



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№5/2012



Лауреат  
V Национального  
конкурса  
«Золотая литера»

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

**Редакционная коллегия:**

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

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

Главный редактор  
**Ю. К. АБАЕВ**

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

**Редакционный совет:**

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

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



*Дорогие коллеги!*

Ежегодно, 12 мая, в день рождения основательницы сестринского дела Ф. Найтингейл (1820—1910), отмечается Международный день медицинской сестры. Как ни велика роль врача, все же больше времени у постели больного проводит сестра. Именно она первой приходит на помощь, выслушивает жалобы и утешает пациента, выполняет назначения врача, нежными руками вытирает пот, а иной раз и слезы. Это о медсестрах сказала мать Тереза — символ милосердия XX века: «Мы не можем делать великих дел, только малые дела, но с великой любовью. Я верю в малые дела, именно в них наша сила».

Медицинские сестры — самая многочисленная профессиональная группа в системе здравоохранения, и все же наблюдается дефицит сестринского персонала. Причины разные: продолжительный рабочий день, большая нагрузка, невысокий профессиональный статус, значительные требования к обеспечению ухода за пациентами. Ситуация обостряется оттоком квалифицированных сестер из государственных учреждений в коммерческие структуры, а также уходом из профессии в связи с низкой оплатой труда.

В западных странах соотношение врачей и медсестер составляет 1:6 и уменьшение его считается неблагоприятным признаком. В Беларуси этот показатель — 1:2,6. Есть и негативные тенденции: увеличивается доля манипуляций, которые должны осуществляться подготовленным сестринским персоналом в результате время врача уходит на выполнение работы, не требующей его квалификации. Наряду с этим принижается роль сестры, которой вменяют обязанности, не связанные с лечебным процессом.

Сложившаяся система взаимодействия врача и медсестры все меньше отвечает современному высокотехнологичному здравоохранению. Достижения медицинской науки и растущие общественные потребности ставят перед сестринской службой новые задачи. Растет потребность в медсестрах — профессиональных исполнителях, хорошо владеющих техникой манипуляций, способных освободить врача от обязанностей, не требующих уровня его подготовки. Появляется необходимость в менеджерах сестринского дела, имеющих не только специальные знания, но и знакомых с основами экономики, маркетинга, менеджмента, психологии и управления. Назрела необходимость изменения профессионального и юридического статуса медицинской сестры.

До недавнего времени среднее медицинское образование не давало возможности карьерного роста и реализации творческого потенциала. Желая получить высшее образование, как правило, уходили из профессии. В настоящее время такая возможность есть. В Гродненском государственном медицинском университете с 1995 г. готовят сестер с высшим образованием, однако имеются сложности с трудоустройством выпускников в связи с неопределенностью их статуса и отсутствием практического опыта. Менее затратной является целевая заочная или очно-заочная подготовка специалистов из медицинских сестер, имеющих 5—7 летний стаж работы, а также переподготовка старших медсестер в течение 1,5—2 лет без отрыва от основной работы.

Появление специалистов с высшим сестринским образованием поставило ряд вопросов. При сохраняющемся дефиците медработников среднего звена понадобилось изменение структуры сестринской службы, к чему практическое здравоохранение оказалось не готово. Создается впечатление, что реформы здравоохранения отстают от возможностей реорганизации сестринского образования.

Праздники приходят и уходят, после них наступают будни, и важно, чтобы теплые слова в адрес медсестры не остались только словами. Прошло несколько веков с тех пор как французский священник В. Поль в 1617 г. организовал общину сестер милосердия, избрав для этой миссии женщин с их природной добротой, терпением, способностью к состраданию, наблюдательностью, интуицией и трудолюбием. Профессия сестры милосердия в XIX веке была очень почетна. В XX столетии сестринское дело претерпело большие изменения. Сегодня во всем мире значение профессии медсестры все больше возрастает. Хочется надеяться, что в начале XXI века специальность медицинской сестры вернет себе прежнее уважение, престижность и былую славу.

С уважением

Ю. К. Абаев

## Клиническая медицина

- Барановская Е. И., Кустова М. А., Суетнов О. Н., Купрейчик Л. Г., Голубых Н. М., Воропаев Е. В.** Вирусологические особенности и система интерферона у беременных с папилломавирусной и ВИЧ-инфекцией ..... 4
- Козловский И. В.** Артериальная гипертензия и стеатоз печени ..... 8

## Оригинальные исследования

- Кабешев Б. О., Бонцевич Д. Н., Васильков А. Ю., Шевченко Н. И.** Антибактериальная активность шовного материала на основе капрона, модифицированного наночастицами серебра ..... 13
- Кривенко С. И., Дедуля Н. И., Коритко А. А., Назарова Е. А., Селезнева Е. А., Усс А. Л., Миланович Н. Ф., Смольникова В. В.** Получение аутологичного трансплантата мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для терапии больных с рассеянным склерозом ..... 15

## Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Корсак А. К., Петрович Н. И., Лапковский В. И.** Анализ работы отделения челюстно-лицевой хирургии 4-й детской городской клинической больницы Минска ..... 19

## Лекции и обзоры

- Махмудов А. М.** Диагностика и лечение болезни Гиршпрунга у взрослых ..... 23
- Раевнева Т. Г.** Визуализационные методы в диагностике стадии фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени ..... 31
- Данилов И. П.** Дисбаланс гемостаза при болезнях печени ..... 34
- Цыркунов В. М., Пронько Н. В., Якусевич Т. В.** Эшерихиозы в современных условиях ..... 36

## Обмен опытом

- Осочук С. С., Буянова С. В., Шишкина О. В.** Влияние аторвастатина на состав липопротеиновых комплексов крови и их гормонотранспортную функцию при ишемической болезни сердца ..... 41
- Лискович В. А., Пальцева А. И., Козич А. А., Александрович А. С.** Применение препарата «Цераксон» у недоношенных детей с гипоксически-ишемическими поражениями центральной нервной системы ..... 44
- Поворознюк В. В., Янковская Л. В., Балацкая Н. И., Кежун Л. В., Караулько И. В., Кежун Е. Н., Гончар К. В.** Дефицит кальция в фактическом рационе питания как фактор риска развития остеопороза у женщин различного возраста ..... 49
- Борисевич С. Н., Вергун О. М., Шмигельский А. А.** Острые отравления бензодиазепинами и оценка диагностической надежности методов при их химико-токсикологическом исследовании ..... 52
- Шотт В. А.** Отдаленные результаты применения нового способа формирования гастроjeуноанастомоза при резекции желудка по Бильрот-2 ..... 55

## Школа молодого ученого

- Улащик В. С.** Типы научных исследований ..... 58

## Срочные публикации

- Данилов Д. Е., Карпов И. А.** Тактика ведения пациентов с хроническим вирусным гепатитом В ..... 63
- Фурсова Л. А., Пономарева Е. Н., Корниевец С. В.** Диагностика и лечение алкогольной нейропатии ..... 67
- Суконко О. Г., Жуковец А. Г., Семак И. А., Ошарин В. В.** Анализ оказания нейрохирургической помощи в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова (2007—2010) ..... 71

## Круглый стол

- Вирусные гепатиты ..... 77

## Clinical Medicine

- Baranovskaya E. I., Kustova M. A., Suyetnov O. N., Kupreichik L. G., Golubykh N. M., Voropayev E. V.** Virusologic characteristics and interferon system of pregnant women suffering from infections caused by papilloma virus and HIV
- Kozlovsky I. V.** Arterial hypertension and steatohepatosis

## Original Investigations

- Kabeshev B. O., Bontsevich D. N., Vasilkov A. Yu., Shenchenko N. I.** Antimicrobial activity of polyamide based suture material modified by silver nanoparticles
- Krivenko S. I., Dedyulya N. I., Koritko A. A., Nazarova E. A., Selezneva E. A., Uss A. L., Milanovich N. F., Smolnikova V. V.** Bone marrow mesenchymal stem cells' transplants receiving for treating patients with multiple sclerosis

## Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Korsak A. K., Petrovich N. I., Lapkovsky V. I.** Analysis of work of Unit for Maxillofacial Surgery of Minsk City Clinical Hospital for Children No. 4

## Lectures and Reviews

- Makhmudov A. M.** Diagnosis and management of Hirschprung's disease in adults
- Rayevneva T. G.** Visualization methods in diagnosis of fibrosis stage of chronic diffuse disease of liver
- Danilov I. P.** Hemostasis imbalance under liver diseases
- Tsyrkunov V. M., Pronko N. V., Yakusevich T. V.** Escherichiosis nowadays

## Sharing Experience

- Osochuk S. S., Buyanova S. V., Shishkina O. V.** Effect of Atorvastatin on blood lipoprotein complexes composition and hormone transport function in persons with ischemic heart disease
- Liskovitch V. A., Paltseva A. I., Kositch A. A., Aleksandrovitch A. C.** Ceraxon administration to premature infants having hypoxic-and-ischemic changes of central nervous system
- Povoroznyuk V. V., Yankovskaya L. V., Balatskaya N. I., Kezhun L. V., Karaulko I. V., Kezhun E. N., Gontchar K. V.** Diet calcium deficiency in alimentation of women of various ages as risk factor for osteoporosis development
- Borisevitch S. N., Vergun O. M., Shmigelsky A. A.** Acute intoxication with benzodiazepines and evaluation of chemical-and-toxicological methods diagnostic reliability

- Shott V. A.** Remote outcomes of stomach resection by Bilroth-2 with gastro-jejunoanastomosis formed by new technique

## School for Young Scientists

- Ulashchik V. S.** Scientific research types

## Urgent Publications

- Danilov D. E., Karpov I. A.** Tactics for managing patients suffering from chronic viral hepatitis B
- Fursova L. F., Ponomareva E. N., Korniyevets S. V.** Diagnosis and management of alcoholic neuropathy
- Sukonko O. G., Zhukovets A. G., Semak I. A., Osharin V. V.** Analysis of neurosurgical assistance at OMR RSPC named after N. N. Aleksandrov (2007—2010)

## Talking at Round Table

- Viral hepatitis



Е. И. БАРАНОВСКАЯ, М. А. КУСТОВА, О. Н. СУЕТНОВ,  
Л. Г. КУПРЕЙЧИК, Н. М. ГОЛУБЫХ, Е. В. ВОРОПАЕВ

## ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНА У БЕРЕМЕННЫХ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Гомельский государственный медицинский университет,  
Гомельский областной центр гигиены,  
эпидемиологии и общественного здоровья

**Цель исследования.** Изучить особенности папилломавирусной (ПВИ) и ВИЧ-инфекции у беременных с оценкой состояния иммунитета.

**Материал и методы.** В исследование включены 97 беременных и 61 рожденный ими ребенок, которые составили 3 группы в зависимости от наличия или отсутствия клинических признаков заболеваний, ассоциированных с ПВИ и инфицированием ВИЧ. ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) в эпителии шейки матки определяли с помощью качественной и количественной полимеразной цепной реакции. Идентифицировали генотипы ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66. Концентрацию  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона (ИНФ) определяли в крови, в вагинальном секрете беременных и в пуповинной крови, взятой из последового отрезка пуповины при ее рассечении непосредственно после рождения ребенка. Статистическая обработка данных проведена при помощи программы STATISTICA 6.1.

**Результаты.** ВИЧ-инфекция не ограничивает репродуктивный выбор женщин. ДНК ВПЧ обнаружена у 73,5% беременных с ВПЧ-ассоциированной патологией половых органов и у 58,3% ВИЧ-инфицированных, причем у последних в 71,4% диагностировано присутствие 2 и более генотипов ВПЧ. Из изучаемого спектра генотипов ВПЧ наиболее распространены 16, 31 и 52 типы вируса, причем ВПЧ-ассоциированные заболевания связаны с высокоонкогенным вирусом 16 типа. У беременных при ВИЧ-инфекции установлено высокое содержание  $\gamma$ -ИНФ в периферической венозной крови и его положительная корреляция с концентрацией  $\alpha$ -ИНФ, а также высокая концентрация  $\gamma$ -ИНФ в пуповинной крови.

**Заключение.** Ассоциированные с ВПЧ заболевания характеризуются низкой концентрацией  $\alpha$ -ИНФ в периферической венозной крови и вагинальном отделяемом при повышенных значениях маркера воспаления С-реактивного белка.

**Ключевые слова:** беременность, вирус папилломы человека, вирус иммунодефицита человека, интерферон, С-реактивный белок.

Физиологическая беременность связана со сложными иммунными изменениями, обеспечивающими толерантность к аллоантигенам плода, которая сопровождается изменением баланса цитокинов, продуцируемых различными типами Т-хелперных клеток [1]. Известно, что состояние иммунной системы является решающим фактором, определяющим тяжесть и продолжительность воспалительных заболеваний, особенностей течения «медленных» вирусных инфекций, в том числе вызванных вирусом иммунодефицита (ВИЧ), вирусом папилломы человека (ВПЧ) [2]. С ВПЧ-инфекцией ассоциирована цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки, также у 55% ВИЧ-инфицированных женщин

диагностируют рак шейки матки, причем его частота выше при сочетанной ВПЧ- и ВИЧ-инфекции [3, 4].

При дисбалансе цитокинов снижается противовирусная защита организма, что влияет на клиническое течение вирусной инфекции и ведет к прогрессированию заболевания или хронизации, рецидивированию. Данные литературы свидетельствуют о разнонаправленных изменениях в системе интерферона (ИНФ) у пациенток с ВПЧ-инфекцией и иммунодефицитными состояниями [5, 6]. Система ИНФ является главным неспецифическим фактором противовирусной защиты, влияющим на ингибирование репродукции вирусов и оказывающим иммуномодулирующее действие не только у матери, но и у плода и новорожденного [7, 8]. Выраженное снижение уровня  $\gamma$ -ИНФ ассоциируется с неблагоприятными перинатальными исходами. Установлен факт зависимости клинических проявлений ВИЧ- и ВПЧ-инфекции от типа вируса, состояния иммунной системы, однако их сочетание на фоне беременности может оказывать взаимоотношающее действие и индуцировать переход латентных форм папилломавирусной инфекции (ПВИ) в клинические и субклинические.

Цель настоящей статьи — изучить особенности ПВИ и ВИЧ-инфекции у беременных с оценкой состояния иммунитета.

### Материал и методы

В исследование включены 97 беременных, которые дали письменное информированное согласие, и 61 рожденный ими ребенок. Все обследованные составили 3 группы в зависимости от наличия или отсутствия клинических признаков заболеваний, ассоциированных с ПВИ и инфицированием ВИЧ (табл. 1).

К клиническим проявлениям ПВИ относили генитальные кондиломы и дисплазию шейки матки, к субклиническим формам — эктопию цилиндрического эпителия шейки матки и цервицит.

Во время беременности использовали качественное и количественное определение ДНК ВПЧ в эпителии шейки матки. Для выявления ДНК ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 генотипов использовали Real-Time-PCR с применением тест-системы «АмплиСенсВПЧ ВКР генотип FL» («АмплиСенс», Россия). Для определения ДНК ВПЧ 6, 11 генотипов с электрофоретическим учетом применяли тест-систему «АмплиСенс ВПЧ 6/11-Eph». Количественную ПЦР для определения вирусной нагрузки проводили с набором реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT» («АмплиСенс»).

Диагностику ВИЧ-инфекции проводили в соответствии с действующими нормативными документами на базе Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья.

Концентрацию  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИНФ определяли в периферической венозной крови, в вагинальном секрете беременных и в пуповинной крови, взятой из последового отрезка пуповины при ее рассечении непосредственно после рождения ребенка. Содержание С-реактивного белка (СРБ) измеряли в периферической венозной крови беременных. Для измерения концентрации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИНФ, СРБ применяли иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием наборов реагентов «Альфа-

Таблица 1

## Критерии формирования групп беременных

Группа	Число женщин/рожденных детей	Критерий включения		Критерии исключения
		ВИЧ-статус	клиника ПВИ	
1-я ВИЧ-/ПВИ+	49/32	«-»	«+»	Сопутствующие иммунодефицитные состояния
2-я ВИЧ+/ПВИ±	24/8	«+»	«-»/«+»	Терминальные состояния при ВИЧ-инфекции
3-я ВИЧ-/ПВИ-	24/21	«-»	«-»	Патология шейки матки, в том числе в анамнезе; сопутствующие иммунодефицитные состояния

интерферон-ИФА-Бест», «Гамма-интерферон-ИФА-Бест», «СРБ-ИФА-Бест» («Вектор-Бест», Россия).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы STATISTICA 6.1. Характер распределения признаков определяли по тестам Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Вычисляли долю (P, %) признака и стандартную ошибку доли (Sp, %); использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность и точный критерий Фишера (P). При асимметричном распределении величин рассчитывали медиану, 25-й и 75-й процентиля (Me [25%; 75%]), критерий Манна—Уитни с поправкой Йейтса ( $Z_r$ ). При множественном межгрупповом сравнении использовали метод Краскела—Уоллеса (H). Для выявления корреляций количественных и качественных признаков рассчитывали коэффициенты Пирсона (r), Спирмена ( $r_s$ ), Кендалла ( $\tau$ ) и их 95% доверительный интервал (ДИ). Критический уровень значимости принят 0,05 (5%).

## Результаты и обсуждение

Средний возраст беременных в 1-й, 2-й и 3-й группах составил 24,5±3,5, 26,0±4,5 и 27,0±3,9 года соответственно. Данные о репродуктивной функции пациенток представлены в табл. 2.

У большей части ВИЧ-инфицированных пациенток настоящая беременность была повторной, однако у каждой пятой из них в анамнезе отмечено невынашивание беременности, у каждой четвертой — медицинский аборт, одной пациентке беременность была прервана по медицинским показаниям со стороны плода. Повторные роды предстояли в равной доле в каждой из групп.

При оценке состояния органов репродуктивной системы до наступления настоящей беременности установлено, что для ВИЧ-инфицированных женщин характерны воспалительные заболевания половых органов (табл. 3).

Для определения стадии ВИЧ-инфекции использовали классификацию ВОЗ (2004 г.), согласно которой I клиническая стадия установлена у 11 (45,8±10,4%) беременных, II — у 4 (16,7±7,8%), III — у 6 (25,0±9,03%) и IV — у 3 (12,5±6,9%) женщин.

Сочетание ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита С выявлено у 6 (25,0±9,03%) пациенток. При включении ВИЧ-инфицированных беременных в настоящее исследование 15 (62,5±10,1%) получали антиретровирусные препараты с целью профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ и 4 (16,7±7,8%) женщины продолжали антиретровирусную терапию, начатую до беременности.

ДНК ВПЧ выявлена с равной частотой у ВИЧ-инфицированных (n=14, 58,3±10,1%) и у пациенток с заболеваниями, ассоциированными с ПВИ (n=36, 73,5±6,3%). При этом у 10 (41,7±10,1%) беременных из группы сравнения получена ДНК ВПЧ, но значимо меньше по сравнению с пациентками 1-й группы (P=0,02). Из числа ВПЧ-инфицированных беременных в каждой из групп выявлены женщины, имеющие более одного генотипа вируса, доля которых сопоставима в 1-й и 3-й группах и составила 52,8±8,3% и 40,0±15,5% соответственно. Из ВИЧ-положительных пациенток большинство (71,4±12,1%, P=0,03) имели 2 и более генотипа ВПЧ (табл. 4).

Выявленные генотипы ВПЧ у беременных представлены в табл. 5. Установлено, что более половины пациенток

Таблица 2

## Репродуктивная функция пациенток, n (P±Sp,%)

Данные анамнеза	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Повторнобеременные	17 (34,7±6,8)	14 (58,3±10,3)	12 (50,0±10,4)
Повторнородящие	13 (26,5±6,3)	9 (37,5±10,1)	7 (29,2±9,5)
Невынашивание беременности	2 (4,1±2,8)*	5 (20,8±8,5)	3 (12,5±6,9)
Прерывание беременности по медицинским показаниям	0	1 (4,17±4,17)	0
Медицинский аборт	7 (14,3±5,0)	6 (25,0±9,03)	6 (25,0±9,03)

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й группе, P=0,03.

Таблица 3

## Патология репродуктивной системы в анамнезе у беременных, n (P±Sp,%)

Патология	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Хронический сальпингоофорит	6 (12,2±4,7)* $\chi^2=4,84$ ; P=0,03	9 (37,5±10,1)	2 (8,3±5,8)* P=0,02
Доброкачественные образования яичников	1 (2,04±2,02)	0	0
Миома матки	1 (2,04±2,02)	1 (4,17±4,17)	3 (12,5±6,9)
Нарушения менструальной функции	4 (8,2±3,9)	0	0
Бесплодие	1 (2,04±2,02)	2 (8,3±5,8)	2 (8,3±5,8)
Вагинит	3 (6,1±3,4)* P=0,001	9 (37,5±10,1)	3 (12,5±6,9)* P=0,046

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й группе.

с клиническими признаками ПВИ инфицированы ВПЧ 16 типа, каждая третья ВИЧ-позитивная женщина инфицирована ВПЧ 31 или 52 типа (см. табл. 5).

Среднее число вирусов различных генотипов, выявленное у одной пациентки в каждой группе, составило  $1,8 \pm 0,9$ ;  $2,9 \pm 2,1$  и  $1,7 \pm 1,1$  соответственно. Количественное определение ДНК ВПЧ показало, что вирусная нагрузка у обследованных трех групп значимо не отличалась и составила  $3,9 \pm 1,3$ ;  $4,1 \pm 2,1$  и  $3,64 \pm 1,8$  Ig копии соответственно.

Таблица 4

#### Число выделенных генотипов ВПЧ у беременных, n (P±Sp, %)

Число выделенных генотипов ВПЧ	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=14)	3-я группа (n=10)
1	17 (47,2±8,3)	4 (28,6±12,5)	6 (60,0±16,3)
2	13 (36,1±8,0)	4 (28,6±12,5)	2 (20,0±13,3)
3 и более	6 (16,7±6,2)	6 (42,9±13,2)	2 (20,0±13,3)

Таблица 5

#### Генотипы вируса у беременных, инфицированных ВПЧ, n (P±Sp, %)

Генотип ВПЧ	1-я группа	2-я группа	3-я группа
16	20 (55,6±8,3)	3 (21,4±10,9)* P=0,03	4 (40,0±15,5)
31	6 (16,7±6,2)	5 (35,7±12,8)	1 (10,0±9,5)
52	0	6 (42,9±13,2)* P=0,02	3 (30,0±14,5)* P=0,03
51	2 (5,6±3,8)	3 (21,4±10,9)	2 (20,0±12,6)
56	4 (11,1±5,2)	2 (14,3±9,4)	2 (20,0±12,6)
39	2 (5,6±3,8)	2 (14,3±9,4)	1 (10,0±9,5)
35	6 (16,7±6,2)	1 (7,1±6,9)	1 (10,0±9,5)
33	8 (22,2±6,9)	3 (21,4±10,9)	1 (10,0±9,5)
18	3 (8,3±4,6)	3 (21,4±10,9)	0
59	0	1 (7,1±6,9)	1 (10,0±9,5)
58	1 (2,8±2,7)	2 (14,3±9,4)	0
45	5 (13,9±5,8)	2 (14,3±9,4)	1 (10,0±9,5)
66	1 (2,8±2,7)	0	0
6	5 (13,9±5,8)	1 (7,1±6,9)	0
11	1 (2,8±2,7)	1 (7,1±6,9)	0

\* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в 1-й группе.

Содержание  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона в крови и вагинальном секрете беременных представлено в табл. 6.

Установлено снижение концентрации  $\alpha$ -ИНФ в крови у беременных при ПВИ, но о его локальных изменениях данных не получено. Концентрация  $\gamma$ -ИНФ повышена в крови у ВИЧ-инфицированных пациенток, но снижена в вагинальном секрете при клинических формах ПВИ.

В результате анализа количественной взаимосвязи содержания ИНФ при ПВИ и ВИЧ-инфекции установлена положительная корреляционная связь концентрации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИНФ в периферической венозной крови у ВИЧ-инфицированных ( $r_s=0,8$ ;  $P=0,0002$ ; 95% ДИ [0,57—0,91]) и у беременных из группы сравнения ( $r_s=0,43$ ;  $P=0,039$ ; 95% ДИ [0,03—0,71]); положительная корреляционная связь концентрации  $\gamma$ -ИНФ в периферической венозной крови женщины и в пуповинной крови ( $r_s=0,69$ ;  $P=0,0002$ ; 95% ДИ [0,44—0,842]) у ВПЧ-инфицированных пациенток при наличии клиники ПВИ.

Вычисление ассоциаций количественного содержания ИНФ с качественным признаком у ВПЧ-инфицированных пациенток показало связь клиники ПВИ с низкой концентрацией  $\alpha$ -ИНФ в периферической венозной крови ( $\tau=-0,21$ ;  $P=0,0035$ ; 95% ДИ [-0,367—(-0,034)]) и вагинальном секрете ( $\tau=-0,23$ ;  $P=0,035$ ; 95% ДИ [-0,459—(-0,019)]).

Для оценки реакции плода при вирусной инфекции матери исследована концентрация  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИНФ в пуповинной крови, которая сопоставима с концентрацией в периферической крови у матери, и при ВИЧ-инфекции концентрация  $\gamma$ -ИНФ значимо выше как в крови у матери, так и в пуповинной крови (табл. 7).

Статистически значимых различий концентрации ИНФ в вагинальном секрете и периферической крови в зависимости от количества выявленных субтипов ВПЧ не установлено, но можно отметить тенденцию к снижению концентрации  $\alpha$ -ИНФ у пациенток с клиническими проявлениями ПВИ при установленном 1 субтипе вируса (табл. 8).

В качестве маркера воспаления использовали СРБ, высокая концентрация которого коррелировала с наличием клинических признаков ПВИ у ВПЧ-позитивных обследованных ( $\tau=0,18$ ;  $P=0,012$ ; 95% ДИ [0,0077—0,328]). При этом выявлена концентрация СРБ в крови у беременных с ВПЧ-ассоциированной патологией (Me 103,8 [12,7; 395,5] мг/л против Me 6,3 [2,2; 60,8] у ВИЧ-положительных и Me 14,5 [3,1; 117,6] в контрольной группе (N=9,3;

Таблица 6

#### Содержание $\alpha$ - и $\gamma$ -ИНФ у беременных, инфицированных ВПЧ и ВИЧ, Me [25—75%]

Исследуемая среда	1-я группа (n=49)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=24)	Уровень значимости
<b><math>\alpha</math>-ИНФ, пг/мл</b>				
Периферическая венозная кровь	18,0 [5,5; 18,4] n=46	18,2 [5,7; 23,8] n=23	18,3 [18,1; 19,6] n=24	H=8,3; P=0,016 Z <sub>1,3</sub> =2,96 P=0,003
Вагинальный секрет	18,5 [4,7; 24,9] n=12	23,3 [21,4; 25,8] n=20	22,9 [21,9; 23,5] n=8	H=2,2; P=0,33
<b><math>\gamma</math>-ИНФ, пг/мл</b>				
Периферическая венозная кровь	7,5 [7,3; 10,6]	11,9 [10,4; 17,9]	7,3 [7,2; 7,6]	H=28,5; P<0,0001 Z <sub>1,2</sub> =4,7; P<0,0001 Z <sub>2,3</sub> =4,4; P<0,0001
Вагинальный секрет	12,9 [4,3; 16,8]	17,4 [15,6; 18,3]	17,4 [15,9; 17,8]	H=6,05; P=0,05 Z <sub>1,2</sub> =2,3; P=0,02 Z <sub>1,3</sub> =1,9; P=0,05

Таблица 7

Концентрация  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИНФ в пуповинной крови, Ме [25—75%]

Маркер	Рожденные дети			Уровень значимости
	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=8)	3-я группа (n=21)	
$\alpha$ -ИНФ, пг/мл	18,2 [18,0; 18,8]	12,2 [5,7; 31,7]	18,3 [17,9; 18,8]	H=0,08; P=0,96
$\gamma$ -ИНФ, пг/мл	7,8 [7,5; 11,1]	11,3 [10,3; 32,9]	7,5 [7,4; 8,2]	H=9,5; P=0,008 Z <sub>1,2</sub> =2,5; P=0,01 Z <sub>2,3</sub> =3; P=0,003

Таблица 8

Концентрация  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИНФ у беременных в зависимости от числа генотипов ВПЧ, Ме [25—75%]

Исследуемая среда	Количество определяемых генотипов ВПЧ			
	1	2	3	4 и более
<b><math>\alpha</math>-ИНФ, пг/мл</b>				
Периферическая венозная кровь	17,9 [5,5; 18,5]	18,05 [11,8; 18,1]	18,1 [11,7; 18,3]	18,5 [18,3; 18,8]
Вагинальный секрет	5,4 [0,9; 14,8]	17,9 [3,9; 31,8]	15,95	—
<b><math>\gamma</math>-ИНФ, пг/мл</b>				
Периферическая венозная кровь	7,3 [7,2; 10,5]	7,4 [7,3; 8,8]	8,2 [7,2; 9,7]	7,4 [7,2; 7,5]
Вагинальный секрет	10,4 [1,7; 11,9]	18,4 [4,3; 32,5]	16,95	—

P=0,009)). Учитывая высокие значения концентрации СРБ во всех группах, соответствующие 75-й перцентиле, эти показатели у женщин с воспалительными заболеваниями половых органов составили 71,4±6,5%, 87,5±6,8% и 20,8±8,3% соответственно в каждой группе. Концентрация СРБ в крови у пациенток с воспалительными заболеваниями половых органов составила Ме 124,2 [7,3; 395,5] мг/л при ПВИ, Ме 8,8 [1,5; 96,5] у ВИЧ-положительных и Ме 6,7 [1,9; 28,6] в контрольной группе (H=6,3; P=0,04). При этом концентрация  $\gamma$ -ИФН в крови выше у ВИЧ-положительных беременных, независимо от отсутствия или наличия клинических признаков воспаления половых органов, у последних она равна Ме 7,4 [7,3; 10,5] пг/мл, Ме 11,1 [10,3; 17,9] и Ме 7,3 [7,2; 9,9] в каждой группе соответственно (H=18,3; P=0,0001).

## Выводы

1. Репродуктивный выбор ВИЧ-инфицированных женщин направлен на рождение детей повторно при высоком показателе невынашивания беременности в анамнезе и с частотой искусственного прерывания беременности, не отличающейся от контрольной группы. Для ВИЧ-инфицированных пациенток характерны воспалительные заболевания половых органов, коинфицирование вирусом гепатита С, что способствует перинатальной передаче ВИЧ.

2. ДНК вируса папилломы человека с высокой частотой обнаружена у беременных с ВПЧ-ассоциированной патологией половых органов и у ВИЧ-инфицированных, причем у последних в большинстве диагностировано 2 и более генотипов ВПЧ. Из изучаемого спектра генотипов ВПЧ наиболее распространены 16, 31 и 52 типы вируса, причем ВПЧ-ассоциированные заболевания связаны с высокоонкогенным вирусом 16 типа, для ВИЧ-позитивных и женщин контрольной группы, инфицированных ВПЧ, в большей степени характерен 52 генотип.

3. У беременных при ВИЧ-инфекции установлено высокое содержание  $\gamma$ -интерферона в периферической

венозной крови и его положительная корреляция с концентрацией  $\alpha$ -интерферона, а также высокая концентрация  $\gamma$ -интерферона в пуповинной крови. Ассоциированные с ВПЧ заболевания характеризуются низкой концентрацией  $\alpha$ -интерферона в периферической венозной крови и вагинальном отделяемом при повышенных значениях маркера воспаления С-реактивного белка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каштальян О. А. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения.*— 2008.— № 1.— С. 45—49.
2. Зароченцева Н. В. // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.*— 2007.— №1.— С. 19—22.
3. Андреева Е. Н., Григорян О. Р., Ужегова Ж. А. // *Проблемы репродукции.*— 2006.— № 5.— С. 17—23.
4. Desruisseau A., Schmidt-Grimminger D., Welty E. // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*— 2009.— Vol. 114.— P. 438—440.
4. Ганковская Л. В., Ковальчук Л. В., Бахарева И. В. и др. // *Рос. мед. журн.*— 2008.— № 6.— С. 22—24.
5. Сухих Г. Т., Логинова Н. С., Аполухина И. А. и др. // *Акушерство и гинекология.*— 2000.— № 3.— С. 28—31.
6. Тутов Л. П., Карпов И. А. // *Мед. журн.*— 2007.— № 1.— С. 4—14.
7. Буданов П. В., Стрижаков А. Н., Малиновская В. В., Казакова Ю. В. // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.*— 2009.— № 2.— С. 61—68.

Поступила 29.09.11.

**VIRUSOLOGIC CHARACTERISTICS AND INTERFERON SYSTEM OF PREGNANT WOMEN SUFFERING FROM INFECTIONS CAUSED BY PAPILLOMA VIRUS AND HIV**

**E. I. Baranovskaya, M. A. Kustova, O. N. Suyetnov, L. G. Kupreichik, N. M. Golubykh, E. V. Voropayev**

**Objective.** To study the characteristics of infections caused by papilloma virus (PVI) and HIV-infections in pregnant women assessing their immunities.

**Materials and methods.** Ninety seven pregnant women and 61 infants born by them were included in the study and three groups were formed depending on presence or absence of clinical manifestations of the PVI and HIV associated diseases. The human papilloma virus (HPV) DNA was detected in the cervical epithelium in the qualitative and

quantitative polymerase chain reaction. The HPV genotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 were identified. The  $\alpha$ - и  $\gamma$ -INF concentrations were determined in the pregnant women's blood, vaginal secret, and the umbilical blood taken from the umbilical cord afterbirth segment when it was cut immediately after the infant's birth. The data were processed statistically using STATISTICA 6.1 software.

**Results.** It was found that HIV-infection presence did not limit the women reproduction choice. The HPV DNA was identified in 73.5% of women having HPV associated pathologies of reproductive organs and in 58.3% of HIV infected women 2 or more HPV genotypes diagnosed in 71.4% of the latter. Among the HPV genotypes spectrum studied virus types 16, 31, and 52 were spread most, the HPV associated diseases were caused by the highly oncogenous virus type 16. Pregnant women suffering from

HIV-infection had peripheral venous blood  $\gamma$ -INF high concentrations correlating positively with the  $\alpha$ -INF concentrations, and the umbilical blood  $\gamma$ -INF concentrations were high, too.

**Conclusion.** The HPV associated diseases are characterized by the peripheral venous blood  $\alpha$ -INF and vaginal secret low concentrations the C-reactive protein markers values being increased.

**Key words:** pregnancy, human papilloma virus, human immunodeficiency virus, interferon, C-reactive protein.

#### Адрес для корреспонденции:

Барановская Елена Игоревна.  
Гомельский государственный медицинский университет.  
246012, г. Гомель, ул. Медицинская, 7; сп. тел. (8-0232) 43-31-95.

## И. В. КОЗЛОВСКИЙ

### АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ

Витебский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Проанализировать изменения частоты поражения и размеров печени при артериальной гипертензии, выявить причины и значение нарушений. Обсудить способы лечения стеатогепатоза.

**Материал и методы.** Проведено клиническое и инструментальное обследование 140 больных (72 мужчины и 68 женщин) в возрасте от 45 до 86 лет с артериальной гипертензией I—III степени. Выполнены общий анализ крови и мочи, биохимические исследования содержания в сыворотке крови белков и их фракций, С-реактивного белка, сахара, липидов (холестерин), билирубина, ферментов (АСТ, АЛТ, альдолаза). Проведена рентгеноскопия, ЭКГ, УЗИ. Исследования выполняли при поступлении пациентов в больницу и через 10 дней от начала лечения.

**Результаты.** У больных 1-й группы печень была увеличена только у 2 (1,5%) человек, во 2-й — у 9 (6,43%), в 3-й — у 33 (23,57%). Продолжительность болезни и ее тяжесть оказывали существенное влияние на частоту поражения печени — отмечались признаки стеатогепатоза и гепатита.

**Заключение.** Артериальная гипертензия приводит к прогрессирующим метаболическим изменениям в печени и преобладанию признаков жировой дистрофии (стеатоз). Прогрессированию процесса способствовали алкогольные нагрузки, нарушение жирового обмена и нарастание недостаточности кровообращения. Частота увеличения печени при артериальной гипертензии зависела от степени заболевания, тяжести поражения сердца и сосудов, эффективности лечения. Стеатоз печени у мужчин развивался чаще, чем у женщин и ухудшал течение основного заболевания. Профилактика поражения печени при артериальной гипертензии, недостаточности кровообращения и стеатозе требует раннего эффективного лечения заболевания, приема поливитаминных препаратов, а также гепатопротекторов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, стеатогепатит, печень.

Артериальная гипертензия (АГ) довольно часто сопровождается изменением размеров и функции печени. Увеличение этого органа расценивается в большинстве случаев как признак сердечной недостаточности (СН), гепатита или опухоли. Изменение функции печени подробно изучали при СН. Интерес к вопросам пораже-

ния печени сохраняется при вирусных заболеваниях органов пищеварения, интоксикациях преимущественно химическими соединениями, в меньшей степени — при лекарственных токсических осложнениях.

В данном исследовании ставились цели: проанализировать частоту изменения размеров печени при различных степенях АГ и их причины; изучить значение таких изменений для больного с АГ; обсудить способы лечения АГ при наличии признаков поражения печени.

#### Материал и методы

Под наблюдением находилось 140 больных (72 мужчины и 68 женщин), направленных в Витебскую областную больницу для уточнения диагноза и лечения по поводу АГ или решения вопроса о дальнейшей трудоспособности. Провели тщательное клиническое и инструментальное обследование. Выполнили общий анализ крови и мочи, биохимические исследования содержания в сыворотке крови белков и их фракций, С-реактивного белка, сахара, липидов (холестерин, липопротеины), билирубина, ферментов (АСТ, АЛТ, альдолаза, при необходимости — амилаза). Грудную клетку исследовали рентгеноскопическим методом, сердце — ЭКГ, УЗИ, при необходимости проводили коронарографию. Исследование выполняли при поступлении в больницу и через 10 дней от начала лечения.

Пациенты были в возрасте от 45 до 86 лет (средний возраст мужчин — 60±2 года, женщин — 62±2,1 года).

#### Результаты и обсуждение

**Состояние сердечно-сосудистой системы.** Больные чаще жаловались на слабость, головные боли, боли в области сердца, головокружения, почти половина пациентов отмечала навязчивые мысли, снижение трудоспособности, слабость, особенно при работе стоя. У 30 человек отмечены отеки на ногах, у 60 — жалобы на тяжесть в правом подреберье или эпигастральной области (15 из них жаловались на такие ощущения после еды). Перенесли инфаркт миокарда и указывали на одышку 10 больных. У 15 из 25 пациентов, которым проводили коронарографию, обнаружены признаки стенозирования коронарных артерий. Размеры сердца исследовали клиническими методами и с помощью УЗИ. Мерцательная аритмия (МА) отмечена у 40 больных, тахикардия и экстрасистолы — у 60, увеличение размеров сердца — у 68, признаки ожирения I—II степени — у 68 (48,6%) обследованных.



В зависимости от степени АГ пациентов разделили на 3 группы. В 1-ю группу вошли 20 человек: 12 мужчин и 8 женщин с АГ I степени, 2-ю группу составили 80 больных: 40 мужчин и 40 женщин с АГ II степени, 3-ю — 40 пациентов: 20 мужчин и 20 женщин с АГ III степени.

**Состояние печени.** В первую очередь обращали внимание на размеры и плотность печени. Состояние и размеры печени и селезенки проверяли с помощью УЗИ. Функции печени могли быть нарушены при нормальных ее размерах, что выявлялось при исследовании протромбина, билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы. Эти показатели указывают на изменения функции органа при острых вирусных заболеваниях с частотой от 20 до 50%; при хронических процессах частота выявления резко снижается. Поэтому клиническим признакам придавалось большее значение, хотя полученные лабораторные данные могут прямо указывать на наличие патологии.

Длительность заболевания АГ у больных 1-й группы составила  $8,5 \pm 1,41$  года, 2-й —  $11,9 \pm 2,09$  года, 3-й —  $16,4 \pm 2,20$  года. Тяжесть заболевания соответствовала по группам легкой, средней и тяжелой степени.

Среди пациентов 1-й группы печень была увеличена у 2 (1,42%), во 2-й — у 9 (6,43%), 3-й — у 33 (23,57%) человек. Частота поражения печени увеличивалась ( $P < 0,001$ ) в зависимости от продолжительности болезни и ее тяжести.

У больных с АГ I и II степени признаков недостаточности кровообращения (НК) не отмечено. У пациентов 1-й группы продолжительность АГ составила около 8 лет и гипертонические кризы были менее частые, чем во 2-й группе. Изменение числа больных с увеличенной печенью можно объяснить ишемическими процессами, происходящими в период кризов. В этом случае гепатомегалия отмечена у 6 мужчин и 3 женщин. Возможно, употребление алкоголя стимулировало у первых процесс жировой дегенерации печени. Гипертонические кризы нельзя исключать из патогенеза таких изменений.

Интерес к увеличению размеров печени у пациентов 3-й группы вызван патогенезом и природой наблюдаемых изменений. У больных с АГ и НК отмечены выраженные расстройства обеспечения кровью внутренних органов, нарушения метаболических процессов в связи с дефицитом кислорода. Ухудшаются процессы обмена липидов, пуринов, нарастает резистентность к инсулину. Замечены метаболические расстройства, описанные в форме синдромов — предшественников известной патологии (метаболический синдром, алкогольный и неалкогольный стеатогепатит, вторичная подагра). Ранее эти изменения расценивали как синдром НК. Замечены процессы стеатогепатоза, фиброза, формирования застойного гепатита, цирроза печени. Стеатогепатоз — более ранняя дегенерация гепатоцитов в связи с гемодинамическими, токсическими (бактериальное, алкогольное и лекарственное) расстройствами.

У 7 (5%) человек 3-й группы размеры печени оказались нормальными, однако отмечались признаки «сердечной астмы», что свидетельствовало о тяжелых нарушениях функции левого желудочка. У мужчин гепатомегалия встречалась в 2 раза чаще, чем у женщин. Возможно, влияние алкогольной интоксикации у них было больше. Признаки хронического гепатита и цирроза выявлены у 3 (2,1%) больных, гепатоза и застойной печени — у 30 (21,43%).

Биохимические признаки, отражающие изменения функции печени, представлены в таблице. Показатели прямого билирубина у обследованных увеличены почти в 2 раза, у больных с острым гепатитом — в 5—10 раз (норма — 5—6 ммоль/л); содержание  $\gamma$ -глобулинов (норма — 17—18 г/л) повышено, у 3 пациентов с пневмонией — высокое.

В ряде случаев наблюдались более существенные изменения функциональных показателей. Так, содержание белка в сыворотке крови колебалось в среднем около 65 г/л, у 4 (2,8%) больных составляло 50 г/л и у 2 (1,4%) — 82 г/л. При гипопротромбинемии у 6 (4,3%) пациентов с застойным гепатитом уровень протромбина снизился до 45%. Геморрагический диатез был выражен слабо и улучшение наступило под влиянием витамина К. Изменения синтеза белка обычно не совпадали со слегка повышенным билирубином.

Активность трансаминаз на уровне верхней границы нормы отмечена у 15 (12,5%) больных 1-й и 2-й групп, у остальных — ниже этого уровня. У 5 (16%) из 32 обследованных 3-й группы их содержание слегка превышало норму.

Щелочную фосфатазу исследовали у 18 пациентов 1-й и 2-й групп и у 22 — 3-й группы, показатели были в норме.

Уровень глюкозы в крови в 1-й и 2-й группах составлял  $4,92 \pm 0,78$  мг/л.

УЗИ показало, что структура печени однородная, орган увеличен, проходимость протоков и сосудов не изменена; почки в норме.

Пункционную биопсию печени в настоящее время проводят, если подозревается опухолевой или метаболический процесс. Выполняется лапароскопия и прицельная биопсия подозрительного участка печени для гистологического исследования. Отмечена жировая дегенерация органа.

Наиболее важной информацией о поражении печени при АГ являются следующие данные: размер печени, характеристика ее переднего края, консистенция ткани, отсутствие бугристости, болезненности, а также УЗИ. Стеатоз печени чаще встречается у людей с признаками алиментарного ожирения и любителей алкоголя. Заболевание протекает медленно, проявляется неотчетливыми изменениями во времени и нарастанием астении. АД несколько снижается при сердечной декомпенсации. В начальный период АГ процесс протекает скрыто. Учащаются нарушения ритма сердца, появляется МА, бактериальное воспаление в легких. Употребление алкоголя, интоксикации могут ускорять атеросклероз и СН.

Прямых исследований состояния печени при АГ не найдено. Е. Е. Гогин приводит информацию о новых взглядах на вопросы гемодинамики при АГ и развитии АГ [1]. Можно допустить, что все органы при АГ испытывают определенное изменение обеспечения кровью, прежде всего при выраженных гипертонических кризах, и печень не является исключением.

При бактериальном эндокардите, митральном стенозе, атероматозе аорты возникают тромбозы в сосудах почек, селезенки и печени. У больного появляется боль в области печени, его состояние резко ухудшается. Размеры органа увеличиваются.

Рассмотрим повреждение печени под влиянием изменения в ней гемодинамики. Клетки печени способны к регенерации и восстановлению структуры, обладают

## Лабораторные признаки изменения функции печени

Показатель	1—2-я группы		3-я группа	
	мужчины	женщины	в начале лечения	в конце лечения
Билирубин общий, мкмоль/л	15,2±2,57	14,2±2,00	17,5±1,72	14,3±1,00
Билирубин прямой, мкмоль/л	13,5±1,92	12,6±1,62	10,3±1,72	5,4±2,09
Белок общий, г/л	66,8±2,47	65,3±2,44	52,6±3,33	66,6±1,82
Альбумины, г/л	40,0±2,58	42,0±3,24	35,2±1,14	40,4±1,31
γ-глобулины, г/л	23,0±1,45	20,0±1,54	21,7±1,33	25,9±1,36
Холестерин, моль/л	7,0±0,79	6,45±0,79	8,2±0,77	7,0±1,13

большими компенсаторными возможностями [2—4]. Частично восстанавливаются сосуды. При гепаторенальном синдроме поражения обоих органов связываются с деструкцией сосудистого русла, которое возникает под влиянием токсинов у больных с циррозом печени, воспалительными заболеваниями печени, опухолями и жировой дегенерацией [5]. V. Argoю и соавт. изучили рефрактерность асцита при циррозе и связывали это явление с изменениями сосудов [6]. J. Fernandez и соавт. [7], M. N. Tsai и соавт. [8] поражение печени объясняли шоковым состоянием и дисфункцией надпочечников. Эти процессы нарушают регуляцию функции сосудов. R. K. Goyal и соавт. считали, что расстройство нервной системы вызывало дисфункцию кишечника и интоксикацию [9].

Указанные механизмы имеют значение при поражении печени и почек. Важным считают влияние токсических веществ. Самая частая бытовая интоксикация — алкогольная, которая сопровождается нарушениями метаболизма в печени. Тяжелые поражения ее отмечаются при сахарном диабете и ожирении. Гранулематозные изменения возникают при туберкулезе и саркоидозе [10]. Они зависят от аллергических и иммунных изменений в организме и встречаются редко [11—13].

В последнее время наблюдается увеличение продажи алкогольных напитков [14, 15]. С помощью УЗИ изучены ранние поражения сосудов системы воротной вены и печени под влиянием алкоголя [16] у выпивающих людей и при алкогольном циррозе печени [17]. Также изучены изменения коронарных сосудов, уточнена роль генетических механизмов пристрастия человека к алкоголю [18, 19]. В исследуемой группе не было зарегистрированных алкоголиков, но люди с пристрастием к спиртному имелись. Дифференциальная диагностика алкогольного и неалкогольного стеатоза печени затруднена.

В последнее время интенсивно изучается неалкогольная жировая болезнь печени (стеатоз, стеатогепатит) [20—23, 36]. Считается, что заболевание распространено широко, но верифицируется только в 4,8% случаев. Причина его не ясна, по-видимому, оно чаще возникает под влиянием интоксикации. Токсические вещества могут поступать в организм с пищей. Обменно-дистрофический процесс в печени протекает медленно и незаметно, формируется фиброз печени и цирроз. Имеются указания на обратимость изменений в гепатоцитах при жировой дистрофии. Наиболее частым признаком является увеличение размеров печени. Сывороточные трансферазы увеличиваются слабо и у небольшого количества больных. Активность щелочной фосфатазы изменена также слабо у 30—60% пациентов. Содержание билирубина в крови увеличивается только в 2 раза. Процесс динамичный, протекает медленно. Изменения могут быть разные в различные периоды развития болезни.

Причиной стеатогепатоза может быть общее ожирение II—III степени. Ю. Ю. Власова и Р. С. Konturek придают значение гипоталамическим механизмам регуляции и расстройства энергетического обмена [24, 25]. Н. В. Топильская указывает, что нарушение жирового обмена в гепатоцитах может быть связано с насыщением печени свободными жирными кислотами [26]. Отмечают нарастание резистентности к инсулину или снижение функции инсулина в обмене углеводов [27—29]. Клинические признаки стеатогепатита и алкогольного процесса в печени отличаются только на основании изучения анамнеза [30]. Ожирение у детей также приводит к стеатогепатиту [31]. У больных с сахарным диабетом 2-го типа отмечены изменения гемодинамики в капиллярных и крупных сосудах. Причина — длительная гипергликемия, нарушения липидного обмена, атеросклероз. Проблема алкогольного и неалкогольного гепатоза, как и алкогольного цирроза печени, в последнее время является весьма важной [32—34].

Сейчас много внимания уделяется диагностике и лечению метаболического синдрома. У таких больных отмечено ожирение брюшного типа, жировой гепатоз, микроциркуляторные нарушения, свойственные для процессов, связанных с длительной гипергликемией. Заболевание встречается при хронической алкогольной интоксикации, а также отмечается у детей, страдающих ожирением [35, 36]. Выявлены генетические маркеры резистентности тканей к инсулину [37—39]. Установлено нарушение функции мембран клеток печени, рецепторов и активности ферментов, что сопровождается холестазом и нарушением внутриклеточного транспорта [40]. Инсулин в миокарде больных с диабетом реагирует с признаками резистентности к углеводам, однако нарушается чувствительность рецепторов к инсулину [41].

Причинами метаболических расстройств могут быть врожденные аномалии синтеза ферментов, интоксикация, аутоиммунные изменения, влияние нейрогуморальных механизмов, особенности функции клеток органа. Метаболические расстройства в миокарде приводят к снижению сократимости, возбудимости, проводимости миокардиоцитов и НК [42—45]. Печень может быть увеличена при гликогенозах, опухолях, амилоидозе, гнойных воспалительных заболеваниях, при общем и местном венозном полнокровии и др. Дифференциальная диагностика в случае гепатомегалии требует рассмотрения причин и механизмов этого явления [46, 47]. Стеатоз в настоящее время — наиболее частое вторичное заболевание этого органа в ранний период АГ. При АГ и СН он протекает наряду с венозным полнокровием печени.

Число больных с АГ увеличивается, ухудшается прогноз [48—50]. Лекарственная терапия АГ способствует стабилизации АД на более низком уровне у многих пациентов, однако это достигается при определенном

токсическом влиянии на печень [51—57]. Недостаточный эффект лечения приводит к осложнениям со стороны сосудов: прогрессирует атеросклероз и кальцификация, увеличивается число больных с подагрой [58—60]. Выработаны некоторые критерии диагностики риска инфаркта миокарда [61, 62]. Сохраняется дисфункция эндотелия и признаки СН [63, 64]. Риск лекарственных токсических осложнений не исключается, но он невелик [45—48].

АГ в определенной мере ведет к дисфункции гепатоцитов. Это проявляется возникновением зуда, увеличением продукции билирубина, мочевой кислоты, синтезом некоторых белков (альбумины,  $\gamma$ -глобулины, протромбин). Стимулируется в основном жировая дегенерация гепатоцитов. Состояние больного ухудшается.

Не всегда жировая дистрофия печени прогрессирует и приводит к циррозу, если нет дополнительных факторов ее стимуляции. У женщин таким фактором может быть желчнокаменная болезнь, у мужчин — злоупотребление алкоголем, работа с ядохимикатами на производстве.

**Результаты лечения.** Важнейшими способами предупреждения тяжелых последствий сосудистого и органического характера являются эффективное лечение АГ, соблюдение диетического режима, который способствовал бы предупреждению алиментарного ожирения и поддержанию здоровья при нарушении углеводного и липидного обмена. В начальный период АГ дополнительно к основному лечению назначают поливитаминные препараты. У больных с АГ III степени выявляются признаки тяжелой дисфункции печени, прогрессируют нарушения метаболических процессов. Лечение направлено в первую очередь на нормализацию АД, улучшение функции сердца. Применяются поливитаминные препараты: «Ундевит», «Декамевит». Обследованные больные получали  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы Са-каналов, препараты АПФ и диуретики (по показаниям).

С. Д. Подымова указывает на хороший эффект адеметионина при алкогольном стеатозе, холестазах, гепатитах, циррозе печени [40]. Препарат улучшает трансметилирование, транссульфурирование и аминопропионирование в печени, является источником метильных групп, которые участвуют в обменных процессах. Рекомендуются гептрал-лайф (S-аденозин-L-метионин, SAdMe) 200 мг 1—2 раза в сутки. В настоящее время это лечение является наиболее эффективным.

В подобных случаях широко применяют внутрь и внутривенно эссенциале Н, эссенциале форте, препарат из бобов сои, силибин, силимарина седико, карсил, гепатопротекторы.

Результаты лечения: у всех обследованных отмечено улучшение общего состояния; в 1-й и 2-й группах размеры печени в норме у 5 больных, увеличены — у 6. В 3-й группе размеры печени нормализовались у 8 (24%) человек, уменьшились — у 12 (36%) и не изменились у 13 (40%) пациентов.

## Выводы

1. Длительно существующая артериальная гипертензия приводит к прогрессирующим метаболическим изменениям в печени и преобладанию признаков жировой дистрофии (стеатоз). Развитию и прогрессированию процесса способствуют алкогольные нагрузки, нарушение жирового обмена и нарастание недостаточности кровообращения.

2. Частота увеличения печени при артериальной гипертензии зависит от степени заболевания (тяжесть изменения сердца и сосудов) и эффективности лечения. Стеатоз печени у мужчин развивается чаще, чем у женщин и ухудшает течение основного заболевания.

3. Поражения печени при артериальной гипертензии, связанные с нарастанием признаков недостаточности кровообращения и стеатоза, требуют раннего эффективного профилактического лечения артериальной гипертензии, дополнительного приема поливитаминных препаратов, а также гепатопротекторов, адеметионина. Для профилактики стеатоза важно нормализовать питание.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гогин Е. Е. // *Терапевт. архив.*— 2010.— № 12.— С. 5—10.
2. Ashahina K., Teramoto K., Teraoka H., et al. // *Curr. Stem Cell Res. Ther.*— 2006.— Vol. 1.— P. 139—156.
3. Wu D. C., Boyd A. C., Wood K. I. // *Front. Biosci.*— 2007.— Vol. 12.— P. 4525—4535.
4. Xu C. P., Lin J. C., et al. // *W. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 14.— P. 2349—2357.
5. Мамеев С. Н., Каримова А. М. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*— 2008.— № 6.— С. 4—13.
6. Arroyo V., Gines P., Gerbes A. L., et al. // *Hepatology.*— 1996.— Vol. 23.— P. 164—176.
7. Fernandez J., Escorcell A., Zabalza M., et al. // *Hepatology.*— 2006.— Vol. 44.— P. 1288—1295.
8. Tsai M. N., Peng Y. S., Chen Y. C., et al. // *Hepatology.*— 2006.— Vol. 43.— P. 637—681.
9. Goyal R. K., Hirano J. // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— Vol. 334.— P. 1166—1115.
10. Williams G. T., Williams W. I. // *J. Clin. Pathol.*— 1983.— Vol. 36.— P. 723—733.
11. Gershwin M. T., Vierlink J. P., Manns M. P. *Liver Immunology.*— Philadelphia, 2003.
12. Adams D. O., Williams W. I. // *Pathology of Granulomas / Ed. H. L. Joachim.*— NY, 1983.— P. 1—19.
13. Лукина Е. А., Сысоева Е. П., Суханова Г. А. и др. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*— 2008.— № 5.— P. 71—79.
14. Разводовский Ю. Е. // *Новая медицина.*— 2006.— № 7.— С. 59—63.
15. Аскарова З. Ф. // *Здравоохранение Рос. Федерации.*— 2006.— № 4.— С. 51—53.
16. Taoriel P., Blanc P., Daurat M., et al. // *Hepatology.*— 1998.— Vol. 28.— P. 932—936.
17. Chipoc O., Sputkin V., Ivanicov J. // *J. Hepatol.*— 2004.— Vol. 7.— P. 11—13.
18. McClelland R. L., Bild D. E., Burke G. L., et al. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2008.— Vol. 88.— P. 1953—1961.
19. Bosron W. F., Ehring T., Li T. K. // *Sem. Liver Dis.*— 1993.— Vol. 13.— P. 126—135.
20. Павлов Ч., Глушенков В., Воробьев А. и др. // *Врач.*— 2010.— № 12.— С. 13—19.
21. Богомолов П. О., Шульпекова Ю. О. *Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. И. Т. Ивашкина.*— М., 2005.— С. 205—216.
22. Brunt E. // *Semin. Liver Dis.*— 2004.— Vol. 24.— P. 3—20.
23. Roberts E. // *J. Hepatol.*— 2007.— Vol. 46.— P. 1133—1142.
24. Власова Ю. Ю. // *Рос. мед. журн.*— 2009.— № 17.— С. 1610—1613.
25. Konturek P. C. // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2005.— Vol. 56.— P. 5—25.
26. Топильская Н. В. // *Инфекционные болезни.*— 2010.— № 8.— С. 28—30.
27. James J. F., Day C. P. // *J. Hepatol.*— 1998.— Vol. 29.— P. 495—501.
28. Day C. P., Saksena S. // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2002.— Vol. 17 (Suppl. 3).— P. 377—384.

