



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№5/2013

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

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

Журнал включен в систему Российского научного цитирования



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

Редакционная коллегия:

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

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.
ЧУЧАЛИНА А. Г. (Россия)
ШОТТ А. В.

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

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

Редакционный совет:

ВАСИЛЬКОВ Н. А.
ГАЕВСКИЙ И. В.
ГОДОВАЛЬНИКОВ Г. В.
ДЕЙКАЛО В. П.
ДЕМИДЧИК Ю. Е.
ДЕРКАЧ Ю. Н.
КРАПИВИНА С. В.
ЛОСИЦКИЙ И. Г.
ЛЫЗИКОВ А. Н.

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



Дорогие коллеги!

В настоящее время интенсивно изучаются генетические, социальные, экологические и другие факторы, неблагоприятно влияющие на здоровье человека. Однако есть и другие причины, которые лежат вне сферы традиционной медицины — это состояние духовности человека. Злопамятность и обидчивость, самодовольство и раздражительность, мнительность и уныние — мощные союзники различных недугов. Задолго до становления медицинской науки народная мудрость просто и ясно передала связь душевного состояния и физического здоровья: «Кроткое сердце — жизнь для тела, а зависть — гниль для костей».

Болезнь может быть прямым следствием и расплатой за нарушение нравственных норм поведения. В результате пьянства развивается цирроз печени, рак легких — вероятная перспектива заядлых курильщиков, алиментарное ожирение — удел гурманов. Человек, преступивший законы морали, рискует навредить не только себе, но и своим потомкам. Взять хотя бы действие наркотиков на развитие плода. Среди духовных причин болезней есть и менее очевидные, например, тщеславие и гордыня. С точки зрения религии это греховные страсти, с позиции медицины — факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. ИБС — типичный результат стрессов, неумения адекватно, без вспышек гнева, злости и честолюбивых амбиций реагировать на события.

Мы глубоко заблуждаемся, считая себя только телесной сущью. Дух и тело, равнозначные сущности человека. Давно замечено — люди с высокой нравственностью живут дольше и легче переносят болезни. Там, где во имя честолюбия и вожделиний человек губит дух, а тело превращает в полигон испытаний, никогда не будет хорошего здоровья. Для профилактики болезней необходима гигиена духа — не допускать раздражения и злости, зависти и уныния, научиться быть в согласии с собой. В христианстве это называется смирением — жить с миром в душе.

Трудности можно воспринимать как урок и сделать выводы или как происки врагов, с которыми нужно бороться. Готовность к бою всегда сопровождается гипергликемией, высоким уровнем адреналина и повышением АД, спазмом сосудов и нарушением микроциркуляции в слизистой пищеварительного тракта. Если на фоне острого стресса это необходимо для выживания, то при хроническом — основа развития артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и сахарного диабета. А результатом иммуносупрессии на фоне страха и постоянного недовольства могут быть онкологические заболевания. Профилактика недугов не должна сводиться к ежедневному измерению АД и уровня сахара в крови. Без трансформации мышления подобные процедуры только усилят боязнь заболевания. Если бы исследования по изучению влияния нашего духовного мира (эмоций, мышления) на течение болезней финансировались так же как разработка лекарственных средств, наверняка были бы получены доказательства эффективности безлекарственной терапии. Ведь результативность плацебо достигает 30%.

Мы восхищаемся научно-техническим прогрессом, успешно применяем новые лечебные технологии, но это не решает глобальной проблемы улучшения здоровья нации. Конечно, медицина продлевает жизнь человека, однако в целом, лечение только материального тела является малоперспективной задачей. Огромные средства уходят на «ремонт» организма, а суть проблемы — предупреждение его «поломки», остается без внимания. Объясняя рост заболеваемости неблагоприятными экологическими условиями, мы забываем, что причина экологического кризиса — кризис духовный. Болезнь — это сигнал бедствия, который душа посылает через тело. Прислушаемся к тому, что она говорит.

Признание духовного компонента болезни обязывает нас нести ответственность за свое поведение. Повышение нравственных устоев общества и здоровый образ жизни принесут намного больше пользы здоровью нации, чем самое совершенное лечение износившихся и искореженных аморальным поведением человеческих тел. Это подтверждает закон духовно-демографической детерминации (И.А. Гундаров, 2001): при прочих равных условиях улучшение (ухудшение) духовного состояния общества сопровождается снижением (ростом) заболеваемости и смертности.

Законы нравственности даны человечеству в виде 10 заповедей более 3000 лет тому назад, и невыполнение их приводит к несчастьям и болезням.

