебский областной эндокринологический диспансер, Гродненский областной эндокринологический диспансер, Гомельский областной эндокринологический диспансер, Брестский областной эндокринологический диспансер, Минская областная клиническая больница, Могилевский областной лечебно-диагностический центр

Приведены результаты проведения республиканской акции «Раннее выявление и профилактика сахарного диабета 2-го типа», отражающие распространенность факторов риска и вероятность развития сахарного диабета 2-го типа в течение 10 лет у лиц, обратившихся в учреждения здравоохранения при выполнении указанной акции. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа при использовании шкалы FINDRISC показала, что низкий риск имеют 5275 (34,08%) опрошенных, риск развития сахарного диабета 2-го типа незначительно повышен у 5481 (35,41%), умеренный риск — у 2321 (14,99%), высокий риск — у 2033 (13,13%) и очень высокий риск — у 368 (2,38%). У 3442 (22,24%) опрошенных определяли гликемию натощак, значения более 6,1 ммоль/л были выявлены у 6,57% обследованных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, факторы риска, скрининг, FINDRISC.

Неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) в мире позволяет говорить об «эпидемии» неинфекционного характера и обуславливает повышенное внимание систем здравоохранения и государств в целом к проблеме СД [1]. Согласно данным ВОЗ, в мире в настоящее время зарегистрировано 370 млн человек с СД. К 2030 г. эксперты ВОЗ прогнозируют СД в качестве 7-й причины смерти населения планеты [2]. По последним прогнозам ожидается увеличение количества пациентов с СД до 522 млн к 2030 г., что соответствует 3 новым случаям СД каждые 10 с или почти 10 млн пациентов в год, в случае если не будут приняты эффективные профилактические мероприятия. Экспертами IDF (Международная федерация диабета) также представлены прогнозы, касающиеся беднейших регионов мира, таких как Африка (где в центре внимания традиционно находились инфекционные заболевания), распространенность СД в них к 2030 г. возрастет на 90% [3].

Основными причинами «эпидемии» СД 2-го типа являются прежде всего такие социальные факторы, как гиподинамия, избыточное питание и, как следствие, общее и абдоминальное ожирение [1, 4, 5—9]. К зна-

чимым факторам риска СД 2-го типа относятся также отягощенный наследственный анамнез, возраст, пол, наличие артериальной гипертензии, расовая/этническая принадлежность, синдром поликистозных яичников или гестационный СД у женщин [1, 7—9].

В Республике Беларусь, по данным официальной статистики, на начало 2012 г. зарегистрировано 207 тыс. пациентов с СД. При этом истинное число, согласно эпидемиологическим моделям, в 3—4 раза превышает зарегистрированные случаи [10].

Сохраняющийся рост заболеваемости СД 2-го типа, распространенность данной патологии, ранняя инвалидизация и высокая частота кардиоваскулярных катастроф определяют особую актуальность профилактики и ранней диагностики нарушений углеводного обмена [11].

Под скринингом понимают проведение простых и безопасных исследований больших групп населения с целью выделения групп риска развития той или иной патологии. Выделяют следующие виды скрининга:

- **популяционный**, или универсальный, скрининг подразумевает исследование всей популяции, что ассоциировано с высокими затратами на проведение данного вида исследования и потому используется крайне редко;

- **селективный**, или целевой, скрининг проводится в группах риска по развитию заболевания;

- **случайный** скрининг представляет собой обследование при любом контакте с медицинскими сотрудниками, например, при обращаемости к врачу общей практики или врачу-терапевту, при посещении организации здравоохранения [12].

Предложены несколько моделей скрининга для выявления нарушений углеводного обмена [12—14]. Наиболее часто используемые представлены в таблице.

Одним из доступных и в то же время информативных методов для оценки риска развития СД 2-го типа является применение опросников: ADA Questionnaire, IDF Questionnaire, SRQ (The Symptom Risk Questionnaire), DRS (The Diabetes Risk Score), CRS (Cambridge Risk Score), FINDRISC (FINNish Diabetes Risk Score) [12, 15, 16]. Среди перечисленных опросников наиболее широко используемым в Европейских странах является FINDRISC, предложенный J. Lindstrom, J. Tuomilehto в 2003 г. [17]. Согласно данному опроснику проводилась оценка риска развития СД 2-го типа в течение 10 лет на основании субъективного учета пациентом следующих факторов: возраст, индекс массы тела (ИМТ), объем талии, физическая активность, питание, наличие артериальной гипертензии и прием антигипертензивной терапии, гипергликемия в анамнезе и семейный анамнез по СД. На основании результатов клинических исследований подтверждена высокая эффективность шкалы FINDRISC для прогнозирования 10-летнего риска развития СД 2-го типа [17—20].

Цель исследования заключалась в оценке риска развития СД 2-го типа в течение 10 лет в ходе республиканской акции «Раннее выявление и профилак-

Модели скрининга для выявления нарушений углеводного обмена

Скрининговый тест	Критерии оценки	Рекомендации
ГПН+ПТТГ всем	ГПН<6,0 ммоль/л	ВОЗ, 1999 г.
Только ГПН всем	ГПН<5,5 ммоль/л	ADA
ГПН всем, ПТТГ только при ГПН	ГПН<5,5 ммоль/л	IDF, 2005 г.
ГПН всем, ПТТГ только при ГПН	ГПН<6,0 ммоль/л	IDF, 2007 г.
Только ГПН всем	ГПН<6,0 ммоль/л	
ГПН всем, ПТТГ только при нормогликемии	ГПН<6,0 ммоль/л	
НbA1c с последующим ПТТГ	НbA1c 3—6%	
Опросники		

Примечание. ГПН — гликемия плазмы натощак; ПТТГ — пероральный тест толерантности к глюкозе; ГПН — повышенная гликемия натощак; НbA1c — гликированный гемоглобин.

тика сахарного диабета 2-го типа» у жителей Республики Беларусь.

Материал и методы

На основании приказа Минздрава Республики Беларусь № 1021 от 24 октября 2011 г. «О проведении республиканской медико-просветительной акции «Раннее выявление и профилактика сахарного диабета» с 1 по 14 ноября 2011 г. в 6 областях и Минске, включая Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения проведена республиканская акция «Раннее выявление и профилактика сахарного диабета 2-го типа». В ходе акции выполнялось анкетирование с использованием шкалы FINDRISC лиц, обратившихся в учреждения здравоохранения республики (рис. 1).

После подсчета количества баллов проводили оценку суммарного 10-летнего риска развития СД 2-го типа (рис. 2).

Выберите один из вариантов ответов и просуммируйте баллы

<p>1. Возраст, лет</p> <p>0 баллов до 45 2 балла 45—54 3 балла 55—54 4 балла старше 64</p> <p>2. ИМТ, кг/м²</p> <p>0 баллов менее 25 1 балл 25—30 3 балла более 30</p> <p>3. Окружность талии, измеренная ниже ребер на уровне пупка</p> <p style="text-align: center;">Мужчины Женщины</p> <p>0 баллов <94 <80 3 балла 94—102 80—88 4 балла >102 >88</p> <p>4. Уделяете ли Вы ежедневно как минимум 30 минут физической активности (включая обычную повседневную активность)?</p> <p>0 баллов Да 2 балла Нет</p>	<p>5. Как часто Вы употребляете в пищу овощи, фрукты или ягоды?</p> <p>0 баллов Ежедневно 1 балл Не каждый день</p> <p>6. Принимали ли Вы когда-либо регулярно антигипертензивные средства?</p> <p>0 баллов Нет 2 балла Да</p> <p>7. Выявляли ли у Вас когда-либо повышенный уровень глюкозы в крови (при диспансерном обследовании, во время болезни, при беременности)?</p> <p>0 баллов Нет 5 баллов Да</p> <p>8. Страдает ли кто-либо из членов вашей семьи или ближайших родственников СД 1-го или 2-го типов?</p> <p>0 баллов Нет 3 балла Да: дедушка, бабушка, тетя, дядя или кузены (но не родители, братья, сестры или дети) 5 баллов Да: родители, братья, сестры или дети</p>
--	---

Рис. 1. Опросник FINDRISC

Сумма баллов	Ожидаемый риск
Менее 7 баллов	Низкий: развитие СД возможно в 1 случае из 100
7—11 баллов	Незначительно повышен: развитие СД возможно в 1 случае из 25
12—14 баллов	Умеренный: развитие СД возможно в 1 случае из 6
15—20 баллов	Высокий: развитие СД возможно в каждом третьем случае
Более 20 баллов	Очень высокий: развитие СД возможно в каждом втором случае

Рис. 2. Оценка суммарного риска

После анкетирования у пациентов определяли уровень гликемии натощак. При значениях более 6,1 ммоль/л их направляли на консультацию к врачу-эндокринологу для уточнения диагноза и определения тактики лечебно-профилактических мероприятий.

Результаты и обсуждение

В акции приняли участие 15 478 человек, обратившихся в различные организации здравоохранения республики, из них в Брестской области — 2185 (14,12%), в Витебской — 4947 (31,96%), в Гомельской — 1392 (8,99%), в Гродненской — 2297 (14,84%), в Минской — 1610 (10,4%), в Могилевской — 377 (2,44%), в Минске — 2670 (17,25%) (рис. 3).

Возраст пациентов. По данным анкетирования, участники акции распределились следующим образом: 4977 (32,16%) человек — в возрасте до 45 лет; 3926 (25,62%) — от 45 до 54 лет; 3626 (23,43%) — от 55 до 64 лет и старше 64 лет — 2909 (18,79%) (рис. 4).

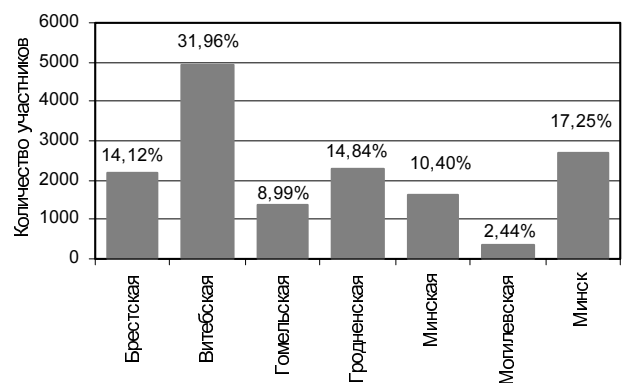


Рис. 3. Распределение участников акции по регионам Республики Беларусь

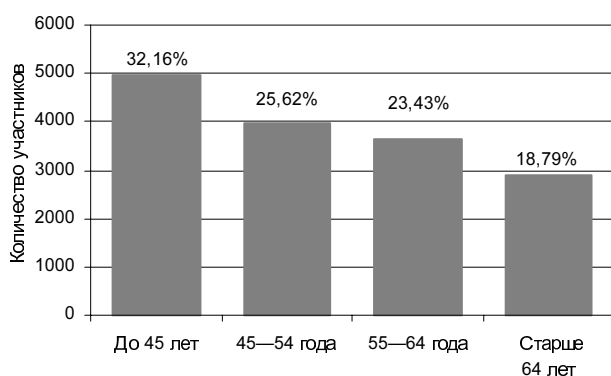


Рис. 4. Распределение участников акции в зависимости от возраста

Результаты акции свидетельствуют о том, что практически 60% участников были трудоспособного возраста, что очень важно, поскольку именно данная категория лиц в республике, по данным официальной статистики, менее активно обращается за медицинской помощью. В то же время в последние годы отмечается рост заболеваемости и смертности лиц трудоспособного возраста от сердечно-сосудистой патологии, что обуславливает повышенное внимание в отношении выявления факторов риска и ранней диагностики социально значимых заболеваний.

При анализе гендерного состава участников акции отмечено, что преимущественное количество опрошенных были женщины — 10 874 (70,25%), мужчины составили 4604 (29,75%) человека.

ИМТ. Согласно данным эпидемиологических исследований, самая низкая распространенность ожирения (ИМТ более 30 кг/м²) зарегистрирована в Китае — 1,2% у мужчин и 2,2% — у женщин. Распространенность ожирения в Финляндии составляет 23,5% и 26%, в Польше — 34,7% и 31,6% для мужчин и женщин соответственно. Наиболее высокая распространенность ожирения в настоящее время выявляется в США — 35,5% среди мужчин и 35,8% — у женщин [21—24].

В ходе проведенной акции нормальная масса тела (ИМТ менее 25 кг/м²) выявлена у 4603 (29,74%) обследованных лиц, повышенная (ИМТ от 25 до 30 кг/м²) — у 6824 (44,09%), ожирение (ИМТ более 30 кг/м²) — у 4051 (26,17%) (рис. 5).

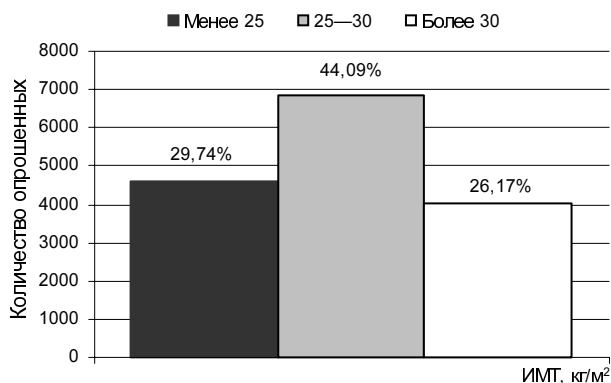


Рис. 5. Распределение опрошенных в зависимости от ИМТ

Не представляется возможным экстраполировать полученные данные на всю белорусскую популяцию, поскольку анкетирование проводилось среди лиц, самостоятельно обратившихся в организации здравоохранения для участия в акции и по каким-либо причинам заинтересовавшихся оценкой факторов риска развития СД 2-го типа. Возможными причинами обращения могло служить понимание участниками об уже имеющихся метаболических нарушениях и нарушениях статуса питания.

Объем талии. Согласно рекомендациям экспертов IDF (2005), нормальное значение объема талии у европеоидных женщин составляет менее 80 см, у мужчин — 94 см. При значении данного показателя более 88 см у женщин и 94 см у мужчин определяется высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии [25].

По полученным данным, абдоминальный тип ожирения зарегистрирован у 934 (20,29%) мужчин (объем талии более 102 см) и у 3551 (32,66%) женщины (объем талии более 88 см), при этом нормальный объем талии определялся у 2098 (45,57%) мужчин — менее 94 см, и у 3502 (32,21%) женщин — менее 80 см (рис. 6).

Физическая активность. Согласно рекомендациям экспертов IDF, для профилактики СД 2-го типа обосновано выполнение физической нагрузки в течение 30 мин в день не менее 5 дней в неделю [25].

Результаты проведенного анкетирования показали, что 5141 (33,21%) человек не уделяли физической активности более 30 мин в день.

Полученные в ходе акции данные свидетельствуют о наличии низкой физической активности опрошенных во всех регионах республики.

Употребление овощей, фруктов и ягод. Экспертами WHO/FAO с целью снижения риска развития СД 2-го типа рекомендуется ежедневно употреблять не менее 3—4 порций фруктов и овощей [26].

Среди 15 478 опрошенных 7374 (47,64%) человек не употребляют в пищу овощи, фрукты или ягоды каждый день.

Альтернативная гипертензия. Распространенность ее среди пациентов с СД 2-го типа, по данным клинических исследований, достигает 65—70% [2, 3]. У 6013 (38,85%) опрошенных ранее был установлен диагноз артериальной гипертензии, и они принимали антигипертензивные препараты.

Полученные данные о приеме антигипертензивных лекарственных средств у 39% участников акции подтверждали факт наличия выраженных метаболических нарушений, включающих также избыточную массу тела у 44,09% и ожирение у 26,17% опрошенных.

Гипергликемия. Согласно данным экспертов ВОЗ, диагностика СД 2-го типа базируется на двукратном выявлении уровня гликемии натощак более 6,1 ммоль/л и/или более 11,1 ммоль/л после еды (при случайном определении) [2].

При анализе данных анкетирования по наличию гипергликемии в анамнезе отмечено повышение уровня гликемии у 2406 (15,55%) человек.

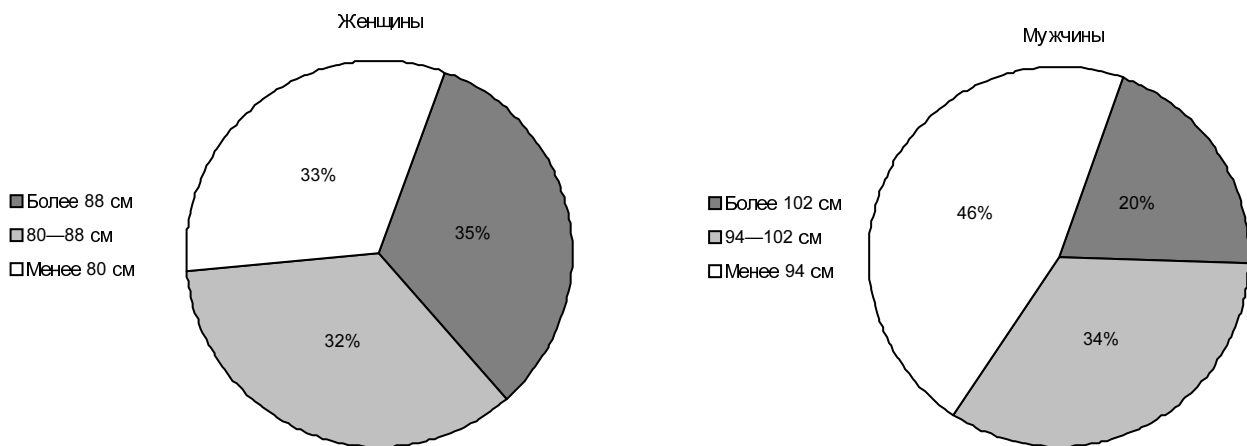


Рис. 6. Показатели объема талии у мужчин и женщин, участвовавших в акции

Наследственность. Отягощенный наследственный анамнез по СД зарегистрирован у 2893 (18,69%) человек, из них у близких родственников — в 1208 (8%) случаях, у дальних — в 1685 (11%) случаях (рис. 7).

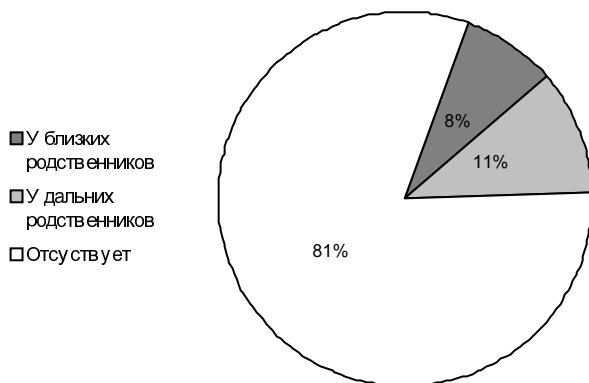


Рис. 7. Наличие СД у родственников участников акции

При оценке суммарного 10-летнего риска развития СД 2-го по шкале FINDRISK установлен низкий риск у 5275 (34,08%) опрошенных, незначительно повышенный — у 5481 (35,41%), умеренный — у 2321 (15,00%), высокий — у 2033 (13,13%), очень высокий — у 368 (2,38%) опрошенных (рис. 8).

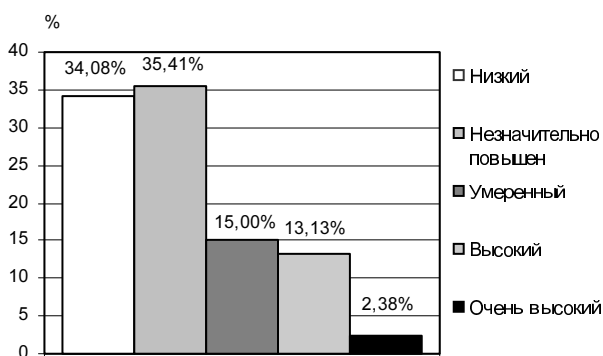


Рис. 8. Риск развития СД 2-го типа в течение 10 лет по шкале FINDRISK

Анализ данных, полученных в ходе аналогичных исследований с использованием опросника FINDRISK в других странах, свидетельствует о схожести полученных результатов. Так, среди опрошенных жителей Финляндии более 15 баллов (что соответствует высокому и очень высокому риску развития СД 2-го типа в течение 10 лет) было выявлено у 15% [27], у 19,5% опрошенных жителей Испании [28]. Более 12 баллов (что соответствует умеренному, высокому и очень высокому риску развития СД 2-го типа в течение 10 лет) отмечено у 24,7% опрошенных жителей Венгрии [29].

Таким образом, данные официальной статистики (начало 2012 г.) в Республике Беларусь свидетельствуют о наличии 207 тыс. пациентов с СД 2-го типа, что составляет 2,5% от общей популяции взрослого населения. Ежегодные темпы прироста количества пациентов с СД 2-го типа составляют 8—10%. В ходе республиканской акции «Раннее выявление и профилактика сахарного диабета 2-го типа» получены данные о наличии высокого и очень высокого риска развития СД 2-го типа в течение 10 лет у 15,51% обследованных, что подтверждает наличие схожей тенденции в прогнозах роста распространенности СД 2-го типа в мире и целесообразности проведения профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галицкая С. С., Мохорт Т. В., Лихорад Н. М. // *Лечеб. дело.*— 2011.— № 1.— С. 50—56.
2. [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.who.int/diabetes/ru>.
3. Press Release IDF, Brussels, 14 Nov. 2011 // [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.idf.org/media-events/press-releases/2011/diabetes-atlas-5th-edition>.
4. Hjartaker A. et al. // *Adv. Exp. Med. Biol.*— 2008.— Vol. 630.— P. 72—93.
5. Naser K. A. et al. // *Int. J. Clin. Pract.*— 2006.— Vol. 60, № 9.— P. 1093—1097.
6. Sung K. C. et al. // *Diabet. Care.*— 2012.— Vol. 35 (Suppl. 4).— P. 717—722.
7. *Standards of Medical Care in Diabetes-2011* // *Diabet. Care.*— 2011.— Vol. 34 (Suppl. 1).— P. 11—61.
8. Бокарев И. Н., Великов В. К., Шубина О. И. *Сахарный диабет: Руководство для врачей.*— М., 2006.

9. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Кн. 1.— М., 2010.
10. Данилова Л. И., Мурашко Н. В. // [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.belmapo.by/page/3/51>.
11. Freeman J. S. // J. Am. Osteopath. Assoc.— 2010.— Vol. 110, № 10.— P. 572.
12. Waugh et al. // Health Technol. Assess.— 2007.— Vol. 17.— P. 1—125.
13. Древаль А. В., Мисникова И. В., Барсуков И. А. / Пробл. эндокринологии.— 2008.— Т. 54, № 6.— С. 3—7.
14. Michael M. E et al. // Diabet. Care.— 2000.— Vol. 23, № 10.— P. 1563—1580.
15. Franciosi M et al. // Diabet. Care.— 2005.— Vol. 28, № 5.— P. 1187—1194.
16. Almeda-Valdes P. et al. // Curr. Diabet. Rev.— 2010.— Vol. 6, № 1.— P. 1—8.
17. Lindstrom J., Tuomilehto J. // Diabet. Care.— 2003.— Vol. 26, № 3.— P. 725—731.
18. Makrilakis K. et al. // Diabet. Metab.— 2011.— Vol. 37, № 2.— P. 144—151.
19. Wang J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2010.— Vol. 95, № 8.— P. 3858—3862.
20. Schwarz P. E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2009.— Vol. 94, № 3.— P. 920—926.
21. Zhang X. et al. // Obesity (Silver Spring).— 2008.— Vol. 16, № 1.— P. 168—171.
22. Saaristo T. E. et al. // BMC Public Health.— 2008.— Vol. 12.— № 8.— P. 423.
23. Joziak J. et al. // Przegl Lek.— 2011.— Vol. 68, № 6.— P. 316—319.
24. Flegal K. M. et al. // JAMA.— 2012.— Vol. 307, № 5.— P. 491—497.
25. [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.idf.org>.
26. [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/fruit/en/index.html>.

27. Viitasalo K. et al. // Prim. Care Diabet.— 2012. [Epub ahead of print].

28. Salinero-Fort M. A. et al. // Rev. Clin. Esp.— 2010.— № 9.— P. 448—453.

29. Winkler G. et al. // Orv. Hetil.— 2010.— Vol. 151, № 17.— P. 691—696.

Поступила 06.06.12.

ASSESSMENT OF RISK OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT IN THE REPUBLIC OF BELARUS

A. P. Shepelkevich, E. A. Kholodova, O. B. Salko, N. D. Yazvinskaya, I. K. Bilodid, L. M. Pedchenets, L. P. Kovshik, M. I. Tulupova, A. S. Grigorovich, O. G. Zalesskaya, V. N. Selivanov

The results of the Republican campaign "Type 2 Diabetes Mellitus Early Detection and Prevention" are presented in the article. The risk factors and a 10-year probability type 2 diabetes mellitus developing were studied in patients attending out-patients clinics and centers of the Republic of Belarus during the action. Evaluation of the 10-year risk of developing type 2 diabetes mellitus was based on the scale FINDRISC. A low risk was revealed for 5275 (34.08%) respondents, the risk of type 2 diabetes mellitus developing was marginally increased for 5481 (35.41%) subjects, a moderate risk was determined for 2321 (14.99%) persons, a high risk was detected for 2033 (13.13%) patients, and a very high risk was revealed for 368 (2.38%) persons. Among 3442 (22.24%) respondents increased values of fasting glucose (more than 6.1 mmol/l) were found in (6.57%) patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, risk factors, screening, FINDRISC.

Адрес для корреспонденции:

Шепелькевич Алла Петровна.

Белорусский государственный медицинский университет.

220096, г. Минск, ул. Уборевича, 73; сп. тел. (8-017) 292-04-87.

ПОДПИСКА 2013

Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!

Продолжается подписка
на журнал "Здравоохранение" на 1-е полугодие 2013 года.

Информируем Вас, что оформить подписку можно не только в отделениях почтовой связи РУП "Белпочта", но и в киосках торгового республиканского унитарного предприятия "Белсоюзпечать", а также при помощи платежно-справочных терминалов, через систему "интернетподписка" (подробности на сайте РУП "Белпочта" www.belpost.by).

Подписаться можно с любого ближайшего подписного месяца как в Республике Беларусь, так и в России, Украине, Казахстане, Литве, Латвии, Молдове, Болгарии.

Подписные индексы:

в Беларуси — 74912 (инд.), 749122 (ведом.)

за рубежом — 74912

Не забудьте своевременно оформить подписку

Е. А. ХОЛОДОВА, Т. В. МОХОРТ, А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ,
М. Г. РУСАЛЕНКО

СИСТЕМА ОБУЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ САМОКОНТРОЛЮ В ШКОЛАХ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Белорусский государственный медицинский университет,
РНПЦ радиационной медицины и экологии человека
Минздрава Республики Беларусь

Рассмотрены основные положения программы обучения пациентов в школах сахарного диабета. Проанализирован многолетний клинический опыт, свидетельствующий о положительном влиянии контроля сахарного диабета с целью предупреждения осложнений данного заболевания. Изложены принципы самоконтроля сахарного диабета, структура системы обучения самоконтролю пациентов с сахарным диабетом в Республике Беларусь. Обоснованы критерии оценки эффективности обучения больных сахарным диабетом самоконтролю.

Ключевые слова: сахарный диабет, самоконтроль, обучение.

В настоящее время успешно решаются многие медицинские вопросы, связанные с тактикой лечения сахарного диабета (СД): завершены исследования, давшие ответ на основной вопрос о влиянии компенсации СД на характер течения осложнений (DCCT, 1993; UKPDS, 1998); разработаны алгоритмы эффективного лечения СД и его осложнений; постоянно вносятся коррективы в протоколы по контролю СД. Вместе с тем остаются актуальными вопросы ранней диагностики СД, мониторинга заболевания в повседневной жизни и предупреждения осложнений, ограничивающих трудоспособность и полноценную адаптацию пациентов в обществе. Число больных СД ежегодно увеличивается во всех странах мира. При этом реальные темпы роста заболеваемости значительно опережают прогнозы статистиков. Согласно данным национального регистра Республики Беларусь, число зарегистрированных больных в 2011 г. достигло 212 тыс., что составляет 2% от общего числа населения.

Несмотря на четкую систему организации медицинской помощи пациентам с СД в Республике Беларусь, основанную на законодательных документах в рамках государственной программы и Закона о мерах по профилактике СД (2009), вопросы контроля за компенсацией заболевания со стороны пациентов в повседневной жизни остаются весьма актуальными в связи с недостаточным вниманием к состоянию своего здоровья.

Многолетний клинический опыт свидетельствует о существенном влиянии контроля СД на предупреждение осложнений, снижающих качество жизни пациента. В настоящее время доказательно обоснованы показатели оптимального контроля СД. Ежегодно на уровне Минздрава Республики Беларусь разрабатываются соответствующие инструкции по ведению пациентов, диагностике, лечению и профилактике осложнений СД. Однако клиническая практика показы-

вает, что достижение оптимальных результатов невозможно без активного участия каждого пациента в процессе лечения. Не случайно Международная федерация диабета (IDF) считает необходимым повсеместное внедрение следующего постулата: «Пациент с СД, наряду с медицинским работником, несет ответственность за течение своего заболевания». Для реализации данного тезиса необходимо систематическое обучение пациента с целью расширения его знаний о СД и воспитания мотивации к самоконтролю. В связи с этим в программе обучения заложены следующие основные принципы.

- Ознакомить пациента с основами процессов, происходящих в его организме на фоне СД в условиях длительной гипергликемии.

- Научить пациента распознавать начальные признаки острых осложнений (гипогликемия, кетоацидоз) и своевременно принимать меры по их устранению в целях профилактики коматозных состояний.

- Дать достаточные знания для полноценной жизни и самореализации в обществе при хорошем контроле СД.

Система обучения пациентов самоконтролю в Республике Беларусь основана на трех уровнях по принципу организации структуры эндокринологической службы, рекомендованной Минздравом Республики Беларусь.

I уровень — районный (поликлиники) — обучение в амбулаторных условиях пациентов с СД 2-го типа и консультации пациентов с СД 1-го типа по вопросам самоконтроля и коррекции лечения.

II уровень — областной (эндокринологические диспансеры, отделения стационаров и клиники Витебского государственного медицинского университета, Гродненского государственного медицинского университета, Гомельского государственного медицинского университета). Первичное и повторное обучение пациентов с СД 1-го и 2-го типа. Обучение родителей в условиях специализированного детского эндокринологического отделения организовано на базе 2-й городской детской клинической больницы Минска.

III уровень — республиканский (Республиканский центр медицинской радиологии и бальнеолечения, клиники кафедр эндокринологии БелМАПО и Белорусского государственного медицинского университета, РНПЦ радиационной медицины и экологии человека). Тематические занятия по основным разделам программы с учетом индивидуальных особенностей пациента и характера течения заболевания.

Работа по обучению осуществляется постоянно в течении года по расписанию каждого подразделения.

Для успешной реализации процесса обучения разработана единая образовательная программа для преподавателей школ СД, одобренная на заседании Республиканского научного общества эндокринологов. Программа утверждена Минздравом Республики Беларусь в ноябре 2011 г. в качестве инструкции для внедрения.

Основные положения программы включают следующие блоки:

- выработка у пациентов мотивации к самоконтролю;

- структурированность и последовательность процесса обучения;
- использование современных технологий обучения;
- оценка эффективности обучения.

Мотивация пациентов к самоконтролю является особо значимым фактором для успешной работы школ СД. Это положение было выделено на заседании Конгресса ADA в 2011 г. при анализе результатов обучения пациентов в разных группах. К сожалению, именно отсутствие желания контролировать свое состояние ежедневно приводит к развитию осложнений и ухудшению качества жизни пациента. Нередко отмечают ссылки отдельных пациентов на отсутствие времени для ведения дневника самоконтроля, недостаточность средств самоконтроля, загруженность повседневными делами. Вместе с тем двадцатилетний опыт работы школ СД в Республике Беларусь свидетельствует об эффективности контроля СД со стороны пациента в повседневной жизни, что подтверждено данными республиканского регистра об увеличении продолжительности жизни и снижении количества поздних осложнений: терминальной стадии диабетической нефропатии, слепоты, обусловленной СД, и ампутаций по поводу синдрома диабетической стопы. Еще в 30-е годы XX века американский диабетолог Эллиот Джослин, который много лет успешно жил с СД, сформулировал очень верный тезис: «Нехватка обучения также опасна как нехватка инсулина».

Мотивация — это интерес и желание пациента обучиться самоконтролю и осуществлять повседневные действия для контроля за компенсацией СД. При формировании мотивации решающее значение имеют навыки аналитического наблюдения медицинского работника за поведением пациента во время занятий, а также знания об индивидуальных особенностях пациента, его привычках, условиях работы и быта.

Под **структурированностью** программы подразумевается последовательность построения обучающего процесса с постановкой определенных целей и задач на каждом этапе, с четкой регламентацией объема информации и последовательностью изложения при помощи приемов, направленных на усвоение, повторение и закрепление знаний и навыков.

В программе обучения предусмотрено положение о последовательности изложения каждой темы на основе ранее изучаемого материала. Каждая последующая тема урока направлена на практическую повседневную жизнь пациента в зависимости от его индивидуальных особенностей, возраста и характера течения заболевания.

Использование современных технологий является неотъемлемой частью обучающего процесса. Технология обучения предусматривает обязательную обратную связь «педагог—обучающийся», а также включение диалога с оценкой усвоения материала в процессе обучения. Практические навыки пациент получает на основе использования образцов наборов для повседневного питания с учетом калорийности и ХЕ (хлебные единицы), контроля физической нагрузки с использованием велоэргометра или шагомера. Приобретение навыков по уходу за ногами осуще-

ствляется с помощью специальных наборов инструментов. Для обучения навыкам по уходу за кожей используются образцы предметов личной гигиены. Определение уровня гликемии проводится с помощью специальных приборов (глюкометров), доступных в постоянном обиходе. Для успешного усвоения материала используют тематические видеофильмы или слайды.

Оценка эффективности обучения осуществляется в конце каждого занятия по пройденной теме, а также в начале следующего занятия по пройденному ранее материалу. На итоговом занятии предусмотрено в соответствии с программой решение ситуационных задач и проведение деловых игр по основным темам (см. инструкцию для преподавателей школ СД Минздрава Республики Беларусь).

Наиболее трудным аспектом оценки эффективности обучения является изучение «выживаемости знаний». Как показывает опыт, период «выживаемости знаний» является весьма переменчивым и зависит от многих факторов. Существенное место среди них занимает отсутствие мотивации пациента. В системе осуществления образовательной программы предусмотрены и внедрены повторные тематические занятия с пациентами по отдельным темам, рассматривающим методику «малых» групп (2—5 человек) в зависимости от индивидуальных потребностей. Такие занятия осуществляются в амбулаторных условиях постоянно в течение года. В настоящее время в медицинских учреждениях республики функционируют на постоянной основе 227 школ самоконтроля СД (в лабораториях, поликлиниках, стационарах).

В 2011 г. проведен республиканский конкурс с комплексной оценкой эффективности работы школ СД, целью которого была мотивация пациентов к самоконтролю и здоровому образу жизни, а также для привлечения внимания руководителей медучреждений, врачей-эндокринологов и медицинских сестер эндокринологических кабинетов к их работе.

Работа школ диабета (ШД) оценивалась по следующим критериям:

- внешнее оформление;
- оснащенность наглядными материалами, видеотехникой, учебными средствами самоконтроля;
- наличие выделенных штатных единиц;
- квалификация преподавателя (врача или медсестры);
- наличие критериев оценки знаний пациентов.

Определение победителей проходило по двум номинациям: «Амбулаторная школа диабета» и «Стационарная школа диабета».

Победителями конкурса в номинации «Амбулаторная школа диабета» признаны: ШД Минского городского эндокринологического диспансера (1-е место); ШД УЗ «Калинковичская ЦРБ» Гомельской области (2-е место); ШД УЗ «Щучинская ЦРБ» Гродненской области (3-е место). В номинации «Стационарная школа диабета»: ШД Могилевской областной детской больницы (1-е место); ШД УЗ «Городская клиническая больница № 10» Минска (2-е место); ШД УЗ «Барановичская городская больница» (3-е место).

Несмотря на структурированность системы обучения самоконтролю, анализ результатов, проведенный в процессе изучения эффективности обучения, показал, что «выживаемость» знаний и повседневное выполнение рекомендаций по коррекции образа жизни отмечаются только у 20—25% прошедших курс первичного обучения. Большинство пациентов прекращают ежедневный самоконтроль гликемии и ведение дневника через 2—6 мес после обучения в школе СД, в связи с чем были проанализированы причины прекращения контроля СД в домашних условиях.

Установлено следующее.

1. Врачи и медицинский персонал среднего звена не всегда имеют достаточные навыки преподавания, что отрицательно сказывается на эффективности работы по обучению пациентов.

2. Врачи-эндокринологи поликлиник не проявляют должного интереса к результатам домашнего мониторинга, что приводит к снижению мотивации больного на самоконтроль.

3. Врачи смежных специальностей (терапевты, кардиологи, нефрологи, офтальмологи, хирурги, неврологи, акушеры-гинекологи) недостаточно оценивают преимущества новых подходов к лечению диабета и значение самоконтроля для профилактики осложнений. Вместе с тем пациенты с СД достаточно часто обращаются к указанным выше специалистам и нередко находятся у них под постоянным наблюдением.

С целью улучшения качества работы по обучению самоконтролю, приняты следующие меры.

- В программу циклов по диабетологии на кафедре эндокринологии БелМАПО включены занятия по методике и обучению пациентов самоконтролю.

- Организованы специальные циклы по диабетологии для терапевтов, кардиологов, реаниматологов.

- В связи с необходимостью активного участия медицинского работника среднего звена в процессе контроля за течением СД на основании приказа Минздрава Республики Беларусь № 100 с 1995 г. разработана специальная программа подготовки медицинских работников среднего звена для участия в занятиях с пациентами в школах СД.

С целью повышения мотивации к контролю за течением СД в домашних условиях на базе РНПЦ радиационной медицины и экологии человека разработана и внедрена программа медико-психологического тестирования и психологической коррекции пациентов. Анализ внедрения программы на когорте пациентов с СД 1-го типа в возрасте от 5—17 лет и старше 18 лет свидетельствует о необходимости строгого индивидуального подхода к проведению процесса обучения в зависимости от исходного состояния пациента по следующим параметрам: психологическая готовность пациента (родителей) к самоконтролю в домашних условиях; исходное состояние компенсации к моменту начала обучения; базисный уровень знаний о СД; наличие и стадия поздних осложнений СД.

В содержание программы входят следующие блоки.

1. Психологическое тестирование.

2. Оценка исходных знаний о СД и значении самоконтроля.

3. Коррекция психологического статуса.

4. Построение занятий с формированием однородных групп учащихся.

Многoletний опыт работы школ СД свидетельствует о необходимости различных подходов к обучению пациентов с СД 1-го и 2-го типа. Базовое обучение пациентов СД 1-го типа целесообразно проводить в условиях стационара. Оптимальная продолжительность обучения составляет 7—10 дней в течении 5 ч ежедневно (лекция — 2 ч, практическое занятие — 3 ч). Количество пациентов в группе — не более 6 человек.

Пациенты с СД 2-го типа требуют иного подхода к организации процесса обучения. Для данной когорты пациентов более эффективна организация обучения в амбулаторных условиях.

Преимущества амбулаторного обучения для пациентов СД 2-го типа.

1. Во время обучения пациент не отрывается от привычного образа жизни.

2. Пациент может самостоятельно изменять двигательный режим и пищевой рацион в соответствии с рекомендациями врача.

3. Занятия в амбулаторных условиях позволяют выбирать удобное время для гигиенических процедур в домашних условиях.

4. Амбулаторный цикл может быть растянут во времени, чтобы достигнуть мотивации на самоконтроль, а для преподавателя — создать графики обучения, удобные для разных групп.

5. В амбулаторных условиях методика ведения дневника самоконтроля проводится под контролем преподавателя в реальных условиях повседневной жизни пациента.

Дополнительное преимущество заключается в снижении экономических затрат за счет исключения госпитализации.

Продолжительность обучения в амбулаторных условиях может быть различной. Наш опыт свидетельствует об эффективности функционирования постоянной школы СД с фиксированным днем занятий 1 раз в неделю по 2 ч. Каждое занятие строго регламентировано по определенной теме. Информация о тематике занятия должна быть представлена в расписании, которое доступно для пациентов. Подобный подход стимулирует их заинтересованность в регулярном посещении занятий и способствует активному участию в процессе обучения. Для пациентов с СД 2-го типа очень важно учитывать их возраст и индивидуальные особенности в плане пищевого поведения, физической активности, наличия сопутствующих заболеваний, характера и степени выраженности осложнений, обусловленных СД.

Согласно разработанным и принятым в Российской Федерации алгоритмам (И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 2011 г.) предложены программы обучения для больных СД 2-го типа в зависимости от возраста.

Так, для возраста до 70 лет они включают достижение оптимальных показателей компенсации ($HbA_{1c} \sim 6,5\%$); повышение физической активности; нормализацию массы тела.

Старше 70 лет — устранение симптомов гипергликемии, влияющих на самочувствие (HbA1c ~8%); предупреждение гипогликемических реакций; контроль массы тела.

Для обеих групп — самоконтроль: гликемии, АД, дозы ПСП и режима инсулинотерапии; уход за ногами; профилактику или лечение нефропатии, ретинопатии, нейропатии.

Критерии оценки эффективности обучения больных СД самоконтролю

1. Клинические параметры: индекс массы тела, АД, работоспособность и самочувствие.

2. Метаболические параметры: колебания гликемии в течение суток, глюкозурия, ацетонурия, холестерин и триглицериды крови, HbA1c, МАУ, протеинурия.

3. Острые осложнения СД: частота гипогликемий и кетоацидоза.

4. Хронические осложнения СД: ретинопатия, нефропатия, синдром диабетической стопы (регрессия, стабилизация или прогрессирование).

5. Уровень знаний о диабете: самоконтроль в домашних условиях (ведение дневника), принятие самостоятельных решений на основе знаний (изменение дозы инсулина, коррекция физической активности и уровня гликемии, предупреждение гипогликемии и кетоацидоза).

Фактическое подтверждение значения обучения в клинической практике может быть представлено данными, полученными на основе критериев доказательной медицины I—III уровней.

- На 80% снизилось число случаев кетоацидотической и гипогликемической помощи (ДССТ).

- На 75% уменьшилось количество ампутаций у пациентов из групп риска (ВОЗ, Европейское бюро).

- По данным Республики Беларусь, количество гипогликемических состояний у обученных пациентов уменьшилось на 48%, количество высоких ампутаций снизилось на 50%. Число кетоацидотических ком уменьшилось на 75%. Оптимизация психологического статуса достигнута у 29% пациентов. Потребность в экстренной госпитализации уменьшилась в 3 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И. // *Сахарный диабет*.— 2010.— № 3.— С. 6—13.
2. Wong T. // *Diabet. Care*.— 2009.— Vol. 32, № 12.— P. 2307—2313.

3. Burrows N. // *Diabet. Care*.— 2010.— Vol. 33, № 1.— P. 73—77.
4. Vamos E. // *Diabet. Res. Clin. Pract.*— 2010.— Vol. 87, № 2.— P. 275—282.

5. King H., Aubert R. E., Herma W. H. // *Diabet. Care*.— 1998.— Vol. 21, № 9.— P. 1391—1414.

6. Mokhort T., Kholodova E., Tsybin A. // *Abstract book «Building for the future» 6th int. conference of primary care diabetes Europe*.— Paris, 2003.— P. 24.

7. *Standards of medical treatment Diabetes-2011*.

8. Ellis S. E. // *Patient Educ. Couns.*— 2004.— Vol. 52.— P. 97—105.

9. Warsi A. // *Arch. Intern. Med.*— 2004.— Vol. 164.— P. 1641—1649.

10. American Diabetes Association. *Diabetes and classification of diabetes mellitus* // *Diabet. Care*.— 2004.— Vol. 27 (Suppl. 1).— P. 5—10.

11. Snoek F. // *Reduc. the Burden Diabet.*— 1998.— Vol. 13.— P. 5—8.

12. Русаленко М. Г., Мохорт Т. В., Шаршакова Т. М. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*.— 2010.— № 2.— С. 47—52.

13. Rusalenko M., Mokhort T., Rozhko A., et. al. // *21st World Diabetes Congress, Dubai, 2011*.— United Arab Emirates, Dubai, 2011.— P. 1611.

14. Siminerio L. et al. // *Strategies for insulin injection therapy in diabetes self-management: American Association of Diabetes Educators*.— 2011.

15. Холодова Е. А. *Метод обучения пациентов с сахарным диабетом самоконтролю и мониторингу заболевания. Инструкция по применению*.— № 087-0911 от 30.09.2011.

16. Майоров А. Ю. // *Сахарный диабет*.— 2011.— № 23.— С. 120—121.

17. Майоров А. Ю. // *Сахарный диабет*.— 2011.— № 1.— С. 46—50.

18. Clark M. // *Primary Care Diabet.*— 2008.— № 2.— P. 113—120.

19. Сунцов Ю. И., Маслова О. В., Казаков И. В. // *Сахарный диабет*.— 2010.— № 3.— С. 21—24.

Поступила 12.06.12.

SYSTEM FOR TRAINING PATIENTS SELF-CONTROL AT SCHOOLS OF DIABETES MELLITUS

E. A. Kholodova, T. V. Mokhort, A. P. Shepelkevich, M. G. Rusalenko

The basic principles of the Program for Training Patients at Schools for Diabetes Mellitus are discussed. The clinical experience obtained for a number of years and evidencing that the diabetes mellitus control impacts the disease caused complications positively has been analyzed. The diabetes mellitus self-control principles and the structure of the principles of the system for training patients self-control in the Republic of Belarus are described. The criteria offered for assessing efficiency of training diabetes mellitus patients self-control are substantiated.

Key words: diabetes mellitus, self-control, training.

Адрес для корреспонденции:

Холодова Елена Алексеевна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 292-04-87.

Г. Г. КОРОЛЕНКО, Т. А. КРАПИВИНА, А. В. КРАВЧИНА,
М. В. САЙДАК, А. Р. БАСИК

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНСУЛИНА «ЛЕВЕМИР» У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

10-я городская клиническая больница Минска

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность применения инсулина «Левемир» у больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа.

Материал и методы. Проведено открытое контролируемое клиническое исследование длительностью 90 сут. В исследование включены больные СД 1-го типа (20 пациентов), средний возраст которых составил $28,91 \pm 2,32$ года, длительность заболевания — $7,43 \pm 1,66$ года, из них мужчин — 12 (60%), женщин — 8 (40%). У пациентов в динамике определяли гликемию натощак, через 2 ч после еды, перед приемом пищи (обед) и перед сном, проводили забор крови для общего и биохимического анализа, исходного уровня анти-тел к инсулину и HbA1c. Доза инсулина «Левемир» составляла 80% от дозы используемого до исследования инсулина НПХ (нейтральный протамин Хагедорна).

Результаты. Получены убедительные данные об эффективности препарата «Левемир» у больных СД 1-го типа по результатам динамики гликированного гемоглобина, показателям снижения базальной гликемии и отсутствию гипогликемических реакций в процессе лечения. Не отмечено увеличение массы тела. Переносимость препарата хорошая — не отмечено местных и общих аллергических реакций, липодистрофий и кетоацидоза.

Заключение. Инсулин «Левемир» эффективен и безопасен для лечения больных СД 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, инсулин «Левемир», безопасность, эффективность.

Исследования по оценке влияния компенсации сахарного диабета (СД) показали, что строгий метаболический контроль позволяет снизить частоту и замедлить развитие поздних осложнений СД [12, 14]. В то же время интенсивная инсулинотерапия повышает риск развития гипогликемии в дневное и ночное время, что обусловлено фармакодинамическими свойствами традиционных препаратов человеческого инсулина. Инъекция инсулинов длительного и средней продолжительности действия сопровождается выраженными пиками их концентрации в крови, что повышает риск гипогликемии, особенно в ночные часы.

Особенностью действия традиционных препаратов базального инсулина является вариабельность абсорбции (неравномерность всасывания из подкожной клетчатки). Это может приводить к различиям фармакодинамического эффекта препаратов инсулина, проявляющимся в непредсказуемых колебаниях уровня глюкозы крови в одно и то же время суток у одного и того же больного. Их фармакодинамический профиль не позволяет достичь постоянной концентрации инсулина в плазме крови, аналогичной физиологическому уровню. Подобная вариабельность всасывания особенно опасна в связи с угрозой развития гипогликемических состояний.

Детемир (левемир, Ново-Нордиск) — аналог инсулина длительного действия. Это ацилированное про-

изводное инсулина продленного действия. Его молекула отличается от структуры человеческого инсулина отсутствием треонина в положении В30 и присоединением к лизину в положении В29 миристиновой кислоты — жирнокислотного остатка из 14 атомов углерода. Присоединение к молекуле инсулина жирных кислот позволило получить инсулиновый аналог, который остается в растворенном состоянии после инъекции. Получение такой формы инсулина пролонгированного действия позволяет устранить суспензирование как один из основных источников вариабельности действия препарата. После введения в подкожную клетчатку детемир связывается с альбуминами интерстициальной ткани с постепенным высвобождением и всасыванием мономеров. Попадая в кровоток, его момеры вновь связываются с альбуминами, что замедляет их распределение между тканями-мишенями. Связывание детемира с альбуминами в клетках органов-мишеней еще более пролонгирует его эффект. Связывание с сывороточным альбумином обеспечивает буферный эффект, при котором любые изменения скорости всасывания в депо не приводят к столь выраженной вариабельности действия как при использовании других препаратов инсулина [1, 13].

Исследования по фармакодинамике [8] показали, что левемир обладает более предсказуемым сахароснижающим эффектом, чем другие базальные инсулины. В исследовании, проведенном у 54 больных с СД 1-го типа, каждый пациент получал инъекцию одного и того же базального препарата инсулина (инсулин «Левемир», инсулин «Гларгин» и инсулин НПХ — нейтральный протамин Хагедорна) в одной и той же дозе (0,4 ЕД/кг массы тела) в течение 4 сут в условиях эугликемического клэмпса. В течение 24 ч определялась скорость инфузии глюкозы, необходимой для поддержания стабильной гликемии. Результатом проведенного исследования была большая предсказуемость сахароснижающего эффекта (более ровная скорость введения глюкозы) левемира в сравнении с другими инсулинами.

Результаты клинических исследований также подтверждают большую предсказуемость действия левемира в сравнении с инсулином НПХ. В 6-месячном международном сравнительном исследовании 448 пациентов были рандомизированы в группы, получавшие терапию инсулином детемир или НПХ в сочетании с быстродействующим аналогом инсулина аспарт (НовоРapid) препрандиально. Было показано, что интраиндивидуальная вариабельность при определении гликемии натощак была ниже при терапии левемиром по сравнению с НПХ ($P < 0,001$). Кроме того, терапия инсулином «Левемир» сопровождалась значительным снижением общего риска гипогликемий и ночных гипогликемических реакций (22% и 34% соответственно). Ночные профили гликемии были более гладкими и стабильными при терапии левемиром по сравнению с НПХ. К концу исследования масса тела была достоверно ниже у пациентов, принимавших левемир [15].