29. Rizza R. // *Diabetes*.— 2010.— Vol. 11.— P. 2097—2107.
30. Pinto H. C., Baptista A., Camilo M. E., et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 1996.— Vol. 41.— P. 172—179.
31. Hassink S. G. *A Clinical Guide to Pediatric Weight Management and Obesity*.— Lippincott Williams & Wilkins, 2007.— P. 114—129.
32. Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R., et al. // *Circulation*.— 2005.— Vol. 112.— P. 2735—2752.
33. Mendez-Saachez N., Arrese M., et al. // *Liver Intern.*— 2007.— Vol. 27.— P. 423—433.
34. Шульпекова Ю. О. // *Рос. мед. журн.*— 2010.— № 13.— С. 815—818.
35. Donnelly K., Smith C., et al. // *J. Clin. Invest.*— 2005.— Vol. 115.— P. 1343—1351.
36. Begodni G., Milioti L., Mesutti F., et al. // *J. Hepatol.*— 2007.— Vol. 40.— P. 1387—1391.
37. Себко Т. В., Доброхотова Ю. Э., Иванова Т. А. и др. // *Рос. мед. журн.*— 2011.— № 1.— С. 19—23.
38. Dongiovani P., Valenti L., Rametta R., et al. // *Gut*.— 2010.— Vol. 59.— P. 267—273.
39. Шилов А., Осия А., Еромина И., Черепанова Е. // *Врач*.— 2011.— Vol. 2.— P. 16—20.
40. Подымова С. Д. // *Рус. мед. журн.*— 2010.— № 18.— С. 800—805.
41. Ahef E. D. // *Metab. Disord.*— 2005.— Vol. 5.— P. 219—226.
42. Liao D., Sloun R. P., Cascio W. E., et al. // *Diabet. Care*.— 1998.— Vol. 21.— P. 2116—2122.
43. Schroeder E. B., Chambless L. E., Lian D., et al. // *Diabet. Care*.— 2005.— Vol. 28.— P. 668—679.
44. Umetani K., Kodama Y., Nakamura T. // *Circ. J.*— 2007.— Vol. 71.— P. 252—255.
45. Байда А. // *Врач*.— 2010.— № 9.— С. 15—17.
46. Woelk H., Arnold K., Kieser M. // *J. Psychiatr. Res.*— 2007.— Vol. 41.— P. 472—480.
47. Paoletti V., Raparelli V., Ferroni P., et al. // *Clin. Ther.*— 2008.— Vol. 159.— P. 269—273.
48. Low M., Morris J., Wald N. // *BMJ*.— 2009.— Vol. 338.— P. 1665—1683.
49. Karney P., Whelton M., Reynold K., et al. // *Lancet*.— 2005.— Vol. 365.— P. 217—223.
50. Bettencourt P., Ferreira A., Dias P., et al. // *J. Card. Fail.*— 2000.— Vol. 6.— P. 306—313.
51. Kannel W. // *Drug Aging*.— 2003.— Vol. 20.— P. 277—286.
52. Zimmerman H. *Hepatotoxicity: Adverse Effect of Drugs and the Chemicals on the Liver*.— Philadelphia, 1999.
53. Bjornsson E., Nordlinder H., Olsson R. // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 44.— P. 791—797.
54. Andrade R., Robles M., Fernandez-Castaner A., et al. // *W. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 13.— P. 329—340.
55. Althal G., Day C. // *Gut*.— 1999.— Vol. 44.— P. 731—735.
56. Arundel C., Lewis J. // *Curr. Opin. Gastroenter.*— 2007.— Vol. 23.— P. 244—254.
57. Pachkoria K., Lucena M., Crespo E., et al. // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 49.— P. 107—114.
58. Stary H. C. // *Am. J. Cardiol.*— 2001.— Vol. 88.— P. 16E—19E.
59. Nicholls S. J., Tuzcu E. M., Wolski K., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2007.— Vol. 49.— P. 271—273.
60. Pascual-Figal D., Hurtado-Martinez J., Redondo P., et al. // *Eur. J. Heart Fail.*— 2007.— Vol. 9.— P. 518—524.
61. Azai T., Yoshikawa T., Shuraki T., et al. // *Circulation*.— 1997.— Vol. 96.— P. 778—784.
62. Nikfardiam M., Mullner M., Schriber W., et al. // *J. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 24.— P. 341—345.
63. Petricone F., Caravolo R., Pujia A., et al. // *Circulation*.— 2001.— Vol. 104.— P. 191—196.
64. De Grote P., Mouquet F., Lamblin N., et al. // *Circulation*.— 2007.— Vol. 116.— P. 650.

Поступила 25.04.11.

#### ARTERIAL HYPERTENSION AND STEATOHEPATOSIS

I. V. Kozlovsky

**Objective.** To analyze the frequency of the liver size and changes in hypertensive persons, to reveal the changes causes and significance. To discuss the methods of steatohepatosis treatment.

**Materials and methods.** One hundred and forty patients (72 men and 68 women) aged 45 to 86 years suffering from arterial hypertension grade I—III were examined clinically and instrumentally. The blood and urine general tests as well as the biochemical tests for the serum proteins and their fractions, C-reactive protein, sugar, lipids (cholesterol), bilirubin, enzymes (AST, ALT, aldolase) were carried out. The patients underwent X-ray examinations, ECG, sonography at the admission and in 10 days after the therapy start.

**Results.** In the 1st group only two patients' (1.5%) livers were enlarged, in the 2nd group nine patients' (6.43%) livers and in the 3rd group 33 patients' (23.57%) livers were enlarged. The disease duration and its severity increasing the liver impairment occurred more often. Steatohepatosis and hepatitis symptoms were found.

**Conclusion.** Arterial hypertension leads to the metabolic changes in the liver aggravation and dystrophy (steatosis) manifestations prevalence. The process progress is stimulated by the alcohol impact, the fat exchange disorders and the blood circulation failure aggravation. The liver enlargement occurrence under arterial hypertension depends on the disease severity, the heart and vessels impairment severity, the therapy efficiency. Steatohepatosis is used to develop more frequently in men as compared with women and to worsen the basic disease course. Early efficient management of arterial hypertension, polyvitamin preparations and hepatoprotective administration drugs are necessary for the liver disorders prevention.

**Key words:** arterial hypertension, blood circulation insufficiency, steatohepatosis, liver.

#### Адрес для корреспонденции:

Козловский Иосиф Викентьевич.

Витебский государственный медицинский университет.  
210037, г. Витебск, ул. Воинов-интернационалистов, 37;  
сп. тел. (8-0212) 22-40-83.



Б. О. КАБЕШЕВ, Д. Н. БОНЦЕВИЧ, А. Ю. ВАСИЛЬКОВ,  
Н. И. ШЕВЧЕНКО

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ КАПРОНА, МОДИФИЦИРОВАННОГО НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА

Гомельский государственный медицинский университет,  
Московский государственный  
университет им. М. В. Ломоносова,  
РНПЦ радиационной медицины и экологии человека  
Минздрава Республики Беларусь

**Цель исследования.** Методом металлопарового синтеза получить хирургическую шовную нить, модифицированную наночастицами серебра, и изучить ее антибактериальные свойства.

**Материал и методы.** Приготовлены 3 образца полиамидной нити, модифицированной органомоноэлементами наночастиц серебра: 1 — нить, обработанная однократно свежеприготовленным органомоноэлементом наночастиц; 2 — нить, дважды обработанная свежеприготовленным органомоноэлементом наночастиц; 3 — нить, обработанная органомоноэлементом наночастиц, приготовленным за 16 ч до ее покрытия. Изучена антибактериальная активность шовного материала в отношении штамма *E. coli* ATCC 25922 из коллекции АТСС.

**Результаты.** После 2-часовой экспозиции образцов нити процент редукции КОЕ составил от 0,01 до 0,02, после 4-часовой экспозиции — от 51,66 до 52,66, после 6-часовой — от 90,30 до 90,46.

**Заключение.** Модифицированный наночастицами серебра шовный материал на основе полиамида обладает выраженной антибактериальной активностью в отношении *E. coli* ATCC 25922. Выявлена прямая зависимость выраженности антибактериальных свойств от времени экспозиции нити в суспензии микроорганизмов. Кратность покрытия и время, прошедшее с момента получения органомоноэлемента наночастиц серебра до его нанесения на нить, влияния не оказывают.

**Ключевые слова:** хирургическая шовная нить, наночастицы серебра, *E. coli* ATCC 25922.

Инфекционные осложнения при оперативных вмешательствах также стары, как и хирургия. До развития асептики и антисептики хирургическое вмешательство стойко ассоциировалось, как минимум, с неизбежным нагноением раны, которое в худшем случае приводило к развитию сепсиса и летальному исходу. Однако и при современном развитии асептики, антисептики, периперационной антибиотикопрофилактики частота инфекционных осложнений в послеоперационный период достигает 17% после операций с выполнением срединной лапаротомии и до 20% — для колоректальных вмешательств с абдоминальным доступом [1].

Послеоперационные инфекционные осложнения увеличивают срок пребывания больных в стационаре, ведут к более длительной потере трудоспособности, являются самой частой причиной послеоперационной летальности, что закономерно влечет огромные экономические потери. Вследствие ранней выписки пациентов из стационара частота инфекционных осложнений

в области хирургического вмешательства увеличивается после госпитализации с 2,7—12 до 17—84% [2].

Риск развития инфекционных осложнений зависит от многих факторов: вида оперативного вмешательства, состояния больного, микробной обсемененности, свойств микроорганизма, операционной техники, имплантации инородных структур. Качество шовного материала обуславливает процесс инфицирования тканей (для развития патологического процесса достаточно в 10 000 раз меньше микроорганизмов, чем без применения шовного материала) [1]. При изучении кишечного шва выяснилось, что микроорганизмы из просвета кишки, проникая в ткани зоны шва через открытые края, лигатурные и раневые щели, вызывают воспалительный процесс в ушитых тканях и инфицирование брюшной полости [1—4].

В этой связи актуально получение и изучение свойств шовного материала, оказывающего антибактериальное действие [3—8]. Общеизвестны антибактериальные свойства серебра. Сомнительно, что микроорганизмы способны вырабатывать резистентность к серебру, так как его ионы атакуют большое количество разнообразных объектов в клетке. Повышенное внимание к нему сегодня обусловлено появлением множества штаммов бактерий, устойчивых к современным антибактериальным препаратам.

В научном мире быстро развивается такое направление как нанотехнологии. Нанотехнологии — это общий термин, применимый к исследованиям и инженерным разработкам, проводимым в наномасштабе, другими словами, на атомарном или молекулярном уровне. Повышенный интерес к наночастицам обусловлен уникальными свойствами, позволяющими создавать на их основе новые материалы и устройства. Наночастицы серебра представляют собой один из наиболее распространенных и быстро занимающих свое место на рынке продукт индустрии нанотехнологий [9]. Они уже широко используются в текстильной промышленности, известно их применение в лакокрасочной продукции и даже в производстве хлеба [7—11]. Доказано, что наночастицы серебра обладают выраженной антибактериальной активностью [12—15]. В этой связи возник интерес к производству шовного материала, модифицированного наночастицами серебра.

Целью исследования является получение шовного материала, модифицированного наночастицами серебра, и изучение его антибактериального эффекта.

### Материал и методы

Для исследования использовали капрон 3 метрического размера, условный номер 2/0 (РФ, ТУ 9432-001-24648800-95), модифицированный наночастицами серебра. Суспензия наночастиц серебра получена путем металлопарового синтеза. Перед началом исследования колбу реактора с серебром охлаждают, затем подают туда предварительно подготовленный изопропанол, выполняют металлопаровый синтез в вакууме в течение 2 ч. Без применения вакуума соконденсат наночастиц металла и изопропанола разогревают до температуры плавления, пропитывают шовный материал полученным органомоноэлементом (его избыток удаляют в процессе сушки

**Количество и процент редукции КОЕ *E. coli* ATCC 25922 после 2-, 4- и 6-часовой экспозиции образцов модифицированного наночастицами серебра шовного материала в суспензии микроорганизмов**

Образец нити	Показатель	Время экспозиции		
		2 ч	4 ч	6 ч
№ 1	КОЕ	$1,465 \cdot 10^6 \pm 41163$	$0,72 \cdot 10^6 \pm 25819$	$1,455 \cdot 10^5 \pm 3689$
	% редукции КОЕ	0,02	52	90,30
№ 2	КОЕ	$1,475 \cdot 10^6 \pm 35355$	$0,725 \cdot 10^6 \pm 35355$	$1,455 \cdot 10^5 \pm 35355$
	% редукции КОЕ	0,01	51,66	90,30
№ 3	КОЕ	$1,45 \cdot 10^6 \pm 40824$	$0,71 \cdot 10^6 \pm 21081$	$1,43 \cdot 10^5 \pm 3496$
	% редукции КОЕ	0,03	52,66	90,46

в вакууме). Распределение размеров частиц серебра носит бимодальный характер (средний размер 4 и 30 нм). Для исследования было изготовлено три образца модифицированного шовного материала: 1 — нить, однократно обработанная свежеприготовленным органонозом наночастиц; 2 — нить, дважды обработанная свежеприготовленным органонозом наночастиц; 3 — нить, обработанная органонозом наночастиц, приготовленным за 16 ч до покрытия.

Антибактериальную активность проверяли в отношении следующих музейных штаммов микроорганизмов: ATCC (American Type Culture Collection) 25922 *E. coli*. При помощи денситометра «Bio Meireux» (Франция) готовили суспензию микроорганизмов плотностью 0,5 по Мак-Фарланду  $1,5 \cdot 10^6$  КОЕ/мл. Образец исследуемой нити длиной 0,5 м помещали в 5 мл исходной суспензии микроорганизмов. Инкубация происходила в термостате в течение 2, 4 и 6 ч при температуре 37°C и непрерывном встряхивании. После чего 0,1 мл суспензии помещали на плотную питательную среду Мюллера—Хинтона, продолжительность инкубации — 18 ч в термостате при температуре 37°C. Затем подсчитывали КОЕ. Контролем явилась суспензия микроорганизмов без образцов исследуемого шовного материала.

Результаты исследований оценивали при помощи программного обеспечения для статистической обработки данных STATISTICA 6.0 с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $P < 0,05$  и высокодостоверными при  $P < 0,001$ .

### Результаты и обсуждение

Проведенные лабораторные исследования продемонстрировали одинаково выраженную антибактериальную активность для всех образцов исследуемых нитей. Так, несмотря на разное количество наночастиц серебра, не выявлено ожидаемого различия ( $P < 0,001$ ) в степени выраженности антибактериального эффекта между нитями, однократно и двукратно обработанными органонозом наночастиц серебра (таблица).

Данный результат позволяет сделать заключение о возможном существовании какого-то предела в насыщении нити наночастицами серебра. При измерении массы 10 м исходной нити, а также однократно и дважды обработанной, различий не выявлено. Кроме того, не наблюдалось отличий в степени выраженности антибактериального эффекта и для образца нити, обработанной приготовленным органонозом наночастиц за 16 ч до покрытия. После 2-часовой экспозиции во всех образцах исследуемых нитей был выявлен одинаково выраженный бактериостатический эффект. Более продолжительная экспозиция образцов нитей в суспензии микроорганизмов привела к появлению бактерицидно-

го эффекта, степень выраженности которого зависела от времени экспозиции. Так, экспозиция нити в течение 6 ч привела к более выраженному снижению количества жизнеспособных микроорганизмов в суспензии, чем после 4-часовой, хотя и в этом случае бактерицидный эффект был выражен значительно (см. таблицу).

### Выводы

1. Шовный материал, модифицированный наночастицами серебра, обладает антибактериальной активностью в отношении ATCC 25922 *E. coli*.

2. Выраженность антибактериального эффекта находится в прямой зависимости от времени экспозиции модифицированной нити в суспензии микроорганизмов (при 2-часовой экспозиции наблюдали бактериостатический, при 4- и 6-часовой — бактерицидный эффект).

3. Исходная полиамидная хирургическая нить обладает неким пределом насыщения наночастицами серебра. Не выявлена статистически достоверная разница в степени выраженности антибактериального эффекта между однократно и двукратно обработанными нитями органонозом наночастиц серебра.

4. Выраженность антибактериального эффекта не зависит от времени, прошедшего с момента получения органонола наночастиц серебра до его нанесения на исходную нить.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Голуб А. В. // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия.— 2011.— Т. 13, № 1.— С. 5—12.
2. Гостищев В. К., Дибиров М. Д., Хачатрян Н. Н. и др. // Хирургия.— 2011.— № 5.— С. 56—60.
3. Шотт А. В. Кишечный шов.— Минск, 1983.
4. Буянов В. М. Хирургический шов.— М., 2000.
5. Абаев Ю. К. Раневая инфекция в хирургии.— Минск, 2003.
6. Байчоров Э. Х., Дубовой Л. М., Пасечников А. Д. // Здоровье — системное качество человека: Сб. статей.— Ставрополь, 1999.— С. 328—334.
7. Бузов Б. А., Жихарев А. П., Мишаков В. Ю. и др. // Швейная промышленность.— 2006.— № 4.— С. 46—47.
8. Толстых П. И., Гостищев В. К., Вирник А. Д. и др. // Хирургия.— 1988.— № 4.— С. 3—8.
9. Chen X., Schluesener H. J. // Toxicol. Lett.— 2008.— Vol. 176.— P. 1—12.
10. Мишаков В. Ю., Бузов Б. А., Заметта Б. В. и др. Состав для придания антимикробных свойств текстильным материалам.— Патент на изобретение № 2178029.— Бюл. № 1 от 10.01.2002.
11. Полунина О. А. Разработка рецептуры и товароведная оценка потребительских свойств хлеба с серебряным нанобиокомпозитом: Автореф. дис. ... канд. тех. наук.— Новосибирск, 2007.
12. Shahverdi A. R., Fakhimi A., Shahverdi H. R., Minaian S. // Nanotechnol. Biol. Med.— 2007.— Vol. 3.— P. 168—171.

13. Perelstein H., Appelrot G., Percas N., et al. // *Nanotechnology*.— 2008.— Vol. 19.— P. 1—6.

14. Ian Chopra // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2007.— Vol. 59.— P. 587—590.

15. Raffi M., Hussain F., Bhatti T. M., et al. // *J. Mater. Sci. Technol.*— 2008.— Vol. 24, № 2.— P. 192—196.

Поступила 07.12.11.

#### ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF POLYAMIDE BASED SUTURE MATERIAL MODIFIED BY SILVER NANOPARTICLES

B. O. Kabeshev, D. N. Bontsevich, A. Yu. Vasilkov, N. I. Shevchenko

**Objective.** To get surgical suture thread modified by silver nanoparticles obtained by metallized-vapour synthesis and to investigate its properties.

**Materials and methods.** Three samples of polyamide thread modified by organosol of silver nano-particles have been prepared: 1 — thread treated with fresh made organosol of nanoparticles once; 2 — thread treated with fresh made organosol of nanoparticles twice; and 3 —

thread treated with organosol of nanoparticles made 16 hours before covering it. Their antibacterial activities in relation to ATCC 25922 *E. coli* strains were investigated.

**Results.** After the thread samples 2-hour exposure the percentage of CFU reduction made up 0.01% to 0.02%; after a 4-hour exposure — 51.66% to 52.66%; after a 6-hour exposure — 90.30% to 90.46%.

**Conclusion.** Polyamide based suture material modified by silver nanoparticles shows evident antibacterial activity in relation to ATCC 25922 *E. coli* its degree depending upon the thread exposure to microorganisms suspension duration. The number of coverings and the duration of the interval between the organosol of silver nanoparticles obtaining and the thread covering are of no significance.

**Key words:** suture surgical material, silver nanoparticles, ATCC 25922 *E. coli*.

#### Адрес для корреспонденции:

Кабешев Борис Олегович.

Гомельский государственный медицинский университет.  
246000, Гомель, ул. Ланге, 5; сп. тел. (8-0232) 45-14-82.

С. И. КРИВЕНКО, Н. И. ДЕДЮЛЯ, А. А. КОРИТКО,  
Е. А. НАЗАРОВА, Е. А. СЕЛЕЗНЕВА, А. Л. УСС,  
Н. Ф. МИЛАНОВИЧ, В. В. СМОЛЬНИКОВА

## ПОЛУЧЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

РНПЦ трансплантации органов и тканей  
на базе 9-й городской клинической больницы Минска

**Цель исследования.** Подобрать оптимальные условия культивирования мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у больных с рассеянным склерозом. Получить и оценить пригодность трансплантатов для терапии данного заболевания.

**Материал и методы.** Обработано 28 образцов аспирата костного мозга, взятого у больных с фармакорезистентными формами рассеянного склероза. Для получения мезенхимальных стволовых клеток использован культуральный метод. Пригодность клеточного трансплантата оценивали морфологически с применением методов фазового контраста и проточной цитофлюориметрии. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ STATISTICA 6.0.

**Результаты.** Подобраны оптимальные посевные концентрации моноклеарных клеток для больных с рассеянным склерозом, что позволило существенно увеличить клеточность подготовленных 25 аутологичных трансплантатов мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

**Заключение.** Средний срок культивирования для получения трансплантата мезенхимальных стволовых клеток составил 42 дня. Клеточность получаемого трансплантата существенно зависит от индивидуальных особенностей больных.

**Ключевые слова:** мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, аутологичный трансплантат, рассеянный склероз.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) — популяция стволовых клеток, из которых образуются специали-

зированные клетки опорных тканей: костной, хрящевой, жировой, эндотелиальной, мышечной, соединительной (фибробласты), а также ретикулярной ткани костного мозга (КМ) [1].

Активные исследования данной популяции стволовых клеток и определение их важнейших свойств, таких как способность к самоподдержанию, высокий пролиферативный потенциал, плюрипотентность, выраженный иммуномодулирующий эффект на фоне низкой собственной иммуногенности, сделали МСК в настоящее время наиболее перспективным субстратом для использования в клеточной терапии. Это связано также с относительной простотой получения этой популяции стволовых клеток.

Клиническая эффективность МСК при состояниях, требующих иммуносупрессии, обусловлена способностью этих клеток ингибировать активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, которые являются ключевым звеном в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Этот ингибирующий эффект распространяется не только на пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцированную аллоантигенами [2, 3] и митогенами [4], но и на активацию Т-клеток антителами к CD3 и CD28 [5], что позволяет использовать МСК в комплексной терапии рассеянного склероза (РС).

Считается, что ключевая роль в развитии данного заболевания принадлежит CD4<sup>+</sup> Т-хелперным клеткам 1-го типа (Th1) [6, 7]. Также в патогенез РС, наряду с хелперными и эффекторными Т-клетками, количество которых у больных с РС снижено [8], вовлечены и естественные регуляторные Т-клетки (Tr). МСК за счет стимуляции образования естественных Т-регуляторов [9] подавляют приобретенную аутореактивность иммунокомпетентных клеток, направленную на разрушение миелина, и тем самым индуцируют ремиссию РС [10].

Целью настоящей работы явилось исследование характеристик культивированных *in vitro* МСК из КМ у больных с РС для определения основных факторов, оказывающих существенное влияние на эффективность технологии получения аутоотрансплантата для клеточной терапии.

### Материал и методы

Материалом исследования послужили МСК, выделенные из пунктата КМ у больных с РС. Мононуклеарные клетки получали по общепринятой методике центрифугированием на градиенте плотности Ficoll-Paque ( $\rho=1,077 \text{ г/см}^3$ , «StemCell Technologies», Канада) и высевали в пластиковые флаконы в специализированной среде Dulbecco's Modified Eagle's Medium — DMEM («Gibco, Invitrogen Corporation», США) с 10% ЭТС («Hy Clone», США), 1% антибиотика Penicillin-Streptomycin («Sigma-Aldrich», Германия) и 1% глутамина («Sigma-Aldrich»). Ростовые факторы в среду для культивирования не добавляли. Через 24 ч инкубации при 37°C и 90% влажности воздуха в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>, для удаления неприкрепившихся клеток проводили смену культуральной среды, которую в дальнейшем осуществляли на каждые 4-е сутки.

По достижении культурами 70—80% конfluence клетки снимали с поверхности культурального пластика с помощью раствора трипсина/ЭДТА (этилендиаминотетрауксусная кислота) («Gibco, Invitrogen Corporation»), после чего активность трипсина ингибировали добавлением среды DMEM, содержащей 10% ЭТС. После двукратного отмывания в среде DMEM и центрифугирования клетки высевали в культуральные флаконы для получения первого пассажа. Посевная концентрация МСК КМ при пересеве культур была постоянной и составляла 5000 кл./см<sup>2</sup> для 1-го и последующих пассажей. Условия культивирования при пассировании культур не изменяли.

Культуры исследовали на универсальном инвертированном микроскопе («Micros», Австрия, «Nikon», Япония) с применением методов фазового контраста. Жизнеспособность клеток определяли общепринятым методом по исключению трипанового синего.

Оценку принадлежности выделенных клеток к МСК проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием следующей панели моноклональных антител: CD45 PC7, CD34 APC, CD105 PE, CD90 FITC, CD13 PE («Beckman Coulter», США).

Статистическую обработку результатов осуществляли с применением пакета программ STATISTICA 6.0, непараметрическим методом Манна—Уитни, точного критерия Фишера, коэффициента корреляции Спирмена, Кендалла,  $\gamma$ . Различия считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Обработали 28 образцов аспирата КМ, полученных от больных с клинически установленным диагнозом РС (фармакорезистентная форма).

Провели подбор оптимальных посевных концентраций клеток мононуклеарной фракции для получения трансплантатов МСК большей клеточности. Традиционно посевную концентрацию адгезивных клеток (в данном случае мононуклеарные клетки, а затем и МСК) рассчитывают относительно площади поверхности роста клеточных культур в см<sup>2</sup>. Выбрали посевную концентрацию мононуклеарных клеток, находящуюся в середине диапазона концентраций, используемых для получения первичных культур МСК: от 400 до 500·10<sup>3</sup>/см<sup>2</sup> (n=4) [11, 12]. Однако такая плотность оказалась недостаточной для обеспечения пролиферации клеток и достижения

монослоя в культуре, что потребовало значительного увеличения посевной концентрации мононуклеаров (до 700—1150·10<sup>3</sup>/см<sup>2</sup>). Можно предположить, что на стадии первичной культуры при работе с клеточным материалом больных с РС определяющее значение имеет не только исходная посевная концентрация, но и доля стволовых клеток в мононуклеарной фракции, которая, вероятно, снижена в силу природы данного заболевания или вследствие проводимой терапии, что обуславливает более медленную скорость пролиферации МСК КМ пациентов с РС по сравнению с МСК здоровых людей (данные не приведены). По этой причине использование низких посевных концентраций клеток в первичной культуре при получении ауто трансплантата от больных с РС представляется нецелесообразным.

Для подбора оптимальной концентрации мононуклеаров все исследуемые образцы КМ (n=24) разделили на 2 группы по плотности посева клеток на 1 см<sup>2</sup> площади дна культурального флакона при постановке первичной культуры: 1-я группа — до 1020·10<sup>3</sup>/см<sup>2</sup> (n=12); 2-я — более 1020·10<sup>3</sup>/см<sup>2</sup> (n=12).

Группы сравнивали по количеству МСК на 1 см<sup>2</sup> площади, полученных в первичной культуре. Установлено статистически достоверное ( $P=0,015$ ) увеличение количества МСК КМ при посевной концентрации мононуклеаров более 1020·10<sup>3</sup>/см<sup>2</sup> по сравнению с таковым при посевной концентрации мононуклеаров до 1020·10<sup>3</sup>/см<sup>2</sup>. Также выявлена статистически достоверная ( $R_s=0,47$ ,  $P=0,02$ ;  $r=0,33$ ,  $P=0,02$ ;  $\gamma=0,33$ ,  $P=0,02$ ) положительная умеренная корреляционная связь между посевной концентрацией мононуклеаров и количеством клеток, полученным на стадии первичной культуры (коэффициент корреляции Спирмена, Кендалла,  $\gamma$ ).

Таким образом, увеличение посевной концентрации мононуклеаров является во многом определяющим критерием при культивировании МСК, полученных из КМ больных с РС, что в итоге влияет на продолжительность культивирования МСК до трансплантации и на клеточность получаемого трансплантата.

Также были изучены морфологические изменения, происходящие с культурой клеток в процессе пассирования. Анализ культур МСК КМ проводили каждые 3—4 дня при замене среды. В первичной культуре клетки достигали 90—100% конfluence через 8—15 дней после их посева. Они имели специфическую направленность, образуя так называемые «рыбы косяки», типичные для монослоя в культуре МСК (рис. 1).

В целом в исследуемой популяции МСК КМ выделены 2 клеточные субпопуляции. Клетки 1-го типа представляли собой малые веретеновидные клетки с четко выделенным ядром и гомогенной цитоплазмой, 2-го типа — крупные клетки фибробластоподобной морфологии с гетерогенной цитоплазмой и повышенной гранулярностью ядерной области. На ранних стадиях культивирования в большинстве культур преобладали клетки 1-го типа. К 3—4-му пассажу клетки 2-го типа начинали доминировать. Однако подобное соотношение было характерно не для всех культур. Часть МСК КМ сохраняла морфологию 1-й субпопуляции на протяжении всего процесса культивирования. В некоторых образцах, полученных из КМ больных с РС, уже на стадии P<sub>0</sub> доминировали клетки с морфологией 2-го типа.

Наряду с морфологическим анализом исследовали экспрессию маркеров клеточной поверхности МСК КМ



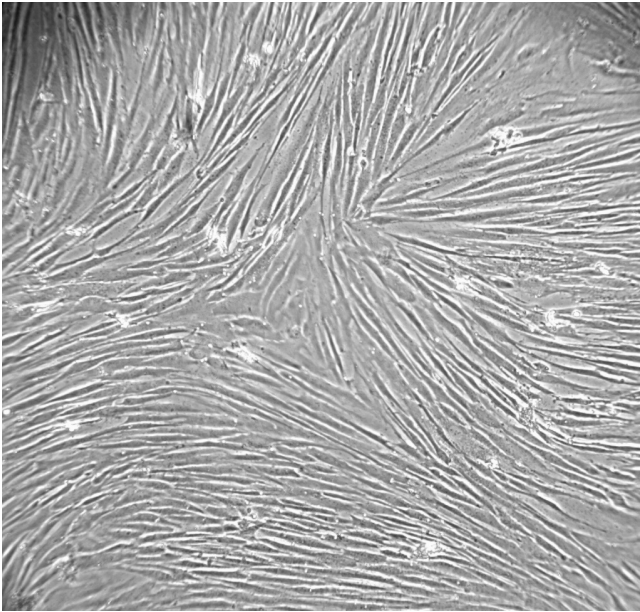


Рис. 1. Морфологические изменения МСК КМ, стадия P<sub>0</sub>. Фазовый контраст. Ув. 100

больных с РС. Иммунофенотипирование МСК проводили перед трансплантацией в день «0», что согласуется с данными литературы [13—16].

Клетки имели гомогенный профиль экспрессии с постоянно высокими уровнями стромальноассоциированных маркеров (CD90, CD105, CD13) и низким уровнем CD34, CD45, HLA-DR. На рис. 2 представлены значения медиан (n=20), характеризующие процент клеток, экспрессирующих определенные маркеры клеточной поверхности.

Следует отметить, что клетки 2 морфологических типов в 2 группах (n<sub>1</sub>=10 и n<sub>2</sub>=10) статистически достоверно не отличались друг от друга по иммунофенотипическим характеристикам и пролиферативной активности (P>0,05).

Чтобы оценить пролиферативную МСК КМ у больных с РС, проанализировали 24 образца МСК КМ. За период наблюдения отмечено, что культуры МСК КМ, полученные от разных пациентов, существенно отличались по скорости пролиферации. В соответствии с этим все культуры разделили на 3 группы: медленно, умеренно и быстро пролиферирующие. Начальная посе-

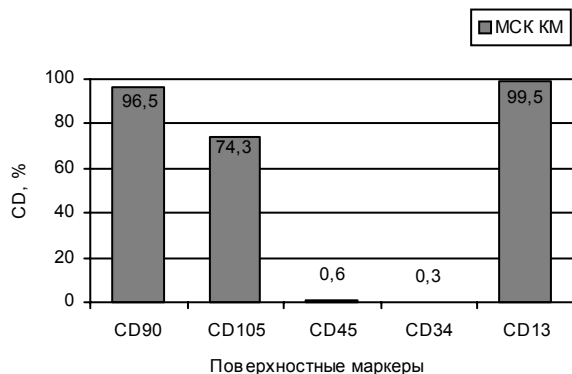


Рис. 2. Фенотипическая характеристика МСК у больных с РС: CD — кластер дифференцировки

ная концентрация для медленно пролиферирующих культур (n=3) составила  $806 \cdot 10^3/\text{см}^2$  [789; 1020], для умеренно пролиферирующих (n=3) —  $1200 \cdot 10^3/\text{см}^2$  [1000; 1486], для быстро пролиферирующих (n=7) —  $1190 \cdot 10^3/\text{см}^2$  [900; 1500].

Срок культивирования для 1-й группы составил 91 [78; 92] день с количеством клеток в трансплантате на конечном этапе культивирования —  $1,8 \cdot 10^6$  [1,8; 1,9], для 2-й — 41 [35; 76] день с количеством клеток —  $8,6 \cdot 10^6$  [8,4; 14,5]. В быстро пролиферирующих образцах (от первичной культуры до конечного трансплантата) в процессе культивирования количество клеток увеличивалось в 2,7—7,1 раза (медиана — 4,9), при этом их культивировали в течение 2 пассажей (срок культивирования — 31 день с количеством клеток  $22 \cdot 10^6$  [10,8; 34,5]). Соответственно, средний срок культивирования МСК КМ для получения ауто трансплантата, пригодного для терапии, составил 42 дня.

В настоящее время оптимальная клеточность трансплантата МСК для терапии пациентов с РС окончательно не определена. По результатам проведенных клинических исследований, клеточность использованных трансплантатов варьирует от  $5 \cdot 10^6$  до  $140 \cdot 10^6$  при однократном введении МСК [13, 15, 17, 18]. В настоящем исследовании данный показатель составил от  $1,5 \cdot 10^6$  до  $91,4 \cdot 10^6$ .

Таким образом, эффективность аутологичной трансплантации МСК при РС определяется не столько введенной дозой клеток, сколько зависит от индивидуальных особенностей пациентов (форма течения и длительность заболевания, предшествующая терапия) и функциональной состоятельности МСК больного.

## Выводы

1. Увеличение посевной концентрации мононуклеаров (наиболее эффективная — в пределах  $1020—1500 \cdot 10^3/\text{см}^2$ ) является во многом определяющим критерием при культивировании мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга больных с рассеянным склерозом, что в итоге влияет на клеточность получаемого трансплантата.

2. В процессе культивирования мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у пациентов с рассеянным склерозом можно выделить 2 их морфологических типа (малые веретеновидные и крупные клетки фибробластоподобной морфологии), не отличающиеся друг от друга по иммунофенотипическим характеристикам и пролиферативной активности.

3. Клеточность получаемого трансплантата существенно зависит от индивидуальных особенностей больных с рассеянным склерозом. Представляется целесообразным для получения значительных объемов клеточной массы во 2—3-м пассажах подбирать условия культивирования с учетом особенностей каждого конкретного образца костного мозга. Период культивирования мезенхимальных стволовых клеток костного мозга пациентов с рассеянным склерозом для получения ауто трансплантата, пригодного для терапии, в среднем составляет 42 дня.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Minguell J. J., Erices A., Conget P. // *Exp. Biol. Med.* — 2001. — Vol. 226, № 6. — P. 507—520.

2. Potian J. A., Aviv H., Ponzio N. M., et al. // *J. Immunol.*— 2003.— Vol. 171.— P. 3426—3434.
3. Di Nicola M., Carlo-Stella C., Maqni M., et al. // *Blood.*— 2002.— Vol. 99.— P. 3838—3843.
4. Tse W. T., Pendleton J. D., Beyer W. M., et al. // *Transplantation.*— 2003.— Vol. 75.— P. 389—397.
5. Krampere M., Cosmi L., Anqeli R., et al. // *Stem Cells.*— 2006.— Vol. 24, № 2.— P. 386—398.
6. Giuliani F., Yong V.W. // *Int. MS J.*— 2003.— Vol. 10.— P. 122—130.
7. Stuve O., Cravens P. D., Eaqr T. N. // *Expert Rev. Neurother.*— 2008.— Vol. 8.— P. 351—360.
8. Huan J., Culbertson N., Spencer L., et al. // *J. Neurosci. Res.*— 2005.— Vol. 81.— P. 45—52.
9. Nauta A. J., Kruisselbrink A. B., Lurvink E., et al. // *J. Immunol.*— 2006.— Vol. 177.— P. 2080—2087.
10. Aggarwal S., Pittenger M. F. // *Blood.*— 2005.— Vol. 105.— P. 1815—1822.
11. Zheng Z. H., Li X. Y., Ding J., Zhu P. // *Rheumatology.*— 2008.— Vol. 47, № 1.— P. 22—30.
12. Traggiaia E. // *Stem Cells.*— 2008.— Vol. 26, № 2.— P. 562—569.
13. Mohyeddin Bonab M., Yazdanbakhsh S. // *Iran. J. Immunol.*— 2005.— Vol. 2, № 5.— P. 10—14.
14. Freedman M. S., Bar-Or A., Atkins H. L., et al. // *Multiple Sclerosis.*— 2010.— Vol. 16, №4.— P. 503.
15. Mohyeddin Bonab M., Yazdanbakhsh S., Lotfi J. // *Iran. J. Immunol.*— 2007.— Vol. 4, № 1.— P. 50—57.
16. Riordan N. H., Ichim T. E., Min W.-P., et al. // *J. Transl. Med.*— 2009.— Vol. 7.— P. 29.
17. Karussis D., Karageorgiou C. // *Arch. Neurol.*— 2010.— Vol. 67, № 10.— P. 1187—1194.

18. Одинак М. М., Бусага Г. Н. // *Вестн. Рос. военно-медицинской академии.*— 2009.— № 3.— С. 38—42.

Поступила 19.05.11.

#### **BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS' TRANSPLANTS RECEIVING FOR TREATING PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS**

**S. I. Krivenko, N. I. Dedyulya, A. A. Koritko, E. A. Nazarova, E. A. Selezneva, A. L. Uss, N. F. Milanovich, V. V. Smolnikova**

**Objective.** To select the optimal conditions for mesenchymal stem cell autotransplants receiving established for patients with a multiple sclerosis. To receive and to assess the transplants fitness for the disease management.

**Materials and methods.** 28 bone marrow samples aspirated from patients suffering from multiple sclerosis pharmacologically resistant forms were processed. The mesenchymal stem cells were received by the cultural method. The cell transplant fitness was assessed morphologically using the phase contrast method and in flow cytofluorimetry. The findings were processed statistically applying STATISTICA 6.0 software.

**Results.** The optimal mononuclear cells concentrations were determined for inoculating for implanting to patients suffering from multiple sclerosis having allowed obtain 25 autotransplants containing more bone marrow mesenchymal stem cells.

**Conclusion.** The average duration of the mesenchymal stem cells cultivation for transplants receiving was 42 days. The cells concentration in the transplant depends on the patient's individual features much.

**Key words:** bone marrow mesenchymal stem cells, autotransplant, multiple sclerosis.

#### **Адрес для корреспонденции:**

Кривенко Светлана Ивановна.

9-я городская клиническая больница.

220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-73-90.

## **Медицинская литература России**

**Иммунные механизмы быстрого роста миомы матки /** А. И. Малышкина, И. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова и др.— Иваново, 2010.

**Ингерлейб М. Б., Панаев М. С., Мороза Е. А. Медицинский, лечебный и косметический массаж: Полный практ. курс.**— М., 2010.

**Интенсивная терапия инфекционных больных: Руководство для врачей /** Т. М. Зубик, К. В. Жданов, А. Ю. Ковеленов и др.— СПб., 2010.

**Инфекционная безопасность: Учеб. пособие /** И. В. Бубликова, Е. В. Марченко, З. В. Гапонова и др.— СПб., 2010.

Ионова А. В., Давлетгариева Н. В., Храмова Е. Ю. **Заболевания нервной системы.**— М., 2010.

Ищенко Б. И. **Клиническая рентгенодиагностика в урологии: Руководство для врачей.**— СПб., 2010.

**Лекарственные средства: Новейший справочник /** Авт.-сост. И. И. Павлова.— М., 2011.

Майстренко Н. А., Галкин В. Н., Аничков Н. И. **Неэпителиальные опухоли желудка и кишечника.**— СПб., 2010.

Меддер У., Конен М., Андерсен К. и др. **Лучевая диагностика: Голова и шея.**— М., 2011.

Меллер Т. Б., Райф Э. **Карманный атлас рентгенологической анатомии.**— М., 2010.

Мурашко В. В., Мирутынский А. В. **Электрокардиография: Учеб. пособие.**— М., 2011.

Тополянский А. В., Талибов О. В. **Неотложная кардиология: Справочник /** Под общ. ред. А. Л. Веркина.— М., 2010.

**Травма лицевого нерва /** И. Ширшов, О. Древаль, Л. Лихтерман и др.— М., 2011.

**Унифицированные заключения по электрокардиографии: Учеб. пособие /** А. В. Барсуков, В. П. Баранов, И. Г. Куренкова и др.; Под ред. С. Б. Шустова.— СПб., 2010.

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

Южаков С. Д. **Лекарственные средства: Полный словарь-справочник.**— М., 2010.



А. К. КОРСАК, Н. И. ПЕТРОВИЧ, В. И. ЛАПКОВСКИЙ

## АНАЛИЗ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ 4-й ДЕТСКОЙ ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ МИНСКА

Белорусский государственный медицинский университет,  
4-я детская городская клиническая больница Минска

**Цель исследования.** Сравнительный анализ хирургической работы отделения челюстно-лицевой хирургии за 20 лет. Выявление некоторых тенденций в развитии заболеваемости, сроках и методах оказания хирургической помощи детям с врожденной патологией. Определение актуальных задач детской хирургической стоматологической службы.

**Материал и методы.** Использованы ежегодные отчеты о работе отделения челюстно-лицевой хирургии за 1988—1990 гг. и за 2008—2010 гг.

**Результаты.** Отмечено улучшение качественных и количественных показателей работы отделения челюстно-лицевой хирургии 4-й детской городской клинической больницы Минска. Уменьшились средние сроки лечения детей с гнойно-воспалительными процессами (с 8,2 до 5,5 койко-дня), травматическими повреждениями (с 11,8 до 3,9), доброкачественными опухолями (с 9,2 до 4,8), аномалиями мягких тканей зубов и прикуса (с 9,4 до 5,5 койко-дня), что свидетельствует о повышении организации и качества хирургической помощи детям в стационаре.

**Заключение.** За последние 3 года пролечено в 1,5 раза больше детей. Среднее число койко-дней уменьшилось с 9,1 до 6,0, а хирургическая активность за этот период увеличилась с 82 до 94,7%. В 91,8% случаев оперативное вмешательство детям проводилось под общим обезболиванием.

**Ключевые слова:** дети, челюстно-лицевая область, заболеваемость, оказание помощи, анализ работы.

Целесообразность организации детских отделений челюстно-лицевой хирургии (ОЧЛХ) при детских клинических больницах в крупных городах не вызывает сомнений, поскольку в связи с концентрацией высококвалифицированных научных и практических кадров там оказывается специализированная хирургическая помощь [1].

Детское хирургическое стоматологическое отделение на 40 койко-мест (теперь ОЧЛХ) было открыто в 1987 г. на базе 4-й детской городской клинической больницы Минска. Поскольку детские стационары челюстно-лицевой хирургии немногочисленны, то анализ работы одного из них на протяжении 20 лет способствует совершенствованию этого вида специализированной медицинской помощи детям Республики Беларусь. Тем более, что ОЧЛХ 4-й детской городской клинической больницы по приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь более 15 лет имело статус Республиканского центра по детской хирургической стоматологии (руководитель — доцент А. К. Корсак).

Цель настоящей статьи — провести сравнительный анализ хирургической работы ОЧЛХ за 20 лет, выявить некоторые тенденции в развитии заболеваемости, сроках и методах оказания хирургической помощи детям с врожденной патологией, определить актуальные задачи детской хирургической стоматологической службы.

## Материал и методы

Материалом исследования явились статистические показатели работы ОЧЛХ за 1988—1990 гг. и 2008—2010 гг.

Анализируя и сравнивая статистические показатели за эти периоды, фактически можно ответить на вопрос: «Что изменилось за 20 лет в детской челюстно-лицевой хирургии Республики Беларусь?».

Основные задачи работы ОЧЛХ:

- 1) оказание специализированной хирургической (плановая и экстренная) стоматологической помощи детям;
- 2) неотложная хирургическая стоматологическая помощь детям Минска;
- 3) консультативная помощь детям Минска и Республики Беларусь;
- 4) участие в работе научно-практических конференций, научных обществ и др.

В ОЧЛХ имеется: 1 ставка заведующего отделением, 2 ставки челюстно-лицевых хирургов, 1 ставка врача-ортодонта, 0,25 ставки стоматолога терапевта, 1 ставка зубного техника. Для оказания круглосуточной неотложной хирургической помощи выделено 4,5 ставки врачей хирургов-стоматологов. Поскольку ОЧЛХ является базой кафедры стоматологии детского возраста Белорусского государственного медицинского университета, то в нем постоянно работают преподаватели кафедры.

В зависимости от вида патологии все дети, находящиеся на стационарном лечении в ОЧЛХ, разделены на группы (таблица).

Из данных таблицы следует, что самую многочисленную группу составили дети с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ЧЛО) и шеи. Удельный вес этой группы за 20 лет практически не увеличился и составил около 50% от общего количества пролеченных больных. Однако представленные данные свидетельствуют о значительном увеличении (более чем в 1,5 раза) общего числа детей, госпитализированных в стационар с вышеуказанной патологией. Анализируя полученные результаты по нозологическим формам, очевиден значительный рост (более чем в 2 раза) числа детей с воспалительными заболеваниями костей лицевого скелета и уменьшение — с воспалительными заболеваниями мягких тканей ЧЛО и шеи.

## Результаты и обсуждение

В 2008—2010 гг. в стационар госпитализировано 1413 детей с обострениями хронического периодонтита временных и реже постоянных зубов, что составляет 21,6% от общего числа госпитализированных. Это связано с тем, что в клинике организована круглосуточная неотложная хирургическая стоматологическая помощь детям Минска. Необходимость госпитализации чаще всего объяснялась ночным временем суток, подготовкой к проведению общего обезболивания, необходимостью наблюдения за больными после наркоза, а также недоукомплектованностью штатов поликлиник города хирургами-стоматологами и др.

В то же время 44,2% от общего количества детей, обратившихся в клинику за неотложной помощью, после оказания им медицинской помощи были направлены на амбулаторное лечение.

## Структура заболеваемости по годам

Группа	Заболеваемость	1988—1990 гг.			2008—2010 гг.		
		абс.	%	койко-день	абс.	%	койко-день
1-я	Воспалительные заболевания ЧЛО,	2139	49,8	8,2	3298	50,4	5,5
	в том числе:						
	мягких тканей	1263	29,4	8,4	630	9,6	6,8
	костей лицевого скелета	876	20,4	8,1	1255	19,2	4,3
	хронический периодонтит зубов	—	—	—	1413	21,6	1,1
2-я	Травма ЧЛО, в том числе:	632	14,7	11,8	661	10,1	3,9
	мягких тканей	528	12,3	7,8	524	8,0	3,4
	зубов и челюстей	104	2,4	15,7	137	2,1	4,5
3-я	Опухоли ЧЛО, в том числе:	563	13,1	9,2	854	13,0	4,8
	одонтогенные кисты	147	3,4	10,9	85	1,3	7,1
4-я	Врожденные расщелины верхней губы и неба, в том числе:	176	4,1	14,5	658	10,1	8,1
	первичные	—	—	—	213	3,3	7,4
5-я	Воспалительные заболевания слюнных желез	209	4,9	10,9	97	1,5	8,3
6-я	Пороки развития мягких тканей, зубов и аномалии прикуса	504	11,7	9,4	849	13,0	5,5
7-я	Прочие заболевания	78	1,8	9,0	118	1,8	—
	В с е г о...	4301	100	9,1 в среднем	6535	100	6,0 в среднем

Среди воспалительных заболеваний мягких тканей ЧЛО преобладали острые лимфадениты и их осложнения, которые встречались чаще всего у детей младшего возраста (до 5 лет), с локализацией преимущественно в поднижнечелюстной и подподбородочной областях, а также на боковой поверхности шеи. В подростковом возрасте среди заболеваний мягких тканей преобладали абсцедирующие фурункулы лица. Среди воспалительных заболеваний костей лицевого скелета чаще всего встречались острые периоститы и остеомиелиты челюстей, очень редко — хронический остеомиелит челюсти.

Анализируя причины высокой заболеваемости детей этой патологией, отмечено, что рост числа воспалительных заболеваний одонтогенной природы связан с увеличением количества детей с осложненным кариесом, что свидетельствует о необходимости дальнейшего улучшения качества профилактики кариеса зубов и о недостаточности санации полости рта. Во многих случаях развитие острого периостита и остеомиелита челюсти было обусловлено ошибками на догоспитальном этапе лечения этих детей.

Основные принципы лечения пациентов с воспалительными заболеваниями ЧЛО за анализируемый период практически не изменились и заключались в следующем: вскрытие абсцессов и флегмон с промыванием и дренированием ран, решение «судьбы» причинных зубов, периостотомия, комплексная лекарственная терапия, физиолечение и др. Это позволило избежать за последние 20 лет тяжелых осложнений и летальных исходов от гнойно-воспалительных процессов, а также свело к минимуму (1—2 случая в год) переход острого остеомиелита в хронический. Средний срок лечения детей с воспалительными заболеваниями ЧЛО за анализируемый период уменьшился с 8,2 до 5,5 койко-дня (без учета группы пациентов с обострениями хронического периодонта), что также свидетельствует о возросшем качестве оказания медицинской помощи этим детям в клинике.

Анализируя данные таблицы, особо следует отметить уменьшение общего числа (с 209 до 97 человек) и удельного веса (с 4,9 до 1,5%) детей, госпитализированных

с воспалительными заболеваниями слюнных желез. Это были в основном дети с обострением хронического паренхиматозного паротита и слюннно-каменной болезнью. Уменьшилась также и средняя длительность их лечения в стационаре с 10,9 до 8,3 койко-дня. Учитывая то, что помимо местного и общего лечения детей с этими заболеваниями в стационаре особое внимание уделяли профилактике обострения хронического паренхиматозного паротита, которую следует соблюдать и проводить в амбулаторных условиях.

Анализируя группу пациентов с травмой ЧЛО, следует отметить, что за 20 лет количество госпитализированных в абсолютных числах возросло несущественно, однако имеется тенденция к уменьшению удельного веса детей этой группы в стационаре с 14,7 до 10,1%. Преобладали дети с травмой мягких тканей (раны) и в 3,8 раза реже встречались дети с травмой зубов и костей лицевого скелета. По происхождению в абсолютном большинстве случаев травма была бытовой или уличной. Следует также отметить значительный рост (особенно за последние годы) числа детей с ранами лица от укуса домашних животных. При лечении травмы зубов, как и ранее, широко использовались назубные и назубо-надесневые шины, которыми дети пользовались не менее 4 нед. При лечении переломов челюстей помимо консервативных методов лечения (шины) в последнее время широко применяются хирургические методы иммобилизации переломов (остеосинтез), что является оправданным, особенно у детей старшего возраста. Надежная и достаточно длительная фиксация отломков, удаление зубов из щели перелома, гигиена полости рта, антибактериальная терапия позволили практически избежать такого осложнения переломов челюстей, как травматический остеомиелит.

За анализируемый период значительно уменьшились сроки госпитализации детей с травмой ЧЛО — с 11,8 до 3,9 койко-дня. Это можно объяснить тем, что в последнее время после первичной хирургической обработки ран в стационаре детей на 2—3-й день выписывали на амбулаторное лечение в поликлинику по месту жительства. Аналогичной тактики придерживались авторы данной статьи и при травме зубов. При лечении

переломов челюстей дети находились на стационарном лечении не менее 2 нед, затем направлялись в поликлинику.

Третью группу составили дети с опухолями и опухолеподобными образованиями ЧЛО и шеи. Удельный вес детей этой группы от общего количества пролеченных больных за 20 лет практически не изменился (около 13%), однако за этот период в 1,5 раза выросло общее количество госпитализированных с опухолями ЧЛО и шеи, что свидетельствует о росте онкологической патологии. Следует отметить снижение (в 1,7 раз) количества детей с одонтогенными кистами, особенно зубосодержащими, что связано с исключением из лечебной практики резорцин-формалиновой пасты при лечении осложненного кариеса временных зубов.

Из доброкачественных опухолей мягких тканей чаще всего встречались сосудистые опухоли (гемангиомы и лимфангиомы) — свыше 50%, а также атеромы, эпителиомы и др. При лечении сосудистых опухолей, которые встречались чаще всего в первые месяцы или годы жизни, широко применяли склерозирующую терапию, криодеструкцию, электрокоагуляцию и иссечение опухолей хирургическим путем. Из доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований костей лицевого скелета преобладали одонтогенные кисты, остеобластокластомы, твердые одонтомы, фиброзная дисплазия. За исследуемый период в 1,9 раза уменьшились сроки госпитализации больных с опухолями ЧЛО (с 9,2 до 4,8 койко-дня). Это можно объяснить улучшением диагностики на догоспитальном этапе и качества оперативной помощи, уменьшением предоперационного периода, ранней выпиской детей из стационара на амбулаторное лечение и др.

За анализируемое время в 1,7 раза увеличилось количество госпитализированных в клинику по поводу пороков развития зубов (ретенция, дистопия, гипердентия и др.), аномалиями прикуса, короткими уздечками губ, языка, мелким преддверием полости рта и другими аномалиями развития ЧЛО и полости рта.

По мнению авторов статьи, это обусловлено увеличением общего количества детей с этой патологией и лучшей ее диагностикой в стоматологических поликлиниках. С другой стороны, данные показатели свидетельствуют о недостаточном уровне амбулаторной стоматологической хирургической помощи детям, поскольку многие из этих операций можно проводить амбулаторно. Лечение детей с пороками развития зубов, аномалиями прикуса и др., как правило, комплексное, поэтому их своевременно направляли на ортодонтическое лечение. Сроки госпитализации таких детей за 20 лет уменьшились в 1,7 раз — с 9,4 до 5,5 койко-дня, что также свидетельствует о повышении организации и качества хирургической помощи в стационаре.

За анализируемый период в ОЧЛХ в 3,7 раза больше госпитализировано детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба. Так, если в 1988—1990 гг. их было 176 (4,1% от общего количества) детей с этой патологией, то в 2008—2010 гг. — 658 (10,1%) человек. Значительно увеличилось и количество первично госпитализированных детей этой группы, требующих хейло-, вело- и/или уранопластики. Это свидетельствует об общем росте количества новорожденных с указанной патологией за 20 лет в Республике Беларусь (не менее чем в 3 раза), а также о достаточно высоком качестве

оказания медицинской помощи таким детям в отделении ОЧЛХ.