С уважением

Ю. К. Абаев

Содержание

Клиническая медицина

- Глуткина Н. В., Пырочкин В. М.** Дисфункция эндотелия и кислородтранспортная функция крови у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа 4
- Рузиев Ш. С.** Половой диморфизм постинсультных афазий при различных подтипах ишемического инсульта 9
- Шепелькевич А. П., Короленко Г. Г., Бурко И. И., Лобашова В. Л.** Применение лираглутида у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением 11

Оригинальные исследования

- Трушель Н. А.** Моделирование кровотока сосудов виллизиева круга 15

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Лярская Н. В., Питкевич А. Э.** Первичная заболеваемость гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью детского населения Витебской области 19

Лекции и обзоры

- Герасимович Г. И.** Резерв родов 23
- Солнцева А. В.** Ожирение — фактор риска эмоциональных нарушений у детей? 29
- Косарев В. В., Бабанов С. А.** Побочные эффекты лекарственной терапии: оценка и прогнозирование 34
- Горбич Ю. Л., Карпов И. А., Соловей Н. В., Левшина Н. Н.** Тигециклин (Tigecycline): возможности и перспективы применения 39
- Руденко Д. Н.** Диагностика и лечение хронических инфекций нижних мочевых путей 43

Обмен опытом

- Королик А. К., Кирковский В. В., Сантоцкий Е. О., Дзядзько А. М.** Экстракорпоральная поддержка печени и эффективность использования системы «Prometheus» у больных с печеночной недостаточностью 49
- Пустовойтенко В. Т., Белецкий А. В.** Феномен равенства сагиттальных диаметров I и II шейных позвонков и его значение для рентгенодиагностики 53

Школа молодого ученого

- Кевра М. К., Сиденко В. М.** Путь лекарства от лаборатории исследователя к клинической практике 57

Круглый стол

- Профилактика сердечно-сосудистой патологии: взаимодействие кардиолога и гастроэнтеролога 64

Срочные публикации

- Шиманович В. П.** Использование комбинированных вакцин в обеспечении контроля инфекционных заболеваний 68
- Зыблева С. В., Новиков П. Д.** Нарушения в иммунной системе у часто и длительно болеющих детей 71
- Колядко Н. Н., Дмитриев В. В., Прохорова В. И., Красный С. А., Суслов Л. Н.** Послеоперационные осложнения гнойно-септического характера как фактор развития тромбозного статуса у онкологических пациентов 76

Contents

3

Clinical Medicine

- Glutkina N. V., Pyrochkin V. M.** Dysfunction of endothelium and oxygen transport blood function in patients after myocardial infarction and persons with diabetes type 2
- Ruziyev Sh. S.** Sexual dimorphism of post-stroke aphasia in case of ischemic stroke various subtypes
- Shepelkevich A. P., Korolenko G. G., Burko I. I., Lobashova V. L.** Liraglutide administration for obese patients suffering from diabetes mellitus type 2

Original Investigations

- Trushel N. A.** Willis' circle blood flow modeling

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Lyarskaya N. V., Pitkevich A. E.** Primary gastroesophageal reflux disease incidence among Vitebsk region children

Lectures and Reviews

- Gerasimovich G. I.** Labor reserve
- Solntseva A. V.** Obesity as risk factor of childish emotional sphere disorders?
- Kosarev V. V., Babanov S. A.** Side effects of medicinal therapy: assessment and prognosis
- Gorbich Yu. L., Karpov I. A., Solovey N. V., Levshina N. N.** Tigecycline: administration features and perspectives
- Rudenko D. N.** Diagnosis and management of chronic infections of lower urinary tracts

Sharing Experience

- Korolik A. K., Kirkovsky V. V., Santotsky E. O., Dzyadzko A. M.** Extracorporeal liver support and clinical efficacy of Prometheus-system for liver insufficiency
- Pustovoitenko V. T., Beletsky A. V.** Phenomenon of equal sagittal dimensions of cervical vertebrae I and II and its significance for X-ray diagnosis

School for Young Scientists

- Kevra M. K., Sidenko B. M.** Drug way from researcher's laboratory to clinical practice

Talking at Round Table

- Prevention of cardiovascular pathology: cooperation of cardiologist and gastroenterologist

Urgent Publications

- Shymanovich V. P.** Usage of combination vaccines for controlling infectious diseases
- Zybleva S. V., Novikov P. D.** Immune system functioning disorders in frequently and chronically ill children
- Kolyadko N. N., Dmitriyev V. V., Prokhorova V. I., Krasny S. A., Suslov L. N.** Postoperative complications of purulent-septic character as risk factor of oncologic patient thrombotic status



Н. В. ГЛУТКИНА, В. М. ПЫРОЧКИН

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Гродненский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучить функциональное состояние эндотелия, показатели кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния (на 25-е и 60-е сутки от начала заболевания) у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа.