В 10-й городской клинической больнице Минска в соответствии с решением Фармакологического ко-

метита (протокол № 11 от 19.12.2006) проведены клинические исследования инсулина «Левемир» производства компании «Ново-Нордиск» (Дания).

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения инсулина «Левемир» у больных СД 1-го типа.

Материал и методы

Дизайн исследования: открытое контролируемое не сравнительное клиническое исследование. Длительность исследования составила 90 сут.

Критерии включения: пациенты с СД 1-го типа, возраст — 18—35 лет; инсулинотерапия НПХ на протяжении не менее 4 мес до включения в исследование; обязательное индивидуальное обучение (предварительное или в процессе проведения исследования) методике введения препарата, самоконтролю гликемии, навыкам рационального питания; наличие письменного информированного согласия пациента участвовать в исследовании и выполнять его требования.

Критерии исключения: индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м²; аллергическая реакция на любые виды инсулина; наличие положительного титра антител к инсулину; базальная гликемия более 11 ммоль/л; ацетонурия и кетоацидоз на момент включения в исследование; наличие пролиферативной ретинопатии; хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина более 0,1 ммоль/л); хронические заболевания печени (АСТ, АЛТ и ГГТ в 2,5 раза и более выше верхних нормальных значений); декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; использование таблетированных гипогликемических средств; применение системных глюкокортикостероидов; беременность и лактация; злоупотребление алкоголем; наличие лекарственной или наркотической зависимости, психических, ВИЧ и других заболеваний, которые могли бы повлиять на результаты исследования.

Согласно программе в клиническое исследование было включено 20 пациентов. Исследование завершили 20 человек.

Все пациенты соответствовали критериям включения. Каждому из них ранее был установлен диагноз СД 1-го типа. Средний возраст включенных в исследование составил 28,91±2,32 года, длительность заболевания — 7,43±1,66 года, мужчин — 12 (60%), женщин — 8 (40%).

Диабетическая полинейропатия отмечалась у 15 (75%) больных, непролиферативная ретинопатия — у 17 (85%), препролиферативная ретинопатия — у 4 (20%), нефропатия в стадии начальных клинических проявлений без нарушения азотовыделительной функции почек — у 2 (10%) больных.

До включения в исследование большинство пациентов получали генно-инженерные инсулины производства компании «Ново-Нордиск» (Дания) «Актрапид» и «Протафан» (11 пациентов), 1 больной — инсулин «Хумулин N и R» (Lilly, США), 6 — инсулин «Протамин» и «Моноинсулин» производства РУП «Белмедпрепараты» и 2 пациента — инсуман базаль и инсуман рапид производства «Sanofi-Aventis» (Франция).

Базис-болюсная схема инсулинотерапии проводилась у всех пациентов до включения в исследование.

Длительность введения инсулина «Левемир» составила 90 сут.

В первый визит (начало исследования) пациенты были проинформированы о задачах и целях исследования. У них оценивали компенсацию СД на исходной терапии (определяли гликемию натощак, через 2 ч после еды, перед основными приемами пищи и перед отходом ко сну), проводили забор крови для общего и биохимического анализа, определения исходного уровня антител к инсулину и гликированного гемоглобина. В случае решения участвовать в клинических испытаниях они подписывали информированное согласие. После этого больному назначали терапию инсулином «Левемир» в сочетании с ранее используемым инсулином короткого действия.

При переводе на левемир с других базальных инсулинов доза препарата составляла 80% от дозы используемого до исследования НПХ. Дальнейшую титрацию дозы осуществляли на основании полученных значений гликемии по дневнику самоконтроля. Инсулин «Левемир» вводили перед сном (22.00—23.00).

Второй визит — через 15 сут, третий — через 60 сут, четвертый — через 90 сут от начала исследования.

Во время каждого посещения оценивали общее состояние больных, проводили физикальный осмотр, включая измерение АД, массы тела, окружности талии и бедер, отсутствие или наличие липодистрофии, местных и общих аллергических реакций. В случае необходимости изменяли дозу вводимого инсулина. Забор крови для исследования гликированного гемоглобина, общего анализа крови, титра антител к инсулину, биохимического исследования сыворотки крови осуществляли в процессе 1-го и 4-го визитов.

В период между визитами с пациентами поддерживали телефонную связь с целью получения информации о переносимости препарата и контроля выполнения условий клинического исследования. Результаты самостоятельного определения гликемии (натощак, через 2 ч после приема пищи, перед обедом, завтраком, ужином, перед отходом ко сну и в 3.00 ч) фиксировались пациентами в дневнике самоконтроля.

Критерии оценки эффективности инсулина «Левемир» — целевой уровень гликемии натощак до 6,1 ммоль/л, через 2 ч после еды — до 8 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина — менее 7%, динамика массы тела, изменение дозы инсулина.

Оценку безопасности и переносимости осуществляли по регистрации эпизодов гипогликемии, развитию кетоацидоза, общих и местных аллергических реакций, липодистрофий в местах инъекций, уровню антител к инсулину в начале и конце исследования.

Гипогликемические реакции разделяли на тяжелые, требовавшие посторонней помощи и введения либо глюкагона, либо концентрированных растворов глюкозы, и легкие (при концентрации глюкозы в крови менее 2,8 ммоль/л и проявляющиеся в виде слабости, дрожи, потливости, чувства голода).

Уровень гликированного гемоглобина фракции A1c определяли колориметрическим методом, содержа-

Таблица 1

Динамика дозы инсулина в процессе наблюдения

1-й визит				4-й визит			
Икд	Ипд	Σ	ЕД/кг	Икд	Ипд	Σ	ЕД/кг
27,0±1,04	24,4±1,36	51,3±1,86	0,74±0,02	26,8±1,18	22,1±1,39	48,8±1,99	0,71±0,02

Примечание. Икд — инсулин короткого действия; ипд — инсулин продленного действия; Σ — суммарная доза инсулина.

ние антител к инсулину — иммуноферментным методом с использованием стандартного тест-набора «Anti-Insulin». Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета статистических программ STATISTICA. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — выборочное среднее, SD — стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Суммарная доза инсулина и доза инсулина в расчете на килограмм массы тела достоверно не изменились (табл. 1). Отмечалась тенденция к снижению как дозы инсулина продленного действия (левемир), так и дозы инсулина, рассчитанной на килограмм массы тела.

Анализ показателей гликемии свидетельствует о достоверном снижении базальных значений гликемии при использовании инсулина «Левемир» (табл. 2).

До включения в исследование 10 (50%) больным из 20 вводили инсулин короткого действия в ранние утренние часы в связи с высокой утренней гликемией. Уровень гликемии натощак у этих пациентов колебался в пределах от 8 до 12 ммоль/л без введения инсулина короткого действия. Увеличение дозы инсулина продленного действия в вечернее время сопровождалось гипогликемическими реакциями в ночное время. При назначении инсулина «Левемир» у этих больных отпала необходимость в инъекциях инсулина короткого действия рано утром, а уровень гликемии натощак снизился до значений 5,5—6,7 ммоль/л (по результатам самоконтроля).

Следует подчеркнуть, что достижение целевых уровней базальной гликемии было достигнуто без развития гипогликемических реакций в ночное время. После подбора дозы инсулина «Левемир» утренние показания гликемии соответствовали целевым значениям с небольшими колебаниями в пределах

установленных границ у 80% пациентов, что подтверждает высокую эффективность действия левемира. Нормализация уровня глюкозы натощак создает хорошие предпосылки для улучшения контроля гликемии на протяжении остального времени суток.

Согласно полученным данным, профили суточной концентрации глюкозы при терапии левемиром, построенные по результатам ее определений пациентами, были ровными и стабильными в отличие от исходных показателей. Колебания концентрации глюкозы в крови в разные дни у отдельных больных в одни и те же временные точки были выражены значительно меньше, чем при исходной терапии (рис. 1).

С высокой степенью достоверности ($P < 0,001$) это положение было доказано в исследовании, где сравнивали результаты терапии НПХ-инсулином (протафан) в сочетании с инсулином короткого действия (актрапид) и инсулином «Левемир» и «НовоРапид» в 2 параллельных группах [3]. Таким образом, полученные результаты подтвердили положение о том, что леве-

Таблица 2

Изменение показателей гликемии при использовании инсулина «Левемир»

Время исследования	Содержание глюкозы, ммоль/л
1-й визит	
Натощак	8,42±0,32
Ч/з 2 ч после еды	8,61±0,56
Перед обедом	8,32±0,43
Перед ужином	8,02±0,46
Перед сном	7,69±0,65
4-й визит	
Натощак	5,81±0,13*
Ч/з 2 ч после еды	7,53±0,84
Перед обедом	7,65±0,28
Перед ужином	7,69±0,29
Перед сном	6,92±0,35

* $P < 0,05$.

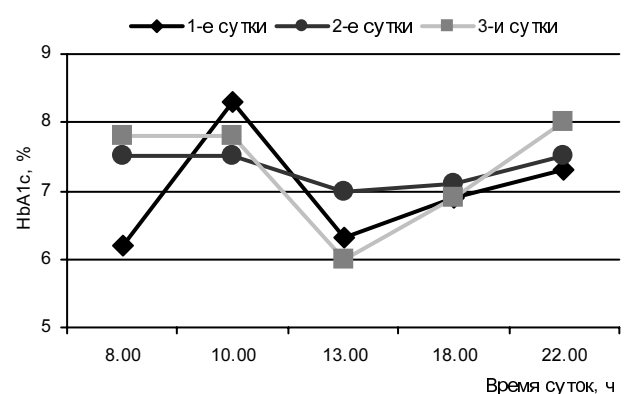
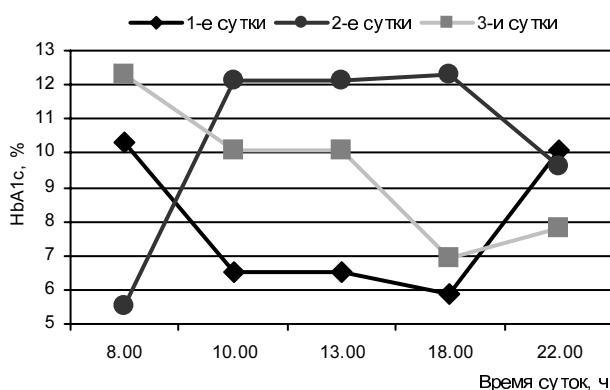


Рис. 1. Вариабельность гликемии до (а) и после (б) лечения левемиром

мир уменьшает колебания концентрации глюкозы в крови в течение суток, что позволяет лучше прогнозировать уровень гликемии, чем при терапии НПХ-инсулином.

В 9 (45%) случаях из 20 потребовалось двукратное введение левемира (утром и вечером) в связи с тем, что гликемия перед ужином и перед сном оставалась на уровне более 10 ммоль/л. Увеличение дозы инсулина короткого действия не удерживало гликемию в желаемых пределах, а коррекция дозы и времени введения левемира на ночь сопровождалась снижением гликемии до 3—4 ммоль/л в утреннее время. Причем пациенты отметили тот факт, что снижение глюкозы в крови до желаемых значений не сопровождалось гипогликемическими реакциями, как это было при использовании других препаратов инсулина.

При двукратном введении инсулина «Левемир» исходно больным СД было показано, что он обладает дозозависимой длительностью действия [3, 9]. Дозозависимый сахароснижающий эффект препарата продемонстрирован в рандомизированном исследовании у пациентов с СД 1-го типа [11]. В этом исследовании сравнивали инсулин «Левемир» в дозах 0,1, 0,2, 0,4, 0,8 и 1,6 ЕД/кг и инсулин НПХ. Исследование проводили с использованием 24-часового изогликемического клэмп-метода. Каждую дозу инсулина вводили в виде одной подкожной инъекции. Результаты исследования показали, что левемир обеспечивает плоский гликемический профиль без чрезмерных колебаний гликемии с высокой предсказуемостью у одного и того же пациента. Была выявлена линейная взаимосвязь дозы и ответной реакции для фармакокинетического и фармакодинамических эффектов. При дозе левемира 0,4 ЕД/кг длительность действия составляла 20 ч, при дозах выше 0,4 ЕД/кг — 22—24 ч.

Отмечено достоверное ($P < 0,05$) снижение значений гликированного гемоглобина: с $8,025 \pm 0,30\%$ исходно до $6,76 \pm 0,29\%$ после лечения.

Распределение пациентов по уровню гликированного гемоглобина представлено на рис. 2. На фоне терапии инсулином «Левемир» доля пациентов с уровнем гликированного гемоглобина менее 7% возросла с 10 до 50%.

Необходимо отметить, что увеличение массы тела у больных, получавших терапию инсулином «Левемир», выявлено не было. Данное обстоятельство является важным в силу того, что масса тела является одним из показателей стабильности компенсации углеводного обмена. Увеличение массы тела на фоне инсулинотерапии является существенным барьером, препятствующим началу лечения инсулином [10].

Было показано, что около 30% молодых женщин пропускают инъекцию инсулина или значительно уменьшают дозу во избежание увеличения массы тела [4].

Отсутствие увеличения массы тела у пациентов, получивших левемир, продемонстрировано в ряде исследований [5, 6]. Вероятнее всего, отсутствие существенного увеличения массы тела обусловлено более стабильным уровнем глюкозы в крови, снижением частоты гипогликемических состояний и отсутствием необходимости промежуточных приемов пищи во избежание гипогликемии.

При исследовании динамики массы тела у пациентов с СД 2-го типа было показано, что чем выше исходный ИМТ, тем меньше изменения массы тела на фоне терапии инсулином «Левемир». В масштабном исследовании PREDICTIVE™ у пациентов с ИМТ более 35 кг/м^2 при применении препарата «Левемир» в течение 52 нед отмечено уменьшение массы тела на 3,4 кг [7]. Эти данные подтверждают тот факт, что левемир способствует значительному снижению массы тела у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. В этом же исследовании было показано, что 68% больных СД 2-го типа, которым впервые была назначена терапия с использованием инсулина «Левемир», либо не прибавили в весе, либо их масса тела уменьшилась. У 13% больных отмечалось снижение массы тела после начала терапии левемиром.

Тяжелых гипогликемических реакций в ходе клинических испытаний зарегистрировано не было. На этапе подбора дозы инсулина имели место легкие гипогликемические состояния. Значительное уменьшение количества гипогликемических состояний, особенно в ночное время, при переводе с НПХ-инсулина на левемир подтверждено в многочисленных клинических исследованиях [2, 3, 5, 6, 9].

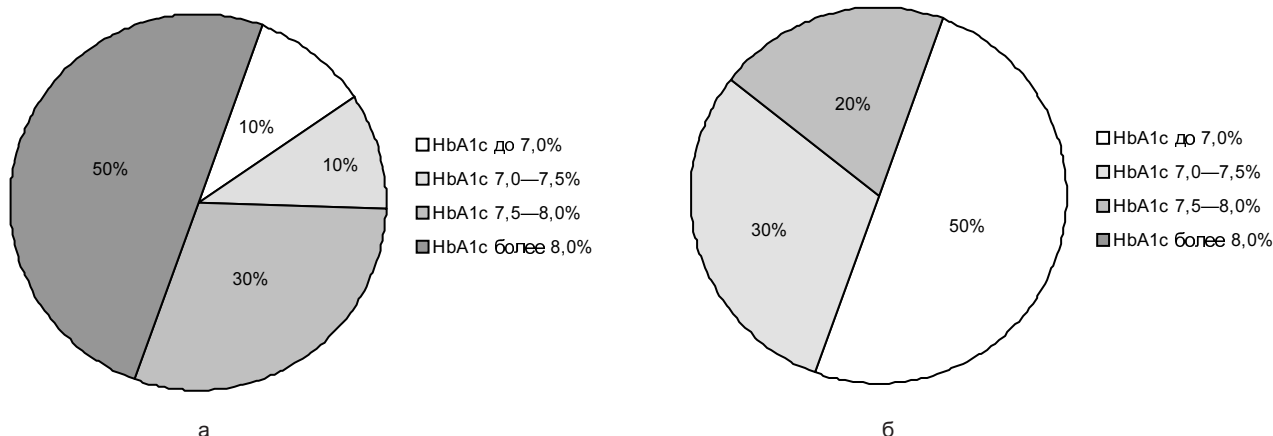


Рис. 2. Распределение пациентов по уровню гликированного гемоглобина до (а) и после (б) лечения инсулином «Левемир»

Изменений уровня титра антител к инсулину в процессе испытаний не произошло. Исходно он составил $3,31 \pm 0,72$ МЕ/мл, после лечения — $3,43 \pm 0,62$ ($P > 0,05$).

В процессе наблюдения за больными, использующими препарат «Левемир», общих и местных аллергических реакций, а также липодистрофий в местах инъекций выявлено не было.

Не произошло достоверных изменений и в анализируемых биохимических показателях сыворотки крови. Уровень АСТ до начала клинических испытаний составлял $25,46 \pm 0,73$ ЕД/л, по окончании — $25,26 \pm 10,22$ ЕД/л; АЛТ — $25,09 \pm 0,67$ и $27,24 \pm 0,14$ ЕД/л соответственно ($P > 0,05$). Уровень холестерина ($5,33 \pm 0,12$ и $5,03 \pm 0,25$ ммоль/л соответственно), триацилглицерола ($1,37 \pm 0,69$ и $1,18 \pm 0,72$ ммоль/л соответственно), мочевины ($6,2 \pm 0,21$ и $5,58 \pm 0,67$ ммоль/л соответственно), креатинина ($84,24 \pm 0,43$ и $89,7 \pm 0,29$ ммоль/л соответственно), билирубина ($13,23 \pm 0,32$ и $15 \pm 0,51$ ммоль/л соответственно), общего белка ($62,13 \pm 1,23$ и $61,23 \pm 0,35$ г/л соответственно) и γ -ГГ достоверно не изменился ($P > 0,05$).

Показатели общего анализа крови и мочи, содержание электролитов в сыворотке крови также достоверно не изменялись.

Инсулин «Левемир» был представлен в виде одноразовых шприц-ручек (флекспен). Все пациенты отметили, что данная форма введения инсулина является удобной. Удобство использования заключается, с одной стороны, в дизайне (легкая по весу, легко нажимается поршень), с другой — в отсутствии необходимости быть зависимым от наличия или отсутствия определенного вида инсулина, так как все шприц-ручки многократного использования ориентированы только на один определенный вид инсулина.

Таким образом, левемир — новый эффективный аналог инсулина с более предсказуемым профилем действия по сравнению с другими базальными инсулинами, отличающийся меньшим риском развития гипогликемических состояний и сдерживающим эффектом в плане увеличения массы тела.

Выводы

1. Введение в схему лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа инсулина «Левемир» привело к значительному улучшению компенсации углеводного обмена. Достигнуто достоверное снижение значений гликированного гемоглобина с 8,0 до 6,76%.

2. Отмечено достоверное снижение показателей базальной гликемии (с 8,42 до 5,81 ммоль/л) с достижением целевых уровней без гипогликемических реакций в ночное время.

3. При использовании инсулина «Левемир» не отмечено увеличение массы тела.

4. Выявлена тенденция к снижению суммарной дозы инсулина продленного действия.

5. Переносимость препарата инсулина Левемир хорошая — местных и общих аллергических реакций,

липодистрофий в местах инъекций, случаев кетоацидоза выявлено не было. Гипогликемических реакций тяжелой и среднетяжелой степени не зарегистрировано.

6. Использование одноразовой шприц-ручки (флекспен) является удобным способом введения инсулина «Левемир».

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б. // Фарматека.— 2006.— № 3.— С. 10—14.
2. Приходина О. А., Сурикова С. В., Гирш Г. В. // Проблемы эндокринологии.— 2007.— № 6.— С. 11—15.
3. Хермансен К., Фонтен П., Куколья К. К. и др. // Сахарный диабет.— 2006.— № 1.— С. 5—12.
4. Bryden K. // Diabetes Care.— 1999.— Vol. 22.— P. 1956—1960.
5. Chapman T. M. // Biodrags.— 2005.— Vol. 19.— P. 67—69.
6. Danne T. // Diabetes Care.— 2003.— Vol. 26.— P. 3087—3092.
7. Dornhorst A., Hanair H., Gydesen H. // JCP.— 2008.— Vol. 62.— P. 659—65.
8. Heise T., Nosek L., Ronn B., et al. // Diabetes.— 2004.— Vol. 53.— P. 1614—1620.
9. Hermansen K., Madsbad S., Perrild H., et al. // Diabetes Care.— 2001.— Vol. 24.— P. 296—301.
10. Purnell J. Q., Hokanson J. E., Markovina S. M., et al. // JAMA.— 1998.— Vol. 280.— P. 140—146.
11. Pieber T. R., Plank J., Goerzer E., et al. // Diabetologia.— 2002.— Vol. 45, Suppl. 2.— A254.
12. The DCCT Research Group. // N. Engl. J. Med.— 1993.— Vol. 329.— P. 977—986.
13. Stan S. J. // J. Clin. Pharmacol.— 2004.— Vol. 44.— P. 258—264.
14. UKPDS Group. // Lancet.— 1998.— Vol. 352.— P. 837—853.
15. Vague P., Selam J., Skeie S., et al. // Diabetes Care.— 2003.— Vol. 26.— P. 590—596.

Поступила 16.05.12.

INSULIN LEVEMIR ADMINISTRATION BY PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

G. G. Korolenko, T. A. Krapivina, A. V. Kravchina, M. V. Saidak, A. R. Basik

Objective. Insulin Levemir administration efficiency and safety in patients with type 1 diabetes mellitus (DM) was the aim of the study.

Materials and methods. An open controlled clinical study has been carried out for 90 days. The study enrolled patients with type 1 DM (20 subjects) aged 28.91 ± 2.32 in the average. The disease duration was 7.43 ± 1.66 years. Twelve (60%) of those subjects were males, eight (40%) were females. Fasting glycemia, glycemia values in 2 hours after meal, before meal (dinner), and before sleep were determined, blood samples were taken for determining blood and biochemical analysis. The initial level of insulin antibodies and HbA1c were determined. The insulin Levemir dose was 80% of the dose of Hagedron's neutral protamin used before the study.

Results. Convincing data were obtained considering the glycated imoglobin dynamics, the basal glycemia values reduction and absence of hypoglycemic reactions while being treated evidencing about the insulin Levemir efficiency for patients with type 1 DM. The body mass was not shown to increase. The preparation was well tolerated — no case of neuropathic local or general allergic reaction, lipodystrophy or ketoacidosis was registered.

Conclusion. Insulin Levemir is efficient and safe for managing patients suffering from type 1 diabetes mellitus.

Key words: type 1 diabetes mellitus, insulin Levemir, safety, efficiency.

Адрес для корреспонденции:

Короленко Галина Георгиевна.

10-я городская клиническая больница.

220096, г. Минск, ул. Уборевича, 73; сл. тел (8-017) 340-11-55.

Я. Л. НАВМЕНОВА, Т. В. МОХОРТ

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА V_{12} И ГОМОЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА И ДЕПРЕССИЕЙ

РНПЦ радиационной медицины и экологии человека
Минздрава Республики Беларусь, Белорусский
государственный медицинский университет

Цель исследования. Оценить уровни витамина V_{12} и гомоцистеина у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа в зависимости от наличия или отсутствия депрессии.

Материал и методы. Обследованы 54 пациента с СД 1-го типа в возрасте 18—65 лет (случайная выборка), в том числе 36 мужчин и 18 женщин. Стаж диабета составил 15 и 14 [5,12; 24,35] лет соответственно. Проводили оценку уровня депрессии с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). О наличии депрессивного состояния свидетельствовали значения 8—21 балл по шкале HADS. Определялось содержание гомоцистеина и витамина V_{12} .

Результаты. При сравнении уровней гомоцистеина и витамина V_{12} в сыворотке крови установлено, что содержание гомоцистеина у пациентов с депрессией достоверно выше, чем без нее. Медиана уровня витамина V_{12} при наличии депрессии достоверно ниже, чем у пациентов без депрессии. При проведении корреляционного анализа методом Спирмена показана отрицательная значимая зависимость между содержанием витамина V_{12} и уровнем депрессии по шкале HADS. Множественный регрессионный анализ выявил достоверную связь наличия депрессивного состояния с уровнем витамина V_{12} независимо от уровня повышенного гомоцистеина.

Заключение. У пациентов с СД 1-го типа и депрессией отмечается повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови на 30,6% против такового у пациентов без депрессии. Содержание витамина V_{12} у пациентов с СД 1-го типа и депрессией существенно ниже, чем у пациентов без нее, что позволяет констатировать связь дефицита витамина V_{12} с повышенным уровнем депрессии. Установлена достоверная связь наличия депрессивного состояния с уровнем витамина V_{12} независимо от уровня повышенного гомоцистеина.

Ключевые слова: гомоцистеин, витамин V_{12} , депрессия, сахарный диабет.

Сахарный диабет (СД) 1-го типа, развиваясь в детском или молодом возрасте, оказывает негативное влияние на качество и продолжительность жизни, требует пожизненной заместительной инсулинотерапии, что диктует необходимость изменения образа жизни и активного участия в процессе лечения самого пациента. Несмотря на достижения в лечении СД, большинство пациентов далеки от целевых показателей компенсации, в то время как известно, что декомпенсация повышает риск развития различных сосудистых осложнений и негативного прогноза. Причинами отсутствия компенсации являются неадекватная инсулинотерапия, погрешности в режиме питания и физических нагрузок, отсутствие адекватного самоконтроля, психологические проблемы, среди которых важное место занимает депрессия.

Депрессия относится к одним из наиболее распространенных психических нарушений при СД и оказы-

вает негативное влияние на прогноз [1—3]. Согласно моноаминовой гипотезе этиологии депрессии причиной заболевания является нарушение метаболизма нейротрансмиттеров мозга: дефицит серотонина и/или норэпинефрина или глубинная аномалия функции рецепторов нейротрансмиттеров [4—6]. Известно, что серотонин играет мультифакторную роль в развитии депрессии, так как он участвует в регуляции настроения, сна, внимания, памяти и способности к обучению, принятия пищи и сексуального поведения, которые нарушаются в той или иной степени у пациентов с депрессией. Витамин V_{12} участвует в синтезе норэпинефрина, допамина и серотонина и действует как коэнзим в процессах метилирования, в результате которых синтезируется S-аденозилметионин (S-AM). S-AM является основным донатором метиловой группы в головном мозге и обладает эффективными антидепрессивными свойствами, что используется в клинической практике. Витамин V_{12} катализирует реакцию синтеза S-AM (фолиевая кислота отдает метиловую группу гомоцистеину для формирования метионина, который является промежуточным прекурсором S-AM). При дефиците витамина V_{12} эта реакция может быть серьезно нарушена, что приводит к снижению синтеза S-AM и значительному повышению уровня гомоцистеина в крови. Установлено, что гипергомоцистеинемия связана с риском развития депрессии [7—9]. В ряде исследований выявлено, что низкий уровень витамина V_{12} способствует повышению уровня депрессии [10—28]. Однако исследования проводились в общих когортах без выделения группы СД 1-го типа. Кроме того, при изучении влияния низкого уровня витамина V_{12} и повышенного уровня гомоцистеина не анализировалось взаимодействие между этими факторами.

С учетом вышеизложенного целью настоящего исследования явилась оценка уровней витамина V_{12} и гомоцистеина при СД 1-го типа в зависимости от наличия или отсутствия депрессии.

Материал и методы

Были обследованы 54 пациента с СД 1-го типа в возрасте 18—65 лет (случайная выборка), в том числе 36 мужчин и 18 женщин. Стаж диабета составил 15 и 14 [5,12; 24,35] лет соответственно.

Критериями исключения из исследования являлись: обострение хронических и острые воспалительные заболевания, верифицированные психические заболевания, органические причины депрессии. Оценку уровня депрессии проводили путем самостоятельного заполнения пациентом госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). О наличии депрессивного состояния свидетельствовали значения 8—21 балл по шкале HADS. Содержание гомоцистеина изучали на биохимическом анализаторе «Architect c8000» («ABBOTT», США), применяли наборы «ARCHITECT Homocysteine Reagent Kit (1L71)», чувствительность — от 0,30 до 0,64 ммоль/л; специфичность — от 4,83 ммоль/л до 43,70 ммоль/л. Нормальные показатели для мужчин составили 5,46—16,20 ммоль/л, для женщин — 4,44—13,56 ммоль/л, для обоих полов

Таблица 1

Содержание гомоцистеина и витамина В₁₂ в сыворотке крови у пациентов с СД 1-го типа в зависимости от наличия депрессии

Показатель Me [25; 75]	1-я группа Me [25; 75]	2-я группа Me [25; 75]	U	P
Гомоцистеин, ммоль/л	14,50 [11,45; 17,75]	11,10 [8,84; 12,90]	U=149,0	P<0,05
Витамин В ₁₂ , пмоль/л	104,50 [76,50; 25,00]	302,50 [218,00; 474,00]	U=10,0	P<0,05

— 5,08—15,39 ммоль/л. Содержание витамина В₁₂ определяли на биохимическом анализаторе «Architect с8000» («ABBOTT», США) с помощью наборов «ARCHITECT B12 Reagent Kit (6C09)», чувствительность — менее 60 пкг/мл; специфичность — до 900 пкг/мл, нормальные показатели — 189—883 пкг/мл (139—651 пмоль/л).

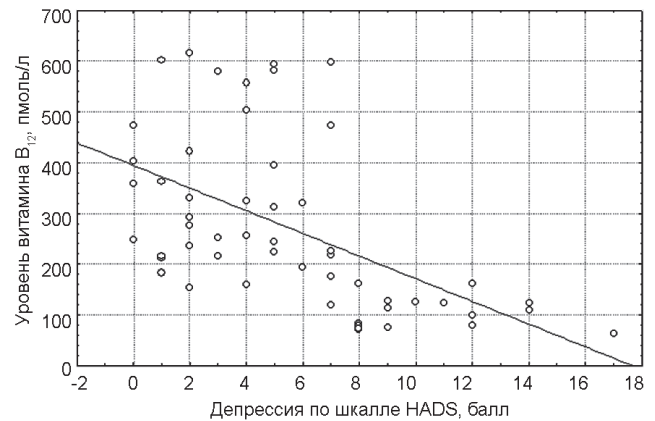
Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 и SPSS 13.0. Для анализа использовали методы непараметрической статистики, так как распределение данных внутри групп не носило характер нормального (коэффициент асимметрии более 1,8). Данные представлены в формате Me [25%; 75%]. Для определения статистической значимости применяли критерий Манна—Уитни. Корреляционный анализ проводили методом Спирмена с вычислением коэффициента корреляции (r). За уровень статистической значимости принимали P<0,05. После корреляционного анализа проводили множественный регрессионный анализ.

Результаты и обсуждение

По результатам оценки уровня депрессии по шкале HADS депрессивное состояние было выявлено у 16 (29%) пациентов, что подтверждает результаты исследований, свидетельствующих о распространенности депрессии среди больных СД, которая значительно превышает общепопуляционные значения [29—34].

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня депрессии по шкале HADS: 1-я группа — пациенты с депрессией (n=16), 2-я — пациенты без нее (n=38). При сравнении уровней гомоцистеина и витамина В₁₂ в сыворотке крови установлено, что медиана уровня гомоцистеина у лиц с депрессией достоверно выше, а содержание витамина В₁₂ у них достоверно ниже по сравнению с пациентами без депрессии (табл. 1).

При проведении корреляционного анализа методом Спирмена выявлена отрицательная зависимость между содержанием витамина В₁₂ и уровнем депрессии по шкале HADS (r=-0,64; P<0,05) (рисунок). Полученные результаты совпадают с данными исследований, выявивших, что низкий уровень витамина В₁₂ способствует повышению уровня депрессии в когортах без наличия СД 1-го типа [10—28]. Однако достоверной корреляционной зависимости между уровнем гомоцистеина в плазме крови и уровнем депрессии по шкале HADS не выявлено, хотя некоторые исследования свидетельствуют, что повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови связан с риском развития депрессии [35—37]. Возможно, расхождение полученных данных с результатами этих исследований связано с малочисленностью выборки



Зависимость между уровнями витамина В₁₂ и депрессии по шкале HADS

и возрастными особенностями включенных в исследование пациентов.

Проведенный множественный регрессионный анализ также выявил достоверную связь наличия депрессивного состояния с уровнем витамина В₁₂ независимо от повышенного уровня гомоцистеина, тем самым подтверждая роль дефицита витамина В₁₂ в развитии депрессивного состояния (табл. 2).

Таблица 2

Результаты множественного регрессионного анализа наличия депрессивного состояния со значимыми факторами

Показатель	Наличие депрессивного состояния		
	B	95CI	P
Гомоцистеин, ммоль/л	0,25	0,897; 1,843	0,171
Витамин В ₁₂ , пмоль/л	-0,07	0,879; 0,985	0,013

Примечание. B — нестандартизированный регрессионный коэффициент; CI — доверительный интервал.

Приведенные данные совпадают с результатами исследования, проведенного в Сингапуре в 2009 г., которое также выявило, что низкий уровень витамина В₁₂ ассоциирован с депрессией независимо от повышенного уровня гомоцистеина в сыворотке крови [14]. Другое же исследование, проведенное среди корейских пациентов в 2008 г., показало, что и дефицит витамина В₁₂, и гипергомоцистеинемия были ассоциированы с риском развития депрессии [26].

Выводы

1. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и депрессией отмечается повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови на 30,6% по сравнению с пациентами без депрессии.

2. Уровень витамина В₁₂ у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и депрессией существенно ниже

(практически в 3 раза), чем у пациентов без нее.

3. Установлена достоверная связь наличия депрессивного состояния с содержанием витамина B₁₂ независимо от повышенного уровня гомоцистеина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смулевич А. Б. Депрессии в общемедицинской практике.— М., 2000.
2. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях.— М., 2007.
3. Дробижев М. Ю. // Психиатрия и психофармакотерапия.— 2002.— № 5.— С. 175—180.
4. Александровский Ю. А., Берденштейн Л. М., Аведисова А. С. Психофармакотерапия пограничных психических расстройств.— М., 2000.
5. Бройтхамм В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина.— М., 1999.
6. Дубницкая Э. Б. // Терапевт. архив.— 1997.— № 5.— С. 84—85.
7. Forti P. G. // Arch. Gerontol. Geriatr.— 2009.— Vol. 16.— P. 184—185.
8. Almeida O., McCaul P. K., Hankey G. J., et al. // Arch. Gen. Psychiatry.— 2008.— Vol. 65.— P. 1286—1294.
9. Tiemeier H., van Tuijl H. R., Hofman A., et al. // Am. J. Psychiatry.— 2002.— Vol. 159.— P. 2099—2101.
10. Nanri A., Mizoue T., Matsushita Y. // Eur. J. Clin. Nutr.— 2010.— Vol. 159.— P. 2099—2101.
11. Abou-Saleh M. T., Coppen A. // Acta Psychiatr. Scand.— 1989.— Vol. 80.— P. 78—82.
12. Fava M., Borus J. S., Alpert J. E. // Am. J. Psychiatry.— 1997.— Vol. 154.— P. 426—428.
13. Kendrick T., Dunn N., Robinson S. J. // Epidemiol. Community Health.— 2008.— Vol. 62.— P. 966—972.
14. Ng T. P., Feng L., Niti M. // J. Am. Geriatr. Soc.— 2009.— Vol. 57.— P. 871—876.
15. Carney M. W., Chary T. K., Laundry M., et al. // J. Affect Disord.— 1990.— Vol. 19.— P. 207—213.
16. Carney M. W., Sheffield B. F. // Psychol. Med.— 1978.— № 8.— P. 139—144.
17. Lee S., Wing Y. K., Fong S. // J. Affect Disord.— 1998.— Vol. 49.— P. 73—77.
18. Lerner V., Kanevsky M., Dwolatzky T., et al. // Clin. Nutr.— 2006.— Vol. 25.— P. 60—67.
19. Tiemeier H., Fekkes D., Hofman A., et al. // Psychiatr. Res.— 2006.— Vol. 145.— P. 199—206.
20. Ramos M. I., Allen L. H., Haan M. N. // Am. J. Clin. Nutr.— 2004.— Vol. 80.— P. 1024—1028.
21. Beydoun M. A., Fanelli Kuczmarski M. T., Beydoun H. A., et al. // J. Nutr.— 2010.— Vol. 140.— P. 338—347.
22. Morris D. W., Trivedi M. H., Rush A. J. // J. Altern. Complement Med.— 2008.— Vol. 14.— P. 277—285.
23. Sachdev P. S., Parslow R. A., Lux O., et al. // Psychol. Med.— 2005.— Vol. 35.— P. 529—538.
24. Bjelland I., Tell G. S., Vollset E. S. // Arch. Gen. Psychiatry.— 2003.— Vol. 60.— P. 618—626.
25. Kim J. M., Kim S. V., Shin I. S., et al. // Psychiatry Investig.— 2008.— № 5.— P. 36—40.
26. Astorg P., Couthouis A., de Courcy G. P. // Br. J. Nutr.— 2008.— Vol. 100.— P. 183—187.

27. Sanchez-Villegas A., Doreste J., Schlatter J. // J. Hum. Nutr. Diet.— 2009.— Vol. 22.— P. 122—133.

28. Tolmunen T., Hintikka J., Ruusunen A., et al. // Psychother. Psychosom.— 2004.— Vol. 73.— P. 334—339.

29. Petrak F., Hardt J., Wittchen H.-U., et al. // Diabet. Metab. Res. Rev.— 2003.— Vol. 19.— P. 216—222.

30. Kanner S., Hamrin V., Grey M. // Adolesc. Psychiatr. Nurs.— 2003.— Vol. 16, № 1.— P. 15—24.

31. Mathet F., Martin-Guehl C., Maurice-Tison S., et al. // Encephale.— 2003.— Vol. 29, № 5.— P. 391—400.

32. Collins M. M., Corcoran P., Perry I. J. // Diabet. Med.— 2009.— Vol. 26, № 2.— P. 153—161.

33. Навменова Я. Л., Савастеева И. Г., Мохорт Т. В. // Проблемы здоровья и экологии.— 2011.— № 2.— С. 116—119.

34. Навменова Я. Л. // Проблемы здоровья и экологии.— 2011.— № 3.— С. 65—68.

35. Bottiglieri T., Laundry M. // Crellin. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.— 2000.— Vol. 69.— P. 228—232.

36. Dimopoulos N., Piperi C., Salonicioti A. A. // Clin. Biochem.— 2007.— Vol. 40.— P. 604—608.

37. Kim J. M., Stewart R., Kim S.W. // Br. J. Psychiatry.— 2008.— Vol. 192.— P. 268—274.

Поступила 26.06.12.

VITAMIN B₁₂ AND HOMOCYSTEIN LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND DEPRESSION

Ya. L. Navmenova, T. V. Mokhort

Objective. Assessment of vitamin B₁₂ levels and homocysteine levels in type 1 diabetes mellitus depending on depression presence or absence was the objective of the study.

Materials and methods. 54 patients suffering from type 1 diabetes mellitus aged 18—65 years (random sample) including 36 men and 18 women were examined. The average diabetes duration was 15 and 14 [5.12; 24.35]. The depression level was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The depression presence was defined when values according to the HADS scale were within 8—21. The contents of homocysteine and vitamin B₁₂ were determined.

Results. When comparing the serum homocysteine and vitamin B₁₂ levels in those groups it was revealed that the median homocysteine levels in patients with depression were significantly higher than in the group of subjects lacking depression and the median vitamin B₁₂ levels in patients with depression were significantly lower than in patients lacking depression. A correlation analysis by Spearman method showed a significant negative relationship between the vitamin B₁₂ levels and depression level according to the HADS scale. A multiple regression analysis revealed a statistically significant association between the depression and vitamin B₁₂ levels regardless of the increased homocysteine level.

Conclusion. Patients with type 1 diabetes mellitus and depression demonstrated an increase of serum homocysteine level by 30.6% as compared to patients lacking depression. The vitamin B₁₂ levels in patients with type 1 diabetes mellitus and depression were significantly lower than in patients lacking depression allowing state presence of an association between vitamin B₁₂ deficiency and increased levels of depression. A significant association between depression and vitamin B₁₂ level was established regardless of the increased homocysteine level.

Key words: homocysteine, vitamin B₁₂, depression, diabetes mellitus.

Адрес для корреспонденции:

Навменова Яна Леонидовна.
Гомельский государственный медицинский университет.
246012, г. Гомель, ул. Медицинская, 4; сп. тел. (8-0232) 49-19-62.

С. Н. ЧУР, Н. Н. ЧУР, И. Э. АДЗЕРИХО

СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ВЗГЛЯД ХИРУРГА

Минская областная клиническая больница
Белорусская медицинская академия
последипломного образования
Белорусский государственный медицинский университет

Статья посвящена одному из самых частых и распространенных заболеваний — сахарному диабету и его осложнению — синдрому диабетической стопы (СДС). Актуальность проблемы обусловлена стремительным ростом заболеваемости сахарным диабетом. До сих пор оказание помощи больным с СДС далеко от совершенства. Имеет место определенная путаница хирургов в терминологии и патогенезе СДС. По меньшей мере у 47% больных лечение начинается позднее возможного. Да и подходы к лечению далеко не одинаковы в лечебных учреждениях. Представлены методы хирургической реваскуляризации конечностей, включая малоинвазивные.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, критическая ишемия, инсулин, гангрена, реваскуляризация.

В настоящее время сахарный диабет (СД), являясь одной из актуальных проблем здравоохранения, входит в приоритетные программы национальных систем здравоохранения всех стран мира. По данным Международной диабетической федерации (IDF), в мире насчитывается более 285 млн больных. Ежегодно число больных диабетом увеличивается на 5—7%. Специальные расчеты экспертов IDF показали, что к 2030 г. количество больных СД в мире увеличится в 1,5 раза и достигнет 438 млн человек [1]. Комитет экспертов по СД при Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) констатирует: «Диабет и его сосудистые осложнения будут постоянно увеличивающимся бременем здравоохранения».

У больных СД развиваются такие осложнения, как патология сердца, почечная недостаточность, слепота, поражение стоп. Диабетическая стопа занимает одно из лидирующих позиций в этом перечне.

Согласно определению ВОЗ, синдром диабетической стопы (СДС) — это инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [2]. Данный синдром, который в половине случаев заканчивается ампутацией одной или обеих нижних конечностей, возникает у 80% больных СД спустя 15—20 лет после манифестации болезни. Две трети пациентов умирают от гангрены нижних конечностей. При этом развитие гангрены у больных СД наблюдается в 40 раз чаще, чем в общей популяции [3, 4].

СДС развивается почти в 10 раз чаще у пациентов, страдающих СД 2-го типа (инсулиннезависимый СД — ИНЗСД). Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, оказание помощи больным с СДС остается далеким от совершенства. По меньшей мере

у 47% больных лечение начинается позднее возможного и, как результат, отмечается большое количество «высоких» или «больших» ампутаций [5].

В основе развития СДС лежит ряд патогенетических факторов.

Диабетическая нейропатия (ДН). Стопа, лишенная механизмов нормальной иннервации (отсутствие реакции на механическую, термическую, химическую травму), имеет высокий риск возникновения гнойно-некротических поражений.

Диабетическая остеоартропатия (ДОАП): остеопороз и остеосклероз, остеолиз суставных поверхностей, деструкция и фрагментация отдельных участков кости, спонтанные патологические переломы на стопах.

Диабетическая ангиопатия нижних конечностей (ДАНК) может проявляться 3 видами: а) микроангиопатия, то есть поражение только мелкой сосудистой сети; б) макроангиопатия — поражение крупных сосудов (часто поражаются артерии среднего калибра); в) смешанная форма. Специфическим и наиболее частым проявлением ДАНК является медиокальциноз Менкенберга. Его частота и интенсивность нарастают по направлению к дистальным артериям конечностей.

Общий и местный иммунодефицит, а также **инфекция.**

Эти факторы формируют следующие клинические формы (принятые ВОЗ): нейропатическая, нейроишемическая (смешанная), ишемическая.

Для **нейропатической формы** диабетической стопы характерно наличие нейропатии нижних конечностей при сохраненном кровотоке, которая проявляется онемением, зябкостью стоп, чувством жжения и покалывания, а иногда и болями. Главной особенностью нейропатической формы СДС является безболезненность повреждений, которые возникают на участках стоп, испытывающих наибольшее давление. В этих местах утолщается кожа, возникает ее ороговение, при продолжающемся воздействии отмечается воспалительное размягчение подлежащих мягких тканей и формирование язвенного дефекта. При этом больной может не замечать происходящих изменений из-за снижения болевой чувствительности [2, 6].

При данной форме СДС особенно выделяется сочетание ДН с ДОАП (артропатия Шарко), которое характеризуется поражением суставов, чаще всего плюсовых, реже — голеностопных. Риск образования язв и «малых» ампутаций в поздние сроки с момента заболевания у больных значительно выше, чем при наличии только ДН. Важнейшей составляющей является своевременная разгрузка пораженной конечности в сочетании с интенсивным местным лечением язвенного дефекта, что позволяет в большинстве случаев достичь его заживления в короткие сроки [7].

В основе **нейроишемической (смешанной) формы СДС** лежит развитие одновременно ДН и ДАНК. Ведущие проявления зависят от преобладания одного из патологических механизмов, взаимно отягощающих друг друга. Данная форма СДС особенно опасна, по-

сколькo боли, наблюдающиеся при ишемическом поражении нижних конечностей, длительное время остаются мало выраженными. Поздно диагностируемые ишемические нарушения на стопах зачастую приводят к развитию необратимых изменений в тканях.

Ишемическая форма СДС характеризуется наличием макроангиопатии нижних конечностей. Из-за поражения магистральных артерий при СД очень часты явления критической ишемии, которая обуславливает боли в покое и язвенно-некротические поражения (III и IV степень по классификации А. В. Покровского).

При клиническом осмотре больного с ишемической формой СДС отмечают: дистрофические изменения кожи дистальных отделов конечности (выпадение волос, признаки гиперкератоза и гиперкератические разрастания ногтевых пластинок), изменения окраски кожных покровов (бледность, цианоз), снижение температуры кожи. Однако основным фактором замедленного заживления язв, как впрочем и при других формах СДС, является хроническая гипергликемия при недостаточно компенсированном СД. Поэтому нормализация уровня глюкозы в крови имеет важнейшее значение для процесса заживления.

Диагностика при СДС, помимо оценки жалоб пациента и анамнестических данных, включает определение неврологического статуса, артериального кровотока и изменений опорно-двигательного аппарата, лабораторную и инструментальную диагностику, плантографию (измерение распределения подошвенного давления). Всем пациентам показана рентгенография стопы в двух проекциях.

Лабораторная диагностика включает: определение уровня гликемии и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}); наличие глюкозы и кетоновых тел в моче; уровень холестерина, триглицеридов, фибриногена и АЧТВ. При наличии раневого дефекта необходимо бактериологическое исследование.

Для диагностики ангиопатии используют следующие инструментальные методы исследования: ультразвуковая доплерография (УЗДГ) с определением лодыжечно-плечевого индекса; транскутанная оксиметрия; КТ-ангиография, радиоизотопный метод (сцинтиграфия) с целью определения скорости магистрального кровотока в пораженных сегментах. Обязательным является пальцевое определение пульсации на магистральных артериях нижних конечностей в типичных местах.

Золотым стандартом диагностики облитерирующих заболеваний сосудистого русла при СДС остается рентгеноконтрастное ангиографическое исследование, с помощью которого можно точно определить локализацию, протяженность, степень и характер стеноза, множественность окклюзионных поражений магистральных артерий; оценить состояние коллатерального русла; прогнозировать характер и объем реконструктивной операции; осуществлять контроль эффективности лечения.

Хорошо известно, что в 85% случаев ампутациям при СДС предшествует длительно существующий яз-

венный дефект нижней конечности. Это свидетельствует о важной роли организационной специализированной медицинской структуры помощи больным с СДС, предусматривающей четырехэтапную систему.

Первичным этапом системы являются эндокринологические кабинеты и диспансеры. На втором уровне более квалифицированная помощь должна быть оказана в специализированных кабинетах «Диабетическая стопа», которые необходимо открывать в каждом районе и крупном городе. Третий этап помощи предусматривает организацию специализированных отделений на базах областных больниц и клиник, занимающихся вопросами диагностики и лечения больных с гнойно-некротическими процессами нижних конечностей на фоне СД. Сюда же подключаются отделения сосудистой хирургии, микрохирургии, а также учреждения и предприятия по производству ортопедической обуви, протезов, ортезов и др.

Как завершающий этап алгоритма ведения больных с ишемической формой СДС является амбулаторное наблюдение, которое включает: наблюдение у эндокринолога и сосудистого хирурга; ультразвуковой контроль артерий 1 раз в полгода; постоянный контроль за уровнем глюкозы в крови; прием дезагрегантов; госпитализацию в стационар 1 раз в год для проведения плановой консервативной терапии.

Основные моменты лечения критической ишемией у пациентов с СДС, которые необходимо учитывать, заключается в следующем. Первая и наиболее принципиальная позиция — это компенсация углеводного обмена, причем не снижение уровня гликемии и устранение метаболических расстройств, а именно нормализация углеводного обмена. Она достигается двумя путями: 1 — обеспечение клеток инсулином различными способами в зависимости от типа СД; 2 — равномерное одинаковое поступление углеводов, то есть соблюдение диеты [7]. Вторая позиция — купирование явлений критической ишемии стопы.

С целью оптимизации метаболического контроля важно помнить и знать следующие положения:

1) достижение состояния компенсации углеводного обмена возможно за счет интенсификации режима инсулинотерапии;

2) потребность организма в инсулине может значительно возрасти из-за наличия инфекционно-воспалительного процесса и высокой температуры, следовательно, это требует соответствующего повышения количества единиц вводимого инсулина;

3) ориентиром оптимального количества препарата является не показатель соотношения дозы инсулина и массы тела пациента, а показатель гликемии;

4) при наличии некрозов и язв или выраженного болевого синдрома, рекомендуется перевод на инсулинотерапию. В таких случаях назначение инсулина позволит нормализовать гипергликемию и поддерживать хороший метаболический контроль.

Патогенетические методы лечения СДС

Лечение ДН включает, помимо базисного, такие группы препаратов, как антиоксиданты (тиоктовая кислота и др.), витаминотерапию (группа В).

Целью лечения ДООП является остановка процессов резорбции костей. Наиболее частой ошибкой является назначение вазоактивных препаратов. Эти средства показаны далеко не при всех формах СДС (только при ишемической и нейроишемической), а при ДООП они способны усилить и без того избыточный кровоток в костной ткани. Основой лечения в острой стадии является полная разгрузка конечности до исчезновения признаков воспаления (отек, локальная гипертермия). Стандартным методом разгрузки конечности при ДООП является применение фиксирующих повязок из полимерных материалов, по свойствам аналогичных гипсу (Total Contact Cast). Однако этот метод чреват развитием повреждений кожи (пролежней) под иммобилизирующей повязкой (до 10% случаев). Из медикаментозного лечения следует отметить бифосфонаты и кальцитонин, способные притормозить процесс резорбции костной ткани.

Консервативное лечение критической ишемии при СДС должно включать несколько принципиальных моментов, а именно коррекцию явлений критической ишемии и липидных нарушений (диабетическая дислипидемия), компенсацию микроциркуляторных нарушений пораженной конечности, профилактику инфекционных осложнений.