За исследуемый период значительно изменилась тактика лечения этих детей. В настоящее время на основании опыта работы коллег (в том числе и зарубежных), анализа результатов собственной работы за предшествующие годы в 4-й детской городской клинической больнице разработана и внедрена в лечебную практику программа комплексной реабилитации пациентов с врожденными пороками развития лица. Программа включает: диагностику врожденных пороков развития лица; консультативную помощь; проведение первичных реконструктивно-пластических операций; послеоперационную реабилитацию (в том числе и ортодонтическую); диспансерное наблюдение пациентов до 18 лет и проведение им этапных реконструктивно-пластических операций [2].

Так, операцию первичной хейлоринопластики в последнее время проводили, как правило, детям в возрасте 6±2 мес. При этом при полных расщелинах верхней губы оперативное вмешательство осуществляли раньше для быстрой нормализации функций. В то же время при неполных, а тем более скрытых расщелинах верхней губы оперировали значительно позже указанного возраста, поскольку функциональные нарушения у этих детей были незначительными. Совершенствование техники оперативных вмешательств, накопленный опыт работы, применение современных шовных материалов и др. позволили практически избежать как ранних (расхождение швов, нагноение ран и др.), так и поздних (грубая деформация верхней губы и носа) послеоперационных осложнений с приемлемым эстетическим результатом.

В последнее время в отличие от 80-х годов при сочетании расщелины верхней губы и неба (в частности, при сквозных расщелинах) детям в возрасте 6±2 мес. одновременно выполняли 2 операции: пластику мягкого неба (велоластика) и пластику верхней губы (хейлоластика), что соответствует общемировой тенденции. Это уменьшило количество наркозов и способствовало быстрой нормализации нарушенных в результате заболевания функций дыхания, сосания, глотания, речи и др.

У детей с изолированными расщелинами неба операцию велоластики в последнее время проводили в возрасте 6—8 мес. При расщелинах мягкого и твердого неба после велоластики, если ширина расщелины твердого неба значительно уменьшалась, в возрасте около полутора лет проводили операцию щадящей пластики твердого неба по Делейру. Если после велоластики расщелина твердого неба оставалась широкой, то пластику твердого неба с широкой отслойкой слизисто-надкостничных лоскутов осуществляли значительно позже (в 3—4 года) из-за опасности повреждения зон роста верхней челюсти и дальнейшего ее недоразвития.

При сквозных расщелинах верхней губы и неба операции пластики альвеолярного отростка верхней челюсти мягкими тканями следует проводить в возрасте 4—7 лет, то есть до прорезывания постоянных зубов. Это также способствует быстрейшему восстановлению функций, нарушенных в результате заболевания.

В редких случаях, когда дети с расщелинами неба обращались в клинику в возрасте более 3 лет, операцию на небе выполняли одномоментно, то есть устраняли расщелину как мягкого, так и твердого неба (уранопластика), однако без рассечения костной ткани.

Обязательное ортодонтическое лечение и логопедическое обучение таких детей до и после операций позволяет в более ранние сроки нормализовать прикус и получить хорошие функциональные результаты. В дальнейшем, начиная с 12—13-летнего возраста, им по показаниям проводили коррекцию верхней губы, ринопластику и др.

Таким образом, абсолютное большинство детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба, начиная с первого обращения в клинику и до 18 лет, фактически находились на диспансерном учете и лечении у челюстно-лицевого хирурга и ортодонта. Логопедическое обучение они получали по месту жительства [2].

Анализируя другие показатели работы ОЧЛХ за 1988—2010 гг., следует отметить, что за последние 3 года в 1,5 раза больше было пролечено больных. При этом средний койко-день уменьшился с 9,1 до 6,0. Это свидетельствует о более интенсивной и качественной работе ОЧЛХ. За этот период хирургическая активность увеличилась с 82 до 94,7%.

В настоящее время абсолютное большинство детей оперируют под общим обезболиванием (91,8%), в то время как 20 лет назад этот показатель составлял 82%. Это стало возможным благодаря организации в больнице и отделении круглосуточного анестезиологического пособия. Сотрудники кафедры стоматологии детского возраста Белорусского государственного медицинского университета помимо хирургической помощи детям с хирургической патологией ЧЛО постоянно оказывают консультативную. Так, за последние 3 года они проконсультировали более 2 тыс. детей.

Таким образом, организация ОЧЛХ в детской многопрофильной больнице является оптимальным вариантом хирургической стоматологической помощи.

За 20 лет работы значительно улучшились количественные и качественные показатели работы ОЧЛХ 4-й детской городской клинической больницы.

На фоне практически неизменных показателей по воспалениям и травмам значительно увеличилось число детей с доброкачественными опухолями и врожденными пороками развития ЧЛО.

Экономически неоправданной является госпитализация детей с обострением хронического периодонтита и другими острыми заболеваниями, при которых неотложная хирургическая стоматологическая помощь может быть оказана амбулаторно.

Возвращение статуса Республиканского центра отделения челюстно-лицевой хирургии 4-й детской городской

клинической больницы Минска упростит доступность высокоспециализированной помощи детям Республики Беларусь, улучшит материально-техническую базу отделения, что в целом повысит качество оказания медицинской помощи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Корсак А. К., Жданко К. А. // *Стоматология*.— 1993.— № 1.— С. 40—42.
2. Корсак А. К., Любецкий А. В., Лапковский В. И. *Опыт хирургической реабилитации детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба: Материалы 2-й Всерос. науч.-практ. конф.*— М., 2006.— С. 235—239.

Поступила 28.10.11.

### ANALYSIS OF WORK OF UNIT FOR MAXILLOFACIAL SURGERY OF MINSK CITY CLINICAL HOSPITAL FOR CHILDREN NO. 4

A. K. Korsak, N. I. Petrovich, V. I. Lapkovsky

**Objective.** Comparative analysis of surgical work of the Unit for Maxillofacial Surgery for twenty years. Identification of some trends of the morbidity development, terms and methods of rendering surgical assistance to children having congenital pathologies. Determination of the surgical dental service for children actual tasks.

**Materials and methods.** The annual reports of work of the Unit for Maxillofacial Surgery for 1989—1990 and 2008—2010 have been presented.

**Results.** The qualitative and quantitative parameters of work of the Unit for Maxillofacial Surgery of Minsk City Clinical Hospital for Children No. 4 was found to have improved. The average duration of periods of managing children with pyoinflammatory processes reduced from 8.2 to 5.5 bed-days, with traumatic impairments — from 11.8 to 3.9 bed-days, with malignant tumors — from 9.2 to 4.8 days, with soft tissue and occlusion anomalies — from 9.4 to 5.5 bed-days evidencing about the in-hospital surgical care of children organization and quality improvement.

**Conclusion.** For the last three years the number of children cured increased 1.5 times. The average number of bed-days has reduced from 9.1 to 6.0 whereas the surgical activity has increased from 82% to 94.7% for that period. Operative interferences in children were carried out under general anesthesia in 91.8% of cases. A program for complex rehabilitation of children having congenital defects of face development has been developed at the clinic and introduced into the treatment practice. The program includes diagnosis, consultative support, performance of primary reconstructive-and-plastic operations, patients postoperative rehabilitation, dispensary follow-up till the patient achieves 18 years, and performance of step-by-step reconstructive-and-plastic operations.

**Key words:** children, maxillofacial region, morbidity, assistance rendering, analysis of work.

#### Адрес для корреспонденции:

Корсак Александр Казимирович.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220004, г. Минск, ул. Сухая, 28; сп. тел. (8-017) 200-59-71.



А. М. МАХМУДОВ

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ВЗРОСЛЫХ

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

*Рассматриваются вопросы диагностики и радикального хирургического лечения болезни Гиршпрунга у взрослых. Отмечена роль интерстициальных клеток Кахаля в патогенезе расстройств перистальтики у таких пациентов. Обоснована целесообразность использования новых хирургических технологий в лечении взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга.*

**Ключевые слова:** болезнь Гиршпрунга, аганглиоз, гипоганглиоз, мегаколон, интерстициальные клетки Кахаля, мезоректумэктомия.

В 1886 г. датский педиатр Г. Гиршпрунг (1830—1916) впервые описал болезнь Гиршпрунга (БГ) как причину запора у новорожденных и назвал ее «*megacolon congenitum idiopathicum*» (врожденный идиопатический мегаколон). Эта аномалия развития является результатом отсутствия или значительного снижения количества интрамуральных нервных ганглиев в межмышечном и подслизистом сплетениях толстой кишки, чаще дистальных ее сегментов.

По данным разных исследований, частота БГ в популяции колеблется от 1:30 000 до 1:5000, причем у мальчиков болезнь встречается примерно в 4—5 раз чаще, чем у девочек [1, 2].

Согласно теории Е. Okamoto, отсутствие ганглиев в толстой кишке объясняется нарушением миграции нейробластов в каудальном направлении из вагусного нервного гребешка в эмбриогенезе. Чем раньше прекращается миграция, тем длиннее аганглионарный сегмент [3].

За последние 15 лет появилось много информации о генах, контролирующих развитие энтеральной нервной системы. С помощью молекулярно-генетического анализа выявлены гены, определяющие миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток нервного гребешка: RET, GDNF, NRTN, EDNRB, EDN3, ECE-1, ZFH1B, SOX10, KIAA 1279 и др. Роль генетических факторов подтверждает то, что мутация RET (рецептор тирозинкиназы) обнаруживается в 50% семейных случаев БГ и в 15—20% — спорадических [4, 5]. Частота семейных случаев составляет от 2,4 до 9%. Риск такой передачи БГ в 180 раз выше, чем в остальной популяции [6]. Кроме генетических факторов на процесс дифференцировки нейробластов влияют и различные экзогенные факторы: вирусная инфекция, гипоксия, различные химические агенты и др. [7, 8]. Влияние факторов внешней и внутренней среды определяет не только характер измененной нервной сплетений, но и сочетание БГ с другими пороками развития, такими как синдром Дауна, Ваарденбург, Мовата—Вильсона, Хаддада, Голдберга—Шпринтцена и др. [9, 10]. Кроме того, наблюдается сочетание аганглиоза толстой кишки с нейроэндокринными опухолями и незавершенным поворотом кишечника [11, 12]. Некоторые авторы под общим названием БГ подра-

зумевают нейрональную кишечную дисплазию, гипоганглиоз, ахалазию анального сфинктера, отсутствие аргирофильного сплетения, гладкомышечные пороки кишечной стенки [13—15]. У пациентов с БГ после резекции аганглионарного сегмента, ассоциированной с этими пороками, восстановление функции происходит медленнее, чем при обычном аганглиозе, в связи с чем часто необходимо повторное вмешательство. Диагностика такой сочетанной патологии требует многократных многоуровневых морфологических исследований [16].

Большинство случаев БГ выявляют в период новорожденности и детском возрасте — у 94% диагноз устанавливается до 5-летнего возраста [17].

БГ редко диагностируют у взрослых пациентов. В этих случаях они имеют менее выраженную клиническую картину, поскольку гипертрофия проксимальной иннервированной толстой кишки компенсирует сужение в зоне гипо- или аганглиоза. Кроме того, эти пациенты часто освобождают кишку от каловых масс, используя слабительные и клизмы. Постепенно наступает декомпенсация моторно-эвакуаторной функции толстой кишки и состояние больных ухудшается. Консервативные мероприятия становятся неэффективными и часто такие пациенты поступают в лечебные учреждения по экстренным показаниям с кишечной непроходимостью [18].

Обычно термин «adult Hirschsprung's disease» (болезнь Гиршпрунга у взрослых) относят к случаям с подтвержденным диагнозом БГ у лиц старше 10 лет [19, 20]. Некоторые авторы применяют этот термин только к пациентам старше 18—19 лет [21]. Первый документированный случай БГ описал J. D. Rosin в 1950 г. у 54-летнего мужчины с коротким аганглионарным сегментом [20].

В англоязычной литературе за 1950—2000 гг. описано 229 случаев БГ у взрослых. Среди них мужчин было в 3 раза больше, чем женщин. Возраст пациентов составил от 10 до 73 лет, средний возраст — 24,1 года. Больше половины пациентов были моложе 30 лет. Основным симптомом являлись длительные рефрактерные запоры, в большинстве случаев появившиеся в детском возрасте. В нескольких наблюдениях отмечено позднее проявление заболевания — старше 50 лет. Среди других симптомов выявлены боли (83—86%), которые часто ассоциировались с пальпируемыми каловыми массами (50—56%) или каловым завалом (25—36%). В подавляющем большинстве случаев пациенты регулярно использовали слабительные или клизмы (73—92%). Частота дефекации у них варьировала от 1 раза в неделю до 2 раз в месяц. У 20% пациентов ирригоскопия не выявила суженного участка, поскольку имелись короткие и ультракороткие формы БГ (менее 5 см) [19].

Другой мета-анализ за 1950—2009 гг. насчитывает 490 случаев БГ у взрослых, в том числе 341 (69,5%) — у мужчин, 129 (26,4%) — у женщин и у 20 (4,1%) пол не был указан. Соотношение по полу составляло 2,64/1 (мужчины/женщины). В 390 (79,6%) случаях наблюдалась ректальная локализация аганглиоза, у 60 (12,3%) больных — ректосигмоидная, у 2 (0,4%) — субтотальная, еще у 2 (0,4%) отмечалось тотальное поражение толстой кишки [22].

В диагностике БГ используют рентгенологические методы, аноректальную манометрию с оценкой ректо-

анального ингибиторного рефлекса, проведение ацетилхолинэстеразного теста, биопсию стенки прямой кишки.

Ирригоскопия — наиболее важный диагностический метод, ее выполняют всем пациентам с подозрением на БГ. У детей типичным является наличие суженной зоны в дистальных отделах толстой кишки с воронкообразным переходом в супрастенотическое расширение. Рентгенологическая диагностика у взрослых представляет более сложную задачу, чем у детей. Ирригоскопия является общепринятым стандартным методом дифференциальной диагностики хронических запоров у взрослых. У них, как правило, нет классической рентгенологической картины, как у детей. Особенно сложна диагностика очень короткого (наданальный) аганглиоза, а также гипоганглиоза толстой кишки. Наданальные формы можно выявить с помощью прицельного позиционного рентгенологического исследования прямой кишки, при котором обнаруживают плавный переход нормальной по размерам прямой кишки в расширенную сигмовидную. Конусообразная транзитная зона лучше визуализируется в латеральной проекции. Эта картина трактуется как наличие зоны относительного сужения по сравнению с проксимально расположенным мегаколоном. Для облегчения идентификации БГ используют ректосигмоидный индекс (соотношение диаметра прямой кишки к диаметру сигмовидной), который значительно меньше 1,0 при БГ. При тотальном аганглиозе толстой кишки на рентгенограммах отсутствует транзитная зона с расширением вышележащих отделов толстой кишки. У взрослых признаком тотального аганглиоза являются симптомы мегаилеума. Кроме локализации зоны гипоганглиоза ирригоскопия позволяет определить тонус и толщину стенки толстой кишки, степень и протяженность мегаколона [1, 2, 23, 24].

На типичной рентгенограмме, представленной на рис. 1, зона относительного сужения дифференцируется на зону гипоганглиоза, переходную (транзитную), мегадолихосигму, нередко выявляются копролиты в просвете расширенной кишки.

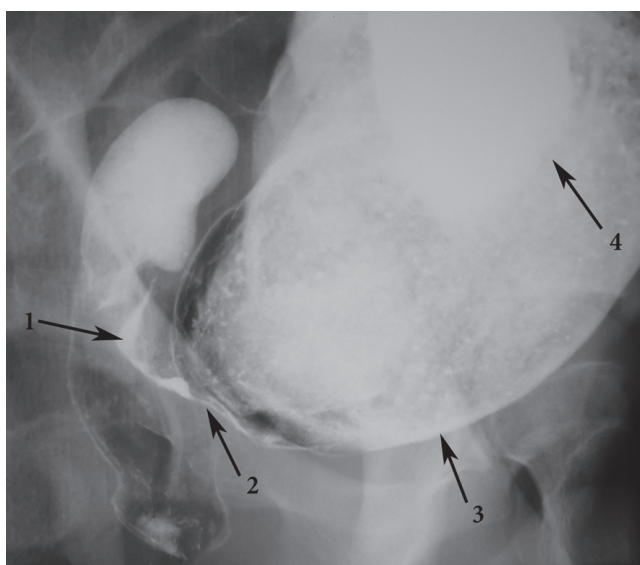


Рис. 1. Ирригоскопия пациента В., 19 лет; ректальная форма БГ:

1 — зона относительного сужения (зона гипоганглиоза);  
2 — переходная зона; 3 — мегадолихосигма; 4 — копролиты

Аноректальная манометрия является скрининговым методом, используемым у всех пациентов с хроническими запорами. Ректоанальный ингибиторный рефлекс (РАИР) проявляется расслаблением внутреннего анального сфинктера в ответ на растяжение прямой кишки. Впервые его описал W. Gowers в 1877 г. и документировали в 1935 г. D. Denny-Brown и E. Robertson. РАИР зависит от внутрикишечной иннервации и поэтому нарушается при БГ [25, 26]. Отрицательный РАИР не всегда является патогномичным при БГ (рис. 2).

Результаты аноректальной манометрии могут быть ложноположительными, ложноотрицательными, не демонстративными. Это может быть связано с дисфункцией прямой кишки, нейрональными дисплазиями, сопутствующими заболеваниями и осложнениями БГ. Поэтому диагностический алгоритм у таких пациентов дополнительно включает гистохимическое и гистологическое исследование стенок прямой кишки.

Впервые результаты гистохимического исследования ацетилхолинэстеразы (АХЭ), как дополнительного метода для подтверждения БГ, опубликовал в 1972 г. W. A. Meier-Ruge [27]. АХЭ является ферментом, инактивирующим медиатор синаптической передачи в холинергических синапсах — ацетилхолин. Соответственно при отсутствии или снижении количества парасимпатических ганглиев гипертрофируются нервные волокна, накапливается АХЭ. Нормальный АХЭ-тест в поверхностных биоптатах прямой кишки недостаточен для исключения БГ, также как и окрашивание на АХЭ при одновременном отсутствии ганглиозных клеток [28]. АХЭ-тест в норме и при аганглиозе представлен на рис. 3.

По степени окрашивания выделяют отрицательную, слабopоложительную, положительную и резкоположительную реакции. Недостатком гистохимической реакции на АХЭ является ее качественный характер, что обуславливает субъективность оценки [29]. Поэтому только резкоположительные и отрицательные результаты могут учитываться при диагностике БГ.

Определение АХЭ не является эксклюзивной гистохимической реакцией, используемой в диагностике БГ. В последнее время начали определять НАДФ-диафоразную, лактатдегидрогеназную (ЛДГ) и сукцинатдегидрогеназную (СДГ) реакции. ЛДГ- и СДГ-гистохимия позволяют визуализировать нервные ганглии и клетки в подслизистом и межмышечном сплетениях, определять различные аномалии иннервации толстой



Рис. 2. Отрицательный ректоанальный ингибиторный рефлекс



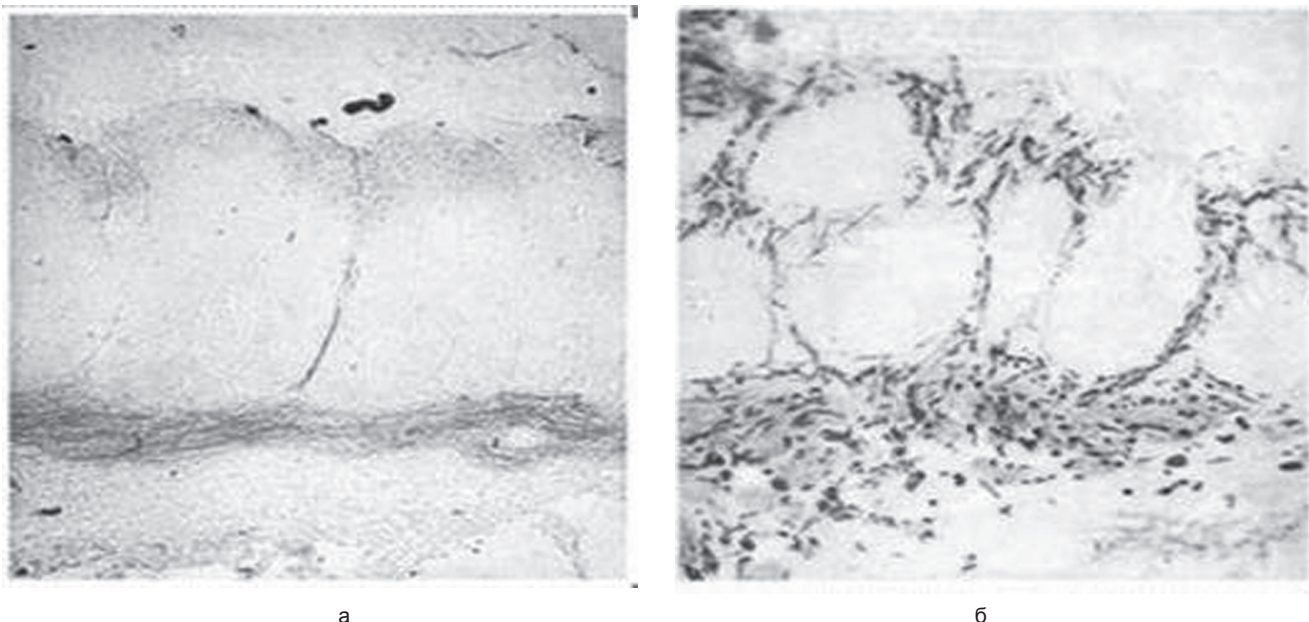


Рис. 3. АХЭ-реакция биоптата слизистой оболочки прямой кишки: а — нормально иннервируемая прямая кишка; б — аганглионарная прямая кишка с характерным повышением активности АХЭ в парасимпатических волокнах собственной пластинки слизистой оболочки. Ув. 90

кишки, похожие на БГ [30]. Для экспресс-оценки нервных сплетений кишки используют НАДФ-диафоразную и ЛДГ-реакции (8—10 мин), что необходимо для интраоперационного определения проксимальной границы резекции ободочной кишки. На рис. 4 представлена ЛДГ-гистохимическая картина в норме и при аганглиозе.

Как показано на рис. 5, НАДФ-диафоразная реакция выявляет дефицит нитрогенной (NO) иннервации, который наблюдается при БГ [27].

В 1920 г. А. Dalla-Valle установил, что характерным морфологическим признаком БГ является отсутствие нервных ганглиев в суженном отделе толстой кишки [31]. Аганглиоз начинается на уровне анального кольца и может распространяться проксимально на различную длину [28]. Для гистологического подтверждения диагноза препараты окрашивают гематоксилином и эозином. На рис. 6 показано отсутствие нервных ганглиев в межмышечном нервном сплетении при таком окрашивании.

У некоторых пациентов клиническая картина похожа на аганглиоз, несмотря на наличие ганглиев при биопсии — варианты БГ (интестинальная нейрональная дисплазия — ИНД, гипоганглиоз, незрелость ганглиев, ахалазия внутреннего анального сфинктера, паталогия гладких мышц кишки) [2, 30].

Гипоганглиоз может наблюдаться в мегаколоне проксимальнее аганглионарного сегмента, но может встречаться и самостоятельно. АХЭ-тест биоптатов слизистой не позволяет верифицировать гипоганглиоз. Низкая активность АХЭ и едва развитое подслизистое сплетение могут лишь указывать на наличие заболевания. В этих случаях требуется ЛДГ-окрашивание. Гипоганглиоз при этом характеризуется снижением количества ЛДГ-позитивных клеток в межмышечном нервном сплетении, едва развитой сетью парасимпатических волокон и низкой активностью АХЭ. Пограничные случаи требуют более тщательного морфометрического анализа. Сравнительный морфометрический анализ при гипоганглиозе у детей и взрослых представлен на рис. 7 [28].

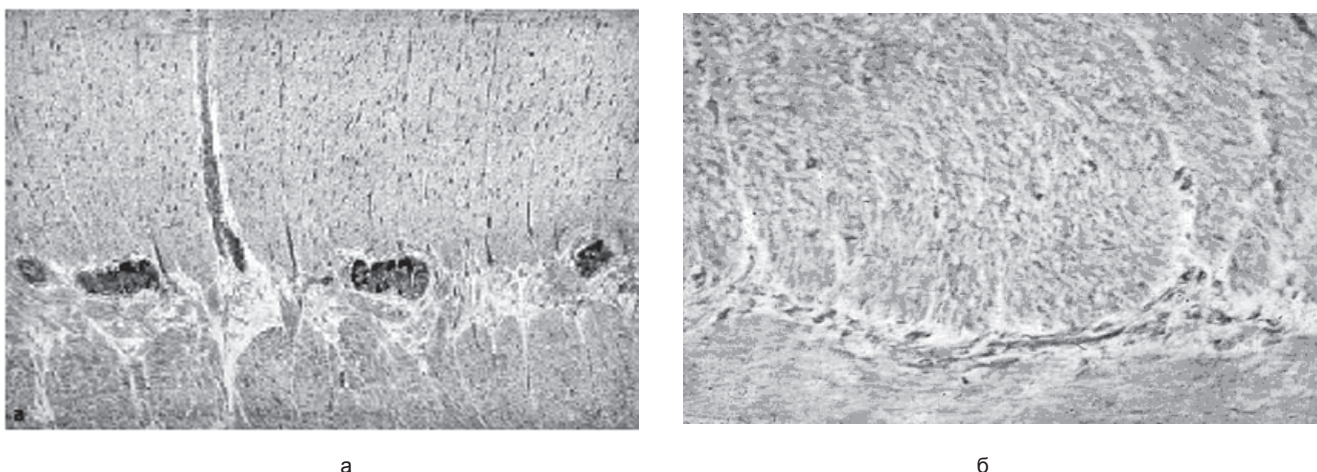
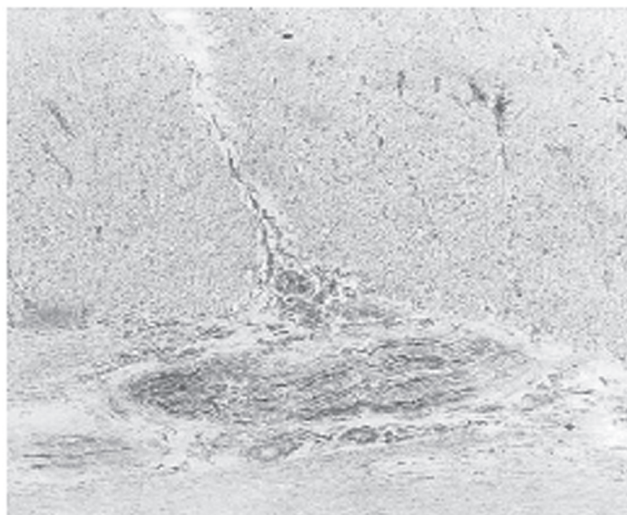
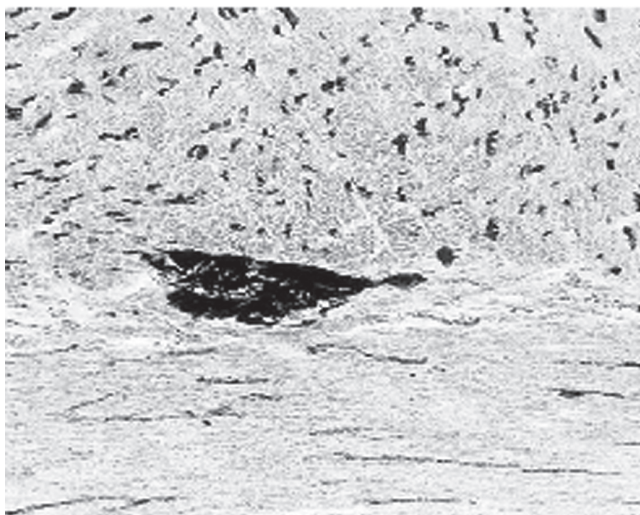


Рис. 4. ЛДГ-гистохимия толстой кишки: а — нервное сплетение ободочной кишки в норме; б — при аганглиозе. Ув. 150



а б

Рис. 5. Ободочная кишка: а — межмышечное нервное сплетение в норме; б — гипертрофированные нервные волокна в аганглионарной кишке при БГ. НАДФ-диафоразное окрашивание оболочки

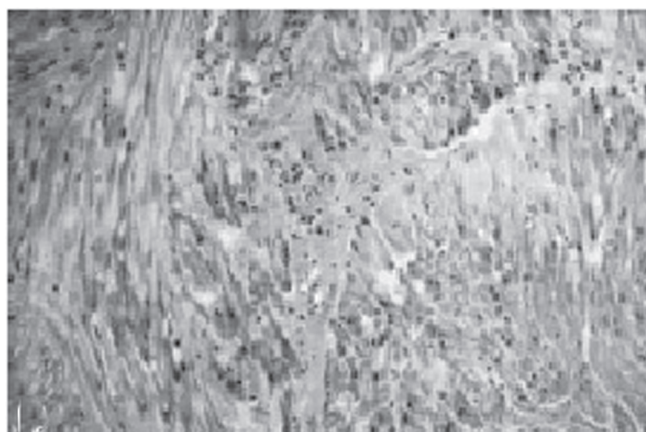


Рис. 6. Аганглиоз в межмышечном нервном сплетении в стенке прямой кишки при БГ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 150

Изолированный гипоганглиоз встречается редко. Задержка отхождения мекония может быть его первым симптомом, с возрастом проявляется хроническими запорами. Трудно установить диагноз гипоганглиоза путем биопсии слизистой оболочки. Наблюдается отсут-

ствие или снижение активности АХЭ в собственной пластинке слизистой оболочки и отсутствие или снижение количества ганглиев в подслизистом слое. Характерными гистологическими критериями при полнослойной биопсии являются редкие и маленькие межмышечные ганглии, отсутствие или снижение активности АХЭ в собственной пластинке слизистой, гипертрофия мышечной пластины слизистой оболочки и циркулярного мышечного слоя. Лечение гипоганглиоза подобно терапии аганглиоза и включает резекцию пораженного участка с низведением здоровой ободочной кишки.

В настоящее время ИНД расценивается как аномалия развития подслизистого нервного сплетения и характеризуется наличием гигантских ганглиев. Если ганглии в нормальной толстой кишке содержат 4±2 нервные клетки, то при ИНД типа «В» — 10±2 нервные клетки. Причем при ИНД «В» нейроны значительно меньше и разных размеров. Гигантские ганглии не являются специфичными для ИНД «В» (встречаются и в норме), поэтому такой диагноз количественный: следует обнаружить по крайней мере 7 гигантских клеток в 25—30 срезах. ИНД впервые описал W. A. Meyier-Ruge в 1971 г. [32]. В 1983 г. В. Fadda и соавт. выделили 2 субтипа, отличающихся клинически и гистологически [33]. Тип «А» встре-

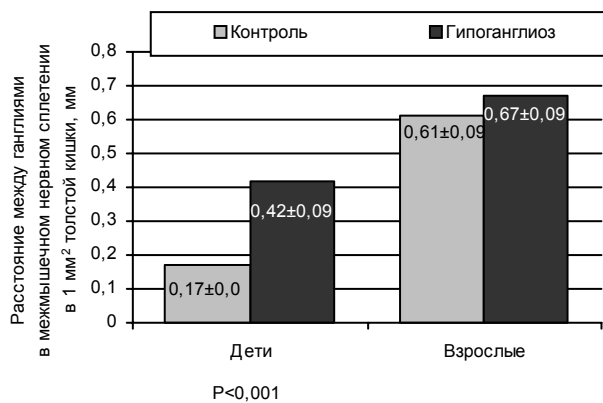
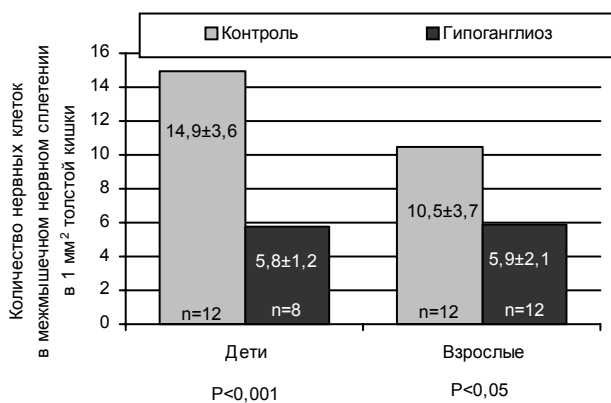


Рис. 7. Межмышечное сплетение прямой кишки при гипоганглиозе в сравнении с нормально иннервируемой толстой кишкой: а — количество нервных клеток; б — расстояние между ганглиями

чается менее чем в 5% случаев и характеризуется врожденной аплазией или гипоплазией симпатической иннервации, проявляется в период новорожденности кишечной непроходимостью и кровавистой диареей. ИНД типа «В» у детей первых лет жизни сочетается с общей незрелостью вегетативной нервной системы, поэтому следует избегать этого диагноза на первом году жизни. Дети старше 4 лет с ИНД «В» страдают хроническими запорами и имеют мало шансов на спонтанное выздоровление. Большинство взрослых пациентов с данным заболеванием и хроническими запорами с детства имеют более или менее выраженный гипоганглиоз в межмышечном сплетении, который является основной причиной хронического запора. ИНД типа «В» часто проявляется персистирующим обструктивным синдромом после pull-through операций при БГ. Клиническая картина его похожа на БГ и характеризуется нарушением парасимпатической иннервации. Некоторые исследователи утверждают, что у 25—35% взрослых пациентов БГ ассоциирована с ИНД «В» [28].

Ахалазия внутреннего анального сфинктера клинически проявляется как БГ при наличии ганглиев при ректальной биопсии. Точный патогенез такого заболевания не ясен. Предполагаемыми механизмами являются отсутствие НО-иннервации, синаптический дефект, нарушение распределения интерстициальных клеток Кахалы (ИКК) во внутреннем анальном сфинктере [35].

У пациентов с гладкомышечными аномалиями нет видимых нарушений иннервации, а в образцах электронной микроскопии выявляются дефекты гладкомышечных клеток. Выделяют 2 главных типа этих аномалий: перинуклеарная вакуолизация и «центрально-ядерная дегенерация».

Наиболее практичной и распространенной является классификация БГ по протяженности аганглионарного сегмента (проксимальнее от анального сфинктера) [28]. Данная классификация представлена в табл. 1.

Классификация БГ у взрослых, разработанная в Государственном научном центре колопроктологии, базируется на тех же критериях оценки болезни, что и в педиатрической практике. Анатомические формы заболевания:

- наданальная — зона поражения локализуется в нижнеампулярном отделе прямой кишки;
- ректальная — недоразвитие интрамурального нервного аппарата распространяется на всю прямую кишку;
- ректосигмоидная — аганглиоз занимает всю прямую и часть или всю сигмовидную кишку;
- субтотальная — в аганглионарный сегмент вовлечена поперечная ободочная кишка;
- тотальная — поражение всей толстой кишки.

По локализации расширения кишки:

- мегаректум;
- мегасигма;

- левосторонний мегаколон;
- субтотальный мегаколон;
- тотальный мегаколон;
- мегаилеум.

По степени компенсации расширенных отделов толстой кишки:

- компенсированная (запоры по 3—7 дней, разрешаются с помощью слабительных и клизм);
- субкомпенсированная (запоры более 7 дней, консервативные мероприятия не всегда эффективны);
- декомпенсированная (отсутствие стула, несмотря на интенсивные мероприятия по опорожнению кишки, нарастание признаков кишечной непроходимости).

По клиническому течению заболевания:

- типичный (детский) вариант (запоры с рождения);
- пролонгированный вариант (раннее появление запоров с медленным прогрессированием болезни);
- латентный вариант (первые запоры появляются после 14 лет и постепенно прогрессируют) [2].

Радикальное лечение БГ должно быть направлено на удаление аганглионарного сегмента и декомпенсированных отделов толстой кишки [36]. Существует много способов и модификаций хирургического лечения, но основными классическими являются операции Свенсона, Дюамеля, Ребейна и Соаве. Основной принцип этих операций заключается в низведении нормально иннервируемого участка ободочной кишки к дистальным отделам прямой кишки или к анальному каналу.

Операция Свенсона представляет собой брюшно-промежностную экстирпацию, при которой удаляется аганглионарная зона вместе с расширенной сигмовидной кишкой. Колоректальный анастомоз накладывается с предварительно эвагинированной культей прямой кишки и затем вправляется в полость малого таза. К частым осложнениям данной операции относятся несостоятельность и стриктура анастомоза, воспалительные процессы, инконтиненция, эректильные расстройства у мужчин вследствие нарушения генитальной иннервации. Операцию Свенсона у взрослых пациентов с БГ используют крайне редко.

Ретроректальное низведение впервые описано Б. Дюамелем в 1956 г. как модификация операции Свенсона. Техническое выполнение проще, поскольку нет необходимости в мобилизации переднебоковых стенок прямой кишки и ее удалении. Это наиболее популярный вариант хирургического лечения БГ у детей. Недостатки данной операции: сохранение части аганглионарной кишки, застой каловых масс в слепом мешке культи прямой кишки. Недержание кала может быть следствием травмирования во время проведения операции лono-прямокишечной мышцы, а также повреждения задней порции внутреннего и наружного сфинктеров при формировании «окна» из задней стенки прямой кишки.

Таблица 1

#### Классификация БГ по протяженности аганглионарного сегмента

Форма	Вовлеченный сегмент	Частота	Упрощенные формы
Ультракороткая	Менее 1/3 дистального отдела прямой кишки	До 25%	Короткие 75—80%
Короткая	Ректальная или ректосигмоидная	Более 50%	
Длинная	Супрасигмоидная	Менее 15%	Длинные 20—25%
Тотальная толстокишечная	Толстая кишка ±30 см дистальных отделов подвздошной кишки	3—12%	
Интестинальная	Более 30 см дистальных отделов подвздошной кишки	До 4%	

Частота запоров после операции Дюамеля у взрослых может достигать 31% [37]. У некоторых взрослых пациентов после данной операции требуется повторная операция по поводу вторичного запора вследствие избыточной ректальной перегородки.

Операция Ребейна представляет собой интраабдоминальную резекцию прямой и части ободочной кишки с анастомозом по типу конец в конец. Ее преимуществом является меньшая травматичность, поскольку не выполняется низкая мобилизация. Из-за этого остается часть аганглиоза, что в отдаленный период приводит к рецидиву запоров у 30% пациентов [38]. В связи с этим операцию Ребейна часто дополняют миэктомией по Линну — иссечение полоски ткани из задней стенки прямой кишки и анального сфинктера длиной до 8 см [39].

Внеслизистое эндоректальное низведение, или операцию Соаве, редко используют у взрослых пациентов в связи со значительными сложностями при демуксации фиброзно измененной гипертрофированной кишки. Кроме множества ранних послеоперационных осложнений (ретракция, ущемление или флегмона низведенной культи, инфицирование тазовой клетчатки) в отдаленный период могут наблюдаться нарушения перистальтики вследствие дисфункции аганглионарной манжетки [2]. В исследовании T. R. Weber и соавт. реоперации потребовались 34% пациентам после операции Соаве и 38% — Дюамеля [40].

Операция Стэйта включает в себя переднюю резекцию прямой кишки в сочетании с субтотальной колэктомией [19]. При этом прямая кишка выделяется до уровня 6—10 см и формируется анастомоз правой половины ободочной кишки с ней. Несмотря на сохранение части аганглионарного сегмента, были получены хорошие результаты, поскольку операция технически проще и менее травматична, чем операция Свенсона.

В табл. 2 представлены результаты различных видов операций при радикальном хирургическом лечении БГ у взрослых [19].

Таким образом, неудаление аганглионарной зоны (операция Дюамеля) у взрослых пациентов с БГ ведет к наихудшим отдаленным функциональным результатам (19,5%). После низких передних резекций прямой кишки функция дефекации наилучшая (см. табл. 2). Это можно объяснить удалением аганглионарной зоны.

При выраженном мегаколоне с декомпенсацией функции толстой кишки адекватной лечебной мерой яв-

ляется колпроктэктомия с илеорезервуарно-анальным анастомозом.

Учитывая важную роль терминального отдела подвздошной кишки в абсорбции электролитов, желчных солей, витамина B<sub>12</sub> и роли баугиниевой заслонки, как барьера на пути бактериальной контаминации и слепой кишки во всасывании воды, L. Sarli в 2002 г. предложил субтотальную колэктомию с антиперистальтическим цекоректальным анастомозом в лечении хронических запоров с мегаколоном. Сохранение слепой кишки с илеоцекальным клапаном значительно снижает риск развития диареи и не нарушает нормальной физиологии в подвздошной кишке. В отдаленный период получен хороший функциональный результат у этой группы пациентов [41].

Почти у всех взрослых пациентов с БГ зона гипоганглиоза включает прямую кишку, поэтому при оперативном лечении необходимо удаление измененной прямой кишки с максимальным сохранением функции тазовых органов. В 1979 г. R. Heald и соавт. предложили новый способ выделения прямой кишки в лечении рака прямой кишки, базирующийся на эмбриологии развития таза, впоследствии получивший название мезоректумэктомия [42]. При тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), которая в настоящее время является золотым стандартом в лечении ректального рака, прямая кишка удаляется в пределах слоя ее эмбриологической закладки, что дает возможность не только улучшить онкологические результаты, но и значительно снизить частоту развития нарушений функции тазовых органов. Это связано с тем, что вегетативные нервные сплетения, отвечающие за иннервацию органов малого таза, находятся снаружи мезоректума и при остром выделении кишки остаются интактными. Преследуя цель сохранить интактность мезоректальной фасции, удается сохранить и нервные сплетения, которые неизбежно повреждаются при традиционной резекции прямой кишки с применением технически удобного метода «тупой» мобилизации рукой или метода «лодочки». Мезоректумэктомия позволяет безопасно выделить прямую кишку вплоть до тазового дна для последующего наложения низких анастомозов.

Формирование низких колоректальных анастомозов сопровождается техническими трудностями и вследствие этого — несостоятельностью от 5 до 25%. Надежным способом профилактики несостоятельности низ-

Таблица 2

### Отдаленные результаты хирургического лечения взрослых пациентов с БГ (анализ данных англоязычной литературы за 1950—2000 гг.)

Вид операции	Послеоперационные осложнения		Результат операции		
	серьезные	малые	хороший	удовлетворительный	плохой
Свенсона	10 28,6%	2 5,7%	30 85,7%	0	5 14,3%
Дюамеля	6 6,9%	5 5,7%	70 80,5%	17 19,5%	0
Соаве	6 19,4%	3 9,7%	24 77,4%	2 6,5%	5 16,1%
Линна (миэктомия)	1 2,9%	1 2,9%	16 45,7%	2 5,7%	17 48,6%
Низкая передняя резекция прямой кишки + миэктомия	0	0	8 100%	0	0
Стэйта (передняя резекция прямой кишки + субтотальная колэктомия)	4 12,1%	2 6,1%	26 78,8%	2 6,1%	5 15,2%

ких колоректальных анастомозов является превентивная петлевая илеостома. Показаниями к ней является положительный результат интраоперационной воздушно-водяной пробы или подозрение на неполное прошивание аппарата для наложения циркулярного механического шва.

ИКК (от лат. *interstitium* — промежуток) играют важнейшую роль в управлении спонтанной моторикой ЖКТ. ИКК (водители ритма, пейсмекеры) задают частоту медленных волн электрического потенциала гладкой мышечной ткани, которые, в свою очередь, определяют частоту перистальтики различных отделов ЖКТ. ИКК названы в честь крупнейшего испанского нейростолога, лауреата Нобелевской премии (по физиологии и медицине в 1906 г. совместно с К. Гольджи) Сантьяго Рамон-и-Кахалья (1852—1934), описавшего их в 1893 г. Кахаль считал, что обнаруженные им клетки являются особыми элементами интрамуральных нервных сплетений головного мозга, ответственными за моторику ЖКТ. Электрофизиологические доказательства роли ИКК в установлении ритма медленных волн гладких мышц желудка и кишечника были получены в конце XX века.

Причиной нарушения моторики кишки после выполнения рутинных вмешательств по поводу БГ у взрослых ряд исследователей считают снижение количества ИКК в ободочной кишке. Снижение количества и деструкция ИКК встречаются при БГ не только в аганглионарной зоне, но и в нормоганглионарном сегменте, что позволяет предсказать плохой клинический результат после операции, вероятно, из-за плохой моторики оставшейся ободочной кишки [33, 34].

Эти фибробластоподобные клетки идентифицированы в толстой кишке с помощью электронной микроскопии и иммуногистохимии на с-kit-протеин и впоследствии названы ИКК [45—47]. Они имеются во всех отделах пищеварительного тракта от нижней трети пищевода до внутреннего сфинктера ануса.

Морфологически выделяют различные субтипы ИКК, которые имеют специфическое распределение в ЖКТ. У каждого субтипа есть общие ультраструктурные признаки: количество митохондрий, филаментов, форма синапсов с аналогичными и гладкомышечными клетками и др. ИКК образуют сети клеток, ассоциированные с гладкой мускулатурой органа, и имеют тесные связи с нервными волокнами, иннервирующими данный орган. Гладкомышечные клетки вместе с ИКК через синапсы образуют функциональные единицы, которые таким образом позволяют ритмично синхронизировать сокращения и расслабления. Разные субпопуляции ИКК отличаются не только морфологически, но и своими физиологическими функциями [48]. На рис. 8 схематически показана связь ИКК с другими компонентами кишечной стенки [28].

Гипотезу L. Thuneberg о том, что ИКК являются пейсмекерами мускулатуры ЖКТ аналогично пейсмекерам проводящей системы сердца, подтверждают морфофизиологические исследования. У свежесыведенной культуры клеток ИКК получена спонтанная ритмическая активность [46].

Дисфункция ИКК фактически наблюдается у многих пациентов с нарушениями транзита по ЖКТ (пилорический стеноз у детей, БГ, толстокишечная псевдообструкция).

Долгое время электронная микроскопия была единственным и надежным методом исследования ИКК. С-kit-рецептор тирозинкиназы играет ключевую роль

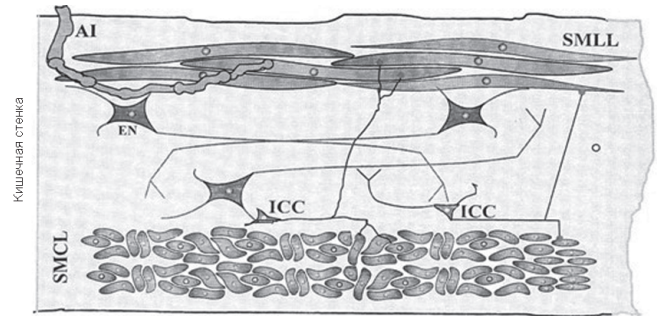


Рис. 8. Схематический рисунок кишечной стенки: AI — автономная иннервация; SMCL — циркулярный мышечный слой; SMLL — продольный мышечный слой; ICC — ИКК

в их развитии. Это привело к многочисленным иммуногистохимическим исследованиям ИКК, несмотря на то что электронная микроскопия остается золотым стандартом для их идентификации. С-kit-протеин является продуктом экспрессии с-kit-протоонкогена, расположенного на хромосоме 4q11-21. Это трансмембранный белок, имеющийся в норме в мастоцитах, меланоцитах, клетках Лейдига, сперматогониях, гемопоэтических стволовых клетках и в клетках Кахалья. Внеклеточный фрагмент молекулы этого белка является рецептором к фактору роста стволовых клеток, а внутриклеточный участок — это протеинкиназа, регулирующая фосфорилирование различных сигнальных молекул, влияющих на деление клетки, апоптоз, адгезию, хемотаксис и реорганизацию актина. Индуцированная мутация с-kit-протоонкогена (ACK2 — anti-c-kit receptor antibody), а также блокирование функции с-kit-протоонкогена с использованием моноклональных антител в эксперименте на мышах приводит к тяжелому нарушению моторики ЖКТ — летальной паралитической непроходимости, что доказывает роль с-kit-протеина в идентификации ИКК и пейсмекерную функцию последних [50].

Для иммуногистохимического исследования ИКК при различных нарушениях моторики используют моноклональные антитела к CD117 (специфичность 95%) и к CD34, основной нейрональный маркер — НАДФ-диафоразу, иммуногистохимию на гемоксигеназу-2 (оксид углерода (CO) — эндогенный посредник между ИКК и гладкомышечными клетками в ЖКТ) [51].

Диагностика и хирургическое лечение БГ у взрослых остается сложной задачей. В связи со значительными изменениями в толстой кишке использование классических вариантов хирургического лечения не всегда эффективно. Частым осложнением после этих вмешательств является персистирующий запор, требующий иногда повторной операции. Причиной гипоперистальтики ободочной кишки может быть изменение количества и качества ИКК, в норме ответственных за спонтанную моторику кишки и нервно-мышечную интеграцию. Поэтому необходима разработка новых методов хирургического лечения БГ у взрослых, основанных на собственных клинических и электронно-микроскопических данных. В основе операции должно лежать удаление: а) всей прямой кишки с гипо- или аганглионарной зоной при сохранении тазовых нервных сплетений; б) мегаколона; в) формально неизменной ободочной кишки с ненормально функционирующими клетками Кахалья. Такой подход позволит улучшить отдаленные функциональные результаты у взрослых пациентов с БГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ленюшкин А. И. *Детская колопроктология: Руководство для врачей.*— М., 1990.
2. Воробьев Г. И. *Болезнь Гиршпрунга у взрослых: практическое руководство.*— М., 2009.
3. Okamoto E., Ueda T. // *J. Pediatr. Surg.*— 1967.— Vol. 2, № 1.— P. 437—443.
4. Tam P. K. H., Merce G.-B. // *Pediatr. Surg. Int.*— 2009.— Vol. 25, № 7.— P. 543—558.
5. Young H. M., Bergner A. J., Anderson R. B., et al. // *Dev. Biol.*— 2004.— Vol. 270.— P. 455—473.
6. Moore S. W., Millar A. J., Albertyn R., Cywes S. // *Eur. J. Pediatr. Surg.*— 1991.— Vol. 1.— P. 97—101.
7. Puffenberger E. G., Hosoda K., Washington S. S., et al. // *Cell.*— 1994.— Vol. 79.— P. 1257—1266.
8. Solomon R., Attie T., Pelet A., et al. // *Nature Genet.*— 1996.— Vol. 14.— P. 345—347.
9. Haddad G. G., Mazza N. M., Defendini R., et al. // *Medicine.*— 1978.— Vol. 57.— P. 517—526.
10. Garver K. L., Law J. C., Garver B. // *Clin. Genet.*— 1985.— Vol. 28.— P. 503—508.
11. Ачкасов С. И. *Аномалии развития и положения толстой кишки. Клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.*— М., 2003.
12. Murakumo Y., Jijiwa M., Asai N., et al. // *Pituitary.*— 2006.— Vol. 9.— P. 179—192.
13. Takeshi I., Tokihiro K. // *Inter. Med.*— 2008.— Vol. 47.— P. 421—425.
14. Puri P. // *J. Pediatr. Surg.*— 1997.— Vol. 2.— P. 149—157.
15. Wedel T., Gleiss J., Shiedeck T., et al. // *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.*— 1998.— Bd 115.— S. 979—981.
16. Langer J. C. // *J. Pediatr. Surg.*— 2004.— Vol. 10.— P. 1458—1462.
17. Ikeda K., Goto S. // *Ann. Surg.*— 1984.— Vol. 199.— P. 400—405.
18. Chen F., Winston J. H., Jain S. K., Frankel W. L. // *Ann. Diag. Pathol.*— 2006.— Vol. 10.— P. 347—351.
19. Miyamoto M., Egami K., Maeda S., et al. // *J. Nippon. Med. Sci.*— 2005.— Vol. 72, № 2.— P. 113—120.
20. Rosin J. D., Bargin J. A., Waugh J. M. // *Mayo Clin. Proc.*— 1950.— Vol. 25.— P. 710—715.
21. Anuras S., Hade J. E., Soffer E. // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1984.— Vol. 6.— P. 205—210.
22. Reshma D., Prem P. // *Pediatr. Surg. Int.*— 2010.— Vol. 26.— P. 1107—1110.
23. Kremer L., Reitsma L., Beninga M. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 2006.— Vol. 42.— P. 496—505.
24. Kim H. J., Kim A. Y., Lee C. W., et al. // *Gastrointest. Imag.*— 2008.— Vol. 247, № 2.— P. 428—434.
25. Gowers W. // *Proc. R. Soc. Lond.*— 1877.— Vol. 26.— P. 77—84.
26. Denny-Brown D., Robertson E. // *Brain.*— 1935.— Vol. 58.— P. 256—310.
27. Meier-Ruge W. A., Lutterbeck P., Herzog B., et al. // *J. Pediatr. Surg.*— 1972.— Vol. 7.— P. 11—17.
28. Nunez R., Lopez-Alonso M. *Hirschsprung's disease: Diagnosis and Treatment.*— NY, 2009.
29. Никифоров А. Н. *Болезнь Гиршпрунга у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.*— Минск, 1995.
30. Holschneider A. M., Puri P. *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders.*— Heidelberg, 2008.
31. Dalla-Valle A. // *Pediatrics.*— 1920.— Vol. 28.— P. 740—752.
32. Meier-Ruge W. // *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.*— 1971.— Bd 55.— S. 506—510.
33. Fadda B., Maier W., Meier-Ruge W. A., et al. // *Z. Kinderchir.*— 1983.— Bd 138.— S. 284—287.
34. Meier-Ruge W. A., Ammann K., Bruder E., Holschneider A. M. // *Eur. J. Pediatr. Surg.*— 2004.— Vol. 14.— P. 384—391.
35. Piotrowska A. P., Solari V., Puri P. // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 2003.— Vol. 127.— P. 1191—1195.
36. Гришин И. Н. *Функциональные и органические стенозы пилородуоденального канала.*— Минск, 2011.
37. Vrsansky P., Bourdelat D., Pages R. // *Pediatr. Surg. Int.*— 1998.— Vol. 13.— P. 125—132.
38. Исаков Ю. Ф., Степанов Э. А., Красовская Т. В., Шумов Н. Д. *Повторные операции на органах грудной и брюшной полости у детей.*— М., 1982.— С. 121—129.
39. Lynn N. B. // *Mayo Clin. Proc.*— 1996.— Vol. 41.— P. 289—295.
40. Weber T. R., Fortuna R. S., Silen M. I., Dillon R. A. // *J. Pediatr. Surg.*— 1999.— Vol. 34.— P. 153—157.
41. Sarli I., Lusco D., Violi V., Roncoroni L. // *Tech. Coloproctol.*— 2002.— Vol. 6.— P. 23—26.
42. Heald R. J. // *Br. J. Hosp. Med.*— 1979.— Vol. 22.— P. 277—281.
43. Rolle U., Piotrowska A. P., Nemeth L., Puri P. // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 2002.— Vol. 126.— P. 928—933.
44. Taguchi T., Suita S., Masumoto K., Nagasaki A. // *Eur. J. Pediatr. Surg.*— 2005.— Vol. 15.— P. 153—158.
45. Pellegrini F., Cortesini C., Romagnoli P. // *Arch. Ital. Anat. Embryol.*— 1977.— Vol. 82.— P. 157—177.
46. Thuneberg L. // *Adv. Anat. Embryo Cell. Biol.*— 1982.— Vol. 71.— P. 1—130.
47. Maeda H., Yamagata A., Nishikawa S., et al. // *Development.*— 1992.— Vol. 116.— P. 369—375.
48. Komuro T. // *J. Physiol.*— 2006.— Vol. 576.— P. 653—658.
49. Ward S. M., Alan J. et al. // *J. Physiol.*— 1994.— Vol. 480.— P. 91—97.
50. Sean M. W., Kenton M. S. // *J. Physiol.*— 2006.— Vol. 576.— P. 675—682.
51. Garrity M. M., Gibbons S. J., Smyrk T. C., et al. // *Histopathology.*— 2009.— Vol. 54.— P. 286—294.

Поступила 05.12.11.

#### DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HIRSCHPRUNG'S DISEASE IN ADULTS

A. M. Makhmudov

The aspects of Hirschsprung's disease diagnosis and radical surgical treatment in adults are discussed. The Cajal interstitial cells role in the pathogenesis of colon peristalsis disorders in this group of patients is described. Expediency of applying new surgical techniques in treatment of adult patients suffering from Hirschsprung's disease is substantiated. **Key words:** Hirschsprung's disease, aganglionosis, hypoganglionosis, megacolon, interstitial cells of Cajal, mesorectumectomy.

#### Адрес для корреспонденции:

Махмудов Анвар Магомедович.