Материал и методы. Изучены функции эндотелия, кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, на 25-е и 60-е сутки от начала заболевания в сочетании с артериальной гипертензией II степени, риск IV, сердечной недостаточностью функционального класса I—II и сахарным диабетом 2-го типа. Все пациенты получали стандартную терапию.

Результаты. Выявлено изменение показателей механизмов транспорта кислорода крови на фоне определенного прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса, направленное на компенсацию дисфункции эндотелия и реализуемое через NO-зависимые механизмы, что отражает необходимость более пристального внимания к проведению терапии у данных пациентов.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, кислородтранспортная функция крови, прооксидантно-антиоксидантное состояние, инфаркт миокарда, сахарный диабет 2-го типа.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, частота развития которого имеет тенденцию к неуклонному росту. Его социальная значимость обусловлена инвалидизацией и смертностью от поздних сосудистых осложнений, исходя из чего проблема риска развития сердечно-сосудистой патологии является мультидисциплинарной и разноплановой [1]. Наличие СД 2-го типа повышает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, среди пациентов, умерших от инфаркта миокарда, данная патология составила 18% [18].

Недостаток кислорода препятствует нормальному функционированию клеток и поддержанию внутриклеточного гомеостаза. При величине ниже критического уровня его потребление уменьшается, метаболические процессы переходят на анаэробный путь, что приводит к снижению функциональных возможностей жизненно важных органов и повышает вероятность неблагоприятного исхода болезни [14]. Механизмы транспорта кислорода кровью, и в частности сродство гемоглобина к кислороду (СГК), на микроциркуляторном уровне определяют процессы оксигенации тканей. Установлено, что гликолизация вызывает структурные и

функциональные изменения гемоглобина, что обуславливает увеличение СГК и соответственно сдвиг кривой диссоциации гемоглобина влево [19]. Увеличение гликолизованного гемоглобина (7% и более) в крови у пациентов с СД 2-го типа сопровождается изменением оксигенации артериальной крови [20]. Содержание оксигемоглобина значительно увеличивается при наличии СД, однако при этом существенно падает способность гемоглобина связывать кислород, а его способность отдавать кислород не меняется, свидетельствуя о том, что ведущую роль в изменении кислородсвязывающих свойств крови может играть изменение микроциркуляции и структуры мембран эритроцитов [13]. У пациентов с наличием СД 2-го типа более 8 лет отмечается увеличение СГК при реальных условиях циркуляции крови, отражающее смещение кривой диссоциации гемоглобина влево [17]. При инфаркте миокарда, протекающем на фоне нарушений углеводного обмена, наблюдаются изменения реологических свойств крови и свободнорадикальных процессов, что сопровождается увеличением выработки оксида азота и малонового диальдегида [11]. При гипергликемии в результате экспрессии молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов происходит скопление активированных клеток белой крови, продуцирующих свободные радикалы, что вызывает нарушение микроциркуляции и может явиться причиной расширения зоны некроза у пациентов с инфарктом миокарда [10]. В связи с этим необходимо проведение клинических исследований для более глубокого понимания сложной физиологической роли активных форм кислорода, что позволит разработать новые средства с более определенным и благоприятным фармакодинамическим профилем или вспомогательными эффектами [16].

Целью работы являлось изучение функционального состояния эндотелия, показателей кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния (на 25-е и 60-е сутки от начала заболевания) у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и СД 2-го типа.

Материал и методы

В исследование включены 27 пациентов: 6 женщин и 21 мужчина, средний возраст которых составил 58,0 [53,0—63,0] лет, перенесших Q-инфаркт миокарда в сочетании с артериальной гипертензией II степени, риск IV (по классификации ВОЗ), сердечной недостаточностью функционального класса I—II (NYHA) и СД 2-го типа. Все пациенты получали стандартную терапию (β -блокатор небивалол 5—10 мг; статин симвастатин 10—20 мг; антиагрегант аспирин 75 мг/сут; ингибитор АПФ лизиноприл 5—10 мг). Коррекция нарушений углеводного обмена включала назначение диеты (стол № 9), терапию таблетированными сахароснижающими препаратами (метформин, гликлазид MR), инсулинотерапию. Критериями исключения являлись нарушение ритма сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, облитерирующие

заболевания сосудов нижних конечностей, онкологические заболевания, патология щитовидной железы, тяжелая общесоматическая патология.