Независимо от предполагаемой тактики лечение должно начинаться со стандартной консервативной терапии по известным схемам. Использование мидокалма предпочтительнее, чем пентоксифиллина. Роль мидокалма обусловлена его действием на сосудистую систему путем усиления кровотока в бедренной артерии, вследствие периферической вазодилатации, а также улучшением оттока лимфы. Эффективно в внутривенное введение простагландина E1 (вазопростан).

В настоящее время наиболее распространенными препаратами для коррекции дислипидемии являются статины. Однако эти медикаментозные средства мало влияют на уровень триглицеридов и липидов высокой плотности, а в большой степени — на уровень липопротеинов низкой плотности, поэтому они не могут полностью снизить риск макроангиопатических осложнений СД [8]. У пациентов с СДС мы применяем антиатеросклеротический препарат, фенофибрат трайкор, предназначенный для коррекции дислипидемии и прежде всего высокого уровня триглицеридов в крови. Результаты крупных международных исследований FIELD убедительно доказали, что риск ампутации конечности у пациентов с ИНЗСД снижается почти вдвое при условии регулярного приема трайкора. Защитное микрососудистое действие происходит за счет противовоспалительного и антиромботического влияния, улучшения функции эндотелия, торможения полиолового пути метаболизма глюкозы, уменьшения оксидативного стресса [9].

Для коррекции нарушений в свертывающей системе крови в случаях, когда имеются показания к назначению антикоагулянтной терапии, целесообразно использовать низкомолекулярные гепарины.

Хирургические методы лечения. Если хирургическая тактика при нейропатической форме СДС более-менее отработана, то ликвидация критической ише-

мии при ишемической форме, особенно нейроишемической, остается весьма проблематичной.

Опасения хирургов перед органосохраняющими операциями на стопе при критической ишемии на фоне СД вполне закономерны, так как доля неудовлетворительных результатов очень высока. Существенное значение также имело отсутствие на предыдущих этапах развития хирургии современных возможностей и сдержанное отношение хирургов к применению имеющихся методов сосудистой хирургии у больных с СД. Считалось, что при СД реконструктивные сосудистые операции не показаны, поскольку при этом заболевании преобладает поражение малых сосудов или микроциркуляторного русла. Однако, по данным ряда исследований, пациентам с СД можно с успехом выполнять операции по восстановлению проходимости артерий нижних конечностей, их эффективность намного выше и отдаленные результаты лучше, чем при медикаментозном лечении [10]. Кроме того, хирургическая реконструкция артерий у больных с язвенным дефектом стоп ишемического происхождения значительно повышает вероятность заживления последнего [11]. По результатам инструментального обследования сосудистого русла (ангиография, ультразвуковая доплерография и др.) определяются возможность и вариант выполнения реконструктивной операции на сосудах с целью реваскуляризации. Они могут быть различными: аорто-бедренные реконструкции; бедренно-подколенное шунтирование; бедренно-берцовое шунтирование; выполнение разгрузочной артерио-венозной фистулы; транслюминальная ангиопластика без стентирования или со стентированием артерий; гибридное вмешательство (шунтирование с эндоваскулярной ангиопластикой).

Настоящей панацеей стал метод эндоваскулярного лечения диабетической стопы, который позволяет восстанавливать проходимость артерий голени и так называемых путей притока: подвздошных и бедренных артерий. Однако СДС ассоциируется не только с облитерирующим атеросклерозом, но прежде всего с медиакальцинозом артерий нижних конечностей. Причем кальцификации могут подвергаться различные слои сосудистой стенки, включая медию при медиакальцинозе и интиму при атеросклерозе. Данные анатомические особенности поражения артерий при СД зачастую не позволяют по техническим причинам завести баллон/стент в окклюзию или критический стеноз, даже используя современные технические приемы (например, субинтимальное стентирование), что существенно ограничивает возможности эндоваскулярного лечения.

Установлено, что в условиях, когда попытки восстановления просвета стенозированных и/или окклюзированных артерий с использованием таких технических приемов, как внутрисосудистая или субинтимальная реканализация в большинстве случаев оказываются безуспешными, альтернативой может являться УЗ-реканализация, которую начали применять в Минской областной клинической больнице. Суть этой методики состоит в следующем. Под воздействием ультразвука, подводимого непосредственно к месту окклюзии специальным волноводом, осуществляется

частичная реканализация зоны окклюзии, достаточная для проведения через нее катетера с баллоном. Следующий этап — баллонная ангиопластика. Для предотвращения рестеноза дополнительно выполняют стентирование, позволяющее достичь оптимального результата восстановления просвета пораженной артерии, который сохраняется на протяжении не менее 6 мес (сведения о длительных сроках наблюдения пока отсутствуют, так как исследование продолжается).

Таким образом, данная методика позволяет избежать трудоемких высокотравматичных шунтирующих операций. Показаниями к «высоким» ампутациям конечностей могут являться: некорригируемая ишемия; прогрессирующая влажная гангрена стопы и голени; септическое состояние, обусловленное гнойно-некротическими поражениями стопы.

Выводы

1. Нестандартный подход, индивидуальный план лечения и обследования для каждого конкретного пациента с сахарным диабетом являются основными направлениями по снижению количества ампутаций и частоты развития синдрома диабетической стопы.

2. Несмотря на появление новых препаратов, средств местной терапии ран, расширение возможностей сосудистой хирургии, положительный результат зачастую может быть достигнут только при соблюдении мультидисциплинарного подхода.

3. Четкое взаимодействие специалистов различных специальностей поможет быстрее и легче решить проблему своевременной и эффективной помощи больным, входящим в группу риска развития синдрома диабетической стопы.

4. Сочетание современных возможностей эндovasкулярной хирургии с различными методами пластического закрытия ран дает возможность расширить диапазон лечения пациентов с критической ишемией при нейроишемической и ишемической формах синдрома диабетической стопы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уоткинс П. Дж. Сахарный диабет. *ABC of Diabetes* / Пер. М. И. Балаболкина.— М., 2006.— Р. 22—27.
2. Чур Н. Н., Гришин И. Н., Чур С. Н. Трофические язвы нижних конечностей.— Минск, 2008.
3. Грекова Н. М., Бордуновский В. Н. Хирургия диабетической стопы.— М., 2009.
4. Гришин И. Н., Чур Н. Н. Синдром диабетической стопы.— Минск, 2000.
5. Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. и др. // Сахарный диабет.— 2001.— № 2.— С. 23—28.
6. Токмакова А. Ю., Страхова Г. Ю., Галстян Г. Р. // Сахарный диабет.— 2005.— № 1.— С. 34—39.
7. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология.— СПб., 2002.
8. Miller M. // *J. Am. Col. Cardiol.*— 2008.— Vol. 51.— P. 724—730.
9. The FIELD Study Investigators // *Cardiovasc. Diabetol.*— 2004.— Vol. 4, № 3.— P. 184—189.
10. Покровский А. В., Догужиева Р. М., Богатов Ю. П. и др. // *Ангиология и сосудистая хирургия.*— 2010.— Т. 16, № 1.— С. 48—52.
11. American Diabetes Association // *Diabet. Care.*— 1999.— Vol. 22.— P. 1354—1360.

Поступила 14.05.12.

SYNDROME OF DIABETIC FOOT: SURGEON'S OPINION

S. N. Tchur, N. N. Tchur, I. E. Adzerikho

The article is devoted to a most often and widely spread disease — diabetes mellitus and syndrome of diabetic foot as its complication. The problem urgency is caused by diabetes mellitus rapid growth. Nowadays rendering assistance to diabetic persons is far from being perfect. Surgeons get somewhat confused about the diabetes mellitus terms and pathogenesis. Treatment of at least 47% of patients is begun later than it could have been. In addition, approaches to treatment are not the same at different medical institutions. Methods for surgical revascularization of limbs including sparing ones are presented.

Key words: diabetes mellitus, syndrome of diabetic foot, critical ischemia, insulin, gangrene, revascularization.

Адрес для корреспонденции:

Чур Сергей Николаевич.
Минская областная клиническая больница.
223040, Минская обл., Минский р-н, п. Лесное;
сп. тел. (8-017) 265-20-69



Н. Л. БОГДАНОВА, Л. М. РУСТАМОВА, А. Г. КРАСЬКО

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИНГИБИРУЮЩИЕ ВИРУСЫ ЛИМФОЦИТАРНОГО ХОРИОМЕНИНГИТА И ЛИХОРАДКИ ЛАССА *IN VITRO*

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Оценить противовирусные свойства аллотропных растительных и синтетических препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами, на культуре клеток, инфицированной вирусами лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ) и лихорадки Ласса.

Материал и методы. Использовали вирусы лихорадки Ласса (штамм Сьерра-Леоне) и ЛХМ (штамм WE-54). Исследования выполнены на культурах клеток Vero E6.

Результаты. При экспериментальной инфекции, вызываемой вирусом ЛХМ, у препаратов «Коргликон» и «Арпетол» установлена неожиданно высокая противовирусная активность; у целанида — высокая, у аллапенина — средняя. При инфицировании культур клеток вирусом лихорадки Ласса показана высокая противовирусная активность коргликона, средняя — у целанида.

Заключение. Установлена разная степень выраженности эффекта ингибирования размножения вирусов ЛХМ и лихорадки Ласса под влиянием исследованных препаратов.

Ключевые слова: аренавирусы, вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус Ласса, аллотропные препараты, противовирусная активность, иммуномодуляторы.

В предыдущих работах была показана противовирусная активность аллотропных препаратов, созданных на основе растительного сырья и иммуномодуляторов. В настоящей статье представлены результаты исследований группы фармакопейных препаратов (растительные и синтетические) с иммуномодулирующими свойствами при экспериментальных инфекциях, вызываемых вирусами лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ) и лихорадки Ласса (представители семейства *Arenaviridae*, содержат РНК). Лекарственные средства отобраны с учетом свойств, механизма действия их активных компонентов и особенностей патогенетических изменений, индуцируемых вирусом, в результате формирования инфекционного процесса в организме человека [1—4].

ЛХМ и лихорадка Ласса являются типичными антропозоонозными природно-очаговыми высококонтагиозными заболеваниями, передающимися воздушно-капельным или алиментарным путем. Вирус ЛХМ встречается на территории Республики Беларусь, лихорадка Ласса — во многих странах Африки, может быть завезена из эндемичных регионов в результате развития международных и туристических связей, миграции населения. В 7—10% случаев развития ЛХМ возможен летальный исход, при лихорадке Ласса смертность может достигать 80%.

Геморрагическая лихорадка Ласса относится к категории особо опасных карантинных вирусных инфек-

ций. Этиотропные средства, применяемые для лечения ЛХМ и лихорадки Ласса, отсутствуют, специфическая профилактика не разработана. Применение рибавирина сопряжено с определенными трудностями: высокая токсичность, ряд побочных свойств, ухудшающих качество жизни больного [5—9].

Цель работы — оценить противовирусные свойства аллотропных лекарственных средств на растительной основе и химиопрепаратов с иммуномодулирующими свойствами на моделях вирусов ЛХМ и лихорадки Ласса *in vitro*.

Материал и методы

В работе использовали вирусы ЛХМ (штамм WE-54), лихорадки Ласса (штамм Сьерра-Леоне), полученные из Центра по контролю за инфекционными заболеваниями (CDC, США). Вирусы хранятся в специализированной коллекции вирусов и бактерий, патогенных для человека, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Республики Беларусь.

Исследованы следующие группы лекарственных средств.

1. Препараты, созданные на растительной основе, влияющие на деятельность сердечно-сосудистой системы:

— бринердин — комбинированный препарат, в составе которого дигидроэргокристин — алкалоид спорыньи; резерпин — алкалоид раувольфии; клопамид — тиазидный диуретик («KRKA», Словения, в сотрудничестве с «Novartis Pharma Ltd.», Швейцария);

— коргликон, содержащий гликозиды, выделенные из листьев ландыша («Опытный завод ГНЦЛС», Украина);

— целанид, в основе которого гликозиды, выделенные из листьев наперстянки шерстистой («Фармцентр Вилар», Россия);

— аллапинин, содержащий лаппаконитина гидробромид, выделенный из аконита белоусого («Фармцентр Вилар», Россия).

2. Синтетические препараты, обладающие иммуномодулирующими свойствами:

— арпетол («Лекфарм», Республика Беларусь);

— цитовир-3 («Цитомед», Санкт-Петербург);

— амизон («Фармак», Украина);

— амиксин («Фармстандарт—Томскхимфарм», Россия).

Препараты разводили на физиологическом растворе или бидистиллированной воде.

Для определения токсических свойств лекарственных средств использовали трехсуточную культуру клеток Vero E6. Препараты вносили в разных концентрациях в среду поддержки с добавлением 2% эмбриональной телячьей сыворотки. Результат учитывали через 36—72 ч. Токсичность препаратов оценивали по четырехкрестовой системе, анализируя морфологию клеток и целостность монослоя при микроскопировании в инвертированном микроскопе. За максимально переносимую концентрацию принимали

1/2 дозы, при которой не определяли цитодеструктивное действие вещества.

Для установления противовирусной активности препаратов во флаконы с культурой клеток, зараженной вирусами с заданной множественностью инфицирования (0,1—0,0001 БОЕ/клетка), вносили исследуемые лекарственные средства в составе агарового покрытия в максимально переносимых концентрациях (МПК) и последовательных двукратных разведениях, рассчитанных индивидуально для каждого. В качестве контроля использовали зараженные вирусом культуры клеток Vero E6, необработанные препаратом. На 4-е сутки вносили раствор нейтрального красного в опытные и контрольные образцы для визуальной идентификации сформировавшихся негативных колоний. Противовирусную активность определяли методом редукции бляшек в присутствии препарата при сравнении с таковой в контроле. Минимально активной концентрацией (МАК) считали концентрацию, которая снижала титр вируса на 1,5—1,7 lg БОЕ/мл. Эффективность препарата оценивали по значению химиотерапевтического индекса (ХТИ), который вычисляли как отношение МПК/МАК. Препараты с ХТИ=2 считали слабоактивными, с ХТИ \geq 4 — средней, при ХТИ \geq 8 — высокой активности. Перспективными для дальнейшего изучения считали лекарственные средства с ХТИ, равным 4 или выше.

Статистическую обработку результатов проводили, используя t-критерий Стьюдента. Полученные данные считали статистически достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенных исследований установлены следующие показатели противовирусной активности. Бринердин в дозе 100 мкг/мл полностью подавлял размножение вируса ЛХМ, в дозе 50 мкг/мл снижал инфекционный титр на 1,5 lg БОЕ/мл по сравнению с таковым в контроле, ХТИ=2. ХТИ аллапинина и целанида равен 4 и 8 соответственно (рис. 1).

Амиксин в МПК 12,5 мкг/мл и S этой дозы также полностью подавлял размножение вируса, в концентрации 3,0 мкг/мл был практически не активен, ХТИ=2. Противовирусная активность амизона не установлена.

Неожиданно высокие показатели протективной активности коргликона и арпетола выявлены на модели вируса ЛХМ (рис. 2).

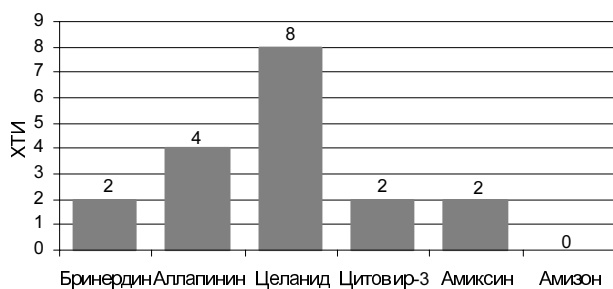


Рис. 1. Ингибирующая активность препаратов в культуре клеток Vero E6, инфицированной вирусом ЛХМ

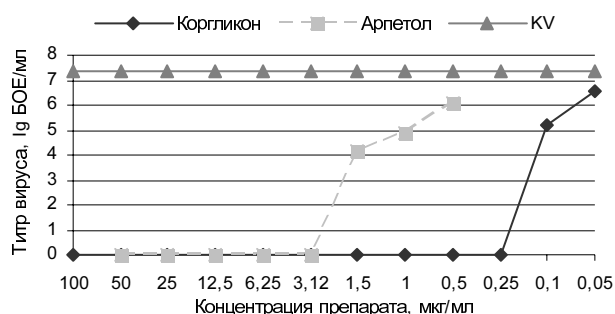


Рис. 2. Влияние коргликона и арпетола на размножение вируса ЛХМ в культуре клеток Vero

При ЛХМ значение ХТИ коргликона составляет 1000. Концентрации препарата от 100 мкг/мл до 0,25 мкг/мл полностью подавляли размножение вируса в культуре клеток. При использовании концентрации 0,1 мкг/мл регистрировали снижение инфекционного титра (2,2 lg БОЕ/мл) по сравнению с таковым в контроле. В 1/2 этой дозы данный показатель равен 0,8 lg БОЕ/мл, что ниже учитываемых границ МАК.

ХТИ арпетола равен 50. В МПК, а также в последовательных двукратных его разведениях (до 3,12 мкг/мл) препарат полностью ингибировал размножение вируса ЛХМ в культуре клеток Vero E6. При применении арпетола в концентрации 1 мкг/мл инфекционный титр вируса составлял 4,9 lg БОЕ/мл, при этом снижение титра было 2,5 lg БОЕ/мл по сравнению с таковым в контроле. Половина этой дозы снижала инфекционный титр вируса лишь на 0,7 мкг/мл, что ниже границ МАК.

На модели вируса лихорадки Ласса исследованы только те препараты, у которых значение показателя ХТИ было равно 4 или выше (аллапинин, целанид и коргликон). Действие лекарственных средств рассматривали при тех же концентрациях, что и при ЛХМ. Аллапинин при концентрации 800 мкг/мл полностью подавил размножение вируса, 1/2 этой дозы снижала титр вируса на 2,0 lg БОЕ/мл, а концентрация 200 мкг/мл была практически неактивна, ХТИ=2 (рис. 3).

Целанид в МПК, равной 2 мкг/мл и в 1/2 этой концентрации, продемонстрировал полное ингибирование вируса; в дозе 0,5 мкг/мл препарат снижал инфекционный титр вируса на 1,6 lg, ХТИ=4. Наиболее высокий показатель ХТИ выявлен у препарата коргликон и равен 100.

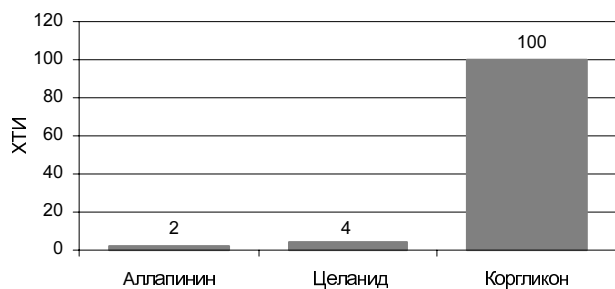


Рис. 3. Ингибирующая активность препаратов в культуре клеток Vero E6, инфицированной вирусом лихорадки Ласса

Выводы

1. Установлена антивирусная активность препаратов, ингибирующих вирус лимфоцитарного хориоменингита, разной степени выраженности (бринердин, аллапинин, целанид, цитовир-3, амиксин).

2. Наиболее высокая ингибирующая размножение вируса лимфоцитарного хориоменингита активность определена у целанида (ХТИ=8), средней степени — у аллапинина (ХТИ=4). При инфицировании вирусом лихорадки Ласса показатель ингибирующей активности средней степени регистрировали у целанида (ХТИ=4), слабой — у аллапинина (ХТИ=2).

3. Неожиданно высокая вирусингибирующая активность выявлена для вирусов лимфоцитарного хориоменингита и лихорадки Ласса у препарата «Коргликон» (ХТИ равен 1000 и 100 соответственно). Арпетол исследовали при инфицировании вирусом лимфоцитарного хориоменингита (ХТИ=50).

4. Результаты полученных исследований свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших испытаний с целью разработки и создания новых антивирусных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Н. Л., Сабынин В. М., Рустамова Л. М. и др. // *Материалы Междунар. научн.-практич. конф.* — Минск, 2007. — С. 246—249.
2. Богданова Н. Л., Рустамова Л. М., Сабынин В. М., Семенов С. Ф., Игнатъев Г. М. // *Материалы XVIII Всерос. конф. «Нейроиммунология. Рассеянный склероз».* — СПб., 2011. — Т. IX, № 3—4. — С. 36.
3. Богданова Н. Л., Рустамова Л. М., Сабынин В. М., Петкевич А. С. // *Здравоохранение.* — 2008. — № 11. — С. 76—79.
4. Корсун В. Ф., Ситкевич А. Е., Ефимов В. В. *Лечение препаратами растительного происхождения.* — Минск, 1995.

5. Shanaka W. W., Rodrigo I., Juan C., et al. // *J. Virol.* — 2011. — Vol. 85, № 4. — P. 1684—1695.

6. Cashman K. A., Dongcheng Dai M. A., Chinsangaram J., et al. // *Antiviral. Res.* — 2011. — Vol. 90, № 1. — P. 70—79.

7. Fisher-Hoch S. P., McCormick J. B. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 1987. — Vol. 134. — P. 231—239.

8. Машковский М. Д. *Лекарственные средства.* — М., 2003.

9. Интернет-ресурсы: <http://medi.ru/doc/g7001.htm>; <http://www.webapteka.ru/drugbase/name14725.html>; http://vapteke.com.ua/drugs/amizon_farmak.php.

Поступила 17.07.12.

DRUGS INHIBITING VIRUSES OF LYMPHOCYTIC CHOREOMENINGITIS AND LASSA FEVER IN VITRO

N. L. Bogdanova, L. M. Rustamova, A. G. Krasko

Objective. Evaluation of antiviral properties of allotropic vegetal and synthetic preparations demonstrating immunity modulating properties using cultures of cells infected with viruses of lymphocytic choreomeningitis (LCM) and Lassa fever was the purpose of the study.

Materials and methods. Viruses of Lassa fever (Sierra-Leone strain) and of LCM (WE-54 strain) were used. The studies were performed on cultures of Vero E6 cells.

Results. The drugs Corglyconum and Arpetol were determined to have unexpectedly high antiviral activity for experimental infection caused by LCM. Celanidum was found to be highly active and Allapinin — to be moderately active for that infection. In case of the cell cultures infecting by Lassa fever virus Corglyconum was determined to be highly active while Celanidum — moderately active.

Conclusion. The drugs tested were shown to inhibit the LCM and Lassa fever viruses with different effects.

Key words: arenaviruses, virus of lymphocytic choreomeningitis, virus of Lassa fever, allotropic preparations, antiviral activity, immune response modulating agents.

Адрес для корреспонденции:

Богданова Наталья Леонидовна.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 268-04-37.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Аметов А. С. Специализированное медицинское питание — новый подход в лечении сахарного диабета 2 типа / А. С. Аметов, Н. А. Черникова, М. А. Джусоева // *Диабет и образ жизни.* — 2011. — № 3. — С. 7—9.

Бирюкова Е. В. Как эффективно управлять двумя основными дефектами при СД 2-го типа / Е. В. Бирюкова, М. Б. Анциферов // *Фарматека.* — 2012. — № 3. — С. 43—48. — Библиогр.: 20 назв.

Волкова Н. С. Эффективность практического применения школы для больных с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Н. С. Волкова; Рос. мед. акад. последиплом. образования. — М., 2005. — 22 с.: ил. — Библиогр.: с. 22 (3 назв.) (Шифр 26007а).

Демидова Т. Ю. Современный взгляд на управление сахарным диабетом 2 типа / Т. Ю. Демидова // *Диабет и образ жизни.* — 2011. — № 1. — С. 27—28.

Дергачева Ж. М. Лекарственные растения, используемые в лечении сахарного диабета / Ж. М. Дергачева, Н. С. Гурина // *Рецепт.* — 2012. — № 3. — С. 84—99. — Библиогр.: 13 назв.

Дневник самоконтроля. Беременность и сахарный диабет // *Мед. знания.* — 2011. — № 6. — С. 15—17. — (Продолжение. Начало в № 2—5, 2011).

Евтухова О. В. Методы коррекции обучения и стабилизации компенсации сахарного диабета 1 типа у детей и подростков в школе самоконтроля: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / О. В. Евтухова; Воронеж. гос. мед. акад. им. Н. Н. Бурденко. — Воронеж, 2009. — 24 с. — Библиогр.: (24 назв.) (Шифр 46331а).

Закутняя В. Н. Как не допустить декомпенсации сахарного диабета при назначении глюкокортикоидов / В. Н. Закутняя // *Диабет и образ жизни.* — 2011. — № 3. — С. 54—57.

Игнатюк Л. Ю. Роль медицинской сестры в обучении пациентов правильному питанию при сахарном диабете / Л. Ю. Игнатюк, Н. В. Шаруева // *Мед. сестра.* — 2011. — № 3. — С. 61—72.

Н. В. ГРИБКОВА, Н. П. ШМЕЛЕВА, Н. В. СИВЕЦ,
Е. В. ЧЕШЕНОК

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЕЗОНА ПО ГРИППУ 2011—2012 гг. В БЕЛАРУСИ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Характеристика эпидемического сезона по гриппу 2011—2012 гг.

Материал и методы. Выявление РНК вирусов гриппа проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выделение изолятов вирусов гриппа осуществляли в культуре клеток МДСК. Результаты серологических исследований получены при анализе парных сывороток у госпитализированных лиц с симптомами острой респираторной вирусной инфекции. Анализ заболеваемости осуществляли на основании статистических данных, предоставленных РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения.

Результаты. Активизация циркуляции вирусов гриппа отмечена с 11-й по 19-ю календарную неделю 2012 г. без превышения эпидемического порога респираторной заболеваемости. За данный период за медицинской помощью обратилось 7,9% населения контрольных городов. Наиболее высокая заболеваемость отмечена среди детского населения контрольных городов 0—4 лет. Результаты ПЦР-диагностики и серологических исследований парных сывороток свидетельствуют о коциркуляции вирусов гриппа А(Н1N1)-2009, А(Н3N2) и В, однако с 11-й по 19-ю календарную неделю доминировал вирус гриппа А(Н3N2) (средняя частота выявления РНК вирусов гриппа составила 12,4%). Большинство заболеваний, ассоциированных с вирусами гриппа А(Н3N2), протекали как острая респираторная инфекция, что отличает сезон 2011—2012 гг. от первого постпандемического сезона, когда преобладали гриппоподобные заболевания и тяжелые острые респираторные инфекции. В возрастной структуре заболевших дети от 0 до 14 лет составили 55,6%.

Заключение. Эпидемический сезон по гриппу 2011—2012 гг. в Республике Беларусь был низкой интенсивности и смешанной этиологии. Однако с 11-й по 19-ю календарную неделю отмечено преобладание вирусов гриппа субтипа А(Н3N2). Наиболее часто заболевание было зарегистрировано у детей 0—4 лет.

Ключевые слова: вирус гриппа, эпидемический сезон по гриппу, заболеваемость гриппом, полимеразная цепная реакция.

Развившаяся в 2009 г. пандемия гриппа была вызвана распространением нового вируса гриппа А(Н1N1)-2009, представлявшего собой реассортант с абсолютно новой комбинацией генов [1]. Накопление данных о структуре пандемического вируса А(Н1N1)-2009, полученных с помощью молекулярно-биологических методов, позволили вирусологам высказать предположение о затруднении распространения высоковирулентных мутантов и постепенном затухании пандемии [2, 3]. Пандемический вирус А(Н1N1)-2009 вытеснил циркулировавший до пандемии вирус гриппа А(Н1N1) и в Республике Беларусь пандемия протекала как моноинфекция, обусловленная вирусом А(Н1N1)-2009 [4]. Однако уже в 1-й постпандемический сезон вирус, вызвавший пандемию, перешел в разряд «сезонных» вирусов, обусловив эпидемиче-

ский подъем респираторной заболеваемости на территории нашей страны во второй половине января 2011 г. Вирус субтипа А(Н1N1)-2009 циркулировал одновременно с другими штаммами, сохраняя преимущество над вирусами гриппа А(Н3N2) и В [5]. В этой связи 2-й постпандемический сезон 2011—2012 гг. также привлекает внимание исследователей. Эпидемиологический надзор за гриппом в стране осуществляется в рамках дозорного надзора в соответствии с Санитарными нормами, правилами и гигиеническими нормативами «Требования к проведению эпидемиологического надзора за острыми респираторными инфекциями в Республике Беларусь» от 12 октября 2010 г. № 132 [6]. В соответствии с этим документом эпидемический сезон по гриппу в Республике Беларусь начинается с 40-й календарной недели (к. н.) предшествующего года и продолжается по 21-ю к. н. последующего года. Период с 22-й по 39-ю к. н. текущего года определен как межэпидемический. Клинические образцы, исследуемые в рамках дозорного надзора, поступают в Национальный центр по гриппу (НЦГ) со всех административных территорий страны. НЦГ сотрудничает с ВОЗ и входит в Глобальную сеть наблюдения за гриппом, действующую на территории 106 стран мира.

Целью данного сообщения является характеристика эпидемического сезона по гриппу 2011—2012 гг. в Республике Беларусь.

Материал и методы

Для выявления и выделения вирусов гриппа использовали назофарингиальные мазки, полученные на протяжении эпидемического сезона по гриппу от амбулаторных и госпитализированных больных с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), а также парные сыворотки от больных с ОРВИ. Отбор пациентов, забор материала для исследования и доставку образцов в НЦГ обеспечивали территориальные Центры гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья Минской, Брестской, Витебской, Гомельской, Гродненской, Могилевской областей и Центр гигиены и эпидемиологии Минска. Кроме того, в НЦГ клинические материалы поступали непосредственно из учреждений здравоохранения Минска.

Выявление генетического материала респираторных вирусов в поступивших образцах осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени. В работе использовали диагностические наборы «Ампли-Сенс» (Россия). Постановку ПЦР проводили на приборе «Rotor Gene 6000» («Corbett research», Австралия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Выделение изолятов вирусов гриппа из поступивших образцов, в которых методом ПЦР был выявлен вирусный генетический материал, проводили пассированием в культуре клеток МДСК в соответствии с инструкцией «Комплексная лабораторная диагностика гриппа» № 121-1210 от 18.01.2011 [7] и рекомендациями ВОЗ [8]. Репродукцию вируса оценивали микрометодом в реакции гемагглютинации,

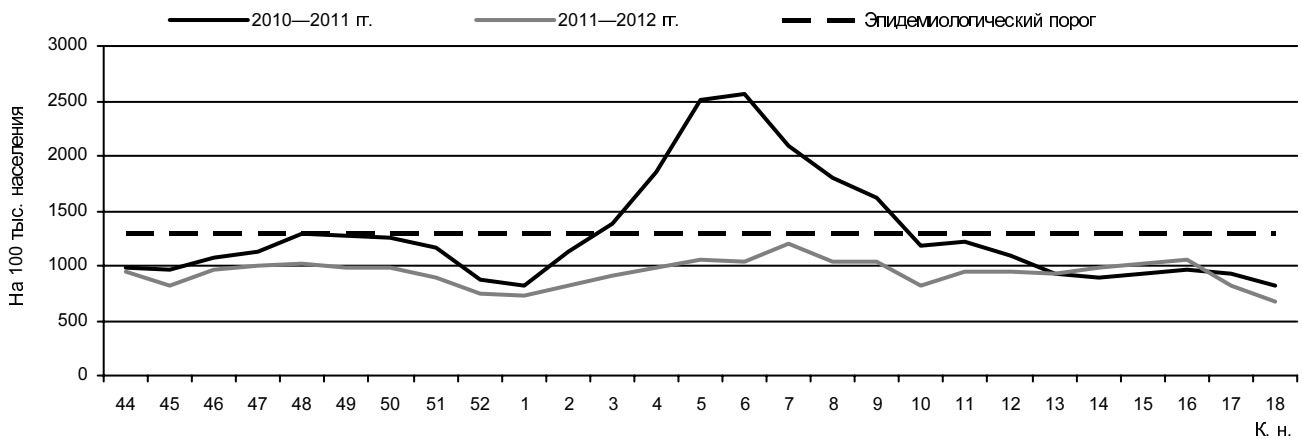


Рис. 1. Показатели респираторной заболеваемости в эпидемические сезоны 2010—2011 гг. и 2011—2012 гг.

используя 0,75% суспензию эритроцитов человека I (0) группы крови.

Типирование выделенных изолятов и исследование парных сывороток проводили по стандартной методике в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с использованием диагностического набора ВОЗ на эпидемический сезон 2011—2012 гг.

Статистические данные о заболеваемости гриппом и ОРВИ в различных возрастных группах еженедельно поступали из РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения в соответствии с нормативными документами [2].

Результаты и обсуждение

Статистические данные о респираторной заболеваемости в эпидемический сезон по гриппу 2011—2012 гг. свидетельствовали о низком уровне заболеваемости по сравнению с аналогичным периодом прошлого года (рис. 1).

Эпидемический порог не был превышен на протяжении всего периода наблюдения. Базовые лаборатории НЦГ, расположенные во всех административных территориях Республики Беларусь, участвовали в подборе пациентов с респираторной симптоматикой в соответствии с требованиями, обозначенными в Санитарных нормах, правилах и гигиенических нормативах «Требования к проведению эпидемиологического надзора за острыми респираторными инфекциями в Республике Беларусь» [6], что позволило получить общее представление об этиологическом «пейзаже» респираторных заболеваний в стране на протяжении эпидемического сезона.

Кроме неожиданно низкого уровня респираторной заболеваемости особенностью эпидемического сезона было также отсутствие эпидемического подъема заболеваемости в привычные для Республики Беларусь сроки. Согласно результатам многолетних наблюдений, наиболее характерным временем развития эпидемий гриппа в Республике Беларусь являются январь — февраль (рис. 2).

Спорадические случаи ОРВИ, ассоциированные с вирусами гриппа А(Н1N1)-2009, А(Н3N2) и В, регистрировали в дозорных образцах на протяжении пер-

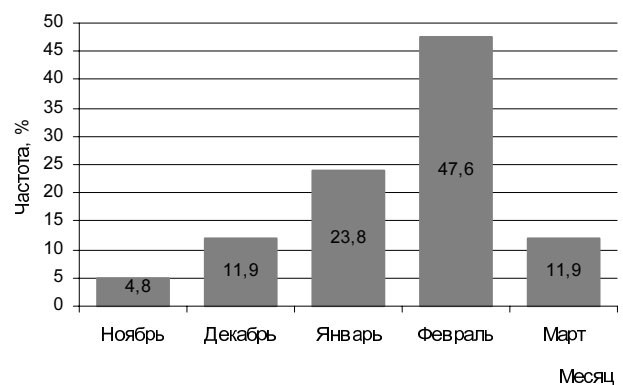


Рис. 2. Сезонная частота развития эпидемий гриппа в 1972—2012 гг.

вых 8 к. н. 2012 г. Однако активизацию циркуляции вирусов гриппа на фоне низкой респираторной заболеваемости зарегистрировали лишь в середине марта (рис. 3). С 11-й по 19-ю к. н. (12 марта — 13 мая 2012 г.) средняя частота выявления вирусной РНК в клинических образцах составила 12,4%. Наиболее активная циркуляция вирусов гриппа отмечена на 13-й к. н., когда показатель заболеваемости составил 914 на 100 тыс. населения, а частота выявления вирусной РНК достигала 17,7%. В этиологической структуре 11—19-й к. н. преобладали вирусы гриппа А(Н3N2), РНК которых была выявлена в 91% положительных образцов. Всего за период с 11-й по 19-ю к. н. 2012 г. по поводу респираторных заболеваний за медицинской помощью обратились 7,9% совокупного населения контрольных городов.

Дети в возрасте от 0 до 14 лет в общей структуре заболевших составили 55,6%. Следует отметить, что интенсивность респираторной заболеваемости в период с 11-й по 19-ю к. н. варьировала в разных возрастных группах (рис. 4). Соотношение числа обратившихся за медицинской помощью в разных возрастных группах и численности населения контрольных городов соответствующего возраста выявило наиболее высокую заболеваемость среди детей от 0 до 4 (41,1%) и 5—14 лет (22,9%), тогда как лица 15—64 лет и старше были в меньшей степени вовлечены в эпидемический процесс (0,4% и 1% соответственно). Как показали исследования в период эпидемии гриппа в 2011 г., ко-

30 Проблемы эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней

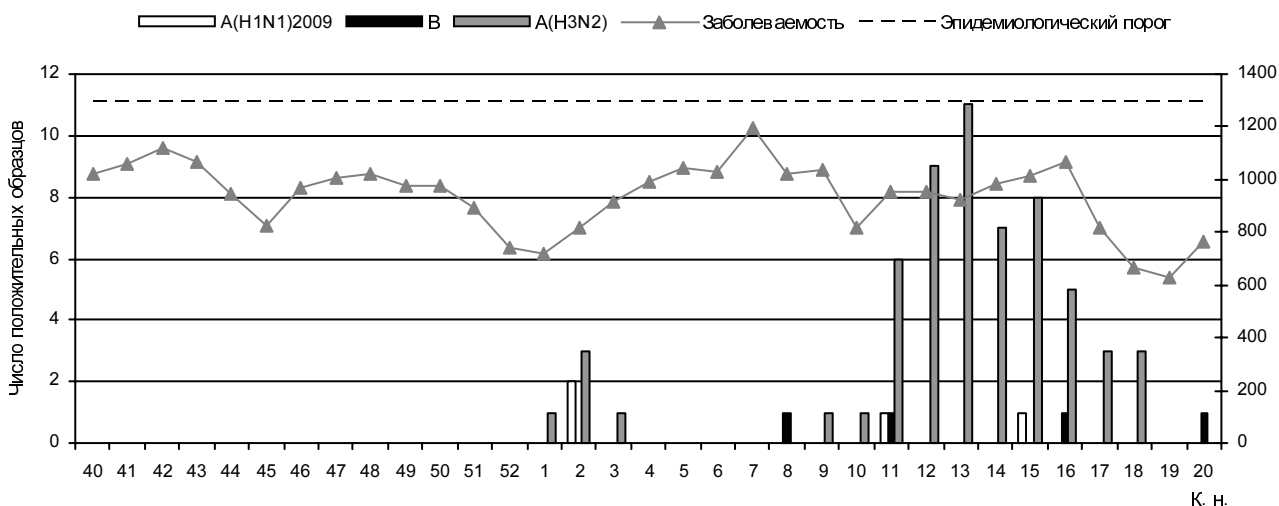


Рис. 3. Частота выявления вирусов гриппа в эпидемический сезон 2011—2012 гг.

да в этиологической структуре вирусов гриппа преобладал вирус А(Н1N1)-2009, наиболее высокая заболеваемость была зарегистрирована у лиц 18—29 и 30—64 лет, как и в период пандемии 2009 г. [5, 9].

При оценке тяжести респираторных заболеваний использовали такие понятия, как острые респираторные инфекции (ОРИ), гриппоподобные заболевания (ГПЗ) и тяжелые острые респираторные инфекции (ТОРИ) [6]. Из 460 образцов, поступивших с 11-й по 19-ю к. н. 2012 г., к категории ОРИ отнесено 174 (37,8%) образца, к ГПЗ — 124 (27%), к категории ТОРИ — 162 (35,2%) образца, что свидетельствует о преобладании более легких форм заболеваний, не требующих госпитализации. В госпитализации в этот период нуждалось 0,78% совокупного населения контрольных городов. Среди детей от 0 до 4 лет частота госпитализации была выше и составила 4,2%, что нашло свое отражение в удельном весе заболеваний, отнесенных к группе ТОРИ. В отличие от эпидемического сезона 2011—2012 гг., в эпидемии 2011 г. преобладали случаи ГПЗ (56,1%) и ТОРИ (43,9%).

По данным лабораторной диагностики, в период активной циркуляции вирусов гриппа (11—19-я к. н. 2012 г.) из образцов, полученных от лиц 0—4 лет, в 37 случаях было выявлено наличие РНК вирусов гриппа. В подавляющем большинстве эпидемические вирусы гриппа А(Н3N2) обнаружены в образцах, полученных от госпитализированных лиц (18 случаев). Чаще всего положительным образцам сопутствовал предварительный клинический диагноз пневмонии, ОРВИ и редко — острой инфекции верхних дыхательных путей (ОИВДП), менингоэнцефалита, бронхита. У амбулаторных пациентов данной возрастной группы с диагнозом ОРВИ было выявлено 13 положительных образцов, ассоциированных с вирусом гриппа А(Н3N2).

Среди положительных образцов, полученных от лиц 18—64 лет, также преобладали вирусы гриппа А(Н3N2), причем 15 из 17 образцов были получены от госпитализированных лиц с диагнозами пневмонии, бронхита, ОИВДП, ринофарингита. От лиц старше 65 лет, госпитализированных с диагнозами пневмонии, ОИВДП, получено 4 положительных образца.

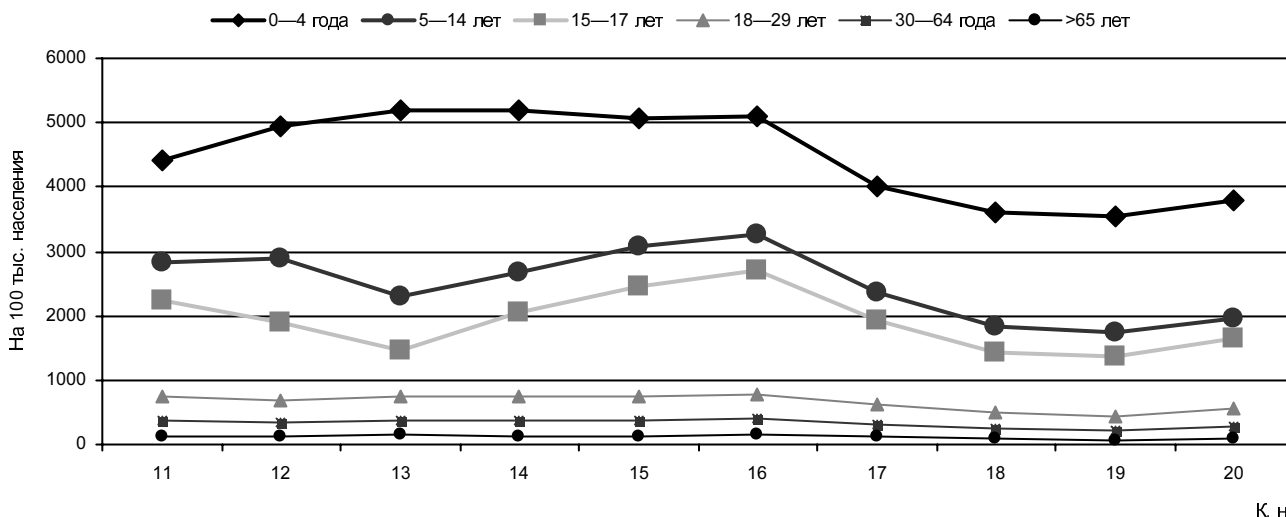


Рис. 4. Респираторная заболеваемость в возрастных группах в эпидемический сезон 2011—2012 гг.

За эпидемический сезон исследованы парные сыворотки 105 пациентов с респираторными заболеваниями. Диагностический прирост антител к вирусам гриппа А(Н3N2), А(Н1N1)-2009 и к вирусам гриппа В выявлен в 29,5% случаев, подтверждая их коциркуляцию в эпидемический период.

Результаты лабораторной диагностики гриппа, проведенной в НЦГ (ОТ-ПЦР, выделение вирусов в культуре клеток), также свидетельствовали об одновременной циркуляции вирусов гриппа А(Н1N1)-2009, А(Н3N2) и В на протяжении эпидемического сезона. Сравнение основных показателей эпидемических сезонов последних лет, приведенное в таблице, позволяет говорить о коциркуляции вирусов гриппа А(Н3N2), А(Н1N1)-2009, В и на протяжении эпидемического сезона 2011—2012 гг. Однако вирусы гриппа А(Н3N2) активно не циркулировали на территории Республики Беларусь на протяжении последних 2—3 сезонов и их преобладание в структуре выявленных вирусов гриппа в 2012 г. объясняет более высокую заболеваемость среди детей 0—4 лет и низкую — у лиц в возрасте 15—64 лет и старше.

Помимо вирусов гриппа в исследуемых дозорных образцах был выявлен генетический материал возбудителей ОРВИ негриппозной этиологии: метапневмовирусы (1,4% случаев), респираторно-синцитиальный вирус (1,4% случаев), риновирус (1,4% случаев).

Обобщая приведенные статистические данные о заболеваемости гриппом и ОРВИ (см. таблицу), а также результаты лабораторной диагностики, можно отметить следующие особенности эпидемического сезона по гриппу 2011—2012 гг. в стране:

- низкий уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ на протяжении всего эпидемического сезона 2011—2012 гг. не превысил эпидемический уровень. За период с 11-й по 19-ю к. н. за медицинской помощью по поводу респираторного заболевания обратилось 7,9% совокупного населения контрольных городов;
- различия в уровнях заболеваемости на протяжении эпидемического сезона в контролируемых возрастных группах — максимальная заболеваемость зарегистрирована у детей 0—4 лет;
- коциркуляция вирусов гриппа А(Н3N2), А(Н1N1)-2009 и В на протяжении всего эпидемического сезона;
- доминирование вирусов гриппа А(Н3N2) в этиологической структуре возбудителей ОРВИ без пре-

вышения эпидемического уровня заболеваемости в период 11—19-й к. н. 2012 г.

Глобальная сеть наблюдения за гриппом, подводя итог эпидемическому сезону 2011—2012 гг. в мире, отмечает отсутствие этиологического однообразия возбудителей ОРВИ в странах Северного полушария [10]. Так, в конце сезона в Северной Америке и Канаде вирусы гриппа В незначительно преобладали на национальном уровне над вирусами гриппа А(Н3N2) (67% и 33% соответственно), но распределение не было одинаковым по всей территории страны. В США чаще выявляли вирусы гриппа А(Н3N2), в Мексике — вирус гриппа А(Н1N1)-2009. В странах Европы превалировали вирусы гриппа А(Н3N2) со спорадическими случаями, обусловленными вирусами А(Н1N1)-2009 и В. В странах Азии, Китае и Монголии в начале сезона чаще определяли вирус гриппа В с преобладанием в конце сезона субтипа А(Н3N2). В Корее и Японии эпидемический сезон открывали вирусы гриппа А(Н3N2), а в конце сезона преимущественно циркулировали вирусы гриппа В. Результаты антигенного анализа вирусов, выделенных в различных регионах Северного полушария и поступивших в диагностические центры ВОЗ, показали соответствие эпидемических вирусов вирусам, вошедшим в состав противогриппозной вакцины. Однако с середины сезона в США и Европе выявлено генетическое отклонение эпидемических штаммов А(Н3N2) от вакцинного штамма. Вирусы гриппа В обеих линий формировали группы в Китае и некоторых европейских странах. Устойчивость к ингибиторам нейраминидазы на протяжении сезона оставалась крайне низкой. Однако незначительный подъем резистентности вирусов гриппа А(Н1N1)-2009 к осельтамивиру наблюдали в США. Большинство устойчивых штаммов (11/16) были из штата Техас, где преобладал данный субтип вируса.

Принимая во внимание генетический анализ изолятов вирусов гриппа, полученных диагностическими центрами ВОЗ со всех регионов мира на протяжении эпидемического сезона 2011—2012 гг. [11], эксперты ВОЗ рекомендовали внести изменения в состав противогриппозной вакцины для профилактики гриппа в 2012—2013 гг. в странах Северного полушария по компонентам А(Н3N2) и В: подобные А/California/7/2009

Характеристика эпидемических сезонов 2007—2012 гг.

Основной показатель	Эпидемический сезон					
	2006—2007	2007—2008	2008—2009	2009—2010 (пандемия)	2010—2011	2011—2012
Подъем заболеваемости	7 к. н.	4 к. н.	4 к. н.	43 к. н.	3 к. н.	11 к. н.
Продолжительность эпидемии	5 к. н.	6 к. н.	9 к. н.	7 к. н.	10 к. н.	9 к. н.
Показатель заболеваемости на пике, на 100 тыс. населения	1850	1510	1790	3200	2556	914
Заболевшие из контрольных городов, %	5,3	4,85	9,9	27	17,3	7,9
В том числе дети до 14 лет, %	40,5	47,5	50,9	10,7	46,8	55,6
Характер эпидемии	Смешанная	Смешанная	Смешанная	Моноинфекция	Смешанная	Смешанная
Преобладающие вирусы	А(Н3N2), В/Yamagata/ 16/88	А(Н1N1), В/Yamagata/ 16/88	А(Н3N2); В/Victoria/2/87	А(Н1N1)-2009	А(Н1N1)-2009; В/Victoria/2/87	А(Н3N2); В/Victoria/2/87, А(Н1N1)-2009

(H1N1); подобные A/Victoria/361/2011 (H3N2); подобные B/Wisconsin/1/2010 (линия Ямагата).

Авторы выражают благодарность сотрудникам базовых лабораторий НЦГ (вирусологических подразделений микробиологических лабораторий областных Центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья и Центра гигиены, эпидемиологии Минска) за сбор и предоставление клинических материалов для проведения дозорных мониторинговых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев О. И. // *Вопр. вирусологии.*— 2011.— № 1.— С. 17—21.
2. Львов Д. К., Щелканов М. Ю., Бовин Н. В. и др. // *Вопр. вирусологии.*— 2012.— № 1.— С. 14—20.
3. Бурцева Е. И., Львов Д. К., Щелканов М. Ю. и др. // *Вопр. вирусологии.*— 2012.— № 1.— С. 20—28.
4. Шмелева Н. П., Грибкова Н. В., Сивец Н. В. // *Здравоохранение.*— 2012.— № 3.— С. 26—30.
5. Шмелева Н. П., Грибкова Н. В., Сивец Н. В. // *Здравоохранение.*— 2011.— № 10.— С. 31—36.
6. Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы «Требования к проведению эпидемиологического надзора за острыми респираторными инфекциями в Республике Беларусь» № 132 от 12 октября 2010 г.
7. Инструкция «Комплексная лабораторная диагностика гриппа» № 121-1210 от 18.01.2011, утверждена Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь.
8. WHO Information for laboratory diagnosis of new influenza A(H1N1) virus in humans-revised // [Electronic resource].— 2011.— Mode of access: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/WHO_Diagnostic_RecommendationsH1N1_20090521. Pdf.
9. Сергиенко Е. Н., Германенко И. Г., Грибкова Н. В. и др. // *Мед. панорама.*— 2011.— № 2.— С. 3—7.
10. Review of the 2011—2012 winter influenza season, northern hemisphere // *Weekly Epidemiol. Rec.*— 2012.— Vol. 87, № 24.— P. 233—240.
11. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012—2013 northern hemisphere influenza season // *Weekly Epidemiol. Rec.*— 2012.— Vol. 87, № 10.— P. 81—96.

Поступила 26.06.12.

PECULIAR FEATURES OF INFLUENZA EPIDEMIC SEASON 2011—2012 IN BELARUS

N. V. Gribkova, N. P. Shmeleva, N. V. Sivets, E. V. Tcheshenok

Objective. Description of influenza epidemic season 2011—2012 peculiar features was the purpose of the study.