Белорусская академия последипломного образования.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сп. тел. (8-017) 292-25-83.

Т. Г. РАЕВНЕВА

## ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ СТАДИИ ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Белорусский государственный медицинский университет

*Длительно существующее повреждение печени приводит к развитию прогрессирующего фиброза, клинические проявления которого становятся очевидными, как правило, на последней стадии заболевания. Кроме морфологического исследования биоптата печени, имеющего ряд ограничений, существуют неинвазивные способы оценки стадии фиброза печени. Рассмотрена информативность, ограничения, стоимость визуализационных методов на основе ультразвука и магнитного резонанса для диагностики стадии фиброза печени.*

**Ключевые слова:** печень, фиброз, стадия, неинвазивная диагностика.

Длительно существующее повреждение клеток печени может стать причиной формирования фиброза и цирроза печени (ЦП). Клинические проявления прогрессирующего фиброза отмечают только на последней стадии заболевания (портальная гипертензия, печеночно-клеточная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома). По определению Всемирной организации здравоохранения, фиброз — это чрезмерное образование коллагена. В настоящее время известны основные молекулярные механизмы продукции избытка коллагена. В связи с этим современные исследователи рассматривают фиброз как часть динамического процесса ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса при хроническом повреждении печени [1—4]. Оценка выраженности фиброза печени представляет важную задачу для определения тактики ведения конкретного пациента.

Морфологическая верификация диагноза при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП) является золотым стандартом для определения стадии фиброза. Биопсию печени можно выполнять слепым чрескожным методом под контролем ультразвука, а также при лапароскопии. Оптимальный результат получают при пункционной биопсии под контролем лапароскопии. Подобное исследование является инвазивным и имеет ряд объективных и субъективных ограничений [5, 6].

В последнее время активно разрабатываются методы неинвазивной констатации стадии фиброза. В клинической практике применяют тесты для серологической диагностики стадии заболевания на основании определения прямых (фрагменты внеклеточного матрикса) и непрямых (молекулы, высвобождаемые в кровь при воспалении) биомаркеров фиброза и их комбинаций [7, 8].

Наибольший интерес у клиницистов и быстрое внедрение в практику получили визуализационные методы.

Цель настоящей статьи — сопоставить информативность, достоинства и недостатки методов визуализации в диагностике стадий ХДЗП.

Визуализационные методы разработаны на основе двух технологий: магнитно-резонансной и ультразвуковой [9—11].

### Ультразвуковое исследование

Важная роль в диагностике и мониторинге пациентов с ХДЗП принадлежит двумерному ультразвуковому исследованию. Однако, несмотря на разнообразие выявляемых отклонений от нормы при ультразвуковом исследовании, ни один из отдельно взятых признаков не является патогномичным для определения стадии, активности патологического процесса или его этиологии [12—14]. Исключением признано наличие в паренхиме печени и/или селезенки гипоехогенных очагов диаметром 6—10 мм на стадии хронического гепатита и 8—14 мм — на стадии ЦП. Этот признак высоко информативен для диагностики болезни Вильсона [15]. Феномен «гипоехогенных очагов» может быть инструментом мониторинга пациентов с болезнью Вильсона: при успешном лечении наблюдается их регресс, при прогрессировании депонирования меди — их увеличение.

Фиброгенез при ХДЗП приводит к постепенному повышению давления в портальной системе (менее 5 мм рт. ст.) до уровня портальной гипертензии (более 10 мм рт. ст.). Поэтому эффективным инструментом констатации стадии ХДЗП является доплеровское исследование сосудов портальной системы, которое позволяет обнаружить косвенные признаки повышения давления в портальной системе и неинвазивно констатировать синдром портальной гипертензии (СПГ).

Для обнаружения фиброза на большом клиническом материале при сопоставлении морфологических и доплерографических данных были получены информативные признаки заболевания. При хроническом вирусном гепатите (ХВГ) чувствительным (72%) и специфичным (61%) признаками фиброза I—III стадии является расширение воротной и/или селезеночной вены в сочетании с отклонением максимальной скорости потока крови в них. Положительная предсказуемая ценность (ППЦ) этого признака составляет 72%, отрицательная предсказуемая ценность (ОПЦ) — 68% [16].

Для увеличения информативности ультразвукового доплеровского исследования разработана проба с ксантинолом никотинатом. Отсутствие уменьшения диаметра воротной вены после проведения данной пробы соответствует фиброзу I—III стадии при ХВГ с чувствительностью и специфичностью 68% и 93% соответственно. ППЦ этого признака составляет 85%, ОПЦ — 85% [17]. Проба имеет свои достоинства и недостатки. Достоинствами разработанной методики являются ее высокая специфичность и невысокая стоимость. Однако ее применение, как показывает практика, ограничено только хроническими вирусными гепатитами В и С (ХГВ и ХГС). Наличие сопутствующего стеатоза дает ложноположительные результаты при ХГС, что объясняется наличием элементов постсинусоидального гемодинамического блока при стеатозе. Ложноположительные результаты получены при умеренной и высокой активности ХГС и ХГВ. Показанием для выполнения доплерографической пробы с ксантинолом никотинатом является ХГС и ХГВ, противопоказанием — наличие признаков СПГ любого происхождения. Не показана проба при микст-этиологии хронического гепатита, его высокой и умеренной активности.

Начиная с этапа формирования, ЦП сопровождается СПГ, клинические проявления которого обнаруживаются значительно позже. Так, ранними критериями ЦП

различной этиологии являются признаки СПГ, выявляемые методом ультразвуковой доплерографии с чувствительностью 89% и специфичностью 97%: отсутствие реакции на фазы дыхания верхней брыжеечной вены в сочетании с увеличением селезенки и исключением подпеченочного гемодинамического блока [16]. Такое сочетание признаков обнаруживается у пациентов с ХДЗП в разных возрастных группах, начиная с III стадии фиброза. Некоторое время (1,5—2 года) этот синдром регистрируют в интермиттирующем варианте, затем он приобретает стойкий характер. Если верхнебрыжеечная вена при дыхании уменьшается в диаметре на 50% и более, СПГ с большой долей вероятности может быть исключен [13].

Достоинства технологии состоят в неинвазивности, невысокой стоимости ультразвукового исследования в двумерном и доплеровском режиме, наличии оборудования в любом учреждении здравоохранения городского уровня, высокой информативности для диагностики ЦП и тяжелого фиброза. Ограничения связаны с отсутствием мультицентровых исследований.

Ch.-H. Liu и соавт. сопоставили результаты доплеровского исследования бассейна воротной вены с морфологическими данными в стадии ХГС. Была определена ППЦ (98%) и ОПЦ (76%) пульсационного индекса селезеночной артерии в диапазоне от 0,85 до 1,10 для констатации умеренного фиброза [9]. Такая информативность позволяет у 54% пациентов с ХГС и умеренным фиброзом отказаться от биопсии. Тот же показатель в диапазоне от 1,20 до 1,40 продемонстрировал ППЦ (90%) и ОПЦ (97%) для констатации ЦП, а также у 76% пациентов с ЦП позволил отказаться от биопсии.

В настоящее время для определения стадии ХДЗП используют метод непрямой эластографии печени с помощью аппарата «FibroScan» (EchoSens, Франция), основанный на измерении скорости распространения механических колебаний, создаваемых аппаратом, на ткань печени. Отмечено, что непрямая эластография печени эффективна в предсказании цирроза и тяжелого фиброза [18]. Чувствительность и специфичность для жесткости 12,9 кПа составляет 70% и 90% соответственно в предсказании ЦП; для жесткости 5,2 кПа — 34% и 76% соответственно в предсказании тяжелого фиброза [19].

Ограничения ультразвуковой эластографии заключаются в том, что сигнал проходит через ткань толщиной от 25 до 65 мм, следовательно, данный метод непригоден для пациентов с ожирением и асцитом. Метод не позволяет различить фиброз и стеатоз печени, а также начальные стадии хронического гепатита [18]. В то же время привлекает стоимость данного исследования, его неинвазивность, быстрота выполнения процедуры, результаты. Так, продолжительность исследования составляет 3—5 мин, а стоимость обследования с помощью аппарата «FibroScan» в России — от 4 до 6 тыс. рублей.

### Магнитно-резонансная эластография

В 1995 г. R. Ehman и A. Samani из Миннесоты получили золотую медаль общества магнитного резонанса (МР) в медицине за разработку темы эластографии в диагностике заболеваний печени. Технология исследования включает 3 этапа: индукция механической волны, направленной в ткани; регистрация отраженной волны; обработка полученной информации и форми-

рование карт эластичности [20]. Разработанная технология уникальна в своей точности и почти полном отсутствии ограничений. В опубликованных отчетах эластография печени выполнялась с помощью оборудования «Signa»; «General Electric Medical System». Специфичность и чувствительность жесткости ткани печени 2,93 кПа для обнаружения фиброза I стадии составила 99% и 98% соответственно; 4,89 кПа для фиброза II—III стадии — 86% и 85% соответственно; 10,79 кПа для обнаружения ЦП — 96% и 78% соответственно. Избыточная масса тела, стеатоз печени, асцит не являются ограничением для выполнения исследования [21, 22]. Стоимость данного исследования невысокая. Для сравнения, стоимость биопсии печени и последующего морфологического исследования биоптата печени в США составляет 1255 долларов США (без учета лечения осложнений биопсии при их развитии). Стоимость же МР эластографии соответствует таковой при традиционном абдоминальном МР-исследовании и составляет 628 долларов США [23, 24].

С помощью МР эластографии можно получить необходимую информацию для ведения сложных пациентов, оценить ответ опухоли на терапию, определить стадию фиброза печени, а также провести отбор пациентов для биопсии, учитывая чрезвычайно высокую ОПЦ метода для диагностики ЦП [22—24].

Имеются сообщения о разработке технологий на основе МР, позволяющих исследовать перфузию тканей, в том числе и печени, что расширит возможности этого метода [25, 26].

Таким образом, на современном этапе развития визуализационных технологий представлены методы скринингового уровня на платформе ультразвука (доплеровский анализ и эластография), имеющие ограничения, но невысокую стоимость, хорошую воспроизводимость, и уточняющий метод на основе МР для диагностики стадии ХДЗП.

В Республике Беларусь имеется возможность диагностики фиброза и ЦП с помощью ультразвуковой доплеровской методики — путем оценки пульсационного индекса селезеночной артерии и проведения пробы с ксантинолом никотинатом. Вероятно, в скором времени врачи и их пациенты с ХДЗП смогут пользоваться результатами эластографии печени (ультразвуковая и МР). Применение современных технологий медицинской визуализации существенно уменьшит потребность в инвазивном морфологическом исследовании биоптата печени и позволит своевременно корректировать тактику ведения пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Friedman S. L. // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol. 328.— P. 1828—1836.
2. Friedman S. L. // *Alimen. Pharmacol. Therap.*— 2008.— Vol. 28, № 10.— P. 1175—1187.
3. Murphy F. R., Issa R., Zhou X., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2002.— Vol. 277.— P. 1069—1076.
4. Moreira R. K. // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 2007.— Vol. 131.— P. 1728—1734.
5. Regev A., Berho M., Jeffers L. J., et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 97, № 10.— P. 2614—2618.
6. Rouseller M. S., Michalak S., Dupre F., et al. // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 41, № 2.— P. 257—264.
7. Lackner C., Struber G., Liegl B., et al. // *Ibid.*— P. 1376—1382.
8. Cales P., Oberti P., Michalak S., et al. // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 42.— P. 1373—1381.



9. Liu Ch.-H., Hsu S.-J., Lin J.-W., et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*—2007.— Vol. 5, № 10.— P. 1199—1206.
10. Talwalkar J. A., Kurtz D. M., Schoenleber S. J., et al. // *Клинич. гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.*— 2008.— Т. 1, № 2.— С. 76—83.
11. Yin M., Jayant A., Talwalkar J. A., et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 5, № 10.— P. 1207—1213.
12. Биссет Р., Хан А. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании / Под ред. С. И. Пиманова.— Минск, 1997.
13. Seitz K., Wermke W., Haag K. *Sonography in Portal Hypertension and TIPS.*— Dresden, 1998.
14. Бацков С. С. Ультразвуковой метод исследования в гастроэнтерологии.— СПб., 1995.
15. Дворяковский Г. М., Багаева М. Э, Дворяковский И. В. и др. // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.*— 2003.— № 1.— С. 90—97.
16. Раевнева Т. Г. Допплерографические, клинико-биохимические и морфологические особенности хронических вирусных гепатитов и циррозов печени у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2003.
17. Раевнева Т. Г., Астапов А. А., Ларионова Л. Г., Самаль Т. Н. «Способ диагностики фиброза печени при хронических вирусных гепатитах». Патент № 8382 от 05.12.2006.
18. Degos F., Perez P., Roche V., et al. // *J. Hepatology.*— 2010.— Vol. 53.— P. 1013—1021.
19. Stebbing J., Farouk L., Panos G., et al. // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 44, № 3.— P. 214—219.
20. Ehman E. C., Rossman P. J., Kruse S. A., et al. // *Phys. Med. Biol.*— 2008.— Vol. 53, № 4.— P. 925—935.
21. Yin M., Jayant A., Talwalkar J. A., et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 5, № 10.— P. 1207—1213.
22. Talwalkar J. A., Yin M., Fidler J. L., et al. // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 47, № 1.— P. 332—342.
23. Mariappan Y. K., Glaser K. J., Ehman R. L. // *Clin. J. Anat.*— 2010.— Vol. 23, № 5.— P. 497—511.
24. Myers R. P., Fong A., Shaheen A. M. // *Liver Int.*— 2008.— Vol. 28, № 5.— P. 705—712.
25. Cerlson J. J., Kowdley K. Y., Sullivan S. D., et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2009.— Vol. 24, № 5.— P. 786—791.
26. Patel J., Sigmund E. E., Rusinek H., et al. // *J. Magnet. Res. Imag.*— 2010.— Vol. 31, № 3.— P. 589—600.

Поступила 14.02.11.

#### VISUALIZATION METHODS IN DIAGNOSIS OF FIBROSIS STAGE OF CHRONIC DIFFUSE DISEASES OF LIVER

T. G. Rayevneva

Long-time impairment of liver leads to development of progressive fibrosis its clinical manifestations usually becoming evident at the disease final stage. For assessing the fibrosis stage non-invasive methods are used in addition to the liver sampling morphological study. The information value, limitations, cost of visualization methods based on sonographic and magnet resonance and applied for diagnosis of the liver fibrosis stage are discussed.

**Key words:** liver, fibrosis, stage, non-invasive diagnosis.

#### Адрес для корреспонденции:

Раевнева Татьяна Гертрудовна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220096, г. Минск, ул. Уборевича, 73; сп. тел. (8-017) 340-42-43.

## Медицинская литература России

- Авдеева Т. Г., Рябухин Ю. В., Парменова Л. П. **Детская гастроэнтерология: Руководство.**— М., 2011.
- Баисова В. И., Бижанова Д. А., Бреусенко В. Г. и др. **Гинекология: Учебник.**— М., 2011.
- Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю. и др. **Гипертрофическая кардиомиопатия: Руководство.**— М., 2011.
- Введение в молекулярную диагностику. В 2 т.: Т. 2** / Под ред. М. А. Пальцева, Д. В. Залетаева.— М., 2011.
- Военно-врачебная экспертиза** / Отв. ред. Е. Родионова.— М., 2010.
- Вольф К. Ю. **Лучевая диагностика: Артерии и вены.**— М., 2011.
- Гринберг М. С. **Нейрохирургия.**— М., 2010.
- Гуща А. О., Арестов С. О. **Эндоскопическая спинальная хирургия: Руководство.**— М., 2010.
- Ерин В. К., Иванов В. В. **Гормоны и их эффекты: Справочник.**— СПб., 2011.
- Запруднов А. М., Григорьев К. И. **Общий уход за детьми: Учеб. пособие.**— М., 2011.
- Затейщиков Д. А., Зотова И. В., Данковцева Е. Н. и др. **Тромбозы и анти тромботическая терапия при аритмиях.**— М., 2011.
- Зенков Л. Р. **Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии): Руководство для врачей.**— М., 2010.
- Зоря В. И., Лазишвили Г. Д., Шпаковский Д. Е. **Деформирующий артроз коленного сустава.**— М., 2010.
- Интенсивная терапия: В 2 т.** / Под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова.— М., 2011.
- Камышников В. С. **Онкомаркеры: Методы определения, референтные значения, интерпретация тестов.**— М., 2011.
- Кеннет Л. Дж. **Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: Атлас-справочник.**— М., 2011.
- Киссин М. Я. **Клиническая эпилептология: Руководство.**— М., 2011.
- Крылов В. В. **Нейрореанимация: Практ. руководство.**— М., 2010.
- Кузник Б. И. **Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: Монография.**— Чита, 2010.
- Левин О. С. **Алгоритмы диагностики и лечения деменции.**— М., 2011.
- Левчук И. П., Третьяков Н. В. **Медицина катастроф. Курс лекций: Учеб. пособие для мед. вузов.**— М., 2011.

И. П. ДАНИЛОВ

## ДИСБАЛАНС ГЕМОСТАЗА ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПЕЧЕНИ

РНПЦ гематологии и трансфузиологии  
Минздрава Республики Беларусь

*Подробно рассмотрены особенности регулирования гемостаза при неотложных состояниях, требующих хирургического вмешательства, у больных с поражением печени.*

**Ключевые слова:** дисбаланс, гемостаз, болезни печени.

Печень играет центральную роль в системе гемостаза, так как в этом органе синтезируется абсолютное большинство факторов свертывания крови и другие протеины, регулирующие протеолиз. Более того, она продуцирует тромбопоэтин, ответственный за скорость отщиповки тромбоцитов от мегакариоцитов. Следовательно, острые и хронические заболевания печени существенно влияют на всю систему гемостаза, снижая уровень указанных факторов свертывания крови и количество тромбоцитов в результате уменьшения их продукции и увеличения скорости их потребления в кровеносном русле (консумпционная тромбоцитопения). Последняя возникает как компенсаторная реакция на снижение уровня других факторов свертывания крови. Более того, происходит дисбаланс в системе гемостаза: длительное снижение функции паренхиматозных клеток печени по принципу обратной связи вызывает компенсаторное увеличение синтеза других факторов, например, VIII и Виллебранда [5]. Еще З. С. Баркаган заметил, что причиной искажения результатов исследования уровня фактора VIII могут служить заболевания печени — при тяжелых формах его уровень значительно повышается [1].

Такие рутинные исследования, как подсчет тромбоцитов, определение протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не отражают истинного положения в системе гемостаза при заболеваниях печени. Принято считать, что сочетание тромбоцитопении с пролонгированными ПВ и АЧТВ предрасполагают к геморрагическому диатезу. Поэтому любые инвазивные вмешательства способствуют корректировке показателей ПВ и АЧТВ. Для этого используют переливание свежезамороженной плазмы (наиболее частый метод коррекции), при тромбоцитопении — переливание тромбоцитарной массы. Однако клинические наблюдения нередко выявляют парадоксальную реакцию, так как наряду с кажущейся гипокоагуляцией у больных с поражением печени могут возникать серьезные тромботические осложнения, особенно при попытках проведения указанной коррекции. Поэтому регулирование гемостаза при неотложных состояниях, требующих хирургического вмешательства у таких больных, является непростой задачей.

**Гемостатический профиль у пациентов при заболеваниях печени.** Следует опровергнуть распространенное среди клиницистов мнение о том, что при болезнях печени наблюдается склонность только к кровотечению. Дисбаланс в системе свертывания крови при этой патологии более сложный. Несмотря на обширные исследования, многие вопросы остаются без ответа. В частности, неясна причина столь значительного повышения

уровня факторов VIII и Виллебранда при этой патологии. В свое время в центре гемофилии определяли уровень факторов VIII и IX в наркологическом отделении психиатрической больницы у 30 лиц, страдающих хроническим алкоголизмом и алкогольным гепатитом, а также у 21 больного циррозом печени, которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении 2-й клинической больницы Минска. Контрольную группу составили 30 доноров. Было установлено, что при алкогольном гепатите и циррозе печени уровень фактора VIII оказался повышенным в 2 раза по сравнению с таковым в группе контроля. Уровень фактора IX, наоборот, снижался на 25% по сравнению с нормой [3]. Отсюда становится понятным, что фактор IX синтезируется гепатоцитами, а фактор VIII — не гепатоцеллюлярного происхождения. Проведенное дополнительное морфологическое изучение клеточных элементов печени у 10 больных, умерших от цирроза печени в 9-й клинической больнице Минска, выявило, что в гистологических срезах наряду с уменьшением числа гепатоцитов отмечается повышенная пролиферация эндотелиоцитов синусоидов, количество которых было в 1,5 раза больше контрольных значений. Выдвинуто предположение, что природа фактора VIII связана не с гепатоцитами, а с эндотелием синусоидов печени [7].

Хотя число тромбоцитов при заболеваниях печени снижается, их функциональная активность повышается. Этому способствует высокий уровень фактора Виллебранда, который, как и фактор VIII, синтезируется эндотелиальными клетками, в том числе и эндотелием синусоидов печени, пролиферация которого увеличивается при гепатитах и циррозе печени. Установлено, что мегакариоциты также активно синтезируют фактор Виллебранда. Последний, как известно, является ведущим компонентом тромбогенеза [4]. К тому же при указанных состояниях параллельно увеличивается прокоагулянтная активность плазмы и тромбинообразование сохраняется даже при циррозе печени. Функциональный дефект в системе К-зависимых факторов компенсируется повышением уровня маркеров активности тромбоцитов вследствие замедленного клиренса этих протеинов из-за уменьшения массы гепатоцитов и снижения скорости кровотока в пораженной печени. Увеличение уровня указанных маркеров активации сопровождается нерезко выраженным диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, но достаточным компенсаторным повышением активности фибринолиза. Поэтому на вскрытии у таких пациентов не находят внутриорганный скопления фибрина (обычно сопровождает такое осложнение при другой патологии) [2].

**Зависимость нарушений гемостаза от форм поражения печени.** При острых заболеваниях печени редко встречается тромбоцитопения, но более выражен дефицит основных факторов коагуляции без усиления фибринолиза. Хронические болезни с позиций гемостаза следует разделить на холестатические и нехолестатические. При холестазах изменения гемостаза более выражены; при его отсутствии — содержание факторов свертывания крови может длительное время сохраняться почти на нормальном уровне, тромбоцитопения компенсируется повышением функции этих клеток [5].

**Клинические проявления гиперкоагуляции.** Длительное время было принято считать, что выявляемая с помощью определения ПВ и АЧТВ гипокоагуляция за-

щищает пациентов с заболеваниями печени от тромбозов. Несмотря на показания этих рутинных тестов, используемых в целях скрининга, клиницисты нередко наблюдали у таких больных тромбозы глубоких вен конечностей, мезентериальных вен и вен портальной системы, легочные тромбозы, а также другие тромботические осложнения. Любая наследственная предрасположенность к тромбофилии (аномалия фактора V Leiden и протромбина G 20210 A и др.) увеличивает риск тромбообразования. Достаточно напомнить, что в ходе эпидемиологического исследования выявлено двукратное увеличение частоты тромбозов при болезнях печени по сравнению со здоровыми членами популяции. Так, при циррозе частота тромбозов колеблется от 0,5 до 2%. Причину такого осложнения, по мнению ряда авторов, можно объяснить триадой Вирхова, которая в классическом определении предусматривала: замедление кровотока, повреждение сосудистой стенки и изменение состава крови, что с современных позиций обозначает изменение нормального соотношения ее коагулянтных и антикоагулянтных свойств [6].

Отдельно стоит рассмотреть часто наблюдаемый при гепатитах, особенно при циррозе печени, тромбоз внутривенных артерий. Эти внутриорганные микротромбы играют важную роль в прогрессировании фиброза, так как вследствие локальной ишемии ускоряется гибель паренхиматозной ткани (гепатоцитов). На экспериментальной модели показано, что тромбин активирует звездчатые клетки печени, которые в свою очередь ускоряют развитие фиброза. Назначение в таких случаях антикоагулянтной терапии замедляло процесс и улучшало состояние животных. Подобная закономерность выявлена в клинике: у больных с указанной наследственной патологией коагуляции (фактор V Leiden и протромбин G 20210 A и др.) хронический гепатит протекает тяжелее. И наоборот, у пациентов с гемофилией часто встречаемый гепатит С протекает относительно легко. Почти все больные гемофилией в результате частых трансфузий компонентов и препаратов крови становятся носителями вируса гепатита С. Так, из 20 обследованных с тяжелой формой гемофилии у 18 человек подтвердили факт вирусносительства. На протяжении 15-летнего наблюдения установлено, что никто из них не заболел клинически выраженным гепатитом, ни тем более циррозом печени. За этот период трое из них умерли от кровоизлияния в мозг.

**Дисбаланс или ребаланс гемостаза?** Некоторые авторы предлагают изменение коагуляционных свойств крови при болезнях печени определять не как дисбаланс, а как ребаланс по принципу «Vob of toy» или колебаний метронома [5]. Известно, что у таких пациентов могут наблюдаться три вида синдромов (геморрагический, тромботический и смешанный — тромбгеморрагический),

которые у большинства из них не приобретают тяжелых форм (кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода или кишечника не в счет, так как они обусловлены главным образом повреждением сосудов).

Таким образом, геморрагические осложнения большинству клиницистов понятны: у таких больных редуцируется образование основных факторов свертывания крови, уменьшается число тромбоцитов и снижается уровень ингибиторов фибринолиза. Тромботические осложнения, если исходить из принципов ребаланса, некоторые авторы объясняют компенсаторным снижением антикоагулянтных свойств крови за счет снижения уровня протеина S и антитромбина. Но такое объяснение, по мнению T. Lisman и R. Porte, является упрощением столь важной проблемы [5]. Гемостаз — это динамическое взаимоотношение между тромбоцитами, факторами свертывания и их ингибиторами, а также фибринолитическими протеинами. При постановке диагноза указанных осложнений (синдромов) не следует ограничиваться только подсчетом количества тромбоцитов, определением ПВ и АЧТВ, а исследовать все показатели коагулограммы, включая обязательное определение уровней факторов VIII и Виллебранда, которые, как указано выше, являются основными патогенетическими факторами дисбаланса гемостаза при болезнях печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы.— М., 1988.
2. Bakker C. M., Knot A. E., Stibbe J., et al. // *J. Hepatology*.— 1992.— Vol. 15.— P. 330—335.
3. Данилов И. П., Иванов Е. П., Макаревич А. Э. и др. // *Здравоохранение*.— 1998.— № 2.— С. 13—14.
4. Lisman T., Caldwell S. H., Burroughs A. K., et al. // *J. Hepatology*.— 2010.— Vol. 53.— P. 362—371.
5. Lisman T., Porte R. J. // *Blood*.— 2010.— Vol. 116, № 6.— P. 878—885.
6. Lisman T., Bourgers T. N., Adelmeijer J., et al. // *J. Hepatology*.— 2006.— Vol. 44.— P. 53—61.
7. Недзведь М. К., Данилов И. П., Степура О. А. // *Мед. новости*.— 2004.— № 4.— С. 75—77.

Поступила 16.02.11.

## HEMOSTASIS IMBALANCE UNDER LIVER DISEASES

I. P. Danilov

*The hemostasis regulation peculiar features under urgent conditions requiring surgical interferences in patients with liver impairments are discussed in detail.*

**Key words:** imbalance, hemostasis, liver diseases.

### Адрес для корреспонденции:

Данилов Иван Петрович.

Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии.

220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-48-94.

В. М. ЦЫРКУНОВ, Н. В. ПРОНЬКО, Т. В. ЯКУСЕВИЧ

## ЭШЕРИХИОЗЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Гродненский государственный медицинский университет,  
Гродненский областной центр эпидемиологии  
и общественного здоровья

Представлены сведения об эшерихиозах, вспышка которых зарегистрирована в 2011 г. в Европе. Преимущественная информация относится к энтерогеморрагическому эшерихиозу, протекающему в тяжелой форме с развитием тяжелого осложнения в виде гемолитико-уремического синдрома и острой почечной недостаточности. Представлены рекомендации по клинической и лабораторной диагностике, лечению осложненного энтерогеморрагического эшерихиоза, профилактики.

**Ключевые слова:** эшерихиоз, энтерогеморрагический эшерихиоз, гемолитико-уремический синдром.

В настоящее время кишечные диарейные инфекции остаются одной из актуальных проблем для практической медицины. Острые кишечные инфекции (ОКИ) ежедневно регистрируют у 11 млрд людей по всему миру. Эпидемия, вызванная энтерогеморрагической кишечной палочкой (ЭГКП) в Европе в 2011 г., поразила более 3400 человек, 38 из которых скончались. Случаи заболевания, завезенные из Германии, зарегистрированы в Австрии, Дании, Голландии, Норвегии, Испании, Франции, Швеции, Швейцарии, Чехии, Великобритании, Финляндии, Италии и Польше. В Европе болеет работоспособное население, среди которого 75% — женщины [1, 2].

Эшерихиоз — ОКИ, вызываемая патогенными штаммами кишечных палочек, протекающая с симптомами общей интоксикации и поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

**Этиология.** Возбудитель открыт в 1886 г. немецким педиатром Т. Эшерихом, который выделил микроб из кишечника детей и определил как *Bacterium coli commune*, предположив, что он может быть причиной поносов у детей. Микроб назван *Escherichia coli* [3]. Эшерихии — постоянные обитатели кишечника человека и теплокровных животных, но некоторые из них могут вызывать поражения ЖКТ, что доказано экспериментально Г. Н. Габричевским в 1894 г. и подтверждено клинически в 1922 г. А. Адамом. Различия по антигенной структуре патогенных и непатогенных кишечных палочек, выявленное Ф. Кауфманном в 1942—1945 гг., легло в основу классификации патогенных эшерихий. По рекомендации ВОЗ эшерихии, вызывающие поражение ЖКТ, называются диареегенными.

Возбудители принадлежат к виду *Escherichia coli*, роду *Escherichia*, семейству *Enterobacteriaceae*; представляют собой грамотрицательные подвижные и неподвижные палочки, что связано с наличием или отсутствием у них перитрихально расположенных жгутиков. Хорошо растут на обычных питательных средах, активно ферментируют углеводы. Устойчивы во внешней среде, месяцами сохраняются в почве, воде, испражнениях. Хорошо переносят высушивание. Обладают способностью к размножению в пищевых продуктах, особенно в молоке (до 34 дней). Сохраняют жизнеспособность в детских питательных смесях — до 92 дней, на игрушках — до 3—5 мес. Быстро погибают при воздействии дезинфицирую-

щих средств и кипячении. У многих штаммов *E. coli* (у 13—35,1% патогенных эшерихий) отмечается резистентность к ряду антибиотиков (неомицин, ампициллин, цефалотин и др.).

Эшерихии имеют сложную антигенную структуру: термостабильный соматический О-антиген — 173 серотипа, поверхностный соматический капсульный К-антиген — 80 сероваров и жгутиковый термолабильный Н-антиген — 56 серотипов. На основании антигенных различий осуществляется дифференциация рода эшерихий на отдельные группы и типы. Часто отмечают лишь О-антиген. Растут на обычных питательных средах, выделяют бактерицидные вещества — колицины. Серовары не имеют морфологических отличий [3—5].

Патогенные эшерихии делят на 5 категорий.

1. Энтеропатогенные кишечные палочки (ЭПКП) являются возбудителями колизентеритов у детей, у взрослых, как правило, заболеваний не вызывают. К ЭПКП относятся класс 1 — серогруппы: O26, O55, O86, O111ab, O119, O125ab, O127, O128ab, O142 и O158; класс 2 — O18, O44, O112, O114.

2. Энтеротоксигенные кишечные палочки (ЭТКП) вызывают холероподобные заболевания у детей и взрослых, что связано с их способностью продуцировать экзотоксин, подобный холерогену. К их числу относят штаммы, принадлежащие к следующим О-группам: O6, O8, O11, O15, O20, O25, O27, O63, O78, O80, O85, O114, O115, O128ac, O139, O148, O153, O159, O166, O167 и др.

3. Энтероинвазивные кишечные палочки (ЭИКП) вызывают дизентериеподобные заболевания у детей и взрослых. Наибольшее значение имеют штаммы: O28ac, O29, O112ac, O124, O135, O136, O143, O144, O152, O164, O167.

4. Энтерогеморрагические кишечные палочки (ЭГКП) продуцируют цитотоксин и SLT (Shiga-like toxin), вызывают дизентериеподобные заболевания. К ним относят штаммы *E. coli*: O157, O126, O111, O145. С ЭГКП *E. coli* O157:H7 связаны драматические вспышки эшерихиоза среди детей и взрослых в США, Канаде и Японии.

5. Среди эшерихиозов других патогенных серогрупп выделяют энтероадгезивные (ЭАКП), которые впервые были выделены в 1985 г. Они неинвазивны, не образуют цитотоксины и не имеют плазмидного фактора адгезии. Свое название получили благодаря способности к адгезии к клеткам Hep-2 *in vitro*. Категория ЭАКП пока не представлена какими-либо серогруппами. Эти эшерихии обладают способностью вызывать заболевания главным образом у лиц с ослабленной сопротивляемостью к инфекции [4].

Известны несколько штаммов ЭГКП, такие как O157, O126, O111, O145. Наиболее значимой для общественного здравоохранения бактерией серотипа ЭГКП является *E. coli* O157:H7 [6]. Тем не менее спорадические случаи и вспышки заболеваний могут вызывать и другие серотипы [7].

**Современная классификация и регистрация.** Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра регистрация эшерихиозов проводится под следующими шифрами:

- A04,0 — энтеропатогенный эшерихиоз;
- A04,1 — энтеротоксигенный эшерихиоз;
- A04,2 — энтероинвазивный эшерихиоз;
- A04,3 — энтерогеморрагический эшерихиоз;
- A04,4 — эшерихиоз других патогенных серогрупп.

**Эпидемиология.** Эшерихиоз — повсеместно распространенное заболевание, чаще диагностируемое у детей до 1 года; у взрослых оно регистрируется как диарея путешественников. Групповые вспышки зафиксированы в последние годы в Канаде, США, Японии, России и других странах. *E. coli* стали рассматривать как проблему общественного здравоохранения с 1982 г. после вспышки заболевания в США [8—10].

Ситуация по эшерихиозам в Гродненской области представлена в таблице и на рис. 1. В структуре ОКИ бактериального происхождения удельный вес эшерихиозов в течение последних 10 лет наблюдения колебался от 8,5% в 2001 г. до 2,6% в 2010 г., относительный показатель заболеваемости снизился с 2,8 до 0,7 случая на 100 тыс. населения.

За 10 лет наблюдения в Гродненской области зарегистрировано 134 случая эшерихиоза. В возрастной структуре заболевших удельный вес детей до 14 лет составил 83,6% (112 случаев). Наиболее уязвима возрастная группа 1—2 года — 49 (43,8%) случаев, у детей до 1 года зарегистрировано 44 (39,3%) случая. С одинаковой частотой болели представители старших возрастных групп: 3—6 лет — 10 (8,9%) случаев, 7—14 лет — 9 (8,0%). Среди взрослых зарегистрировано 22 случая (16,4%).

Серологическая структура эшерихиозов представлена 16 различными серогруппами кишечных палочек, наиболее распространены: O111 (13,0%), O25 (11,0%), O151 (10,0%), O55 (9,0%), O125 (8,0%), O124 (7,0%), O18 (6,0%). Участие различных серогрупп *E. coli* в эпидпроцессе эшерихиозов в разные годы неодинаково (рис. 2). Так, в 2001—2004 гг. заболевания чаще вызывались серогруппами O151, O111, O25, в последние 2 года — серогруппами O124, O25, при отсутствии циркуляции *E. coli* O151, O111.

**Особенности энтерогеморрагического эшерихиоза.** По данным литературы, впервые штамм ЭГКП O104:H4, вызвавший эпидемию в Европе в 2011 г., был обнаружен в 2006 г. в Корее у 29-летней женщины, перенесшей тяжелую форму эшерихиоза, осложнившегося гемолитико-уремическим синдромом (ГУС) [11]. Как показали лабораторные исследования антигенов бактерии, она является редким штаммом *E. coli*, принадлежащим к серотипу O104:H4. Данный штамм был выделен из тканей больных в Германии и Дании [1, 2]. Предварительные результаты секвенирования бактериальной ДНК свидетельствуют о том, что этот штамм является мутантом, содержащим гены двух различных типов кишечной палочки. Новый штамм ЭГКП обладает ря-

дом характеристик, повышающих вирулентность и продукцию токсинов. ЭГКП выделяют цитотоксин, веротоксины или шигатоксины 1-го и 2-го типов (названные из-за их сходства с токсинами, производимыми шигеллами), содержат плазмиды, которые облегчают адгезию к энтероцитам. Количество бактерий ЭГКП может увеличиваться при температуре от +7°C до +50°C (оптимальная температура — +37°C). Они могут расти в кислых продуктах с показателем pH вплоть до 4,4, а также в продуктах с минимальной активностью воды, составляющей 0,95, погибают при тщательной тепловой обработке (при нагревании до 70°C или выше) [11]. Согласно эпидемиологическим наблюдениям заражение кишечной палочкой O104:H4 может осложняться ГУС [1, 2, 12].

Резервуаром и источником инфекции является человек, больной или носитель, а также крупный рогатый скот и другие животные. Механизм передачи — фекально-оральный, который реализуется пищевым путем, реже — водным и бытовым. Возбудитель попадает в организм человека главным образом посредством зараженных продуктов питания, таких как сырые или не прошедшие достаточную тепловую обработку мясные продукты, молоко, творог, салаты из овощей, фрукты и соки (рис. 3). Так, к возникновению вспышек *E. coli* O157:H7 привело употребление в пищу не прошедших должную тепловую обработку гамбургеров, копченой колбасы, непастеризованного свежевыжатого яблочного сока, йогуртов, сыров и молока [13]. Источником распространения вспышки эшерихиоза в Европе в 2011 г. стали ростки сои. ЭГКП могут вызывать как спорадические, так и эпидемические

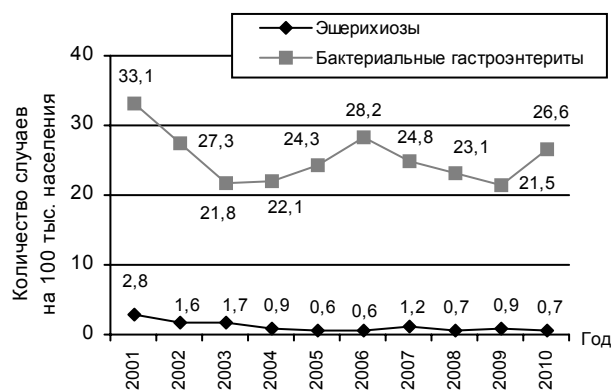


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости эшерихиозами и бактериальными гастроэнтероколитами в Гродненской области в 2001—2010 гг.

#### Динамика заболеваемости эшерихиозами в Гродненской области с 2001 по 2010 г.

Год	Абс. число	Заболеваемость	
		эшерихиозом на 100 тыс. населения	бактериальными гастроэнтероколитами
2001	33	2,8	33,1
2002	19	1,6	27,3
2003	20	1,7	21,8
2004	10	0,9	22,1
2005	7	0,6	24,3
2006	7	0,6	28,2
2007	13	1,2	24,8
2008	8	0,7	23,1
2009	10	0,9	21,5
2010	7	0,7	26,6

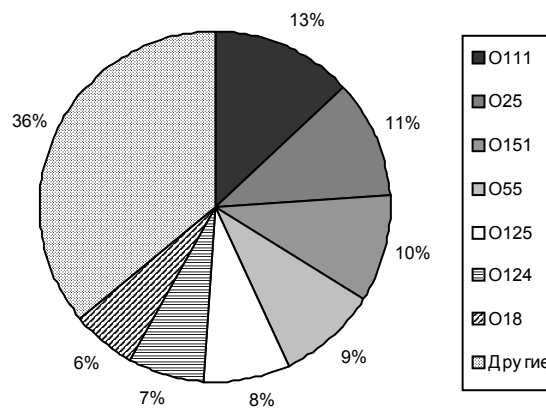


Рис. 2. Серологическая структура эшерихиозов в Гродненской области в 2001—2010 гг.

вспышки [9]. Эпидемические вспышки ЭГКП пищевого происхождения, как правило, протекают бурно и заканчиваются в короткие сроки. Сезонность при эшерихиозах не выражена. Период выведения из организма бактерий ЭГКП у взрослых длится 1 нед и менее, у детей может быть более длительным.

Механизм развития патологического процесса при эшерихиозах зависит от категории возбудителя. ЭГКП продуцируют цитотоксин SLT, вызывающий разрушение клеток эндотелия мелких кровеносных сосудов кишечной стенки, преимущественно в проксимальных отделах толстой кишки [14]. Образующиеся сгустки крови и выпадение фибрина приводят к нарушению кровоснабжения кишечника, появлению крови в стуле. Кроме того, происходит развитие ишемии кишечной стенки вплоть до некроза. У некоторых больных наблюдаются тяжелые осложнения с развитием ДВС-синдрома, инфекционного токсического шока, острой почечной недостаточности (ОПН) и ГУС.

Инкубационный период длится от 3 до 8 сут (средняя продолжительность — 3—4 сут). Заболевание носит манифестный характер, имеет среднетяжелое и тяжелое течение. Легкое течение описывается лишь у 15% заболевших. Эшерихиоз, вызываемый ЭГКП, начинается остро, характеризуется синдромами общей инфекционной интоксикации и преимущественным поражением проксимального отдела толстой кишки. Больные ощущают общую слабость, головокружение. Подъем температуры тела в начале заболевания незначительный, она редко повышается до высоких цифр. Некоторых пациентов беспокоит тошнота и повторная рвота вначале съеденной пищей, затем мутной белесоватой жидкостью. Одновременно с этим возникают разлитые боли в животе схваткообразного характера. У всех больных появляется частый, жидкий, обильный стул, который быстро становится водянистым, с примесью крови. В дальнейшем развивается выраженный геморрагический колит, проявляющийся сильными болями в животе, тенезмами, частым жидким стулом с примесью крови, но при отсутствии полиморфноядерных лейкоцитов. При ректороманоскопии выявля-

ется катарально-геморрагический, эрозивно-геморрагический, реже — катаральный проктосигмоидит.

**ГУС.** Большинство пациентов выздоравливают в течение 10 сут, но у 3—5% из них (особенно у детей раннего возраста и пожилых людей) болезнь может принять тяжелую форму с развитием ГУС. Летальность в этих случаях достигает 3—7%. Для ГУС характерны острая почечная недостаточность, гемолитическая анемия и тромбоцитопения. Предполагается, что в основе ГУС лежит повреждение эндотелиальных клеток как самим веротоксином, так и образуемыми им иммунными комплексами. Это приводит к развитию локального (прежде всего почечного), а затем и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбоцитопении, отложению фибрина в сосудах почечных клубочков со снижением скорости клубочковой фильтрации и уменьшением перфузии почечных канальцев с их вторичной дисфункцией и некрозом [15]. Микроангиопатия, имеющаяся при ГУС, участвует в развитии анемии и во многом определяет степень поражения других органов (мозг, печень, сердце, легкие).

Развитие ГУС можно разделить на два периода: продромальный (диарейный) и острую фазу заболевания. Первый предшествует второму в среднем на 3—5 сут. Клиническая симптоматика продромального периода ГУС соответствует клинике ОКИ. За этим периодом следует катастрофическое развитие острой фазы ГУС. Во время нее проявляется и бурно прогрессирует в течение 2—3 сут вся триада ГУС: нарушение функции почек, анемия, тромбоцитопения. Появляется бледность кожных покровов, рвота, пастозность кожи и подкожной клетчатки, снижается суточный диурез вплоть до полного его прекращения, повышается уровень мочевины и креатинина в крови, снижается уровень общего белка и альбуминов. У 20% больных отмечаются симптомы поражения центральной нервной системы (адинамия, нарушение сознания, судорожные приступы, гемипарезы).

Характеризуя гемолитическую анемию при ГУС, следует отметить, что в острой фазе заболевания уровень гемоглобина падает очень быстро: в течение 1—2 сут снижается до 70—80 г/л, а иногда и ниже — до 40 г/л. Однако

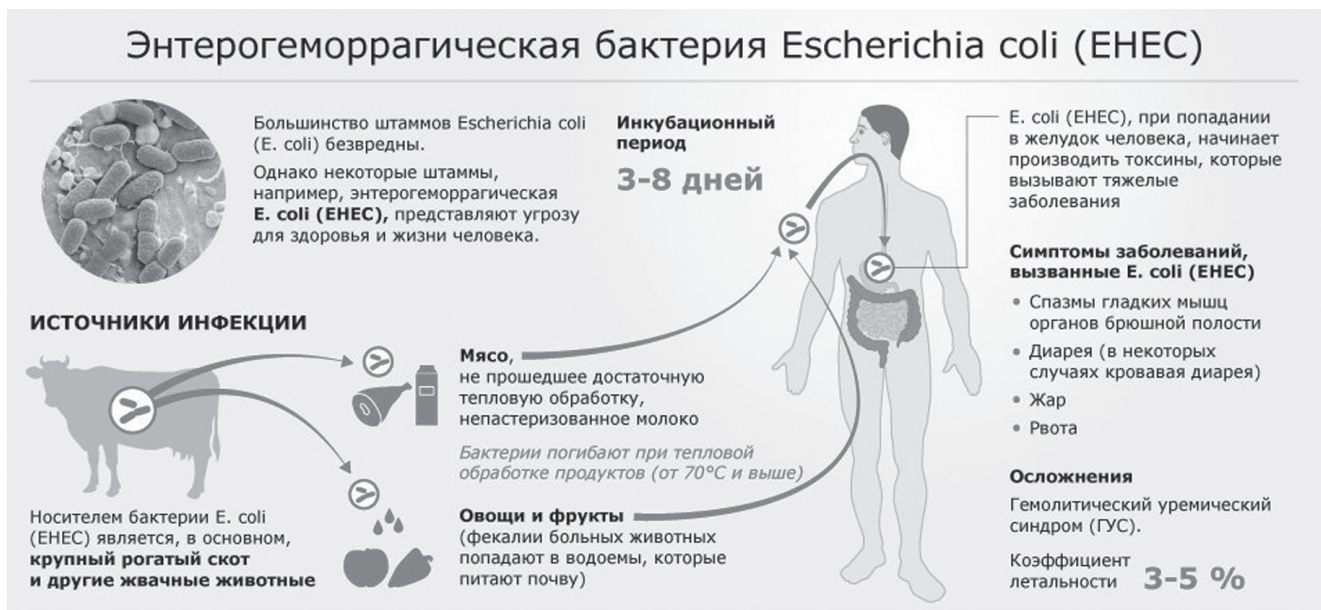


Рис. 3. Эпидемиология эшерихиоза, вызванного ЭГКП

выраженного повышения уровня билирубина в крови при этом не наблюдается. Тромбоцитопения и ДВС-синдром сопровождаются соответствующими изменениями гемостазиограммы (увеличение времени кровотечения, свертывания, уменьшение протромбинового индекса, появление продуктов деградации фибрина и фибриногена и др.). Возможны кровоточивость слизистых оболочек, мест инъекций, примесь крови в рвотных массах, алой крови в испражнениях, макрогематурия.

По прошествии первых трех суток острой фазы ГУС основная роль в дальнейшем течении заболевания принадлежит ОПН с хорошо известными ее стадиями (олигоанурическая, полиурическая), осложнениями и исходами. ГУС может возникнуть уже после прекращения диареи. Во всем мире ГУС является самой распространенной причиной ОПН у детей раннего возраста. Он может привести к неврологическим осложнениям (судороги, инсульт и кома) у 25% пациентов и хроническим заболеваниям почек примерно у 50% выживших. У 5—7% больных, перенесших ГУС, в отдаленный период развивается гипертония, требующая применения гипотензивных средств. Около 30% детей в течение длительного времени (несколько лет) имеют протеинурию и азотемию, и столько же — сниженный уровень гломерулярной фильтрации почек.

**Диагностика.** Каких-либо клинических признаков, патогномоничных для эшерихиозов, нет. Наряду с клинико-эпидемиологическими данными важная роль принадлежит лабораторной диагностике. Наибольшее значение имеет бактериологический метод. Исследуемым материалом служат испражнения и рвотные массы. Посев выполняют на среды Плоскирева, Эндо, Левина, а также на среду обогащения Мюллера. Другие методы лабораторной диагностики, в том числе и серологический (РНГА), большого практического значения в настоящее время не имеют. Основная причина — антигенная общность между эшерихиями, шигеллами и некоторыми другими бактериями. Сегодня внедряется диагностика на основе полимеразной цепной реакции [16]. Инструментальные методы обследования (ректороманоскопия, колоноскопия) при эшерихиозах малоинформативны.

Большое значение для исхода эшерихиоза, вызванного ЭГКП, является своевременное выявление у больных ранних признаков ГУС:

- изменения в общем анализе мочи (протеинурия, гематурия, пиурия); появляется еще до снижения суточного диуреза; уровень белка в моче увеличивается до значительных цифр — 0,5—2 г/л и выше, число лейкоцитов и особенно эритроцитов в моче также резко возрастает;

- изменения в общем анализе крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, появление токсической зернистости нейтрофилов, увеличение СОЭ); с первых часов острой фазы ГУС выраженность этих изменений значительно превышает таковую у детей с ОКИ;

- судорожные приступы, особенно характерны судороги, возникающие при нормальной или субфебрильной температуре;

- бледность кожных покровов, которая стремительно нарастает, иногда может отмечаться слабая иктеричность кожи и склер;

- пастозность кожи и подкожной клетчатки, которая в начале острой фазы ГУС может быть связана не толь-

ко со снижением диуреза, но и с прогрессирующей гипотеинемией из-за потери белка с мочой;

- рвота (если она вновь возобновилась у больных с диареей спустя несколько дней лечения и не связана с нарушением диеты);

- олигурия (снижение диуреза может быть выявлено в 1-е сутки острой фазы ГУС);

- тромбоцитопения (сопровождается кожными проявлениями в виде петехий или экхимозов);

- артериальная гипертония.

Результаты УЗИ почек: при ГУС отмечается увеличение их объема, изменение соотношения между паренхимой и центральным комплексом почки в сторону преобладания паренхимы, появление характерной эхогенности паренхимы (так называемая гиперэхогенная «белая» почка) в сочетании с деформацией почечных лоханок и их визуализацией в виде тонких полосок неправильной формы; нередко отмечается умеренная пиелозктазия.

**Дифференциальную диагностику** эшерихиоза проводят с дизентерией, сальмонеллезом, пищевыми токсикоинфекциями, острыми кишечными заболеваниями вирусной этиологии. Само название «холероподобный эшерихиоз» диктует необходимость исключения холеры. Решающее значение в этих случаях приобретает оценка эпидемиологической ситуации и результатов бактериологического исследования.

**Лечение** осуществляют в условиях стационара. Пациентов с тяжелым и осложненным течением эшерихиоза необходимо госпитализировать в отделения интенсивной терапии и реанимации.

Лечение больных энтерогеморрагическим эшерихиозом включает этиотропные средства и регидратационную терапию в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения инфекционных заболеваний. Этиотропная терапия эшерихиоза, вызываемого ЭГКП, заключается в назначении рифаксимина (альфа-нормикс обладает широким спектром антибактериальной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий) [17]. Взрослым и детям старше 12 лет препарат назначают по 200 мг (1 таблетка или 10 мл суспензии) каждые 8 ч или по 400 мг (2 таблетки или 20 мл суспензии) каждые 8—12 ч. При необходимости доза и частота приема могут быть изменены под контролем врача. Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней и определяется клиническим состоянием пациентов. Отмечено, что препараты ко-тримоксазола, сульфаниламиды, а также ампициллин и амоксициллин увеличивают риск развития гемолиза и уремии, в связи с этим назначение указанных препаратов для лечения данной инфекции не рекомендуется. В случае осложненного ГУС течения заболевания следует использовать карбапенемы, не обладающие антисинегнойной активностью (эртапенем) [17]. Препарат назначают внутривенно, капельно и внутримышечно. Доза для взрослых и детей старше 13 лет — 1 г, кратность введения — 1 раз в сутки. Дети с 3 мес до 12 лет — 15 мг/кг, доза делится на 2 введения (но не более 1 г/сут). Курс лечения — 3—14 дней, в зависимости от тяжести заболевания и вида возбудителя.

Патогенетическая терапия больных тяжелыми и среднетяжелыми формами не менее важна, чем применение этиотропных средств. Используют инфузионно-детоксикационные средства с одновременной коррекцией нарушений водно-электролитного баланса.

Проводят коррекцию ДВС-синдрома с учетом его стадии. Показаны ферментные препараты (микразим, фестал, панзинорм и др.), энтеросорбенты (фильтрум, энтеродез, полифепам и др.).

При продолжительной диарее, особенно после приема антибактериальных средств, используют эубиотики и их комбинации для коррекции дисбактериоза кишечника (энтерожеермина, лактофильтрум, бифидум-бактерин и др.).

В случаях развития ГУС и дегидратационного шока осуществляется соответствующая интенсивная терапия в специализированных учреждениях.

Выписка реконвалесцентов возможна после полного клинического выздоровления при отрицательных результатах бактериологического исследования. После выписки из стационара реконвалесценты подлежат наблюдению в кабинетах инфекционных заболеваний. Контактировавших с больными в очаге заболевания наблюдают в течение 7 сут.

**Профилактика.** Необходимо соблюдать контрольные меры на всех стадиях пищевой цепи — от производства сельскохозяйственной продукции на фермах до обработки, переработки и приготовления пищевых продуктов как на коммерческих предприятиях, так и в домашних условиях.

Единственным эффективным способом уничтожения бактерий ЭГКП в пищевых продуктах является бактерицидная обработка (тепловая обработка, пастеризация или облучение). В некоторых странах принято считать сырой мясной фарш зараженным, если в нем обнаружены бактерии *E. coli* O157:H7.

Меры для профилактики инфекции *E. coli* O157:H7 сходны с мероприятиями, рекомендуемыми для профилактики других болезней пищевого происхождения. Однако для бактерий ЭГКП они должны быть усилены, особенно это важно по отношению к уязвимым группам населения (дети и пожилые люди). Соблюдение основных принципов надлежащей практики гигиены пищевых продуктов может предотвратить передачу патогенных микроорганизмов, а также защитить от болезней, вызываемых бактериями ЭГКП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Askar M., Faber M., Frank C., et al. // *Euro Surveill.*— 2011.— Vol. 16, № 22.— P. 19883.
2. Frank C., Faber M. S., Askar M., et al. // *Euro Surveill.*— 2011.— Vol. 16, № 21.— P. 19878.

3. *Руководство по кишечным инфекциям* / Под ред. И. К. Мусабаева.— Ташкент, 1980.

4. Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И., Данилкин Б. К. *Инфекционные болезни и эпидемиология.*— М., 2003.— С. 256—264.

5. *Руководство по инфекционным болезням* / Под ред. Ю. В. Лобзина.— СПб., 2000.

6. Perry L. L., SanMiguel P., Minocha U., et al. // *FEMS Microbiol. Lett.*— 2009.— Vol. 292, №2.— P. 182—186.

7. Kozub-Witkowski E., Krause G., Frankel G., et al. // *J. Appl. Microbiol.*— 2008.— Vol. 104, № 2.— P. 403—410.

8. Vidal J. E., Canizalez-Roman A., Gutierrez-Jimenez J., Navarro-Garcia F. // *Salud. Publica Mex.*— 2007.— Vol. 49, № 5.— P. 376—386.

9. Ochoa T. J., Barletta F., Contreras C., Mercado E. // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*— 2008.— Vol. 102, № 9.— P. 852—856.

10. O'Reilly K. M., Low J. C., Denwood M. J., et al. // *Appl. Environ. Microbiol.*— 2010.— Vol. 76, № 24.— P. 8110—8116.

11. Lu H. J., Breidt F. Jr., Perez-Diaz I. M., Osborne J. A. // *J. Food Prot.*— 2011.— Vol. 74, № 6.— P. 893—898.

12. Bea W. K., Lee Y. K., Cho M. S., et al. // *Yonsei Med. J.*— 2006.— Vol. 47, № 3.— P. 437—439.

13. Zhou Z., Li X., Liu B., et al. // *PLoS One.*— 2010.— Vol. 5, № 1.— P. 8700—8705.

14. Bielaszewska M., Middendorf B., Kock R., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 47, № 2.— P. 208—217.

15. Poolpol K., Gadner B., Neururer S., et al. // *Int. J. Immunogenet.*— 2011.— Jun 7 [Epub ahead of print].

16. Hill W. E., Suhaim R., Richter H. C., et al. // *Foodborne Pathog. Dis.*— 2011.— May 11 [Epub ahead of print].

17. *Письмо Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об особенностях назначения антибактериальных лекарственных средств при инфекции, вызванной E. coli O104:H4» № 02-2-04/1783 от 07.06.2011.*

Поступила 01.07.11.