Materials and methods. Influenza virus RNA was detected in polymerase chain reaction. The influenza viruses were isolated in the MDCK cell culture. The serologic assay results were obtained while analyzing paired serum samples of subjects hospitalized with ARVI symptoms. The disease rate was analyzed basing on the statistical results supplied by the RRPC of Medical Technologies, Informatization, Management and Economy for Public Health.

Results. The influenza virus circulation was found to activate from calendar week 11 to calendar week 19 of 2012 the epidemic threshold for respiratory disease occurrence not being exceeded. During that period 7.9% of the monitored cities population addressed for medical assistance. The highest disease incidence was registered among the monitored cities children aged 0—4 years. The results of PCR-diagnosis and serological assays obtained while analyzing paired serum samples evidenced that influenza viruses A(H1N1)-2009 and A(H3N2) and B co-circulated, however during the period from calendar week 11 to calendar week 19 the viruses A(H3N2) dominated (average rate of detecting the influenza RNA was 12.4%). Most cases of disease associated with A(H3N2) virus had the ARI characteristic course differing season 2011—2012 from the first postpandemic season when ILD and TACI dominated. Disease incidence among children aged 0 to 14 years was 55.6%.

Conclusion. Influenza epidemic season 2011—2012 in the Republic of Belarus was not intensive and of a mixed etiology. However, during the period from calendar week 11 to calendar week 19 the A(H3N2) virus subtype was noted to dominate. Children aged 0—4 years were registered to fall ill most often.

Key words: influenza virus, influenza epidemic season, influenza incidence, polymerase chain reaction.

Адрес для корреспонденции:

Грибкова Наталья Васильевна.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сп. тел. (8-017) 237-62-95.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Каплиева М. П. Современные возможности и подходы к лечению сахарного диабета типа 2 / М. П. Каплиева // *Пробл. здоровья и экологии.*— 2012.— № 2.— С. 23—27.— Библиогр.: 17 назв.

Карвиго Г. В. Место «Школ диабета» в системе реабилитации больных и инвалидов сахарным диабетом / Г. В. Карвиго // *Проблемы медико-социальной экспертизы, профилактики в современных условиях* : тез. докл. Междунар. конф.— Минск, 2001.— С. 85—86.

Касимовская Н. А. Актуальные вопросы оказания медицинской и социальной помощи больным с сахарным диабетом в Российской Федерации в целях снижения прогрессирования заболевания и предупреждения инвалидизации / Н. А. Касимовская // *Мед. сестра.*— 2011.— № 3.— С. 27—39.

Касимовская Н. А. Общественные слушания по вопросу реализации решений Резолюции ООН по сахарному диабету и Соглашения о сотрудничестве государств-участников СНГ в борьбе с ростом заболеваемости сахарным диабетом / Н. А. Касимовская // *Мед. сестра.*— 2011.— № 3.— С. 16—26.

Лобанова М. В. Тактика лечения сахарного диабета / М. В. Лобанова // *Военная медицина.*— 2012.— № 1.— С. 83—87.— Библиогр.: 12 назв.

Матвейчик Т. В. Методологические основы работы «Школы сахарного диабета»: учеб.-метод. пособие для организаторов сестр. дела / Т. В. Матвейчик, И. К. Билодид.— Минск: Парадокс, 2009.— 116 с. (Шифр 573129).

Матвейчик Т. В. Методологические основы работы «Школы сахарного диабета»: учеб.-метод. пособие для организаторов сестр. дела / Т. В. Матвейчик, И. К. Билодид, А. А. Романовский.— 2-е изд., перераб. и доп.— Минск: Ковчег, 2010.— 132 с. (Шифр 578363).

Н. Н. ПОЛЕЩУК, А. Н. АСТАШОНОК, Л. В. РУБАНИК,
Г. К. ЖАВНЕРКО

НАНОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И ДЕТЕКЦИИ *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь,
Институт химии новых материалов НАН Беларуси

Цель исследования. Разработать нанотехнологические подходы к изучению структурной организации *Chlamydia trachomatis* и провести детекцию возбудителя с применением функционально-активных наночастиц.

Материал и методы. Использовали штамм *C. trachomatis* (серовар D). Штамм накапливали на клеточной линии McCoу (инфекционный титр составлял 5,5lg ЦПД₅₀/мл). Идентификацию возбудителя осуществляли с помощью ПЦР, методом флюоресцирующих антител, цитологическим методом (окраска по Романовскому—Гимзе).

Для локальной иммобилизации *C. trachomatis* с помощью метода микроконтактной печати создавали микроструктурированные сенсорные покрытия из гепарина и поликлональных противохламидийных IgG. Визуализацию возбудителя проводили методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) в контактном и прерывисто-контактном режимах. Дополнительно изучали возможность использования флюоресцентных наночастиц, конъюгированных с поликлональными противохламидийными IgG, для детекции *C. trachomatis* в пробах биологического материала.

Результаты. Созданы микросенсорные покрытия из поликлональных противохламидийных IgG и гепарина, которые позволяют иммобилизовать различные морфотипы внеклеточных форм *C. trachomatis*. АСМ-анализ показал гетерогенность не только в морфологии и размерах частиц, но и в структурной организации поверхностных антигенов элементарных телец (ЭТ) возбудителя. Выявлены и описаны зрелые и ультрамалые формы. Показано специфическое свечение всех описанных морфотипов возбудителя при обработке функционально-активными наночастицами, что открывает перспективу создания нового поколения тест-систем на основе нанотехнологических подходов.

Заключение. Разработанные нанотехнологические подходы могут быть использованы не только для детекции *C. trachomatis* в биологических образцах, но и для визуализации и изучения морфологии возбудителя. Показана поверхностная гетерогенность в структурной организации различных морфотипов внеклеточных форм *C. trachomatis*. Все описанные морфотипы частиц содержат антигенные детерминанты, специфически взаимодействующие с поликлональными противохламидийными IgG, гепарином и дающие стабильный интенсивный сигнал флюоресценции при обработке функционально-активными наночастицами.

Ключевые слова: атомно-силовая микроскопия, флюоресцентные наночастицы, *Chlamydia trachomatis*.

Chlamydia trachomatis — патоген, вызывающий широкий спектр заболеваний различных органов и систем человека. Возбудитель, представленный сероварами от D до K, является наиболее частой причиной заболеваний, передающихся преимущественно половым путем. Известно также, что хламидии способны поражать не только урогенитальный тракт, но и костно-суставную, дыхательную, пищеварительную, нервную и сердечно-сосудистую системы человека [1—3].

Сложный репродуктивный цикл и способность переходить из одной формы инфекции в другую обуславливает тот факт, что до настоящего времени не существует унифицированного диагностического теста, положительные результаты которого однозначно бы свидетельствовали о наличии хламидийной инфекции. Известно широкое использование в практическом здравоохранении метода флюоресцирующих антител (МФА) как в прямом, так и непрямом его варианте. Тем не менее данный метод, несмотря на высокую специфичность (60—70%), обладает ограниченной пороговой чувствительностью, характеризуется слабым сигналом свечения и не всегда информативен в случае появления так называемой персистентной формы хламидийной инфекции.

Иммуноферментный анализ, направленный на выявление специфических противохламидийных антител, несмотря на относительную простоту и большую его доступность, имеет ряд недостатков. При латентной и персистентной форме хламидийной инфекции специфические антитела классов А, М, G к *C. trachomatis* в сыворотке крови в диагностических титрах выявляются только у 50—60% пациентов [4].

В медицинской практике широко используют молекулярно-биологические методы, в частности метод ПЦР, который является высокочувствительным и специфичным. Тем не менее для обнаружения ДНК возбудителя его количество в пробе должно быть не менее 10³ копий/мл [5]. Очень важен и такой фактор, как существование штаммов *C. trachomatis*, лишенных криптической плазмиды и при мутациях в участках генома, которые являются мишенями для молекулярно-генетической диагностики [6].

Одним из тестов для установления диагноза хламидиоза является культуральный метод. Однако он достаточно трудоемок, занимает несколько дней и требует высокой квалификации специалиста. Кроме того, необходимо учитывать, что возбудитель склонен к так называемой L-подобной трансформации, которая может приводить к существенным изменениям антигенных и иммуногенных свойств возбудителя (накопление в низких титрах, слабая репродуктивная активность, появление aberrантных или дефектных форм).

Таким образом, актуальным остается разработка новых чувствительных и специфических методов детекции *C. trachomatis*. В последнее время активно разрабатываются биочипы — небольшие аналитические устройства, содержащие упорядоченно размещенные биомолекулярные зонды, которые, как правило, химическим путем прикрепляют к поверхности носителя. Привлекательным представляется также создание носителей («микроматрицы») с биосовместимыми сенсорными покрытиями, на которых молекулы различной природы располагаются на определенных участках одной и той же поверхности [7]. Этого можно достигнуть с помощью метода микроконтактной печати (МКП), позволяющего модифицировать поверхность в соответствии с заданным шаблоном (штамп) [8, 9].

Открытие так называемых квантовых точек — полупроводниковых нанокристаллов размерами 2—10 нм,

обладающих уникальными флюоресцентными свойствами, — послужило основой для разработки новых флюоресцентных меток [10]. Успехи в развитии методов синтеза флюоресцентных нанокристаллов с заданными свойствами и методов функционализации их поверхности открыли пути создания нового класса флюорофоров для использования в биологии и медицине.

Цель настоящей работы — разработка нанотехнологических подходов к изучению структурной организации *S. trachomatis* и детекции возбудителя с использованием функционально-активных наночастиц.

Материал и методы

В работе использовали штамм *S. trachomatis* (серовар D), депонированный в Специализированную коллекцию вирусов и бактерий, патогенных для человека, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь (НКВ-№ ХЗ-3) [11,12].

Культивирование возбудителя проводили на клеточной линии McCoу по стандартной методике [13]. Контроль развития инфекции осуществляли после 72 ч с помощью ПЦР (АмплиСенс *S. trachomatis* — ЕрН ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Россия), МФА (тест-система «ХламиСкан», ЛабДиагностика, Россия) и цитологическим методом (окраска по Романовскому—Гимзе).

Для создания сенсорных покрытий (СП) подложек использовали пластины монокристаллического кремния, которые предварительно очищали в смеси концентрированной серной кислоты и 30% перекиси водорода в соотношении 7:3 при температуре примерно 70°C в течение 10—15 мин с последующей тщательной промывкой дистиллированной водой. Затем подложки модифицировали с использованием МКП. Для получения штампа смешивали форполимер и катализатор марки «Sylgard 184» («Dow Corning», США) в массовом соотношении 10:1, деаэрировали смесь с помощью водоструйного насоса в течение 15—20 мин, после чего наносили тонким слоем (примерно 1 мм) на поверхность мастера. Далее проводили термополимеризацию при 100±5°C в течение 20 мин, а затем охлажденный до комнатной температуры штамп отделяли от мастера. На следующем этапе были сформированы СП двух типов. Для создания 1-го типа на поверхность кремния из водного раствора адсорбировали сплошную пленку бычьего сывороточного альбумина (БСА). После этого с помощью МКП формировали полосы положительно заряженного полиэлектролита — полиэтиленimina (ПЭИ). Далее из водного раствора методом послойного осаждения адсорбировали гепарин (Н 4784, Sigma). Для создания 2-го типа СП на поверхности гидрофильного кремния с помощью МКП формировали пленку БСА, затем из раствора на свободные участки адсорбировали стрептавидин, а на него — поликлональные биотинилированные противохламидийные IgG (PA1-27223, «ThermoFisher Scientific», США), направленные к различным сероварам *S. trachomatis*.

На приготовленные подложки наносили аликвоты *S. trachomatis* в объеме 40 мкл, инкубировали в те-

чение 12 ч, затем тщательно промывали дистиллированной водой, высушивали на воздухе и фиксировали в 70% этиловом спирте. Образцы анализировали методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) на воздухе с помощью микроскопа «Nanoscope III» («Veeco», США), оборудованного J-сканером в контактном режиме или режиме прерывистого контакта. Использовали контактные 100- и 200-микрометровые кантилеверы «Nanoprobe» из Si₃N₄ с константами упругости 0,12 и 0,36 Н/м и тейпинговые иглы из кремния с резонансной частотой примерно 315 кГц. Сила воздействия иглы на образец в контактном режиме составляла 3—5 нН. Обработку и анализ АСМ-изображений осуществляли с помощью программы «Femtoscan».

Для отработки методики детекции *S. trachomatis* из биологического материала с помощью флюоресцентных наночастиц (ФНЧ) использовали наночастицы (НЧ) селенида кадмия с пассивирующим слоем из сульфида цинка (CdSe/ZnS), которые получали методами коллоидной химии [8, 9]. НЧ гидрофилизировали и затем покрывали различными стабилизирующими покрытиями, такими как меркаптоундекановая кислота (МУК), полиэтиленгликоль (ПЭГ) и карбоксиметилдекстран (КМД). Далее поверхность НЧ активировали путем внесения биотинилированных поликлональных противохламидийных IgG (0,08 мг/мл). Полученные конъюгаты очищали от белка методом гель-фильтрации с использованием Sephadex G-25. Затем биологический материал, содержащий *S. trachomatis*, наносили на специальные 3-луночные предметные стекла, инкубировали с ФНЧ в течение 30 мин при 37°C, отмывали от несвязавшегося конъюгата 0,2 М фосфатно-солевым буфером (рН 7,3) и дистиллированной водой. Учет результатов проводили на микроскопе «Nikon E50i» («Nikon», Япония) при увеличении 1000.

Результаты и обсуждение

Создание различных типов сенсорных покрытий для селективной адсорбции *S. trachomatis*.

В качестве специфических лигандов, которые обеспечивали бы селективную адгезию *S. trachomatis* на твердую поверхность подложек, использовали поликлональные биотинилированные противохламидийные IgG и гепарин.

На рис. 1 показана общая схема создания сенсорных покрытий на поверхности кремниевых подложек путем включения молекул гепарина и поликлональных противохламидийных антител, использованных для последующей иммобилизации *S. trachomatis*.

Методом АСМ в режиме трения получили топографические изображения поверхности кремния и провели анализ кривых сечения профилей поверхности для двух разработанных типов сенсорных покрытий (рис. 2).

Из рис. 2 видно, что гепарин на полосках МКП осаждался не сплошным слоем, а более хаотично или прерывисто (см. рис. 2, а). Вероятно, наблюдалась его локальная дислокация между пленкой из положительно заряженного полиэлектролита — ПЭИ.

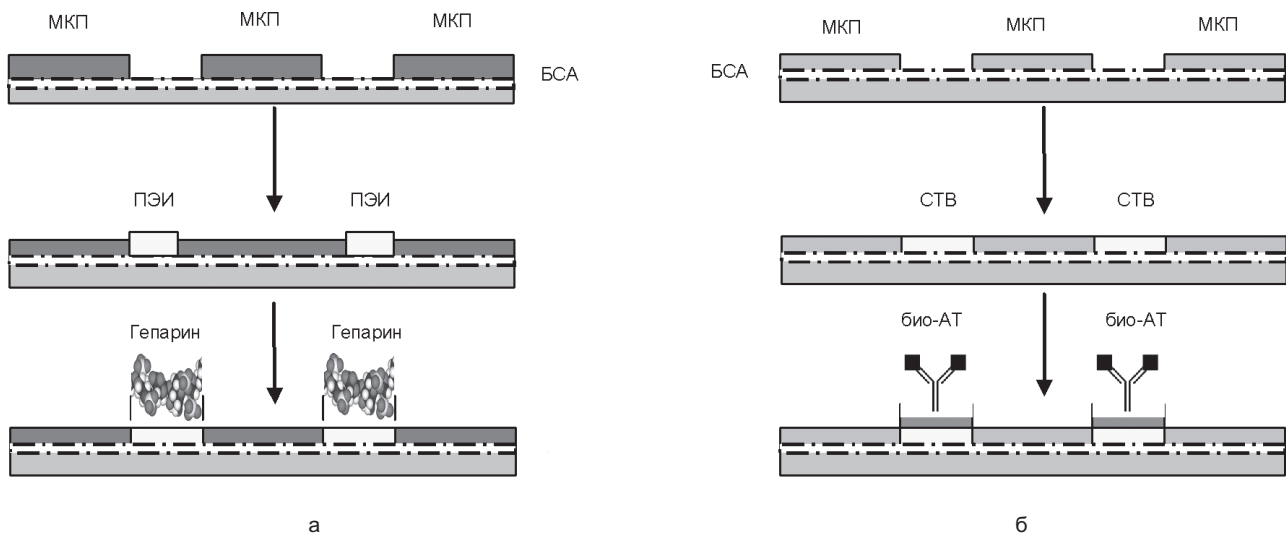


Рис. 1. Поверхность кремниевой подложки с локально-активированными сенсорными покрытиями: а — иммобилизация гепарина (1-й тип); б — поликлональные биотиниллированные противохламидийные IgG (2-й тип)

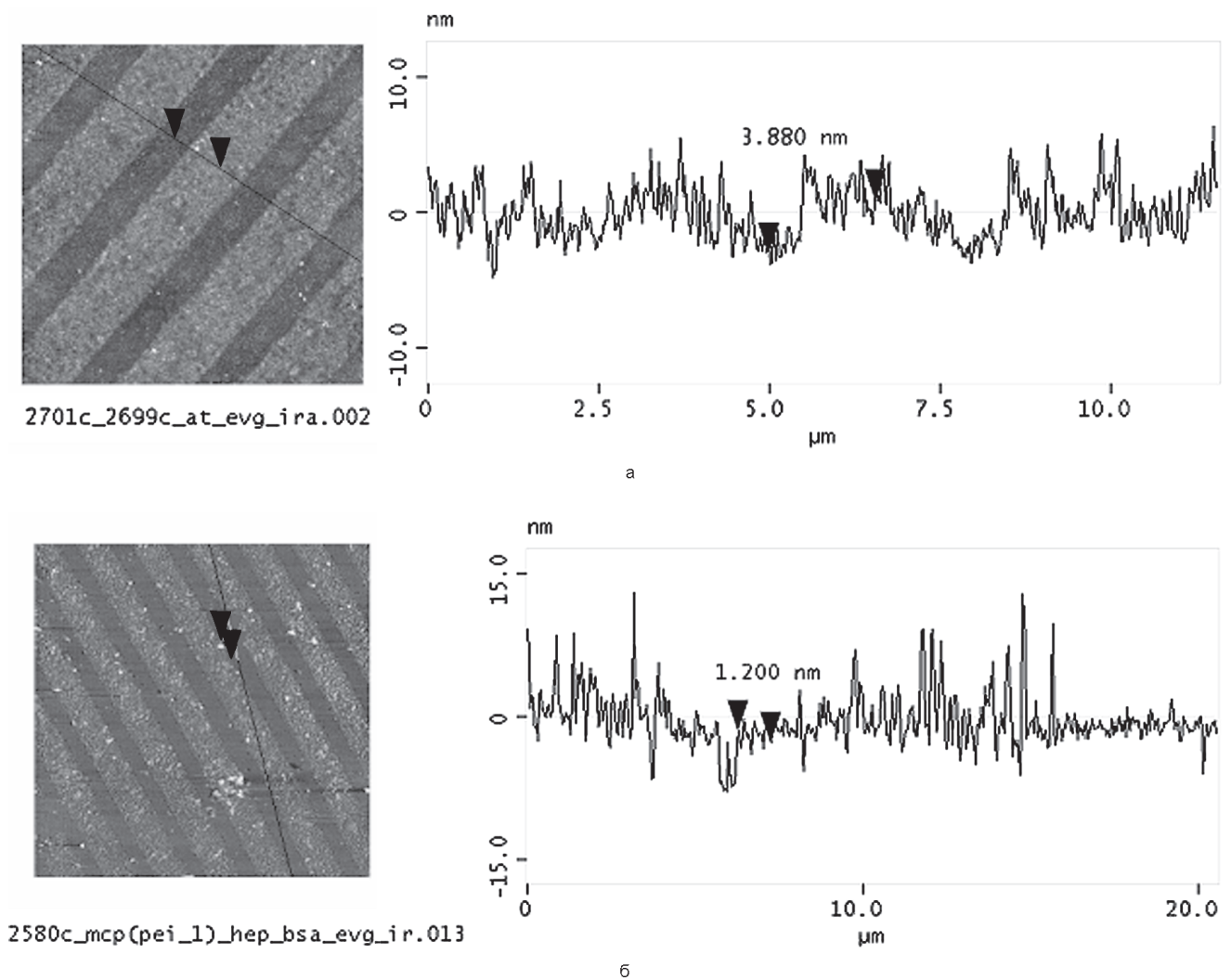


Рис. 2. Топография поверхности кремния и анализ профилей сечения после адсорбции: а — гепарин; б — поликлональные биотиниллированные IgG к *C. trachomatis*

При исследовании микропрофилей поверхности кремния после иммобилизации гепарина между участками, соответствующими локальным максимумам и минимумам, кривая сечения не имела резких перепадов высот и сохраняла равномерный контур. Напротив, при анализе профилей поверхности после иммобилизации противохламидийных антител регистрировали четкий и характерный прирост рельефа примерно на 3—4 нм, что указывало на более плотную, компактную локализацию антител в результате их осаждения.

Иммобилизация *C. trachomatis* на сенсорные покрытия с поликлональными противохламидийными IgG и гепарином. Результаты АСМ показали, что на микроструктурированных сенсорных покрытиях из гепарина и поликлональных противохламидийных антител происходит селективная адсорбция различных типов частиц *C. trachomatis*.

В первой серии экспериментов на подложках с гепарином удалось визуализировать достаточно гетерогенную по морфологии и средним размерам (высота, ширина, длина) группу частиц, которые извлекались как в виде одиночных форм, отдельных пар, так и слитых почти в единое целое регулярных цепочек (рис. 3). Среди одиночных форм различались преимущественно несколько типов частиц. В количественном соотношении преобладали частицы округлой, овальной, кокковидной формы диаметром $0,3 \pm 0,05$ мкм, соответствующие зрелым элементарным тельцам (ЭТ) *C. trachomatis*. Примечательно, что наряду с ними, но значительно реже, встречались частицы плеоморфной формы со средними размерами $0,17 \pm 0,05$ мкм и $0,09 \pm 0,04$ мкм соответственно. Особый интерес представляли весьма мелкие частицы со средним размером $0,09 \pm 0,04$ мкм, которые при первичном извлечении на подложках чаще всего агрегировали, образуя локальные неструктурированные плотные массивы или конгломераты. Тем не менее среди них в отдельных случаях отчетливо различались одиночные частицы, которые не агрегировали, а визуализировались как целостные независимые

структуры или образования. Последнее обстоятельство указывало на существование у *C. trachomatis* особой популяции так называемых ультрамалых форм.

Во второй серии экспериментов при иммобилизации *C. trachomatis* на подложки, модифицированные поликлональными биотиниллированными IgG, направленными к поверхностным антигенам возбудителя, была выявлена менее разнородная группа частиц. Среди них различались преимущественно типичные одиночные частицы округлой или кокковидной формы со средними размерами $0,3 \pm 0,05$ мкм и $0,15 \pm 0,05$ мкм соответственно. Тем не менее также удалось обнаружить ультрамалые частицы плеоморфной формы диаметром $0,09 \pm 0,02$ мкм.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на двух типах сенсорных покрытий визуализировались различные по размерам и морфологии внеклеточные формы *C. trachomatis*, соответствующие ЭТ. Также отмечены ультрамалые формы возбудителя. Таким образом, разработанные сенсорные покрытия можно использовать для иммобилизации и визуализации *C. trachomatis*.

Изучение структурной организации *C. trachomatis* методом АСМ. Сканирование поверхности ЭТ *C. trachomatis* в режиме прерывистого контакта позволило различить некоторые особенности поверхностной организации возбудителя. На рис. 4 представлены АСМ-фотографии частицы (средние размеры — $0,3 \pm 0,05$ мкм) и даны параметры шероховатости ее поверхности.

Как видно из рис. 4, на поверхности данной частицы хорошо заметны регулярно чередующиеся и параллельно лежащие «гребневидные» структуры (см. рис. 4, а). В увеличенном виде эти образования представлены на рис. 4, б. Ширина одного такого «гребня» составляет 20—30 нм, а наблюдаемая высота — 10—15 нм. Эти «гребни», по-видимому, характеризуют структуру поверхности данной частицы, которая является весьма неоднородной и/или даже складчатой — отмечаются характерные резкие перепады высот

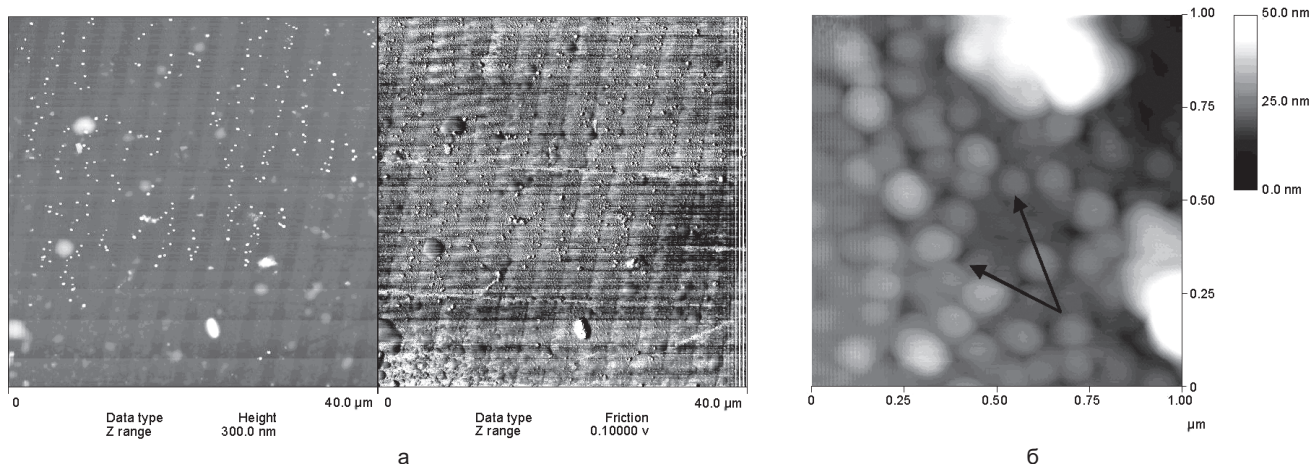


Рис. 3. АСМ-изображения: а — адсорбция *C. trachomatis* на микроструктурированной поверхности из полос гепарина. Размер скана — 40:40 мкм; б — более увеличенный участок поверхности МКП с нанесенным слоем гепарина: видны мелкие округлые или овальной формы частицы размером $0,1 \pm 0,04$ мкм возбудителя, локализующиеся в виде отдельных групп или скоплений. Размер скана — 1:1 мкм

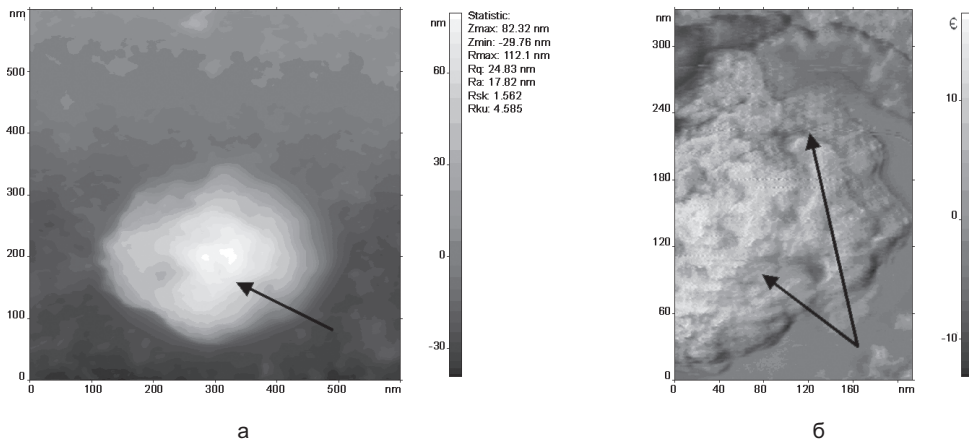


Рис. 4. Морфоструктурная организация ЭТ *C. trachomatis* по данным АСМ: а — топография поверхности частицы с указанием параметров шероховатости. Размер скана: 500:500 нм; б — фазовое изображение поверхности частицы. Размер скана — 160:160 нм

(параметр, определяющий среднеквадратичную шероховатость (R_q — 24,03 нм), значительно ниже, чем наибольшая высота профиля поверхности (R_{max} — 112,1 нм), что указывает на прерывистость слоев оболочки и, вероятно, неоднородность укладки ключевых поверхностных антигенов возбудителя [14].

Детекция *C. trachomatis* в биологическом материале с использованием функционально-активных НЧ. Оценена возможность детекции *C. trachomatis* в биологическом материале с помощью ФНЧ на основе различных типов стабилизирующих покрытий: МУК, ПЭГ и КМД и конъюгированных поликлональными противохламидийными IgG.

Из трех типов ФНЧ наилучший результат получен при использовании НЧ CdSe/Zns с оболочкой из КМД. При обработке данными ФНЧ все морфотипы ЭТ *C. trachomatis* давали достаточно стабильный и интенсивный сигнал люминесценции в виде отдельных точек, которые располагались одиночно или группами.

Таким образом, получены экспериментальные данные о возможности обнаружения *C. trachomatis* в биологических образцах с использованием ФНЧ, что открывает перспективы создания нового поколения тест-систем.

Несмотря на существующий арсенал лабораторных методов *C. trachomatis*, диагностика персистентной формы хламидийной инфекции по-прежнему сложна. В последнее время активное развитие нанобиотехнологии и ее достижения находят все большее применение в биологии и медицине. Разрабатываются биочипы, позволяющие осуществлять экспресс-диагностику инфаркта миокарда по образцу слюны. Сконструирован чип для диагностики гриппа, лихорадки Денге, атипичной пневмонии в капле мокроты или крови пациента. Созданы биочипы, с помощью которых можно выявлять возбудитель туберкулеза и его лекарственно-устойчивые формы, вирус иммунодефицита человека, гепатита В и С, простого герпеса 2-го типа. Ведутся работы над белковым биочипом для одновременной детекции 10 урогенитальных инфекций. Однако большинство разрабатываемых и предлагаемых на рынке биочипов можно использовать только в специализированных лабораториях, тре-

бующих специального дорогостоящего оборудования и высококвалифицированного персонала, что затрудняет их широкое внедрение в практическое здравоохранение. Исследования, направленные на разработку технологий создания доступных и высокоспецифичных диагностикомов, нового Hi-Tech поколения для детекции персистентных форм вирусных и бактериальных инфекций, в том числе и хламидийной инфекции, единичны.

В данной работе для детекции *C. trachomatis* использованы 2 нанотехнологических подхода: сенсорные покрытия с поликлональными противохламидийными IgG, гепарином и функционально-активные НЧ.

Установлено, что избранные подходы позволяют иммобилизовать и визуализировать различные морфотипы внеклеточных форм *C. trachomatis*. С помощью метода АСМ показана гетерогенность в структурной организации различных типов хламидийных частиц, которые адсорбировались как на подложках с гепарином, так и покрытиях с противохламидийными антителами. С помощью данных подходов удалось визуализировать как типичные формы возбудителя, морфологически сходные с ЭТ хламидий, так и ультрамальные частицы. Данное обстоятельство указывает на то, что все исследованные типы частиц возбудителя, включая и ультрамальные формы, обладают набором сходных поверхностных детерминант, вероятнее всего, таких как гепариновый рецептор, липополисахарид и основной белок наружной мембраны (ОБНМ) *C. trachomatis*. В настоящей работе гепарин использовали исходя из известных фактов о наличии на поверхности *C. trachomatis* уникальных гепариновых рецепторов, играющих одну из ключевых ролей в механизмах проникновения возбудителя через клеточную мембрану [15].

Истинная роль обнаруженных ультрамальных частиц в патогенезе *C. trachomatis* остается малоизученной. Содержат ли они полноценный геном, включая плазмиды, не известно. Некоторые исследователи, выявившие данные формы у других представителей семейства *Chlamydiaceae*, полагают, что формирование таких мелких частиц напоминает механизм своеобразной споруляции, что обуславливает возможность длительного переживания возбудителя во внеклеточном пространстве [16].

Таким образом, возможность адсорбции на подложках как полноценных, так и дефектных частиц во много раз повышает эффективность лабораторной диагностики. Известно, что при репродукции внутриклеточных патогенов характерен феномен дезъюнктивной сборки, при которой на одну частицу, содержащую нуклеиновую кислоту, может образовываться

ся более тысячи пустых форм возбудителя. При этом необходимо учитывать преобладающую агрессивность для организма человека не самой нуклеиновой кислоты возбудителя, а различного рода белковых субъединиц, экранирующих геном.

Заслуживают внимания и результаты по конструированию функционально-активных НЧ. При использовании поли- и моноклональных антител к *C. trachomatis*, стандартно меченных флюоресцеин-изотиоцианатом, зачастую наблюдается слабый сигнал свечения [17]. Получены данные, свидетельствующие о возможности обнаружения *C. trachomatis* в исследуемом биологическом материале с помощью разработанных ФНЧ. Показано, что все морфотипы ЭТ *C. trachomatis* способны специфически взаимодействовать с такими функционально-активными НЧ и давать стабильный интенсивный сигнал свечения.

В ы в о д ы

1. На подложках, содержащих сенсорные покрытия из поликлональных противохламидийных IgG и гепарина, отмечена селективная адсорбция различных морфотипов хламидийных частиц.

2. С помощью метода атомно-силовой микроскопии показана поверхностная гетерогенность не только в морфологии и размерах, но и в структурной организации внеклеточных форм элементарных телец *C. trachomatis*. Описано несколько морфотипов частиц возбудителя, включая весьма мелкие или так называемые ультрамалые формы.

3. Предложенный нанотехнологический подход на основе метода микроконтактной печати может быть использован для прямой иммобилизации и идентификации *C. trachomatis* в биологических образцах.

4. Сконструированные флюоресцентные наночастицы перспективны для создания нового поколения тест-систем с целью индикации и идентификации *C. trachomatis* в биологическом материале.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Куляш Г. Ю. // ИППП.— 2003.— № 3.— С. 3—8.
2. Лебедев В. А. // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*.— 2002.— № 2.— С. 25—30.
3. Молочков В. А. // *Урогенитальный хламидиоз*.— М., 2006.
4. Полещук Н. Н., Рубаник Л. В., Капитулец Н. Н. // *Здравоохранение*.— 2003.— № 2.— С. 43—46.
5. Козлова В. И. *Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий*.— М., 2003.
6. Jurstrand M. // *Clin. Microbiol.*— 2001.— Vol. 39.— P. 3915—3919.
7. Lee K., Pan F., Carroll G., Turro N., et al. // *Langmuir*.— 2004.— Vol. 20.— P. 12—18.
8. Wilbur J., Kumar A., Viebuyck H., et al. // *Nanotechnology*.— 1996.— Vol. 7.— P. 452—457.
9. Danek M., Jensen K., Murray C., Bawendi M. // *Chem. Matter*.— 1996.— Vol. 8.— P. 173—180.

10. Sweeney E., Ward T., Gray N., et al. // *Biochem. Biophys.*— 2008.— Vol. 374.— P. 81—86.

11. Полещук Н. Н., Рубаник Л. В., Капитулец Н. Н. и др. // *Журн. микробиологии*.— 2008.— № 3.— С. 39—43.

12. Полещук Н. Н., Рубаник Л. В., Костюк С. А. и др. // *Журн. микробиологии*.— 2011.— № 5.— С. 51—56.

13. Титов Л. П., Скороход Г. А., Грибкова Н. В. и др. *Метод выделения хламидий в культуре клеток McCoy. Определение чувствительности хламидий к противомикробным препаратам: Методич. реком. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, 1998.*

14. Асташонок А. Н., Полещук Н. Н., Рубаник Л. В. и др. // *Современные достижения бионаноскопии*.— М., 2012.— С. 5.

15. Chen J., Zhang J., Stephens R. // *J. Biol. Chem.*— 1996.— Vol. 271.— P. 1134—1140.

16. Matsumoto A., Manire G. // *Bacteriol. J.*— 1970.— Vol. 104.— P. 1332—1337.

17. Полещук Н. Н., Капитулец Н. Н., Рубаник Л. В. и др. // *Мед. новости*.— 2003.— № 3.— С. 65—71.

Поступила 26.06.12.

NANOTECHNOLOGICAL APPROACHES TO STUDYING CHLAMYDIA TRACHOMATIS STRUCTURAL ORGANIZATION AND PATHOGEN DETECTION

N. N. Poleshchuk, A. N. Astashonok, L. V. Rubanik, G. K. Zhavnerko

Objective. Development of nanotechnological approaches for studying the structural organization of *Chlamydia trachomatis* and detection the pathogen using functionalized nanoparticles were the purpose of the study.

Materials and methods. We used the *C. trachomatis* strain (serovar D). Cultivation was carried out on the McCoy cell line (infection titer was 5.5 gCPD₅₀/ml). Identification of the pathogen was performed using PCR, fluorescent antibodies assay and cytological method (staining by Romanowsky—Giemsa). For *C. trachomatis* local immobilization microstructured sensor coatings of heparin and polyclonal antichlamydial IgG were created using microcontact printing. The pathogen was visualized in the atomic force microscopy contact and intermittent-contact modes. In addition the possibility to use fluorescent nanoparticles conjugated with polyclonal antichlamydial IgG for *C. trachomatis* detection in samples of biological material was studied.

Results. Micro sensor coatings were made of polyclonal antichlamydial IgG and heparin allowing immobilization of various extracellular morphotypes of *C. trachomatis*. AFM analysis showed heterogeneity not only in the particle morphology and size but also in the surface antigens of *C. trachomatis* EB structural organization. *Chlamydia* mature and ultrasmall forms were detected and described. A specific pathogen morphotypes glow signal was demonstrated when processed by functionally-active nanoparticles allowing elaboration of a new generation of test systems based on nanotechnology approaches.

Conclusion. The developed nanotechnology-based approaches can be used not only for *C. trachomatis* detecting in biological samples but for visualizing and studying the pathogen morphology, too. It has been shown that the *C. trachomatis* extracellular forms various morphotypes structural organization surfaces are heterogenic. All of the particles morphotypes contain antigenic determinants specifically interacting with polyclonal antichlamydial IgG, heparin and giving an intense fluorescence stable signal when processed by functionally active nanoparticles.

Keywords: atomic force microscopy, fluorescent nanoparticles, *Chlamydia trachomatis*.

Адрес для корреспонденции:

Полещук Николай Николаевич.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сп. тел. (8-017) 267-32-67.

С. П. КАПИТУЛЕЦ, О. И. НИЧИПОРУК,
Н. Н. КАПИТУЛЕЦ, Ф. М. ФИДАРОВ

ГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ЛЕПТОСПИРОЗЕ У ЧЕЛОВЕКА, ВЫЯВЛЯЕМЫЙ МЕТОДОМ ИММУННОГО БЛОТТИНГА

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Изучить особенности развития гуморального иммунного ответа при лептоспирозе методом иммунного блоттинга.

Материал и методы. Исследовали 15 сывороток крови у больных с лептоспирозом с лабораторно и клинически подтвержденным диагнозом: 5 сывороток — у больных с клиническими симптомами, не исключаящими данное заболевание, но серологически негативными; 8 сывороток — у больных с другими заболеваниями (2 — с острыми респираторными заболеваниями, 2 — с гепатитом В, 2 — с герпесом, 2 — с хламидиозом); 4 сыворотки — у здоровых доноров. Сыворотки тестировали электрофорезом в 12% полиакриламидном геле и методом иммунного блоттинга с использованием антигенных препаратов из монокультур диагностических штаммов 7 серогрупп *Leptospira interrogans* и их комбинации.

Результаты. Установлено, что основные наружные мембранные липопroteины LipL32 (32 кДа) и LipL41 (41 кДа) и белки теплового шока GroEL (62 кДа) и DnaK (76 кДа) были доминирующими в сыворотках больных с лабораторно подтвержденным диагнозом лептоспироза на ранних и поздних сроках инфекции. Полученные данные уточняют патогенетические аспекты лептоспироза у человека и способствуют развитию подходов к ранней серодиагностике инфекции.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высоком потенциале метода иммунного блоттинга для быстрой, простой и точной диагностики лептоспироза как на ранних сроках инфекции, так и верификации диагноза у реконвалесцентов и лептоспироносителей.

Ключевые слова: лептоспироз, антигены, иммунореактивность, метод иммунного блоттинга.

Инфекция, вызываемая патогенными видами *Leptospira spp.*, характеризуется гематогенной диссеминацией и поражением органов, включая мозг, печень, легкие и почки. Лептоспироз поражает как городское, так и сельское население и является наиболее распространенным зоонозом в мире [1, 2]. Широкое распространение лептоспир происходит вследствие их способности колонизировать почечные клубочки у многочисленных видов диких и домашних животных. После контаминации инфицированной мочой объектов окружающей среды патогены могут непосредственно передаваться новому хозяину. Способность к длительному выживанию вне организма является уникальной среди патогенных спирохет и свидетельствует о наличии в структуре лептоспир определенных белков, обеспечивающих адаптацию к условиям окружающей среды [2, 3]. Белки, экспрессирующиеся *in vivo*, могут служить детерминантами патогенеза при лептоспирозе и, очевидно, являются мишенями для гуморального иммунного ответа. В настоящее время многие из основных лептоспи-

розных иммунореактивных белковых антигенов уже охарактеризованы, к некоторым из них получены коммерческие препараты моноспецифических антител, обеспечивших их идентификацию при анализе [2, 4—7].

Целью настоящей работы явилось изучение методом иммунного блоттинга (ИБ) особенностей развития гуморального иммунного ответа при лептоспирозе путем выявления основных иммунореактивных лептоспирозных антигенов, преимущественно белков, экспрессирующихся в организме больного при развитии инфекции.

Материал и методы

Диагностические штаммы 7 серогрупп *L. interrogans* (*Australis*, шт. Еж № 1; *Canicola*, шт. Каширский; *Grippotyphosa*, шт. Москва-5; *Hebdomadis*, шт. Свояцек; *Icterohaemorrhagiae*, шт. М-20; *Pomona*, шт. *Pomona*; *Tarassovi*, шт. Перепелицин) были получены из музея НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи (Россия) и поддерживались в лабораторных условиях путем пересевов на жидкую питательную среду Терских, содержащую 5% кроличьей инактивированной сыворотки. Посевная доза — $2 \cdot 10^7$ — $5 \cdot 10^7$ кл./мл. Монокультуры лептоспир получали из 10-дневных живых культур микроорганизмов путем центрифугирования при 2000 об./мин, 15 мин (осветление) и 10 000 об./мин, 15 мин (осаждение) при комнатной температуре. Результирующие осадки живых лептоспир дважды отмывали фосфатно-солевым буферным раствором (ФСБ), рН 7,2—7,4, при 10 000 об./мин, 15 мин при комнатной температуре.

Антигенные препараты лептоспир для анализа электрофорезом в полиакриламидном геле (ЭФ в ПААГ) и в ИБ получали 3-кратной процедурой «замораживание—оттаивание» бактериальных суспензий монокультур с последующей 3-кратной обработкой ультразвуком при 35 кГц и акустической мощности до 100 кВт/см² в течение 1 мин. В ряде экспериментов использовали комбинированный антигенный препарат, полученный объединением монокультур лептоспир серогрупп *Canicola*, *Grippotyphosa* и *Icterohaemorrhagiae* в соотношении 1:1:1. Лизаты лептоспир центрифугировали при 2000 об./мин в течение 10 мин. В надосадочной жидкости (водорастворимая фракция) определяли концентрацию общего белка спектрофотометрически при длине волны 280 нм и рассчитывали по формуле:

$$C = (\text{ОП}_{\text{пробы}} - \text{ОП}_{\text{воды}}) \times 3 \times 750 \times \text{разведение образца},$$

где С — концентрация белка в мкг/мл, ОП_{пробы} — оптическая плотность исследуемого образца, ОП_{воды} — оптическая плотность растворителя (вода). Принимали, что при данной длине волны 1 о. е. соответствует концентрации белка, равной 750 мкг/мл.

В работе использовали 15 сывороток крови больных с лептоспирозом с лабораторно и клинически подтвержденным диагнозом, полученных в течение 2005—2010 гг. из Республиканского и Минского областных центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, 5 сывороток крови — больных с клиническими симптомами, не исключаящими данное заболевание, но серологически негативными, полу-

ченными из 4-й городской клинической больницы им. Н. Е. Савченко Минска, 8 сывороток крови — больных с другими заболеваниями: острые респираторные заболевания (2 больных), гепатит В (2), герпес (2), хламидиоз (2 больных), 4 сыворотки крови, находящиеся в банке сывороток лаборатории от здоровых доноров. Лабораторный диагноз у пациентов с лептоспирозом был подтвержден в реакции микроагглютинации (РМА) с 7 серогруппами живых культур *L. interrogans*, как описано ранее [8]. Исследуемые сыворотки крови разделили на 4 группы. Первую составили 6 лептоспирозных сывороток, отобранных в острой фазе на 3—10-й день от начала болезни и полученных позднее (фаза конвалесценции), спустя 11—35 дней от начала болезни ($n=9$). Средние интервалы и среднее квадратичное отклонение сроков от начала болезни до отбора сывороток крови составили $6,8 \pm 2,4$ и $21,3 \pm 7,6$ сут соответственно. Парные сыворотки крови для исследования были получены у 3 больных с интервалом 8—15 сут. Вторая группа включала сыворотки крови 5 больных с клиническими симптомами, не исключающими лептоспироз. Третью и четвертую группы (отрицательные контроли) составили сыворотки крови 8 больных с другими заболеваниями и 4 здоровых доноров соответственно. Всего исследовали 32 сыворотки крови. До проведения исследований лептоспирозные антигены и сыворотки крови хранили при -20°C .

По 100 мкл (приблизительно 10 мкг белка) полученных моно- и комбинированного препаратов солибилизировали в 100 мкл двукратного буфера образца для электрофореза, содержащего 0,5 М трис-НСI (рН 6,8), 10% глицерин, 10% ДСН, 2,5% 2-меркаптоэтанол, 0,001% бромфенолового синий. Материал прогревали при 100°C в течение 5 мин в микропланшетном инкубаторе и анализировали ЭФ в ПААГ в недиссоциирующих условиях с использованием коммерческих пластин «NuPage» («Invitrogen», США), содержащих 12% ПААГ, в приборе для мини-электрофореза «XCell SureLock Mini Cell» («Invitrogen», США) [9]. В лунки геля пробы наслаивали в объеме 10 мкл. ЭФ проводили при 200 В в течение 45 мин при комнатной температуре до достижения краской нижней границы геля (примерно 1 см). В серии экспериментов гели окрашивали Кумасси голубым R-250. В качестве маркерных белков применяли коммерческую смесь стандартных белков с молекулярной массой 6500—66 000 кДа (M3913, Sigma).

Перенос белков проводили на нитроцеллюлозную мембрану PVDF 0,45 мкм («Millipore», «Immobilon-P», США) с использованием трис-глицинового буфера с этанолом (9:1) при постоянной силе тока 1 мА/см^2 в течение 2 ч при температуре 4°C в приборе для полусухого переноса, модель В 2529 («Sigma Chemical Co», США) [10]. Процесс переноса белков контролировали окрашиванием мембраны красителем Ронсеау S (P7767, Sigma). Затем мембрану отмывали буфером TBST (0,05 М трис-НСI, рН 7,4, 0,138 М NaCl, 0,0027 М KCl, 0,05% твин-20) до исчезновения красной окраски. Блокирование неспецифически связывающих участков мембраны проводили блокирующим буфером

(5% раствор сухого молока на ФСБ, рН 7,4) в течение 30 мин при комнатной температуре при постоянном помешивании на качающейся платформе. В качестве первичных антител использовали сыворотки 1—4-й групп в рабочем разведении 1:10—1:100. Инкубацию мембраны с сыворотками осуществляли в течение 18 ч при 4°C . Детекцию иммуореактивных антигенов проводили с использованием козлиных античеловеческих антител класса IgG (Anti-Human IgG (Fab-specific)-Peroxidase from goat, A0293, Sigma) и IgM (Anti-Human IgM (m-chain specific)-Peroxidase from goat, A0420, Sigma) в рабочем разведении 1:1000. Реакцию визуализировали субстратной смесью (раствор диаминобензидина 0,5 мг/мл и перекиси водорода 0,5 мг/мл на ФСБ, рН 7,4) до появления полос желто-коричневого цвета. Реакцию останавливали промыванием мембраны водой. После высушивания мембраны на воздухе проводили учет результатов.

Результаты и обсуждение

Электрофоретические профили основных антигенов лептоспир в монопрепаратах из серогрупп *Australis*, *Canicola*, *Grippotyphosa*, *Hebdomadis*, *Icterohaemorrhagiae*, *Pomona* и *Tarassovi* и в комбинации (*Canicola*+*Grippotyphosa*+*Icterohaemorrhagiae*) представлены на рис. 1 и 2.

У всех лептоспир изученных серогрупп в одномерном ЭФ в 12% ПААГ и ИБ выявлены схожие по подвижности и молекулярной массе мажорные антигенные полосы. Среди разных серогрупп незначительный полиморфизм в подвижности отмечен лишь для специфических иммунодоминантных антигенов с молекулярной массой 37-, 45-, 48- и р58- кДа. Полученные данные ограничивают применение ЭФ в ПААГ и ИБ в эпидемиологических целях для установления серогрупповой принадлежности выделенных изоля-

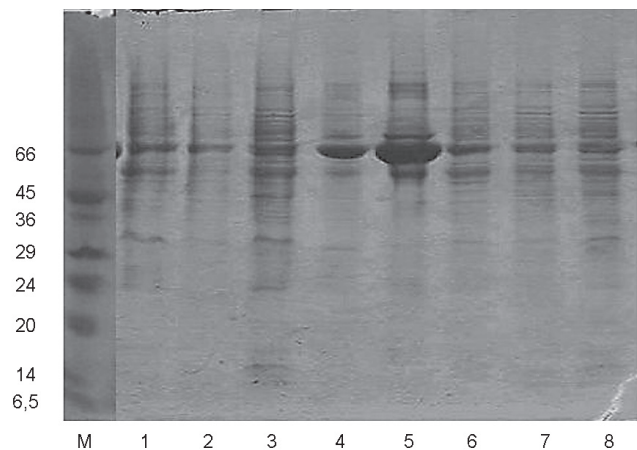


Рис. 1. Электрофоретический профиль белков моно- и комбинированного препаратов *Leptospira spp.*: М — маркерные белки; дорожка 1 — серогруппа *Icterohaemorrhagiae*, шт. М-20; дорожка 2 — серогруппа *Hebdomadis*, шт. Свояцек; дорожка 3 — серогруппа *Canicola*, шт. Каширский; дорожка 4 — серогруппа *Pomona*, шт. Помона; дорожка 5 — серогруппа *Grippotyphosa*, шт. Москва-5; дорожка 6 — серогруппа *Tarassovi*, шт. Перепелицын; дорожка 7 — серогруппа *Australis*, шт. Еж № 1; дорожка 8 — комплексный препарат из серогрупп *Canicola*+*Grippotyphosa*+*Icterohaemorrhagiae* в соотношении 1:1:1

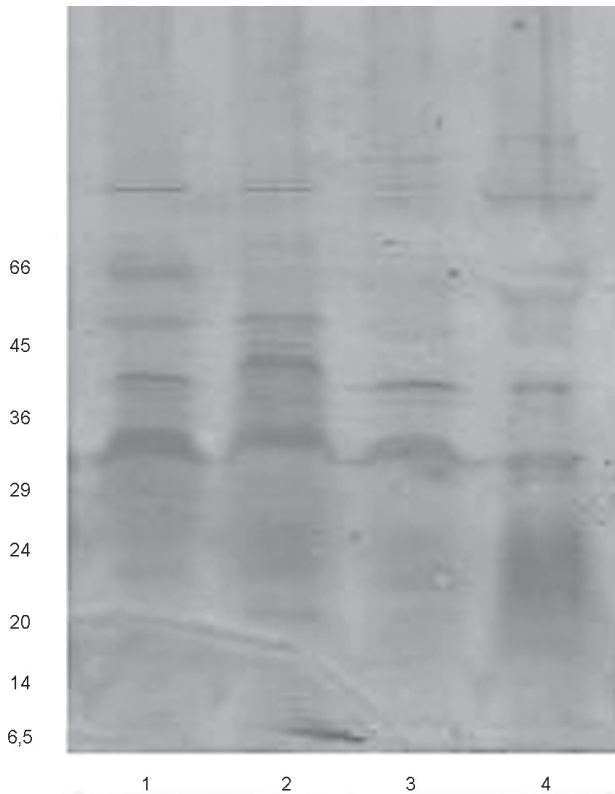


Рис. 2. Иммунореактивность лептоспирозных антигенов, выявляемая в IgG-ИБ:

дорожка 1 — серогруппа *Australis*, шт. Еж № 1;
 дорожка 2 — серогруппа *Hebdomadis*, шт. Свояцек;
 дорожка 3 — серогруппа *Pomona*, шт. Помона;

дорожка 4 — комплексный препарат из серогрупп *Grippityphosa+Canicola+Icterogemorrhagiae* в соотношении 1:1:1

Перенос белков на PDVF-мембрану осуществляли при 1 мА/см² в течение 3 ч. В качестве первичных антител использовали смесь сывороток крови больных с лептоспирозом в разведении 1:50. Детекцию иммунореактивных белков проводили с использованием козлиных античеловеческих антител класса IgG, меченных пероксидазой хрена, в разведении 1:1000

тов лептоспир. Тем не менее использование комбинации культур лептоспир нескольких серогрупп, имеющих в РМА с гетерологичными противолептоспирозными сыворотками высокий процент перекрестно-реагирующих антигенов, является полезным для создания комплексного лептоспирозного антигенного препарата, в котором оптимальное содержание иммуногенных белковых антигенов обеспечит эффективное выявление в исследуемых сыворотках крови специфических противолептоспирозных (гомологичные и гетерологичные) антител.

В сыворотках крови больных с подтвержденным лабораторным диагнозом лептоспироза (1-я группа) в ИБ обнаруживается более 10 отличных иммунореактивных антигенов *L. interrogans* с молекулярной массой большей, чем 14 кДа: от 14- до 18-, от 19- до 23-, от 24- до 30-, 31-, 32-, 37-, 41/42-, 45-, 48-, 54-, 62-, 70-, 76-, 82- и др. Выраженный гуморальный ответ против этих антигенов наблюдали с антителами класса IgG, независимо от того, были ли сыворотки получены у больных, находившихся в острой фазе или в фазе конвалесценции (рис. 3).

Иммунный IgM-ответ чаще отмечался против низкомолекулярных антигенов, соответствующих лептоспирозным липополисахаридам (ЛПС), в основном в виде диффузных полос [11], и практически отсутствовал против высокомолекулярных антигенов как в сыворотках крови в острую фазу болезни (см. рис. 3, дорожки 1 и 3), так и при конвалесценции (см. рис. 3, дорожки 5 и 7). Отмечены редкие исключения: IgM-реактивность к р37 и комбинация антигенных полос с молекулярной массой 35—36 кДа, соответствующих у лептоспир белкам флагилина (см. рис. 3, дорожка 3).

IgG-ответ и распределение иммунореактивных антигенов на иммуноблотах сывороток крови больных с лептоспирозом характеризовались гетерогенностью (табл. 1). Чаще IgG-антитела выявлялись против лептоспирозных антигенов 32-, комплекса 41/42- (включает, по крайней мере, 2 специфичные антигенные полосы с молекулярной массой 41—42 кДа, плохо различаемые в одномерном иммуноблоте [11]), и 62- кДа. Больные в острой фазе болезни с лабораторно подтвержденным лептоспирозом (1-я группа) антитела класса IgG к антигенам 32-, 41/42- и 62- кДа отмечены в 33,3—50% сывороток крови. В сыворотках крови конвалесцентом в 1-й группе эти показатели для 32-, 41/42- и 62- кДа повышались до 88,9% (8/9), 77,8% (7/9) и 77,8% (7/9) соответственно. В парных сыворотках у 66,7% (2/3) больных с лептоспирозом отмечена сероконверсия в отношении реактив-

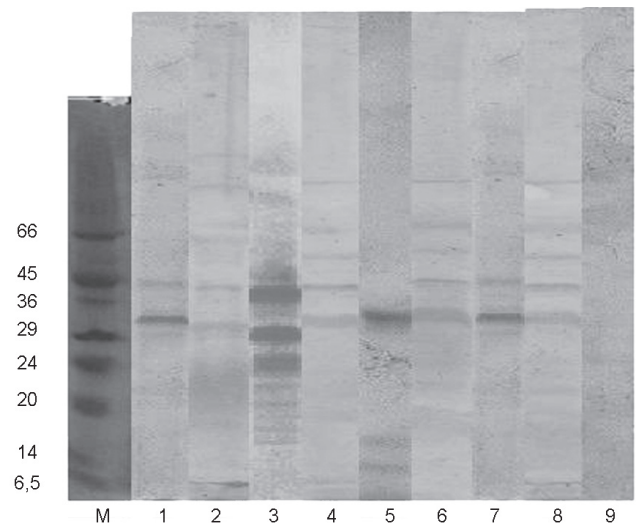


Рис. 3. Гуморальные IgM- и IgG-ответы против лептоспирозных антигенов в сыворотках крови больных с лептоспирозом в острой фазе и фазе конвалесценции.

В качестве лептоспирозного антигена использовали комплексный препарат из серогрупп *Grippityphosa+Canicola+Icterogemorrhagiae* в соотношении 1:1:1. Перенос белков на PDVF-мембрану осуществляли при 1 мА/см² в течение 2 ч. Иммуноблотты инкубировали с сыворотками крови больных в острой фазе болезни (дорожки 1—4) и в фазе конвалесценции (дорожки 5—8), обрабатывали либо античеловеческими IgM-антителами, меченными пероксидазой хрена (дорожки 1, 3, 5, 7), либо античеловеческими IgG-антителами, меченными пероксидазой хрена (дорожки 2, 4, 6 и 8). Дорожка 9 — сыворотка крови здорового человека (донора), обработанная IgG-антителами. М — маркерные белки

Таблица 1

Иммунореактивность лептоспирозных антигенов при лептоспирозе и инфекциях нелептоспирозной природы, выявляемая в IgG-ИБ

Белки, молекулярная масса	Сыворотка с IgG реактивностью (положительные/всего)					
	лабораторно подтвержденный лептоспироз (1-я группа, n=15)			возможный лептоспироз (2-я группа, n=5)	контрольные сыворотки	
	острая фаза (n=6)	фаза реконвалесценции (n=9)	сероконверсия (n=3)		другие заболевания (3-я группа, n=8)	здоровые доноры (4-я группа, n=4)
p82	2/6	5/9		2/5	2/8	1/4
p76		6/9		2/5	2/8	
p62	3/6	7/9	1/3	2/5	3/8	
p58	1/6	1/9		1/5	2/8	
p48	1/6	3/9		2/5		
p45	1/6	5/9		2/5		1/4
p41/42	3/6	7/9	2/3	3/5		
p37		4/9		1/5		
p32	2/6	8/9	2/3	3/5	1/8	
p31		2/9				
p25	1/6	1/9				
p20	1/6					

ности к 32- и 41/42- и только 33,3% (1/3) — к 62- кДа. Анти-32 кДа IgG-антитела выявлены также в сыворотках крови больных с возможным лептоспирозом (2-я группа) и только у одного пациента с гепатитом В (3-я группа), но не в сыворотках крови здоровых доноров (4-я группа), приблизительно в 60% и 12,5% случаев соответственно. Анти-41/42 кДа IgG-ответ был отмечен в 3 сыворотках крови из 5 во 2-й группе (60%). Напротив, анти-62 кДа IgG-ответ был менее специфичным и достигал 40% и 35,5% реактивности во 2-й и 3-й группах соответственно.

Существенная, хоть и менее унифицированная реактивность при IgG-ИБ (16,7—33,4% в сыворотках крови в острой фазе и 22,2—55,6% — в сыворотках крови реконвалесцентов 1-й группы) наблюдалась против 2-й группы антигенов, которые включали 37-, 45-, 48-, 76-, и 82- кДа (см. табл. 1). В заведомо отрицательных сыворотках крови (3-я и 4-я группы) реактивность против каждого из этих 5 антигенов была не более или равна 25%.

Вследствие наличия гетерогенности IgG-ответа, отмеченного у больных с лептоспирозом, оценивали

диагностическую значимость различных комбинаций отдельных иммунореактивных антигенных полос с целью определения чувствительности ИБ при серодиагностике лептоспироза.

Лучшие комбинации представлены в табл. 2. Для сывороток крови в острую фазу при лептоспирозе включение результатов иммунореактивности антигенов 41/42-, 62- и p76- кДа с иммунодоминантным антигеном 32 кДа увеличило чувствительность метода в 3,6 раза (с 20,0% до 71,4%). Однако вероятность получения ложноположительных результатов при этом увеличивалась в 2,6 раза (с 7,7 до 20%), очевидно, вследствие уменьшения специфичности ответа на антигены 62- и 76- кДа. Для сывороток крови в фазу реконвалесценции ни одна из комбинаций антигенного ответа значительно не улучшала диагностических показателей IgG-ИБ по сравнению с единственной антигенной полосой (32 кДа). Чувствительность метода при анализе заведомо положительных сывороток крови достигала 100%, тогда как специфичность — только 80%.

Установлено, что патогенные виды *Leptospira spp.* обладают значительным количеством иммунореактив-

Таблица 2

Чувствительность IgG-ИБ при анализе иммунореактивности комбинаций различных лептоспирозных антигенов

Комбинация иммунореактивных полос, кДа	Сыворотка с IgG-реактивностью к лептоспирозным антигенам, %		Отрицательные (n=12)**
	лабораторно подтвержденные случаи	ожидаемые случаи*	
Острая фаза (n=6)			
32-	20,0	21,4	7,7
32- + 41/42-	33,3	30,8	7,7
32- + 62-	50,0	41,7	20,0
32- + 41/42- + 62- + 76	71,4	54,5	20,0
Фаза реконвалесценции (n=9)			
32-	80,0	64,7	7,7
32- + 41/42-	80,0	75,0	14,3
32- + 41/42- + 62- + 76- + 82-	100,0	86,7	20,0

Примечание. Диагностическую чувствительность и ложнопозитивность определяли при выявлении положительной реакции с каким-либо одним антигеном из комбинации.

*Положительные лептоспирозные сыворотки крови, реагирующие в РМА с титром ≥ 50 и сыворотки крови больных с клиническими симптомами (n=5), не исключаящими лептоспироз, но не подтвержденные в РМА.

**Заведомо отрицательные сыворотки крови.

ных антигенов, преимущественно белковой природы, которые последовательно экспрессируются во время инфекционного процесса в организме человека и становятся мишенями для гуморального иммунного ответа (табл. 3). Проведенные исследования указывают, что иммунодоминантным белковым антигеном, выявляемым при гуморальном иммунном ответе во время естественной (природная) инфекции, является наружный мембранный липопротейн с молекулярной массой 32 кДа, известный как LipL32. Это заключение согласуется с более ранними исследованиями, в которых LipL32 также был идентифицирован как основной иммунореактивный антиген [11—13]. В настоящем исследовании сыворотки крови больных с лабораторно подтвержденным в РМА лептоспирозом реагировали с LipL32 чаще (88,9%), чем с любым другим антигеном (см. табл. 1). Реактивность к LipL32 также продемонстрировала высокую специфичность: от 0 до 7% реактивности наблюдали во всех группах, кроме 3-й (см. табл. 1). Антиген LipL32 постоянно выявляли во всех тестируемых серогруппах лептоспир (см. рис. 2). Учитывая, что LipL32 является высококонсервативным белком (97,8% гомологии у *Leptospira spp.*) и характеризуется высоким уровнем экспрессии при инфекциях, вызванных всеми патогенными лептоспирами [14], серодиагностика, основанная на этом антигене, будет эффективной независимо от инфицирующей серогруппы.

LipL41 — наружный мембранный белок с молекулярной массой 41 кДа, был вторым антигеном, который являлся мишенью гуморального иммунного ответа при лептоспирозной инфекции (см. табл. 2). Как и LipL32, LipL41 является липопротейном и встроен в наружную мембрану лептоспир [7], что делает его потенциальной мишенью протективного антительного ответа [15].

Два других известных лептоспирозных антигена, 62- и 76- кДа, ранее были идентифицированы как молекулярные шапероны GroEL и DnaK соответственно [16, 17]. И GroEL, и DnaK выявляются в значительном

количестве сывороток крови у больных с подтвержденным диагнозом лептоспироза и в острой фазе, и в фазе конвалесценции (см. табл. 1). В иммуноблоттах сывороток крови в острой фазе GroEL (50%) был вторым антигеном после LipL41, выявляемым чаще, чем LipL32 (33,3%). Однако только в 33,3% подтвержденных случаев продемонстрирована сероконверсия GroEL между острой фазой болезни и фазой конвалесценции (против 66,7% для LipL32), что предполагает, что иммунореактивность, наблюдаемая во время острой фазы болезни к данному антигену, является следствием существования перекрестно реагирующих антител или ранее возникшего иммунного ответа (клетки памяти). Существенная иммунореактивность к GroEL и, в меньшей степени, к DnaK, наблюдалась в 3-й группе, что, вероятно, отражает повсеместную экспрессию этих белков у зубактерий [18] и факт, что многие другие инфекции ассоциируются с иммунным ответом к белкам теплового шока [19]. Недавние исследования показали, что доминирующей антигенной детерминантой у лептоспирозного GroEL является область с 20 аминокислотами, которая высококонсервативна у прокариот [20]. Этот факт указывает, что перекрестная реактивность с белками GroEL других бактерий может ограничить использование лептоспирозного GroEL в качестве специфического маркера при серодиагностике лептоспироза.

Результаты, полученные авторами настоящей статьи, указывают, что в отличие от LipL32 и LipL41 использование других лептоспирозных липопротейнов в серодиагностике человеческого лептоспироза ограничено. Например, LipL36 экспрессируется большинством лептоспирозных патогенов, выращенных в культуре (см. рис. 1), но не обнаруживается в сыворотках крови у больных с приобретенным лептоспирозом в соответствующих областях при анализе ИБ (см. рис. 2, 3).

OmpL1 — трансмембранный наружный мембранный липопротейн с пориновой активностью, который

Таблица 3

Иммунореактивные лептоспирозные белки

Молекулярная масса, кДа	Природа антигена	Обозначение	Иммунореактивность*, %	Экспрессия <i>Leptospira spp.</i>	Субклеточная локализация
82			38,5	Все патогены	Внутренняя мембрана
76	Шаперон	DnaK	50,0	Эукариоты	Цитоплазма**
62	Шаперон	GroEL	63,6	Эукариоты	Цитоплазма**
58		p58	5,9	Большинство патогенов	Внутренняя мембрана
48		p48	20,0	Большинство патогенов	Внутренняя мембрана
45		p45	38,5	Все патогены	Цитоплазма
41/42 комплекс***	Липопротейн	p42 LipL41	63,6	Все патогены	Внутренняя мембрана Наружная мембрана
37		p37	28,6	Некоторые патогены	Периплазма
32	Липопротейн	LipL32	80,0	Все патогены	Наружная мембрана
31		LipL45/31	12,5	Все патогены	Наружная мембрана
25		p25	5,9	Некоторые патогены	Периплазма

*Иммунореактивность в сыворотках крови больных с лептоспирозом в фазу конвалесценции.

**Указывается первичная локализация в клетке. Однако эти антигены, по-видимому, могут быть распределены и в других участках.

***Комплекс включает 2 антигена (белок с молекулярной массой 42 кДа и LipL41), которые экспрессируются всеми патогенными лептоспирами. Иммунореактивность определяется сыворотками крови, которые реагируют с какой-либо частью комплекса, поскольку их нельзя разделить одномерным ЭФ в ПААГ и ИБ.

является защитным иммуногеном [4, 15]. Хотя OmpL1 экспрессируется при инфекции у млекопитающих [2, 3], реактивность в ИБ с использованием клинических лептоспирозных сывороток крови в данном исследовании не выявлена (см. рис. 2). Трудность в демонстрации реактивности OmpL1 может быть следствием обнаруженной ранее вариабельности электрофоретической подвижности этого белка. Показано, что в денатурированной форме OmpL1 мигрирует в полиакриламидном геле с приблизительной молекулярной массой 25 кДа. В денатурированной форме OmpL1 мигрирует ближе к его истинной молекулярной массе 33 кДа [21]. Ни денатурированная, ни неденатурированная формы нативного OmpL1 не обнаружены в одномерном ИБ в сыворотках крови у больных с лептоспирозом. Существует несколько причин, которые могут объяснить этот результат. Во-первых, OmpL1 экспрессируется в низких концентрациях у видов *Leptospira spp.* при природной инфекции. Во-вторых, на иммуноблотах реактивность 25- и 33- кДа форм OmpL1, вероятно, может быть скрыта реактивностью ЛПС и LipL32 соответственно.

Результаты настоящего исследования являются основой для развития новых стратегий для серодиагностики лептоспироза. Гуморальный ответ против LipL32 был идентифицирован как самый важный серологический маркер инфекции в ИБ. Иммунореактивность против других лептоспирозных антигенов значительно не увеличивала диагностическую чувствительность и специфичность, наблюдаемую для одного только IgG-ответа к LipL32 (см. табл. 3, рис. 3). Для LipL32 иммунореактивность при диагностике лептоспирозной инфекции в острой фазе и фазе конвалесценции составила 20% и 80% соответственно. Кроме того, анти-LipL32 IgG-ответ был обнаружен в 21,4% и 64,7% сывороток крови у больных с возможным, но серологически не подтвержденным лептоспирозом, что является важным фактом в пользу возможного наличия инфекции у больных, не идентифицированной стандартными лабораторными методами диагностики. Низкая частота реактивности в сыворотках крови у здоровых доноров и больных, например, с гепатитом В и острыми респираторными заболеваниями, указывает, что анти-LipL32 IgG-ответ является достаточно специфичным и поэтому полезным для дифференциации лептоспироза от других инфекций с острым лихорадочным течением.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высоком потенциале метода ИБ для быстрой, простой и точной диагностики лептоспироза как на ранних сроках инфекции, так и верификации диагноза у реконвалесцентов и лептоспирозоносителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. *Leptospirosis worldwide* // *Wkly. Epidemiol. Rec.*— 1999.— Vol. 74.— P. 237—242.
2. Levett P. N. // *Clin. Microbiol. Rev.*— 2001.— Vol. 14.— P. 296—326.
3. Barnett J. K., Barnett D., Bolin C. A., et al. // *Infect. Immun.*— 1999.— Vol. 67.— P. 853—861.
4. Haake D. A., Champion C. I., Martinich C., et al. // *J. Bacteriol.*—1993.— Vol. 175.— P. 4225—4234.
5. Haake D. A., Chao G., Zuerner R. L., et al. // *Infect. Immun.*— 2000.— Vol. 68.— P. 2276—2285.
6. Haake D. A., Martinich C., Summers T. A., et al. // *Infect. Immun.*— 1998.— Vol. 66.— P. 1579—1587.
7. Shang E. S., Summers T. A., Haake D. A. // *Infect. Immun.*— 1996.— Vol. 64.— P. 2322—2330.
8. Инструкция о клинике, диагностике, лечении и профилактике лептоспироза / Утв. приказом Министра здравоохранения Республики Беларусь № 200 от 21.03.2006.— Минск, 2006.
9. Laemmli U. K. // *Nature (London)*.— 1970.— Vol. 227.— P. 680—685.
10. Towbin H., Staehelin T., Gordon J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1979.— Vol. 76.— P. 4350—4354.
11. Doungchawee G., Kositanont U., Niwetpathomwat Anuchai, et al. // *Clin. Vaccine Immunol.*— 2008.— Vol. 15, № 3.— P. 492—498.
12. Chapman A. J., Everard C. O., Faine S., Adler B. // *Epidemiol. Infect.*— 1991.— Vol. 107.— P. 143—155.
13. Guerreiro H., Croda J. U. L., Flannery B., et al. // *Infect. Immun.*— 2001.— Vol. 69.— P. 4958—4968.
14. Haake D. A., Chao G., Zuerner R. L., et al. // *Infect. Immun.*— 2000.— Vol. 68.— P. 2276—2285.
15. Haake D. A., Mazel M. K., McCoy A. M., et al. // *Infect. Immun.*— 1999.— Vol. 67.— P. 6572—6582.
16. Ballard S. A., Go M., Segers R. P., Adler B. // *Gene.*— 1998.— Vol. 216.— P. 21—29.
17. Ballard S. A., Segers R. P., Bleumink-Pluym N., et al. // *Mol. Microbiol.*— 1993.— Vol. 8.— P. 739—751.
18. Gupta R. S. // *Mol. Microbiol.*— 1995.— Vol. 15.— P. 1—11.
19. Zügel U., Kaufmann S. H. // *Clin. Microbiol. Rev.*— 1999.— Vol. 12.— P. 19—39.
20. Park S. H., Ahn B. Y., Kim M. J. // *DNA Cell Biol.*— 1999.— Vol. 18.— P. 903—910.
21. Shang E. S., Exner M. M., Summers T. A., et al. // *Infect. Immun.*— 1995.— Vol. 63.— P. 3174—3181.

Поступила 26.06.12.

HUMORAL RESPONSE AT LEPTOSPIROSIS IN HUMANS REVEALED BY IMMUNE BLOTTING

S. P. Kapitulets, O. I. Nichiporuk, N. N. Kapitulets, F. M. Fidarov

Objective. Determination of the humoral immune response specific features at leptospirosis by immune blotting was the purpose of the study.

Materials and methods. Fifteen serum samples of patients with leptospirosis the diagnosis confirmed clinically and by the laboratory findings were studied. Five serum samples were taken in patients having clinical symptoms not excluding the disease presence but being serologically negative, eight serum samples were taken in patients with other diseases: two subjects had ARI, two subjects had hepatitis B, two subjects had herpes virus infection, two subjects had chlamydiosis, and four serum samples were taken in healthy donors. The serum samples were tested in 12% polyacrylamide gel by electrophoresis and immune blotting using antigen preparations produced of *Leptospira interrogans* seven serogroups diagnostic strains monocultures and their combinations.

Results. The basic external membrane lipoproteins LipL32 (32 kDa) and LipL41 (41 kDa) and the heat shock proteins GroEL (62 kDa) and DnaK (76 kDa) were revealed to dominate in the serum samples of patients with leptospirosis diagnosis confirmed by laboratory findings both at the infection early and late terms. The data obtained make the human leptospirosis pathogenic aspects more exact and favor developing approaches the infection serodiagnosis at early stages.

Conclusion. The results obtained evidence about immune blotting high potential in the leptospirosis quick, simple, and accurate diagnosis at the infection early stages as well as in the diagnosis verification in case of the infection recovery and in *Leptospira* carriers.

Key words: leptospirosis, antigens, immunoreactivity, immune blotting.

Адрес для корреспонденции:

Капитулец Сергей Петрович.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сп. тел. (8-017) 268-00-38.

Е. О. САМОЙЛОВИЧ, В. П. ШИМАНОВИЧ,
Г. В. СЕМЕЙКО, Е. Ю. СВРЧЕВСКАЯ

ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ НА ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ К ВИРУСУ ПАРОТИТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава
Республики Беларусь, Республиканский центр гигиены,
эпидемиологии и общественного здоровья

Цель исследования. Исследование сыворотки крови у 756 жителей Республики Беларусь на наличие антител класса IgG к вирусу паротита.

Материал и методы. Антитела определяли с использованием иммуноферментной тест-системы (производство «Virion/Serion», Германия).

Результаты. У лиц в возрасте 2—60 лет уровень популяционного иммунитета составил $86,49 \pm 1,3\%$, то есть достиг порогового значения, достаточного для контроля инфекции, которое в соответствии с расчетными данными составляет 85—90%. Отмечено неравномерное распределение иммунной прослойки у жителей республики различного возраста. Наиболее низкий уровень популяционного иммунитета наблюдается в возрастных группах 12—16 лет и 17—31 год ($82,52 \pm 3,7\%$ и $78,36 \pm 3,1\%$ соответственно). Высокий по уровню и напряженности популяционный иммунитет отмечается у недавно привитых детей 2—6 и 7—11 лет, а также у лиц 32 лет и старше, переболевших эпидпаротитом.

Заключение. Недостаточно высокий уровень иммунитета у лиц в возрасте 12—31 года повышает риск распространения инфекции и возникновения вспышек эпидпаротита в этих возрастных группах, что требует решения вопроса о проведении мероприятий по их дополнительной иммунизации.

Ключевые слова: эпидемический паротит, вакцинация, популяционный иммунитет.

Среди профилактических мероприятий, направленных на повышение уровня общественного здоровья, важнейшая роль принадлежит вакцинопрофилактике. Специфическая иммунопрофилактика позволяет снизить уровень заболеваемости, предотвратить тяжелое течение инфекции и развитие осложнений, предупредить инвалидизацию и смертность, являясь, таким образом, одним из наиболее эффективных и экономически выгодных средств воздействия на общественное здоровье.

Осуществление плановой вакцинации населения приводит к двум основным результатам: прямому — обеспечение невосприимчивости к инфекции привитой части населения, косвенному — опосредованная защита непривитого населения за счет уменьшения числа возможных источников инфекции. После того как уровень популяционного иммунитета превосходит критический, возбудитель оказывается неспособным поддерживать скорость своей репродукции выше единицы. При такой скорости репродукции инфекция не может поддерживаться в популяции [1]. Поэтому в целях прогнозирования ситуации и своевременного принятия мер по недопущению широкого распространения инфекционных заболеваний требуется повышенное

внимание к контролю популяционного иммунитета. Следовательно, мониторинг уровня популяционного иммунитета к вакциноуправляемым инфекциям является эффективным методологическим подходом долговременной оценки эффективности вакцинопрофилактики, коррекции тактики иммунизации с целью предупреждения распространения инфекционных заболеваний и прогноза возникновения вспышек и эпидемий.

С 1980 г. в Республике Беларусь введена иммунизация против эпидемического паротита (эпидпаротит) детей в возрасте 12 мес с использованием моновакцины. С 1996 г. в стране используется комбинированная вакцина против кори, эпидпаротита и краснухи (вакцина КПК). С 2000 г. схема вакцинации включает введение двух доз вакцины КПК — в 12 мес и 6 лет. Таким образом, лица, рожденные в 1979 г. и позднее, в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок должны были получить, по крайней мере, одну дозу вакцины против эпидпаротита.

За годы осуществления вакцинопрофилактики эпидпаротита в Республике Беларусь применяли вакцины четырех различных производителей. С 1980 по 1995 г. использовали моновакцину российского производства, с 1996 по 2003 г. — трехкомпонентную (корь-паротит-краснуха) вакцину «Тримовакс» (производство «Авентис Пастер», Франция), в 2004 г. — 2 трехкомпонентные вакцины «Тримовакс» и «Приорикс» (производство «ГлаксосмитКляйн», Бельгия), с 2005 г. по настоящее время — вакцину КПК (производство «Serum Institute of India»). В период проведения однократной вакцинации с использованием моновакцины (1980—1995 гг.) охват профилактическими прививками не достигал 90% и варьировал от 4,77% в 1981 г. до 89,29% в 1995 г. При переходе на использование вакцины КПК при сохранении однодозовой схемы иммунизации (1996—1999 гг.) произошло увеличение уровня охвата вакцинацией, который превысил 95% и к 1999 г. достиг 98,13%. На протяжении последующих лет (с 2000 г. по настоящее время) при переходе на двукратную вакцинацию охват двумя дозами вакцины КПК был выше 97%, за исключением 2000 г., когда охват второй дозой составил около 70%.

Введение вакцинации существенным образом снизило уровень заболеваемости эпидпаротитом в Республике Беларусь. Если в довакцинальный период (1954—1979 гг.) среднемноголетний показатель составлял 269,5 на 100 000 населения, то в 2010 г. — 0,92 на 100 000 [2]. В Европейском регионе в целом заболеваемость также снижается, однако эпидемическая ситуация не является стабильной. Вспышки эпидпаротита, охватившие сотни и тысячи заболевших, в последнее время были зарегистрированы во многих странах: Республике Молдова, Нидерландах, Боснии и Герцеговине, Англии, Ирландии и др. [3—6].

Целью данного исследования явилось определение уровня и напряженности популяционного иммунитета к эпидпаротиту в Республике Беларусь с учетом территориальных и возрастных особенностей, в том числе у лиц, привитых с использованием различных схем вакцинации.

Материал и методы

Для оценки популяционного иммунитета исследовали сыворотки крови у 756 человек в возрасте 1—60 лет из всех регионов Республики Беларусь, собранные методом случайной выборки. Забор сывороток крови осуществляли в мае — июне 2011 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 501 от 14.05.2011.

Антитела класса IgG к вирусу паротита определяли с использованием иммуноферментной тест-системы (производство «Virion/Serion», Германия). Концентрацию антител рассчитывали в МЕ/мл. Пороговой концентрацией считали 70 мМЕ/мл. Выявление антител в концентрации 70—100 мМЕ/мл рассматривали как свидетельство условной защищенности, более 100 мМЕ/мл — как свидетельство защищенности от эпидпаротита.

Статистический анализ проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA 8.0. Различия в популяционном иммунитете между исследуемыми группами (по возрасту и территориальному признаку) оценивали с помощью метода χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наличие антител в условно-защитной и защитной концентрации отмечено у 635 (83,99±1,3%) из 756 обследованных. Условный уровень защиты (70—100 мМЕ/мл) выявлен у 50 (6,6±0,9%) человек, у 585 (77,4±1,5%) — антитела присутствовали в защитной концентрации (более 100 мМЕ/мл).

Обследованных лиц разделили на 5 возрастных групп (1—6, 7—11, 12—16 лет, 17—31 год, 32 года и старше) в зависимости от использованной схемы вакцинации против эпидпаротита. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок дети в возрасте 1—6 лет должны были получить одну прививку вакциной КПК производства «Serum Institute of India»; 7—11 лет — одну дозу вакцины «Тримовакс» («Авентис Пастер», Франция) или «Приорикс» («ГлаксоСмитКляйн», Бельгия) и одну дозу вакцины КПК («Serum Institute of India»); 12—16 лет — две дозы вакцины «Тримовакс» («Авентис Пастер», Франция) либо одну дозу вакцины «Тримовакс» и одну дозу «Приорикс»; лица в возрасте 17—31 года — одну дозу моновалентной вакцины российского производства. Лица 32 лет и старше не были вакцинированы, и сформировавшийся у них иммунитет мог быть обусловлен только диким вирусом паротита.

Результаты проведенного анализа прививочной документации обследованных лиц в возрасте от 1 до 31 года представлены в табл. 1. Из табл. 1 видно, что данные прививочной документации подтвердили правильность условного деления на возрастные группы. В целом, среди 564 обследованных в возрасте 1—31 года у 42 (7,4%) данные о вакцинации отсутствовали, 66 (11,7%) не были привиты и у 456 (80,9%) имелось документальное подтверждение полученной вакцинации (однократная или двукратная). Непривитые лица и лица без данных о прививках в основном относились к возрастной группе 17—31 год (53 человека не привиты и 35 — без данных о прививках). Среди 393 обследованных в возрасте 1—16 лет документальное подтверждение о полученной вакцинации против эпидпаротита отмечено у 371 (94,4%), что подтверждает достижение высокого уровня охвата вакцинацией.

Проведенное исследование антител класса IgG в сыворотке крови показало, что лица без иммунитета к эпидпаротиту были выявлены во всех возрастных группах. Наиболее низкий уровень защищенности наблюдался у детей 1 года (55,74±6,4%). Анализ данных о вакцинальном статусе обследованных лиц данной возрастной группы показал, что среди вошедших в эту группу 61 ребенка в возрасте 12—24 мес 50 (82,0%) были привиты вакциной КПК, однако 18 из них вакцинированы за несколько дней до забора материала для исследования, и, соответственно, еще не успели ответить выработкой иммунитета. Наличие среди обследованных большого числа непривитых детей и детей, привитых непосредственно перед обследованием, обусловило низкий уровень серопозитивных. В соответствии с рекомендациями ВОЗ своевременно получившими вакцинацию вакциной КПК считаются дети, привитые в возрасте не позднее 1 года 11 месяцев 29 дней. С учетом этих рекомендаций для оценки популяционного иммунитета к эпидпаротиту проанализировали результаты исследования специфических IgG-антител среди лиц в возрасте 2—60 лет (табл. 2).

Из данных табл. 2 следует, что в целом у лиц 2—60 лет уровень популяционного иммунитета составляет 86,49±1,3%, то есть достигает порогового уровня, достаточного для контроля инфекции (в соответствии с расчетными данными, пороговый уровень составляет 85—90%) [1]. У недавно привитых детей в возрастных группах 2—6 и 7—11 лет число иммунных является достаточно высоким независимо от при-

Таблица 1

Прививочная документация лиц, обследованных на наличие антител класса IgG к вирусу паротита

Возраст, лет	Количество обследованных	Непривитые лица	Без данных	Привитые лица	
				однократно	двукратно
1	61	6 (9,8%)	5 (8,2%)	50 (82,0%)	0
2—6	133	5 (3,8%)	0	106 (79,7%)	22 (16,5%)
7—11	96	0	3 (3,1%)	3 (3,1%)	90 (93,8%)
12—16	103	2 (1,9%)	1 (1,0%)	10 (9,7%)	90 (87,4%)
17—31	171	53 (31,0%)	33 (19,3%)	68 (39,8%)	17 (9,9%)
Всего...	564	66 (11,7%)	42 (7,4%)	237 (42,0%)	219 (38,9%)

Таблица 2

Популяционный иммунитет к эпидпаротиту у лиц разного возраста

Возраст, лет	Число обследованных	Число серопозитивных (%)	Средняя концентрация антител, МЕ/мл	
			по группе в целом	среди серопозитивных
2—6	133	120 (90,37±2,6)	698,79	770,61
7—11	96	89 (92,71±2,7)	369,42	394,9
12—16	103	85 (82,35±3,7)	251,07	294,47
17—31	171	134 (78,36±3,1)	310,64	385,49
32 и старше	192	173 (90,10±2,2)	395,97	432,17
Всего...	695	601 (86,49±1,3)	380,61	453,48

меняемых вакцин — 90,23±2,6% и 92,71±2,7% соответственно. Популяционный иммунитет у лиц 12—16 лет и 17—31 года составил 82,52±3,7% и 78,36±3,1% соответственно и был существенно ниже ($P<0,01$), чем у детей 2—11 лет.

Как известно, одной дозы вакцины недостаточно для обеспечения пожизненной защиты от эпидпаротита. Не все 100% привитых отвечают выработкой антител на введение вакцины (за счет так называемых первичных поствакцинальных неудач). Кроме того, поствакцинальный иммунитет может ослабевать со временем (так называемые вторичные поствакцинальные неудачи). Введение второй дозы вакцины является чрезвычайно важным, поскольку позволяет допривить тех, кто по какой-то причине не получил первую дозу, сократить число серонегативных лиц из числа получивших прививку, а также стимулировать иммунитет у лиц с низкими титрами антител. Так, по данным финских исследователей, введение второй дозы вакцины увеличило уровень серопозитивных лиц с 86 до 95% [6].

Анализ постинфекционного популяционного иммунитета у обследованных 32 лет и старше показал, что уровень иммунных лиц в этой возрастной группе составил 90,1±2,2% и был достоверно более высоким ($P<0,01$) по сравнению с лицами, получившими однократную вакцинацию (17—31 год). Число иммунных лиц среди непривитых увеличивалось с возрастом и составило 85,54±3,9% в возрасте 32—40 лет, 93,55±3,1% — 41—50 лет, 93,62±3,6% — в возрасте 50 лет и старше. Таким образом, полученные данные показывают, что определенный риск заболеть эпидпаротитом существует в любом возрасте, хотя у лиц старше 40 лет он ниже, чем в более молодом возрасте.

Наряду с уровнем серопозитивных лиц для характеристики популяционного иммунитета используют и такой показатель, как напряженность популяционного иммунитета (то есть концентрация антител). Данные по расчету средней концентрации антител к эпидпаротиту у лиц различного возраста по группе в целом и у серопозитивных представлены в табл. 3. Наиболее высокая концентрация антител отмечалась у лиц, недавно привитых против эпидпаротита. Со временем концентрация антител несколько падает, однако она все еще остается в среднем по группе в 3—4 раза выше минимальной защитной концентрации. Среди лиц старше 32 лет концентрация антител опять несколько возрастает, что является подтверждением ранее установленного факта, что концентрация постинфекционных антител, как правило, выше поствакцинальных.

Территориальный анализ иммунитета к эпидпаротиту выявил, что в различных областях Республики Беларусь уровень иммунных колебался от 80,58±3,9% (Гродненская область) до 92,00±2,7% (Гомельская область), однако ни в одной из областей он достоверно не отличался от среднего уровня иммунных в целом по стране (86,47±1,3%) (см. табл. 3).

Критическим (пороговый) уровнем популяционного иммунитета, необходимым для предотвращения распространения вируса паротита, является 85—90% иммунных [1, 7]. Полученные данные свидетельствуют о том, что в целом необходимый уровень иммунитета в Республике Беларусь достигнут, хоть в отдельных областях уровень популяционного иммунитета лишь приближается к пороговому. Нельзя исключить, что полученное на основании расчетных данных значение порогового уровня популяционного иммунитета 85—90%

Таблица 3

Популяционный иммунитет к эпидпаротиту по областям Республики Беларусь

Область	Число обследованных	Число серопозитивных (%)	Содержание антител, мМЕ/мл		
			менее 70	70—100	более 100
Брестская	97	84 (86,6±3,5)	13	9	75
Витебская	97	85 (87,63±3,3)	12	10	75
Гомельская	100	92 (92,00±2,7)	8	3	89
Гродненская	103	83 (80,58±3,9)	20	7	76
Минск	95	78 (82,11±3,9)	17	4	74
Минская	94	82 (87,23±3,4)	12	5	77
Могилевская	109	97 (88,99±3,0)	12	11	86
Всего...	695	601 (86,47±1,3)	94	49	552

для эпидпаротита является несколько заниженным. По данным американских исследователей, достичь элиминации этой инфекции возможно при уровне популяционного иммунитета не менее 92% [8].

Таким образом, популяционный иммунитет населения Республики Беларусь к эпидпаротиту составляет $86,49 \pm 1,3$ и характеризуется неравномерным распределением иммунной прослойки среди различных возрастных групп. Низкий уровень популяционного иммунитета (менее 85%) к эпидпаротиту наблюдается в возрастных группах 12—16 лет и 17—31 год. Высокий по уровню и напряженности популяционный иммунитет отмечается у недавно привитых, а также у лиц 32 лет и старше, переболевших эпидпаротитом. Низкий уровень иммунитета у лиц 12—16 лет и 17—31 год повышает риск распространения инфекции и возникновения вспышек эпидпаротита среди этих возрастных групп, что требует решения вопроса о проведении мероприятий по их дополнительной иммунизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мэй Р., Андерсон Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль / Пер. с англ.— М., 2004.
2. Шиманович В. П., Самоилович Е. О. // *Здравоохранение*.— 2011.— № 12.— С. 47—50.
3. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010 // http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=578.
4. Barskey A. E., Glasser J. W., LeBaron C. W. // *Vaccine*.— 2009.— Vol. 27.— P. 6186—6195.
5. Baxall N., Kubinyiova M., Prikazsky V., et al. // *Eurosurveillance*.— 2008.— Vol. 13.— Is. 4—6 (<http://www.eurosurveillance.org>).

Е. Л. ГАСИЧ, В. Ф. ЕРЕМИН, Н. Д. КОЛОМИЕЦ,
С. В. СОСИНОВИЧ, Е. Г. ФИСЕНКО, В. В. ПАШКОВИЧ,
В. Л. ЗУЕВА, Т. А. РОГАЧЕВА, М. Г. ТУЛИНОВА

ГЕНОТИПЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА В, ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, Минский городской центр гигиены и эпидемиологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Городская клиническая инфекционная больница Минска

Цель исследования. Провести молекулярно-эпидемиологические исследования и определить генотипы/субтипы вируса гепатита В (ВГВ), циркулирующие на территории Республики Беларусь.

Материал и методы. С помощью метода секвенирования и филогенетического анализа исследованы 113 образцов сыворотки/плазмы крови, полученные у пациентов с ВГВ-инфекцией.

6. Davidkin I., Valle M., Julkunen I. // *Vaccine*.— 1995.— Vol. 13, P. 1617—1622.

7. Kuzmanovska G., Polozhani A., Mikik V., et al. // *Eurosurveillance*.— 2010.— Vol. 15.— Is. 23 (<http://www.eurosurveillance.org>).

8. Kuty P. K., Kruszon-Moran D. M., Dayan G. H., et al. // *J. Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 202.— P. 667—674.

Поступила 06.07.12.

VACCINATION EFFECTS ON POPULATION IMMUNITY TO EPIDEMIC PAROTITIS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

E. O. Samoilovich, V. P. Shimanovich, G. V. Semeiko,
E. Yu. Svirchevskaya

Objective. Serum samples were studied in 756 Belarus residents for detecting IgG antibodies to parotitis virus.

Materials and methods. Antibodies were detected using immunoenzymic test system produced by Virion/Serion, Germany.

Results. The study outcomes showed that the population immunity among 2—60 year old persons was $86.49 \pm 1.3\%$ having achieved the threshold level sufficient for the infection control calculated as 85—90%. The immune layers in the population various age groups were determined to distribute unevenly. The lowest level of the population immunity was registered among 12—16 year and 17—31 year old subjects ($82.52 \pm 3.7\%$ and $78.36 \pm 3.1\%$ respectively). The population immunity level and intensity were found to be high among 2—6 year and 7—11 year old persons having been vaccinated recently and in 32 year old subjects and older ones having survived epidparotitis.

Conclusion. The insufficient immunity level among 12—31 year old persons contributes to the infection spread and epidparotitis outbreaks risk for those age groups necessitating additional immunization in those population groups.

Key words: epidemic parotitis, vaccination, population immunity.

Адрес для корреспонденции:

Самойлович Елена Олеговна.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сп. тел. (8-017) 263-85-65.

Результаты. Проведенные исследования по генотипированию ВГВ по участку гена Р показали, что на территории Беларуси у пациентов с ВГВ-инфекцией доминирует генотип D, затем — А и С. Впервые выявлены субтипы C2 и D4 ВГВ.

Ключевые слова: вирус гепатита В, полимеразная цепная реакция, генотип/субтип, секвенирование, филогенетический анализ.

Вирусный гепатит В (ВГВ) является глобальной медицинской и социальной проблемой вследствие повсеместного распространения среди населения и широкого спектра клинических проявлений. Несмотря на активное проведение вакцинации против ВГВ и выраженное снижение заболеваемости, показатели заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ) и его носительством еще достаточно высоки. По экспертным оценкам ВГВ, в мире инфицировано более 2 млрд человек, а число хронических носителей достигало 400 млн. Эта инфекция вызывает развитие молниеносного фульминантного гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у 25—30% инфицированных лиц, при этом ежегодно умирает более 1 млн человек [1, 2].

В течение нескольких лет Республика Беларусь сохраняет свою позицию среди стран с умеренным уровнем распространения парентеральных вирусных гепатитов. Проведение вакцинации против ВГВ позволило за последние 10 лет снизить в стране заболеваемость острым гепатитом В (ОГВ) в 9,2 раза — с 12,46 до 1,34 на 100 000 населения. В 2011 г. по отношению к 2010 г. число случаев ОГВ уменьшилось на 9,5%, показатель заболеваемости на 100 000 населения составлял соответственно 1,34 и 1,48. Носительство HBsAg за 2011 г. уменьшилось на 11,3% (с 10,84 до 9,62 на 100 000 населения). Вместе с тем в 2011 г. количество пациентов с ХВГ увеличилось на 35%, показатель заболеваемости на 100 000 населения вырос с 4,79 до 6,49. Наиболее поражаемой возрастной группой являются лица от 15 до 40 лет, проживающие преимущественно в городах. Поскольку взрослое население большей частью остается непривитым, актуальность этой инфекции в Беларуси еще долго будет сохраняться.

Одним из ведущих аспектов проблемы вирусного гепатита является генетическая вариабельность возбудителя, которая обуславливает в ряде случаев недостаточную эффективность вакцинации, диагностики, а также лечения противовирусными препаратами. Генетическая вариабельность ВГВ может проявляться как в виде мутаций в вирусном геноме у каждого инфицированного, так и в циркуляции различных генотипов ВГВ, свойственных определенным популяциям носителей. ВГВ имеет 8 генотипов, обозначаемых буквами от А до Н. Классификация основана на нуклеотидных различиях полного генома в 8% или более чем 4% в S-гене ВГВ. Распространение генотипов в мире неравномерно. Генотипы А и D встречаются повсеместно, В и С чаще выявляются в Юго-Восточной Азии и на Дальнем Востоке, генотип Е определяется преимущественно в Африке, генотип F найден среди коренного населения Южной Америки и на Аляске, генотип G спорадически встречается в различных частях света, а генотип H выделяется в Северной Америке. Генотипы Е и G характеризуются низкой вариабельностью последовательностей нуклеотидов в геноме по сравнению с другими генотипами ВГВ [3].

В последнее время появляется все больше данных, указывающих на то, что генотип ВГВ влияет на скорость сероконверсии HBeAg, тяжесть течения болезни, частоту хронизации, вероятность развития гепатокарциномы [4, 5].

Установлено, что пациенты, инфицированные вирусами генотипов С и D, хуже отвечают на лечение пегилированным интерфероном по сравнению с лицами, инфицированными генотипами А и В. Генотип вируса оказывает значительное влияние на частоту мутаций резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы, появление которых главным образом ассоциируется с генотипом А [6].

Целью данного исследования явилось определение генотипов/субтипов изолятов ВГВ, циркулирующих среди населения на территории Республики Беларусь, для создания предпосылок проведения мо-

лекулярно-эпидемиологических исследований и совершенствования тактики лечения и профилактики.

Материал и методы

Проведено исследование 113 образцов сыворотки/плазмы крови, полученных у пациентов с ВГВ-инфекцией, проживающих в различных регионах Республики Беларусь. Из них:

— Минск и Минская область: 74 образца, полученные у 49 мужчин 7—70 лет (средний возраст — $34,6 \pm 13,6$ года) и 25 женщин 7—61 года (средний возраст — $36,9 \pm 12,9$ года);

— Витебск и Витебская область: 4 образца, полученные у 2 мужчин (средний возраст — $36,5 \pm 20,5$ года) и 2 женщин (средний возраст — $30,0 \pm 1,0$ года);

— Могилев и Могилевская область: 21 образец, полученный у 14 мужчин (средний возраст — $41,6 \pm 9,8$ года) и 7 женщин (средний возраст — $34,1 \pm 10,9$ года);

— Гомель и Гомельская область: 5 образцов, полученные у 4 мужчин (средний возраст — $33,7 \pm 12,9$ года) и 1 — у женщины 24 лет;

— Брест и Брестская область: 9 образцов, полученные у 7 мужчин (средний возраст — $46,8 \pm 10,24$ года) и 2 женщин (средний возраст — $45,0 \pm 2,0$ года) с ХГВ.

Серологические маркеры ВГВ (HBsAg, HBeAg, антиHBe и антиHBs) определяли методом иммуноферментного анализа на тест-системах производства ЗАО «Вектор Бест» (Россия) согласно инструкциям, прилагаемым к наборам.

Выделение ДНК ВГВ, гель-электрофорез, очистку фрагментов ДНК, секвенирование, филогенетический анализ, статистический анализ осуществляли по методикам, описанным ранее [7].

Количественное определение ДНК ВГВ выполняли с помощью тест-системы «АмплиСенс HBV-Монитор-FRT» производства Центрального НИИ эпидемиологии (Россия) согласно инструкции, прилагаемой к набору.

Для генотипирования ВГВ по участку гена Р использовали следующую пару праймеров:

P4fw 5'-CCTACAATACCGCAGAGTCTAGACT-3' (п.230—254)

pR2 rw 5'-AAAGCCCAAAGACCCACAAT-3' (п.1017—997).

Праймеры были синтезированы в ОДО «Праймтех» (Республика Беларусь).

Аmplификацию проводили в смеси, состоящей из $MgCl_2$ — 2,0 мкл (25 ммоль), смеси трифосфатов — 0,2 мкл (10 ммоль), праймеров по 0,25 мкл (100 ммоль), 10хПЦР буфера — 2,5 мкл, Taq-полимеразы — 0,2 мкл, в следующем режиме: $95^\circ C$ — 3 мин; $95^\circ C$ — 1 мин, $54^\circ C$ — 1 мин, $72^\circ C$ — 2 мин (35 циклов); $72^\circ C$ — 2 мин.

Результаты и обсуждение

Для определения генотипов и субтипов ВГВ, циркулирующих на территории Республики Беларусь, отобрали образцы сыворотки/плазмы крови у 113 пациентов с острой и хронической формами инфекции.

50 Проблемы эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней

У 5 (4,4±1,9%) человек отмечен ОГВ, у 108 (95,6±1,9%) — ХГВ. У всех обследованных пациентов выявлен HBsAg и вирусная нагрузка от 1,0·10² до 1,0·10⁹ копий ДНК/мл.

Результаты филогенетического анализа, основанного на сравнении нуклеотидных последовательностей фрагментов ДНК секвенированных изолятов ВГВ по гену полимеразы, показали достоверное доминирование генотипа D — 93 (82,4±3,6%). Генотип А выявлен в 17 (15,0±3,4%) образцах, генотип С — в 3 (2,6±1,5%) (табл. 1).

Проведенный сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей с использованием референс-субтипов, полученных из GenBank, показал, что все изоляты генотипа А относились к субтипу А2, а генотипа С — к субтипу С2 ВГВ. Среди образцов генотипа D выявлены все известные 4 субтипа: D1, D2, D3 и D4. На субтип D2 приходилось 50 (53,7±5,2%) случаев, обусловленных генотипом D вируса. В 27 (29,0±4,7%) случаях выявлен субтип D3 ВГВ. Субтипы D1 и D4 определялись в 14 (15,1±3,7%) и 2 (2,2±1,6%) образцах соответственно (табл. 2, рис. 1).