## ESCHERICHIOSIS NOWADAYS

V. M. Tsyркunov, N. V. Pronko, T. V. Yakusevich

*The data about escherichiosis cases its outburst registered in Europe in 2011 are presented. Most of the data concern the enterohaemorrhagic escherichiosis, a severe form accompanied by such serious complications as hemolytic-uremic syndrome and acute renal insufficiency. The publication contains recommendations on the complicated enterohaemorrhagic escherichiosis clinical and laboratory diagnosis, management, prevention.*

**Key words:** escherichiosis, enterohaemorrhagic escherichiosis, hemolytic-uremic syndrome.

## Адрес для корреспонденции:

Цыркунов Владимир Максимович.  
Гродненский государственный медицинский университет  
230017, г. Гродно, б-р Ленинского Комсомола, 57;  
сл. тел. (8-0152) 43-42-86.





С. С. ОСОЧУК, С. В. БУЯНОВА, О. В. ШИШКИНА

## ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА СОСТАВ ЛИПОПРОТЕИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ КРОВИ И ИХ ГОРМОНОТРАНСПОРТНУЮ ФУНКЦИЮ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Витебский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Установить влияние многократного приема аторвастатина на состав липопротеиновых комплексов и распределение в них тиреоидных гормонов ( $T_3$  и  $T_4$ ) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) 2-го периода зрелого возраста (36—60 лет). Оценить влияние ИБС на состав липопротеиновых комплексов и их гормонотранспортную функцию.

**Материал и методы.** Обследовано 20 больных с ИБС. Женщины были в возрасте 36—55 лет, мужчины — 36—60 лет. Больные получали аторвастатин 20 мг в течение 10 сут. Контрольную группу составили здоровые люди того же возраста. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) выделяли при помощи ультрацентрифугирования. Содержание тиреоидных гормонов определяли радиоиммунным методом.

**Результаты.** Отмечено, что многократный прием аторвастатина больными с ИБС приводит к снижению холестерина и триацилглицеридов в составе ЛПВП и увеличению содержания  $T_3$  в составе ЛПОНП.

**Заключение.** Установлено, что у больных с ИБС по сравнению со здоровыми людьми того же возраста снижена способность к переносу  $T_3$  и содержание триацилглицеридов ЛПВП.  $T_4$  не транспортируется в составе липопротеиновых комплексов у больных с ИБС и здоровых людей 2-го периода зрелого возраста.

**Ключевые слова:** липопротеиновые комплексы, аторвастатин, холестерол, триацилглицериды, тиреоидные гормоны, ишемическая болезнь сердца.

Одним из современных фармакологических средств, замедляющих развитие атеросклероза, являются статины — ингибиторы ключевого фермента синтеза холестерина (ХС) ОМГ-редуктазы (КФ 1.1.1.34). Наиболее широко используемым препаратом этой группы является аторвастатин (АТV) [1], обладающий липофильностью, способностью транспортироваться в составе липопротеиновых комплексов (ЛПК) и проникать через цитоплазматические мембраны [2]. Вышеуказанные свойства АТV определяют возможность действовать на метаболизм ХС в периферических клетках и, как следствие, вмешиваться в продукцию и метаболизм стероидных и тиреоидных гормонов [2]. Ранее авторы статьи провели исследования действия однократного приема АТV на содержание гормонов в ЛПК у здоровых лиц, а также мужчин и женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) разного возраста [2, 3].

Учитывая, что профилактика атеросклероза предполагает длительный прием АТV, целью настоящей работы явилось исследование многократного приема АТV на состав ЛПК и распределение в них тиреоидных гормонов у мужчин и женщин с ИБС 2-го периода зрелого возраста (36—60 лет), а также оценка влияния ИБС на липидный состав ЛПК и их гормонотранспортную функцию.

## Материал и методы

Обследовано 20 мужчин и женщин с ИБС 2-го периода зрелого возраста (36—55 лет для женщин и 36—60 лет для мужчин) [5]. Контрольную группу составили здоровые люди того же возраста. Пациенты с ИБС получали АТV 20 мг в течение 10 дней. АТV предоставлен ООО «Лекфарм» (Республика Беларусь). Кровь для исследований забирали из локтевой вены в гепаринизированные пробирки до приема АТV и на 11-е сутки после начала приема препарата. Плазму получали с помощью центрифугирования в рефрижераторной центрифуге РС-6 при 3000 об./мин, расфасовывали в пластиковые пробирки и до обработки хранили в морозильной камере при  $-60^{\circ}\text{C}$ . Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) выделяли при помощи ультрацентрифугирования на центрифуге «Optima LE80K» с ротором 50,4 Ti [6]. Содержание тиреоидных гормонов ( $T_3$  и  $T_4$ ) определяли в выделенных ЛПК с использованием коммерческих радиоиммунных наборов производства «ИБОХ» (НАН Беларуси) на  $\gamma$ -счетчике «Vizard» (Финляндия). Абсолютное количество гормонов рассчитывали по стандарту и выражали в нмоль/л, удельное содержание гормонов рассчитывали на 1 г белка, определенного по методу Лоури.

Исследованные показатели сопоставили у мужчин и женщин для выявления гендерных отличий. Показатели, по которым не были обнаружены гендерные отличия, в дальнейшем обрабатывали статистически в объединенных группах. Для показателей с гендерными отличиями статистический анализ осуществляли с учетом половой принадлежности. Достоверность изменений исследованных показателей оценивали путем сравнения средних значений для зависимых и независимых выборок с использованием критериев Манна—Уитни и Вилкоксона [7]. Влияние ИБС на исследуемые показатели изучали с применением однофакторного дисперсионного анализа [7].

## Результаты и обсуждение

Исследование гендерных отличий в экспериментальных группах показало, что содержание триацилглицеридов (ТГ) ЛПНП ( $P=0,044$ ) у мужчин с ИБС было более высокое, чем у женщин (табл. 1). Отличия могут быть обусловлены более высокой активностью белка, переносящего эфиры ХС, или менее высокой липолитической активностью крови у мужчин. Учитывая, что в составе ЛПВП не найдено достоверных отличий в содержании ХС и ТГ, можно заключить, что выявленные отличия обусловлены меньшей активностью липолитических ферментов у мужчин.

У здоровых мужчин того же возраста в отличие от женщин ХС ЛПНП выше ( $P=0,049$ ). Возможно, это обусловлено сохранением высокой активности продукции эстрогенов у женщин.

Десятидневный прием АТV пациентами с ИБС привел к появлению гендерных различий, которые заключались в более высоком удельном содержании  $T_3$  ЛПНП у мужчин, чем у женщин ( $P=0,044$ ). Это объясняется позитивным действием АТV на мужчин, поскольку  $T_3$  обладает более высокой, чем  $T_4$  афинностью к ядерным рецепторам тиреоидных гормонов, способных значительно снижать уровень ХС в крови [8, 9].

Показатели, по которым отсутствовали гендерные отличия, анализировали в объединенных группах. Сравне-

Таблица 1

Липидный профиль ЛПК и количество  $T_3$  в их составе

Показатель	Лица с ИБС	Здоровые лица	ИБС+ATV	P
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,36±0,17	0,39±0,15	0,28±0,18	$P_3=0,012$
ммоль/г белка	3,53±1,52	2,3±0,85	2,02±1,14	$P_1=0,0027$ $P_2=0,022$
ТГ ЛПВП, ммоль/л	0,05±0,03	0,09±0,04	0,04±0,03	$P_1=0,0001$ $P_3=0,00001$
ммоль/г белка	0,49±0,3	0,56±0,22	0,32±0,36	$P_2=0,0021$ $P_3=0,00009$
ЛПВП, мкг/мл	110,3±62,4	178,23±56,6	139,31±66,47	$P_1=0,0003$ $P_3=0,032$
ХС ЛПНП, ммоль/л				
мужчины	0,87±0,48	0,67±0,18	0,85±0,34	$P=0,049$
женщины		0,99±0,4		
ХС ЛПНП, ммоль/г белка	11,56±9,94	9,73±8,4	11,84±6,35	$P_1<0,05$
ТГ ЛПНП, ммоль/л				
мужчины	0,13±0,04	0,1±0,03	0,13±0,1	$P=0,044$
женщины	0,098±0,019			
ТГ ЛПНП, ммоль/г белка	1,66±1,48	1,29±1,38	2,01±2,22	$P_3=0,03$
ЛПНП, мкг/мл	98,9±63,6	149,7±104,2	86,02±42,78	
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,13±0,17	0,09±0,1	0,14±0,12	
ммоль/г белка	2,31±3,15	1,31±1,05	2,93±3,39	
ТГ ЛПОНП, ммоль/л	0,29±0,18	0,25±0,1	0,36±0,23	
ммоль/г белка	6,77±5,25	4,19±1,81	7,48±6,68	$P_1=0,04$ $P_3=0,015$
ЛПОНП, мкг/мл	48,4±23,3	66,9±33,8	62,46±41,18	$P_1=0,027$
$T_3$ ЛПВП, нмоль/л	0,02±0,02	0,11±0,12	0,05±0,05	$P_1=0,0003$ $P_3=0,03$
нмоль/г белка	0,16±0,12	0,56±0,55	0,22±0,21	$P_1=0,0019$
$T_3$ ЛПНП, нмоль/л	0,01±0,01	0,04±0,03	0,02±0,02	$P_1=0,019$
$T_3$ ЛПНП, нмоль/г белка				
мужчины	0,35±0,75	0,48±0,62	0,09±0,1	$P=0,044$
женщины			0,34±0,4	
$T_3$ ЛПОНП, нмоль/л	0,02±0,02	0,07±0,03	0,08±0,07	$P_1=0,0001$ $P_2=0,015$
нмоль/г белка	0,63±0,6	1,3±0,88	2,27±2,84	$P_1=0,001$ $P_3<0,027$

Примечание. P — достоверность различий показателей у мужчин в сравнении с таковыми у женщин;  $P_1$  — достоверность различий показателей у пациентов с ИБС в сравнении с таковыми у здоровых лиц;  $P_2$  — достоверность различий показателей у пациентов с ИБС до применения ATV в сравнении с таковыми после приема ATV;  $P_3$  — достоверность различий показателей у пациентов с ИБС после приема ATV в сравнении с таковыми у здоровых лиц.

ние пациентов с ИБС и здоровых людей показало, что у больных удельное содержание ХС ЛПВП выше ( $P=0,0027$ ) за счет достоверно более низкого уровня ЛПВП ( $P=0,0003$ ). Это говорит о сниженной функциональной активности ЛПВП у больных. О негативном состоянии липидтранспортной системы (ЛТС) при ИБС свидетельствует и более высокое, чем у здоровых лиц удельное содержание ХС ЛПНП ( $P<0,05$ ), а также ТГ ЛПОНП ( $P=0,04$ ), обусловленное достоверным уменьшением содержания белка ( $P=0,027$ ). Низкий уровень ЛПОНП может быть причиной снижения липолитической активности плазмы и, как следствие, увеличения ТГ. Содержание  $T_3$  достоверно ниже во всех ЛПК у пациентов с ИБС (см. табл. 1), что также можно расценить как негативный фактор, способствующий прогрессированию болезни. Дисперсионный анализ показал, что в липидном профиле ИБС оказала влияние (11,58%,  $P=0,022$ ) только на содержание ТГ ЛПВП (табл. 2). Вероятно, данный факт может быть обусловлен меньшей активностью белка, переносящего эфиры ХС от ЛПВП на ЛПНП и ЛПОНП в обмен на ТГ.

ИБС оказала достоверное влияние на содержание  $T_3$  в ЛПК (20,15%,  $P=0,012$ ), на удельное содержание  $T_3$  ЛПВП — 21,34% ( $P=0,01$ ), на уровень  $T_3$  ЛПНП — 16,59% ( $P=0,015$ ), ЛПОНП — 13,23% ( $p=0,013$ ) и на удельное содержание  $T_3$  в ЛПОНП — 10,73% ( $P=0,028$ ).

Данные рисунка свидетельствуют, что содержание гормона в составе ЛПОНП и ЛПВП у здоровых людей достоверно выше, чем в ЛПНП ( $P=0,001$  и  $P=0,047$  соответственно). Это является позитивным признаком, поскольку ЛПВП транспортирует ХС в печень, а  $T_3$ , поступающий в гепатоциты вместе с ЛПВП, способен активировать ключевой фермент синтеза желчных кислот 7- $\alpha$ -гидроксилазу, увеличивая таким образом активность утилизации ХС [10]. У пациентов с ИБС не определялись достоверные отличия в распределении  $T_3$  в ЛПК, что может свидетельствовать о нарушенной утилизации ХС. Ранее было установлено, что у здоровых людей 1-го периода зрелого возраста (21—35 лет) в составе ЛПК определяются как  $T_3$ , так и  $T_4$  [3]. У здоровых и людей 2-го периода зрелого возраста с ИБС  $T_4$  в составе ЛПК не определялся радиоиммунным методом.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном изменении гормонотранспортной функции ЛПК при ИБС.

Исследование влияния приема ATV на изучаемые показатели выявило незначительные изменения. Содержание ХС ЛПВП уменьшалось ( $P=0,022$ ) и достигало величин, характерных для здоровых людей (см. табл. 1). Удельное содержание ТГ ЛПВП снижалось как по сравнению с исходными значениями, так и по сравнению

Таблица 2

## Показатели дисперсионного анализа влияния ИБС на ЛТС крови

Показатель	SS	Degr. of	MS	F	P
ТГ ЛПВП, ммоль/л	0,033938	1	0,033938	5,636939	0,022121
Ошибка	0,258890	43	0,006021		
Т <sub>3</sub> ЛПВП, нмоль/л	0,091542	1	0,091542	7,068976	0,012820
Ошибка	0,362596	28	0,012950		
Удельное Т <sub>3</sub> ЛПВП	2,382332	1	2,382332	7,600287	0,010154
Ошибка	8,776681	28	0,313453		
Т <sub>3</sub> ЛПНП, нмоль/л	0,007451	1	0,007451	6,565511	0,015148
Ошибка	0,037452	33	0,001135		
Т <sub>3</sub> ЛПОНП, нмоль/л	0,026804	1	0,026804	6,575183	0,013917
Ошибка	0,175294	43	0,004077		
Удельное Т <sub>3</sub> ЛПОНП	7,84769	1	7,847688	5,171034	0,028016
Ошибка	65,25786	43	1,517625		

Примечание. SS — сумма квадратов показателя, Degr. of — число степеней свободы показателя, MS — средний квадрат показателя, F — критерий Фишера, P — вероятность нулевой гипотезы.

с таковыми у здоровых людей (P=0,0021 и P=0,00009 соответственно). Выявленные изменения, вероятнее всего, обусловлены еще большим, чем до приема ATV, снижением активности белков, переносящих эфиры ХС. К позитивным изменениям, вызванным приемом ATV, относится увеличение Т<sub>3</sub> ЛПОНП (P=0,015), поскольку тиреоидные гормоны способны активировать липолитические процессы в крови [9], причем содержание Т<sub>3</sub> в ЛПОНП, как и у здоровых людей, было выше, чем в ЛПНП (P=0,006, см. рисунок).

## Выводы

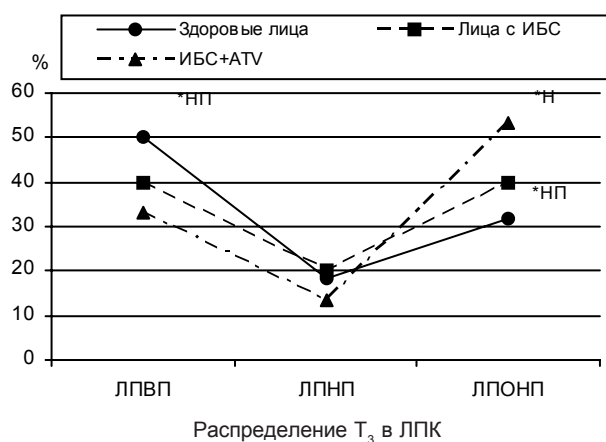
1. Десятидневный прием аторвастатина пациентами с ишемической болезнью сердца обоего пола в суточной дозе 20 мг привел к снижению холестерина и триацилглицеридов в липопротеинах высокой плотности и увеличению содержания Т<sub>3</sub> в липопротеинах очень низкой плотности.

2. У пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению со здоровыми людьми того же возраста значительно снижена способность к переносу Т<sub>3</sub> и, вероятно, за счет уменьшения активности белка, переносящего эфиры холестерина, снижается содержание триацилглицеридов в липопротеинах высокой плотности.

3. У людей второго периода зрелого возраста Т<sub>4</sub> в составе липопротеиновых комплексов не транспортируется.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ялымов А. А., Шехян Г. Г., Задонченко В. С. От дисперсизации к высоким технологиям: Материалы конгресса кардиологов.— 2006.— С. 449.
2. Fonarow G., Watson K. // *Am. J. Cardiol.*— 2002.— Vol. 92, № 1A.— P. 27—34.
3. Осочук С. С., Буянова С. В. // *Мед. новости.*— 2011.— № 6.— С. 69—73.
4. Осочук С. С., Буянова С. В. // *Проблемы здоровья и экологии.*— 2011.— № 3.— С. 82—86.
5. Бунак В. В. // *Сов. педагогика.*— 1965.— № 11.— С. 105—119.
6. Lindgren F. T., Nichols A. V., Freeman N. K., et al. // *J. Lipid Research.*— 1964.— Vol. 5.— P. 68—74.
7. Реброва О. Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.*— М., 2002.
8. Darling D. S., Dickhoff W. W., Gorbman A. // *Endocrinology.*— 1982.— Vol. 111, № 6.— P. 1936—1943.
9. Sasaki S., Kawai K., Honjo Y., Nakamura H. // *Nihon Rinsho.*— 2006.— Vol. 64, № 12.— P. 2323—2329.



10. Gullberg H., Rudling M., Forrest D., et al. // *Mol. Endocrinol.*— 2000.— Vol. 14, № 11.— P. 1739—1749.

Поступила 07.10.11.

## EFFECT OF ATORVASTATIN ON BLOOD LIPOPROTEIN COMPLEXES COMPOSITION AND HORMONE TRANSPORT FUNCTION IN PERSONS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

S. S. Osочuk, S. V. Buyanova, O. V. Shishkina

**Objective.** To determine the effect of Atorvastatin multiple administrations on blood lipoprotein complexes composition and thyroid hormones (Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>) distribution in persons with ischemic heart disease (IHD) referring to period 2 of the mature age (36 to 60 years). To assess the IHD impact on the blood lipoprotein complexes composition and hormone transport function.

**Materials and methods.** Twenty IHD patients were examined. The women aged 36 to 55 years, men — 36 to 60 years. The patients had been administered 20 mg of Atorvastatin for ten days. The control group was formed of healthy persons of the similar age. High density lipoproteins (HDLP), low density lipoproteins (LDLP) and very low density lipoproteins (VLDLP) were separated by ultracentrifuging. The thyroid hormones levels were determined by the radioferment method.

**Results.** Atorvastatin multiple administrations by persons suffering from IHD have been found to lead to the HDLP cholesterol and triacylglycerides concentrations reduction and the VLDLP Т<sub>3</sub> level increase.

**Conclusion.** Thus, it has been determined that the IHD patients' ability to transfer Т<sub>3</sub> as well as the HDLP triacylglycerides concentration are lower than in healthy persons of the same age. Т<sub>4</sub> is not transported by the IHD patients' and by healthy persons' in period 2 of the mature age lipoprotein complexes.

**Key words:** lipoprotein complexes, Atorvastatin, cholesterol, triacylglycerides, thyroid hormones, ischemic heart disease.

## Адрес для корреспонденции:

Осочук Сергей Стефанович.  
Витебский государственный медицинский университет.  
210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27; сл. тел. (8-0212) 35-59-38.

В. А. ЛИСКОВИЧ, А. И. ПАЛЬЦЕВА, А. А. КОЗИЧ,  
А. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ЦЕРАКСОН» У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИ- ИШЕМИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Гродненский областной клинический перинатальный центр,  
Гродненский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Изучить эффективность использования препарата «Цераксон» у недоношенных детей с гипоксически-ишемическими поражениями центральной нервной системы (ЦНС).

**Материал и методы.** Обследовано 74 недоношенных новорожденных со сроком гестации от 182 до 260 дней, с массой тела 810,0—3480,0 г. Основную группу составили 38 новорожденных, которым вводили препарат «Цераксон» 100 мг/кг 1 раз в сутки в течение месяца. Пациенты контрольной группы (36 новорожденных) препарат не получали. Все пациенты находились под динамическим клиническим наблюдением с ежедневной оценкой неврологического статуса и тяжести состояния.

Новорожденные обеих групп сопоставимы по полу, сроку гестации, массе тела при рождении, тяжести поражения ЦНС, тяжести состояния, которую оценивали ежедневно по шкале NEOMOD.

**Результаты.** Включение в комплекс лечения недоношенных новорожденных с поражением ЦНС препарата «Цераксон», нейротропного нового поколения, позволило повысить эффективность терапии, уменьшить число инвалидизирующих осложнений со стороны ЦНС, добиться быстрого регресса патологической симптоматики, улучшить качество жизни детей, снизить повторные госпитализации для реабилитационного лечения и показатель младенческих потерь от инвалидизирующих осложнений геморрагического поражения ЦНС.

**Заключение.** Учитывая многогранное действие препарата «Цераксон» на мозговой кровоток и нейрометаболизм, его использование позволит повысить качество реабилитационной терапии и принесет существенный экономический эффект.

**Ключевые слова:** цераксон, новорожденный, преждевременные роды, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы.

Среди детей-инвалидов 35—40% — это инвалиды вследствие перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС) [1].

Современные статистические данные показывают, что у 20—50% новорожденных, которые во внутриутробный период или во время родов имели системную гипоксию, развиваются морфофункциональные нарушения со стороны ЦНС [2—5].

Известно, что при гипоксии патологический процесс не ограничивается первичным очагом поражения, процесс имеет прогрессирующее течение, при котором количество поврежденных нейронов оказывается значительно больше первоначального, поэтому исход перинатальных повреждений становится очевидным лишь на 9—12-м месяце [6, 7].

Степень риска развития инвалидизирующих осложнений у недоношенных детей связана с нарушением различных функций ЦНС, которые обусловлены внутрижелу-

дочковым кровоизлиянием (ВЖК) — 45%, ВЖК с дилатацией боковых желудочков — 45%, перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ) с перивентрикулярным кровоизлиянием (ПВК) — 78%, внутримозговым кровоизлиянием (ВМК) — 86% [8]. В связи с актуальностью проблемы необходима ранняя диагностика поражений ЦНС различного генеза у новорожденных и поиск новых современных методов лечения данной патологии.

Характерными структурными изменениями при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС являются ПВЛ и ВЖК. Основным повреждением при ВЖК является кровоизлияние в субэпендимальный герминативный матрикс, наиболее выраженный на 26—32-й неделе гестации и инволюционирующий к 38—40-й неделе [9—11].

Церебропротекторное действие препарата «Цераксон», являющегося природным соединением, а также его участие в обновлении структуры нервной ткани и улучшении метаболизма головного мозга, возможность назначения в острый период повреждения послужили основанием для включения препарата в комплексную терапию новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

Цель настоящего исследования — изучение эффективности использования препарата «Цераксон» у недоношенных детей с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС.

### Материал и методы

Обследовали 74 недоношенных новорожденных со сроком гестации от 182 до 260 дней, с массой тела 810,0—3480,0 г. Все пациенты находились под динамическим клиническим наблюдением с ежедневной оценкой неврологического статуса и тяжести состояния.

Критерии включения: недоношенность, поражение ЦНС и риск поражения ЦНС.

Критерии исключения: хромосомные аномалии, смертельный исход в неонатальный период.

Всех пациентов разделили на 2 группы, характеристика обследованных новорожденных представлена в табл. 1.

Основную группу составили 38 детей, у которых диагностирована патология ЦНС: ВЖК I—II степени — 16 новорожденных, ВЖК III степени — 4, ВЖК IV степени — 2 пациента. У 15 новорожденных отмечена вентрикулодилатация различной степени с наличием эхо-признаков ишемии перивентрикулярных зон. Допплерометрическое исследование сосудов головного мозга показало наличие вазоконстрикции от умеренной до значительной в бассейне передней мозговой и базилярной артерий у 28,9% детей основной группы.

Таблица 1

### Характеристика обследованных новорожденных

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	P
Гестационный возраст, сут	217,18	217,33	P>0,05
Масса тела при рождении, г	1647,89	1698,47	P>0,05
Оценка по шкале Апгар, балл:			
на 1-й минуте жизни	5,08	5,11	P>0,05
на 5-й минуте жизни	7,39	7,28	P>0,05
Оценка по NEOMOD, балл	4,7	4,5	P>0,05
Мальчики/девочки	23/15	24/12	

Группу сравнения составили 36 новорожденных, которые получали базовую терапию без цераксона. У 12 пациентов выявлено ВЖК I—II степени, у 3 — ВЖК III степени, у 3 — ВЖК IV степени, у 17 пациентов — вентрикулодилатация, с такой же частотой, как и у новорожденных I группы. Вазоконстрикция сосудов головного мозга диагностирована у 27,8% детей.

Новорожденные обеих групп сопоставимы по полу, сроку гестации, массе тела при рождении, тяжести поражения ЦНС, тяжести состояния, которая оценивалась ежедневно по шкале NEOMOD (табл. 2). Отсутствовали значимые различия в оценке по шкале АПГАР на 1-й и 5-й минуте.

В результате анализа анамнестических данных соматического, гинекологического и акушерского статуса матерей обследованных детей острые и хронические урогенитальные инфекции выявлены в 76,4% случаев, экстрагенитальная патология (заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, эндокринные нарушения) — в 84%, иммунологический конфликт в системе мать—плацента—плод — в 13% случаев. Преждевременное рождение обследованных новорожденных отмечено у 6 девочек до 17 лет, у 11 женщин после 35 лет. Имел место отягощенный акушерский анамнез: угроза прерывания — 79,3%, самопроизвольные аборты в анамнезе — 46,4%, фетоплацентарная недостаточность — 95,9%. Все новорожденные родились в тяжелом состоянии. Тяжесть состояния обусловлена внутриутробными инфекциями, синдромом угнетения ЦНС, кардиореспираторным дистресс-синдромом. После оказания адекватной реанимационной помощи в родильном зале недоношенных новорожденных поместили в отделение реанимации.

В комплексную терапию новорожденным основной группы включили цераксон 100 мг/кг внутривенно 1 раз/сут длительностью 10 дней, а после стабилизации состояния и при энтеральной нагрузке данный препарат назначали перорально в той же дозе в течение 10 дней.

Для оценки эффективности лечения использовали ежедневное динамическое неврологическое обследо-

вание, нейросонографию (НСГ) 1 раз в 3 дня, доплерографию сосудов головного мозга до начала лечения, через 10 и 20 дней, а также катамнестическое наблюдение в течение 1-го года жизни с оценкой частоты неврологических осложнений (гидроцефалия, синдром двигательных нарушений, задержка психомоторного развития) и младенческой смертности.

Переход из одного поведенческого состояния в другое, активный и пассивный мышечный тонус, рефлекс периода новорожденности, сухожильные рефлекс, вегетативные нарушения, наличие судорог, явлений гипертензионного синдрома служили характеристикой общего состояния и неврологического статуса.

При НСГ сканировали головной мозг в стандартных плоскостях. Оценивали качественные и количественные изменения со стороны наружных и внутренних ликворных пространств, паренхимы головного мозга, сосудистых сплетений.

Исследование скоростей мозгового кровотока осуществляли с помощью доплерографического метода.

НСГ и доплерографию проводили с помощью аппарата экспертного класса VOLUSON 730 «Expert» («General Electric», США) с электронным микроконвексным датчиком с частотой 7—12 мГц в 1-е сутки жизни с динамическим повтором 1 раз в 3 дня. Исследовали кровотоки в передней и средней мозговых артериях слева и справа, вене Галена. При анализе доплеровской кривой оценивали максимальную систолическую скорость ( $V_s$ ) кровотока, конечную диастолическую скорость ( $V_d$ ) кровотока, систолодиастолическое соотношение, индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI).

Индекс резистентности отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения. Рассчитывается по формуле:

$$RI = (V_s - V_d) / V_s.$$

Пульсационный индекс — соотношение разности максимальной систолической и диастолической скорости кровотока к средней скорости ( $V_{aver}$ ) кровотока. Отражает упругоэластические свойства сосуда и сопро-

Таблица 2

## Шкала NEOMOD

ЦНС	0 — отсутствие ВЖК или ВЖК I степени
	1 — ВЖК II—III степени
	2 — кровоизлияния в паренхиму мозга, гидроцефалия, перивентрикулярная лейкомаляция, атрофия
Система гемостаза	0 — тромбоциты более $100 \cdot 10^9/\text{л}$
	1 — тромбоциты $30—100 \cdot 10^9/\text{л}$
	2 — тромбоциты менее $30 \cdot 10^9/\text{л}$
Система дыхания	0 — спонтанное дыхание без респираторной поддержки
	1 — потребность в СДППД, фракция кислорода во вдыхаемом воздухе более 0,21, ( $\text{SaO}_2$ 88—95%)
	2 — ИВЛ через интубационную трубку
Желудочно-кишечный тракт	0 — энтеральное питание или комбинация энтерального или парентерального питания
	1 — полное парентеральное питание
	2 — признаки язвенно-некротического энтероколита, перфорация кишечника
Сердечно-сосудистая система	0 — среднее АД в пределах нормы
	1 — кардиотония для поддержания адекватного среднего АД
	2 — адекватное среднее АД не обеспечивается лекарственной терапией
Мочевыделительная система	0 — диурез более 1 мл/кг/ч
	1 — диурез 0,2—1 мл/кг/ч
	2 — диурез менее 0,2 мл/кг/ч или перитонеальный диализ
Кислотно-основной баланс	0 — дефицит оснований не более 7 ммоль/л
	1 — дефицит оснований 7—15 ммоль/л
	2 — дефицит оснований более 15 ммоль/л

Примечание. СДППД — самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением;  $\text{SaO}_2$  — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; АД — артериальное давление.

тивление кровотоку. Пульсационный индекс рассчитывают по формуле:

$$PI=(Vs-Vd)/Vaver.$$

Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи программы STATISTICA 6.0.

### Результаты и обсуждение

В острый период адаптации до начала специфической неврологической терапии в неврологическом статусе всех недоношенных детей отмечено симметричное снижение мышечного тонуса в верхних и нижних конечностях, не соответствующее гестационному возрасту. Для всех исследуемых недоношенных детей с двухсторонним ВЖК III и IV степени была характерна гипорефлексия.

При НСГ у новорожденных выявлены повреждения ЦНС различной степени тяжести (табл. 3).

Из данных табл. 3 следует, что распространенность пери- и интравентрикулярных кровоизлияний колебалась в больших пределах у новорожденных обеих групп:

от изолированных субэпендимальных (I степень) до геморрагий в полость желудочков или с распространением в паренхиму мозга. В настоящей работе использовали классификацию ВЖК по L. A. Papille (рис. 1—5) [7].

Ультразвуковые проявления ПВЛ в ранний неонатальный период представлены зоной повышенной эхогенности в проекции наружных углов боковых желудочков, а именно латеральных отделов передних и нижних рогов, области желудочковых треугольников. Повышение эхогенности перивентрикулярной паренхимы мозга дости-

Таблица 3

### Неврологическая патология обследованных новорожденных

Заболевание	Основная группа	Группа сравнения
ВЖК I—II степени	16	12
ВЖК III степени	4	3
ВЖК IV степени	2	3
Церебральная ишемия	16	17

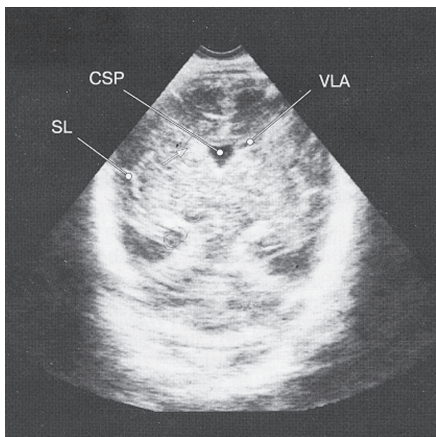


Рис. 1. Новорожденный С., 3-и сутки жизни. ВЖК I степени. Слева в проекции головки хвостатого ядра и переднего рога определяется овальной формы анэхогенное образование, обусловленное кровоизлиянием

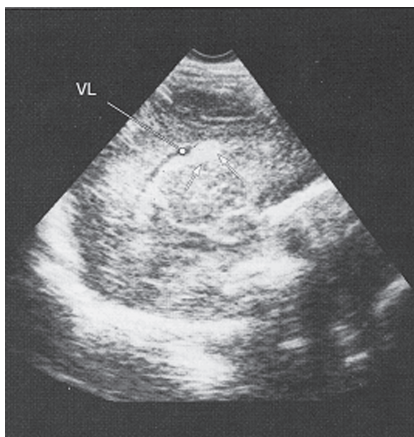


Рис. 2. Новорожденный Т., 2-е сутки жизни. ВЖК I степени. Кровоизлияние в области каудоталамической вырезки без дилатации бокового желудочка

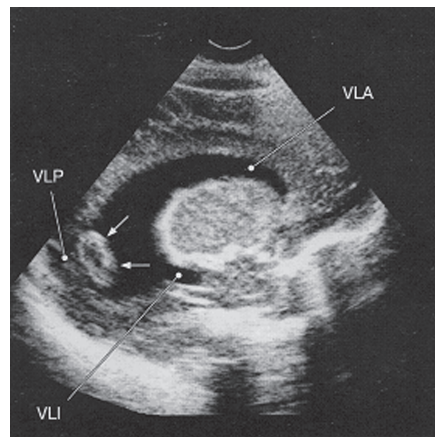


Рис. 3. Новорожденный Н., 5 сут. ВЖК III степени. В парасагитальном сечении через левый боковой желудочек в заднем роге определяется тромб с расширением желудочка, больше в заднем роге

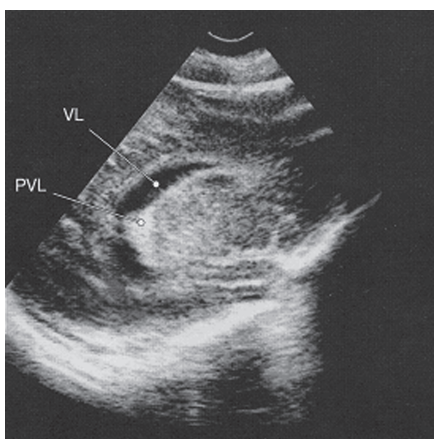


Рис. 4. Новорожденный К., 11-е сут. ВЖК III степени с расширением бокового желудочка

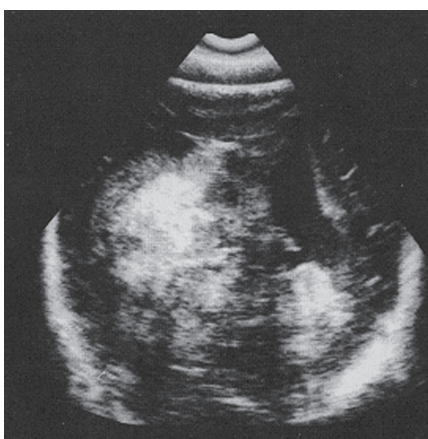


Рис. 5. Новорожденный О., 12 сут. ВЖК IV степени справа и III степени слева

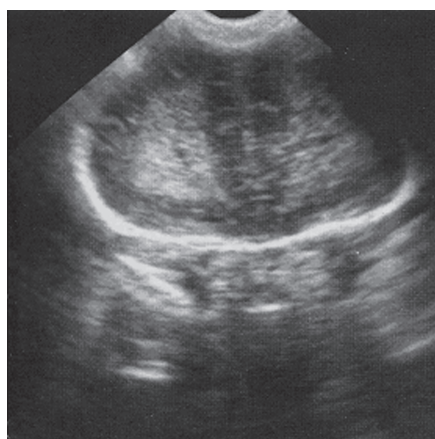


Рис. 6. Новорожденный Н., 22-е сутки жизни. Коронарное сканирование на уровне передней черепной ямки. Выраженное повышение эхогенности перивентрикулярных отделов боковых желудочков

гало степени экзогенности сосудистых сплетений боковых желудочков и костных структур. Часто зоны повышенной экзогенности имели характерную треугольную форму с основанием, обращенным к корковым структурам и вершиной — к желудочку. Эти изменения ярко проявлялись в коронарных плоскостях сканирования на уровне передней черепной ямки, а также в парасагиттальных сечениях, через боковые желудочки. Процесс почти всегда был двухсторонним и симметричным (рис. 6, 7).

При прогрессировании ишемических процессов последняя стадия характеризовалась кистозной дегенерацией. Количество кист в процессе динамического наблюдения могло нарастать и при тяжелых вариантах ПВЛ кисты занимали практически всю перивентрикулярную область (рис. 8).

Размеры, количество и локализации кист являлись важным прогностическим критерием. Мелкие одиночные кисты диаметром 2—3 мм могут спадаться с образованием небольших участков глиоза. Множественные перивентрикулярные кисты, захватывающие все отделы боковых желудочков, всегда вызывают тяжелые неврологические расстройства и атрофию мозга.

На фоне проводимой терапии с введением цераксона отмечено прогрессивно улучшающееся состояние новорожденных. В неврологическом статусе детей, получавших цераксон, раньше увеличивалась спонтанная двигательная активность, улучшался мышечный тонус, появлялись рефлексы орального автоматизма, начиная с рефлекса Бабкина, сосательных и глотательных, нивелировались клинические проявления синдрома угнетения ЦНС, вегетовисцеральных дисфункций. Рефлексы спинального автоматизма восстанавливались несколько позднее, их выраженность больше зависела от степени недоношенности и морфофункциональной зрелости новорожденных. Однако отмечалось их более быстрое восстановление у детей, получавших цераксон, по сравнению с новорожденными, получавшими традиционную терапию. В обеих группах наблюдалась позитивная динамика со стороны сухожильных рефлексов после 20-дневного курса лечения.

В основной группе выявлена опережающая редукция клинических проявлений гипертензионного синдрома: новорожденные раньше переставали срыгивать, быстрее уменьшалось застойное желудочное содержимое.

У 56% детей основной группы выявлена положительная ультразвуковая динамика процесса в головном мозге в виде уменьшения эхоплотности в перивентрикулярном пространстве, которое свидетельствовало об ишемии данных участков мозга. Структуры мозга становились более четкими, а к концу 1-го месяца жизни мелкие кисты исчезали, невилировались участки уплотнения борозд.

В результате исследования отмечена опережающая редукция вентрикулодилатации у 5 детей, получавших цераксон, в то время как в группе контроля степень вентрикулодилатации в течение 20 дней не изменилась.

Увеличение тяжести ВЖК в основной группе отмечено у 3 новорожденных, тогда как в контрольной — у 7 детей.

В основной группе на фоне редукции явлений перивентрикулярного отека и ишемии снижалась кислородозависимость, улучшалось общеклиническое состояние ребенка.

По данным доплерографии, перед началом терапии вазоконстрикторное нарушение мозгового кровотока в бассейне ПМА, БА, ВСА от умеренного до значительного определяли одинаково часто в обеих группах новорожденных (27,8% и 28,9%,  $P > 0,05$ ).

К концу 20-дневного курсового лечения цераксоном происходила нормализация сосудистого тонуса (табл. 4).

На 3—5-е сутки после рождения у недоношенных новорожденных обеих групп наблюдалось повышение показателей RI, PI и S/D в бассейне средних мозговых артерий, что свидетельствовало о наличии вазоспазма мозговых артерий с возможной ишемией мозгового вещества.

После лечения цераксоном в основной группе наблюдалось статистически значимое улучшение показателей RI, PI и S/D в бассейне средних мозговых артерий, в то время как в группе контроля эти показатели имели незначительные улучшения.

Показатели гемодинамики в передних мозговых артериях и в вене Галена в обеих группах не имели статистически значимых различий.

Таким образом, данные доплерографии свидетельствуют о более быстрой редукции вазоконстрикции в основных артериальных бассейнах, чем при традиционном лечении.

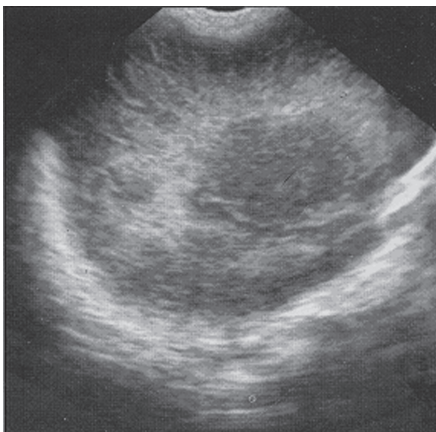


Рис. 7. Новорожденный Н., 22-е сутки жизни. Парасагиттальное сканирование. Повышение эхогенности перивентрикулярной паренхимы вдоль бокового желудочка

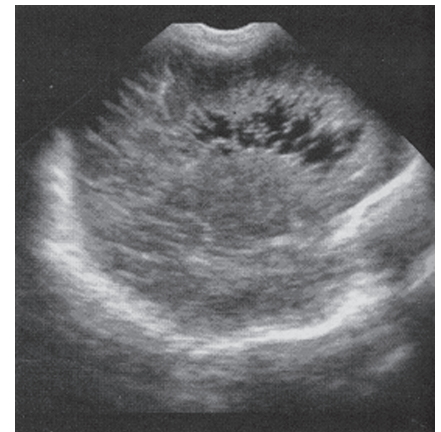
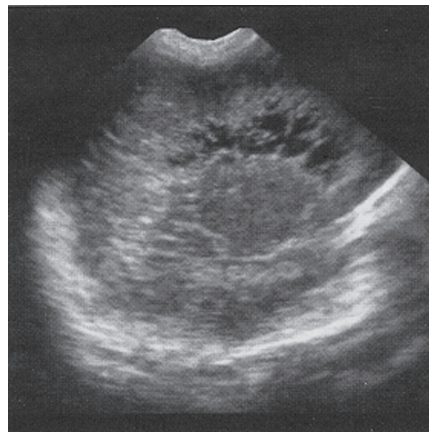


Рис. 8. Пациент Г., 29-е сутки жизни. Парасагиттальное сканирование. Кистозная дегенерация, тяжелый вариант ПВЛ: а — правое полушарие; б — левое полушарие

## Средние показатели мозговой гемодинамики в бассейне средних мозговых артерий

Группа	Ri		Pi		S/D	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева
Основная группа до лечения цераксоном после лечения цераксоном на 20-е сутки	0,75±0,03* 0,66±0,01	0,76±0,06* 0,64±0,02	1,21±0,04 1,1±0,06	1,27±0,06 1,1±0,05	3,51±0,15* 3,01±0,23	3,68±0,17* 3,04±0,28
Группа контроля на 3—5-е сутки на 20-е сутки	0,73±0,01 0,71±0,01	0,77±0,02 0,74±0,01	1,22±0,06 1,20±0,05	1,28±0,05 1,25±0,06	3,48±0,23 3,22±0,20	3,64±0,28 3,54±0,23

\*Достоверность различий показателей в сравнении с основной группой после лечения цераксоном,  $P < 0,05$ .

Катамнестическое наблюдение в течение 1-го года показало, что у детей, принимавших цераксон в острый период поражения ЦНС, достоверно реже отмечались последствия перинатального поражения ЦНС в виде гидроцефалии (12 и 16 новорожденных соответственно), синдрома двигательных нарушений (16 и 20 детей соответственно). Новорожденные основной группы реже нуждались в курсах реабилитации по сравнению с детьми группы контроля (4,9 и 6,5 курсов реабилитационного лечения соответственно,  $P < 0,05$ ).

Анализ продолжительности жизни в течение 1-го года показал, что в основной группе умерли 3 (7,9%) пациента, в группе контроля — 4 (11,2%).

Побочных действий при применении цитиколина не выявлено, что подтверждает его хороший профиль безопасности. Применение препарата в течение 20 сут не сопровождалось токсическими эффектами.

Таким образом, «Цераксон» является препаратом выбора, эффективным и безопасным для лечения недоношенных детей с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга в острый период.

## Выводы

1. Цераксон эффективен при внутривенном и пероральном применении для лечения недоношенных детей с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга в период новорожденности в дозе 100 мг/кг/сут.

2. Применение цераксона в острый период поражения центральной нервной системы способствует скорейшей нормализации мозгового кровотока.

3. Включение в комплекс лечения недоношенных новорожденных с поражением центральной нервной системы препарата «Цераксон», нейропротектора нового поколения, позволило повысить эффективность лечения, уменьшить число инвалидизирующих осложнений со стороны центральной нервной системы, добиться быстрее регресса патологической симптоматики, улучшить качество жизни детей, снизить потребность повторных госпитализаций для реабилитационного лечения и показатель младенческих потерь от инвалидизирующих осложнений геморрагического поражения центральной нервной системы.

4. Учитывая многогранное действие препарата «Цераксон» на мозговой кровоток и нейрометаболизм, его использование позволит повысить качество реабилитационной терапии и принесет существенный экономический эффект.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных.— СПб., 2000.
2. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология.— М., 2001.
3. Барашнев Ю. И. Поражение нервной системы при асфиксии // Перинатальная неврология.— М., 2001.— С. 249—289.
4. Барашнев Ю. И. // Руководство по безопасному материнству.— М., 1998.— С. 373—432.
5. Блинов Д. В. // Акушерство, гинекология, репродукция.— 2011.— № 2.— С. 5—12.
6. Барашнев Ю. И. // Рос. вест. перинатологии и педиатрии.— 1999.— № 1.— С. 7—13.
7. Яцки Г. В. // Леч. врач.— 2007.— № 7.— С. 23—26.
8. Вуда Э. К. Недоношенность // Под ред. Х. Ю. Виктора.— М., 1991.
9. Greishen G. // Biol. Neonate.— 1992.— Vol. 62.— P. 243—247.
10. Iadecola C. Mechanisms of cerebral ischemic damage // Cerebral ischemia. — New Jersey, 1999.— P. 3—33.
11. Inder T. E., Volpe J. J. // Semin. Neonatology.— 2000.— Vol. 5, № 1.— P. 3—16.

Поступила 05.03.12.

## CERAXON ADMINISTRATION TO PREMATURE INFANTS HAVING HYPOXIC-AND-ISCHEMIC CHANGES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

V. A. Liskovitch, A. I. Paltseva, A. A. Kositch,  
A. C. Aleksandrovitch

**Objective.** To study Ceraxon administration efficacy in premature infants having hypoxic-and-ischemic changes of the central nervous system.

**Materials and methods.** Seventy four premature newborns their gestation terms being 182 to 260 days with the body mass 810.0 to 3480.0 g were examined. The basic group included 38 newborns administered 100 mg of Ceraxon per 1 kg once a day for a month. The patients in the control group (36 babies) the preparation were not injected. Every patient was observed clinically in the dynamics the neurologic status and the state severity evaluated every day. The newborns in the both groups were comparable by the gender, gestation term, birth mass, the central nervous system changes severity, the patient's state severity evaluated every day by the NEOMOD scale.

**Results.** The Ceraxon, a neuroprotector of the novel generation, introduction in the complex management of premature newborns having hypoxic-and-ischemic changes of the central nervous system allowed improve the treatment efficacy, reduce the number of invaliding complications associated with the central nervous system changes, provide the pathological symptoms quicker regress, improve the quality of infant's life, cut the re-hospitalization number for rehabilitating management and the infants loss caused by invaliding complications associated with the nervous system hemorrhagic lesions.

**Conclusion.** Considering the Ceraxon versatile action on the cerebral blood flow and neural metabolism its administration can favor the rehabilitation therapy quality improvement and provide a significant economic effect.

**Keywords:** Ceraxon, newborn, premature birth, hypoxic-and-ischemic changes in the central nervous system.

## Адрес для корреспонденции:

Пальцева Алина Ивановна.

Гродненский государственный медицинский университет.

230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел. (8-0152) 43-26-61.



В. В. ПОВОРОЗНЮК, Л. В. ЯНКОВСКАЯ,  
Н. И. БАЛАЦКАЯ, Л. В. КЕЖУН, И. В. КАРАУЛЬКО,  
Е. Н. КЕЖУН, К. В. ГОНЧАР

## ДЕФИЦИТ КАЛЬЦИЯ В ФАКТИЧЕСКОМ РАЦИОНЕ ПИТАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Институт геронтологии НАМН Украины,  
Гродненский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Оценить содержание кальция в суточном рационе женщин разного возраста, установить возможные взаимосвязи показателей с плотностью костной ткани.

**Материал и методы.** Исследование проходило в два этапа. Содержание кальция в фактическом рационе питания женщин оценивали анкетно-опросным методом по трехдневной выборке. Установление структурно-функционального состояния костной ткани проводили методом ультразвуковой денситометрии пяточной кости.

**Результаты.** Выявлен дефицит ежедневного потребления кальция, что является фактором риска развития остеопороза, отмечен у 38% опрошенных репродуктивного возраста и 96,5% женщин пре- и постменопаузального возраста. Данные ультразвуковой денситометрии пяточной кости по T-критерию соответствовали норме у 48% обследованных. У 47% женщин диагностирована остеопения, у 5% — остеопороз.

**Ключевые слова:** кальций, фактическое питание, остеопороз.

Остеопороз — системное заболевание скелета, среди факторов риска развития которого важную роль играет потребление кальция и витамина D, особенно во время интенсивного роста и формирования пика костной массы (для женщин Республики Беларусь соответствует 30 годам), а также в пери- и постменопаузальный период [8]. В детском и молодом возрасте преобладают процессы формирования костной ткани (остеогенез); с 35—40 лет начинаются потери костной массы, приблизительно составляющие 0,5—1% в год; с наступлением менопаузы и в первые 3—5 лет постменопаузы этот показатель возрастает до 3—7% в год [5, 10]. Одним из средовых факторов, влияющих на формирование скелета, является полноценное питание с достаточным потреблением кальция и витамина D. Литературные данные свидетельствуют, что минеральная плотность кости у взрослых женщин находится в прямой зависимости от уровня потребления молока в детстве и юности [1, 2, 12]. Недостаточное поступление кальция в период роста скелета способствует формированию низкой пиковой костной массы, что впоследствии может стать причиной риска переломов как в молодом, так и более позднем возрасте [2, 5, 9]. Результаты исследований, оценивающих потребление алиментарного кальция взрослым населением различных стран, показали, что в среднем оно не превышает 700—800 мг/сут, что существенно ниже рекомендуемых 1000 мг/сут, в период беременности — кормления грудью и с наступлением менопаузы — 1250—1500 мг/сут [3, 6, 9, 10].

До настоящего времени в Беларуси проведены единичные исследования содержания кальция в фактическом рационе питания у детей и подростков, которые показали, что существует дефицит ежедневного потребле-

ния кальция независимо от пола и региона проживания (средний уровень поступления с продуктами питания составил 470 мг/сут) [7]. Вместе с тем в стране отсутствуют работы о содержании кальция в фактическом рационе питания у женщин в пре- и постменопаузальный период.

Цель работы — оценить содержание кальция в суточном рационе женщин разного возраста.

### Материал и методы

Исследование состояло из двух этапов. Чтобы получить общее представление о содержании кальция в фактическом рационе питания молодых женщин Беларуси, на I этапе в 2010 г. сотрудники кафедры поликлинической терапии Гродненского государственного медицинского университета методом скринингового анонимного опроса с помощью разработанной на кафедре анкеты оценивали потребление студентками университета только молочных продуктов в течение 3 сут. Содержание кальция в продуктах устанавливали, используя таблицы, и рассчитывали по следующей формуле: кальций молочных продуктов суточного рациона + 350 мг кальция, полученного с другими пищевыми компонентами [3].

На II этапе в мае 2011 г. совместно с группой исследователей из отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины в рамках договора о сотрудничестве оценивали ежедневное потребление кальция женщинами (3-дневная выборка). Использовали фотографии продуктов и блюд с детализацией питания за 3 дня, предшествовавших исследованию, что, по данным ряда авторов, дает достаточную информацию о среднем ежедневном потреблении пищевых веществ [5, 13]. Обработку данных осуществляли посредством компьютерной программы с оценкой фактического питания. Опрошены 152 женщины, выборка была случайной, отвечающая показателям демографических характеристик Гродно и Щучина.

Определение уровня кальция в плазме крови и моче проводили унифицированным колориметрическим методом на спектрофотометре «Salar».

Измерены следующие антропометрические данные: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), а также систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС).

Структурно-функциональное состояние костной ткани устанавливали с использованием метода ультразвуковой денситометрии пяточной кости аппаратом «Sahara» («Hologic», США).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы STATISTICA 7.0. Данные приведены в виде средних значений и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) для нормально распределенных переменных (критерий Шапиро—Уилка) и медианы ( $Me$ ) и межквартильного размаха [ $LQ—UQ$ ] для переменных, отличных от нормального распределения. Достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента для нормально распределенного признака и по критерию Манна—Уитни для непараметрических данных. Различия считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В анкетировании приняли участие 2 группы: 206 студенток IV—VI курсов лечебного факультета в возрасте 20—26 лет (90% из них исполнилось 21—23 года) и 152 женщины в возрасте 35—75 лет. В 1-й группе избы-

точную массу тела имели 7 (3%) обследованных, ожирение I степени — 2 (1%). ИМТ  $\leq 19$  кг/м<sup>2</sup> был у 32% (табл. 1).

Общая характеристика женщин представлена в табл. 2, из которой видно, что обследованные во 2-й группе имели достоверно ( $P < 0,001$ ) ниже рост, большую ( $P < 0,001$ ) массу тела и показатель ИМТ. Избыточную массу тела имели 49 (32%) женщин, ожирение I степени — 39 (26%), ожирение II степени — 21 (14%), ожирение III степени — 5 (3%). Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между возрастом и показателем ИМТ ( $r = 0,2$ ;  $P = 0,19$ ).

При проведении регрессионного анализа во 2-й группе установлена отрицательная зависимость между возрастом и ростом ( $Beta$  in =  $-0,31$ ;  $P = 0,021$ ), положительная зависимость между возрастом и САД, ДАД ( $Beta$  in =  $0,44$ ;  $P < 0,002$ ;  $Beta$  in =  $0,28$ ;  $P < 0,04$  соответственно). Кроме этого, выявлена положительная зависимость между массой тела и САД, ДАД ( $Beta$  in =  $0,33$ ;  $P < 0,03$ ;  $Beta$  in =  $0,32$ ;  $P < 0,02$  соответственно), между показателем ИМТ и САД, ДАД ( $Beta$  in =  $0,399$ ;  $P < 0,005$ ;  $Beta$  in =  $0,355$ ;  $P < 0,01$  соответственно). Средний возраст наступления менопаузы —  $48,2 \pm 5,1$  года. Таким образом, установленные взаимосвязи акцентируют внимание женщин после 35 лет на контроль своей массы тела, особенно при наличии артериальной гипертензии.

Как видно из рис. 1, при скрининге студенток на потребление алиментарного кальция с пищей становится очевиден ежедневный дефицит его поступления.

Наибольшее число обследованных употребляли в фактическом рационе питания кальций в пределах 400—600 мг (44, или 21,4%, студенток) и 600—800 мг (43, или 20,9%); наименьшее число — в пределах 200—400 мг (15, или 7,3%, студенток), при этом 2 девушки указали на непереносимость молока. Только одна из них дополнительно принимала препараты кальция. Известно, что при уровне потребления кальция ниже 400 мг наблюдается отрицательный кальциевый баланс, приводящий к нарушениям метаболизма костной ткани. У студенток, получающих с пищей менее 600 мг кальция в сутки, рост был ниже, чем у их сверстниц, получающих

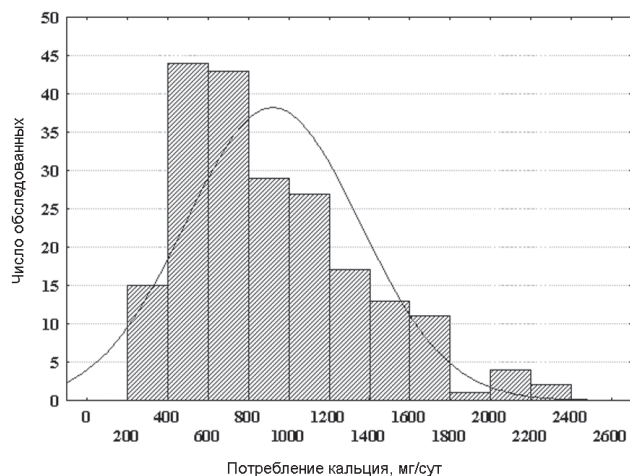


Рис. 1. Гистограмма распределения обследованных студенток по уровню содержания кальция в фактическом рационе питания.