На рис. 1 представлен филогенетический анализ участка гена Р ВГВ, изолированного из образцов сыворотки/плазмы крови у пациентов с ВГВ-инфекцией, проживающих в Республике Беларусь. Нуклеотидные последовательности изолятов, принадлежащих к субтипам D1, D2, D3 и А2, оказались достаточно однородными (средняя р-дистанция нуклеотидных последовательностей составила 0,015, 0,018, 0,015, 0,012 соответственно). Полученные данные указывают на низкую гетерогенность внутри каждой группы. Генетическая вариабельность между образцами субтипов С2 составляла 2,3—3,6%, средняя р-дистанция — 0,029. При сравнении нуклеотидных последовательностей генотипа D2 ВГВ образцов № 150-Мп и № 287-Мп, а также 6-kl-Мп и 135-Мп определили, что средние нуклеотидные р-дистанции последовательности были равны нулю, что свидетельствует о едином происхождении вируса у пациентов в этих группах.

Изоляты № 150 и № 287 были выделены у пациентки, имеющей гепатит В с 2004 г., и врача-стоматолога, заболевшего в 2011 г. Оба пациента проживают в одном населенном пункте Минской области. Секвенирование и последующий филогенетический анализ генотипа А2 ВГВ проб № 174-Мг, № 104-Мг и № GD-2 также определили у пациентов один вариант вируса. Образцы № 174-Мг и № 104-Мг были изолированы из крови 2 человек, проживающих в Могилеве, № GD-2 — у пациента, проживающего в Минске. Пациенты с образцами № GD-2 и № 104-Мг имели хроническое заболевание почек и, возможно, проходили лечение в одном лечебном учреждении.

Из Минска и Минской области проанализировали 74 образца сыворотки/плазмы крови. В результате проведенного секвенирования ДНК из этих проб установлено, что 8 (10,7±3,6%) изолятов относились к субтипу D1, 39 (52,0±5,8%) — к субтипу D2, 14 (18,7±4,5%) — к субтипу D3, 2 (2,7±1,9%) — к субтипу D4, 11 (14,7±4,1%) — к субтипу А2 и 1 (1,3±1,3%) — к субтипу С2 ВГВ (рис. 2).

В 9 образцах сыворотки/плазмы крови, полученных от пациентов с ХГВ, проживающих в Бресте и Брестской области, в 8 (88,9±10,5%) случаях определен генотип D, из них субтипы D1 и D3 выявлены в 2 образцах и D3 — в 4 образцах. Генотип А1 установлен в 1 (11,1±10,5%) пробе (рис. 3, а).

При исследовании 5 образцов, полученных у пациентов из Гомеля и Гомельской области, установлена принадлежность ВГВ к генотипу D, из них к субтипу D2 отнесено 3 образца и по одному — к субтипам D1 и D3 (см. рис. 3, б).

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей специфического фрагмента гена Р, полученного из 4 образцов сыворотки/плазмы крови пациентов с ВГВ-инфекцией, проживающих в Витебске и Витебской области, показал, что на данной территории также присутствует генотип D, равномерно представленный субтипами D1 и D3 вируса (рис. 4, а).

Таблица 1

Распределение генотипов ВГВ в Республике Беларусь

Генотип	Общее количество пациентов		Пациенты с ОГВ		Пациенты с ХГВ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
A	17	15,0±3,4	2	40±21,9	15	13,9±3,3
C	3	2,6±1,5	—	—	3	2,8±1,6
D	93*	82,4±3,6	3	60±21,9	90	83,3±3,6
Всего...	113	100	5	4,4±1,9	108	95,6±1,9

*P≤0,01.

Таблица 2

Распределение субтипов D ВГВ в Республике Беларусь

Генотип	Общее количество пациентов		Пациенты с ОГВ		Пациенты с ХГВ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
D1	14	15,1±3,7	—	—	14	15,6±3,8
D2	50	53,7±5,2	3	100	47	52,2±5,3
D3	27	29,0±4,7	—	—	27	30,0±4,8
D4	2	2,2±1,5	—	—	2	2,2±1,6
Всего...	93	100	3	3,2±1,8	90	96,8±1,8

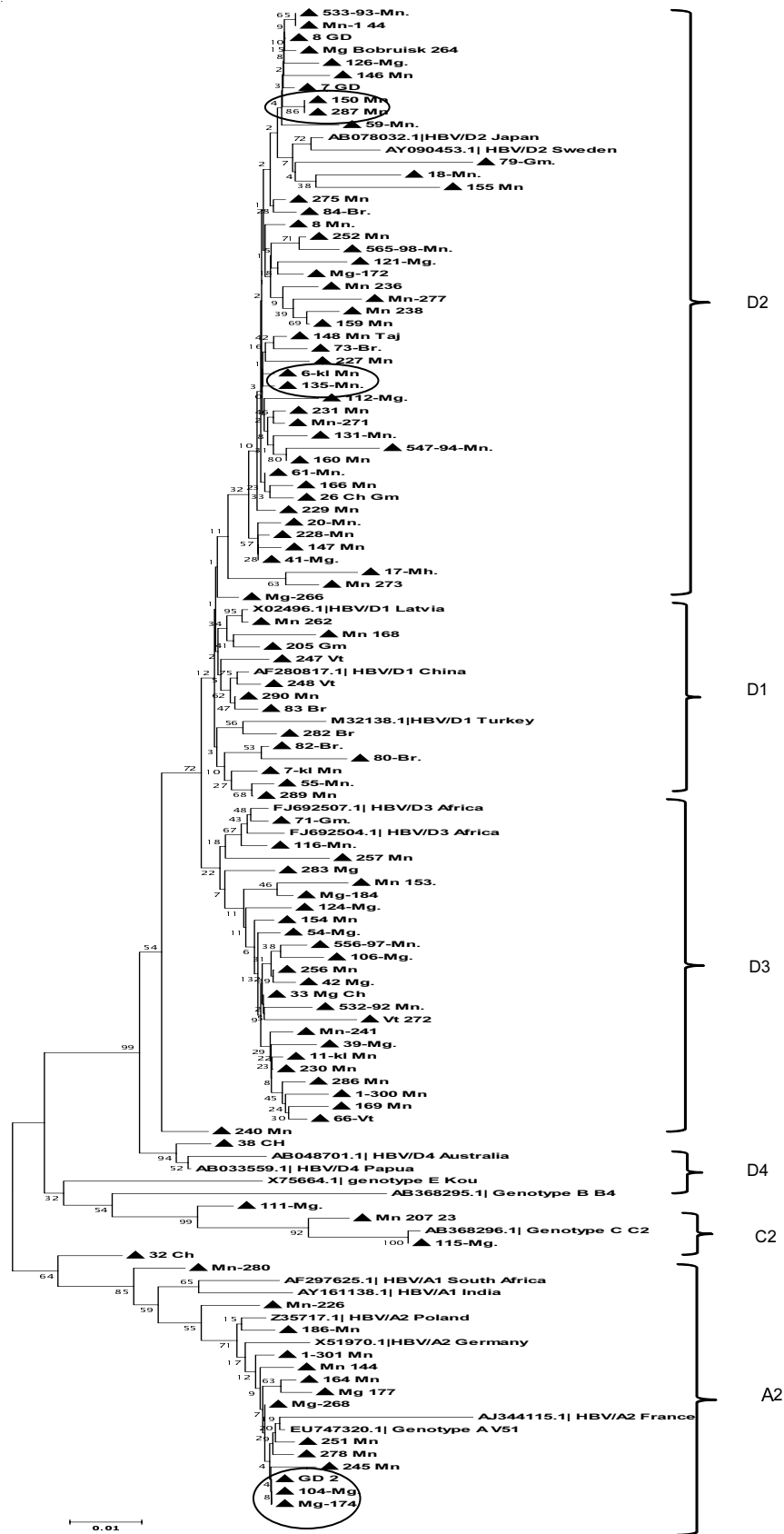


Рис. 1. Филогенетический анализ участка гена *pol* ВГВ, изолированного из образцов сыворотки/плазмы крови у пациентов с ВГВ-инфекцией, проживающих в Республике Беларусь (▲)

52 Проблемы эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней

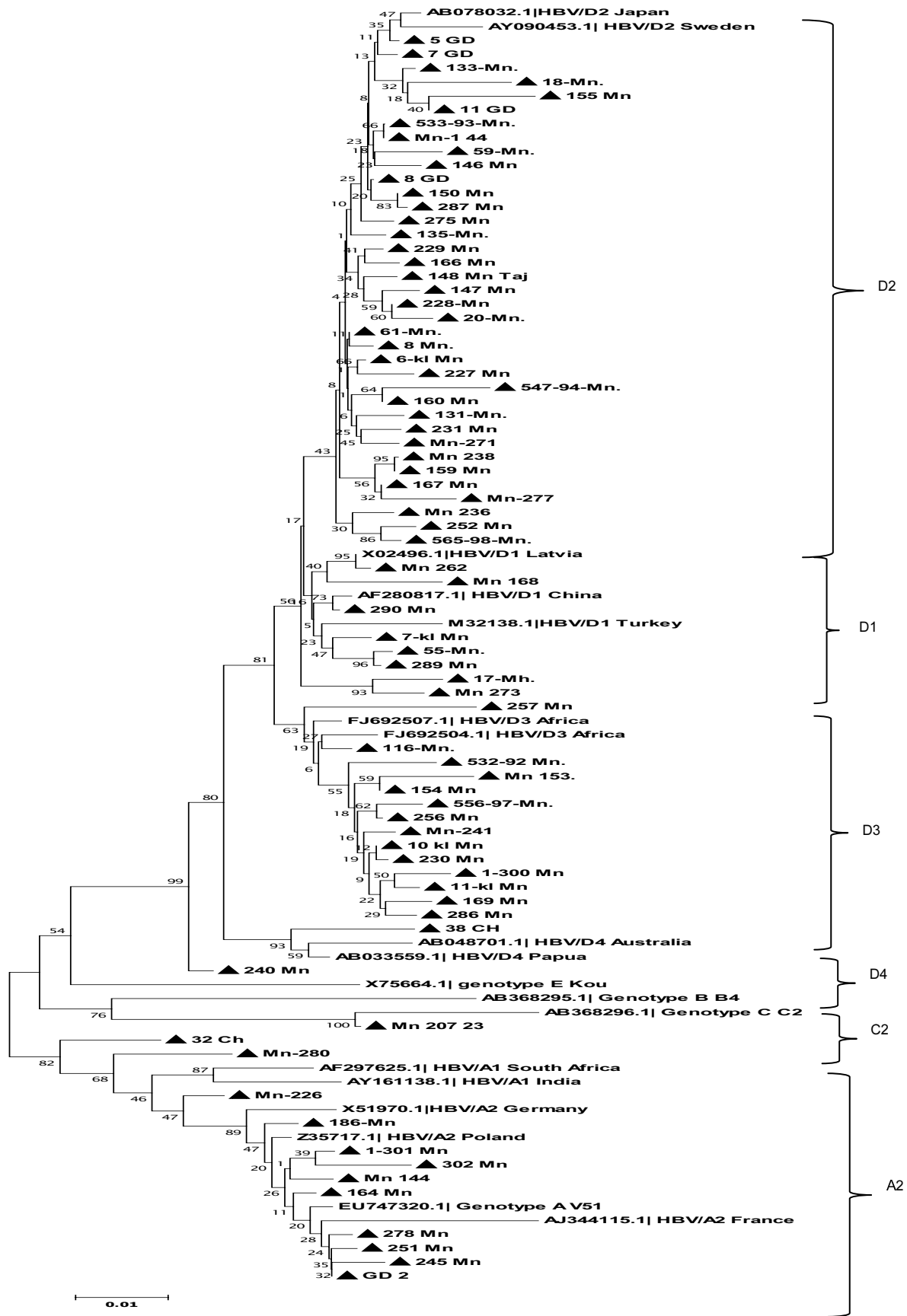
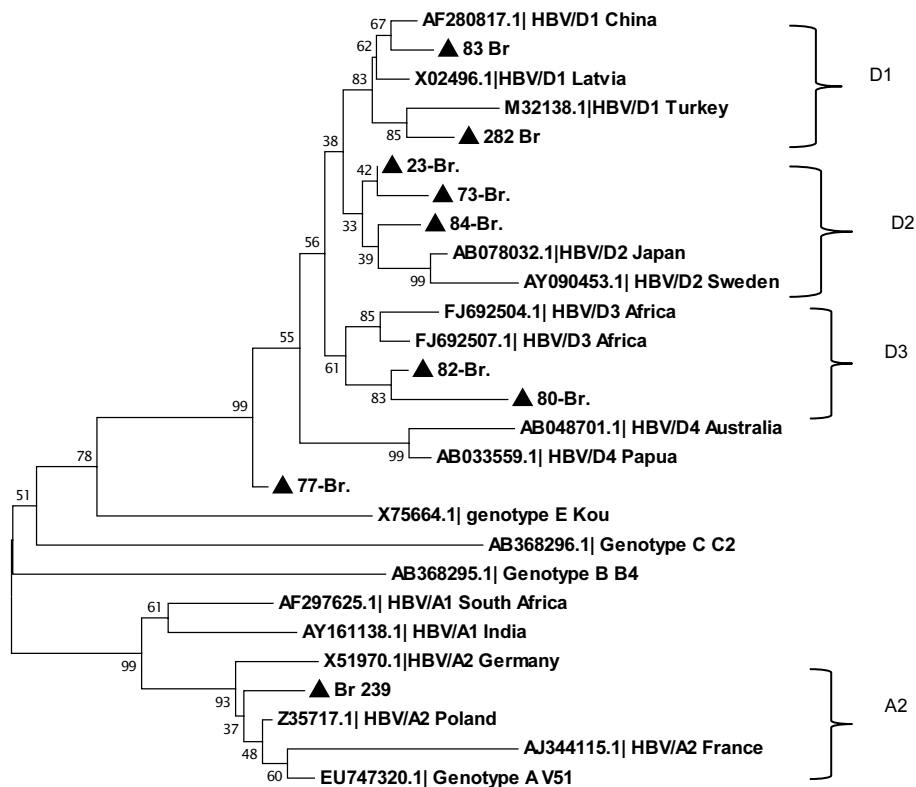
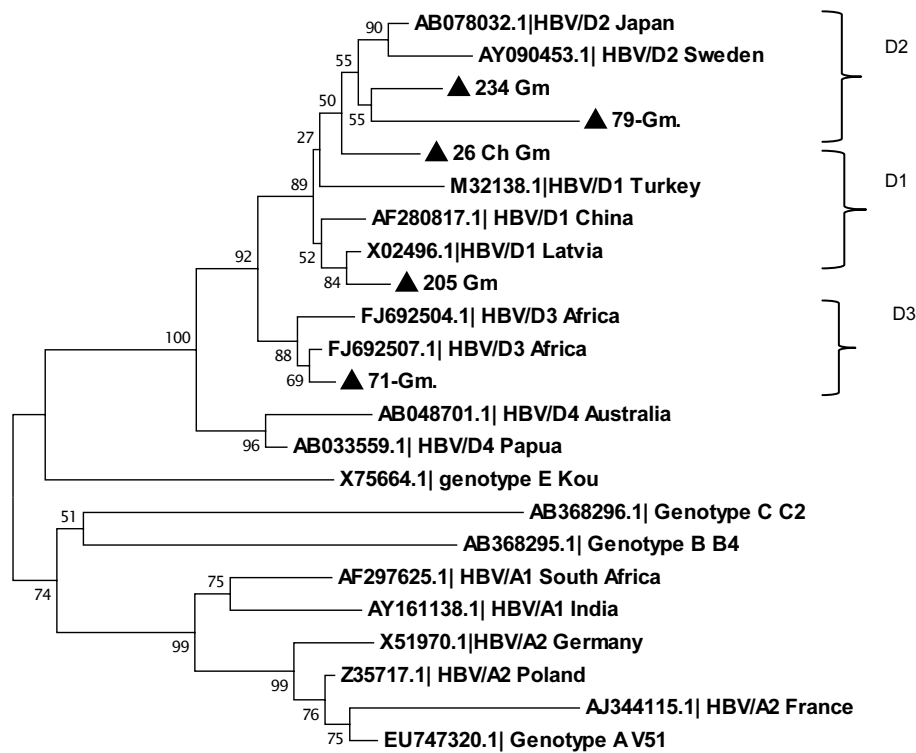


Рис. 2. Филогенетический анализ участка гена *pol* ВГВ, выделенного из образцов сыворотки/плазмы крови у пациентов с ВГВ-инфекцией, проживающих в Минске и Минской области (▲)

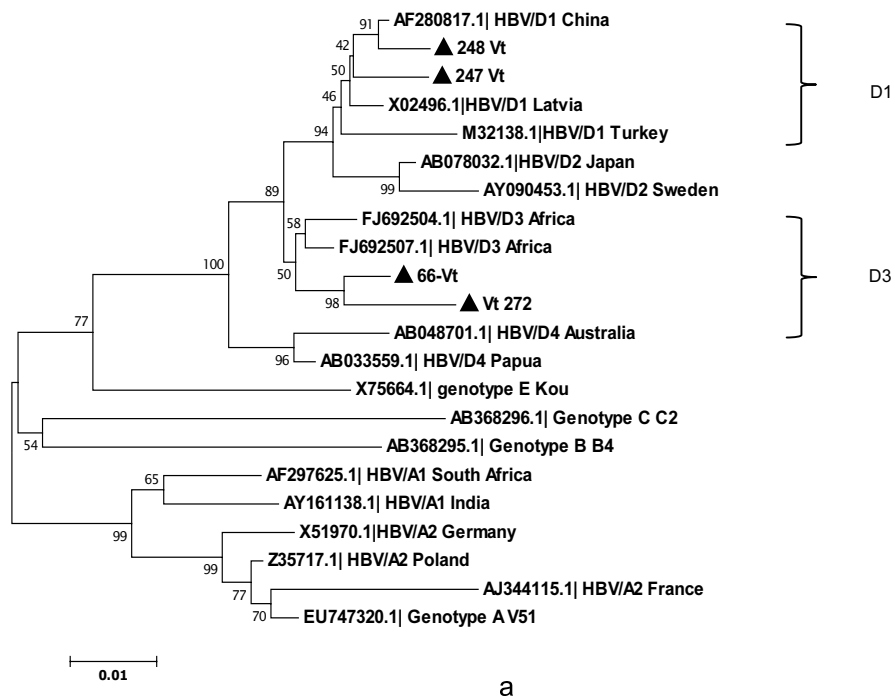


a

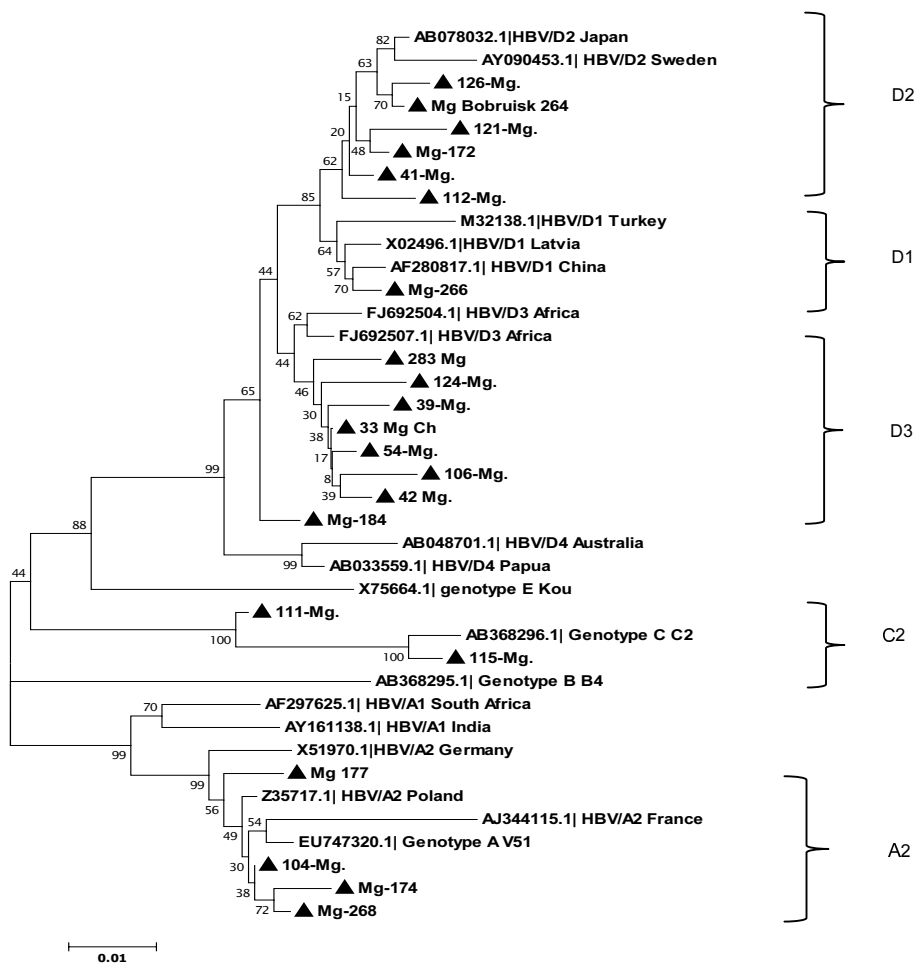


б

Рис. 3. Филогенетический анализ участка гена *pol* ВГВ, изолированного из образцов сыворотки/плазмы крови у пациентов с ВГВ-инфекцией: а — проживающих в Бресте и Брестской области, б — в Гомеле и Гомельской области (▲)



a



б

Рис. 4. Филогенетический анализ участка гена *pol* ВГВ, выделенного из образцов сыворотки/плазмы крови у пациентов с ВГВ-инфекцией: а — проживающих в Витебске, б — в Могилеве и Могилевской области (▲)

Исследование 21 образца сыворотки/плазмы крови, полученного у пациентов из Могилева и Могилевской области, также подтвердило доминирование генотипа D — 15 (71,4±9,9%) случаев. Несмотря на преобладание субтипа D2 в целом по республике, в данном регионе доминирующим был субтип D3, который выявили в 8 (53,3±12,9%) из 15 образцов. К субтипу D2 отнесено 6 изолятов и к субтипу D1 — 1 изолят ВГВ. В 4 (19,0±8,6%) случаях отмечено присутствие субтипа A2 и в 2 (9,5±6,4%) — субтипа C2 (см. рис. 4, б).

Генотипы вируса D и A доминируют во многих странах Европы. Например, в странах Балтии (Эстония, Латвия), России, Сербии и Венгрии частота выявления ВГВ генотипа D составила 71—82%, генотипа А — 18—28% [8, 9]. Исследования, проведенные в Эстонии, Латвии, Венгрии, Польше, Чехии и России, также показали доминирование субтипа D2. На его долю приходилось 50,8—83% изолятов, на долю субтипов D3 и D1 — 12,9% и 3,2% соответственно. В Европе субтип D3 ВГВ обнаруживали в 2 раза чаще, чем D2, при этом субтип D1 доминировал в Швеции, Франции и Германии [10—12]. Субтип D4 является наиболее генетически удаленным от других субтипов D и преимущественно встречается в Австралии и Папуа Новой Гвинеи, поэтому выделение этого варианта у 2 пациентов, проживающих в Минске и Минской области, свидетельствует о заносе вируса данного субтипа на территорию Беларуси. Впервые в данных исследованиях у 3 пациентов определен субтип C2, который был описан в странах Юго-Восточной Азии, включая Китай, Вьетнам, Японию и Индонезию [3].

Таким образом, отработана методика проведения молекулярно-эпидемиологического мониторинга за циркуляцией генотипов/субтипов ВГВ. Данный метод можно использовать не только для определения генотипа/субтипа ВГВ и для расшифровки случаев инфицирования вирусом из одного источника, но и в целом контролировать динамику эпидемического процесса, определять направления заноса вируса на территорию страны и таким образом корректировать лечебные и профилактические мероприятия, в том числе и вакцинопрофилактику ВГВ на территории Республики Беларусь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kao J. H., Chen D. S. // *Lancet Infect. Dis.*— 2002.— Vol. 2.— P. 395—403.
2. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 48.— P. 335—352.
3. Mamun-AI M., Salimur R., Mobin K., Fazal K. // *Hepatobil. Pancreat. Dis. Int.*— 2008.— Vol. 7, № 5.— P. 457—464.
4. Norio A., Hiromitsu K. // *J. Antimicrob. Chem.*— 2005.— Vol. 55.— P. 139—142.
5. Zhang Q., Guangwen C. // *Hepat. Mon.*— 2011.— Vol. 11, № 2.— P. 86—91.
6. Нурмухаметова Н. А., Блохина Н. П. // *Фарматека.*— 2008.— № 2.— С. 33—35.
7. Svicher V., Gori C., Trignetti M., Longo R., et al. // *Antivir. Ther.*— 2008.— Vol. 13 (Suppl. 3).— A172 (Abstr. № 155).
8. Гасич Е. Л., Еремин В. Ф., Пинчук М. Г., Сосинович С. В. // *Здравоохранение.*— 2010.— № 10.— С. 74—77.
9. Flodgren E., Bengtsson S., Knutsson M., Strebkova E. A., et al. // *J. Clin. Microbiol.*— 2000.— Vol. 38, № 9.— P. 3311—3316.
10. Dzierzanowska-Fangrat K., Woynarovsky M., Szczygielska I., et al. // *Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 18.— P. 655—658.
11. Kluculova L., Rehak V., da Silva Filho H. P., Zavoral M., et al. // *Gastroenterol. Hepatol.*— 2003.— Vol. 15.— P. 1183—1188.
12. Abe K., Hayakawa E., Sminov A. V., et al. // *J. Clin. Virol.*— 2004.— Vol. 30, № 1.— P. 57—61.
13. Tallo T., Tefanova V., Priimagi L., et al. // *J. Gen. Virol.*— 2008.— Vol. 89, № 8.— P. 1829—1839.

Поступила 06.07.12.

HEPATITIS B VIRUS GENOTYPES CIRCULATING IN THE REPUBLIC OF BELARUS

E. L. Gasich, V. F. Eryomin, N. D. Kolomiyets, S. V. Sosinovich, E. G. Fisenko, V. V. Pashkovich, V. L. Zuyeva, T. A. Rogacheva, M. G. Tulinova

Objective. Molecular and epidemiological investigation and determination of hepatitis B virus (HVB) genotypes/subtypes circulating on the territory of the Republic of Belarus was the purpose of the study.

Materials and methods. One hundred and thirteen serum/plasma samples taken in HVB infected persons were studied by sequencing and analyzing phylogenetically.

Results. The studies applying the HVB genotyping by the gene P site showed that the D genotype dominated among the HVB infected persons in the Republic of Belarus followed by the A and C genotypes. The HVB C2 and D4 subtypes were detected for the first time.

Key words: hepatitis B virus, polymerase chain reaction, genotype/subtype, sequencing, phylogenetical analysis.

Адрес для корреспонденции.

Гасич Елена Леонидовна.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 268-04-42.



Самое страшное — смотреть на детей, которые погибают от вируса или присоединившейся к нему бактериальной инфекции. При таком высоком уровне развития медицины кажется непостижимым, что мы не можем спасти эти маленькие жизни. Но пневмококк быстро эволюционирует и теряет чувствительность к антибиотикам. Из-за роста резистентности штаммов пневмококка лечить заболевание с каждым годом все сложнее. Значительно проще его предотвратить.

Заместитель директора Научного центра здоровья детей РАМН по научной работе,
директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения,
д.м.н., профессор Л. С. Намазова-Баранова

О. А. ГОРБИЧ

ПЕРСПЕКТИВЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Белорусский государственный медицинский университет

Представлены данные о проблеме пневмококковых инфекций, носительства пневмококка и антибиотикорезистентности, характеристика *Streptococcus pneumoniae*, выделены группы и факторы риска заболеваемости. Показан мировой опыт применения вакцинопрофилактики для предотвращения развития инвазивных пневмококковых инфекций (пневмония, менингит, бактериемия). Дана характеристика 7-, 10- и 13-валентных конъюгированных пневмококковых вакцин (PCV7, PCV10 и PCV13). Отражены позиции по профилактике пневмококковых пневмоний Европейского общества по детским инфекционным болезням и Американского общества по инфекционным болезням, ВОЗ и ЮНИСЕФ.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, пневмония, дети, пневмококковая вакцина, опыт вакцинопрофилактики, эпидемиология.

По данным ВОЗ, пневмония по-прежнему является важнейшей отдельно взятой причиной смертности детей во всем мире (более 2 млн детей младше 5 лет умирают от пневмонии ежегодно, то есть 1 ребенок каждые 20 с) [1—8].

Среди возбудителей внебольничной пневмонии самым частым во всех возрастных группах является *Streptococcus pneumoniae* (30—50% случаев заболевания) [7, 9—12]. Пневмококк считается обычным представителем микрофлоры слизистой оболочки верхних дыхательных путей человека. Фактором патогенности бактерии является капсульный полисахарид. Исходя из химического строения и антигенных свойств полисахаридной капсулы, выделяют 93 серотипа *S. pneumoniae*, именно серотип возбудителя определяет тяжесть заболевания. Спектр преобладающих типов капсулы варьирует в зависимости от возраста и географического региона, хотя наиболее общие серотипы идентифицированы во всем мире [13, 14].

Заболевания, вызываемые *S. pneumoniae* (пневмококк), представляют собой одну из серьезнейших проблем здравоохранения [4]. С клинической точки зрения выделяют инвазивные, наиболее угрожающие жизни (пневмония с бактериемией, менингит, сепсис), и неинвазивные формы пневмококковых инфекций

(риносинусит, острый средний отит) [15]. Клиническое и эпидемиологическое значение инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) на современном этапе можно представить, проанализировав следующие данные: ежегодно в мире регистрируется около 20 млн случаев пневмококковой пневмонии, из которых 1,05 млн — с летальным исходом [16]. Пневмококк обуславливает около 11% случаев смерти детей в мире [16—18]. В Великобритании 1 из 200 детей в первые 5 лет жизни госпитализируется по поводу пневмококковой пневмонии [19]. Согласно международным и российским данным, на внебольничную пневмококковую пневмонию приходится до 76% от всех этиологически расшифрованных случаев среди взрослых пациентов и до 94% — среди детей [4, 20]. В России заболеваемость детей пневмонией составляет 10—30 случаев на 1000, при этом на долю *S. pneumoniae* приходится 60—90%. По данным европейских и американских исследователей, у детей 0—2 лет показатели заболеваемости пневмококковой пневмонией приближаются к 100 на 100 000. У детей 0—5 лет, которые являются основной группой риска, на 1 случай менингита приходится 11 случаев пневмококковой бактериемии, 110 случаев пневмонии [4, 21]. В США ежегодно регистрируется 570 000 случаев пневмококковой пневмонии с летальностью 5—7%. У 25—30% пациентов с пневмонией, вызываемой *S. pneumoniae*, развивается бактериемия, а частым осложнением является эмпиема плевры, перикардит, бронхиальная обструкция с развитием ателектазов и формированием абсцесса легкого, что еще более затрудняет лечение и может потребовать хирургического вмешательства [22, 23]. Отдельные серотипы способны вызывать тяжелое течение заболевания с развитием деструктивных процессов в легочной ткани. По данным российских исследователей, серотипы 1, 6 и 9 вызывают деструктивные процессы в 20% случаев, а 3, 5 и 14 — в 60,6%. Серотип 14 обуславливает развитие некротизирующей пневмонии [16, 24]. Безусловно, эти данные подчеркивают, что проблема пневмококковых инфекций в действительности имеет медико-социальное значение глобального масштаба.

В то же время, оценивая уровень заболеваемости пневмонией, следует отметить, что не в каждом случае удается установить этиологический агент. Это обусловлено объективными причинами: невозможностью определения возбудителя при пневмонии без бактериемии (детское население); возможностями микробиологической диагностики (особенно в амбу-

латорных условиях); трудностями забора материала у детей; высокой прихотливостью к условиям культивирования и чувствительностью к условиям внешней среды; проведением антибактериальной терапии на догоспитальном этапе. Следствием вышеперечисленных причин является тот факт, что данные по распространенности пневмококковой пневмонии искажаются в сторону уменьшения [4, 14, 19, 21, 25].

Группы и факторы риска. В группу риска пневмококковых заболеваний входят дети, начиная со второго полугодия жизни, что обусловлено снижением уровня материнских антител, а также дети до 2 лет, которые не способны вырабатывать антитела на полисахаридные антигены, особенно на пневмококки серотипов 6 и 19. В дальнейшем до 3-летнего возраста уровень антител к *S. pneumoniae* остается низким, достигая уровня взрослых только в школьном возрасте. Это обуславливает высокую восприимчивость детей раннего возраста к пневмококковой инфекции. Следует также отметить, что повышенной восприимчивостью к пневмококковой инфекции обладают недоношенные дети, дети с иммунодефицитными состояниями, с нефротическим синдромом, сахарным диабетом, серповидно-клеточной анемией, перенесшие спленэктомию. В группу риска также входят пожилые люди (старше 65 лет), у которых происходит угасание противопневмококкового иммунитета, и лица с хроническими заболеваниями, сопровождающимися вторичными иммунодефицитными состояниями [7, 13, 14, 21, 25, 26]. По данным эпидемиологических исследований, факторами риска, предрасполагающими к развитию инвазивных пневмококковых инфекций у детей, относят недоношенность при рождении, пассивное курение, ранний перевод на смешанное и/или искусственное вскармливание, мужской пол [25, 27].

Резервуаром и источником пневмококковой инфекции является человек (больной с любой клинической формой или носитель). Уровень носительства в популяции в целом составляет 10—80%, у детей — 20—50%, однако при формировании организованных коллективов и скученности может достигать 80%. В начальной школе частота носительства снижается до 35%, в старших классах — до 25%. Так, при проведении многоцентрового исследования в 2001—2002 гг. в 11 городах европейской части России и 8 городах азиатской части страны носительство *S. pneumoniae* было выявлено в среднем у 49,3% детей из дошкольных учреждений и до 86,7% — из детских домов. По полученным в Швеции данным, частота выделения пневмококков у детей дошкольного возраста, школьников и взрослых составила 19%, 6% и 0,8% соответственно. Интересным представляется тот факт, что взрослые, проживающие с детьми, имеют более высокий уровень носительства (30%), чем проживающие без детей (5—7%). В исследованиях детских дошкольных учреждений в Канаде пневмококки были выделены у 15—80%, в Португалии — у 47%, в Нидерландах — у 58%, в Италии — у 31—33% детей [16, 26, 28, 29]. Эти данные подчеркивают невозможность прямой экстраполяции

результатов и указывают на необходимость проведения собственных исследований.

Носительство одного типа пневмококка может продлиться от 1 до нескольких месяцев, затем микроорганизм элиминируется, что, однако, не препятствует колонизации другим типом пневмококка. При колонизации новым штаммом *S. pneumoniae* у 15% детей заболевание развивается в течение 1 мес. Именно пневмококк признается основным возбудителем, вызывающим до 50% вторичных бактериальных пневмоний во время пандемии гриппа, а пневмококковая пневмония является важной причиной заболеваемости и смертности во время повсеместной заболеваемости гриппом [14, 30]. Значительную роль в развитии инфекции играют социальные факторы (скученность коллектива, тесный контакт между детьми в дошкольном учреждении, низкий достаток семьи и т. д.) [25, 31].

Международный опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. По мнению экспертов ВОЗ, именно пневмококковая инфекция является основной причиной смертности от управляемых с помощью вакцинопрофилактики инфекций. Особая значимость вакцинопрофилактики обусловлена широкой распространенностью пневмококковой инфекции в мировом масштабе и стремительным ростом антибиотикоустойчивости возбудителя, а значит — неэффективностью терапии. Таким образом, учитывая позицию ВОЗ «...вакцинация — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией. Повышение уровня антибиотикорезистентности особенно подчеркивает важность иммунопрофилактики», становится понятной приоритетность включения современных высокоэффективных и безопасных пневмококковых вакцин в национальные программы по всему миру [20]. Успех вакцинопрофилактики зависит от степени соответствия серотипового состава вакцины спектру циркулирующих пневмококков. В современных условиях для профилактики инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, в мире применяют вакцины двух типов: полисахаридную вакцину (в состав входят 23 серотипа) и 3 конъюгированные вакцины (7-, 10- и 13-валентная конъюгированная вакцина — PCV7, PCV10 и PCV13) [23]. Конъюгированные вакцины различаются количеством серотипов пневмококка, белком-конъюгатом и количеством полисахарида для каждого конъюгата. Во многих странах полисахаридная вакцина рекомендуется для вакцинации лиц старше 65 лет и от 2 до 64 лет — для лиц с повышенным риском развития пневмококковых инфекций. Основным недостатком полисахаридной вакцины является ее низкая эффективность среди детей первых 2 лет, поскольку Т-независимые полисахаридные антигены трудно распознаются незрелой детской иммунной системой. Для этой группы эффективными являются конъюгированные вакцины (полисахаридный антиген связан с носителем), создание которых можно отнести к одному из важнейших достижений медицинской науки. Благодаря технологии изготовления, конъюгированный антиген распознается иммунной системой ребенка

и стимулирует высокий Т-клеточный иммунный ответ с индукцией иммунологической памяти, в том числе у детей 6 нед жизни. Защитные титры антител могут достигаться даже у лиц с различными вариантами иммунодефицита. Вакцина обеспечивает защиту как от системной инфекции, так и от инфицирования слизистых оболочек, предотвращает образование колоний микроорганизмов, уменьшая таким образом возможности распространения возбудителя в популяции [4, 28, 32].

США. Впервые вакцинация новорожденных и детей раннего возраста была внедрена в США в 2000 г. (7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина «Prevenar» («Wyeth», США), в состав которой вошли 7 серотипов пневмококков (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F), конъюгированных с дифтерийным анатоксином CRM₁₉₇ [23, 32]. В том же году вакцина «Prevenar» была включена в Национальную программу иммунизации детей США. В настоящее время она разрешена к применению более чем в 90 странах мира и включена в национальные календари США, Канады, Мексики, 11 стран Европы (Австралия, Германия, Франция, Италия, Норвегия и др.) [4, 16, 33]. До введения иммунизации детей в США 7 серотипов, входящих в состав PCV7, являлись причиной более 80% инвазивных пневмококковых инфекций у детей до 5 лет. В Европе на долю 7 серотипов приходилось 71–86% пневмококковых заболеваний [33]. Результаты исследования Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) показали четкую тенденцию к снижению частоты инвазивных пневмококковых инфекций у детей до 2 лет после начала плановой вакцинации в 2000 г. Через год после включения «Prevenar» в национальную программу иммунизации заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией, обусловленной серотипами пневмококков, используемыми в вакцине, снизилась на 100% (95% ДИ [87,3–100]) у привитых детей младше 1 года. Через 3 года после внедрения PCV7 заболеваемость всеми видами инвазивной пневмококковой инфекции уменьшилась на 84,1% у детей младше 1 года; на 52% — у взрослых в возрасте 20–39 лет и на 27% — у лиц старше 60 лет. По данным исследователей из США и Финляндии, установлено, что у детей до 5 лет протективный эффект против инвазивных инфекций может достигать 90%, а уменьшение инцидентности пневмококковых инфекций среди неиммунизированных лиц, обусловленное снижением частоты носительства пневмококков, предотвращает 68% случаев ИПИ. Подобный феномен принято называть «непрямым» эффектом вакцинации [21, 26, 31]. На каждого вакцинированного ребенка, которому обеспечивается прямая защита, приходится по 2 неиммунизированных взрослых, получающих косвенную защиту [33]. За 2001–2003 гг. благодаря эффективности «Prevenar» у детей до 2 лет отмечено снижение числа пневмоний, подтвержденных рентгенологически независимо от этиологии, на 33% (95% ДИ [28–37]). Среди детей младше 2 лет наблюдалось снижение госпитализаций на 61% по поводу пневмококковой пневмонии в сравнении с периодом до начала вакцинации (95%

ДИ [55–67]) [34]. По мнению американских исследователей, уровень снижения общей пневмококковой заболеваемости был более значителен, чем процент провакцинированных детей. Так, за 2003–2004 гг. уровень заболеваемости, обусловленный вакцинными серотипами, снизился с 42–60 случаев до 18 случаев на 10 000 детей [14]. Анализ, проведенный в США в 2007 г., показал, что использование вакцинации против пневмококковой инфекции в объеме, эквивалентном объему вакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка, может предотвратить 262 000 смертей в год у детей от 3 до 29 мес в 72 развивающихся странах, что составляет 7% от смертей детей в данной возрастной группе, а также предотвратит 8,34 млн потерянных лет здоровой жизни ежегодно. Если бы вакцинировали всех детей, то ежегодное предотвращение составило до 407 000 случаев смерти детей. В широкомасштабном клиническом исследовании эффективности иммунизации конъюгированной вакциной (18 000 детей от 2 до 15 мес) отмечено, что специфическая эффективность вакцины для профилактики ИПИ составила 97% при 85%-ном охвате этих заболеваний у детей в США и несколько меньшим — в европейских странах (65–80%) [35].

Великобритания. С момента внедрения в национальный календарь иммунизации PCV7 (схема 2+1) с 2006 г. отмечается стойкое ежегодное снижение частоты ИПИ, вызванной серотипами пневмококка, входящими в состав вакцины [28].

Германия. Результаты, представленные в 2008 г. на Конгрессе Европейского общества по детским инфекционным болезням (ESPID), показали значительное снижение частоты ИПИ (на 50%), вызванной серотипами пневмококка, входящими в состав «Prevenar», через год после внедрения вакцины в национальный календарь иммунизации (схема 3+1, охват 80%) [28].

Голландия. Уровень заболеваемости ИПИ среди детей от 0 до 12 мес снизился на 70% уже через 1 год после включения PCV7 в национальный календарь прививок [28].

Дания. В 2008 г. заболеваемость ИПИ у детей до 2 лет была на 30% ниже по сравнению со средним уровнем за 2000–2006 гг. (до включения вакцины «Prevenar» в национальный календарь прививок) [28].

Испания. Внедрение иммунизации против пневмококковой инфекции в 2002 г. осуществлялось в 2 регионах страны (схема 3+1). Через 2 года после начала вакцинации PCV7 частота первичной заболеваемости ИПИ снизилась на 64,3% у детей до 1 года, на 39,7% — у детей до 2 лет и на 37,5% — у детей до 5 лет. Исследователи отметили также снижение на 58,2% распространенности пенициллинрезистентных штаммов пневмококка у детей до 5 лет [28].

Норвегия. В результате применения «Prevenar» (схема 2+1 с 95% охватом вакцинацией) отмечена 74% эффективность препарата против пневмококковых заболеваний у детей 1-го года жизни и в возрасте до 5 лет. Кроме того, частота инвазивных пневмококковых заболеваний у детей младше 2 лет снизилась в среднем с 47,1 до 13,7 на 100 000 человек,

а частота заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекции, обусловленной серотипами, не входящими в состав вакцины, осталась на прежнем уровне [28].

Франция. По данным мультицентрового когортного исследования, включавшего все педиатрические отделения 18 больниц Северной Франции, выявлено значительное снижение частоты ИПИ у детей до 2 лет с 2003 г. (пневмококковый менингит у детей до 1 года — на 36,5%, до 2 лет — на 35%, пневмококковая бактериемия у детей до 1 года — на 16%) [26].

Швейцария. Внедрение с начала 2006 г. 3-этапной схемы иммунизации от пневмококковой инфекции (в возрасте 2, 4 и 12 мес) для здоровых детей и в возрасте до 2 лет (по индивидуальным показаниям) позволило добиться снижения до 32% общего количества случаев инвазивных пневмококковых заболеваний и числа заболеваний, вызванных серотипами, входящими в состав вакцины, — до 58% через 1 год после начала прививочной кампании [26].

Проведенное на Фиджи рандомизированное двойное слепое исследование у 552 детей, привитых PCV7, показало, что через 1 год уровень иммунной защиты у лиц, получивших 3 и 2 дозы препарата, был на достоверно высоком уровне. Получены также данные о снижении риска госпитализации и смерти от гриппа при своевременно проведенной вакцинации PCV7 [20].

Влияние вакцинации на антибиотикорезистентность *S. pneumoniae*. Серьезной и быстро распространяющейся по всему миру проблемой пневмококковых инфекций, на которую необходимо обратить внимание, является рост устойчивости *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам (АБП) [4]. Главной причиной распространенности резистентности является массовое применение АБП, особенно при респираторных инфекциях у детей [25]. Эксперты в области пневмококковой инфекции отмечают, что с повышением антибактериальной резистентности пневмококка количество эффективных для применения АБП уменьшается, что, безусловно, ограничивает арсенал препаратов для терапии, увеличивает продолжительность госпитализации и расходы на лечение [20]. В настоящее время в ряде стран частота устойчивости пневмококков к пенициллину уже достигла 40—60%. Резистентностью к антибактериальной терапии в основном обладают определенные серотипы пневмококков: 6В, 9V, 14, 19F, 23F, 6А и 19А, причем все они входят в состав вакцины «Prevenar13». Возрастающая устойчивость *S. pneumoniae* к антибиотикам оправдывает необходимость использования вакцин для предупреждения возникновения заболеваний, обусловленных пневмококком. [14]. Эффективная антипневмококковая вакцинация может обеспечить снижение потребления АБП за счет снижения заболеваемости [25]. Важным аспектом иммунизации следует считать и снижение частоты антибактериальной резистентности пневмококков, выявленное в Канаде, Испании и других регионах. Так, результаты проведенного в США исследования показали, что введение плановой иммунизации среди детей до 2 лет при-

вело к снижению на 35% количества пневмококковых заболеваний, вызванных серотипами, резистентными к антибиотикам. Снижение заболеваемости, вызванной пневмококками, устойчивыми к антибиотикам, является достоверным как в группе прививаемых детей до 2 лет, так и среди других возрастных групп. Частота развития устойчивости к пенициллину после начала кампании по вакцинации детей снизилась с 14 до 4,6%, а к макролидам — с 8,8 до 5,8% [25, 28]. Результаты проспективного исследования в Испании у детей до 2 лет свидетельствуют о снижении пенициллинорезистентности пневмококков с 48% (допрививочный период) до 27% (период применения PCV7) [36]. Таким образом, многочисленные клинические исследования, проведенные в разных странах, доказали значительное влияние пневмококковой вакцины на заболеваемость, вызванную пневмококковой инфекцией.

Вышеприведенные данные демонстрируют возможность управления эпидемическим процессом при пневмококковых инфекциях средствами иммунопрофилактики, однако серотипы, вызывающие ИПИ, постоянно меняются с течением времени и от страны к стране. Это способствует подъему заболеваемости, обусловленной серотипами, не входящими в состав вакцины («эффект замещения»), и в свою очередь ставит перед научным миром новую задачу по расширению количества серотипов, входящих в состав вакцины. Американские исследователи показали, что колонизированные дыхательные пути детей являются резервуаром, в котором осуществляется эволюция возбудителя, приводящая к изменению его резистентности и инвазивных свойств. В течение 7 лет после внедрения PCV7 произошла практически полная замена штаммов, колонизирующих дыхательные пути у детей [31]. Схожие данные приводят и исследователи из Испании: увеличение ИПИ, вызванной серотипами, не входящими в состав вакцины, до 72% [36]. Возрастание роли «невакцинных» серотипов (в основном серотип 19А) следует рассматривать как признак эффективности вакцинации, однако существует риск, что заболеваемость за счет этих серотипов может возрасти в будущем [37, 38]. Решение данной проблемы — изменение состава вакцины в зависимости от меняющихся серотипов [16].

В марте 2009 г. в странах Европейского союза была зарегистрирована PCV10, в состав которой помимо основных 7 серотипов, включенных в PCV7, дополнительно вошли серотипы 1, 5 и 7F. В качестве белок-носителей в PCV10 используются 3 белка: протеин D, полученный из нетипируемой *Haemophilus influenzae*, столбнячный и дифтерийный анатоксины [32]. В декабре 2009 г. в Европе и Канаде зарегистрирована и лицензирована для применения у детей PCV13. Она была создана на основе PCV7 (белок-носитель CRM₁₉₇). Серотипы пневмококков, содержащиеся в вакцине (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 19V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F), ответственны за возникновение большинства ИПИ. В настоящее время PCV13 одобрена для применения у детей более чем в 100 странах мира [39]. Применение PCV13 в Европе позволит повысить долю охваченных серотипов с 73 до 100% [40].

В 2010 г. Администрация США по продуктам питания и лекарственным средствам разрешила использование PCV13 для профилактики ИПИ у детей от 6 нед до 71 мес. Оценке иммуногенности PCV13 посвящено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование (663 ребенка), в результате которого установлено, что антительные ответы на введение PCV7 и PCV13 по степени выраженности сопоставимы друг с другом и достигают защитного уровня антител, предотвращают развитие ИПИ. Схожим являлся и профиль безопасности, полученный в 13 клинических исследованиях с участием 4729 детей в возрасте до 2 лет [41].

Таким образом, несмотря на отсутствие собственных данных о циркулирующих серотипах, можно предположить, что, учитывая географическое положение и международные связи, серотипы, циркулирующие на территории Европы и России, будут присутствовать и на территории Республики Беларусь. Следует подчеркнуть, что ввиду развития эффективной популяционной защиты в отношении пневмококковой инфекции, а также снижения уровня носительства пневмококка и его резистентности к антибактериальным препаратам в регионах массового применения конъюгированных вакцин использование вакцинации позволит снизить заболеваемость и смертность от пневмонии среди детского населения. Данная позиция нашла отражение в Клинических рекомендациях Европейского общества по детским ин-

фекционным болезням и Американского общества по инфекционным болезням, а также в Глобальном плане действий по профилактике пневмонии, предложенном ВОЗ и ЮНИСЕФ, реализация которых будет способствовать снижению смертности детей от пневмонии в 2015 г. на 65% и уменьшению числа случаев заболевания тяжелой пневмонией у детей на 25% по сравнению с показателями 2000 г. [7].

Список использованной литературы смотрите на сайте журнала «Здравоохранение»

Поступила 04.10.12.

PERSPECTIVES OF VACCINAL PREVENTION OF CHILDISH PNEUMONIA NOWADAYS

O. A. Gorbich

The data on the problem of Streptococcus pneumonia-associated diseases, pneumococcal carriage, pathogen antibiotic resistance as well as risk factors and groups are discussed in the article. The world experience of vaccine prophylaxis of invasive pneumococcal diseases (pneumonia, meningitis, bacteremia) is presented, too. Pneumococcal conjugate vaccines PCV7, PCV10, and PCV13 are characterized. Author reviews the guidelines for prevention of pneumococcal pneumonia issued by the European Society of Pediatric Infectious Diseases, the Infectious Diseases Society of America, the World Health Organization, and the UNICEF.

Key words: *Streptococcus pneumoniae, pneumonia, children, pneumococcal vaccine, experience of vaccine prophylaxis, epidemiology.*

Адрес для корреспонденции:

Горбич Ольга Александровна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-05.

**Е. Н. АПАНЕЛЬ, В. А. ГОЛОВКО, В. В. ЕВСТИГНЕЕВ,
О. В. КИСТЕНЬ, С. В. ЛАВРЕНТЬЕВА,
А. С. МАСТЫКИН, Г. Ю. ВОЙЦЕХОВИЧ**

НЕЙРОНАУКИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ*

РНПЦ неврологии и нейрохирургии Минздрава Республики Беларусь, Брестский государственный технический университет, Белорусская медицинская академия последипломного образования

Приведен обзор по применению нового, находящегося в процессе становления, современного комплекса наук, объединенного общим названием «нейронауки». Рассматриваются достижения и перспективы нейронаук, применительно к решению практических задач в неврологии. Дается описание основных составляющих компонентов: формальный нейрон, искусственная нейронная сеть, искусственный иммунный детектор, нейроинтеллектуальное решение. Дается краткое описание теории хаоса и нейросетевых алгоритмов в анализе хаотизированных процессов и состояний. Представлен краткий перечень публикаций по успешному применению нейросетевых алгоритмов для диагностики в неврологии и других клинических дисциплинах.

Ключевые слова: *нейронауки, формальный нейрон, искусственная нейронная сеть, искусственный иммунный де-*

тектор, нейроинтеллектуальное решение, транзитная ишемическая атака, теория хаоса.

Нейронауки — это собирательное понятие, охватывающее широкий спектр наук, в центре которых научные направления, изучающие структурно-функциональные особенности мозга и нервной системы в целом. Главную роль в формировании и становлении этого кластера наук, бесспорно, сыграли результаты многолетних и многочисленных исследований в нейрофизиологии и нейропатологии. В Судаче, Кацивели (Крым, Украина) регулярно проводятся семинары «Нейронауки для медицины и психологии». Мультидисциплинарные разработки моделей мозга на основе его структурно-функциональных образований находят прямое применение в медицинских исследованиях и практической клинической работе. Описание этих моделей формализуется нейроматематическими методами [1]. Сюда же примыкают синергетика и концепция интегративного врачевания [2, 3].

Нейроинтеллектуальные методы широко используются в медицине. Ежегодно появляется более 500 академических публикаций по применению искусственных нейронных сетей в качестве эффективного средства для автоматической диагностики заболевания, позволяющего врачу принять адекватное решение [4]. Автоматическая система поддержки приня-

*Печатается в порядке обсуждения.

тия решений в медицине может повысить качество диагностики и избавить специалистов от рутинной работы.

Современные нейронауки представлены двумя кластерами. **Собственно нейробиологические нейронауки** в неврологии, психиатрии и других клинических дисциплинах. В этом направлении успешно развивается молекулярная генетика мозга. Поиск нейрогенов, контролирующих и регулирующих развитие и метаболизм мозга, — основной предмет исследований. Предприняты успешные попытки объяснить этиологию болезней Альцгеймера, Дауна, паркинсонизма с позиций нейрогенетики. В детской неврологии по алгоритму на базе нечеткой формальной логики успешно применяется дифференциальная диагностика миоклоний [4].

Следует упомянуть о роли нейронаук в изучении иммунной системы. Теоретически и экспериментально подтверждено существенное сходство между структурно-функциональными особенностями нервной и иммунной систем (их основная функция — распознавание образов), что позволяет говорить об объединенной нейроиммунной системе организма. Особенностью иммунной системы является запоминание специфических образов среди массы других, например, некоторых определенных патогенных бактерий с последующим их уничтожением.

Класс искусственных нейроинтеллектуальных методик (моделей) на базе моделирования нейрофизиологических и нейрорепродуктивных процессов и состояний. Раздел представлен разработками нейросетевых моделей на базе искусственных нейронных сетей, иммунных систем, эволюционного программирования, которые теоретически тесно связаны с концепциями теории хаоса (фракталы, аттракторы, самоорганизующиеся системы).

Обыденным и повседневным является применение методов нейровизуализации: компьютерная и магнитно-резонансная томография. Еще более высокотехнологичный метод — позитронная эмиссионная томография. Эти технические устройства объединяет способность с помощью нейроинтеллектуальных программ распознавать структурные образы, в том числе осуществлять дифференцированную диагностику (диагноз — это образ).

В настоящее время усилия ученых в основном сосредоточены на освоении моделей систем распознавания образов и применении их в практической работе.

Теория нейронных сетей и теория хаоса

Нейронные сети не объединяют неупорядоченные события и хаотичные вещи в единое целое, а находят связи между ними. Так, симптомы различных болезней могут быть настолько близкими, родственными друг к другу в формате какой-либо нозологии, что образуют устойчивый синдром, и наоборот, настолько удаленными друг от друга, что их соседство и совместное присутствие в диагностическом смысле фактически ни о чем не говорит, понимается, в традиционном логико-клиническом понимании. В подобной

ситуации интуиция и клинический опыт врача заставляют его глубже вникать в суть и еще раз проанализировать данные. Изначально хаотичный клубок симптомов постепенно логически упорядочивается, обнаруживаются четко обозначенные связи, что подталкивает к принятию диагностического решения. В таком случае может быть чрезвычайно полезно участие распознавательной нейросетевой модели, основное предназначение которой — выявлять и графически визуализировать скрытые, неявные и неочевидные взаимосвязи между симптомами в различных диагностических и дифференциально-диагностических ситуациях. Способность интеллектуальных систем решать трудно формулируемые задачи, где не прослеживается эффективный математический алгоритм, позволяет применять их в различных областях.

Нейросетевая модель обладает способностью обобщать и прогнозировать результаты обучения, что дает основание считать ее нейроинтеллектуальной. Обобщение осуществляется путем интеграции частных данных, в результате чего происходит определение закономерностей процесса. На основании уже приобретенных знаний такая модель четко ориентируется в ситуации, находит закономерности и предлагает обоснованное клинико-логическое решение.

К теории хаоса и нейронных сетей тесно примыкает нечеткая формальная логика Л. Заде. О применении «нечетких» методов в практической детской неврологии для дифференциальной диагностики миоклоний уже упоминалось [5]. Следует заметить, что в учебных медицинских учреждениях стран Запада и Америки изучение теории хаоса и нейронных сетей входит в обязательную программу обучения.

Синтез теории хаоса и нейронных сетей в области прикладной нейроматематики

В основе нейроматематического представления и соответствующего формального описания лежит известное на современном уровне представление о структурно-функциональном строении головного мозга, состоящего из множества сплетений нейронов (рис. 1).

Функционально-структурной единицей искусственной нейронной сети (ИНС) является формальный нейрон.

Формальный нейрон — это процессорный элемент, получающий входные данные и преобразующий их

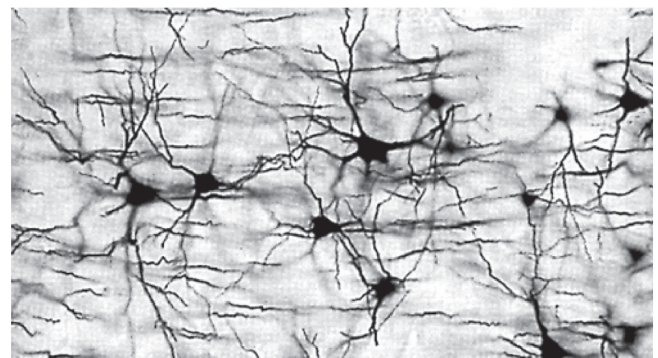


Рис. 1. Сеть нейронов головного мозга — прототип искусственных нейронных сетей с соответствующим нейроматематическим описанием

в соответствии с заданной функцией и параметрами. Структурно-функциональная блок-схема формального нейрона в нейроматематическом представлении приведена на рис. 2.

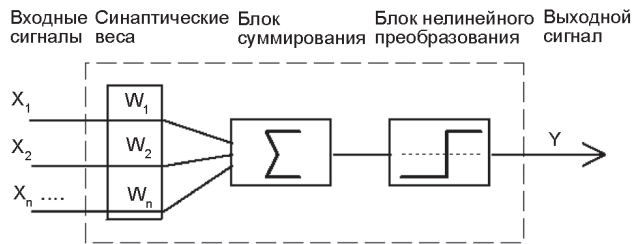


Рис. 2. Блок-схема формального нейрона

Формальные нейроны различаются по функциональной принадлежности.

Входной нейрон — формальный нейрон входного слоя, выполняющий в конкретной нейронной сети функцию входа, то есть воспринимающий сигналы (образы) только от внешней для данной системы среды (никаких преобразований не производит). В медицинских исследованиях это, как правило, признаки-предикторы, на основе которых и будет осуществлено нейросетевое классификационное или диагностическое решение.

Промежуточный нейрон — составной элемент промежуточного слоя правил (их может быть несколько), где формируются рабочие гипотезы по распознаванию образов (диагнозов).

Выходной нейрон — преобразованный нейрон выходного слоя, несущий передачу информации о проведенном решении распознавания образа (диагноза) на выход для дальнейшей работы. Количество выходных нейронов (диагнозов) меньше числа входных (признаков-предикторов).

Нейронная сеть — вычислительная или логическая схема, построенная из нейронных процессорных элементов, содержащих правила решений, и работающая по соответствующему нейросетевому алгоритму, который учитывает такое свойство биологического нейрона, как пластичность, способность изменять свои параметры в процессе обучения и приобретения новых знаний.

Существует большое количество нейронных сетей различного предназначения. В настоящее время разработано множество типов ИНС и ансамблей их параллельного и последовательного соединения для решения различных задач по распознаванию образов, в том числе и для медицинской диагностики. Один из вариантов — ИНС, используемая в исследовании по дифференциальной диагностике подтипов транзиторных ишемических атак (ТИА) (рис. 3).

Этот ансамбль ИНС составлен из рециркуляционной нейронной сети, где осуществляется предварительная обработка исходных диагностических данных (жалобы, симптомы, другие признаки) с последующим сжатием информации, и многослойного персептрона. Исходная диагностическая информация (38 признаков-предикторов) конвертируется и ужимается в меньшем количестве диагностических компонент [11]. Процесс распознавания дифференцируемых диагнозов осуще-

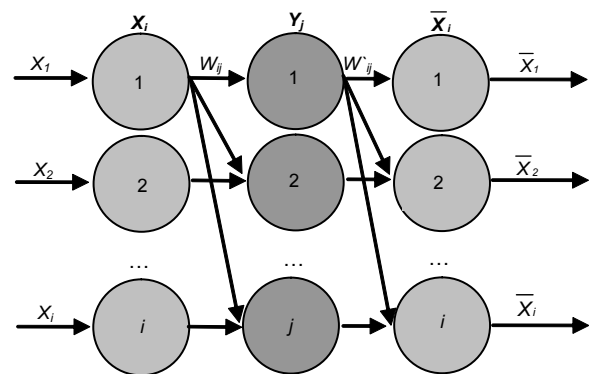


Рис. 3. Общий математизированный вид нейронной сети, состоящей из отдельных формальных нейронов

ствяет многослойный персептрон. Дифференцируются 3 подтипа ТИА и состояние «прочие» [4].

Обучение нейронной сети

В процессе обучения на вход нейронной сети подаются случаи (клинические наблюдения) с соответствующими признаками и симптомами в рамках рассматриваемых (дифференцируемых) диагнозов. Она способна улавливать структурные нюансы исходных независимых переменных (признаки-предикторы рассматриваемых диагнозов) и делать соответствующие обобщения с последующим предложением диагностических решений. Существуют различные парадигмы обучения. Процесс самообучения нейронной сети динамичен, она как бы оживает, становясь «сама себе учителем». В качестве таковой может выступать сеть Кохонена, которая состоит из 1 входного и 1 выходного слоев нейронов. Количество нейронов в выходном слое непосредственно определяет число кластеров (диагнозов, дифференцируемых диагнозов), которые следует распознать.

Каждый из выходных нейронов получает на вход весь входной вектор (рассматриваемые признаки-предикторы размещены «все в одном»). Между выходными нейронами начинается соперничество за право быть задействованным в процесс самообучения, обучиться и получить «привилегированное право» обозначить собой соответствующий диагноз. Выигрывает тот выходной нейрон с приписанным к нему диагнозом, чей весовой вектор окажется ближе всего к составу входного вектора, то есть к набору принятых для рассмотрения признаков-предикторов. Проще говоря, в процессе самообучения выигрывает тот выходной нейрон-диагноз, который оказывается наиболее представительным. Таким образом, конкретному клиническому случаю соответствует клинический диагноз из числа принятых на рассмотрение. Обученная нейронная сеть последующий клинический случай сама относит к одному из выведенных ею диагнозов-кластеров, руководствуясь выработанным и усвоенным критерием «близости».

Таким образом, в результате обучения большое количество разрозненных клинических случаев с различными диагнозами, исходно представленные в хао-

тичном виде, могут быть сгруппированы и классифицированы в меньшем количестве кластеров, внутри которых они упорядочены по близкому клинико-диагностическому содержанию. Тем самым они помогают врачу-исследователю ориентироваться в исходном разнообразии рассматриваемых клинических случаев и принимать диагностическое решение. Такие нейронные сети-классификаторы могут использоваться как отдельная нейросетевая модель, так и входить в ансамбли различных распознавательных нейросетевых агрегатов в зависимости от целей их назначения.

Прогнозная диагностика в теориях хаоса и нейронных сетей

Способность биологических иммунных систем запоминать только отдельные «интересные» или строго специфические патогенные (вредоносные) живые объекты и уничтожать их нашла широкое применение в технических защитных информационных алгоритмах и устройствах (Интернет, медицина, сельское хозяйство).

Общая схема нейросетевого иммунного детектора, изначально разработанного для выявления вредоносных файлов при хакерских атаках в Интернете, может применяться и для дифференциальной диагностики подтипов ТИА. Этот нейроиммунный детектор состоит из 3 слоев нейронных элементов и арбитра (рис. 4).

Решение диагностической задачи о возможности возникновения и развития той или иной болезни имеет четко обозначенный прогностический характер. Следует уточнить само понятие «прогноз» применительно к кардиоангионеврологическим исследованиям [6]. В данном случае речь идет о прогнозной диагностике, задачей которой является своевременное обнаружение в организме предпатологических отклонений от нормы [6—14]. Ориентируемся на вероятностный прогноз как на частный случай решения прогнозно-диагностической задачи по предотвращению эпизодов ТИА с нулевым или бесконечным временем предсказания. Важно, чтобы при имеющихся у пациента исходных входных данных, событие под названием «эпизод ТИА» вообще никогда не наступило.

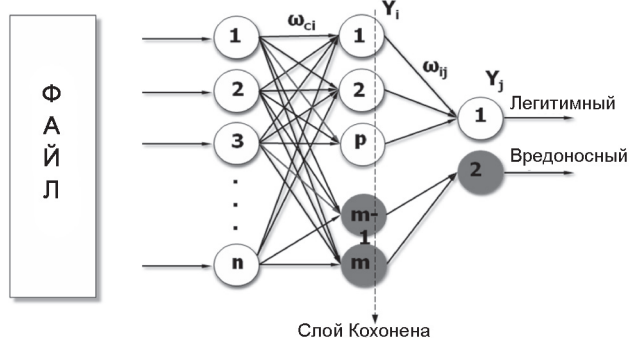


Рис. 4. Блок-схема нейросетевого иммунного детектора для выявления вредоносных файлов при хакерских атаках в Интернете; используется и для дифференциальной диагностики подтипов ТИА

ло. Прогноз в этом случае трактуется как управляющая упреждающая коррекция.

В проводимом исследовании прогнозный диагноз — это активное действие: первая часть (этап) комплекса управляющей упреждающей коррекции, распознающий и определяющий наиболее вероятный вектор, направление развития патокинеза, возникновения и дальнейшего прогрессирования этиопатогенетического процесса, на основании которого будут назначены индивидуализированные этиотропные лечебно-профилактические мероприятия. Ход событий под контролем врача, который активно вмешивается, чтобы не допустить перехода доклинического (донезологического) состояния в начало клинического патологического процесса, независимо от времени его возможной реализации.

Говоря об упреждающем управлении применительно к многоплановой (многовекторной) кардиоангионеврологической практике, следует особо подчеркнуть системное единство целенаправленности диагноза, прогноза и последующих лечебно-профилактических мероприятий. Управление возможно там, где есть цель, то есть там, где будет функционировать целенаправленное регулирование [15, 16]. Таким целенаправленным системным регулированием в защите мозга и всей нервной системы от нарушений кровоснабжения является коррекция по лечебно-профилактической схеме: мозг, сердце, система кровообращения [6—17].

Следует отметить, что до настоящего времени прогнозные ориентиры распознавания возможных эпизодов ТИА практически не обозначены, прогнозировать возникновение рецидивов позволяет интуиция и клинический опыт врача. Существует мнение, что современное состояние оказания медицинской помощи таким пациентам вообще дезорганизовано [18].

Примеры успешного применения ИНС в практической медицине

Распознавание прегипертонии и своевременное принятие лечебно-профилактических мер — важное условие предотвращения острых нарушений мозгового кровообращения. К категории «прегипертоников» относится около 20% населения трудоспособного возраста (от 18 до 30 лет). Хотя официально признанным является термин «маскированная (скрытая) артериальная гипертония», термин «прегипертония» представляется более удачным, так как он ориентирует на проведение превентивных мероприятий в общем русле борьбы с доклиническими кардиоангионеврологическими состояниями [16].

В. Г. Вилков и соавт. исследовали возможности ряда нейросетевых прогнозно-диагностических моделей для определения наиболее эффективных [19]. Ученые уверены, что с использованием нейросетевых технологий можно создать модель, позволяющую диагностировать артериальную гипертензию на самых ранних стадиях у лиц без явной констатации повышения артериального давления традиционным измерением с чувствительностью и специфичностью более 80%.

В проводимых исследованиях по дифференциальной прогнозной диагностике подтипов ТИА апробиро-

вали распознавательную эффективность близких по своим свойствам нейросетевых классификаторов [7, 10—14]. В последних работах предпочтение отдается нейросетевым моделям, обеспечивающим эффективное сжатие исходных диагностических данных и их очистку с освобождением от информационного «зашумливания» межпризнаковыми корреляционными связями по методу главных компонент (рециркуляционная нейронная сеть, многослойный персептрон) и искусственным иммунным детектором [12—14].

О. Ю. Реброва и соавт. применили нейросетевой алгоритм для диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта [20].

К. Kaczmarczyk и соавт. протестировали эффективность 3 методов классификации особенностей походки у постинсультных больных: обычное качественное повествовательное описание (85% правильных классификационных ответов), описание с количественными минимаксными угловыми оценками (50% правильных классификационных ответов) [21]. Эффективным оказался классификационный метод на основе ИНС (100% точность классификации по движениям в коленном суставе, 86% — по фронтальному движению в тазобедренном суставе). Авторы уверены в том, что классификационные решения с применением ИНС могут быть существенным дополнением для индивидуализированной «таргетной» реабилитации постинсультных больных.

С. В. Лаврентьева и соавт. применили нейросетевую технологию для выявления эпилептиформной активности сегментацией сигналов электроэнцефалограмм [22]. Хаотичные аномальные очаги в записях электроэнцефалограммы расцениваются как маркеры возможного эпилептиформного приступа, зарождающегося в соответствующем участке мозга. Такой подход к прогнозной диагностике дает возможность выявлять аномальные участки для предотвращения приступов эпилепсии.

В. Т. Пустовойтенко и соавт. применили нейросетевое моделирование в травматологии и ортопедии для классификации антропометрических и ортопедических признаков ампутационной культы голени с учетом индекса массы тела [23].

О. Г. Жариков и соавт. разработали нейросетевую модель для прогнозирования вероятности развития инфицированного панкреонекроза на основании данных, полученных при поступлении больного в стационар и в первые 48 ч госпитализации: точность результатов составила 90%, специфичность — 96% [24]. Кроме того, нейронная сеть позволила выделить 12 наиболее информативных показателей для прогнозирования в ранние сроки заболевания развития инфекционных осложнений острого панкреатита.

Нейросетевой подход к клинической лабораторной диагностике использовали В. Г. Щетинин и А. А. Соломаха [25].

D. Wang и соавт. применили нейросетевую классификатор для прогнозирования вирусологического ответа при лечении ВИЧ-инфицированных больных [26]. Наилучшие результаты были получены с использованием ИНС по методу опорных векторов. Комбинация методики с другими нейросетевыми алгорит-

мами, по мнению авторов, увеличивает точность прогнозического решения.

Группа испанских исследователей (F. Mateo, R. Gadea, A. Medina и соавт.) в гигиеническом исследовании применили ИНС для определения концентрации охратоксина А в пищевых продуктах, содержащих виноградные компоненты [27]. Охратоксин А идентифицируется как специфический сильнодействующий нефротоксин. Предлагаемую авторами нейросетевую методику применяют для идентификации и классификации по уровням содержания охратоксина А с целью предотвращения использования пищевых продуктов, содержащих опасные концентрации этого токсичного ингредиента.

Есть и другие многочисленные сообщения об успешном применении нейросетевых решений в различных областях медицины.

Следует признать, что понятие «нейронауки» еще далеко от широкого признания и внедрения в повседневную медицинскую лексику. Более благосклонны к термину «нейроинтеллектуальные медицинские системы» (НМС), что представляет собой конкретизацию обширного понятия. Тем не менее отношение к инновациям все еще остается сдержанным, даже настороженным, причиной чему является консервативное мышление, стремление к четким простым и очевидным решениям. К сожалению, не всегда объяснения этиопатогенетических состояний укладываются в сложившиеся представления о рассматриваемом патологическом процессе. Ориентироваться позволяет разработанная междисциплинарная теория сложности, принципы которой находят применение и в кардиоангионеврологических исследованиях [10].

В печатных средствах массовой информации и Интернете можно встретить массу неудачных формулировок заключительного клинического диагноза. Скорее всего, сказывается несовершенство имеющейся формально-логической основы диагноза. На важность разработки основы клинической диагностики обращали внимание еще в 90-х годах прошлого века Е. И. Чазов и соавт.: «Вот уже несколько поколений наших врачей не изучают курса формальной логики, и сегодня клиницисты имеют смутное представление о логической правильности диагностических рассуждений, о логических операциях с понятиями. Между тем самые «простые» законы и правила формальной логики нарушаются чаще, чем это принято считать. Об этом говорит немалое число логических ошибок в диагностике» [29].

Клинический диагноз, независимо от его предметной целенаправленности (предварительный, нозологический, окончательный и пр.), является основой точного и успешного проведения лечебных и лечебно-профилактических мероприятий. А. П. Иерусалимский совместно с ведущими неврологами высказывал неудовлетворенность, что проблеме клинической классификации нозологических форм уделяется недостаточное внимание [30]. Не удовлетворяет требованиям и МКБ-10 — перечень статистических категорий для анализа и изучения заболеваемости, а не клинических диагностических терминов. Того же мнения придерживаются и отечественные неврологи (Э. С. Гиткина

и соавт.) [31]. Сдержанное отношение к высокотехнологичным разработкам на базе нейроинтеллектуального моделирования структурно-функциональных особенностей работы мозга человека противостоит желанию конструктивно изменить существующее неудовлетворительное положение в конкретизации формулировок клинического диагноза.

В 80-е годы прошлого столетия пытались формализовать диагностику в невропатологии с помощью экспертных систем (И. П. Антонов, Э. В. Барабанова, А. С. Мاستыкин, А. Е. Семак и др.), на распознавательные способности которых возлагали большие надежды. Широкого распространения они не получили, оставаясь на стадии разработок, но дали возможность осознать необходимость внедрения в практическую работу формально-логических (сегодня это нейроматематические, нейроинтеллектуальные) алгоритмов. Экспертные системы тех лет, разработанные преимущественно на базе байесовских решений, привлекали простотой и доступностью, оставаясь, тем не менее, на «доинтеллектуальном» уровне. Затем постепенно начали привлекать к себе внимание разработчики на базе моделей искусственного интеллекта. В настоящее время эта тенденция усиливается и получает международное признание.

Последние годы характеризуются научной идеологией нейронаук. Изначально она формировалась стихийно: в областях науки, где преимущественно на базе результатов нейрофизиологических и нейропатологических разработок были найдены аналогии автоматических устройств с известными принципами работы мозга и всей нервной системы в целом. Доказательством тому являются современные разработки в робототехнике и успешное применение нейросетевых распознавательных (диагностических) медицинских алгоритмов. Полноценное понимание, признание и внедрение в практическую работу нейроинтеллектуальных решений на базе нейросетевого моделирования в соответствии с обобщенными принципами нейронаук еще ждут своего часа.

Таким образом, проводимые исследования по доклинической (донозологической) прогнозной диагностике, дифференцированной по подтипам, осуществляется на стыке 3 нейронаук (нейропревентология, нейро-реабилитология, нейроматематика) и позиционируется как нейроинтеллектуальная ангионейропревентология, ориентированная на недопущение развития кардиоцереброваскулярной патологии у здорового человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев А. Д. *Нейроматематика: Учеб. пособие для вузов.*— М., 2002.
2. Сомов Е. В., Исаков А. В. *Синергетика и медицина: Сб. «Актуальные проблемы современной медицины»* / Под ред. С. Л. Кабака, А. С. Леонтьюка.— Минск, 2010.— С. 138—139.
3. Трошин В. Д. // *Мед. альманах.*— 2009.— № 2.— С. 25—33.
4. Lisboa P. J., Taktak A. // *Neural Networks.*— 2006.— Vol. 19.— P. 408—415.
5. Горелова Н. А., Хрусталева Е. В. // [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://inftech.webservis.ru/it/conference/sctm/2000/session12/gorelova.htm>.
6. Дривотинов Б. В., Апанель Е. Н., Мастыкин А. С. // *Мед. журн.*— 2006.— № 3.— С. 116—119.
7. Апанель Е. Н. // *Мед. журн.*— 2008.— № 2.— С. 117—120.
8. Апанель Е. Н. // *Воен. медицина.*— 2009.— № 2.— С. 117—124.
9. Апанель Е. Н., Головки В. А., Евстигнеев В. В., Мастыкин А. С. // *ARS MEDICA.*— 2011.— № 6.— С. 107—116.
10. Апанель Е. Н. // *Весті НАН Беларусі: Сер. мед. навук.*— 2011.— № 1.— С. 81—90.
11. Новоселова Н. А., Апанель Е. Н., Дривотинов Б. В., Мастыкин А. С. // *Мед. журн.*— 2008.— № 3.— С. 106—111.
12. Евстигнеев В. В., Апанель Е. Н., Новоселова Н. А., Мастыкин А. С. // *ARS MEDICA.*— 2009.— № 3.— С. 60—72.
13. Мастыкин А. С., Евстигнеев В. В., Головки В. А. и др. // *Докл. НАН Беларусі.*— 2010.— Т. 54, № 5.— С. 81—90.
14. Golovko V., Apanel E., Mastykin A., Vaitsekhovich H. // *Международный конгресс по информатике «CSIST'2011».*— Минск, 2011.— P. 240—244.
15. Сидоренко Г. И. *Творчество и медицина: поиск неочевидных решений.*— Минск, 2002.
16. Сидоренко Г. И. // *Кардиология Беларусі.*— 2009.— № 2.— С. 69—75.
17. Верецагин Н. В. *Мозг: теоретические и клинические аспекты.*— М., 2003.— С. 521—533.
18. Goldstein L. B. // *Nat. Rev. Neurol.*— 2011.— Vol. 7, № 4.— P. 190—192.
19. Вилков В. Г., Оганов Р. Г., Шальнова С. А. // *Физиология человека.*— 2006.— № 6.— С. 33—37.
20. Реброва О. Ю., Максимова М. Ю., Пирадов М. А. // *Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт (Приложение).*— 2004.— Вып. 12.— С. 23—28.
21. Kaczmarczyk K., Wit A., Krawczyk M., Zaborski J. // *Gait Posture.*— 2009 (Published On-line in May).
22. Laurentsyeva S., Golovko V., Evstigneev V. // *PRIP.*— Minsk, 2009.— P. 327—331.
23. Пустовойтенко В. Т., Мастыкин А. С., Новоселова Н. А. // *Воен. медицина.*— 2007.— № 2.— С. 108—110.
24. Жариков О. Г., Литвин А. А., Ковалев В. А. // *Мед. новости.*— 2008.— № 10.— С. 15—18.
25. Щетинин В. Г., Соломаха А. А. // *Клинич. лаб. диагностика.*— 1998.— № 10.— С. 21—33.
26. Wang D., Larder B., Revell A., Montaner J. // *Artif. Intell. Med.*— 2009.— Vol. 47.— P. 63—74.
27. Mateo F., Gadea R., Medina A., et al. // *J. Appl. Microbiol.*— 2009 (Published On-line in March 26).
28. Janse M. // *Br. Heart. J.*— 1992.— Vol. 67.— P. 3—4.
29. Чазов Е. И., Царегородцев Г. И., Кротков Е. А. // *Вопр. философии.*— 1986.— № 9.— С. 65—85.
30. Иерусалимский А. П. // *Журн. невропатологии и психиатрии.*— 2008.— № 5.— С. 105—106.
31. Гиткина Э. С., Пономарева Е. Н., Евстигнеев В. В., Шалькевич В. Б. // *Мед. новости.*— 2000.— № 6.— С. 3—10.

Поступила 02.03.12.

NEUROSCIENCES: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES

E. N. Apanel, V. A. Golovko, V. V. Evstigneev, O. V. Kisten, S. V. Lavrentieva, A. S. Mastykin, G. Yu. Vaitsekhovich

A review of the data on application of a novel being under formation current complex of sciences joined under the common name "Neurosciences" is presented. The neurosciences achievements and perspectives related to neurological practical tasks solving are being considered. The basic components are described, i.e.: formal neuron, artificial neuron net, artificial immune detector, neurointellectual decision. The summary of the theory of chaos and of neuronet algorithms used for the choosed processes and states analysis is presented. A short list of publications summarizing experience of the neuronet algorithms successful application in diagnosis in neurology and other clinical disciplines is given.

Key words: neurosciences, formal neuron, artificial neuron net, artificial immune detector, neurointellectual decision, transitory ischemic attack, theory of chaos.

Адрес для корреспонденции:

Апанель Елена Николаевна
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии.
220114, г. Минск, ул. Ф. Скорины, 24; сл. тел. (8-017) 267-16-95.



В. А. ЗМАЧИНСКИЙ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Болезнь Виллебранда (БВ) является наиболее распространенным заболеванием системы гемостаза, которое в общей популяции встречается с частотой 1—2%, ее формы с выраженными клиническими проявлениями составляют 0,1%. Причиной БВ является дефект концентрации, функции и/или структуры фактора Виллебранда, что определяет разнообразие клинических и лабораторных проявлений заболевания.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, диагноз, лечение.

Болезнь Виллебранда (БВ) впервые описал в 1926 г. финский врач Эрик фон Виллебранд, сделавший сообщение о семье, проживающей на островах между Финляндией и Швецией, в которой из 66 человек 23 (16 из которых были женщинами) страдали выраженной кровоточивостью. Эрик фон Виллебранд назвал данное заболевание «псевдогемофилией», однако отметил, что болезнь существенным образом отличается от уже хорошо известной в то время гемофилии с аутосомальной моделью наследования и поражением в равной степени как мужчин, так и женщин. Заболевание в большей степени проявляется в детском возрасте и у женщин детородного возраста. Следует отметить, что основным контингентом пациентов с БВ, наблюдающихся у гематолога, являются женщины. Это обусловлено тем, что если около 12% от числа всех женщин в менструальный период страдают меноррагиями, то у женщин с БВ это число может увеличиться до 95% [1, 5].

Фактор Виллебранда (ФВ) синтезируется в эндотелии сосудов, где и хранится в секреторных гранулах (тельца Вейбеля—Палада), откуда высвобождается при стрессе или под воздействием лекарственного средства, такого как десмопрессин, которое является синтетическим аналогом вазопрессина. ФВ синтезируется также в мегакариocyтах костного мозга и в последующем хранится в альфа-гранулах тромбоцитов, из которых высвобождается при активации тромбоцитов.

ФВ является протеином, состоящим из субъединиц различных размеров, называемых мультимерами. Мультимеры могут достигать веса более 20 000 000 Д и длины более 20 мкм. Клеточный синтез фактора состоит в димеризации и гликозилировании в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи, мультимеризации в аппарате Гольджи и упаковке в гранулах хранения.

При высвобождении ФВ одновременно определяется повышение уровня фактора VIII (FVIII), однако до настоящего времени не совсем ясно, происходит ли ассоциация протеин—протеин в эндотелиальных клетках [2, 3]. В плазме крови ФВ циркулирует в комп-

лексе с FVIII и в стандартных условиях не взаимодействует с тромбоцитами и мембраной эндотелиальных клеток. ФВ функционирует главным образом как молекула, осуществляющая транспорт и стабилизацию в FVIII-кровотоке, а также как лиганд, опосредующий адгезию тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу, коллагену, после взаимодействия с которым ФВ изменяет конформацию, что позволяет ему взаимодействовать с тромбоцитарным гликопротеином Ib (GPIb). В условиях *in vitro* взаимодействие ФВ с GPIb может быть индуцировано добавлением антибиотика ристоцетина, что используется в диагностике БВ. Период полужизни ФВ в кровотоке составляет в среднем 12 ч (от 9 до 15 ч). Физиологическая деградация ФВ происходит под действием металлопротеазы ADAMTS13 (A Disintegrin-like And Metalloprotease domain [reprolysin type] with Thrombospondin type I motifs). Дефицит ADAMTS13 связан с развитием микроангиопатической тромбоцитопенической пурпурой. На уровень ФВ в крови влияют следующие факторы: возраст, раса, группа крови, адреналин, медиаторы воспаления, гормоны эндокринных желез (особенно ассоциированные с менструальным циклом и беременностью). Уровень ФВ повышается с возрастом, при воспалительном процессе, стрессе. В III триместре беременности уровень ФВ в 3—5 раз выше базального. Гипотиреоз снижает концентрацию ФВ в крови, период полужизни у лиц с 0 (I) группой крови примерно на 25% меньше, чем у людей с другими группами крови [4]. Африканцы и афроамериканцы имеют уровень ФВ в крови выше, чем представители кавказской популяции.

Ген ФВ расположен на коротком плече 12-й хромосомы и содержит 52 экзона. Структура ФВ крайне полиморфна, сообщается о более чем 150 вариантах экзона ФВ. Наследование БВ зависит от типа заболевания: 1-й и 2-й типы болезни наследуются по аутосомно-доминантному типу (за исключением типа 2N, где оно рецессивное), 3-й тип наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Классификация БВ основана на критериях, предложенных Международной ассоциацией по тромбозу и гемостазу в 1994 г. и пересмотренных в 2004 г. Согласно этим критериям выделяют 3 основных типа: частичный количественный дефицит ФВ (1-й тип, частота данной формы составляет 75—80% от всех случаев БВ); функциональный дефект ФВ (2-й тип, частота данной формы составляет 5—15%); тотальный дефицит ФВ (3-й тип, частота данной формы составляет менее 5%). В зависимости от особенностей фенотипа 2-й тип БВ разделен на 4 варианта: 2А — снижение ФВ-зависимой адгезии тромбоцитов с селективным дефицитом высокомолекулярных мультимеров ФВ; 2В — повышенная аффинность ФВ к GPIb тромбоцитов; 2М — снижение ФВ-зависимой адгезии тромбоцитов без селективного дефицита высокомолекулярных мультимеров ФВ; 2N — выраженное нарушение связи FVIII с ФВ.

Диагноз БВ базируется на оценке клинических проявлений, семейного анамнеза, данных лабораторного обследования. Наиболее значимым клиническим проявлением заболевания является меноррагия. Чувствительность меноррагии как предиктора БВ составляет 32—100%. Однако следует учитывать, что меноррагия не может быть специфическим маркером БВ, поскольку достаточно часто встречается и у здоровых женщин. Так, по данным одного из гематологических центров США, среди 102 женщин с БВ меноррагия зарегистрирована у 95% пациенток, однако в контрольной группе встречаемость данного клинического признака составила 61% [5]. По результатам ряда клинических исследований у женщин с меноррагией БВ определяется в 5—20% случаев [7—13]. Поэтому специфичность меноррагии как предиктора БВ составляет 5—20%. Для определения значительного объема менструальной кровопотери (более 80 мл) следует учитывать следующие факторы: размер сгустка более 1 дюйма (25,4 мм) в диаметре; низкий уровень сывороточного ферритина; необходимость смены прокладки или тампона чаще одного в час [6].

Из других характерных проявлений повышенной кровоточивости у пациентов с БВ следует назвать кровотечение из слизистой полости носа и рта, кровоточивость в местах незначительных повреждений кожных покровов, после оперативных вмешательств, экстракций зубов, возможно развитие гемартрозов и мышечных гематом. Для скрининга специфических жалоб и анамнеза различные центры разработали несколько вариантов опросников, которые помогают врачу выявить потенциальных больных с БВ. Британский опросник (UK Haemophilia Centre Doctors' Organization) определяет наличие следующих характерных признаков:

- родственники, страдающие БВ или гемофилией;
- кровоточивость более 15 мин после небольших ранений или спонтанно рецидивирующая кровоточивость после 7 сут со дня получения ранения;
- тяжелые, длительные или спонтанно рецидивирующие кровотечения после хирургических вмешательств, таких как тонзиллэктомия;
- подкожные гематомы после незначительных травм;
- спонтанные носовые кровотечения длительною более 10 мин или потребовавшие медицинской помощи;
- тяжелые, длительные или спонтанно рецидивирующие кровотечения после экстракции зуба;
- кровь в стуле, не объяснимая другими причинами (язва желудка, полип толстой кишки и др.);
- анемия, потребовавшая лечения или трансфузии крови;
- менструации со сгустками крови более 1 дюйма (25,4 мм) в диаметре, необходимость смены прокладки или тампона чаще одного в час;
- низкий уровень ферритина в сыворотке крови [14].

Лабораторная диагностика БВ включает определение ряда показателей плазменного и тромбоцитарного гемостаза. На начальном этапе обследования после оценки клинического статуса и семейного анамнеза при наличии подозрений на БВ рекомендуется определе-

ние следующих показателей: уровень тромбоцитов в периферической крови, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена, антиген ФВ (VWF:Ag), активность ФВ (VWF:RCo), уровень FVIII. Определение показателей ПВ, ТВ, уровней фибриногена и тромбоцитов проводят с целью дифференциальной диагностики с иной патологией вторичного гемостаза. Если после получения предварительных результатов исследований имеется отклонение в одном или более показателях, характерных для БВ, рекомендуется продолжать выполнение диагностического алгоритма с определением отношения VWF:RCo/VWF:Ag (отношение менее 0,7 характерно для БВ 2-го типа); исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной стандартными концентрациями ристоцетина (характерно снижение для БФ 2А, 2М и 3-го типов) и низкой концентрацией ристоцетина (повышенная агрегация с концентрацией менее 0,8 мг/мл характерна для БВ 2В типа); коллагеносвязывающий тест (VWF:CB) проводят при подозрении на 2-й тип БВ и недостаточном снижении VWF:RCo; анализ мультимеров ФВ — для дифференциальной диагностики тяжелых форм 1-го и 3-го типов, а также 2А (отсутствие больших и промежуточных мультимеров ФВ) и 2М типов (присутствуют все мультимеры). Для диагностики типа 2N определяют способность связывать FVIII (VWF:FVIIIb). Исследование агрегации тромбоцитов с АДФ, адреналином и коллагеном проводят для дифференциальной диагностики с тромбоцитопатиями. К дополнительным методам относят молекулярно-генетические исследования, определение антител к ФВ — для выявления характерных для БВ мутаций.

Терапия БВ включает 3 основных метода. Первый метод — применение лекарственных средств, повышающих уровень эндогенного ФВ. Второй — замещение ФВ путем использования препаратов крови, содержащих ФВ. Третий — применение лекарственных средств для местной терапии повреждений кожных покровов и слизистых оболочек.

Терапия повышения уровня ФВ. При БВ 1-го типа используется десмопрессин (DDAVP), синтетический дериват антидиуретического гормона вазопрессина, который применяется для лечения этого заболевания уже более 25 лет. Десмопрессин стимулирует высвобождение ФВ из эндотелиальных клеток путем воздействия на V₂-рецепторы вазопрессина. Препарат вводят внутривенно капельно в дозе 0,3 мкг/кг массы тела пациента в 50 мл физиологического раствора в течение 30 мин. По данным ряда авторов, десмопрессин может применяться как подкожно, так и интраназально [15, 16]. Эффективность подкожного введения идентична внутривенному. Препарат «Stimate» для интраназального введения при БВ содержит высокую концентрацию десмопрессина (1,5 мг/мл). Необходимо отметить, что имеются интраназальные формы десмопрессина, содержащие 0,1 мг/мл, которые применяют для лечения энуреза.

Для заместительной терапии при БВ используют препараты крови, содержащие FVIII/ФВ. Криопреципитат содержит около 80 МЕ FVIII в одной дозе и при-

меняется для остановки кровотечений в количестве 4—6 доз в сутки. Однако использование криопреципитата рекомендуется только при отсутствии концентратов FVIII/ФВ из-за отсутствия вирусной инактивации и частых посттрансфузионных реакций.

В настоящее время наиболее широко применяются следующие препараты концентратов FVIII/ФВ: Wilate, Immunate, Alphanate, Humate-P, имеющие официальные показания для лечения БВ. Для оценки качества препарата используется отношение VWF:RCo/FVIII, которое у препарата «Wilate» составляет 1:1 (то есть соответствует физиологическому), в то время как у препарата «Immunate» — 0,6:1, «Alphanate» — 0,4:1, «Humate-P» — 2,4:1. Следовательно, необходимо учитывать, что, применяя в лечебных дозах Immunate и Alphanate, существует вероятность превысить концентрацию FVIII в крови, что является фактором высокого тромбогенного риска. При применении препарата «Humate-P» у пациентов с тяжелой формой БВ при адекватном возмещении FVIII возможно получить избыточную дозу ФВ, что также является фактором высокого тромбогенного риска. С целью гемостатической терапии при больших оперативных вмешательствах и кровотечениях рекомендуемая начальная доза концентрата FVIII/ФВ составляет 40—60 МЕ/кг, поддерживающая — 20—40 МЕ/кг каждые 8—24 ч и зависит от клинической ситуации. При малых оперативных вмешательствах и кровотечениях рекомендуемая начальная доза концентрата FVIII/ФВ — 30—60 МЕ/кг, поддерживающая — 20—40 МЕ/кг каждые 12—48 ч (в зависимости от клинической ситуации). Следует обязательно контролировать концентрацию VWF:RCo и FVIII в крови с соблюдением гемостатически достаточного, но безопасного в плане тромбогенного риска уровня — не более 200 МЕ/дл.

ЛИТЕРАТУРА

- Hallberg L., Hogdahl A. M., Nilsson L., et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*— 1966.— Vol. 45, № 3.— P. 320—351.
- Montgomery R. R., Gill J. C. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*— 2000.— Vol. 22, № 3.— P. 269—275.
- Rosenberg J. B., Greengard J. S., Montgomery R. R. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2000.— Vol. 20, № 12.— P. 2689—2695.
- Gill J. C., Endres-Brooks J., Marks W. J., et al. // *Blood.*— 1987.— Vol. 69, № 6.— P. 1691—1695.
- Kirtava A., Drews C., Lally C., et al. // *Haemophilia.*— 2003.— Vol. 9, № 3.— P. 292—297.
- Warner P. E., Critchley H. O., Lumsden M. A., et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2004.— Vol. 190, № 5.— P. 1216—1223.
- Dilley A., Drews C., Miller C., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 2001.— Vol. 97, № 4.— P. 630—636.
- Edlund M., Blomback M., von Schoultz B., et al. // *Am. J. Hematol.*—1996.— Vol. 53, № 4.— P. 234—238.
- Goodman-Gruen D., Hollenbach K. // *J. Womens Health Gend. Based Med.*— 2001.— Vol. 10, № 7.— P. 677—680.
- James A. H., Lukes A. S., Brancazio L. R., et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2004.— Vol. 191, № 2.— P. 449—455.
- Kadir R. A., Economides D. L., Sabin C. A., et al. // *Lancet.*— 1998.— № 9101.— P. 485—489.
- Philipp C. S., Dilley A., Miller C. H., et al. // *J. Thromb. Haemost.*— 2003.— Vol. 3, № 1.— P. 477—484.
- Woo Y. L., White B., Corbally R., et al. // *Blood Coagul. Fibrinol.*— 2002.— Vol. 13, № 2.— P. 89—93.
- UK Haemophilia Centre Doctors' Organization // *Haemophilia.*— 2004.— Vol. 10, № 3.— P. 199—217.
- Lethagen S., Harris A. S., Sjorin E., et al. // *Thromb. Haemost.*— 1987.— Vol. 58, № 4.— P. 1033—1036.
- Mannucci P. M., Vicente V., Alberca I., et al. // *Thromb. Haemost.*— 1987.— Vol. 58, № 4.— P. 1037—1039.

Поступила 14.08.12.

WILLEBRANDT'S DISEASE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

V. A. Zmatchinsky

Willebrandt's disease (WD) is a most widely spread disease of the hemocoagulation system occurring in 1—2% of the population, the WD forms accompanied by evident clinical manifestations account for 1.1%. The WD development is caused by the Willebrandt's factor concentration, function and/or structure deficit thus making the disease clinical and laboratory manifestations various.

Key words: Willebrandt's disease, diagnosis, treatment.

Адрес для корреспонденции:

Змачинский Владимир Арнольдович.
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сп. тел. (8-017) 292-25-83.



ИГОРЬ НИКОЛАЕВИЧ ГРИШИН — ХИРУРГ И ХУДОЖНИК

Сколько творческих сил, труда и вдохновения необходимо, чтобы написать портрет человека, знает не понаслышке Игорь Николаевич Гришин, профессор кафедры хирургии Белорусской медицинской академии последипломного образования, лауреат Государственной премии Республики Беларусь. Среди его холстов (число картин, написанных акварелью и маслом, не уступает количеству опубликованных научных работ) не один десяток портретов.

— *Игорь Николаевич, не раз слышала восхищенные отзывы белорусских художников о ваших работах. Вопрос напрашивается сам собой: что для вас первично, медицина или изобразительное искусство? Как сочетались в руках известного хирурга скальпель и кисть художника?*

— Несмотря на то, что начал рисовать еще в школе, даже хотел стать архитектором, все же посвятил всего себя хирургии, а желание остаться наедине с холстом и кистью тонкой линией прошло через всю жизнь.

Гуляя однажды по родному городу, студент Минского медицинского института забрел на один из стихийных столичных вернисажей, где и купил несколько картин. Пейзажи профессиональных художников просто заорожили молодого человека, а в душе проснулось желание излить свои чувства, передать их на холсте. Первые работы появились на страницах студенческой газеты «Шприц», но по-настоящему стал заниматься живописью уже после окончания института.

К творчеству располагала атмосфера одного из живописных мест Могилевщины, куда по распределению попал И. Гришин. Как нельзя кстати пришлись наблюдения и мастер-класс глусского художника-пейзажиста Ивана Булгакова, родником вдохновения для которого стала размеренная в половодье река Птичь. На творческих лад настраивали и встречи с творческими людьми. Именно в Глуске Игорь Николаевич Гришин познакомился с поэтом Сергеем Граховским, художниками Вячеславом Захаринским, Евгением Соколовским, композитором Валерием Ивановым.

Работая над пейзажами в разных странах, где принимал участие в международных конгрессах по вопросам хирургии, И. Н. Гришин пришел к выводу, что никакой «берег турецкий» не дает столько творческих сил, сколько неповторимая белорусская природа. Окрестности Раубичей, озера Вяча и Нарочь — излюбленные места, где и сегодня творит Игорь Николаевич.

Свои картины мастер выставлял дважды, но полностью собрать коллекцию не смог даже в день 70-летнего юбилея, когда в Медицинской научной библиотеке представил работы на суд коллег (медиков и художников). Как пояснил сам мастер, не ради денег



и славы он взял в руки кисти, большинство картин написаны как посвящение, подарены друзьям и многочисленным коллегам, в том числе зарубежным. Разменяв восьмой десяток лет, Игорь Николаевич признается, что страстью всей его жизни была и остается хирургия.

И. Н. Гришин — хирург широчайшего диапазона. Судите сами: его разработки нашли применение в области неотложной хирургии брюшной и грудной полости, портальной гипертензии, пластической хирургии, хирургии печени и желчевыводящих протоков, сосудистой хирургии, колопроктологии, комбустиологии и трансплантологии. Его научные разработки изложены в более чем 500 научных работах, в том числе 25 монографиях. Основные творческие идеи воплощены в 16 докторских и 29 кандидатских диссертациях его учеников, среди которых хирурги, известные не только в нашей стране, но и далеко за ее пределами.

Все достижения И. Н. Гришина — результат долгой хирургической практики. После окончания Минского медицинского института в 1957 г. по распределению был направлен в Глусскую районную больницу, где возглавил хирургическое отделение. На 20 койках сумел развернуть активную хирургическую деятельность: выполнял операции на желудке, желчевыводящих путях и желчном пузыре, щитовидной железе, внедрил аппаратное общее обезболивание, потенцированный наркоз. Прообразом современного эндоскопического отделения явилось открытие эндоскопического кабинета в условиях районной больницы. Несмотря на молодой возраст (24 года), он быстро завоевал авторитет среди коллег и населения (в 1998 г. И. Н. Гришину присвоено звание Почетного гражданина г/п Глуск, которым он очень дорожит).

И. Н. Гришин одним из первых начал использовать кортикостероидные препараты при хирургической и урологической патологии. Будучи аспирантом кафедры общей хирургии Минского медицинского

института, в 1964 г. Игорь Николаевич защитил кандидатскую диссертацию «Применение АКТГ и кортизона в комплексном лечении разлитого перитонита». Эта работа легла в основу опубликованной в 1968 г. совместно с Т. Е. Гнилорыбовым монографии «Кортикостероиды при лечении госпитальных хирургических заболеваний».

В 1973 г. перешел на кафедру хирургии Белорусского института усовершенствования врачей, в 1975 г. успешно защитил докторскую диссертацию «Патогенез, диагностика и лечение закрытых травм сердца», получил звание профессора и возглавил кафедру клинической и экспериментальной хирургии, которой руководил на протяжении 25 лет.

В конце 1970-х годов им и под его непосредственным руководством разработана концепция транспозиции кровеносных сосудов в брюшной и грудной хирургии и впервые в мировой практике выполнена одномоментная тотальная тонкокишечная пластика пищевода с реваскуляризацией перемещенной кишки мезентерико-аортальным анастомозом, низведение ободочной кишки с перемещением устья нижней мезентериальной артерии в наружную подвздошную. Разработаны и внедрены методики лечения стриктур пищевода, кардиоспазма, ахалазии. Созданная им система лечения больных с перфорацией пищевода позволила снизить летальность пациентов в 10 раз.

Одним из первых в республике выполнил операции по удалению тромбов из нижней полой и подвздошных вен, из правого предсердия и легочных артерий, начал протезирование бифуркации аорты при аневризмах и закупорках. Результаты сложной и кропотливой работы, позволившей спасти жизни людей, отражены в монографии «Разрывы аневризм брюшной аорты и их лечение», написанной в соавторстве с И. А. Давидовским в 1987 г.

Усовершенствование хирургического инструментария позволило расширить диапазон радикальных операций на брюшной аорте, выполняют хирургическое вмешательство по поводу вазоренальной гипертензии и висцеральной ишемии. Хирурги республики активно используют предложенную профессором классификацию острой артериальной недостаточности при тромбозах, травмах и эмболиях артерий.

И. Н. Гришин является основоположником микрохирургии в Беларуси, его ученик профессор В. Н. Подгайский за развитие данного направления хирургии удостоен звания доктора медицинских наук, минуя этап защиты кандидатской диссертации.