Примечание. Линия показывает нормальное распределение

1000 мг кальция и более ( $165,7 \pm 5,3$  см и  $167,0 \pm 5,4$  см соответственно,  $P = 0,047$ ). Нами установлена умеренная положительная корреляция между ростом и массой тела ( $r = 0,65$ ;  $r = 0,58$ ) и слабая — между потреблением алиментарного кальция (менее 1000 мг/сут) и ростом ( $r = 0,25$ ).

Как видно из рис. 2, фактическое потребление кальция женщинами до и в период наступления менопаузы составило в среднем  $546,98 \pm 191,1$  мг/сут и  $557,4 \pm 207,8$  мг/сут соответственно, что более чем в 2 раза ниже рекомендуемых норм [6]. Только у 3,5% обследованных содержание кальция в суточном рационе соответствовало рекомендуемым нормам потребления. Данные исследования рациона питания в Украине также свидетельствуют о выраженном дефиците среднесуточного потребления кальция, который в разных регионах страны составлял от 450 до 600 мг. Менее 5% постменопаузальных женщин потребляют более 1000 мг кальция с продуктами питания [4, 5].

Уровень кальция в плазме крови у обследованных в среднем составил  $2,35 \pm 0,14$  ммоль/л, в моче —  $4,48$  [2,6; 5,8] ммоль/л, кальциурия установлена у 23% женщин.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на то, что 37% опрошенных девушек и 96,5% женщин получают с пищей менее 1000—1500 мг кальция ежедневно, что является фактором риска развития остеопороза. Вероятно, их количество в 1-й группе было бы выше, если провести детальный опрос по питанию, аналогичный выполненному во 2-й группе.

Во 2-й группе экстраполированный показатель минеральной плотности костной ткани пяточной кости (эмППК) в среднем составил  $0,464$  [0,397; 0,558] г/см<sup>2</sup>, а T-критерий —  $-1$  [-1,6; -0,2] SD. Как представлено на рис. 3, данные ультразвуковой денситометрии пяточной

Таблица 1

#### Антропометрические характеристики обследованных студенток

Показатель	M	m	SD	Min	Max
Возраст, лет	21,8	0,1	1,1	20,0	25,0
Возраст менархе, лет	13,2	0,1	1,1	11,0	17,0
Рост, м	1,67	0,004	0,06	1,50	1,90
Масса тела, кг	57,5	0,5	7,4	43,0	90,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,5	0,2	2,1	16,4	30,5
Потребление кальция, мг	916,1	29,9	430,6	350,0	2280,0

Примечание. M — средний показатель; m — ошибка средней; SD — стандартное отклонение; Min — минимальный показатель переменной; Max — максимальный показатель переменной.

#### Общая характеристика обследованных

Обследованные	Возраст, лет	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС уд./мин
1-я группа	20—26	$167,2 \pm 6,38$	$56,9 \pm 6,6$	$20,3 \pm 2,0$	—	—	—
2-я группа	$53,9 \pm 8,6$	$162$ [158; 165,5]*	$76,8 \pm 13,93^*$	$29,2 \pm 5,388$	130 [120; 140]	85 [80; 90]	$71,9 \pm 15,3$

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми у обследованных 1-й группы,  $P < 0,001$ .

Таблица 2

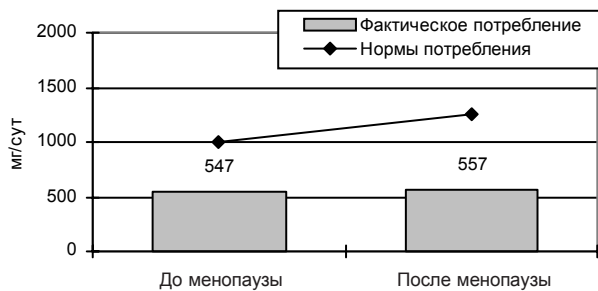


Рис. 2. Среднесуточное потребление кальция женщинами во 2-й группе



Рис. 3. Данные ультразвуковой денситометрии пяточной кости по Т-критерию

кости по Т-критерию, соответствующие норме, были у 73 (48%) женщин с эМППК  $0,56 [0,51;0,61]$  г/см<sup>2</sup>. У 71 (46,7%) обследованной диагностирована остеопения с эМППК  $0,41 \pm 0,039$  г/см<sup>2</sup> и у 8 (5,3%) женщин — остеопороз с эМППК  $0,26 \pm 0,042$  г/см<sup>2</sup>.

Во 2-й группе установлена слабая отрицательная корреляционная взаимосвязь возраста и эМППК ( $r=-0,21$ ;  $P=0,01$ ), положительная корреляционная взаимосвязь ИМТ и эМППК ( $r=0,26$ ;  $P=0,001$ ). Аналогичные корреляционные связи получены и для Т-критерия с возрастом ( $r=-0,21$ ;  $P=0,01$ ) и показателем ИМТ ( $r=0,25$ ;  $P=0,002$ ). Кроме того, в подгруппе с нормальными показателями эМППК женщины были достоверно ( $P=0,000008$ ) моложе ( $50,7 \pm 8,4$  года) по сравнению с таковыми в подгруппе с остеопенией ( $56,9 \pm 7,4$  года). Регрессионным анализом также установлена отрицательная зависимость между возрастом и эМППК ( $Beta$   $in=-0,2$ ;  $B=-0,003$ ;  $P=0,0097$ ).

Исторически сложилось, что наиболее приемлемым и самым недорогим источником биодоступного кальция для населения Беларуси являются молочные продукты. Анализ трехлетнего проспективного исследования показал, что добавление молочных продуктов к ежедневному рациону даже у 30—40-летних женщин приводит к более высокой минеральной плотности костной ткани [13]. В связи с полученными результатами необходимо рекомендовать как девушкам, так и женщинам употреблять больше молочных продуктов, например, ежедневно выпивать стакан молока или кефира на ночь (кальций лучше усваивается ночью) для профилактики развития остеопороза и подготовки к материнству. Женщинам, получающим недостаточное количество кальция с пищей и имеющим другие факторы риска остеопороза (низкая физическая активность, недостаточная инсоляция,

курение и др.), после консультации врача целесообразен профилактический прием фармакологических препаратов, содержащих кальций и витамин D [11].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженном дефиците содержания кальция в фактическом рационе питания женщин в репродуктивном, пре- и постменопаузальном возрасте, что требует соответствующей коррекции, направленной на повышение его уровня в диете, а также применения препаратов кальция и витамина D.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Байко С. В., Сукало А. В. // *Рецепт.— Спецвыпуск.— 2009.— С. 45—54.*
2. Беляева Л. М., Колупаева Е. А., Микучик Н. В. // *Рецепт.— Спецвыпуск.— 2009.— С. 36—43.*
3. Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. *Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации.— М., 2009.*
4. Поворознык В. В. *Захворювання кістко-м'язової системи в людей різного віку.— Київ, 2009.*
5. Поворознык В. В., Григорьева Н. В. *Менопауза и костно-мышечная система.— Киев, 2004.*
6. *Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 16 от 14.03.2011 Об утверждении санитарных норм, правил и гигиенических нормативов «Требования к потреблению пищевых веществ и энергии для различных групп населения Республики Беларусь».*
7. Руденко Е. В. *Региональные особенности накопления костной массы у детей Беларуси: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2009.*
8. Руденко Э. В. *Остеопороз: диагностика, лечение и профилактика. Практическое руководство для врачей.— Минск, 2001.*
9. Angus R. M., Sambrook P. N., Pocock N. A., Eisman J. A. // *Bone Miner.— 1988.— Vol. 4.— P. 265—266.*
10. *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis.— 2004.— <http://www.icsi.org>.*
11. Rizzoli R., Burket N., Cahail D., et al. // *Bone.— 2008.— Vol. 42.— P. 246—249.*
12. Soroko S., Holbrook T. L., Edelstein S., et al. // *Am. J. Publ. Health.— 1994.— Vol. 84, № 8.— P. 1319—1322.*
13. Tompson F. E., Coulston C. L., Subar A. F. // *Acad. Press.— 2001.— № 8.— P. 3—30.*

Поступила 28.02.12.

### DIET CALCIUM DEFICIENCY IN ALIMENTATION OF WOMEN OF VARIOUS AGES AS RISK FACTOR FOR OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT

V. V. Povoroznyuk, L. V. Yankovskaya, N. I. Balatskaya, L. V. Kezhun, I. V. Karaulko, E. N. Kezhun, K. V. Gontchar

**Objective.** To assess the diet calcium daily supply in women of various ages, to determine potential associations with the bone tissue mineral density.

**Materials and methods.** The study was carried out in two steps. The diet calcium contents were assessed applying the questionnaire methods in three day sampling. The bone tissue structural and functional state was assessed in the calcaneus sonographic densitometry.

**Results.** The diets manifested evident calcium deficit being a risk factor for osteoporosis development in 38% of the reproductive age women questioned and in 96.5% of the pre- and postmenopausal women. The calcaneus sonographic densitometry findings corresponded to the normal values in 48% of the women examined. Osteopenia was diagnosed in 47% of women, osteoporosis — in 5%.

**Key words:** calcium, alimentation, osteoporosis.

**Адрес для корреспонденции:**

Янковская Людмила Валерьевна.

Гродненский государственный медицинский университет.

230005, г. Гродно, ул. Лиможа, 25; сп. тел. (8-0152) 70-46-32.

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

## ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНАМИ И ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ НАДЕЖНОСТИ МЕТОДОВ ПРИ ИХ ХИМИКО- ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Белорусский государственный медицинский университет,  
Городская клиническая больница  
скорой медицинской помощи Минска

**Цель исследования.** Оценка диагностической надежности методов обнаружения бензодиазепинов, характера и выявляемости острых отравлений бензодиазепинами в Минске за 2011 г.

**Материал и методы.** Обследовано 1556 пациентов, поступивших с предварительным диагнозом «Острое отравление бензодиазепинами» в Республиканский токсикологический центр по лечению острых отравлений химической этиологии психических больных Городской клинической больницы скорой медицинской помощи в 2011 г. Возраст больных составил 18—60 лет. Биологическим материалом для лабораторных исследований явилась моча пациентов.

**Результаты.** На протяжении последних 8 лет число отравлений бензодиазепинами остается на одном уровне и составляет 1,87—2,4% от общего количества отравлений, что связано со строгим учетом назначения и продажи данных препаратов. При этом в зимний период преобладают отравления бензодиазепинами у женщин, а летом — у мужчин, что объясняется тем, что эти препараты назначают при различной психиатрической патологии, при которой наблюдаются сезонные рецидивы.

**Заключение.** Используемые в настоящее время в химико-токсикологической службе Республики Беларусь хроматографические методы анализа биоматериала на наличие бензодиазепинов являются чувствительными, специфичными и надежными, однако требуют пробоподготовки. Перспективным является метод иммуноферментного анализа в качестве предварительного. Он обеспечивает снижение временных затрат на определение бензодиазепинов и других психоактивных веществ в образцах различных типов.

**Ключевые слова:** бензодиазепины, острые отравления, иммуноферментный анализ.

Бензодиазепины — группа транквилизаторов с высокой активностью, широким терапевтическим действием и относительно малой токсичностью. Она насчитывает около 100 наименований отечественных и импортных лекарственных препаратов и каждый год пополняется за счет синтеза новых соединений подобной структуры. Относительная доступность и широкое использование делает бензодиазепины частой причиной злоупотребления и передозировок как у взрослых, так и у детей. Подростки применяют их в качестве заменителей этанола, причем с подобной целью зарегистрирован прием около 30 таблеток в день. Несмотря на большую частоту отравлений (бензодиазепины занимают 1-е место среди отравлений препаратами депримирующего действия), смертельные исходы при приеме только этих веществ крайне редки. Опасность представляют смешанные интоксикации, среди которых доминируют комбинации бензодиазепинов с этанолом, антидепрессантами, нейролептиками, сердечными гликозидами, когда

черты токсичности второго яда могут быть «замаскированы» бензодиазепинами. Следует отметить ятрогенные передозировки бензодиазепинов, особенно частые при введении этих препаратов в вену. Отравления характеризуются симптоматикой, сходной с отравлениями наркотиками, производными фенотиазина, что затрудняет диагностику [1, 2]. Решающее значение в экспертной оценке таких отравлений имеют результаты химико-токсикологического исследования.

Непрерывное длительное применение бензодиазепинов приводит к развитию привыкания и может стать причиной психической и физической лекарственной зависимости. Бензодиазепины относятся к опасным психотропным веществам [3].

Все они имеют сходную структуру 1,4- или 1,5-бензодиазепина с различными заместителями, при гидролизе дают бензофеноны, на поиске которых основывается их химико-токсикологический анализ [4].

Бензодиазепины легко всасываются из желудочно-кишечного тракта, максимальное количество в крови обнаруживается спустя 1—3 ч. Связывание с белками плазмы высокое (до 98% у диазепам). Депонируются в жировой ткани с последующим постепенным высвобождением в кровь, в связи с чем имеют довольно долгий период полувыведения (до 98 ч у диазепам). Выделяются преимущественно с мочой (свыше 60% дозы), а также через пищеварительный тракт. Метаболизм производных бензодиазепина проходит в печени по реакциям окисления, деметилирования, дезаминирования, гидроксирования, восстановления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Часть первичных метаболитов обладает фармакологической активностью [5, 6]. У больных с большим количеством подкожной жировой клетчатки и у лиц пожилого возраста отравления транквилизаторами могут быть нетяжелыми, но длительными.

Экспресс-анализ бензодиазепинов проводят иммунными методами, оценивая общее содержание этих соединений (иммуноферментный, радиоиммунный анализ и др.).

Химический анализ бензодиазепинов осуществляют в 2 направлениях: 1) по продуктам гидролиза — аминокбензофенонам; 2) по нативным веществам и метаболитам. Первое направление предусматривает кислотный гидролиз бензодиазепинов и их метаболитов в биообъекте (6 н НС1 при 140°C в течение 60 мин), экстракцию образующихся аминокбензофенонов (рН 6—8, гептаном) и анализ экстрактов хроматографическими (ТСХ — тонкослойная хроматография; ГЖХ — газожиждкостная хроматография; ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография) и спектральными методами. Это направление обеспечивает оценку суммарного количества бензодиазепинов и их метаболитов без разделения на индивидуальные вещества, ТСХ проводят с подвижной фазой — бензолом. Обнаружение — по собственной желтой окраске и флюоресценции в УФ-свете, при малых концентрациях — по флюоресценции и реакции Браттона—Маршала. Предел обнаружения составляет 1—5 мкг в пятне. Элюаты хроматограмм используют для снятия электронного спектра или газохроматографического исследования. Основные полосы поглощения аминокбензофенонов в этаноле — 230—240 нм и 390—400 нм. Количественное определение предложено проводить фотоколориметрически по окрашенным продуктам реакции образования азокрасителя с бензофеноном [5—8].

Второе направление, более сложное, но информативное, позволяет обнаруживать индивидуальные вещества и их метаболиты. Оно включает экстракцию бензодиазепинов из биообъекта органическими растворителями при pH 6—8 или сорбцию на полисорбе-1 и последующий анализ хроматографическими методами. Для определения методом ТСХ применяют системы хлороформ-метанол (9:1), этилацетат-метанол-аммиак (85:10:5), метанол [8, 9].

Для обнаружения производных бензодиазепина методом ГЖХ используют общую систему: фаза типа SE-30 или OV-17, температура колонки 230X, детектор пламенно-ионизационный или электронного захвата. Возможные осложнения в анализе связаны с термолабильностью бензодиазепинов и их водорастворимых метаболитов [9—11]. Газовую хроматографию с масс-спектральным детектором (ГХ/МС) проводят в элюатах с ТСХ-пластин по нативным соединениям или дериватам. Хроматографические условия такие же, как для других лекарственных соединений [12].

Возможен анализ производных бензодиазепина методом ВЭЖХ по нативным веществам или продуктам гидролиза. Используется колонка с обращенно-фазным сорбентом типа C18. Подвижная фаза: смесь ацетонитрила — 0,05 М водного двузамещенного фосфата аммония 35:65 (для нативных веществ) и 55:45 (для бензофенонов). Детектирование в УФ-свете проводится при 220—230 нм [6]. Существует специальный набор реагентов, колонок и программа определения бензодиазепинов в моче на стандартном ВЭЖХ-анализаторе «REMEDI HS» («BioRad», США). Для определения в этой системе общей концентрации бензодиазепинов в набор входят реагенты для ферментного гидролиза их глюкуронидов. Процесс проводится автоматически [13].

Цель настоящего исследования — оценка диагностической надежности методов обнаружения бензодиазепинов, характера отравлений и выявляемости острых отравлений бензодиазепинами в Минске в 2011 г.

### Материал и методы

Обследована группа пациентов, поступивших с предварительным диагнозом «Острое отравление бензодиазепинами» в Республиканский токсикологический центр по лечению острых отравлений химической этиологии психических больных Городской клинической больницы скорой медицинской помощи в 2011 г. В основную группу вошли 1556 человек в возрасте 18—60 лет. Биологическим материалом для лабораторных исследований явилась моча пациентов.

### Результаты и обсуждение

Взятие биологического материала проводили не позднее чем через 1 ч после поступления больного в отделение. Биоматериал исследовали в течение 2 ч после отбора. Указанный диагноз подтверждался данными иммуноферментного анализа (экспресс-тесты) как

предварительного метода исследования и тонкослойной хроматографией (подтверждающий метод).

При исследовании как предварительным, так и подтверждающим методами из 1556 случаев диагноз отравления бензодиазепинами подтвердился в 1117 (71,7%).

Оценку диагностической надежности метода осуществляли путем установления показателей диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической эффективности (ДЭ), а также прогностической ценности положительного (ПЦ+) и отрицательного (ПЦ-) результатов теста [14].

Показатели надежности методов выявления бензодиазепинов в моче при острых отравлениях представлены в табл. 1. Полученные результаты показывают высокую диагностическую чувствительность и высокую диагностическую специфичность методов. Предсказательная ценность положительного результата (ТСХ — 100%, ИФА — 100%) и предсказательная ценность отрицательного результата (ТСХ — 100%, ИФА — 100%) дают основание рекомендовать эти методы для выполнения скрининговых исследований. Метод ТСХ целесообразно использовать для дифференциальной диагностики (целенаправленные исследования и дополнительное подтверждение) злоупотреблений бензодиазепинами и их производными.

Острые отравления медикаментами несколько лет подряд занимают лидирующую позицию в Минске в отличие от данных по республике, где преобладают отравления алкоголем и его суррогатами.

Проанализировав случаи острых отравлений по Минску, авторы данной статьи установили, что на протяжении последних 8 лет число отравлений бензодиазепинами остается на одном уровне и составляет 1,87—2,4% от общего количества отравлений (в сравнении с отравлениями барбитуратами) (табл. 2) [15].

Распределение отравлений бензодиазепинами среди мужчин и женщин примерно одинаковое, но интересной является сезонность увеличения их числа — в зимний период преобладают отравления бензодиазепинами у женщин, летом — у мужчин (рисунок). Это можно объяснить тем, что бензодиазепины назначают при различной психиатрической патологии, при которой наблюдаются сезонные рецидивы.

Современные иммунохимические методы анализа наркотических и психотропных средств отличаются высокой чувствительностью, специфичностью, простотой исполнения, позволяют одновременно анализировать большое число проб, не требуют дополнительной и специальной очистки пробы или концентрирования

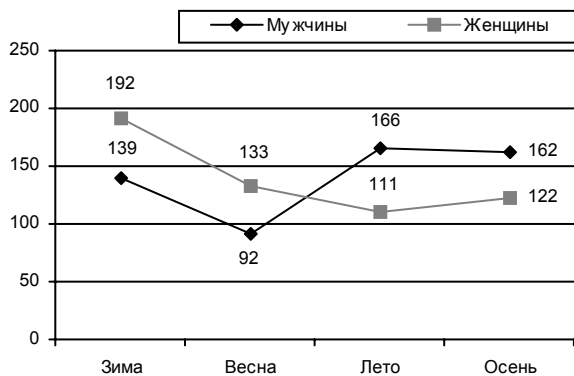
Таблица 1  
Показатели надежности методов выявления бензодиазепинов в моче

Метод	ДЧ, %	ДС, %	ДЭ, %	ПЦ+, %	ПЦ-, %
ТСХ	100	100	100	100	100
ИФА	100	100	100	100	100

Таблица 2

Количество исследований с положительным результатом на наличие бензодиазепинов в биологических образцах в ГКБСМП (2004—2011 гг.)

Год	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Число отравлений	1118	1198	1022	974	993	854	1109	1117



Сезонное распределение отравлений бензодиазепинами в зависимости от пола

и поэтому очень удобны для скрининг-диагностики. В России выпускают готовые коммерческие наборы реагентов для иммуноферментной скрининг-диагностики основных классов психотропных веществ с гарантированным пределом их обнаружения 300—500 мкг/л. Для отечественных лабораторий импортные тест-системы являются дорогостоящими, поэтому актуальной задачей является разработка отечественных диагностикомов для иммуноферментного исследования с более высокой диагностической чувствительностью. Это направление анализа обеспечит снижение материальных и временных затрат на определение бензодиазепинов и других психоактивных веществ в образцах различных типов.

## Выводы

1. Метод иммуноферментного анализа (экспресс-тесты) можно использовать в качестве предварительного для скринингового исследования наличия бензодиазепинов, их производных и метаболитов в биологических средах. Метод тонкослойной хроматографии, дающий возможность идентифицировать не только групповую принадлежность, но и определенное лекарственное вещество, можно применять в качестве подтверждающего метода. Оба метода обладают высокой диагностической надежностью. Перспективным является метод иммуноферментного анализа, который обеспечивает снижение материальных и временных затрат на определение бензодиазепинов и других психоактивных веществ в образцах.

2. На протяжении последних 8 лет число отравлений бензодиазепинами в Минске остается на одном уровне и составляет 1,87—2,4% от общего количества отравлений, что связано со строгим учетом назначения и продажи данных препаратов. В зимний период преобладают отравления бензодиазепинами у женщин, летом — у мужчин, что объясняется назначением этих препаратов при различной психиатрической патологии, при которой наблюдаются сезонные рецидивы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая токсикология детей и подростков / Под ред. И. В. Марковой, В. В. Афанасьева, Э. К. Цыбулькина, М. В. Неженцева.— СПб., 1998.
2. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология. Диагностика и лечение отравления у человека.— Т. 1.— М., 2003.

3. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 26 от 28 мая 2003 г. «Об утверждении республиканского перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих государственному контролю в Республике Беларусь».

4. Recommended methods for testing benzodiazepine derivatives under international control / United Nations.— New York, 1988.

5. Токсикологическая химия / Под ред. Т. В. Плетеневой.— М., 2008.

6. Еремин С. К., Изотов Б. Н., Веселовская Н. В. Анализ наркотических средств.— М., 1993.

7. Борисевич С. Н. Методы лабораторной диагностики острых отравлений: Учеб.-методич. пособие.— Минск, 2010.

8. Веселовская Н. В., Уфимцева Е. В., Белова М. В., Изотов Б. Н. // *Вопр. наркологии*.— 1994.— № 3.— С. 53—58.

9. Лошинин А. Н. Газохроматографический анализ производных 1,4-бензодиазепина в биологических жидкостях: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.— М., 1980.

10. Лисовик Ж. А. Газовая хроматография в клинической токсикологии // В сб. «Прикладная хроматография».— М., 1984.— С. 221—227.

11. Clarke E. G. C. Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceutical, Body Fluids and Post-Mortem Material.— London, 1986.

12. Black D. A., Clark G. D., Haver V. M., et al. // *J. Anal. Toxicol.*— 1994.— Vol. 18.— P. 185—188.

13. Orsulac P. V. / Akers, Barber Evaluation of the Bio-Rad Urine Benzodiazepines by REMEDI HS // 5<sup>th</sup> International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology.— Vancouver, 1997.

14. Камышников В. С. Клиническая лабораторная диагностика.— Минск, 2005.

15. Борисевич С. Н., Вергун О. М., Шмигельский А. А. // *Здравоохранение*.— 2011.— № 4.— С. 52—55.

Поступила 28.12.11.

## ACUTE INTOXICATION WITH BENZODIAZEPINES AND EVALUATION OF CHEMICAL-AND-TOXICOLOGICAL METHODS DIAGNOSTIC RELIABILITY

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

**Objective.** Evaluation of diagnostic reliability of methods intended for benzodiazepines identification, of the acute intoxications by benzodiazepines character and diagnosis in Minsk in 2011.

**Materials and methods.** 1556 patients admitted to the Republican Toxicological Center for Managing Acute Intoxications of Chemical Etiology in Psychic Patients of the City Clinical Hospital for Emergent Medical Assistance with the primary diagnosis of acute intoxication with benzodiazepines in 2011 were examined. The patients aged 18 to 60 years. The patients' urine samples served as the biological material. **Results.** The previous eight years the rate of intoxications with benzodiazepines remains stable — 1.87 to 2.4% of the total intoxications number. It is thanks to those drugs prescription strict registration and sale. In winter women are intoxicated with benzodiazepines most often and in summer — men. Those drugs are prescribed for different psychiatric pathologies the relapses depending on seasons — that is the cause of those variations.

**Conclusion.** The chromatographic techniques for biomaterials analyses for benzodiazepines identification used nowadays in the chemical-and-toxicological service of the Republic of Belarus are sensitive, specific and reliable, however requiring the samples special preparation. The method of the immune ferment assay is considered to be perspective. This technique of identification can provide reduction of time expenditure on the benzodiazepines and other psychoactive substances identification in various samples.

**Key words:** benzodiazepines, acute intoxications, immune ferment assay.

## Адрес для корреспонденции:

Борисевич Светлана Николаевна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-62-79.

В. А. ШОТТ

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО СПОСОБА ФОРМИРОВАНИЯ ГАСТРОЕЮНОАНАСТОМОЗА ПРИ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА ПО БИЛЬРОТ-2

Белорусский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Изучение отдаленных результатов клинического применения нового способа формирования гастроюноанастомоза при резекции желудка по Бильрот-2.

**Материал и методы.** Обследовано 29 пациентов в сроки от 1 до 10 лет после операции: 15 из них провели фиброгастроскопию, рентгеноскопию желудка, внутрижелудочную рН-метрию, у 14 — результаты изучены методом анкетирования. Для оценки использовали модифицированную шкалу Visick с учетом данных экспериментального и клинического применения нового способа операции.

**Результаты.** Отличные и хорошие результаты операции выявлены у 26 (90%) пациентов, удовлетворительные — у 3 (10%). Неудовлетворительных результатов операции не отмечено. Все пациенты вернулись к труду на прежнем месте работы.

**Заключение.** Результаты изучения отдаленных результатов применения нового способа формирования желудочно-тощекишечного соустья при резекции желудка по Бильрот-2 позволяют положительно оценить новый способ операции и рекомендовать его для применения в клинике.

**Ключевые слова:** способ формирования гастроюноанастомоза, резекция желудка, отдаленные результаты.

Резекция желудка по Бильрот-2 в различных модификациях остается распространенным способом хирургического лечения многих заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Эта операция в 5—30% случаев сопровождается постгастрорезекционными нарушениями в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения [1]. В развитии этих расстройств важное значение имеет способ формирования гастроюноанастомоза и вид кишечного шва, которым сформировано соустье [3, 4]. Известные варианты формирования желудочно-тощекишечного соустья не решают проблему [5—8].

Большинство хирургов формируют гастроюноанастомоз двухрядным швом Альберта—Шмидена. При этом наблюдается выраженное воспаление тканей в зоне наложенного шва, что сопровождается его несостоятельностью, увеличением сроков заживления анастомоза и образованием обширного рубца из соединительной ткани по окружности соустья, который препятствует нормальной эвакуации из культи желудка [2, 8]. Некоторые авторы формируют желудочно-тощекишечный анастомоз однорядным прецизионным швом, лигатуры которого не проникают в просвет органов. Другие используют аппараты механического шва, обеспечивающие адекватное сопоставление краев сшиваемых органов при достаточной механической прочности и низкой микробной проницаемости такого шва [9, 10].

В 1996—2006 гг. разработали и апробировали в эксперименте и клинике новый способ формирования гастроюноанастомоза при резекции желудка по Бильрот-2 [11]. При этом вентральную и дорсальную стенки желудочно-тощекишечного соустья формировали линей-

ными степлерами, а углы анастомоза ушивали однорядными П-образными серозно-мышечно-подслизистым швом [12]. По предлагаемому методу прооперировано 50 больных, у них оценены отдаленные результаты в сроки от 1 до 10 лет.

Целью исследования явилось изучение отдаленных результатов клинического применения нового способа формирования гастроюноанастомоза при резекции желудка по Бильрот-2.

### Материал и методы

Исследования проведены у 29 ранее оперированных больных на базе хирургических отделений 9-й городской клинической больницы Минска. Изучали жалобы, проводили объективное исследование, анализировали данные амбулаторных карт. При согласии пациента направляли для обследования в хирургическое отделение, где выполняли фиброгастроскопию, рентгеноскопию желудка и рН-метрию. В ряде случаев обследовали в амбулаторных условиях. На основании анализа полученных данных оценивали способ операции.

При опросе выясняли, появляются ли у пациентов боль и чувство тяжести в эпигастрии после приема пищи, ощущение слабости и головокружения, тошнота и рвота, расстройства стула и потеря массы тела. Обращали внимание на соблюдение больным диеты после выписки из стационара, результаты амбулаторного лечения и обследования (фиброгастроскопия, рентгеноскопия желудка). Учитывали возвращение пациента к труду и сроки временной нетрудоспособности после выписки из стационара. Перечисленные вопросы включали в анкету, которую заполняли при осмотре в случае отказа от стационарного обследования.

Во время фиброгастроскопии учитывали размеры культи желудка, состояние слизистой оболочки, особенно в области желудочно-тощекишечного соустья. Обращали внимание на размеры желудочно-тощекишечного соустья, перистальтику в зоне соустья (смыкание анастомоза), проходимость отводящей и приводящей петель тощей кишки. Учитывали наличие и выраженность воспаления и отека в зоне слизистой оболочки соустья, наличие эрозий и прорезающихся скобок.

При рентгеноскопии желудка изучали размеры культи, рельеф слизистой оболочки культи, функцию желудочно-тощекишечного соустья (смыкание, ригидность, порционная эвакуация), скорость эвакуации контрастной массы из культи желудка, функцию отводящей и приводящей петель тощей кишки.

Во время стационарного обследования проводили желудочную рН-метрию.

Полученные данные заносили в таблицы. Общую оценку разработанного способа операции проводили при помощи модифицированной шкалы Visick. Учитывали данные экспериментального и клинического его применения и результаты статистической обработки с использованием критериев Фишера и Манна—Уитни. Результаты сравнивали с данными литературы и делали вывод о целесообразности клинического применения предложенного способа операции.

### Результаты и обсуждение

Обследовано 29 больных: 15 — в стационаре, 14 человек — по результатам анкетирования. Всем пациен-

там в клинике выполнена фиброгастроскопия, 11 — рентгеноскопия желудка, 9 — желудочная pH-метрия.

Жалобы предъявляли 9 человек: 6 из них отмечали непостоянные боли в эпигастрии, чувство тяжести после еды, отрыжку; 1 — кратковременное ощущение слабости после приема пищи; 1 — боли в эпигастрии и горечь во рту после еды; 1 — боли в эпигастрии и изжогу после еды.

Фиброгастроскопия у 15 пациентов выявила оптимальные размеры культи желудка. Перистальтика в зоне соустья отмечена у 14. У 6 больных изменений со стороны слизистой оболочки желудочно-тощекишечного соустья не обнаружено, у 6 — выявлен поверхностный гастрит культи и анастомозит. У 2 пациентов обнаружен очаговый эрозивный анастомозит, который поддерживался отхождением скобок механического шва, что потребовало их эндоскопического удаления. Следы желчи в культе отмечены у 1 человека, у него также выявлены ригидность желудочно-тощекишечного соустья, поверхностный гастрит, отек и гиперемия слизистой оболочки в зоне анастомоза.

При рентгеноскопии желудка нормальные размеры культи и обычный рельеф складок слизистой оболочки отмечены у всех 11 обследованных пациентов. Эвакуация протекала порционно, у 8 из них с обычной скоростью, у 2 — была ускорена, у 1 — замедлена. По результатам желудочной pH-метрии, у 1 больного выявлена гиперацидность, у 1 — нормацидность, у 1 — гипоацидность и у 6 — анацидное состояние.

Сроки временной нетрудоспособности после выписки из стационара составили от 2 до 12 нед. Все больные после операции вернулись к прежней работе. Одна пациентка госпитализирована в клинику для обследования и эндоскопического удаления скобок механического шва, после консервативного лечения выписана со значительным улучшением.

Результаты обследования пациентов оценивали по модифицированной шкале Visick [13]. Отличные результаты выявлены у 20 больных (1-я группа), они не предъявляли жалоб при контрольном обследовании. Фиброгастроскопию выполнили 9 пациентам, у всех отмечена перистальтика в зоне соустья, у 3 выявлен поверхностный гастрит культи и анастомозит. У 6 больных изменений со стороны слизистой оболочки гастроэюноанастомоза не обнаружено. При контрольном обследовании 11 пациентов жалоб не предъявляли и от дополнительного обследования отказались, результаты операции у них оценены методом анкетирования.

Хорошие результаты отмечены у 6 человек (2-я группа), они предъявляли жалобы на непостоянные боли и чувство тяжести в эпигастрии после еды, отрыжку. Фиброгастроскопию выполнили 4 пациентам: у всех выявлена перистальтика в зоне соустья, у 3 из них обнаружен поверхностный гастрит культи и анастомозит, у 1 — очаговый эрозивный анастомозит вследствие отхождения скобок механического шва (спустя 5 лет после операции), часть скобок при исследовании удалена. У 2 больных результаты оценены методом анкетирования.

Удовлетворительные результаты операции были у 3 больных (3-я группа). Одна пациентка предъявляла жалобы на боли в эпигастрии после еды и изжогу. При фиброгастроскопии выявлен очаговый эрозивный анастомозит, который поддерживался отхождением металлических скобок шва. Металлические скобки при повторных исследованиях были удалены и больная выписана

из клиники с улучшением. У одного пациента при фиброгастроскопии отмечена ригидность анастомоза, поверхностный гастрит, отек и гиперемия слизистой оболочки в зоне анастомоза, а также примесь желчи в содержимом культи. Данные клинические проявления расценены как демпинг-синдром легкой степени. Один больной предъявлял жалобы на боли в эпигастрии, горечь во рту, клинические проявления у него соответствовали рефлюкс-гастриту. От обследования в клинике пациент отказался, методом анкетирования результаты операции оценены как удовлетворительные.

Таким образом, отличные и хорошие результаты отмечены у 90% больных, удовлетворительные — у 10%. Неудовлетворительных результатов операции не отмечено. Все изложенное позволяет положительно оценить предложенный способ формирования желудочно-тощекишечного соустья при резекции желудка по Бильрот-2.

Данные наблюдений свидетельствуют о восстановлении эвакуаторной функции сформированного соустья и сохранении ее в течение ряда лет после вмешательства. Использование предложенной методики операции обеспечило порционную эвакуацию из культи желудка у всех обследованных пациентов и полное восстановление трудоспособности с отсутствием неудовлетворительных результатов операции.

Результаты применения разработанного способа операции сравнили с данными литературы. Так, М. А. Топчиев и соавт. отмечают, что постгастрорезекционные синдромы после резекции желудка развиваются у 15—40% больных [8]. Авторы применили в клинике у 21 пациента способ резекции желудка с созданием клапанного замыкательного аппарата его культи (арефлюксный анастомоз). Отличные и хорошие результаты в отдаленный период наблюдения выявлены у 20 (95,2%) человек, удовлетворительные — у 1. Г. Д. Мыш и В. Г. Мыш отмечают, что частота хороших и удовлетворительных результатов при оценке по шкале Visick составила после резекции желудка 97,2%, после ваготомии — 97,6% [14].

При оценке результатов предложенной операции в отдаленный период обратили внимание на то, что они находятся на уровне лучших [8, 14]. Прежде всего, большое значение имеет выбор рационального способа соединения органов — конец культи желудка в бок тощей кишки. Этим исключается дополнительная травма остающейся части желудка и создаются условия для сохранения ее функции.

Важное значение имеет уменьшение операционной травмы при применении предложенной методики по сравнению с традиционной. Послеоперационная летальность при использовании общеизвестного способа составила в эксперименте 43,8%, в то время как при разработанной методике — 4,2%. В условиях клиники температура тела на 12-е сутки после операции в опытной группе нормализовалась у 45 (91,8%) из 49 обследованных, в то время как в контрольной группе это произошло только у 16 (66,7%) из 24 ( $P < 0,001$ ). Травматичность операции в опытной группе была существенно меньшей.

При применении ручного шва образовывался больших размеров валик из ишемизированных тканей, формирующий позже плотный и объемный рубец, влияющий в конечном счете на функцию анастомоза [4]. Подобного не наблюдалось при применении новой методики.



С учетом перечисленных факторов, влияющих на функциональную полноценность самого соустья, участие его стенок в перистальтике имело место в 51,1%, в то время как при ручном шве это выявлялось только в 9,1% ( $P=0,001$ ). В этом проявляется полноценность формируемого соустья культи желудка с тощей кишкой, его анатомические и функциональные параметры.

### Выводы

1. Резекция желудка по Бильрот-2 с формированием желудочно-тощекишечного соустья разработанным способом обеспечивает отличные и хорошие результаты в отдаленный период наблюдения у 90% пациентов и сохранение трудоспособности у всех оперированных больных, неудовлетворительных результатов не выявлено.

2. Удовлетворительный исход операции отмечен у 10% пациентов.

3. Положительные результаты разработанной операции объясняются применением лучшего анатомического варианта соустья, механического шва и наличием современных линейных степлеров («Johnson & Johnson» и «Autosuture»). Новый способ формирования гастро-еюноанастомоза при резекции желудка по Бильрот-2 можно рекомендовать для широкого клинического применения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Подильчак М. Д. // Хирургия.— 1989.— № 4.— С. 120—122.
2. Червяк П. И. // Клиническая хирургия.— 1986.— № 8.— С. 17—19.
3. Кукош В. И., Кабанов Н. Я. // Вест. хирургии.— 1973.— Т. 110, № 5.— С. 36—40.
4. Ефремов А. В. Клинико-морфофункциональная оценка гастроэнтероанастомозов в зависимости от шовного материала после резекций желудка при язвенной болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Ярославль, 2001.
5. Гервазиев В. Б., Лубянский В. Г., Макаров В. А. // Вест. хирургии.— 1992.— № 2.— С. 221—225.
6. Атясов Н. И., Беляев А. Н., Немечкин Н. В., Пакшин Н. П. // Сб. «Актуальные проблемы хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки».— Саранск, 1988.— С. 61—66.
7. Еляшевич Б. Л. // Вест. хирургии.— 1990.— Т. 145, № 9.— С. 137—139.
8. Топчиев М. А., Астахин А. В., Завьялов Д. Н. // Воен.-мед. журнал.— 2007.— Т. 328, № 10.— С. 54—55.
9. Земляной А. Г., Бугаев А. И., Малкова С. К. // Вест. хирургии.— 1992.— № 9—10.— С. 167—171.
10. Петрович Е. Н. Метаболические основы компенсации при хирургическом лечении осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Минск, 1977.
11. Патент Республики Беларусь № 7742 «Способ формирования соустья культи желудка с тощей кишкой при резекции желудка по Бильрот-2» / Афіцыйны бюлетэнь №1 (48) от 28.02.2006.— С. 42. ГКНТ: Национальный центр интеллектуальной собственности.
12. Шотт В. А. // Здоровье.— 2002.— № 7.— С. 14—17.
13. Forster-Bartbell A. W., Murr M. M., Nitecky S., et al. // Gastroenterology.— 1998.— Vol. 114.— P. AA 1387.
14. Мыш Г. Д., Мыш В. Г. // Клиническая хирургия.— 1985.— № 8.— С. 53—55.

Поступила 02.02.12.

### REMOTE OUTCOMES OF STOMACH RESECTION BY BILROTH-2 WITH GASTRO-JEJUNOANASTOMOSIS FORMED BY NEW TECHNIQUE

V. A. Shott

**Objective.** To study the remote outcomes of in-hospital stomach resections by Bilroth-2 applying a new technique for gastro-jejunoanastomosis formation.

**Materials and methods.** Twenty nine patients were examined in 1 to 10 years after the operations: fifteen of them were performed stomach fibrogastrosopies, roentgenoscopies, were measured intragastric pH, fourteen were just questioned. For evaluating the results obtained the Visick's modified scale was applied considering the experimental and clinical data.

**Results.** Excellent and good results were determined in 26 (90%) patients, satisfactory — in 3 (10%) persons. No unsatisfactory outcome of the operation was registered. Every patient returned to his/her earlier job.

**Conclusion.** The analysis of the remote outcomes of stomach resections by Bilroth-2 applying a new technique for gastro-jejunoanastomosis formation allows qualify the new operation technique as positive and recommend it to be applied in hospital.

**Key words:** technique for gastro-jejunoanastomosis formation, stomach resection, remote outcomes.

### Адрес для корреспонденции:

Шотт Владимир Александрович.

Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл тел. (8-017) 270-76-90.



В. С. УЛАЩИК

## ТИПЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Институт физиологии НАН Беларуси

К вершинам величия ведет трудная дорога.  
*Сенека*

Современный исследователь не может успешно заниматься наукой без знания общеметодологических основ научных исследований, без сознательного использования тех научных методов, подходов и приемов, которые выработала научная мысль. Одним из вопросов, который встает перед каждым начинающим ученым, является вопрос о типе выбираемых научных исследований. Для того чтобы правильно решить его, необходимо четко представлять себе весь спектр существующих типов научных исследований, знать суть и требования к их организации.

### Общие сведения о типах научных исследований

Все научные исследования обычно делят на 2 типа: первичные и вторичные. **Первичное исследование** — получение оригинальных данных в результате выполнения эксперимента, клинического наблюдения или проведения других видов исследований. Во **вторичных** обобщаются данные и делаются выводы на основе первичных исследований.

Первичные исследования можно разделить на следующие категории:

- 1) эксперименты — проведение опытов на животных, культуре тканей или на добровольцах в искусственных или контролируемых исследованиях;
- 2) клинические испытания — исследования, при которых вмешательство, например лекарственная терапия или физиотерапия, проводят на группе пациентов с последующим ее наблюдением;
- 3) исследования — измерение (определение) каких-либо показателей в различных группах испытуемых (наблюдений).

К вторичным научным исследованиям относят:

- 1) обзоры — обобщение результатов исследований; различают несистематические, систематические обзоры и мета-анализ;
- 2) клинические (практические) рекомендации — четко сформулированные выводы и разработанные на основе систематических обзоров документы, касающиеся требований к действию врачей, тактики лечения в определенных клинических ситуациях;
- 3) анализ принятия решений — основан на результатах первичных исследований, позволяет создавать подходы к управлению здравоохранением, медицинской наукой или распределением ресурсов;
- 4) экономический анализ — основанные на результатах первичных исследований выводы о целесообразности финансирования определенных вмешательств (методов, назначений) или их экономической эффективности.

Известны и другие классификации типов исследований в биологии и медицине.

По цели исследования:

- выдвигающие гипотезу — относительно низкая научная ценность научного исследования;
- проверяющие гипотезу — более высокая научная ценность исследования.

По временным параметрам:

- одномоментное (поперечное) — однократное обследование объектов изучения;
- динамическое (продольное) — многократное обследование объектов исследования.

По наличию вмешательств:

- пассивное — наблюдение за естественным течением процесса (заболевания);
- активное — исследование определенного метода воздействия, лечения или профилактики заболевания.

По соотношению сбора данных и формирования выборок:

- проспективные — группы исследования формируют до начала процесса сбора данных;
- ретроспективные — изучаемые группы формируют после сбора данных.

Ниже приведена характеристика различных типов исследования.

### Экспериментальные научные исследования

Среди первичных научных исследований особая роль отведена экспериментальным, которые подразумевают проведение эксперимента, иначе говоря, активного воздействия человека на природу.

**Эксперимент** (*experimentum* — проба, опыт) — это искусственное воспроизведение различных явлений природы с целью познания сущности, объективных закономерностей их возникновения и развития.

В науке эксперимент является одним из основных способов познания и преобразования действительности. От натурального наблюдения он отличается активным воздействием экспериментатора на объект изучения [1]. По этому поводу И. П. Павлов отмечал: «Наблюдение собирает то, что ему предлагает природа, опыт же берет у природы то, что он хочет».

Достоинствами и характерными особенностями эксперимента является то, что он:

- дает возможность сознательно расчленять предмет исследования с целью изучения отдельных его сторон, особенностей и тенденций развития в «чистом» виде;
- не ограничен параметрами времени и пространства (исследователь может повторять эксперимент неограниченное количество раз, переносить его в желаемые пространственные пределы до тех пор, пока не получит необходимый результат);
- позволяет исследователю по его усмотрению в пределах возможного изменять условия существования предмета, усиливая те из них, изучение которых необходимо;
- дает возможность вмешиваться в естественный ход явлений, ускорять их течение и таким образом приближать время наступления определенных процессов;

— создает необходимые условия для проявления активности исследователя [1].

Основу эксперимента составляет научно поставленный опыт с точно учитываемыми и управляемыми условиями. В отличие от простого наблюдения эксперимент всегда подразумевает активное вмешательство, целенаправленное испытание исследуемых объектов. Он является одной из форм практической проверки теоретических предпосылок и гипотез.

Эксперимент в биологии и медицине — это всегда заранее спланированное, сравнительное исследование, посвященное изучению влияния, по крайней мере, одного вмешательства в функции живого организма.

Медико-биологические эксперименты могут быть острыми и хроническими. К **острым** относятся однократные вмешательства экспериментатора в процессы жизнедеятельности биологического объекта с целью выявления закономерностей функционирования тех или иных структур организма. Они подразумевают как изучение отдельных показателей жизнедеятельности (химический или молекулярный состав крови и других жидкостей организма, активность тканевых ферментов, величина давления, скорость кровотока, величина импеданса или мембранного потенциала и т. д.), так и определение морфофункциональных параметров при однократном воздействии экзогенных (химические, фармакологические или физические) факторов.

К **хроническим биомедицинским экспериментам** относят те исследования, в ходе которых проводится длительное (динамическое) наблюдение за морфофункциональными параметрами живого организма как в норме (в активном состоянии), так и при одно- или многократном воздействии тех или иных экзогенных факторов. Особой формой хронических экспериментов считаются проспективные исследования. При проведении хронических экспериментов особое внимание исследователей должно быть уделено вопросам стандартизации методов исследования.

В связи с тем что проведение экспериментов, прежде всего острых, может приводить к гибели живого объекта, в экспериментальных исследованиях необходимо строго придерживаться этических норм. Этические принципы при проведении биомедицинских исследований в силу их важности будут рассмотрены в отдельном сообщении.

Обычный или классический эксперимент включает: экспериментатора как познающего субъекта; объект или предмет экспериментального исследования; средства (инструменты, приборы, экспериментальные установки, факторы воздействия и др.), при помощи которых осуществляется исследование.

Организация и проведение эксперимента определяются его целью и назначением, а также отраслью науки (биологические, медицинские, психологические, химические и т. д.). Поэтому классификация экспериментов весьма сложна и зависит от многих различных признаков.

**По способу формирования условий проведения** эксперименты делятся на естественные и искусственные. Естественный эксперимент — проведение исследований в естественных условиях существования объекта эксперимента. Он чаще всего используется в биологических, медицинских, психологических и социальных науках.

**По целям исследования** выделяют 5 видов экспериментов [2].

**Преобразующий (созидательный) эксперимент** предполагает активное изменение структуры и функций объекта исследования в соответствии с выдвинутой гипотезой, формирование новых связей и отношений между компонентами объекта или между исследуемыми объектами и другими объектами. Исследователь в соответствии с тенденциями развития объекта изучения преднамеренно создает условия или применяет воздействия, которые должны способствовать формированию новых свойств и качеств объекта.

**Констатирующий эксперимент** используется для проверки определенных гипотез или предположений. В процессе этого эксперимента констатируется наличие определенной связи между воздействием на объект исследования и результатом, выявляется наличие определенных факторов и качеств.

**Контролирующий эксперимент** сводится к контролю за результатами внешних воздействий на объект исследования с учетом его состояния, характера воздействия и ожидаемого эффекта.

**Поисковый эксперимент** проводится в том случае, если затруднена классификация факторов, влияющих на изучаемое явление вследствие отсутствия достаточных предварительных данных. В результате устанавливается значимость факторов и осуществляется отсеивание незначимых.

**Решающий эксперимент** ставится для проверки справедливости основных положений фундаментальных теорий в том случае, когда две или более гипотез одинаково согласуются со множеством явлений. Это затрудняет определение, какая из гипотез является правильной. Решающий эксперимент должен дать такие факты, которые согласуются только с одной из гипотез и противоречат другим.

**По организации проведения** различают лабораторный и натурный эксперимент.

**Лабораторный эксперимент** проводится в лабораторных условиях с применением типовых приборов, специальных моделирующих установок, стенов, оборудования и т. д. Обычно в лабораторном эксперименте изучается не сам объект, а его образец. В медико-биологических исследованиях это чаще всего изучение самых различных вопросов на экспериментальных животных с моделируемой патологией. Лабораторный эксперимент позволяет качественно, с требуемой повторяемостью изучить влияние одних характеристик при варьировании других, получить хорошую научную информацию с минимальными затратами времени и ресурсов. Однако следует помнить, что он не всегда полностью моделирует реальное течение изучаемого процесса, поэтому нередко возникает потребность в проведении натурального эксперимента.

**Натурный эксперимент** проводится в естественных условиях и на реальных объектах. Он требует тщательного продумывания и планирования, рационального подбора методов исследования. Практически во всех случаях основная научная проблема натурального эксперимента — обеспечить достаточное соответствие (адекватность) условий эксперимента реальной ситуации, в которой будет находиться объект исследования. Поэтому его основными задачами являются: изучение характеристики воздействия среды на испытуемый объект;

идентификация статических и динамических параметров объекта; оценка эффективности функционирования объекта и проверка его соответствия заданным требованиям.

**По структуре изучения объектов и явлений** эксперименты делят на простые и сложные. *Простой* используется для изучения объектов, не имеющих разветвлений (сложной структуры), с небольшим количеством взаимосвязанных элементов, выполняющих простейшие функции. *Сложный эксперимент* предусматривает изучение явлений или объектов со сложной структурой и большим количеством взаимосвязанных и взаимодействующих элементов, выполняющих сложные функции. Следует сразу подчеркнуть, что медико-биологические исследования относятся к сложным экспериментам, поэтому их проведение требует особой тщательности, а интерпретация результатов является сложной задачей, для решения которой необходимы высокая компетентность и большие знания.

Особо следует упомянуть об открытых и закрытых экспериментах, наиболее широко распространенных в психологии. В *открытом эксперименте* его задачи открыто объясняются испытуемым, а в *закрытом* с целью получения более объективных данных эти задачи скрываются от испытуемых. При этом исходят из того, что любая форма открытого эксперимента влияет на субъективную сторону поведения испытуемых и его проведение целесообразно только тогда, когда имеется возможность и достаточная уверенность в том, что удастся вызвать живое участие и субъективную поддержку в намечаемой работе у испытуемых. Закрытый же эксперимент тщательно маскируют, испытуемый ни о чем не догадывается и работа протекает внешне в естественных условиях.

Правильно организуемое и проводимое исследование должно включать следующие этапы.

1. Выдвижение рабочей гипотезы. Постановка цели и задач эксперимента, включая построение плана исследований, а также их методологическую обоснованность.
2. Разработка необходимой учетной документации (протокол опыта, дневник исследования и т. п.).
3. Собственно проведение эксперимента, то есть накопление фактов (ресурсы, данные) с коррекцией методологии в случае необходимости.
4. Анализ результатов и синтез на их основе новых представлений и дополнений к теории, а также создание новых гипотез и планирование экспериментов для их подтверждения.
5. Практическая проверка результатов экспериментального исследования.

Перед каждым экспериментом составляется его дизайн (план проведения), который включает следующее: цель и задачи; выбор варьирующих факторов; обоснование объема эксперимента, числа опытов; порядок реализации опытов, определение последовательности изменения варьируемых факторов; выбор шага изменения факторов, задание интервала между будущими экспериментальными точками; обоснование средств измерений; описание проведения экспериментов; обоснование способов обработки и анализа результатов эксперимента.

К сказанному о дизайне исследования необходимо добавить несколько слов о варьируемых факторах. *Варьируемые факторы* — основные или второстепенные

характеристики, влияющие на исследуемый процесс. Для их выявления необходимо проанализировать теоретическую схему исследуемого процесса. На основе этого анализа все факторы классифицируются и из них составляется убывающий по важности для планируемого эксперимента ряд. Правильный выбор основных и второстепенных факторов играет важную роль в эффективности опыта, поскольку он фактически сводится к нахождению зависимостей между этими факторами.

Изучение биологических процессов и закономерностей преимущественно проводится, как уже отмечалось, на экспериментальных биологических моделях — на животных или на их органах (тканях, клетках). Особенно часто к ним прибегают при изучении действия новых биологически активных соединений (лекарства и их прообразы) или воздействий (радиация, стресс, лечебные физические факторы и т. д.). Исследования на организменном, органном, тканевом и других уровнях возможно проводить *in vivo*, то есть подвергая организм животных каким-либо воздействиям (введение лекарств, физическая нагрузка, применение физического фактора), изучать происходящие при этом изменения в тех или иных системах. Исследования *in vitro* можно проводить начиная только с органного уровня, то есть когда органы, ткани, клетки выделены из организма, существуют (функционируют) вне его и подвергаются запланированным экспериментальным воздействиям. Именно эксперименты *in vitro* позволяют моделировать различные неизученные процессы или воздействия, которые невозможно по этическим соображениям или по соображениям безопасности проводить на живом организме.

В связи с интенсивным развитием компьютерной техники внимание исследователей привлекает метод компьютерного моделирования биологических процессов. Такой подход в отдельных случаях позволяет существенно сокращать материальные и временные затраты при поиске новых лекарственных средств и биологически активных соединений, для изучения процессов формирования рефлекторных зон ЦНС, а также при прогнозировании отдельных последствий воздействия различных факторов на живые объекты.

При всех видах экспериментов на животных правильный выбор объекта исследований играет очень важную, нередко решающую роль. Прежде всего нужно, чтобы избранная модель (вид подопытного животного) в наибольшей мере отвечала задачам предпринимаемого исследования, поскольку реактивность разных видов экспериментальных животных на те или иные внешние раздражители или воздействия инфекционных объектов различна. Поэтому если задача исследования состоит в том, чтобы воссоздать модель того или иного патологического процесса, встречающегося у человека, подбор подопытных животных должен быть исключительно строгим. Достоверные результаты изучения некоторых патологических состояний могут быть получены только при постановке экспериментов на животных определенного вида, поскольку данные, полученные при экспериментах на животных другого вида, будут настолько не соответствовать картине аналогичного патологического процесса у человека, что теряют всякую научную ценность. В экспериментальной практике в настоящее время все шире используются линейные или инбредные животные, обладающие рядом преимуществ по сравнению с нелинейными, главным из которых является

генетическая однородность, гарантировано обеспечивающая воспроизводимость результатов экспериментов, что заметно повышает эффективность и надежность биологических исследований [4, 5]. Поэтому сегодня биологи активно занимаются изучением различных видов животных, выведением новых пород, в том числе и генетически измененных, поиском и созданием экспериментальных животных, как наиболее соответствующих организму человека, так и подходящих для определенных исследований.

Научно обоснованный подход требуется при выборе клеточных и субклеточных модельных систем, где генетическая однородность (моноклональность) объекта может иметь решающую роль в получении истинного результата эксперимента. При экспериментальных исследованиях с патогенными штаммами микроорганизмов следует обращать особое внимание не только на безопасность проведения данного эксперимента, но и на отдаленные его результаты, в том числе и экологические.

Ввиду важности выбора адекватных животных-моделей в медико-биологических исследованиях этой теме будет посвящено в дальнейшем несколько публикаций. Ищущим свой путь в науке можно также посоветовать познакомиться с состоянием данной проблемы по книгам «Основы биомоделирования» и «Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях» [4, 6].