Под его руководством активно изучали этиологию и патогенез варикозной болезни нижних конечностей и посттромбофлебитического синдрома. Разработана методика аутовенозного бесшовного формирования клапана магистральной бедренной вены, определенные принципы ранней диагностики послеоперационных рецидивов и их хирургического лечения малоинвазивным способом в условиях поликлиники.

За разработку новых методов диагностики и лечения сосудистых заболеваний И. Н. Гришину и возглавляемому им коллективу в 1992 г. присуждена Государственная премия Республики Беларусь.

Им предложены методы органосохраняющих операций на желудке в экстренной и плановой хирургии, восстановительные реконструктивные вмешательства при патологии желчевыводящих путей, методики оперативного лечения кист и выполнения радикальных операций при опухолях поджелудочной

железы. Впервые в Беларуси И. Н. Гришин выполнил первые дренирующие операции при портальной гипертензии. Усовершенствованы хирургические доступы при проведении струмэктомии, удалении феохромоцитом, опухолей поджелудочной железы.

Все эти направления нашли отражение в многочисленных монографиях и руководствах. «Закрытая травма сердца» (1979), «Клиническая ангиология и ангиохирургия» (1980), «Холецистэктомия» (1982), «Повреждения магистральных кровеносных сосудов» (1985), «Хирургия поджелудочной железы» (1993), «Повреждения желчевыводящих путей» (2002), «Высокие повреждения и стриктуры печеночных протоков» (2010). Последние две — первые в мировой практике фундаментальные работы, в которых сформулированы основные принципы выполнения реконструктивных вмешательств.

Понимая значимость и перспективы развития малоинвазивной хирургии, И. Н. Гришин и Н. Н. Чур в 2000 г. опубликовали монографию «Синдром диабе-

Почетное звание Заслуженный деятель науки БССР И. Н. Гришину присвоено в 1989 г. Он был избран первым президентом Белорусской академии медицинских наук (1996—2006). В 2002 г. удостоен звания Почетный академик Белорусской академии медицинских наук последипломного образования.

И. Н. Гришин избран иностранным академиком Национальной академии наук Украины (1999), Почетным академиком Академии медицинских наук Казахстана (2006), Польской академии наук.

Награжден орденом Белорусской православной церкви святителя Кирилла Туровского II степени (2008), медалями «Ветеран труда» (1989), «За трудовые заслуги» (2011), двумя Международными медалями им. А. Швейцера, нагрудным знаком им. Н. И. Пирогова за вклад в науку и гуманизм, медалью А. В. Вишневецкого Института хирургии Российской академии медицинских наук (2010).

В активе хирурга значки «Отличник здравоохранения СССР», «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», многочисленные грамоты и медали Минздрава СССР и Республики Беларусь, Совета Министров и Национального собрания Республики Беларусь.

тической стопы», где изложены основные направления диагностики и лечения этой патологии. Предложенные хирургами методики позволили снизить почти на 50% частоту высоких ампутаций.

Свыше 30 лет И. Н. Гришин был главным специалистом Министерства здравоохранения Республики Беларусь по сосудистой хирургии и колопроктологии. Возглавлял Республиканский центр сосудистой хирургии на базе Минской областной клинической больницы, а также Центр клинической экспериментальной хирургии. Под его непосредственным руководством в республике создана служба хирургии сосудов, колопроктологии со стомийной службой реабилитации (поддержал и продолжил работу его ученик — профессор А. В. Воробей), микрососудистой хирургии. Занимаясь вопросами колопроктологии и гнойной инфекции, И. Н. Гришин усовершенствовал методики резекции ободочной кишки, разработал хирургические доступы при патологии аноректальной зоны. Результаты научных изысканий в области желудочной хирургии оформлены в совместном труде «Функциональные и органические стенозы пилородуоденальных каналов» (2011).

И. Н. Гришин известен как прекрасный оратор не только в нашей стране, но и за рубежом. О достижениях отечественных хирургов неоднократно докладывал на многочисленных международных конгрессах, съездах, конференциях в Италии, США, Швеции, Польше, России, Армении, Литве и Латвии... За доклад в Падуанском университете удостоен Памятной медали, а на Международной конференции во Львове за совместный доклад с профессором А. В. Воробьем — первой премии. Будучи делегатом I съезда врачей и I съезда ученых Республики Беларусь, продемонстрировал на выставке созданный универсальный лазерный аппарат «МУЛ-1», который успешно прошел клинические испытания и вошел в реестр Госзаказа Минздрава Республики Беларусь. Разработанный тонкий, «умный» лазер позволяет оперировать практически бескровно — и на селезенке, и на желчных протоках, и на варикозных венах и др., активно использовать при трансплантации органов. При помощи МУЛ-1 можно будет оперировать в будущем

и опухоли щитовидки со всей предосторожностью и без разрезов.

И. Н. Гришин являлся членом 5 Проблемных комиссий Министерства здравоохранения СССР, Академии медицинских наук СССР: «Экстренная хирургия», «Сердечно-сосудистая хирургия», «Проктология», «Грудная хирургия», «Микрососудистая хирургия», Ученого совета по хирургии при президиуме Академии медицинских наук СССР. Состоял членом редколлегий и редакционных советов журналов «Хирургия», «Анналы хирургической гепатологии», «Ангиология и сосудистая хирургия», «Новости хирургии», «Проблемы науки и просвещения».

— Игорь Николаевич, несмотря на свой почтенный возраст, вы продолжаете активно работать, ваши книги не теряют актуальности, как и предложенные методики. Вы сумели разгадать секрет хирургии?

— Немцы считают, что все хирурги делятся на хэнд-хирургов, виртуозов своего дела, и копф-хирургов, блестящих теоретиков. Сочетание этих двух качеств в одном человеке — большая редкость. Могу назвать лишь двух хирургов: Н. И. Пирогова и С. С. Юдина, которые оперировали так же великолепно, как и писали.

Хирургия — это искусство. Самоуверенность и отсутствие наблюдательности губительны, прямой путь к ошибкам. Зазнался — неминуемо потеряешь в мастерстве. Настоящий хирург, заметив у коллеги «красивое» движение, должен тут же примерить его к себе, развить. За свою хирургическую практику с десятком раз менял методику вязания узлов, наложения швов... Главное, постоянно учиться у других. К примеру, у профессора А. В. Шотта я заимствовал умение ставить перед собой задачи и добиваться желаемого, у академика Г. И. Сидоренко и Т. Е. Гнилорыбова учился профессиональному артистизму, нетривиальности подходов.

Стою на том, что нельзя торопиться с празднованием побед. Удачно прооперировать — это еще полдела, надо еще выходить больного. Вот выпишется — тогда можно и поднять бокал.

Подготовила Т. Ясевич

И. Н. ГРИШИН

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СТРИКТУР И ОККЛЮЗИЙ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Представлен ретроспективный обзор формирования стратегии и тактики хирургической коррекции стриктур и окклюзий желчевыводящих путей. Дано обоснование предпочтительного выполнения реконструктивных операций при хирургической коррекции патологии желчевыводящих протоков.

Ключевые слова: хирургическая коррекция, реконструктивные операции, желчевыводящие протоки.

До сих пор, согласно сведениям литературы, принципы коррекции стриктур и окклюзий различной этиологии желчевыводящих протоков окончательно не определены. Сказывается неоднозначный подход к решению проблемы в силу сложившихся традиций в хирургических коллективах и опыта хирургов в лечении пациентов с указанной патологией. Стратегия и тактика хирургической коррекции желчевыводящих протоков вырабатывалась поэтапно. Так, А. В. Вишневский еще в 30-х годах прошлого столетия пропагандировал формирование желчевыводящих протоков на дренаже или резиновой трубке (такая методика получила название дренажа А. В. Вишневского и нашла широкое применение в хирургической практике), после его извлечения сформированный проток быстро зарубцовывался.

Г. П. Шорох в 1970-х годах убедительно доказал бесперспективность протезирования желчных протоков. Была предложена методика наружного дренирования желчных протоков (более 70 вариантов исполнения как в качестве вспомогательного, так и основного каркаса в формировании их проходимости) [2]. Применение такой хирургической операции было вполне обоснованным до тех пор, пока не были изложены стратегия и тактика формирования билиодигестивных анастомозов.

С 1950-х годов предпочтение отдавали восстановительным операциям [2], после 2000 г. — реконструктивным. Интересно, что многие авторы до сих пор отождествляют подходы, обосновывающие стратегию и тактику коррекции желчевыводящих протоков. Ясность внесли научно-практические конференции (Краснодар, 1980; Казань, 1982), в ходе которых была четко определена суть восстановительных и реконструктивных операций. Уже тогда стали говорить о преимуществе реконструктивных вмешательств [6]. В защиту последних на Всесоюзной конференции хирургов в Москве (1982—1984) выступили М. И. Кузин, И. Н. Гришин [4]. Они показали, что применение реконструктивных операций при различной патологии привело к снижению количества осложнений и повтор-

ных операций в 2—3 раза соответственно и уменьшению послеоперационной летальности [3]. Тогда же подвергли сомнению обязательность наружного дренирования желчных протоков и при восстановительных, и при реконструктивных операциях [3, 12]. Однако остались нерешенными вопросы хирургической коррекции при внутривнутрипеченочной и внепеченочной локализации патологического процесса (различают следующие формы холангиолитиаза: гепатолитиаз, гепатохолангиолитиаз, гепатикохолангиолитиаз, гепатиколитиаз, холедохолитиаз, сочетанные формы) [11].

В 1997 г. на Пленуме правления общества белорусских хирургов были озвучены данные о том, что при лечении холангиолитиаза использование восстановительных операций, особенно глухого шва холедоха после литоэкстракции, да еще с наружным дренированием — порочное в стратегии явление [10]. Все пациенты — кандидаты на повторные вмешательства из-за развития рецидива заболевания или наступивших осложнений.

С 2003 г. наружное дренирование протоков в клинике стали считать ошибкой в выборе стратегии [11]. Она чаще всего была связана или с невозможностью (неудачей) оказания полноценного хирургического вмешательства, или с неуверенностью в адекватности выполняемой операции, летальность при реконструктивных операциях снизилась почти в 6 раз.

Обобщен клинический материал хирургической клиники БелМАПО за период с 1973 по 2011 г. (2137 наблюдений): из них холангиолитиаз составил 1346 (63,0%) случаев, кисты поджелудочной железы — 282 (13,2%), повреждение желчных протоков без наружных желчных свищей — 220 (10,3%), повреждение желчных протоков с наружными свищами — 52 (2,4%), стриктуры желчных протоков — 82 (3,8%), опухоли желчных протоков и головки поджелудочной железы — 80 (3,7%), синдром Мириizzi — 20 (0,9%), холангит — 6 (0,3%), врожденная патология — 4 (0,2%), рецидивные и резидуальные камни в протоках — 44 (2,1%), аневризма собственной печеночной артерии — 1 (0,05%).

Количество стриктур желчных протоков не отражает истинной картины. Они встречаются гораздо чаще, так как сочетаются с другой патологией (холангиолитиаз как следствие повреждений желчных протоков и др.). В обзор включены кисты, которые локализовались исключительно в головке поджелудочной железы и вызывали синдром механической желтухи (в 75% случаев данная патология сочеталась с механической желтухой). Повторные операции проводили у 23—35% пациентов (в случае неэффективности ранее выполненных хирургических вмешательств).

В зависимости от стратегии и тактики все операции делятся на 2 большие группы: восстановительные и реконструктивные (могут сочетаться, к примеру, восстановительно-реконструктивные и наоборот).

Восстановительные хирургические вмешательства — это операции, после которых восстанавливается отток желчи по своим естественным путям. К ним относят: первичный шов протока (боковой или цирку-

лярный) независимо от того, выполняется он с натяжением краев протока или нет; наружное дренирование желчных протоков; резекция протоков и первичный его шов с целью восстановления оттока желчи; литоэкстракция или удаление камней любыми способами (холедохотомия открытым способом или с помощью телескопических операций); литотрипсия, в том числе выполненная с помощью двухбаллонной энтеростомии; химическое расплавление камней; удаление камней через дренажные трубки желчных протоков; установка стентов в измененные стриктуры или опухолью естественные пути для оттока желчи и др. Папиллосфинктеротомия также относится к восстановительным операциям, хотя в какой-то мере является альтернативой реконструктивным вмешательствам (не всегда выполняема).

Реконструктивные хирургические вмешательства — это операции, которые обеспечивают отток желчи по вновь созданным путям (это и есть различные типы билиодигестивных анастомозов). Шунтирование позволяет устранить не только следствие патологического процесса, но и в какой-то мере причину — восстановление нарушенного оттока желчи. Для этих целей наиболее подходит отключенная петля тонкой кишки по Ру, сформированная по предложенной автором методике [5]. При создании билиодигестивного анастомоза с отключенной петлей тонкой кишки по Брауну или А. А. Шалимову происходит заброс кишечного содержимого в анастомоз. Его инфицирование является причиной развития пролиферативных воспалительных процессов, которые и приводят к стриктуре анастомоза и обязательному повторному хирургическому вмешательству. Функциональным является гепатикохоледоходуоденоанастомоз (ГХДА), сформированный по Ярошу—Виноградову.

Примером восстановительно-реконструктивных вмешательств являются ГХДА в сочетании с папиллосфинктеротомией. Любая реконструктивная операция с добавлением наружного дренирования желчных путей относится к реконструктивно-восстановительным.

Таким образом, выбор конечного или заключительного этапа операции формирует стратегию коррекции патологического процесса в желчевыводящих путях.

Теоретические предпосылки выбора рациональной стратегии базируются на ряде основных положений.

1. Любой сформированный желчежелчный анастомоз (конец в конец) или билиодигестивный анастомоз в результате воспалительного пролиферативного процесса уменьшается на 2/3 своего диаметра. Отсюда любой анастомоз протока при первоначальном формировании менее 0,7—1 см в диаметре в конечном итоге приводит к стенозированию. Диаметр желчного протока в норме приблизительно составляет 1 см.

2. Основными условиями создания желчежелчного или билиодигестивного анастомоза является безупречное соприкосновение слизистых оболочек, что обеспечивает близкое к первичному заживление. «Оголение» ткани между слизистыми оболочками, которое обычно наблюдается при грубом рассечении тканей, приводит к вторичному заживлению посредством развития грануляций. Создание прямых ана-

стомозов с полыми органами через ткани без соприкосновения слизистых оболочек приводит к полной их окклюзии (является основной причиной повторных операций).

3. Наружное дренирование желчных протоков должно рассматриваться как временное протезирование протока с поддержанием воспалительного процесса с последующим развитием пролиферативных явлений. Наружный дренаж в стенке желчного протока всегда оставляет отверстие, закрытие которого происходит извне развитием грануляций, что в последующем приводит к образованию стриктуры протока.

4. Рассечение желчного протока с помощью электрокоагуляции или грубого лазерного луча приводит к трехслойному поражению стенки протока с некротизацией его краев. Лучше всего использовать острый скальпель или специальный тонкий лазерный луч, применяемый в офтальмологии.

5. В исследованиях И. Г. Руфанова (в отличие от отечественных авторов на его работы ссылаются хирурги США, Китая, Японии и др.) показано, что в процессе камнеобразования в желчных протоках ведущую роль играют 3 фактора: нарушение оттока желчи, наличие стриктуры, воспалительного процесса, в меньшей мере — изменение химизма желчи (ее концентрация) [24, 25]. Эти факторы всегда сочетаются, поэтому восстановление пассажа желчи он считает обязательным. Литоэкстракция при лечении холангиолитиаза устраняет только последствия патологического процесса. Следует согласиться с Ю. И. Галлингером и соавт., которые заявили, что, даже применяя эндоскопические вмешательства, можно достичь положительного результата почти в 98% случаев [1]. Оценивается только непосредственный результат. Эти виды вмешательства характеризуют восстановительные операции на желчных протоках. Н. Fajii и соавт. показали, что восстановительные операции в 80—100% случаев приводят к рецидиву заболевания или осложнениям [19]. Таким образом, выполнение восстановительных операций при внутривнутрипеченочных стриктурах протоков следует брать под сомнение [18, 22].

6. Сохранение кровоснабжения, следовательно, жизнеспособности краев формируемого анастомоза — основное условие профилактики несостоятельности сформированного анастомоза.

7. Выполненная литоэкстракция или литотрипсия при рецидивном или резидуальном холангиолитиазе не устраняет основной причины камнеобразования, давая почти в 80% случаев рецидив, что ведет к повторному хирургическому вмешательству.

Таким образом, к результатам восстановительных операций при внутривнутрипеченочном холангиолитиазе, то есть прямой литоэкстракции из протоков с последующей пластикой следует относиться с большим сомнением. Авторы не приводят данные наблюдений в отдаленные сроки после проведения хирургического вмешательства [19, 23].

Обоснование стратегии выполнения реконструктивных операций при хирургической коррекции патологии желчевыводящих протоков. С точки зрения представленных требований к коррекции

патологии желчевыводящих протоков очевидна неполноценность восстановительных операций на желчевыводящих путях. «Красивая» возможность ликвидации следствия не отражает целесообразность выполнения хирургического вмешательства, так как не воздействует на этиологический фактор. Тезис, изложенный еще в 1997 г., подтверждает многолетняя хирургическая практика — восстановительные операции носят порочный характер.

При формировании билиодигестивных анастомозов практически снимается ограничение по его диаметру, оно проводится по вскрытию его продольным разрезом по передней поверхности с образованием площадки, на которую «нахлабучивается» отверстие анастомозируемого органа по И. Н. Гришину [7, 8, 13—15, 17]. Периметр анастомоза может быть сформирован длиной в 3 см и более. Этот принцип сохраняется и при формировании анастомоза конец холедоха в бок петли тонкой кишки при выполнении панкреатодуоденальной резекции.

Продление продольного разреза на бранши левого и правого печеночного протока по И. Н. Гришину, предложенного в 1973 г., позволяет создать площадки для анастомоза любого периметра [14].

При выполнении реконструктивной операции устраняется важный фактор камнеобразования — восстанавливается пассаж желчи, даже при не устраненной стриктуре, а также полностью отпадает необходимость наружного дренирования желчных протоков. Создание билиодигестивного анастомоза, особенно с отключенной петлей тонкой кишкой по Ру, исключает необходимость выделения желчного протока из рубцовой ткани, как при выполнении восстановительной операции, тем самым максимально сохраняется кровоснабжение краев продольно рассеченного желчного протока. Рубцовая ткань вокруг протока служит каркасом для укрепления сформированного анастомоза.

Технически правильно выполненный билиодигестивный анастомоз, с отключенной петлей тонкой кишки по Ру, исключает всякое натяжение и гарантирует хороший результат почти в 100% случаев, особенно при реконструкции дефектов желчного протока или его продленной стриктуре [5]. Подобную тактику можно применять при реконструкции внутрипеченочных протоков. ГХДА предпочтителен в ситуации, когда исключается натяжение тканей при выполнении хирургического вмешательства.

Подведение двух дренажных трубок, чаще всего через контрапертуры, представляет собой дренирование брюшной полости выше и ниже анастомоза с налаживанием легкой аспирации, профилактикой и лечением несостоятельности швов анастомоза. Эти дренажи удаляют на 5—6-е сутки после операции.

Таким образом, выбор стратегии при выполнении корригирующих операций на желчных путях при различной патологии должен решаться в пользу реконструктивных операций.

Резекционные методы устранения патологии во внутрипеченочных протоках. Стриктуры протоков, дилатация и сопровождающее их камнеобразование являются показаниями для выполнения

резекции патологически измененной ткани печени [21]. Различают несколько локализаций: дисплазия центрального типа, сегментарный и субсегментарный типы. В первых двух случаях осуществляется резекция печени вместе с патологическим процессом обязательно с проксимальным протоком. По сути, выполняется радикальное иссечение всего комплекса патологически измененного участка печени. Авторы приводят хорошие результаты: из 98 больных 34 (34,7%) человека прооперированы. У 17 пациентов выполнена сегментэктомия, у 14 — левосторонняя лобэктомия, у 3 — правосторонняя лобэктомия. Остальными провели реконструктивные операции (гепатикоеюностомия по Ру, или холедоходуоденоанастомоз), только двум осуществили наружное дренирование протоков [20]. Одним из показаний к активным резекционным методам является опасность малигнизации [22].

Выбор тактики хирургической коррекции должен быть обоснован безупречными данными обследования. В настоящее время самыми информативными методами остаются эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, фистулография и чрескожная чреспеченочная катетеризационная холангиография (информативность последней резко увеличилась, когда ее стали проводить под контролем УЗИ, возможность применения стала вполне реальной при отсутствии механической желтухи), компьютерная и магнитно-резонансная томография [9]. Многопозиционное изображение позволяет определить границы патологического процесса, особенно при внутрипеченочном расположении [16].

Принята еще в 1973 г. стратегия, направленная на реконструктивную хирургическую коррекцию желчевыводящих протоков, показала ее преимущество перед восстановительными операциями. Как свидетельствуют полученные за последние 11 лет результаты, все хирурги в клинике БелМАПО освоили технику выполнения, ни у кого из них не возникает вопрос, какой стратегии придерживаться. При хирургическом лечении холангиолитиаза (самое распространенное заболевание), при остром и хроническом холецистите (309 наблюдений) летальность зарегистрирована всего в 2 случаях (при проведении операций до 1999 г. она доходила до 16%, образование стриктур наблюдали в 17%; рецидив заболевания отмечался почти в 20% случаев, в настоящее время эта патология практически отсутствует). С тромбозом болей легочной артерии связан 1 (0,3%) летальный исход (не было рецидивов заболевания), 1 из 55 пациентов погиб при выполнении папиллосфинктеротомии (развился септический холангит на почве тотального холангиолитиаза). При механической желтухе и кистах поджелудочной железы проводили внутреннее дренирование с отключенной петлей тонкой кишки по Ру с хорошими исходами. Реконструктивные операции при лечении синдрома Мириizzi выполняли путем создания билиодигестивного анастомоза (или с отключенной петлей тонкой кишки, или путем формирования холедоходуоденоанастомоза), в 100% случаев наступило выздоровление. Такой же результат рекон-

структивных операций отмечен при лечении резидуальных и рецидивных камней, наружных свищей.

Стремление к выполнению реконструктивных операций при повреждении желчных протоков является стратегией. В статье приведены результаты лечения наиболее тяжелой патологии — высоких повреждений печеночных протоков. Восстановительные операции в 93% случаев были неэффективными. Потребовались повторные, иногда неоднократные, вмешательства. При реконструктивных операциях частота осложнений достоверно ниже (составляет 28%). Эти сведения отражают опыт хирургов, серьезно занимающихся вопросами хирургической гепатологии, проводивших первичную коррекцию протоков. Повторные вмешательства после реконструктивных операций связаны с ошибками и неудачами при их предыдущем выполнении или же неправильно избранной стратегией и тактикой. Иногда при неблагоприятных результатах коррекции трудно определить причину развития осложнений, она выявляется гораздо позже. Поэтому окончательную оценку результатов хирургического лечения патологии желчевыводящих протоков необходимо проводить непосредственно и в отдаленные сроки (не менее 5 лет после операции).

Таким образом, стратегией выбора корригирующих операций на желчевыводящих путях являются реконструктивные вмешательства. Восстановительные операции направлены только на ослабление патологического процесса, их следует выполнять в исключительных случаях, в том числе при невозможности проведения реконструктивного вмешательства. Реконструктивные операции всегда направлены на устранение не только следствия, но и причины, то есть носят этиопатогенетический характер. Соблюдение техники выполнения реконструктивных хирургических вмешательств — залог получения хороших непосредственных и отдаленных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галлингер Ю. И., Хрусталева М. В. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.*— 2006.— № 5.— С. 50—58.
2. Гальперин Э. И., Дедерер Ю. М. *Нестандартные ситуации при операциях на печени и желчных протоках.*— М., 1967.
3. Гришин И. Н., Аскольдович Г. И., Стасевич В. Н., Потройный В. А. // *Здравоохран. Белоруссии.*— 1982.— № 4.— С. 17—20.
4. Гришин И. Н., Аскольдович Г. И., Стасевич В. Н. // *Тез. докл. на Всесоюз. конф. хирургов.*— М., 1982.— С. 37—38.
5. Гришин И. Н. *Холецистэктомия.*— Минск, 1989.

6. Гришин И. Н., Гурин В. Н., Стасевич В. Н. // *Здравоохран. Белоруссии.*— 1990.— № 3.— С. 24—27.
7. Гришин И. Н., Стасевич В. Н., Чур Н. Н. *Тактика при хирургическом лечении ятрогенных поврежденных магистральных желчных протоков.*— Ростов н/Д, 1990.— С. 146—147.
8. Гришин И. Н. *Повреждение желчевыводящих путей.*— Минск, 2002.
9. Гришин И. Н., Чиж Г. В., Карпович Д. И. // *Материалы XXI Пленума правления общества белорусских хирургов.*— Минск—Брест, 1997.— С. 25—26.
10. Гришин И. Н., Вижинис Ю. И. // *Материалы XXI Пленума правления общества белорусских хирургов.*— Минск—Брест, 1997.— С. 35—36.
11. Гришин И. Н. // *Здравоохранение.*— 2003.— № 5.— С. 4—8.
12. Гришин И. Н., Воробей А. В., Вижинис Ю. И., Александров С. В. // *Ан. хирургич. гепатологии.*— 2005.— № 2.— С. 53.
13. Гришин И. Н. // *Материалы V Международного конгресса хирургов-гепатологов.*— Казань, 2008.— С. 117.
14. Гришин И. Н., Чур Н. Н., Подгайский В. Н. *Высокие повреждения и стриктуры печеночных протоков.*— Минск, 2010.
15. Гришин И. Н. // *Хирургия — Восточная Европа.*— 2012.— № 1.— С. 28—37.
16. Орловский Ю. Н. *Диагностика осложненной первичной коррекции поврежденных желчных протоков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— Минск, 2012.
17. Стасевич В. Н. *Хирургическое лечение ятрогенных поврежденных магистральных желчных протоков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— Минск, 1990.
18. Chan F. L., John K. F., Litian L. Y. // *Hepatogastroenterology.*— 1997.— Vol. 44.— P. 358—369.
19. Fajii H., Yang Y., Matsumoto V., Suda K. // *Ibid.*— P. 328—341.
20. Huang J. F., Qian W., Peng G.-B. // *Ibid.*— P. 322—327.
21. Ker C. G., Kuo K. K., Chen H. J., et al. // *Ibid.*— P. 317—321.
22. Kent-Mau Chi, Chung-Mau Lo, Chi-Leung Liu, Sheung Ta Fan // *Ibid.*— P. 352—357.
23. Kuon Shyang Jeng // *Ibid.*— P. 342—355.
24. Rufanov I. G. // *Ann. Surg.*— 1936.— Vol. 103.— P. 321—336.
25. Rufanov I. G. // *Ibid.*— P. 580—594.

Поступила 13.08.12.

STRATEGY AND TACTICS OF SURGICAL MANAGEMENT OF BILE PASSAGES STRICTURES AND OCCLUSIONS

I. N. Grishin

The strategy and tactics of formation of surgical management of bile passages strictures and occlusions has been reviewed retrospectively. The reconstructive surgery preference in case of the bile passages pathology correction is substantiated.

Key words: surgical correction, reconstructive surgery, bile passages.

Адрес для корреспонденции:

Гришин Игорь Николаевич.
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сл. тел. (8-017) 265-21-56.



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Собравшиеся в редакции журнала «Здравоохранение» за круглым столом ведущие эндокринологи республики, представители общественной организации и средств массовой информации во главе с профессором Е. А. Холодовой акцентировали внимание на вопросах образования в сфере эндокринологии: до- и последипломная подготовка, работа с медицинскими сестрами, пациентами и населением в целом. Также участники заседания обсудили возможности проведения мероприятий в рамках ратифицированного соглашения стран СНГ о мерах по профилактике развития сахарного диабета.

Л. И. Данилова, зав. кафедрой эндокринологии БелМАПО, профессор:

— Предложенный в свое время Е. А. Холодовой подход вовлечь в образовательный процесс не только врачей и медицинских сестер, но и пациентов не теряет и сегодня своей актуальности. Несмотря на то, что подготовлено множество руководств, пособий, специалисты продолжают активно искать пути подачи материала, способы мотивации населения контролировать свое состояние здоровья с целью профилактики эндокринных заболеваний и прогрессирования осложнений сахарного диабета.

Сотрудники кафедр БелМАПО во главе с ректором Ю. Е. Демидчиком ищут возможности максимально охватить пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении. Так, планируется организовать тематические школы для пациентов с сахарным диабетом, эндокринной патологией, раком щитовидной железы, аутоиммунными заболеваниями. Уже решен вопрос о проведении на базе созданного в БелМАПО метаболического центра занятий, затрагивающих проблемы предиабета, метаболического синдрома и сахарного диабета. Осталось заинтересовать людей в собственном здоровье и мотивировать их обновлять и закреплять полученные знания.

А. П. Шепелькевич, доцент кафедры эндокринологии БГМУ, главный внештатный эндокринолог Минздрава Республики Беларусь:

— На базе кафедры эндокринологии БелМАПО планируется возобновить проведение циклов первичной специализации для среднего медицинского персонала после 2-летнего перерыва.

Л. И. Данилова:

— Организация системы медицинской эндокринной помощи — общая задача. Время показало, что мы недооценивали потенциал и уровень подготовки медицинских сестер в роли образователей. В диабетологии медсестра — помощник врача, одна команда, она наравне с эндокринологом определяет эффективность ведения пациента.

Т. В. Мохорт, зав. кафедрой эндокринологии БГМУ, профессор:

— Исторически сложилось так, что эндокринологию в Белорусском государственном медицинском университете долгое время преподавали, как во времена существования противозобного диспансера. Сегодня структура эндокринной патологии радикально изменилась, что требует от нас ответных решений. В этом году

в университете открыта кафедра эндокринологии, полностью изменена структура и программа преподавания. Учитывая резко выросшую заболеваемость сахарным диабетом, увеличили количество часов по практическим занятиям на лечебном факультете, причем теперь активно работаем с будущими терапевтами, хирургами, акушерами-гинекологами — студентами V—VI курсов, интернами, одним словом, с людьми, которые понимают свои приоритеты в формировании знаний. Таким образом, мы повышаем образовательный уровень врачей в области эндокринологии и диабетологии.

Л. И. Данилова:

— На фоне роста числа пациентов с сахарным диабетом, думаю, пришло время категорически принять решение: все врачи, окончившие интернатуру, 1 раз в 5 лет должны пройти курс диабетологии, чтобы не застыть на уровне знаний десятилетней давности.

А. П. Шепелькевич:

— Нужно отметить, что в процесс образования активно включается и практическое здравоохранение. К примеру, на базе Минского городского эндокринологического диспансера формируется программа подготовки помощников врача — это уникальная категория медицинских работников в амбулаторных учреждениях нашей республики. Активно развивается система обучения на рабочем месте, Витебская область показала прекрасный результат сотрудничества эндокринологов Витебского областного эндокринологического диспансера и терапевтов, а также врачей общей практики. Находит отклик и система дистанционного обучения смежных специалистов и медицинских сестер.

И. К. Билодид, главный врач Минского городского эндокринологического центра, канд. медицинских наук:

— В Минске в прошлом году в диспансере организовали цикл лекций и практических занятий для врачей-хирургов городских поликлиник с целью своевременного направления пациентов в кабинет «Диабетическая стопа». Разработанная специалистами Минского городского эндокринологического центра 2-дневная программа обучения хирургов утверждена Комитетом по здравоохранению Мингорисполкома.

Также мы обучаем медицинских сестер ведению пациентов с сахарным диабетом, знакомим их с нормативными и законодательными актами Республики Беларусь в области диабетологии.



Т. В. Мохорт, Л. И. Данилова

В процессе образования населения наш центр был в числе пионеров. Первая школа для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа была открыта на базе диспансера 15 лет назад (в 2012 г. ей присуждено 1-е место среди подобных школ). За это время более 2000 минчан прошли обучение.

Амбулаторное обучение имеет преимущества для пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Во время обучения пациент ведет привычный образ жизни, может самостоятельно изменять двигательный режим и пищевой рацион, осваивает методику ведения дневника в условиях повседневной жизни. Экономически выгодно, так как исключена госпитализация больных. Когда стало понятно, что подобная практика проведения занятий дает положительные результаты, столичные поликлиники начали активно внедрять опыт и организовывать амбулаторные «Школы диабета».

Н. И. Романова, врач-эндокринолог Минского городского эндокринологического диспансера:

— Пациенты активно ходят в «Школу диабета», многократно посещают занятия. Учитывая возрастные особенности слушателей (люди от 30 до 75 лет), врачи максимально адаптируют информацию, чтобы доходчиво донести материал. Наглядность повышает восприятие информации, скажем, в лекции-беседе по осложнениям сахарного диабета не так важно вдаваться в детали классификации, сколько продемонстрировать (видео, слайд-шоу) сами осложнения, проинформировать людей, показать, что может произойти, если бездействовать, пустить болезнь на самотек.

Н. М. Лухорад, зав. эндокринологическим отделением 1-й ГКБ Минска:

— Вопросы диабетологии должны изучать не только врачи поликлиник, но и стационаров, поскольку в кардиологические, хирургические и терапевтические отделения зачастую госпитализируют пациентов с сахарным диабетом, нуждающихся в проведении инсулинотерапии. Подготовленность специалистов позволит повысить уровень выживаемости и улучшить результаты лечения, а также снизить нагрузку врачей-эндокринологов в стационарах. Сегодня на 1 эндокринолога в отделении приходится 50 человек, каждому из которых необходимо донести информацию, разъяснить особенности образа жизни и питания при сахарном диабете, достучаться до каждого.

Думаю, уже назрела необходимость завести разговор об ответственности пациентов. Люди с сахарным диабетом, куда охотнее верят в чудодейственные свойства средств, рекламируемых в самопальных газетах и брошюрах, в чудо исцеления, нежели готовы выполнять назначения и рекомендации врача.

Е. А. Холодова, главный научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории БГМУ, профессор:

— Международная федерация сахарного диабета, членом которой является и Беларусь, около 10 лет назад выдвинула тезис: «Пациент наравне с медицинским работником отвечает за лечение сахарного диабета».

Этот тезис, поддержанный ВОЗ, — основа совместной, подчеркиваю, работы.

Л. И. Данилова:

— В мае 2012 г. Белорусская ассоциация эндокринологов и Республиканское общественное объединение «Детский диабет» принимали участие в саммите руководителей восточно-европейских диабетических ассоциаций в Москве. О результатах встречи и намерениях о сотрудничестве с Фондом здоровья Российской Федерации я докладывала в Министерстве здравоохранения. Инициатива, выдвинутая российскими коллегами, согласно которой все граждане ответственны за свое здоровье, и является сильной мотивацией людям оста-

ваться здоровыми поддержана руководством нашей страны. С такой позиции сегодня следует акцентировать внимание специалистов и населения на вопросы предиабета и его профилактики, активно вовлекать в образовательный процесс детей и внуков наших пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, чтобы предупредить формирование заболевания и избежать проблем в дальнейшем.

Е. А. Холодова:

— Вот мы вплотную и подошли к вопросу образования.

В. З. Русович, координатор программ ВОЗ Странового бюро ВОЗ в Беларуси:

— Если верить ученым, то лишь 7—8% информации человек запоминает в ходе устной консультации врача. Располагают ли «Школы диабета» ма-

териалами лекций в письменном виде, что позволило бы неоднократно возвращаться к написанному и пополнять или освежать имеющиеся знания.

З. В. Забаровская, профессор кафедры эндокринологии БГМУ:

— В Беларуси организована рабочая группа (в нее вошли ведущие эндокринологи республики), которая при содействии компании «Ново Нордиск» занимается разработкой наглядной информации как для пациентов, страдающих сахарным диабетом, так и для докторов и медицинских сестер, ведущих образовательные занятия. Таким образом, унифицированная информация, которая будет представлена в электронном и бумажном виде, позволит «Школам диабета» республики работать в едином режиме.

Готовы презентации для занятий, слайд-шоу и комментарии к фотографиям, которые позволят повысить визуальное осмысление информации. Для пациентов будут изданы блокноты с материалами, где изложены основные моменты, а каждый, прошедший полный цикл занятий в «Школе диабета», получит полный информационный пакет, что даст возможность восполнить дефицит знаний. Планируется также выпустить дневники самоконтроля с информацией, касающейся особенностей питания при сахарном диабете.

На мой взгляд, беседы с эндокринологом и наглядной информации недостаточно. Наиболее эффективно ступенчатое обучение: эндокринолог—«Школа диабета»—стационар. Все должны быть включены в процесс образования.



Е. А. Холодова

В. З. Русович:

— Считается, что в 80% случаев можно предотвратить развитие сахарного диабета 2-го типа или отсрочить его возникновение. Важно иметь некую точку отсчета, чтобы делать анализ и говорить о возможной динамике, прогнозировать, как будет развиваться ситуация в дальнейшем.

Необходимо предпринимать действия на популяционном уровне. В первую очередь, на помощь должны прийти специалисты первичного звена здравоохранения, которые работают с населением, информируют пациентов, занимаются профилактикой. К примеру, не все знают, что физическая активность помогает предотвратить развитие сахарного диабета: достаточно ежедневной 30-минутной зарядки или занятий высокой интенсивности в течение 3 дней. Думаю, следует привлечь всю общественность активно включаться в мероприятия по профилактике сахарного диабета.

Л. И. Данилова:

— Хочется, чтобы взаимодействие эндокринологов с сотрудниками ВОЗ было продуктивнее, особенно в отношении проведения образовательных программ (Е. А. Холодова напомнила о результатах тесного сотрудничества с 1995 по 2000 г.). Сегодня сахарный диабет занимает лидирующие позиции в структуре неинфекционных заболеваний. Регистрируется рост кардиоваскулярной и онкологической патологии, в развитии которой сахарный диабет играет ведущую роль. Об ассоциации низкой физической активности и развития метаболических нарушений эндокринологи совместно с онкологами нашей республики заговорили в числе первых, сегодня уже появляются фундаментальные работы на эту тему. Возможно, мы не были столь активны, чтобы позиционировать тот факт, что предиабет, диабет и метаболические нарушения лежат в основе пирамиды онкопатологии. Быть может, сотрудники Европейского Бюро ВОЗ в Беларуси помогут выделить эти приоритеты.

С. Н. Скрипленок, врач-эндокринолог консультативно-поликлинического отделения РНПЦ «Мать и дитя»:

— От активной позиции населения зависит многое. При анализе данных о родовспомогательной помощи беременным с сахарным диабетом в РНПЦ «Мать и дитя» за 2011 г. выявляется несколько негативная закономерность. Женщины с тяжелым течением сахарного диабета

оказываются более мотивированными родить здорового ребенка, активно выполняют рекомендации врача и достигают компенсации диабета на этапе планирования и во время беременности. Несмотря на то, что при сахарном диабете беременность должна быть запланированной (высокий уровень гликированного гемоглобина — прямое противопоказание к пролонгированию беременности), лишь 13 из 47 женщин следовали рекомендациям врача и готовились (уровень гликированного гемоглобина в I триместре составил 5,3, перед родоразрешением — 5,48). Дневник самоконтроля вели только 20% будущих мам, лишь 15% посещали «Школы диабета» за 6—12 мес до беременности. На момент поступления в центр 28 из 47 женщин не умели рассчитать хлебные единицы, больше половины не знали свою потребность инсулина на 1 хлебную единицу, столько же не умели рассчитать корректировочную дозу инсулина.

З. В. Забаровская:

— Несколько оптимистичнее выглядит картина в столице. В прошлом году в Минском городском центре экстрагенитальной патологии, где получают квалифицированную медицинскую помощь беременные не только с сахарным диабетом, но и другой эндокринной патологией, родоразрешено 30 беременных с сахарным диабетом 1-го типа, растет число рожениц с сахарным диабетом 2-го типа. Думаю, высокая мотивация женщин с сахарным диабетом родить здорового ребенка (40% пациенток планировали беременность) — результат совместной работы эндокринологов и акушеров-гинекологов поликлиник и женских консультаций Минска. Развитая система организации эндокринной помощи и ведения беременных с сахарным диабетом 1-го типа позволяет оперативно реагировать и справиться с любой незаурядной ситуацией.

Г. Г. Короленко, зав. отделением эндокринологии 10-й ГКБ Минска, канд. медицинских наук:

— Внесу несколько предложений, направленных на улучшение образовательного процесса в «Школах диабета». Во-первых, нужен командный подход. В 1993 г., когда на базе эндокринологического отделения 10-й ГКБ Минска была организована «Школа диабета», был регламентирован штат: ставки эндокринолога и офтальмолога, медицинских сестер и самое главное — врача-психотерапевта (последнее крайне важно, поскольку у наших пациентов присутствует явная или скрытая депрессия). Со временем штат сократили, оставив 0,5 ставки врача и медицинской сестры. Но как показывает практика, работа по «остаточному принципу» — малоэффективна.

Во-вторых, следует избирательно подходить к выбору кандидатуры на роль учителя, образователя. Важно, чтобы это был человек неравнодушный, заинтересованный в своей работе, важна роль личности. Приятно наблюдать, с каким воодушевлением посещают занятия «Школы диабета» в нашем отделении, когда лектор простым и доступным языком излагает сложные вещи, увлекает, заражает своим энтузиазмом, мотивируя пациентов на выполнение рекомендаций врача.

А. П. Шепелькевич:

— Согласно п. 8 приказа Министерства здравоохранения № 693 от 8 июня 2012 г. «Об утверждении примерных штатных нормативов меди-



А. Ю. Холодов, Т. Н. Скрипленок,
Н. М. Лихорад, Н. И. Романова, И. К. Билодид

цинских и других работников районных и областных организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с эндокринной патологией» в стационаре предполагается ввести 1 ставку врача-эндокринолога, 0,25 ставки врача-психотерапевта, 0,5 ставки медицинской сестры-диетолога и 1,5 ставки медицинской сестры. Поскольку основное штатное расписание, как правило, формируется в начале года, думаю, врачам-эндокринологам следует проявить активность и подготовить руководство учреждений к предстоящим изменениям. Этот и другие законодательные акты предлагаю размещать на интернет-сайте ассоциации эндокринологов, чтобы повысить информированность специалистов.

С. А. Захарова, председатель Республиканского общественного объединения «Детский диабет»:

— Вот уже 20 лет при содействии ведущих эндокринологов республики мы занимаемся вопросами профилактики сахарного диабета: информируем, просвещаем, обучаем пациентов. Жизнь не стоит на месте, и мы пытаемся идти с ней в ногу. Сегодня возникла идея организовать тематические интерактивные семинары со специалистами-эндокринологами, а мониторинг знаний участников позволит определить, насколько эффективны занятия. Совместно с кафедрой эндокринологии БелМАПО разработана программа, включающая наиболее волнующие вопросы (диабетическая стопа, другие осложнения сахарного диабета, особенности питания и др.), подключились фармацевтические компании, за что всем очень благодарны.

А. Ю. Холодов, директор представительства компании Ново Нордиск в Республике Беларусь, канд. медицинских наук:

— По прогнозам таких авторитетных источников, как Международная федерация диабета, отсутствие энергичных мер по профилактике сахарного диабета, затраты на лечение заболевания и его осложнений в Республике Беларусь могут увеличиться в 5,4 раза к 2030 г., что придает проблеме общественного значения.

Согласно опубликованным официальным данным, на начало 2012 г. в стране зарегистрировано более 229 тыс. больных сахарным диабетом. Международная федерация диабета прогнозирует, что к 2030 г. количество заболевших составит около 800 тыс. человек и еще 830 тыс. будут иметь нарушенную толерантность к глюкозе.

Чтобы эффективно противостоять этой угрожающей тенденции, недостаточно усилий одной только системы здравоохранения: врач или другой медицинский работник имеет дело уже с заболевшим. Вопросы профилактики сахарного диабета в значительной степени должны быть делом всего общества. Хорошо известно, что развитие диабет 2-го типа можно предотвратить в 80% случаев, если вести здоровый образ жизни.

К сожалению, созданные в Беларуси возможности по поддержанию физической формы население не использует в полной мере. Нужно объединить усилия, чтобы помочь людям осознать, что здоровье определяется, в первую очередь, своим собственным отношением к нему.

Компания Ново Нордиск разрабатывает и предлагает современные лекарственные средства, которые помогают человеку справиться с недугом и вести практически полноценную жизнь. Есть очень перспективная разработка, с помощью которой намного легче изменить образ жизни, однако очень многое зависит от самого пациента.

Вот поэтому обсуждаемые в процессе дискуссии вопросы обучения и мотивации как больных сахарным диа-



О. Л. Сверкунова, Г. Г. Короленко, З. Г. Гончарова

бетом, так и медицинских работников, всегда были и остаются приоритетным направлением сотрудничества нашей компании с органами здравоохранения, общественными организациями и всеми, кто полон энтузиазма и нацелен на общую задачу - победу над диабетом!

О. Л. Сверкунова, главный редактор журналов «Здоровье и успех» и «Жизнь с диабетом»:

— Многие из присутствующих стояли у колыбели зарождения нашего издания. С 1993 г. журнал «Жизнь с диабетом» помогает своим читателям справляться с недугом и жить полноценно, в этом главная заслуга, конечно, наших авторов — опытных эндокринологов и сотрудников профильных кафедр БелМАПО и БГМУ. «Школы диабета» слабо используют потенциал журнала в своей работе, хотя он способен стать массовым и общедоступным учебным пособием, помогать пациентам лучше усваивать и запоминать информацию по этой программе.

Уже поднимали вопрос о том, как защитить людей с сахарным диабетом от шарлатанов, обещающих им полное исцеление. Думаю, проблема вечная и неисчерпываемая. Дорогие врачи, приведите конкретные примеры из практики, как человек за огромные деньги надеялся излечиться и попал к вам с тяжелой декомпенсацией. Журнал открыто напишет об этом. Только такой «антирекламой» и можно бороться с псевдомедициной.

Е. А. Холодова:

— Оценивая образовательную работу за 20 лет, можно проследить следующую динамику. Изначально акцент был сделан на третичную профилактику — все усилия направлены на последипломное образование медицинских работников разных специальностей. В итоге в республике высокий уровень оказания специализированной помощи пациентам с сахарным диабетом: они получили возможность жить и в терминальной стадии нефропатии (активно работают программы диализа), меньше теряют зрение и, в основном, ходят на своих ногах (хирурги ушли от практики выполнения высоких ампутаций).

Внимание на вторичной профилактике сахарного диабета сконцентрировали 8—10 лет назад, в итоге наши пациенты научились контролировать свое состояние, знают уровень гликированного гемоглобина, могут рассчитать дозу инсулина и достигать компенсации сахарного диабета, используя знания и новые технологии.

Сегодня перед нами стоит еще одна задача — выйти на уровень первичной профилактики, что потребует сил, умений специалистов не только эндокринологов и Министерства здравоохранения, но и всего общества в целом.

Подготовила Т. Ясевич

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Аметов А. С. Гипогликемия и самоконтроль / А.С. Аметов, Е.В. Иванова // Справочник поликлинического врача.— 2012.— №3.— С. 47—52.

Ахманов М. С. Лечение диабета в XXI веке. Реальность, мифы, перспективы / М. С. Ахманов, И. И. Никберг, И. Чайковский.— СПб.: Вектор, 2011.— 208 с.— (Школа диабета) (Шифр 581536).

Бирюкова Е. В. Современная фармакотерапия сахарного диабета 2 типа — лицом к пациенту / Е. В. Бирюкова // Поликлиника.— 2012.— №1.— С. 29—33.

Ведение пациентов с сахарным диабетом. Рекомендации Американской ассоциации по изучению диабета (2012 г.) // Рациональная фармакотерапия.— 2012.— №1.— С. 77—86.

Конгресс IDF-2011: представлен новый алгоритм лечения больных СД 2-го типа // Эффект. фармакотерапия.— 2012.— №1.— С. 2—4.

Международная российско-американская обучающая конференция «Диабет 2011: от науки к клинической практике» // Сахарный диабет.— 2011.— №2.— С. 133—134.

Методические рекомендации для преподавателей школ сахарного диабета / Е.А. Холодова [и др.]; Науч.-исслед. клин. ин-т радиац. медицины и эндокринологии; Белорус. ин-т усоверш. врачей; Минский гос. мед. ин-т.— Минск, 2006.— 80 с. (Шифр 560821).

Мкртумян А. М. Самоконтроль гликемии как основное звено в эффективном управлении сахарным диабетом / А. М. Мкртумян, Е. В. Романова, М. А. Гарбузова // CONSILIUM MEDICUM.— 2011.— Т. 13, №12.— С. 46—49.— Библиогр.: 9 назв.

Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода / А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет.— 2011.— №1.— С. 46—50.— Библиогр.: 14 назв.

Полунин А. А. Обучение в школе диабета и физиотерапия в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа / А. А. Полунин, Е. А. Турова // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры.— 2007.— №5.— С. 45—48.

Проблемы сахарного диабета: разные страны — общие решения [О 1-м Турецко-российском диабетологическом саммите] // Эффективная фармакотерапия.— 2012.— №2.— С. 54—55.

Редькин Ю. А. Влияние различных факторов на эффективность самоконтроля при сахарном диабете / Ю. А. Редькин, В. В. Богомолов // CONSILIUM MEDICUM.— 2011.— Т. 13, №12.— С. 54—58.— Библиогр.: 33 назв.

Редькин Ю. А. Сахарный диабет: факторы, влияющие на эффективность самоконтроля / Ю. А. Редькин // Справочник поликлинического врача.— 2012.— №1.— С. 26—30.

Современные технологии в эндокринологии, посвященные помповой инсулинотерапии: Материалы VI Всерос. Конгресса эндокринологов с междунар. участием // Проб. эндокринологии.— 2012.— №2, вып. 2.— С. 19—44.

Суркова Е. В. Обучение больных сахарным диабетом как терапевтическое воздействие / Е. В. Суркова, А. Ю. Майоров // CONSILIUM MEDICUM.— 2011.— Т. 13, №12.— С. 49—53.— Библиогр.: 10 назв.

Шестакова М. В. Современные международные и национальные рекомендации по применению инновационных сахароснижающих препаратов-инкретинов в лечении сахарного диабета типа 2 / М. В. Шестакова // CONSILIUM MEDICUM.— 2011.— Т. 13, №12.— С. 5—9.— Библиогр.: 10 назв.

Предоставленный список литературы включает документы по вышеозначенной теме из новых медицинских журналов, полученных РНМБ в течение июля 2012 г.

Полные тексты необходимых Вам документов можно заказать по телефону 226-21-56.

*Подготовила Гололоб Наталья Дмитриевна, главный библиограф отдела справочной и нормативно-правовой информации РНМБ.
Т. 226-21-56; e-mail: NGololob@rsml.med.by*

©“Здравоохранение”, 2012

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009

Подписные индексы:

для организаций — 749122,

для индивидуальных подписчиков — 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Редакция

Кривашей Н. А. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Здоровикова И. А., Лоскутова С. А., Чугай Е. В., Ясевич Т. В. (редакторы)

Подписано в печать 26.10.2012.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 11,9

Тираж 1957 экз. Зак. 3194

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: 226-21-66, 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться на сайте 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.