Проведению экспериментальных исследований на животных предшествует так называемый **исходный период** постановки модельного эксперимента. Он включает:

- 1) подбор животных, соответствующих условиям и целям опыта;
- 2) карантин (наблюдение и выбраковка больных животных);
- 3) определение исходных (фоновых) величин изучаемых показателей;
- 4) рандомизация (распределение животных по группам);
- 5) статистическая проверка отсутствия межгрупповых различий.

**Подбор животных.** В соответствии с целями и задачами экспериментального исследования, опираясь на знания генетики, иммунологии, морфологии, физиологии и биохимии животных, выбирают вид и линию (порода) экспериментальных животных. При этом всегда необходимо помнить, что эти животные являются модельными и должны отвечать ряду требований:

- функции живой модели должны соответствовать функциям оригинала (чаще человека);
- организм-модель должен быть проще организован и лучше изучен, чем оригинал;
- модель должна обладать ярко выраженным сочетанием свойств, изучение которых на оригинале затруднительно;
- модельные животные, отбираемые в эксперимент, должны быть генетически однородными, одного возраста, пола (предпочтительно самцы) и веса [2].

**Карантин.** Полученные исследователем животные (лучше из питомника) должны проходить курс адаптации к условиям вивария и карантин для выявления возможно больных особей. Больные особи, а также особи, резко отличающиеся по своему поведению, выбраковы-

ваются. Это необходимо для получения истинных результатов эксперимента, потому что в эксперименте потеря (гибель) животных связана с действием изучаемого фактора, а если гибель происходит по иной причине, то интерпретация результатов будет искажена. Поэтому, планируя эксперимент, исследователь обычно увеличивает исходное количество животных. При этом пользуются коэффициентом разумности ( $R$ ), равным 1,43, то есть число животных, которых взяли в эксперимент, увеличивают в 1,43 раза, что приблизительно соответствует 30% отсеву. Некоторые исследователи предпочитают использовать для этих целей коэффициент Мэрфи ( $M$ ), который равен квадрату коэффициента разумности ( $M=R^2$ ).

В исходный период выбраковываются также животные, у которых изучаемые показатели резко отличаются от показателей большинства, для чего используются статистические методы.

**Рандомизация.** Опытные группы животных не должны отличаться от контрольных групп по основным изучаемым параметрам. Обычно рандомизация проводится с использованием метода случайных чисел (подобно тому, как формируются случайные выборки). Затем с помощью статистических методов (чаще всего  $U$ -критерий Манна—Уитни) оценивается отсутствие или наличие межгрупповых различий по изучаемым параметрам. В случае обнаружения значимых различий начинают перемещать животных из одной группы в другую, добиваясь баланса (отсутствие достоверных различий средних значений выбранных показателей) между группами. Следует отметить, что контрольные группы животных должны содержаться в идентичных условиях с опытными животными, включая имитацию экспериментальных воздействий (наркоз, обезболивание, ложная операция, введение плацебо, воздействие на выключенном аппарате, обездвижение и т. д.). Разумным является формирование нескольких контрольных групп для уменьшения вероятности ложных результатов при нескольких видах воздействия.

При проведении экспериментальных биомедицинских исследований не меньшее значение имеет организация рабочего места исследователя. Вне зависимости от направления и методов исследования рабочее пространство должно быть строго индивидуализированным, обеспеченным средствами индивидуальной биологической защиты (гигиена), средствами связи и средствами хранения информации. В зависимости от вида эксперимента и от применяемых методов исследования выделяют рабочие места (или рабочее время) в специализированных лабораторных помещениях (химических, микробиологических, радиологических, вирусологических и т. п.), в операционных, вивариях с соблюдением санитарных норм и правил техники безопасности, разработанных и утвержденных для вышеназванных специализированных помещений. Для каждого из применяемых методов должно быть организовано рабочее пространство, а персонал — обучен не только работе по определенной методике, но и правилам техники безопасности, мероприятиям по оказанию первой медицинской помощи, а также этике проведения медико-биологического эксперимента. Правильность организации рабочего места зависит от правильности планирования этапов проведения исследования, учета всех необходимых материальных ресурсов и средств, а также возможных источников ошибок и предполагаемых вариантов конечных результатов.

**Концепция «трех R».** В соответствии с Международными рекомендациями, этическим кодексом ВОЗ и отечественными правилами по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, лаборатории и исследователи, проводящие экспериментальные работы, как уже неоднократно отмечалось, обязаны соблюдать ряд условий этического порядка как по содержанию животных, так и по сущности проведения эксперимента, требующие определенных экономических затрат и нравственных усилий. Не детализируя эти вопросы, поскольку они будут предметом отдельных сообщений, отметим лишь хорошо понятные основные требования: ласковое, бережное отношение к живым объектам исследования и недопущение причинения им боли, недопустимость экспериментального воздействия (особенно острого) в присутствии других особей, безболезненность эвтаназии и др.

В 1959 г. У. Рассел и Р. Берч предложили концепцию «трех R» («The three Rs»), которой следует придерживаться при проведении экспериментов на животных [цит. по 2]. Она включает три составляющие.

1. *Replacement* — замена. Суть этой составляющей заключается в том, что, когда возможно, надо заменять животных другими моделями и приемами, например, культурами клеток или тканей; вместо млекопитающих использовать животных с менее развитой нервной системой, а вместо живых животных — изолированные органы, то есть использовать альтернативные модели.

Вполне достоверные результаты получены при использовании клеточных культур (методы *in vitro*) с целью определения общей токсичности химических соединений для человека и животных, оценки нефротоксичности, гепатотоксичности, иммунотоксичности, канцерогенности, раздражающего действия и др.

2. *Reduction* — уменьшение. Если характер исследований не позволяет избежать использования в болезненных экспериментах животных, заменить их другими моделями, то необходимо попытаться построить эксперимент так, чтобы использовать минимальное количество животных. Достигнуть этого можно путем правильного планирования эксперимента и, что крайне важно, за счет применения статистических методов не только при обработке полученных данных, но и при планировании исследований.

3. *Refinement* — повышение качества. Животное будет страдать меньше, если в процессе эксперимента будет применяться высококачественная хирургическая техника, а операции будут выполняться квалифицированными специалистами с использованием полноцен-

ной анестезии, эффективной анальгезии и обеспечении должного ухода за животными в пред- и послеоперационный период. Важно учитывать, что даже простые инъекции могут быть источником страданий животного, если их выполняют не профессионально.

Применение правила «трех R» актуально и в настоящее время, хотя вопрос об использовании в исследованиях альтернативных моделей сейчас стоит гораздо острее, чем 50 лет назад, когда эта концепция была предложена.

Учитывая большое влияние, оказываемое видом и состоянием животных на результаты проводимых на них экспериментов, в научных публикациях, основанных на результатах исследований на животных, о последних необходимо сообщать следующие сведения: а) источник приобретения (название питомника, фирмы, лаборатории или института, откуда получено животное); б) вид, порода или линия животного; в) возраст (масса) и пол животного; г) условия содержания (обычные условия, в барьерной системе, температура и влажность помещения, тип клеток и количество животных в клетке, освещенность и др.); д) характер кормления (состав корма, стерилизация корма, его количество, периодичность кормления, водообеспечение и др.).

Вне сомнения, изложенная тема далеко не исчерпана. В последующих статьях будет продолжен разговор как о первичных, так и вторичных исследованиях. Кроме того, ряд важных для молодых ученых методологических вопросов, лишь обозначенных в публикациях по данной тематике, более подробно будут освещены позднее в материалах рубрики «Школа молодого ученого».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиевский А. С. *Методология и методика научно-исследовательской работы в медицине*.— М., 1981.
2. Грачев С. В., Городнова Е. А., Олферьев А. М. *Научные исследования в биомедицине*.— М., 2005.
3. Даренская Н. Г., Ушаков И. Б., Иванов И. В. и др. *От эксперимента на животных — к человеку: поиски и решения*.— Воронеж, 2010.
4. Каркищенко Н. Н. *Основы биомоделирования*.— М., 2004.
5. Каркищенко Н. Н. *Альтернативы биомедицины: в 2-х т.*— М., 2007.
6. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / Под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева*.— М., 2010.

Поступила 01.03.12.

### Адрес для корреспонденции:

Улащик Владимир Сергеевич.  
Институт физиологии НАН Беларуси.  
220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; сп. тел. (8-017) 284-24-61.



Д. Е. ДАНИЛОВ, И. А. КАРПОВ

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

Белорусский государственный медицинский университет

*Рассматривается актуальность проблемы хронического вирусного гепатита В. Приводятся критерии назначения этиотропной терапии, а также дозировки и схемы использования лекарственных препаратов при данной патологии. Отдельное внимание уделено вакцинации и группам риска на наличие инфицирования вирусным гепатитом В.*

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит В, этиотропная терапия, схемы лечения, группы риска.

В настоящее время среди многих врачей, как правило амбулаторного звена, бытует мнение, что проблема хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) не является актуальной, особенно на фоне другой патологии, которая обеспечивает наибольший вклад в показатели летальности или инвалидизации. Так ли это?

Вирусный гепатит В (ВГВ) достаточно распространен во всем мире. По приблизительным подсчетам в настоящее время вирусом инфицировано более 2 млрд человек, из них около 360 млн — больные хронической формой инфекции. Они подвержены риску возникновения серьезного заболевания или летального исхода в результате развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (ежегодно умирают от 500 до 700 тыс. человек).

Действительно, в отличие от острого гепатита В, который может приводить к летальному исходу в случае фульминантного течения (в 0,1—0,6% случаев летальность достигает 70%), ХВГВ не представляет сиюминутной опасности для жизни человека: у одних проявляется лишь персистенцией HBsAg, у других приводит к инвалидизации спустя продолжительное время. Однако не многие пациенты знают о своем заболевании, на фоне которого медленно и неуклонно прогрессирует фиброз в ткани печени, в конечном итоге приводящий к циррозу или ГЦК. По данным ВОЗ, имеется четкая прямая корреляция между уровнем инфицированности ВГВ населения определенного региона и частотой встречаемости ГЦК. В ходе ряда исследований доказано, что злоупотребление алкоголем на фоне инфицированности парентеральными вирусными гепатитами ведет к более быстрому прогрессированию процесса до развития цирроза печени.

Не совсем правильно ставить вопрос, кого лечить среди пациентов с ХВГВ. Так как все пациенты с ХВГВ являются потенциальными кандидатами на противовирусную терапию, намного актуальнее вопрос, когда лечить? В процессе принятия решения о проведении противовирусной терапии или дальнейшего наблюдения опорными точками служат уровень вирусной нагрузки ВГВ, биохимическая активность процесса, морфологические данные (выраженность фиброза и воспалительные изменения в гепатоцитах).

Последние практические рекомендации Европейской ассоциации изучения печени (EASL) и Американской ассоциации изучения заболеваний печени (AASLD) сходны, существуют лишь небольшие различия в подходах к назначению этиотропной терапии в зависимости от базовой вирусной нагрузки, а также необходимости проведения пункционной биопсии печени таким пациентам (таблица).

Существуют два основных направления в лечении ХВГВ:

— применение препаратов интерферона- $\alpha$  (ИНФ- $\alpha$ ), обладающих иммуномодулирующей и противовирусной активностью: стандартный (ИНФ- $\alpha$ 2); пегилированный (ПегИНФ- $\alpha$ 2a и ПегИНФ- $\alpha$ 2b).

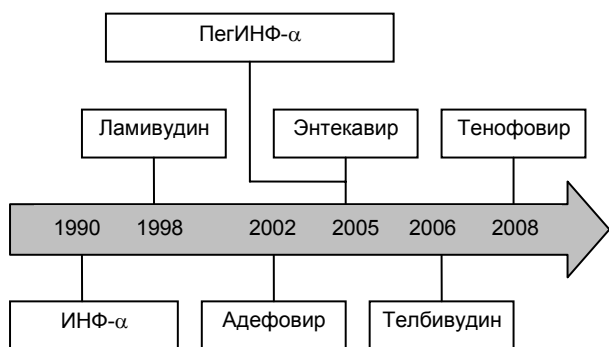
— назначение нуклеозидных/нуклеотидных аналогов (НА) — препаратов с противовирусным действием: L-нуклеозидов (ламивудин, телбивудин, некоторые зарубежные авторы рассматривают возможность применения эмтрицибина); деоксигуанозинового аналога (энтекавир); ациклических нуклеозидных фосфонатов (адефовир, тенофовир) (рисунок).

Вопрос выбора стартовой терапии остается достаточно дискуссионным, тем не менее многие авторы сходятся во мнении, что в качестве первичных препаратов можно рассматривать ПегИНФ- $\alpha$ , энтекавир и тенофовир. Ламивудин в настоящее время не является оптимальным вариантом в связи с быстрым развитием резистентности вируса к данному препарату. Эффективность телбивудина выше по сравнению с ламивудином, резистентность развивается медленнее (результаты исследования GLOBE), в некоторых случаях может быть оправдано его назначение в качестве стартовой терапии (при декомпенсированном циррозе в исходе ХВГВ или в случаях затянувшейся реконвалесценции при остром гепатите В).

Многочисленные исследования посвящены оценке эффективности терапии ПегИНФ- $\alpha$  в зависимости от генотипа ВГВ. Показано, что пациенты с ХВГВ с генотипом А или В лучше отвечают на ПегИНФ- $\alpha$  по сравнению с таковыми с генотипом С или D, особенно больные с изна-

### Рекомендации по назначению этиотропной терапии пациентам с ХВГВ

Заболевание	Наличие HBeAg		Отсутствие HBeAg	
	ДНК ВГВ, МЕ/мл	АЛТ	ДНК ВГВ, МЕ/мл	АЛТ
ХВГВ	>2000	Выше нормального значения	>2000	Выше нормального значения
Цирроз в исходе ХВГВ	Положительный результат (независимо от вирусной нагрузки)	Без специфики АЛТ	Положительный результат (независимо от вирусной нагрузки)	Без специфики АЛТ



Эволюция противовирусных препаратов при ХВГВ

чально повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ). Так, при генотипе А вероятность вирусологического ответа по клиренсу ДНК ВГВ составляет около 60%, при генотипе В — 42%, при генотипах С и D — 32% и 28% соответственно. Такая же закономерность отмечается и в отношении клиренса HBeAg. Так, у пациентов с генотипом А возможно исчезновение HBeAg в 47% случаев, при генотипе В — в 44%, при генотипах С и D — в 28% и 25% соответственно. Однако нельзя абсолютизировать подобные данные, полностью отрицая использование ПегИФН- $\alpha$  у пациентов с «не А» генотипом, поскольку результаты некоторых исследований свидетельствуют об эффективности ПегИФН- $\alpha$ 2а, сходной с общей популяцией, у пациентов даже с генотипом D.

В то же время невысокая эффективность стандартного ИФН- $\alpha$  по сравнению с ПегИФН- $\alpha$ , несмотря на применение высоких доз (низкая частота клиренса/сероконверсии HBeAg, клиренса ДНК ВГВ), неудобство в применении (необходимость частых подкожных инъекций препарата), фармакоэкономический критерий позволяет рекомендовать для лечения ХВГВ в дальнейшем только ПегИФН- $\alpha$ .

Наличие ХВГВ в качестве показания к назначению препарата есть и у ПегИФН- $\alpha$ 2а («Пегасис»), и у ПегИФН- $\alpha$ 2b («ПегИнtron»), однако больше клинических данных накоплено у ПегИФН- $\alpha$ 2а. Кроме того, в настоящее время проходят многочисленные многоцентровые исследования ПегИФН- $\alpha$ 2а при лечении различных групп пациентов с ХВГВ с целью создания не только доказательной базы, но и повышения эффективности интерферонотерапии.

#### Критерии назначения этиотропной терапии отдельным группам пациентов с ХВГВ в зависимости от вирусной нагрузки, выраженности цитолитического синдрома и наличия HBeAg

**Пациенты с HBeAg-положительным ХВГВ.** При АЛТ, превышающей нормальное значение, и/или умеренной/выраженной морфологической активности при биопсии и ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл должна быть назначена терапия. Можно использовать любой из следующих противовирусных препаратов: ПегИФН, ламивудин, адефовир, энтекавир, тенофовир, телбивудин, однако предпочтение нужно отдавать ПегИФН, тенофовиру или энтекавиру. При компенсированном поражении печени для достижения возможной спонтанной HBeAg сероконверсии лечение может быть отложено на 3—

6 мес, у пациентов с иктеричностью и подъемом АЛТ терапию следует начинать немедленно.

**При нормальной АЛТ** этиотропную терапию не инициируют. Проводят биопсию печени, особенно пациентам в возрасте старше 40 лет. При умеренной или выраженной морфологической активности или достоверном фиброзе при биопсии печени назначают лечение.

**Пациенты с HBeAg-отрицательным ХВГВ** (содержание ДНК ВГВ в сыворотке крови более 2000 МЕ/мл и уровень АЛТ выше нормы) рассматриваются как потенциальные кандидаты на этиотропную терапию.

Лечение начинают при умеренной или выраженной морфологической активности или значимом фиброзе при биопсии печени (исследование проводят для HBeAg-отрицательных пациентов с более низкой вирусной нагрузкой и уровнях АЛТ на границе нормы или минимально ее повышении). Рекомендованы к применению ПегИФН, ламивудин, адефовир, энтекавир, тенофовир, телбивудин, однако более предпочтительны ПегИФН, тенофовир или энтекавир с учетом потенциальной длительности необходимой этиотропной терапии.

**Пациенты, которые не ответили на предыдущую интерферонотерапию (стандартными или пегилированными)** могут быть повторно взяты на лечение НА, если выполняются критерии их назначения.

**Пациенты, не достигшие первичного ответа,** при уровне ДНК ВГВ в сыворотке крови менее 2 log после как минимум 6-месячного курса терапии НА, должны быть либо исключены из группы альтернативного лечения, либо получить дополнительное.

**Пациентам, у которых произошла активация инфекции во время терапии НА,** необходима коррекция проводимого лечения с учетом совместимости препаратов. Следует возобновить лечение в случае длительной неэффективности и предыдущей терапии. По возможности пациентам, которые получали более одного НА, необходимо провести тестирование на резистентность.

Можно не назначать повторную терапию пациентам без декомпенсации, у которых нет четких критериев для лечения ХВГВ. Если в результате наблюдения появляются признаки обострения, требуется повторная инициация терапии.

**Пациенты с компенсированным циррозом в исходе ВГВ.** Предпочтительно применение НА из-за риска печеночной декомпенсации, связанной с ИФН. Учитывая необходимость длительной терапии, рекомендованы тенофовир или энтекавир.

**Пациенты с декомпенсированным циррозом в исходе ВГВ.** Лечение должно быть начато немедленно. В качестве препаратов используют НА, способные обеспечить быструю вирусную супрессию с низким риском развития лекарственной резистентности. В качестве стартовой терапии применяют ламивудин или телбивудин в комбинации с адефовиrom или тенофовиrom. Возможна монотерапия энтекавиrom или тенофовиrom, однако пока недостаточно документированных клинических исследований их безопасности и эффективности у таких пациентов. Лечение следует проводить в тесной координации со специалистами РНПЦ трансплантации органов и тканей. ПегИФН не назначают пациентам с декомпенсированным циррозом.

**Носители HBsAg (нормальные уровни АЛТ, отсутствие репликации вируса, фиброза и морфологичес-**



*кой активности*). Нет необходимости назначать противовирусное лечение. Пациенты должны находиться на диспансерном учете под постоянным наблюдением.

**Коррекция проводимой этиотропной терапии в случае развития резистентности к применяемому лекарственному средству**

**Ламивудин (или телбивудин)-резистентный ВГВ.**

Если используется адефовир, то лечение ламивудином (или телбивудином) следует продолжать неопределенно долго с целью уменьшения риска обострения на протяжении периода транзиции и развития последующей резистентности к адефовиру.

Если применяется тенофовир, то продолжение приема ламивудина (или телбивудина) рекомендуется для минимизации риска развития последующей антивирусной резистентности.

Если используется энтекавир, то ламивудин (или телбивудин) следует отменить, поскольку при продолжении приема препаратов наличие мутаций резистентности увеличивает риск устойчивости к энтекавиру. Энтекавир не является оптимальной терапией в данном случае.

**Адефовир-резистентный ВГВ.** У пациентов без предшествующего назначения других НА могут быть добавлены ламивудин, телбивудин или энтекавир. В качестве альтернативы можно отменить адефовир и перейти на комбинацию тенофовира с ламивудином или эмтрицитабином.

При предшествующей ламивудин-резистентности и в случае, когда терапия ламивудином была прервана и продолжена адефовиром, лечение адефовиром должно быть остановлено. Назначают комбинацию тенофовира с ламивудином, эмтрицитабином или энтекавиrom, но продолжительность ответа на такую терапию пока остается неизвестной.

**Энтекавир-резистентный ВГВ.** Используется адефовир или тенофовир, которые в исследованиях *in vitro* показали свою эффективность, правда, клинических наблюдений пока недостаточно.

### Дозировка применяемых лекарственных средств

**ПегИНФ** назначается в виде подкожных инъекций. Рекомендованная доза ПегИНФ- $\alpha$ 2а — 180 мкг в неделю, ПегИНФ- $\alpha$ 2b — 1,0—1,5 мкг/кг массы тела в неделю.

ПегИНФ- $\alpha$  используют в качестве монотерапии. Убедительных доказательств преимущества комбинации с рибавирином или ламивудином не получено.

Рекомендуемая доза *ламивудина* у взрослых с нормальной функцией почек и без коинфекции с ВИЧ — 100 мг перорально ежедневно. В корректировке дозировки нуждаются пациенты с предполагаемой гломерулярной фильтрацией менее 50 мл/мин. Ламивудин у ВИЧ-инфицированных рекомендуется назначать по 150 мг дважды в сутки, причем использовать только в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

У взрослых с нормальной функцией почек рекомендуется следующая дозировка препаратов: перорально *адефовир* — 10 мг/сут; *энтекавир* — 0,5 мг/сут (без предшествующего лечения ламивудином) и 1 мг/сут (при невосприимчивости/резистентности к ламивудину); *телбивудин* — 600 мг/сут; *тенофовир* — 300 мг/сут. В корректировке дозы нуждаются пациенты с предполагаемой гломерулярной фильтрацией менее 50 мл/мин.

### Длительность терапии различными группами препаратов

Рекомендованная продолжительность лечения ПегИНФ составляет 48 нед.

Длительность использования НА:

— лечение пациентов с HBeAg-положительным ХВГВ должно продолжаться до тех пор, пока не будет достигнута HBeAg сероконверсия и в сыворотке не будут определяться ДНК ВГВ; завершить терапию можно не ранее чем через 6 мес продолжающегося лечения после появления anti-HBe (для выявления возможного рецидива за такими пациентами необходимо установить пристальное наблюдение);

— при HBeAg-отрицательном ХВГВ лечение продолжают до тех пор, пока не будет достигнут клиренс HBsAg;

— больные с компенсированным циррозом должны получать длительное лечение, однако его можно прекратить при подтверждении HBeAg сероконверсии у HBeAg-положительных пациентов (завершают 6-месячным курсом консолидирующей терапии после сероконверсии) и у HBeAg-отрицательных — при подтвержденном клиренсе HBsAg (пристальное наблюдение за такими пациентами позволит выявить возможный рецидив или обострение вирусного гепатита);

— при декомпенсированном циррозе и рецидиве ВГВ после трансплантации печени рекомендована пожизненная терапия.

В Беларуси ведется большая работа, направленная на снижение количества больных ВГВ. Так, с 1996 г. проводится выборочная иммунизация по эпидемиологическим показаниям, с 2000 г. вакцинация против ВГВ включена в Национальный календарь профилактических прививок (в соответствии с рекомендациями ВОЗ новорожденных вакцинируют в первые 24 ч). Иммунизация населения позволила более чем в 10 раз снизить заболеваемость. Вместе с тем необходимо стремиться привить максимальное количество населения старшего возраста, особенно из групп риска, вести грамотную разъяснительную работу среди населения о пользе вакцинации.

С целью предотвращения осложнений, связанных с прогрессированием ХВГВ, требуется усилить работу по выявлению инфицирования ВГВ на раннем этапе, а также своевременному назначению этиотропной терапии.

В группы риска входят:

— люди, рожденные в регионах с высокой и средней эндемичностью по ВГВ (преобладание HBsAg более 2%), и их дети, не привитые при рождении;

— инъекционные наркомпотребители;

— гомосексуалисты;

— люди, нуждающиеся в иммуносупрессивной терапии, включая химиотерапию, иммуносупрессию, обусловленную органной трансплантацией, и иммуносупрессию для лечения ревматологических или гастроэнтерологических заболеваний;

— пациенты, имеющие повышенный уровень АЛТ/АСТ неутонченной этиологии;

— доноры крови, плазмы, органов, тканей или спермы;

— пациенты на гемодиализе;

— все беременные женщины;

— новорожденные у HBsAg-позитивных матерей;

— пациенты с оперативными вмешательствами в анамнезе;

— больные гемофилией при длительном использовании заместительной терапии.

Таким образом, вопросы этиотропной терапии ХВГВ остаются не до конца выясненными, до настоящего времени нет однозначного мнения по поводу выбора стартового препарата. Учитывая, что адефовир и энтекавир не зарегистрированы на белорусском фармацевтическом рынке, в качестве стартовой терапии пациентов, которые никогда ранее не получали лечение по поводу ВГВ, можно рассматривать ПегИНФ, тенофовир (зарегистрирован для лечения ВИЧ-инфекции, для ХВГВ находится в процессе регистрации) и, возможно, телбивудин.

В настоящее время в Республике Беларусь сложилась ситуация, когда ряд пациентов уже имеют в анамнезе курс этиотропной терапии ламивудином. В таком случае назначение телбивудина имеет смысл, только если длительность предыдущего лечения не превысила 24 нед (непрерывный переход с ламивудина на телбивудин). В противном случае, велика вероятность развития перекрестной резистентности, терапия не принесет ожидаемого результата. В таких случаях предпочтительно назначение тенофовира в качестве второго компонента терапии (лечение ламивудином продолжают).

Впрочем, всегда существует возможность провести 48-недельный курс ПегИНФ- $\alpha$ , поскольку это единственная схема терапии, которая имеет четко ограниченную по времени продолжительность, не вызывает мутаций резистентности и дает пациенту шанс на излечение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Liaw Y. F., Gane E., Lueng N., et al. // *Gastroenterology*.— 2009.— Vol. 136.— P. 486—495.
2. Keeffe E. B., Dieterich D. T., Han S. B., et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2008.— № 6.— P. 1315—1341.
3. Liaw Y. F., Lueng N., Kao J. H., et al. // *Hepatol. Int.*— 2008.— № 2.— P. 263—283.
4. Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR*.— 2008.— Vol. 57 (PR-8).— P. 1—16.
5. Rifaat S., Qing X., Yagang C., et al. // *Liver Int.*— 2011.— Vol. 31, № 5.— P. 667—675.
6. Marcellin P., Buti M., Krastev Z., et al. // *J. Hepatol.*— 2009.— Vol. 50.— P. 227—242.
7. Lok A. S., McMahon B. J. // *Hepatology*.— 2007.— Vol. 45.— P. 507—539.
8. Lok A. S., McMahon B. J. // *Hepatology*.— 2009.— Vol. 50.— P. 1—36.
9. Lau D. T., Everhart J., Rleinar D. E., et al. // *Gastroenterology*.— 1997.— Vol. 113, № 5.— P. 1660—1667.
10. Marcellin P., Asselah T., Boyer N. // *J. Viral Hepatol.*— 2005.— Vol. 12, № 4.— P. 333—345.
11. Tong M. J., Hsu L., Chang P. W., et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2011.— Vol. 26, № 5.— P. 829—835.
12. Nikolaos T., Pirsopoulos N., Rajender Reddy K. // *MedLine*.— 2009.— Jun 19.— Abstract.
13. Lau G. K., Piratvisuth T., Marcellin P., et al. // *Hepatology*.— 2004.— Vol. 40, № 4.— P. 20A.
14. Lau G. K., Piratvisuth T., Luo K. X., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352, № 26.— P. 2682—2695.
15. Janssen H. L. A., Zonneveld M., Sentruk H., et al. // *Lancet*.— 2005.— Vol. 365.— P. 123—129.
16. Schalm S. W. // *J. Hepatol.*— 2003.— Vol. 39.— P. 146—150.
17. Cohen C. // *J. Viral Hepatol.*— 2010.— Vol. 18.— P. 377—383.
18. Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г. // *Гепатологический форум*.— 2010.— № 1.— С. 5—10.
19. WHO. *Wkl Epidemiol. Rec.*— 2004.— Vol. 28.— P. 9.
20. Simonetti J., Bulkow L., McMahon B. J., et al. // *Hepatology*.— 2010.— Vol. 51.— P. 1531—1537.

Поступила 06.03.12.

#### TACTICS FOR MANAGING PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC VIRAL HEPATITIS B

D. E. Daniilov, I. A. Karpov

The actuality of the problem of chronic viral hepatitis B has been considered. The criteria for the etiotropic therapy prescription, the dosages and the treatment regimens for medicines administration are presented. Special attention has been paid to the vaccination and groups at a high risk for being infected with virus of hepatitis B are given.

**Key words:** chronic viral hepatitis B, etiotropic therapy, treatment regimens, risk groups.

#### Адрес для корреспонденции:

Данилов Дмитрий Евгеньевич.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220002, г. Минск, ул. Кропоткина, 76; сл. тел. (8-017) 334-14-62.

Л. А. ФУРСОВА, Е. Н. ПОНОМАРЕВА,  
С. В. КОРНИЕВЕЦ

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, 5-я городская клиническая больница Минска

Согласно данным Национального статистического комитета, уровень продажи алкоголя в Беларуси в 1970—2010 гг. вырос почти в 2 раза. Можно предполагать, что заболеваемость алкогольной полиневропатией — одно из самых частых осложнений хронического алкоголизма — будет увеличиваться. Обсуждаются вопросы клиники, дифференциальной диагностики и лечения алкогольной полиневропатии.

**Ключевые слова:** алкогольная полиневропатия, диагностика, лечение.

Наиболее часто встречающимся поражением нервной системы при алкоголизме является полиневропатия (АПН). Токсическое воздействие алкоголя на периферическую нервную систему было отмечено еще в 1787 г. J. Lettsom. Симптомы этой болезни впервые описал Magnus Huss в 1852 г. Поражения периферических нервов при алкоголизме клинически проявляются в 9—30%, а субклинические признаки при функциональном обследовании обнаруживаются гораздо чаще — в 60—67% случаев [2, 8]. Доля АПН среди аналогичных синдромов различной этиологии постепенно возрастает, что обусловлено ростом заболеваемости алкоголизмом и улучшением диагностических возможностей. В настоящее время принято разделение всех полиневропатий на аксонопатии, в основе патогенеза которых лежит первичное повреждение осевых цилиндров нервов, и миелинопатии, характеризующиеся поражением миелиновых оболочек. Однако такое разделение возможно лишь на ранних стадиях патологического процесса, поскольку по мере прогрессирования заболевания развивается сочетанное повреждение всех структур периферических нервов. Использование современных нейрофизиологических методов исследования позволяет диагностировать АПН на субклинической стадии, когда повреждение периферических нервов носит обратимый характер и терапевтические мероприятия могут оказаться наиболее эффективными.

АПН чаще всего представляет собой хроническую симметричную дистальную сенсомоторную полиневропатию, в основе которой лежит аксональная дегенерация и вторичная демиелинизация; на начальных стадиях заболевания преимущественно страдают нижние конечности. Однако поражение нервных волокон может иметь различные варианты: 1) типичная дистальная симметричная полиневропатия — проявляется в виде сенсорных, моторных, смешанных или преимущественно вегетативных клинических симптомов; 2) локальные и множественные мононевропатии, плексопатии, радикулопатии. Мононевропатии являются, как правило, следствием компрессии нервных стволов в состоянии сильного опьянения. Классическим типом такой компрессионно-ишемической невропатии является невропатия лучевого нерва с развитием «висящей кисти», который сдавливается в спиральной борозде плечевой ко-

сти, или невропатия локтевого нерва при его сдавлении в ретроэпикондильярной области. Нередко наблюдается «свисающая стопа» вследствие компрессии малоберцового нерва у головки малоберцовой кости.

Из рис. 1 видно, что амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке составляет 5,04 мВ (при норме 3—5 мВ); резидуальная латентность — 1,67 мс (норма — 2 мс). Скорость на отрезке предплюсна—головка малоберцового нерва — 41,6 м/с, а на отрезке головка малоберцового нерва—предплюсна — 34 м/с (при норме 40—60 м/с). Динамика амплитуды и скорости по сегментам сохранена.

Восстановление мононевропатий может быть спонтанным, но длительным, до нескольких недель. Иногда развивается плечевой плексит с полным параличом и анестезией руки.

**Диагностика АПН.** Диагноз АПН правомерен при наличии объективных проявлений заболевания и исключения другой этиологии полиневропатий, получении анамнестических сведений от пациента или его родственников о злоупотреблении алкоголем, а также изменений, обнаруженных при проведении электронейромиографии (ЭНМГ).

Клинические симптомы хронической АПН неспецифичны, поэтому при постановке диагноза следует оценивать и другие признаки алкоголизма: наркологический статус, состояние внутренних органов (жировая дистрофия или цирроз печени, панкреатит, алкогольная дегенерация мозжечка и др.), питание пациента. Лабораторные показатели обычно отражают степень поражения печеночной ткани; ранними признаками являются повышенный уровень трансаминаз или гамма-глутаминтрансферазы, макроцитоз [2, 3]. Индикатором дефицита тиамина служит транскетолазная активность эритроцитов, которая коррелирует с уровнем тиамин в крови.

Основным методом диагностики АПН является ЭНМГ. Для хронической АПН характерна генерализованная сенсомоторная дистальная аксонопатия с признаками вторичной миелинопатии. Разработаны ЭНМГ-критерии АПН: снижение количества функциональных двигательных единиц, скорости проведения импульса преимущественно по афферентным волокнам по сравнению с эф-

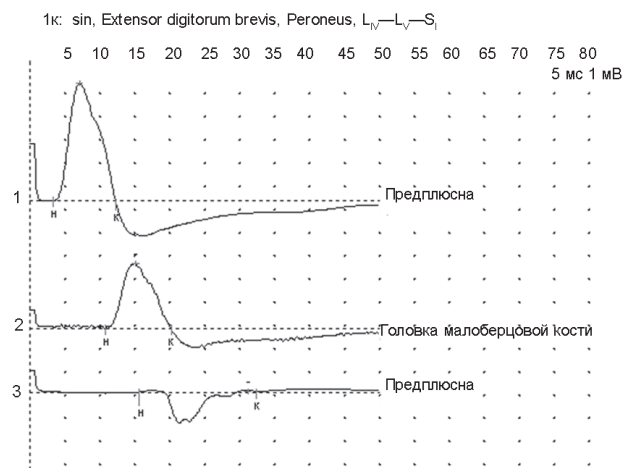


Рис. 1. Стимуляционная ЭНМГ.  
СРВ моторная больноу Р. при КИН малоберцового нерва

ферентными, возникновение блока проведения импульса в периферических нервах [1]. Это обусловлено преобладанием поражения афферентных волокон над эфферентными, аксонов над миелиновыми оболочками нервов [4, 5]. Известно, что тяжесть клинических проявлений не всегда соответствует степени выраженности данных ЭНМГ. Наиболее часто такое несоответствие наблюдается при болевых формах АПН, когда избирательно поражаются тонкие слабомиелинизированные волокна, изменения которых могут не улавливаться при электрофизиологическом обследовании. Однако в целом наблюдается достоверная корреляция между данными ЭНМГ и клиническим состоянием пациента [20].

Из рис. 2 следует, что амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке составляет 1,2 мВ. Резидуальная латентность — 1,69 мс. Скорость на отрезке головка малоберцовой кости—головка малоберцовой кости — 39,7 м/с.

В сложных случаях морфологическое исследование биоптатов икроножного нерва при АПН в отличие от неалкогольной тиаминдефицитной невропатии выявляет преимущественную потерю тонких волокон, меньшую выраженность субпериневрального отека, более выраженную неравномерность распределения миелина, сегментарную де- и ремиелинизацию [2].

При появлении слабости стопы возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики алкогольной мононевропатии малоберцового нерва от радикулоишемии, обусловленной, как правило, дегенеративным стенозом корешкового канала латеральными грыжами межпозвоночных дисков, остеофитами тел

позвонок, межпозвоночных суставов. В типичных случаях синдром «парализующего ишиаса» возникает после неловкого движения или поднятия тяжести и проявляется онемением и слабостью в ноге, вплоть до паралича стопы, но в это время исчезает или значительно уменьшается боль. Общие клинические закономерности дискогенных артериальных радикулоишемий (предшествующий фон — боли в позвоночнике или ноге, быстрый темп развития клинических симптомов, исчезновение или уменьшение болевого синдрома после развития ишемии (парез стопы)), данные ЭНМГ позволяют провести дифференциальную диагностику с туннельной компрессией малоберцового нерва.

На рис. 3, а показано, что амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке 5,31 мВ. Резидуальная латентность — 2,55 мс. Скорость на отрезке предплюсна—головка малоберцовой кости — 45 м/с. Динамика амплитуды и скорости по сегментам сохранена.

Из данных рис. 3, б следует, что амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке составляет 1,01 мВ. Резидуальная латентность — 3,59 мс. Скорость на отрезке предплюсна—головка малоберцового кости — 54,3 м/с.

Таким образом, при исследовании малоберцовых нервов выявлено выраженное аксональное поражение слева. Полученные данные могут указывать на поражение  $L_5$  корешка слева.

По клиническим симптомам этиологический фактор полиневропатии определить практически невозможно. Решающее значение имеет анамнез и выявление основного заболевания, при котором развивается поражение периферических нервов.

**Терапия АПН.** Терапевтические мероприятия АПН включают: дезинтоксикационные средства; антиоксидантную терапию; вазоактивные препараты; витаминотерапию; физиотерапевтические методы.

Прекращение приема алкоголя и нормализация питания улучшают прогноз при легкой и умеренной формах АПН, но аксональная регенерация и коллатеральный спрутинг (разрастание) проходят медленно. Ранее считалось, что даже при длительном ежедневном употреблении алкоголя (100 г этилового спирта в сутки в течение 5—10 лет) его отмена приводит к уменьшению клинических проявлений АПН. Однако нейрофизиологическое и морфологическое исследование пораженных нервов и мышц показали, что в случаях тяжелой хронической алкогольной невропатии даже через 5 лет после отмены алкоголя не происходит полного регресса клинических и морфологических признаков заболевания [14].

**Антиоксидантная терапия.** Свободные радикалы, образующиеся в процессе оксидантного стресса, нару-

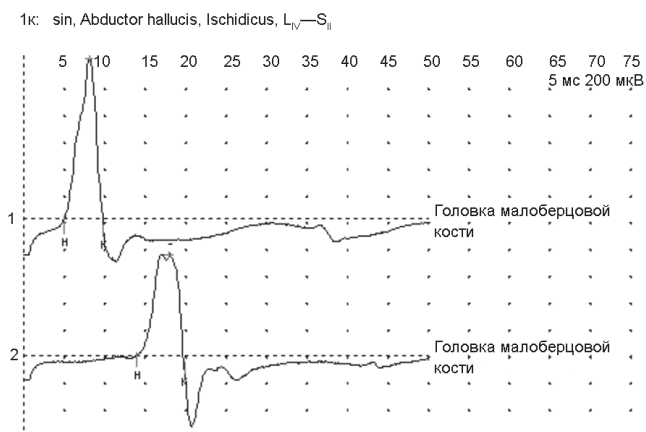
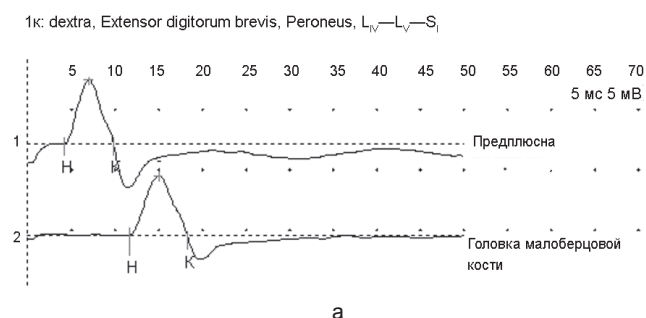
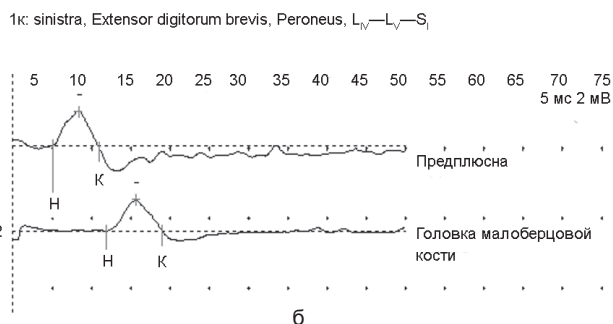


Рис. 2. Стимуляционная ЭМГ больного П. при АПН. СРВ моторная



а



б

Рис. 3. Стимуляционная ЭМГ больного П. (в 2005 г. проведена дискэктомия). СРВ моторная: а — правая нога; б — левая нога

шают деятельность клеточных структур. Это вызывает эндоневральную гипоксию и приводит к развитию невропатии. Все препараты, обладающие антиоксидантной активностью, способствуют восстановлению баланса в системе «перекисное окисление липидов — антиоксидантная система» [7, 13]. Большинство антиоксидантов обладает поливалентным действием: антиоксидантным, нейропротекторным, ноотропным и вазоактивным.

При анализе эффективности и переносимости *альфа-липоевой кислоты* (АЛК, тиоктовая кислота, тиоктацид) в сравнении с тиаминем установлено, что она достоверно эффективнее витамина В<sub>1</sub> по клиническим и электрофизиологическим показателям [9]. Тиоктовая кислота является эндогенным антиоксидантом и способствует защите клетки от токсического действия свободных радикалов, возникающих в процессах обмена веществ; также она обезвреживает экзогенные токсичные соединения, проникшие в организм. АЛК повышает концентрацию эндогенного антиоксиданта глутатиона, что приводит к уменьшению выраженности симптомов полиневропатии. Тиоктацид оказывает гепатопротекторное, гиполлипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие, улучшает трофику нейронов. Многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования эффективности АЛК с участием 1258 пациентов свидетельствуют об эффективности этого препарата при диабетической невропатии [21]. Представленный мета-анализ убедительно доказал, что АЛК способствует устранению болезненных симптомов полиневропатии и восстановлению функций пораженных нервов. Для проведения этих исследований использовали оригинальную форму АЛК (триметамоловая соль АЛК, тиоктацид). В исследовании ALADIN II было показано, что при длительном приеме таблетированной формы тиоктацида БВ наблюдался регресс невропатического дефицита, увеличивалась скорость сенсорной проводимости, следовательно, прогрессирование невропатии приостанавливалось [22].

Следует отметить высокую эффективность (70%) тиоктацида в отношении АПН: его влияние распространяется как на сенсорные, так и на моторные нарушения. Особо следует отметить положительное влияние АЛК на мучительные для пациентов болевые и парестетические проявления АПН [5, 9, 10]. Благодаря влиянию тиоктовой кислоты на связанную с алкоголем печеночную дисфункцию уменьшается и интоксикация аксонов периферических нервов. Стандартная терапия препаратами АЛК при АПН состоит из купирующего курса 600 мг тиоктацида 600Т внутривенно 2—4 нед и поддерживающего курса тиоктацида БВ 600 мг/сут в таблетированной форме длительностью 4—8 нед [6].

*Эмоксилин* — структурный аналог витамина В<sub>6</sub> — осуществляет торможение перекисного окисления липидов и активацию антиоксидантной системы. Назначают внутривенно капельно по 10—15 мл 3% раствора (или по 5 мл внутримышечно) в течение 10—15 дней. Его применение целесообразно на начальных стадиях АПН, при отсутствии структурных повреждений периферических нервов.

Среди веществ с антиоксидантным действием внимание исследователей привлекла *янтарная кислота*, которая является катализатором в цикле Кребса и субстратом повышения энергетического обмена в клетке [11]. На основе янтарной кислоты создан препарат

«*Цитофлавин*» — комплексный метаболический антиоксидант, который представляет собой сбалансированный комплекс из 2 метаболитов (янтарная кислота 1000 мг, рибоксин 200 мг) и двух коферментов-витаминов — рибофлавина 20 мг (моноклеотида (витамин В<sub>2</sub>)) и никотинамида 100 мг (витамин РР). Янтарная кислота обеспечивает антигипоксическое действие за счет влияния на транспорт медиаторных аминокислот и увеличения содержания в мозге ГАМК, а рибофлавин и никотинамид усиливают активность янтарной кислоты.

Применение цитофлавина при алкогольном синдроме связано со снижением интенсивности клинических проявлений интоксикации этанолом, устранением нейротрансмиссионного аутокоидоза (избыток) и дефицита тормозных эквивалентов (стимуляция трофотропных систем их агонистами) [11]. Препарат вводят внутривенно капельно из расчета 10—20 мл, в 5% или 10% растворе глюкозы 2 раза в сутки, перед введением глюкозы любой концентрации необходимо предварительно назначить тиамин не менее 100 мг. Таблетки цитофлавина назначают внутрь по 850 мг 2 раза в сутки; курс — 100 таблеток.

*Реамберин* — сбалансированный изотонический детоксицирующий инфузионный раствор на основе янтарной кислоты, содержащий N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат, натрия, калия и магния хлорид. Препарат обладает антиоксидантным, антигипоксическим, дезинтоксикационным, гепато-, нефро- и кардиопротекторным действием. Он активирует антиоксидантные системы, тормозит процессы перекисного окисления липидов, способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови, способствует выведению желчных кислот, токсинов и продуктов метаболизма, обладает умеренным диуретическим действием, оказывает мембраностабилизирующее действие на клетки головного мозга, миокарда, печени и почек. Выпускается во флаконах по 200 мл и 400 мл 1,5% раствора, применяется внутривенно (капельно или струйно) до 2 л раствора в сутки в зависимости от состояния больного.

*Мексидол* — соль эмоксипина и янтарной кислоты. Особенностью этого препарата является его отчетливое ноотропное, вегетокорректирующее и психотропное действие. Применение церебральных антигипоксантов и препаратов нейрометаболического типа (кортексин, актовегин, солкосерил) в комплексной терапии пациентов с алкогольной энцефалопатией обеспечивает более эффективное восстановление общесоматического и неврологического статуса. Мексидол используется в виде внутримышечных инъекций по 100 мг 2 раза в сутки 2 нед, затем по 1—2 таблетки (125—250 мг) 2—3 раза в сутки в течение 1—2 мес.

*Солкосерил* относится к нейропротекторам и активаторам метаболизма, содержащих широкий спектр низкомолекулярных компонентов клеточной массы и сыворотки крови — гликолипиды, нуклеозиды и нуклеотиды, олигопептиды и аминокислоты. Препарат повышает репаративные и регенеративные процессы, способствует активации антиоксидантных и метаболических процессов, обладает мембраностабилизирующим и цитопротективным действием. Экспериментально установлено, что солкосерил способен стимулировать рост и регенерацию периферических нервов, поэтому можно предположить потенциальную эффективность препара-

та при ишемических или метаболических невропатиях [17]. Литературные данные указывают на успешное использование солкосерила в лечении диабетической стопы. Препарат назначают по схеме: 10—50 мл/сут внутривенно ежедневно — 1 нед, 10 мл/сут внутривенно через день — 5 нед.

Одно из ведущих направлений в лечении АПН — *вазоактивная терапия*. Используют пентоксифиллин 600—1200 мг/сут до 1 мес [12, 13]. Препарат оказывает антиагрегантное действие, снижает вязкость крови, нормализует микроциркуляцию. Применяют также препараты никотиновой кислоты, ницерголин — альфа-адреноблокатор, ингибирующий агрегацию тромбоцитов. Последний назначают по 4—8 мл внутривенно капельно или по 2—4 мл внутримышечно до 10—14 дней, затем по 5—10 мг внутрь 2 раза в сутки 1 мес. При нарушении венозного оттока используют венотоники: троксевазин, детралекс, эскузан.

**Терапия нейротропными витаминами.** Витамины группы В традиционно используют для лечения различных невропатий. Известно, что тиамин оказывает влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, а также обеспечивает энергией аксональный транспорт. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) поддерживает синтез транспортных белков в нервах, кобаламин (витамин В<sub>12</sub>) влияет на структурные компоненты клеточных мембран. Поскольку недостаточность *тиамина* при АПН развивается преимущественно из-за нарушения всасывания, лечение целесообразно начинать с парентерального введения тиамина гидрохлорида (2 мл 5% раствора внутримышечно); после клинического улучшения следует перейти на пероральный прием 100 мг 2 раза в сутки [2, 12]. Повторные курсы витамина В<sub>1</sub> проводят 2—3 раза в год.

**Бенфотиамин**, который является жирорастворимой формой тиамина, легко проникает через гематоэнцефалический барьер и превращается в активную форму — пиродифосфат тиамина, участвующий в энергетическом обмене глюкозы в нервной ткани. Бенфотиамин по сравнению с витамином В<sub>1</sub> обладает лучшей резорбцией, значительно большей проницаемостью через мембрану клетки и более длинным периодом полувыведения. Благодаря этим особенностям бенфотиамин в умеренных дозах оказывает существенно больший терапевтический эффект, чем тиамин в высоких дозах. Препарат назначают по 150 мг 2 раза в сутки 8 нед, затем возможен длительный прием в поддерживающей дозе 50 мг 6—12 нед. Проведенное в Германии двойное слепое рандомизированное исследование подтвердило эффективность данной терапии при таких симптомах АПН, как боль, парестезии, онемение, двигательные нарушения [19]. Драже мильгамма композитум содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. Мильгамму N для инъекций (100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1000 мкг цианкобаламина) вводят по 2 мл внутримышечно ежедневно 5—10 дней, затем переходят на пероральный прием препарата (1 драже 3 раза в сутки в течение 4—6 нед) [6].

**Симптоматическая терапия.** Симптоматическая терапия АПН в основном направлена на коррекцию болевого синдрома, двигательных и чувствительных расстройств, профилактику тромбозов. В терапии полиневропатий нередко применяют препараты, используемые для лечения невропатической боли.

Традиционно для купирования болевых симптомов используют адьювантные анальгетики, к которым относятся антидепрессанты и антиконвульсанты. Клинический опыт свидетельствует об определенной эффективности трициклических антидепрессантов (амитриптилин 50—150 мг на ночь или в 2—3 приема), антидепрессантов двойного действия (дулоксетин, венлафакс 75 мг/сут) и антиконвульсантов (карбамазепин 600 мг/сут, габапентин 900—1200 мг/сут, прегабалин 150—300 мг/сут) [5]. С учетом данных о повышении при АПН активности протеинкиназы С и глутаматергической медиации перспективны ингибиторы протеинкиназы С и антагонисты NMDA-рецепторов [2]. *Габагамма* представляет собой структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). В опытах на животных установлено, что препарат усиливает синтез ГАМК, оказывает модулирующее действие на NMDA-рецепторы, блокирует субъединицу α2δ кальциевых каналов, снижает высвобождение моноаминов, подавляет синтез и транспорт глутамата, способствует уменьшению частоты потенциалов действия периферических нервов [18]. Рекомендуемая доза составляет 1800—2400 мг/сут. Лечение начинают с дозы 300 мг/сут, которую в течение первой недели увеличивают до терапевтической. Курс лечения составляет 2—4 мес. Препарат хорошо переносится и крайне редко вызывает побочные реакции.

Стойкие чувствительные и двигательные расстройства предполагают применение *антихолинэстеразных препаратов (АХЭ)*. В основе действия *нейромидина* лежит комбинация 2 молекулярных механизмов — блокады калиевой проницаемости мембраны и ингибирования холинэстеразы. Наиболее важными фармакологическими эффектами препарата являются: стимуляция и восстановление нервно-мышечной передачи, проведения возбуждения в периферической нервной системе; мягкое стимулирующее действие на центральную нервную систему и улучшение памяти; анальгетическое влияние. Нейромидин назначают по 2 схемам: 1,0 мл 0,5% раствора 2 раза в сутки внутримышечно 30 дней или 1,0 мл 1,5% раствора 2 раза в сутки внутримышечно 10—15 дней.

*Местинон (Kalymin, Pyridostigminebromide)* по химическому строению и действию близок к прозерину, но менее активен, действует более плавно и продолжительно. Препарат назначают по 60 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем 60 мг/сут утром, курс лечения — 1 мес.

При сочетании АПН с токсическим поражением печени необходимо применение гепатопротекторов.

В дополнение к медикаментозной терапии необходима **физиотерапия**. Физические методы лечения АПН включают: ДДТ и СМТ-терапию, дарсонвализацию сегментарных и проекционных зон, лекарственный электрофорез, магнитотерапию, электростимуляцию паретичных мышц, иглорефлексотерапию, гипербарическую оксигенацию, фототерапию, ЛФК, бальнео- и кинезотерапию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян Г. Н. // Журн. невропатол. и психиатрии.— 1990.— № 3.— С. 44—49.
2. Ангельчева О. И. // Неврологич. журн.— 2006.— № 1.— С. 51—55.
3. Биллер Х. *Практическая неврология. Т. 2. Лечение.*— М., 2005.

4. Воробьева О. В. // *Consilium medicum*.— 2007.— № 2.— С. 144—146.
5. Воробьева О. В. // *Здоров'я України*.— 2007.— № 6.— С. 52—53.
6. Воробьева О. В. // *Мед. вестник*.— 2009.— № 15.
7. Горбачева Ф. Е., Зиновьева О. Е., Мохова О. И., Абдулина О. В. // *Неврологич. журн.*— 2004.— № 1.— С. 36—40.
8. Дамулин И. В., Шмидт Т. Е. // *Неврологич. журн.*— 2004.— № 2.— С. 4—10.
9. Ковражкина Е. А., Айриян Н. Ю., Серкин Г. В. и др. // *Журн. невропатол. и психиатрии*.— 2004.— № 2.— С. 133—137.
10. Скляр И. А., Воробьева О. В., Шаряпова Р. Б., Садеков Р. К. // *Лечение нервных болезней*.— 2001.— Т. 2, № 2.— С. 39—41.
11. *Сборник статей по применению препарата цитоплавин (2002—2006)* / А. С. Агафьева, С. В. Михеев.— СПб., 2006.
12. Токарева Д. В. *Клинико-физиологические критерии аксоно- и миелинопатии при травматических, алкогольных и диабетических поражениях периферической нервной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— СПб., 2007.
13. Шамалов Н., Стаховская Л., Алехин А. и др. // *Врач*.— 2005.— № 11.— С. 12—15.
14. Ammendola A., Gemini D., Iannacore S., et al. // *Alcohol Alcohol*.— 2001.— Vol. 35, № 4.— P. 388—391.
15. Dyck P. J. // *Muscle Nerve*.— 1988.— Vol. 11.— P. 21—32.
16. Kempler P. *Neuropathies — Pathomechanism, Clinical Presentation, Diagnosis, Therapy*.— Hungary, 2002.
17. Lindner G., Grosse G., Plonka G. // *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.*— 1976.— Bd 90.— S. 416—426.
18. *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management* / Ed. P. Hansson, H. Fields, R. Hill, P. Marchettini.— Seattle, 2001.— P. 151—167.
19. Woelk H., Lehl S., Bitsch R., Kopcke W. // *Alcohol Alcohol*.— 1998.— Vol. 33, № 6.— P. 631—638.
20. Schuchardt V. // *Ther. Umsch.*— 2000.— Bd 57, № 4.— S. 196—199.
21. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., et al. // *Diabet. Care*.— 2006.— Vol. 29.— P. 2365—2370.
22. Ziegler D., Low P. A., Boulton A. J. M., et al. // *Abstr. ADA Congress*.— Chicago, 2007.— Abstr. No. 0007-OR.

Поступила 25.01.12.

#### DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ALCOHOLIC NEUROPATHY

L. A. Fursova, E. N. Ponomareva, S. V. Korniyevets

According to the National Committee for Statistics the alcohol beverages sale in Belarus in 1970—2010 increased almost twice. One should expect that the alcoholic polyneuropathy occurrence being one of the most often complications of chronic alcoholism would increase. The alcoholic polyneuropathy clinical aspects, differential diagnosis and management problems are being discussed in the article.

**Key words:** alcoholic polyneuropathy, diagnosis, management.

#### Адрес для корреспонденции:

Фурсова Лариса Александровна.  
Белорусская государственная медицинская академия  
последипломного образования.  
220026, Минск, ул. Филатова, 9; сп. тел. (8-017) 295-43-48.

О. Г. СУКОНКО, А. Г. ЖУКОВЕЦ, И. А. СЕМАК,  
В. В. ОШАРИН

## АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РНПЦ ОМР ИМ. Н. Н. АЛЕКСАНДРОВА (2007—2010 гг.)

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

**Цель исследования.** Анализ эффективности оказания нейрохирургической помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова.

**Материал и методы.** Проанализирована структура заболеваемости 373 пациентов, оперированных в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова по поводу новообразований центральной нервной системы в 2007—2010 гг. Дополнительно проведен анализ показателей выживаемости больных.

**Результаты.** Показатель госпитальной послеоперационной летальности за 2007—2010 гг. составил 1,9%. Совершенствование технического обеспечения и хирургического пособия позволили минимизировать показатели госпитальной послеоперационной летальности пациентов с нейроонкологическими заболеваниями. Медиана общей выживаемости пациентов с метастатическим поражением головного мозга составила  $11,6 \pm 1,3$  мес, с глиобластомами —  $8,4 \pm 1,4$  мес. Полученные результаты лечения больных с новообразованиями центральной нервной системы сравнимы или

превосходят аналогичные результаты, достигнутые в ведущих зарубежных нейрохирургических клиниках.

**Заключение.** Анализ результатов оказания помощи пациентам с опухолями центральной нервной системы в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова доказывает обоснованность организации специализированной нейроонкологической помощи, позволяющей осуществлять полноценный диагностический и лечебный процесс. Организация специализированного отделения в данном центре предполагает повышение не только эффективности нейроонкологической помощи в Республике Беларусь, но и качества научного сопровождения, без которого невозможны разработка и внедрение современных методов лечения и диагностики опухолей центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** нейрохирургия, нейроонкология, опухоли центральной нервной системы.

Диагностика и лечение пациентов с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) являются одними из наиболее сложных проблем современной онкологии. Их решение требует не только мультидисциплинарного подхода с использованием комплекса современных технологий (хирургическая, лучевая терапия, лекарственное лечение), но и четкой организации этапности, контроля качества лечения и диспансерного наблюдения за этими сложными пациентами.

РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в течение нескольких десятилетий осуществляет лечение больных с нейроонкологическими заболеваниями. Нейрохирургическая помощь организована в ноябре 2006 г. За 3 года оснащенность нейрохирургической службы центра была до-

ведена до современного технического уровня, позволяющего выполнять практически весь спектр нейрохирургических вмешательств. В настоящее время операционные центры оснащены операционным микроскопом последнего поколения, хирургической навигационной станцией, нейроэндоскопическим оборудованием, ультразвуковыми аспираторами-деструкторами, переносным аппаратом для интраоперационной ультразвуковой диагностики, высокоскоростными пневматическими и электрическими дрелями, электрохирургическим оборудованием высокого класса, высококачественным общим нейрохирургическим и микрохирургическим инструментарием от ведущих мировых производителей.

Наличие современных аппаратов магнитно-резонансной и компьютерной томографии позволяет качественно проводить дооперационную нейровизуализацию новообразований головного и спинного мозга, своевременно диагностировать возникновение послеоперационных осложнений и вести диспансерное наблюдение за пациентами после лечения.

Обязательным является выполнение срочного морфологического исследования во время оперативного вмешательства. Для установления точного диагноза и выбора адекватного лечения широко применяются иммуногистохимические и цитогенетические исследования опухолей.

Полноценная радиологическая служба, подготовленные высококвалифицированные кадры и современное оборудование для лучевой терапии позволяют осуществлять все виды лучевой терапии, в том числе радиохирургические вмешательства и брахитерапию у пациентов с нейроонкологическими заболеваниями.

Реконструкция и модернизация операционного блока, отделения реанимации и интенсивной терапии, оснащение их современным оборудованием (аппараты искусственной вентиляции легких и системы мониторинга, климатический контроль и системы очистки и ламинарной подачи воздуха) позволили свести до минимума частоту развития послеоперационных осложнений.

Целью настоящего исследования явился анализ эффективности оказания нейрохирургической помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова.

### Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 373 больных с опухолями головного и спинного мозга, которым в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова выполнили 412 нейрохирургических вмешательств в 2007—2010 гг. (рис. 1).

Среди обследованных были 204 (55%) женщины и 169 (45%) мужчин. Возраст пациентов составил от 18 до 81 года (медиана 52 года). У 277 (74,3%) больных хирургические вмешательства выполняли по поводу злокачественных новообразований головного и спинного мозга, у 69 (18,5%) хирургически удалены доброкачественные новообразования. Опухоли промежуточной степени злокачественности выявлены у 6 (1,6%), неопухолевые процессы — у 21 (5,6%) пациента.

Распределение патологических очагов в зависимости от локализации представлено следующим образом: супратенториальное расположение — 288 (77,2%) обследованных; субтенториальное — 29 (7,8%); спинальные опухоли — 37 (9,9%); краниоорбитальные, краниофациальные опухоли, опухоли орбиты и основания че-

репа — 14 (3,8%) пациентов. Сочетанная локализация новообразований отмечена в 5 (1,3%) случаях.

У 295 (79%) больных патологические образования носили одиночный характер, у 78 (21%) — множественный (более 1 очага).

При анализе гистологической структуры новообразований в 163 (46,3%) случаях выявлены опухоли нейроэпителиальной ткани. Метастатическое поражение ЦНС отмечено у 90 (25,6%) пациентов (спинальные — у 6). Опухоли мозговых оболочек диагностированы у 48 (13,6%) обследованных, новообразования черепных, параспинальных нервов и прочие опухоли составили 22 (6,3%) и 29 (8,2%) случаев соответственно (рис. 2).

Среди нейроэпителиальных опухолей наиболее часто встречались глиобластомы и глиомы низкой степени злокачественности — 97 (59,5%) и 33 (20,2%) случая соответственно. Анапластические глиомы диагностированы у 21 (12,9%) пациента. На другие нейроэпителиальные опухоли пришлось 12 (7,4%) случаев (рис. 3). Из 97 обследованных с глиобластомами у 67 (69,1%) диагноз впервые установлен в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. Ранее лечились в других лечебных учреждениях 20 (20,6%) больных. У 10 (10,3%) пациентов глиобластомы носили так называемый «вторичный» харак-

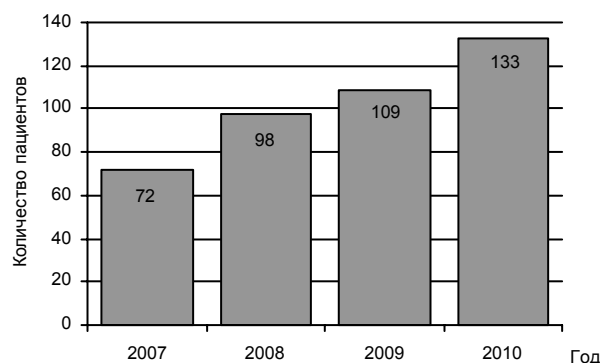


Рис. 1. Количество нейрохирургических операций, выполненных в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова

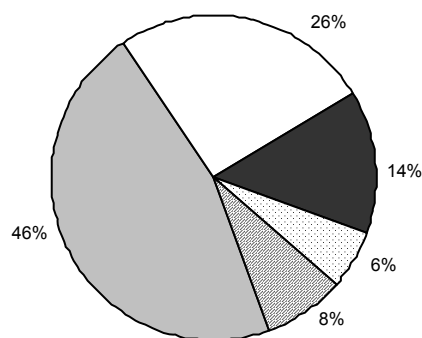
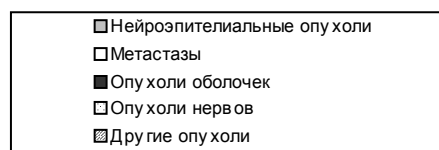


Рис. 2. Гистологическая структура новообразований у пациентов



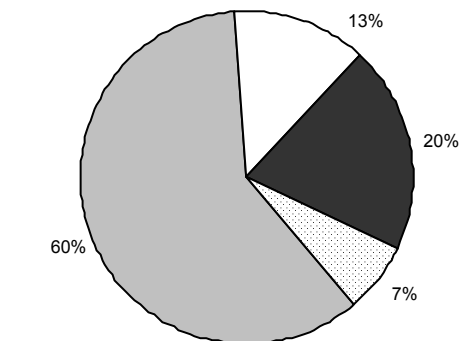
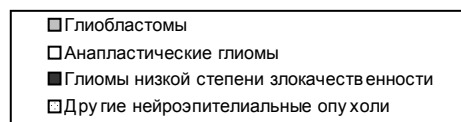


Рис. 3. Структура глиальных опухолей в зависимости от степени злокачественности

тер, то есть являлись следствием прогрессирования глиальных опухолей II—III степени.

Из 84 человек, прооперированных по поводу метастатического поражения головного мозга, вмешательства выполняли при наличии метастазов рака легкого у 22 обследованных, рака молочной железы — у 16, меланомы — у 15, рака почки — у 11, колоректального рака — у 8, опухолей других первичных локализаций — у 10 пациентов. В 2 случаях источник метастатического поражения головного мозга не выявлен (рис. 4).

Продолжительность жизни больных рассчитывали от даты выполнения хирургического вмешательства до смерти от любой причины, выбытия из-под наблюдения или по состоянию на 1 мая 2011 г., в зависимости от того, какое событие наступило раньше. Сведения о состоянии пациентов получали из Белорусского канцер-регистра, медицинской документации (карты амбулаторного и стационарного больного РНПЦ ОМР

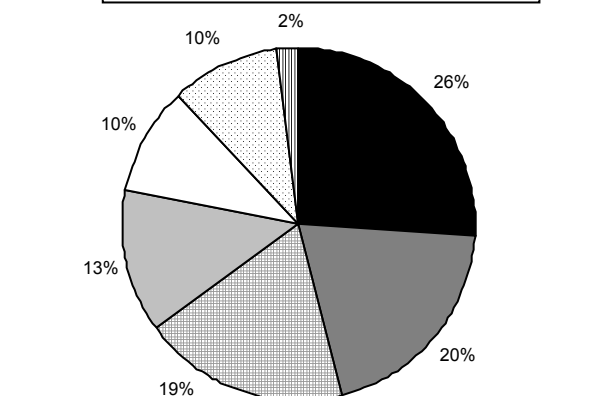
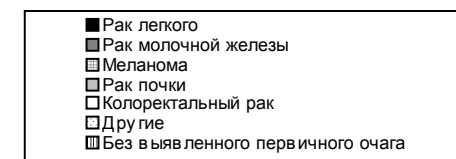


Рис. 4. Структура метастатического поражения головного мозга в зависимости от локализации первичной опухоли

им. Н. Н. Александрова, данных, полученных из онкологических диспансеров и территориальных медицинских организаций).

## Результаты и обсуждение

Медиана общей выживаемости всех обследованных с глиобластомами составила  $8,4 \pm 1,4$  мес (95% ДИ [5,7—11,1]); однолетняя выживаемость —  $32,0 \pm 5,3\%$ , двухлетняя —  $6,7 \pm 3,1\%$ , трехлетняя —  $3,3 \pm 2,8\%$  (рис. 5).

Медиана общей выживаемости 22 пациентов с анапластическими глиомами составила  $14,7 \pm 1,9$  мес (95% ДИ [11,0—18,4]), однолетняя выживаемость —  $64,9 \pm 11,6\%$ , двухлетняя —  $10,8 \pm 9,4\%$ , трехлетняя —  $10,8 \pm 9,4\%$  (рис. 6).

Медиана выживаемости 33 больных с глиомами низкой степени злокачественности составила  $39,9 \pm 0,0$  мес; однолетняя выживаемость —  $86,0 \pm 6,5\%$ , двухлетняя —  $68,4 \pm 12,4\%$ , трехлетняя —  $68,4 \pm 12,4\%$  (рис. 7).

Показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости пациентов с диффузными астроцитомами составили  $95,2 \pm 1,7\%$ ,  $81,6 \pm 13,2\%$  и  $81,6 \pm 13,2\%$  соответственно ( $P_{\log \text{rank}} = 0,031$ ). Показатели однолетней и двухлетней

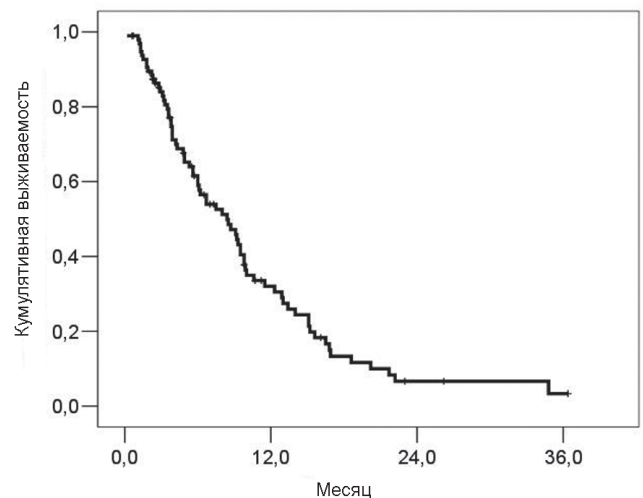


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с глиобластомами

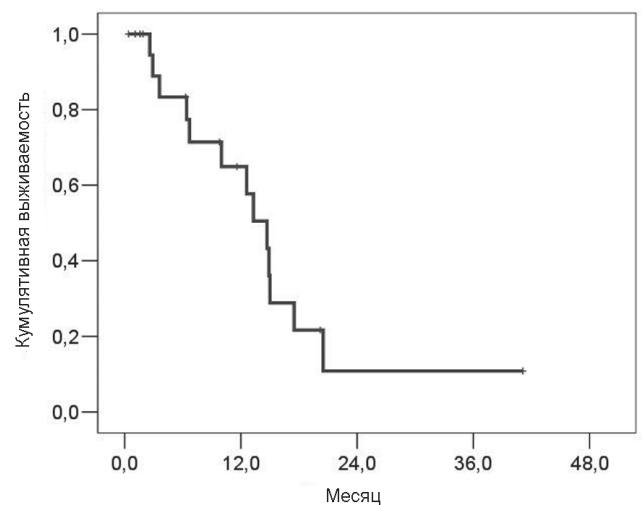


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с анапластическими глиомами

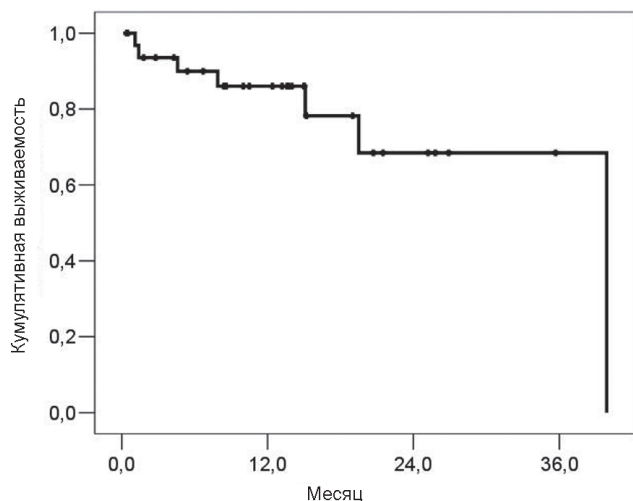


Рис. 7. Общая выживаемость пациентов с глиомами низкой степени злокачественности

выживаемости пациентов с олигоастроцитомами равнялись  $57,1 \pm 18,7\%$  и  $42,9 \pm 18,7\%$  соответственно ( $P_{\log_{\text{rank}}}=0,031$ ).

Показатели выживаемости являются одними из ведущих общепринятых критериев оценки качества оказания специализированной помощи пациентам со злокачественными новообразованиями (в том числе с опухолями ЦНС) в связи с тем, что в настоящее время лечение таких больных в большинстве случаев носит комбинированный или комплексный характер. Оценка отдаленных показателей выживаемости является интегральным показателем состояния нейроонкологической службы в целом, включающим как диагностическую (нейровизуализационная, морфологическая), так и нейрохирургическую, радиологическую и химиотерапевтическую составляющие.

Полученные результаты комплексного лечения пациентов с глиобластомами *de novo* оказались сравнимы с данными, приведенными специалистами Центрального регистра опухолей головного мозга США CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) в статистическом докладе за 2004—2007 гг. Так, показатели одно-, двух-, трехлетней выживаемости больных, пролеченных в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова и в США, составили 35,4%, 9,8%, 4,9% и 34,6%, 12,6%, 7,3% соответственно [1].

Более низкие показатели выживаемости приводят специалисты швейцарского кантона Цюрих. Так, одно-, двух-, трехлетняя выживаемость находилась в пределах 17,7%, 3,3% и 1,2% соответственно (медиана выживаемости — 4,9 мес) [2]. Однако данные швейцарского популяционного исследования включают период 1980—1994 гг.

Хорошие показатели выживаемости получены при лечении пациентов с диффузными астроцитомами. Так, одно-, двух-, трехлетняя выживаемость больных, пролеченных в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, составила 95,2%, 81,6% и 81,6% соответственно. Аналогичные показатели в США (CBTRUS) — 74,3%, 61,0% и 55,3% соответственно [1].

Медиана выживаемости пациентов, оперированных по поводу метастатического поражения головного мозга, составила  $11,6 \pm 1,3$  мес (95% ДИ [9,1—14,1]); однолетняя выживаемость —  $45,4 \pm 6,4\%$ , двухлетняя —  $24,1 \pm 5,8\%$ , трехлетняя —  $14,3 \pm 7,0\%$ .

Показатели выживаемости обследованных с метастазами в головном мозге в зависимости от локализации первичного опухолевого очага представлены на рис. 8 и в таблице.

Различия в показателях выживаемости пациентов с метастазами в головном мозге в 3 анализируемых группах не были статистически значимыми ( $P_{\log_{\text{rank}}}>0,05$ ).

Различные подходы в клиниках к отбору больных для хирургического лечения по поводу метастатического поражения головного мозга частично объясняют имеющиеся существенные различия в их выживаемости. Так, медиана выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого и метастатическим поражением головного мозга варьировала от 6,2 до 24,0 мес [3—6]. При лечении женщин с метастазами рака молочной железы медиана выживаемости после хирургического лечения колебалась от 7,8 до 16 мес [7, 8]. Даже применение прогностических классов RPA (recursive partitioning analysis), которые объективизируют прогнозную оценку показате-

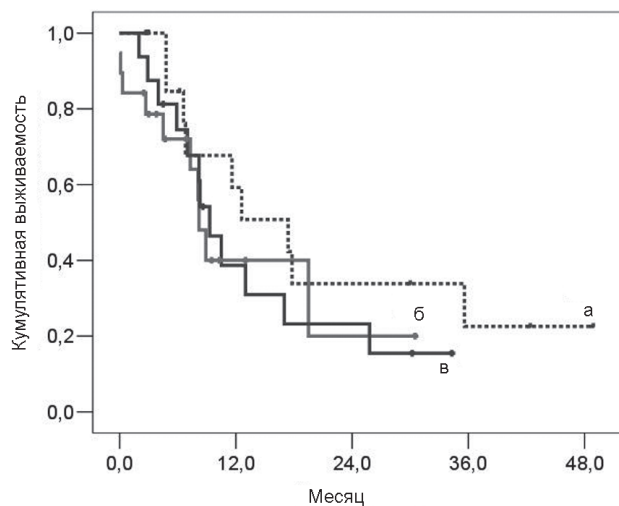


Рис. 8. Выживаемость пациентов с метастатическим поражением головного мозга в зависимости от локализации первичного очага: а — рак молочной железы; б — меланома кожи; в — немелкоклеточный рак легкого

#### Показатели выживаемости пациентов с метастатическим поражением головного мозга

Диагноз	Медиана, мес			Общая выживаемость, %			
	значение	стандартная ошибка	95% ДИ	однолетняя	двухлетняя	трехлетняя	четырёхлетняя
Немелкоклеточный рак легкого	8,2	0,67	6,9—9,5	40,0±13,3	20,0±15,6	0	0
Меланома кожи	9,3	1,4	6,6—12,0	38,7±13,0	23,2±11,5	0	0
Рак молочной железы	17,4	4,9	7,8—27,0	59,2±14,1	33,8±13,7	22,6±13,0	22,6±13,0

лей выживаемости у больных с метастатическим поражением головного мозга, дает значительное колебание данных в пределах всех 3 возможных прогностических классов (16,1—21,4 мес, 7,2—9,0 мес и 1,4—8,9 мес для пациентов I, II, III классов соответственно) [9, 10]. Полученные результаты в целом сопоставимы с имеющимися данными с учетом того, что большая часть обследованных с метастазами в головном мозге соответствовала II, III классу RPA. Медиана выживаемости этих пациентов составила  $11,6 \pm 1,3$  мес.

Одним из важнейших показателей качества и эффективности стационарной нейрохирургической помощи, уровня квалификации медицинского персонала является больничная и 30-дневная послеоперационная летальность. По данным зарубежных коллег, в серии из 400 краниотомий, выполненных по поводу внутримозговых (как первичных, так и метастатических) опухолей головного мозга, послеоперационная 30-дневная летальность составила 1,7% [11]. В более ранних наблюдениях аналогичный показатель варьировал от 2,4 до 3,3% [12, 13]. По данным НИИ нейрохирургии им. А. П. Ромоданова АМН Украины, этот показатель для всех нейрохирургических отделений страны в 2010 г. был 4,1% [14]. Для нейрохирургических отделений Российской Федерации показатель больничной послеоперационной летальности при опухолях ЦНС составил 6,2% (2003 г.) [15].

В РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова больничная и 30-дневная послеоперационная летальность у пациентов с нейрохирургическими заболеваниями составила 1,5% и 1,9% соответственно. При этом следует отметить, что улучшение материально-технического обеспечения, хирургической техники, оптимизация подходов к отбору больных для хирургического лечения позволили за 3 года снизить показатели госпитальной послеоперационной летальности (рис. 9).

Крайне важным аспектом, влияющим на результаты лечения пациентов с нейроонкологическими заболеваниями, является диспансерное наблюдение, которое позволяет не только корректировать побочные эффекты терапии, но и осуществлять раннюю диагностику рецидивов опухолей ЦНС. С августа 2008 г. в консультативно-поликлиническом отделении центра функционирует специализированный кабинет для пациентов с нейроонкологическими заболеваниями, который фактически является единственным в Республике Беларусь, осуществляющим полноценное диспансерное наблюдение таких больных. В кабинете организуются мультимедийные консилиумы с участием нейрохирургов, радиационных онкологов, химиотерапевтов и других специалистов. При этом за время существования нейрохирургического кабинета отмечена тенденция к постоянному увеличению числа посещений (рис. 10).

Не менее актуальными являются вопросы лечения и диспансерного наблюдения пациентов с доброкачественными новообразованиями ЦНС. Как известно, новообразования, морфологически не имеющие признаков злокачественности, при росте в пределах ЦНС приближаются по своему течению и прогнозу к злокачественным опухолям. В лечении больных с подобными новообразованиями помимо хирургического компонента в ряде случаев необходимо применение лучевой терапии, а порой и комплексного лечения [16—20]. В связи с этим учет доброкачественных новообразований мозга так же необходим, как и учет злокачественных

опухолей, поскольку позволит не только оценить качество оказания специализированной помощи, но и осуществлять адекватное планирование и распределение ресурсов в системе здравоохранения [21].

Существующая в настоящее время в Республике Беларусь система оказания помощи пациентам с опухолями ЦНС лишь в ограниченной степени соответствует требованиям, предъявляемым современной международной практикой. Аналогичная ситуация до недавнего времени наблюдалась в Российской Федерации, несмотря на то что там имеются известные нейрохирургические центры, среди которых — НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко РАМН, где проводится полноценное обследование и комплексное лечение пациентов с опухолями ЦНС. Понимание необходимости развития на современном уровне такой специфической области, как нейроонкология привело к организации нейрохирургических отделений и групп в крупных онкологических центрах России. С начала 2000-х годов нейрохирургические отделения появились в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте, Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина, Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П. А. Герцена, Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере.

Эта тенденция, несмотря на необходимость дополнительной финансовой поддержки, ранее затронула системы здравоохранения экономически более развитых стран [21, 22]. Так, в США на базе крупных специализированных онкологических центров на протяжении 60—80-х годов XX века были созданы онкологические

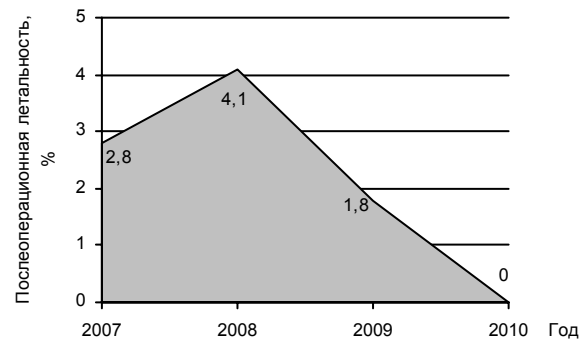


Рис. 9. Динамика показателей госпитальной послеоперационной летальности пациентов

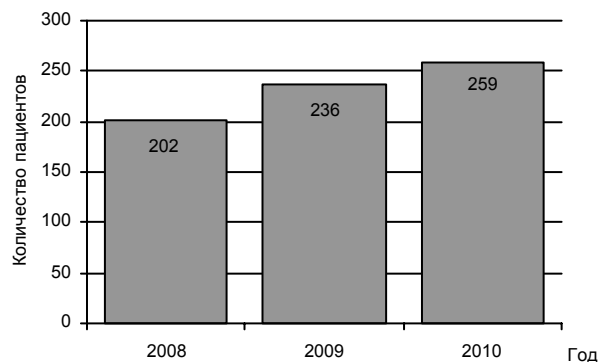


Рис. 10. Среднее число пациентов, принимаемых в нейрохирургическом кабинете в течение месяца (по годам)

нейрохирургические отделения и группы (City of Hope Medical Center; H. Lee Moffitt Cancer Center; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; M. D. Anderson Cancer Center и др.). При этом, как свидетельствуют данные ряда исследований, отмечено улучшение результатов лечения пациентов с опухолями ЦНС в специализированных отделениях в сравнении с так называемой «общей» нейрохирургией [24, 25].

Преимуществами оказания нейроонкологической помощи в крупных онкологических центрах являются большая вовлеченность и ответственность специалистов за конечное качество оказания помощи, а также уменьшение вероятности искажения информации, полученной при обследовании и лечении пациентов. Тесный контакт, наличие эффективной обратной связи между членами мультидисциплинарной лечебной бригады позволяют в кратчайшие сроки решать те комплексные проблемы, которые возникают при лечении больных с онкологическими заболеваниями.

Таким образом, анализ результатов оказания помощи пациентам с опухолями ЦНС в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова доказывает обоснованность организации специализированной онкологической нейрохирургической помощи в рамках онкологической службы, позволяющей осуществлять полноценный диагностический и лечебный процесс.

Организация специализированного отделения предполагает улучшение не только состояния нейроонкологической помощи в Республике Беларусь, но и качества научного сопровождения, без которого невозможны разработка и внедрение современных методов лечения и диагностики опухолей ЦНС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004—2007, Table 23 // Central Brain Tumor Registry of the United States [Electronic resource].— 2011.— Mode of access: <http://cbtrus.org/2011-NPCR-SEER/WEB-0407-Report-3-3-2011.pdf>.
2. Ohgaki H., Dessen P., Jourde B., et al. // *Cancer Res.*— 2004.— Vol. 64.— P. 6892—6899.
3. Billing P. S., Miller D. L., Allen M. S., et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 2001.— Vol. 122.— P. 548—553.
4. Getman V., Devyatko E., Dunkler D., et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*— 2004.— Vol. 25.— P. 1107—1113.
5. Burt M., Wronski M., Arbit E., Galicich J. H. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 1992.— Vol. 103.— P. 399—410.
6. Elaimy A. L., Mackay A. R., Lamoreaux W. T., et al. // *World J. Surg. Oncol.*— 2011.— Vol. 9.— P. 69—78.
7. Cahill K. S., Chi J. H., Day A. L., Claus E. B. // *Neurosurgery.*— 2011.— Vol. 68.— P. 705—713.
8. Pieper D. R., Hess K. R., Sawaya R. E., et al. // *Ann. Surg. Oncol.*— 1997.— Vol. 4.— P. 481—490.
9. Paek S. H., Audu P. B., Sperling M. R., et al. // *Neurosurgery.*— 2005.— Vol. 56.— P. 1021—1034.
10. Tendulkar R. D., Liu S. W., Barnett G. H., et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 2006.— Vol. 66.— P. 810—817.
11. Sawaya R., Hammoud M., Schoppa D., et al. // *Neurosurgery.*— 1998.— Vol. 42.— P. 1044—1055.
12. Cabantog A. M., Bernstein M. // *Can. J. Neurol. Sci.*— 1994.— Vol. 21.— P. 213—218.
13. Fadul C., Wood J., Thaler H., et al. // *Neurology.*— 1988.— Vol. 38.— P. 1374—1379.
14. Динаміка деяких показників діяльності нейрохірургічних закладів України / Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України // [Електронний ресурс].— 2011.— Режим доступу: [http://www.neuro.kiev.ua/UserFiles/File/Statistics/Zvit\\_zh\\_2010\\_for\\_web.pdf](http://www.neuro.kiev.ua/UserFiles/File/Statistics/Zvit_zh_2010_for_web.pdf).— Дата доступу: 02.08.2011.
15. Кондаков Е. Н. Эскиз истории отечественной хирургии.— СПб., 2006.
16. Adeberg S., Welzel T., Rieken S., et al. // *Radiat. Oncol.*— 2011.— Vol. 6.— P. 117—123.
17. Milker-Zabel S., Zabel-du Bois A., Huber P., et al. // *Strahlenther. Onkol.*— 2006.— Bd 182.— S. 635—640.
18. Iwata H., Sato K., Tatewaki K., et al. // *Neuro Oncol.*— 2011.— Vol. 13.— P. 916—922.
19. Hahn B. M., Schrell U. M., Sauer R., et al. // *J. Neurooncol.*— 2005.— Vol. 74.— P. 157—165.
20. Chamberlain M. C., Johnston S. K. // *J. Neurooncol.*— 2011.— Vol. 104.— P. 765—771.
21. Segal G. // *J. Natl. Cancer Inst.*— 2000.— Vol. 92.— P. 77—78.
22. Shilpakar S. K. // *World Neurosurg.*— 2011.— Vol. 75.— P. 335—337.
23. Toyota B. D. // *Surg. Neurol.*— 2005.— Vol. 64.— P. 383—386.
24. Leach P., Abou-Zeid A. H., Kearney T., et al. // *Neurosurgery.*— 2010.— Vol. 67.— P. 1205—1212.
25. Albright A. L., Spoto R., Holmes E., et al. // *Neurosurgery.*— 2000.— Vol. 47.— P. 879—885.

Поступила 15.02.12.

### ANALYSIS OF NEUROSURGICAL ASSISTANCE AT OMR RSPC NAMED AFTER N. N. ALEKSANDROV (2007—2010)

O. G. Sukonko, A. G. Zhukovets, I. A. Semak, V. V. Osharin

**Objective.** Analysis of efficiency of neurosurgical assistance to oncologic patients at the OMR RSPC named after N. N. Aleksandrov. **Materials and methods.** The morbidity structure was analyzed in 373 patients operated on at the OMR RSPC named after N. N. Aleksandrov for the central nervous system neoplasms in 2007—2010. Additionally the patients' survival rate was analyzed.

**Results.** The in-hospital postoperative lethality rate was 1.9% in 2007—2010. The equipment and surgical care improvement allowed minimize the in-hospital postoperative lethality rate among patients with neurooncologic diseases. The general survival median for patients with brain metastatic impairments was 11.6±1.3 months, for patients with glioblastomas — 8.4±1.4 months. The results of managing patients with the central nervous system neoplasms are comparable with the similar outcomes achieved at the leading foreign neurosurgical clinics or even exceed the same.

**Conclusion.** The analysis of the results of managing patients with the central nervous system tumors at the OMR RSPC named after N. N. Aleksandrov has confirmed the special neurooncologic assistance validity as it allows diagnose and cure to full extent. The specialized unit organization at that Center stipulates both the neurooncologic assistance efficiency improvement in the Republic of Belarus and the scientific support quality improvement as when it is absent development and introduction of present-day methods for the central nervous system tumors diagnosis and management are impossible.

**Key words:** neurosurgery, neurooncology, central nervous system tumors.

#### Адрес для корреспонденции:

Жуковец Александр Геннадьевич.  
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.  
223040, Минский р-н, пос. Лесной; сл. тел. (8-017) 265-23-46.



## ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

*Вирусные гепатиты представляют собой серьезную проблему. Несмотря на уменьшение доли пациентов с острой желтушной формой, количество людей с хроническими гепатитами В и С остается значительным. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается около 350 млн инфицированных вирусом гепатита В и порядка 200 млн — вирусом гепатита С. Ежегодно около 50 млн человек болеют гепатитом В и примерно 2 млн погибают от разных форм этой инфекции. Кроме того, стала очевидной высокая медико-социальная значимость вирусного гепатита С. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) сегодня ассоциирован с высокой распространенностью, возможностью развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (специалисты прогнозируют рост материальных затрат на трансплантацию печени и лечение декомпенсированного цирроза).*

*Председатель заседания круглого стола профессор И. А. Карпов, зав. кафедрой инфекционных болезней БГМУ, главный внештатный инфекционист Минздрава Республики Беларусь, предложил всем специалистам, собравшимся в редакции журнала «Здравоохранение», обсудить вопросы этиологии, патогенеза, особенностей течения и терапии хронических вирусных гепатитов на современном этапе.*

**Н. Д. Коломиец**, зав. кафедрой эпидемиологии и микробиологии БелМАПО, профессор, доктор мед. наук:

— За последние 10 лет эпидемиологическая ситуация в Беларуси, связанная с вирусными гепатитами, значительно изменилась. По-видимому, положительное значение имеет активное проведение иммунопрофилактики. Так, с внедрением в практику нового Национального календаря профилактических прививок, в который включена вакцинация новорожденных против гепатита В, резко снизилось количество случаев острой инфекции, а также число впервые выявленных носителей HBsAg. Около 63—73% обследованных после проведенной иммунизации сохраняют адекватный, напряженный иммунитет. Правда, снижения заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) пока не наблюдается, думаю, еще нужно время. В отношении вирусного гепатита С ситуация, к сожалению, менее оптимистична (до сих пор не разработана вакцина, отсутствует возможность активной иммунизации населения).

Проанализировав накопленный опыт, мы вновь вернулись к скринингу отдельных контингентов населения, подверженных высокому риску заражения вирусами парентеральных гепатитов. Уделяем большое внимание профилактике возможной передачи инфекции в «семейных очагах», благодаря чему наметились положительные тенденции.

В то же время вызывает беспокойство возможность гемоконтактного пути передачи вирусов парентеральных гепатитов внутри медицинских учреждений. По-видимому, огромную роль играет качество используемых диагностикомов для тестирования крови и ее препаратов.

**С. В. Жаворонок**, первый проректор БГМУ, профессор кафедры инфекционных болезней БГМУ, доктор мед. наук:

— В настоящее время в Республике Беларусь констатируют рост смертности от цирроза печени, который часто является исходом ХВГВ (нередко и ХВГС) на фоне злоупотребления алкоголем. Для профилактики развития неблагоприят-

ных исходов и снижения процента ассоциированной с ними инвалидизации необходимо усовершенствовать скрининг. Это позволит выявлять и лечить пациентов на стадии хронического гепатита, задерживая прогрессирование патологического процесса в печени.

С другой стороны, нельзя не отметить существующие позитивные тенденции: значительно уменьшилось количество случаев острого вирусного гепатита. Во многом этому способствовало широкое использование одноразового инструментария в медицинских учреждениях, а также современных аппаратов и тест-систем для выполнения иммуноферментного анализа. Мы достигли положительных результатов в терапии пациентов, страдающих хроническими парентеральными вирусными гепатитами. Сегодня более доступными для населения стали препараты интерферона и рибавирин, используемые в качестве стандарта лечения ХВГС. Такая терапия позволяет не только подавить вирусную активность у конкретного пациента, но и снизить возможность передачи вируса среди населения.

Думаю, настало время инициировать вопрос о предоставлении бесплатного противовирусного лечения определенным контингентам пациентов, страдающих ХВГС: медицинским работникам с высоким риском профессионального заражения, бывшим донорам крови, детям. Кроме того, для минимизации количества медицинских работников, вовлекаемых ежегодно в эпидемиологический процесс, имеет смысл включить для подробного изучения раздел «Гемоконтактные инфекции» на циклах повышения квалификации.

**А. А. Ключарева**, зав. кафедрой детских инфекционных болезней БелМАПО, профессор, доктор мед. наук:

— Уровень знаний, касающийся этиологии, патогенеза, естественного течения парентеральных вирусных гепатитов, в том числе у детей, сегодня достаточно высок. Так, собственные клинические наблюдения, а также данные ряда зарубежных авторов позволяют констатировать факт, что дети с острым гепатитом С выздоравливают гораздо чаще (в 20—30% случаев, причем этот процент увеличивается от 1-го к 5—7-му году жизни), чем взрослые. По результатам исследования P. Feganсi, установлено, что цирроз в исходе ХВГВ формируется не в 100%, как предполагалось ранее, а только в 33% случаев. И все же отдельные вопросы пока еще остаются мало изученными.

В настоящее время декларируется широкое проведение противовирусной терапии (иногда мы не в состоянии выделить тех пациентов, у которых болезнь не будет прогрессировать и кто не нуждается в лечении). Согласно новым данным, отдельные факторы способны прогнозировать эффективность противовирусной терапии, например, генотип вируса, полиморфизм генов (IL28В), состояние инсулинорезистентности и др. Мы должны иметь возможность использовать их, курируя наших пациентов.

**В. Ф. Еремин**, зав. отделом диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, доктор мед. наук:

— Не буду лукавить, качество диагностики оставляет желать лучшего. Это касается и качества закупаемых тест-



И. А. Карпов

систем, и оснащенности некоторых лабораторий. Взять, скажем, методы тестирования препаратов крови. Существует приказ Минздрава, согласно которому плазму подвергают карантинизации (оптимально — 6 мес, поскольку максимально серонегативное окно по гепатиту С равно 192 дням), что существенно снижает риск инфицирования пациентов гепатитами и ВИЧ-инфекцией через кровь. Но остается слабое звено: R-масса, тромбоцитарная масса, не подлежащие длительному хранению. Внедрение NAT-технологий (ПЦР в промышленном варианте) на станциях переливания крови поможет исправить ситуацию. Для проверки крови и ее компонентов необходимо приобретать только высокочувствительные и специфические тест-системы.

В то же время у нас несомненно есть достижения. В лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций уже на протяжении нескольких лет мы проводим исследования по генотипированию вирусов (определение субтипа/генотипа обуславливает адекватность лечения), устанавливаем филогенетические связи, что представляет интерес для клиницистов и эпидемиологов. В Беларуси превалирует 1в генотип вируса гепатита С (более 60%) и субтип D (выявлен более чем у 60% пациентов). Мы активно работаем по определению резистентности вирусов к используемым в клиниках препаратам, что помогает прогнозировать эффективность назначаемой противовирусной терапии; определяем субтипы вируса гепатита В и его чувствительность к ингибиторам обратной транскриптазы у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также после пересадки органов.

**И. А. Карпов:**

— В республике активно развиваются новые хирургические и терапевтические направления лечения пациентов с парентеральными вирусными гепатитами, достигла значительных успехов трансплантология. Становится значимой роль лабораторной службы — появилась необходимость создания референс-лабораторий.

Давайте подробнее обсудим отдельные аспекты ведения пациентов с вирусными гепатитами. Начнем с педиатрической службы.

**И. Г. Германенко, проректор по лечебной работе БГМУ, доцент кафедры детских инфекционных болезней БГМУ, кандидат мед. наук:**

— Вакцинация против вирусного гепатита В у детей дала положительные результаты (заболеваемость в 2009 г. — 0,27, в 2010 г. — 0,11). Для профилактики вирусного гепатита С следует улучшать преемственность между различными службами в системе медицинских учреждений.

Остро стоит вопрос «чистоты» препаратов крови. Тесно работая с неонатологами, не раз был свидетелем ситуации, когда невозможно установить способ заражения новорожденного: инфицирование произошло в процессе использования препаратов крови или имел место ятрогенный путь передачи вируса гепатита С. Вопрос качественного тестирования особенно актуален в рамках развития в стране трансплантологии, клеточных технологий, в том числе для предотвращения

возможных финансовых затрат на лечение зараженных людей.

Сегодня взрослым пациентам доступна терапия пегилированными интерферонами, в педиатрии насчитываются единичные наблюдения.

**О. Н. Романова, зам. директора по клинике РНПЦ детской онкологии и гематологии, доцент, доктор мед. наук:**

— Мы показали эффективность и обосновали необходимость наблюдений пациентов, страдающих парентеральными вирусными гепатитами на фоне онкогематологической патологии, до 21 года. С 2010 г. больных с острым лимфобластным лейкозом лечим по детским протоколам до достижения ими 30-летнего возраста.

Для онкогематологов проблема терапии детей с вирусными гепатитами В и С во многом решена. Начиная с 1995 г. мы лечили наших пациентов простыми интерферонами и получали устойчивый вирусологический ответ при ХВГС в 34%, при гепатите В — в 43% случаев. С 2005 г. начали проводить комбинированную терапию с использованием пегилированных интерферонов и рибавирина. Процент достижения устойчивого вирусологического ответа при ХВГС удалось увеличить до 68%, включая детей с первым генотипом вируса и пациентов с рецидивами инфекции. Включение пегилированных интерферонов в протоколы лечения злокачественных новообразований у детей позволило повысить выживаемость и сократить число рецидивов заболевания.

Но отдельные проблемы все-таки существуют. Беспокоит наблюдающаяся ситуация с погрешностями тестирования препаратов крови на вирусы парентеральных гепатитов. До 2002 г. около 50% пациентов с онкогематологическими заболеваниями были заражены вирусным гепатитом В. В настоящее время ситуация изменилась в лучшую сторону — за счет проведения массовой вакцинации новых случаев инфицирования вирусом гепатита В практически не наблюдается. Однако гепатит С по-прежнему представляет серьезную проблему. Так, в 2011 г. выявлено 4 новых случая инфицирования детей после переливания препаратов крови. Для улучшения профилактики парентеральных гепатитов целесообразно выделить дополнительные средства на приобретение качественных тест-систем для диагностики.

**А. А. Ключарева:**

— Поскольку речь зашла о детях, необходимо озвучить еще одну существующую проблему — сохраняющуюся возможность вертикальной трансмиссии вирусов парентеральных гепатитов от матери к ребенку. По результатам исследования, проведенного в рамках городского проекта, 60% женщин до наступления беременности не знали о том, что они переносят ХВГС. После родов мы наблюдаем детей, родившихся от инфицированных матерей, и если устанавливаем факт заражения вирусом, пытаемся в оптимальные сроки проводить терапию. Но, как показал опыт коллег из Санкт-Петербурга, такой ситуации можно избежать. Они не только осуществляют скрининг девушек-подростков в возрасте 15—16 лет, но и нашли возможность проведения противовирусной терапии в случае необходимости. Этим была обеспечена естественная профилактика заражения новорожденных вирусом гепатита С.

С другой стороны, следует признать, что лечение детей с вирусным гепатитом С уже не так бесперспективно, как это было ранее. В 2008 г. FDA разрешил использование ПегИФН- $\alpha$ 2b у детей старше 3 лет и подростков в составе комбинированной терапии с рибавирином, этому примеру последовали Европа и Россия.

В настоящее время в Беларуси вводятся дополнения к назначению ПегИФН- $\alpha$ 2b для лечения детей. Нужно воспользоваться моментом и включить схемы с пегилированными препаратами интерферона в новые протоколы лечения инфекционных больных в педиатрической практике, юридически закрепить возможность их использования (наблюдается высокая эффективность и меньшее число побочных эффектов).

**И. А. Карпов:**

— Сегодня за круглым столом собрались специалисты, которые будут участвовать в разработке Национальных



О. Н. Романова, Н. Д. Коломиец,  
А. А. Ключарева, С. В. Жаворонок

протоколов лечения вирусных гепатитов. Обсуждение существующих проблем поможет в последующем при разработке документов.

**С. В. Крапивина**, зав. отделением хронических вирусных гепатитов (3-2) Городской клинической инфекционной больницы Минска:

— Поддержу коллег по поводу качества тестирования препаратов крови и приведу простой пример. К нам в отделения поступают пациенты с синдромом желтухи, у которых исследование крови на маркеры парентеральных гепатитов методом иммуноферментного анализа не дает положительных результатов. В то же время тестирование методом ПЦР позволяет выявить РНК вируса гепатита С в плазме крови и установить диагноз (антитела появляются, но в более отдаленный период). А ведь были случаи, когда в серонегативный период пациенты выступали в качестве доноров крови. Возможно, целесообразнее для тестирования крови доноров использовать ПЦР. Таким образом удалось бы усовершенствовать профилактику передачи вирусного гепатита С. С другой стороны, было бы правильным ввести обязательную вакцинацию от гепатита В постоянных доноров крови. Наконец, не могу не сказать о медицинских работниках, которые периодически заражаются от пациентов. Надо подумать о возможности предоставления им бесплатной противовирусной терапии препаратами пегилированного интерферона, так как такое лечение значительно увеличивает шансы на выздоровление.

**В. С. Ильенкова**, сотрудник Странового бюро ВОЗ в Республике Беларусь:

— Согласно резолюции Всемирной ассамблеи ВОЗ (2010) вирусные гепатиты признают как серьезную и масштабную проблему, представляющую такую же угрозу общественному здоровью, как ВИЧ-инфекция, малярия и туберкулез. Один из способов снижения бремени вирусных гепатитов, помимо профилактики, — это раннее выявление. Для повышения осведомленности было решено отмечать Всемирный день борьбы с гепатитом 28 июля (в 2011 г. он прошел под девизом «Гепатит касается каждого и везде. Знайте о нем. Защищайтесь от него»).

В ходе разговора участники круглого стола затронули тему диагностики. Я не стала бы списывать некоторые проблемы только на качество тест-систем и реагентов. По результатам проведенной в декабре 2011 г. оценки качества лабораторий по мониторингу течения ВИЧ-инфекции и антиретровирусной терапии (CD4 клетки, вирусная нагрузка), были выявлены системные проблемы, начиная с момента забора крови и доставки в лабораторию до непосредственного исследования. Например, не разработаны стандартные операционные процедуры: при выполнении исследований медицинский персонал пользуется инструкциями к реагентам и руководствами по эксплуатации приборов. В то же время есть особенности проведения исследований, не прописанных в инструкциях к приборам. Если кровь на несколько исследований доставляется в одной пробирке, то в каком порядке нужно забирать материал, как хранить эту пробирку, если для разных методов нужны разные температурные режимы? Это все влияет на результаты исследования. Речь не идет о халатном отношении сотрудников, я только подчеркиваю необходимость организации и проведения дополнительного обучения. К стати говоря, в прошлом году при поддержке Странового бюро ВОЗ в Республике Беларусь провели исследование «Информированность медицинских работников в области ВИЧ, СПИДа и парентеральных гепатитов». Среди 580 опрошенных (они ежедневно проводят инвазивные процедуры) только 25% назвали все верные пути передачи гепатитов В и С. Есть над чем работать.

Замечу также, что важно не только выявить вирус, но и предложить адекватное лечение. Известно, что ряд препаратов, активных в отношении ВИЧ, также успешно используются при лечении вирусного гепатита В. В 2012 г. обновлены протоколы по ведению пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусами гепатитов В или/и С для Европейского региона ВОЗ. Эти данные будут учтены при обновлении Национальных протоколов лечения.



И. Г. Германенко, В. Ф. Еремин, Т. М. Барьяш, Л. М. Лизинь

**Е. Н. Яговдик-Тележная**, доцент кафедры инфекционных болезней БГМУ, руководитель Городского центра инфекционной гепатологии, кандидат мед. наук:

— Своевременность, полнота и максимальная доступность медицинской помощи возможна лишь при ее правильной организации. Больные с вирусным поражением печени — особый контингент, требующий динамического наблюдения с целью своевременной диагностики перехода заболевания из одной стадии в другую (острая, хроническая, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома), что позволит не упустить оптимальные сроки проведения лечения, а следовательно, повысить его эффективность. По этой причине пациенты, перенесшие острый вирусный гепатит, продолжают наблюдаться у инфекциониста. В зависимости от возможных вариантов естественного течения (определяется этиологией гепатита и фоновыми заболеваниями) их наблюдают в территориальных поликлиниках, если риск хронизации отсутствует (острый гепатит А), или в диспансерном кабинете Городской клинической инфекционной больницы — в случае необходимости строгого наблюдения и принятия решения о сроках инициации терапии, оценки ее эффективности и купировании нежелательных эффектов, развившихся на фоне ее проведения. При необходимости (острый процесс или обострение хронического, а также декомпенсация цирроза печени, инициация этиотропной терапии, купирование нежелательных эффектов противовирусной терапии) больные с вирусной патологией печени госпитализируются в стационар. В настоящее время для оптимизации использования финансовых средств и удобства пациентов открываются койки дневного стационара на базе Городской клинической инфекционной больницы. Однако ряд состояний (осложнение цирроза печени, малигнизация процесса в печени и т. д.) для улучшения медицинской помощи требуют госпитализации в профильные стационары, с которыми налажено тесное сотрудничество. Весь комплекс необходимых лабораторных и инструментальных методов обследования в соответствии с международными стандартами осуществляется на базе центра, а также с привлечением возможностей других клиник города.

Наблюдается преемственность детской и взрослой инфекционных служб, хорошо работает диспансерный кабинет Детской инфекционной клинической больницы Минска, где организованная компьютеризированная система позволяет собирать и хранить данные наблюдения и лечения по каждому пациенту, после чего отчет о судьбе ребенка попадает во взрослую сеть.

В последнее время активно занимаемся больными после трансплантации почки, печени, по показаниям назначаем противовирусную терапию. Результаты генотипирования позволяют правильно подобрать препарат, определить резистентность вируса, определить сроки проведения терапии, что повышает эффективность лечения. Сегодня актуально стоит вопрос о введении трехкомпонентной схемы противовирусной терапии, появлении эффективных лекарственных средств для лечения ХВГС (особенно касается первого генотипа).

**Т. М. Барьяш**, зав. консультативно-диспансерным кабинетом вирусных гепатитов Городской инфекционной клинической больницы Минска:

— Консультативная помощь пациентам с парентеральными гепатитами востребована как самими пациентами, так и врачами смежных специальностей, курирующих данную инфекцию. Речь идет об акушерах-гинекологах, терапевтах, а также инфекционистах поликлиник. Поскольку в процессе консультативной работы, как правило, возникает много вопросов, было бы целесообразно проводить обучающие семинары с участием различных специалистов.

Второй, с моей точки зрения, актуальный вопрос. Для того чтобы снизить процент инвалидизации в исходе хронических вирусных гепатитов и тем самым уменьшить материальные затраты государства на курацию таких пациентов на поздних стадиях заболевания, необходимы социальные дотации на лечение больных на стадиях острого и хронического вирусных гепатитов.

**С. П. Лукашук**, доцент кафедры инфекционных болезней БГМУ:

— В настоящее время накоплен определенный опыт лечения вирусного гепатита С, который позволяет выделить несколько положений. Золотым стандартом терапии ХВГС является комбинированное использование интерферонов- $\alpha$  в сочетании с рибавирином. ХВГС — потенциально курябельная инфекция: достижение устойчивого вирусологического ответа предполагает не только ингибирование репликации вируса, но и прекращение прогрессирования патологического процесса в печени. Хорошо изучены и определены предикторы достижения устойчивого вирусологического ответа. Часть из них устранима на этапе планируемого лечения (избыточная масса тела, инсулинорезистентность), другая — не может быть модифицирована (генотип вируса, степень фиброза до начала терапии). Большой интерес вызывают исследования полиморфизма некоторых генов-кандидатов. Например, ген *IL28B*, варианты полиморфизма которого четко ассоциированы с частотой достижения устойчивого вирусологического ответа.

Проводимая противовирусная терапия ХВГС наиболее результативна у пациентов, инфицированных вторым и третьим генотипами, в то же время частота устойчивого вирусологического ответа среди больных, инфицированных первым и четвертым генотипами, существенно ниже. Поэтому данная категория людей является объектом пристального внимания специалистов, разрабатывающих и апробирующих современные подходы к противовирусному лечению. Изучение тонкой биологии вируса, расшифровка основных этапов его жизненного цикла позволили выявить ряд биологических мишеней, прямое воздействие на которые теоретически может значительно снизить темпы репликации вируса. Среди них ферменты вируса — протеаза и полимераза, а также оболочечные белки, которые участвуют в процессе вхождения (фузии) ХВГС в клетку.

Сегодня большое количество молекул проходит клинические испытания с перспективой стать третьим препаратом в схеме противовирусного лечения ХВГС. Наибольшие успехи достигнуты в разработке ингибиторов протеазы. Известно, что протеаза вируса играет ключевую роль в репликационном цикле: расщепляет полипротеин в четырех последовательных активных участках с образованием N-концевых белков, является составной частью репликационного комплекса вирусной РНК,

действующей как РНК-хеликаза и нуклеотид-трифосфатаза. Современные ингибиторы протеазы могут быть использованы в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином и способны улучшать показатель эффективности лечения у пациентов с ХВГС первого генотипа.

**Л. М. Лизинь**, руководитель сектора госпитальных препаратов представительства компании «Shering-Plough» (Швейцария) в Республике Беларусь:

— Каждый человек, страдающий хроническим вирусным гепатитом, должен обладать информацией о том, какие лекарственные средства сегодня находятся в его распоряжении, и вправе получить квалифицированную медицинскую помощь в соответствии со статусом своего заболевания. Рада вам сообщить, что на данный момент в Беларуси уже зарегистрирован препарат, относящийся к классу ингибиторов протеазы вируса гепатита С, — боцепревир, входящий в схему тройной терапии и доказавший свою высокую эффективность в лечении ХВГС у пациентов с 1-м генотипом вируса.

**Д. Е. Данилов**, доцент кафедры инфекционных болезней БГМУ, кандидат мед. наук:

— Не могу не сказать о некоторых особенностях применения тройной схемы лечения хронического гепатита С. Такая терапия способна улучшать показатели устойчивого вирусологического ответа и должна назначаться с учетом предиктивных факторов положительного ответа. Однако следует учитывать, что процент эффективности будет напрямую зависеть от контингента пациентов: самый высокий шанс у тех, кто ранее не лечился противовирусными препаратами, а также у пациентов с рецидивом после проведенного ранее курса терапии. Наименьшая эффективность ожидается у лиц, у которых отмечена первичная полная неэффективность стандартного лечения: препаратами пегилированного интерферона в комбинации с рибавирином. Кроме того, в динамике тройной терапии следует учитывать возможное усиление побочных эффектов и удорожание стоимости курса лечения, поэтому доказанную практикой эффективность пегилированных интерферонов в сочетании с рибавирином никто не отменял. Хотел бы еще раз подчеркнуть, что своевременно начатое лечение является профилактикой развития тяжелых осложнений, а профилактика, как известно, всегда более дешевый способ сохранения здоровья.

**И. А. Карпов:**

— Сегодня в ходе обсуждения нам удалось правильно расставить акценты в проблеме парентеральных вирусных гепатитов: скрининг контингентов повышенного риска заражения, разумная санитарно-просветительская работа, грамотно проводимые профилактические мероприятия, качественная диагностика и адекватное лечение. Действительно, комбинированная терапия с использованием пегилированных интерферонов  $\alpha 2a$  и  $\alpha 2b$  показали свою эффективность, особенно у пациентов со вторым и третьим генотипами вируса гепатита С. Просматриваются и перспективы повышения эффективности лечения больных с первым генотипом вируса.

В то же время абсолютно очевидно, что предстоит оптимизировать систему оказания специализированной медицинской помощи пациентам с вирусными гепатитами с целью уменьшения процента инвалидизации и летальных исходов. Работы хватит всем.

Подготовила Т. Ясевич

© «Здравоохранение», 2012

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:

для организаций — 749122,

для индивидуальных подписчиков — 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Компьютерная верстка: Наталья Гелжец

Подписано в печать с оригинал-макета 25.04.2012.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,25 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.

Уч.-изд. л. 13,7 Тираж экз. Зак.

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: 226-21-66, 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

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.