Забор крови из локтевой вены (8 мл) выполняли на фоне восстановленного оттока в предварительно охлажденный и промытый гепарином шприц (на 25-е и 60-е сутки от начала заболевания). Все выполненные манипуляции у пациентов осуществляли с их согласия и с разрешения комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета. Каждый пациент давал информированное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Дисфункцию эндотелия оценивали по эндотелий-зависимой реакции плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией, которую определяли методом реоимпедансографии с помощью аппарата «Импекард-М». После компрессии плечевой артерии (в течение 5 мин с помощью манжеты сфигмоманометра, в которой создается давление, не менее чем на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое АД пациента) определяли скорость кровенаполнения (dz/dt , %). Диагностическое значение пробы: более +12% — вазомоторная функция эндотелия не нарушена; +12-2% — умеренное нарушение; -2-12% — выраженное нарушение; менее -12% — резко выраженная дисфункция эндотелия [15]. Продукцию монооксида азота определяли по суммарному содержанию нитратов/нитритов в плазме крови спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса при длине волны 540 нм [23].

Показатели pO_2 , pCO_2 , pH, содержание метгемоглобина и степень насыщения крови кислородом (SO_2) в исследуемых пробах крови определяли при 37°C с помощью микрогазоанализатора «Synthesis-15» («Instrumentation Laboratory», США). СГК оценивали по показателю $p50$ (pO_2 , соответствующее 50% насыщению гемоглобина кислородом), определяемому спектрофотометрическим методом при 37°C, pH 7,4 и pCO_2 40 мм рт. ст. ($p50_{\text{станд.}}$). Затем рассчитывали $p50$ при реальных значениях pH, pCO_2 и температуры ($p50_{\text{реал.}}$) по формулам J. W. Severinghaus [22]. По полученным значениям $p50$, используя уравнение Хилла, рассчитывали положение кривой диссоциации оксигемоглобина. Кислотно-основное состояние крови определяли по следующим показателям: реальный и стандартный избыток буферных оснований, стандартный бикарбонат, содержание гидрокарбоната, общей углекислоты, стандартного бикарбоната.

Активность свободнорадикальных процессов оценивали по содержанию первичных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Уровень диеновых конъюгатов измеряли на спектрофотометре «СФ-46» по интенсивности УФ-поглощения в области 232—234 нм, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов [8]. Содержание малонового диальдегида измеряли спектрофотометрическим методом по насыщенности окраски триметинового комплекса розового цвета при длине волны 540 нм [21]. Активность ката-

лазы оценивали по способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойко окрашенный комплекс при длине волны 410 нм на спектрофотометре «Solar» PV1251C [21].

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью программы STATISTICA. Анализ соответствия данных закону нормального распределения проводили с помощью W-критерия Шапиро—Уилка. Количественные данные представили в виде медианы и интерквартильного размаха при непараметрическом или в виде $X \pm S_x$ — при нормальном распределении. Для определения значимости изменений в динамике (сравнение зависимых групп) применяли критерий Вилкоксона и Мак-Немара для количественных и категориальных данных соответственно. Анализ зависимостей между переменными проводили с помощью критериев ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Данные, полученные при определении функционального состояния эндотелия плечевой артерии, свидетельствуют, что на 25-е сутки у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в сочетании с СД при проведении пробы с реактивной гиперемией на 1-й минуте после окклюзии dz/dt составлял -3,6 [-6,3—5,1]%, а к концу 60-х суток данный показатель увеличился до 6,3 [-5,6—7,1] ($P < 0,05$), что отражает улучшение вазомоторной функции эндотелия (табл. 1). На 25-е сутки после инфаркта у всех обследуемых пациентов отмечалось нарушение функционального состояния эндотелия плечевой артерии (табл. 2). При повторном исследовании установлено улучшение функционального состояния эндотелия у 11 (40,74%) человек, ухудшение — у 1 (3,70%). У 15 пациентов за исследуемый период данный показатель не изменился (χ^2 Мак-Немара 6,75; $P < 0,01$).

На 25-е сутки после инфаркта миокарда содержание нитратов/нитритов в плазме крови у пациентов составляло 10,85 [10,0—12,5] мкмоль/л, на 60-е сутки отмечалось увеличение уровня общих нитритов — 13,27 [11,27—13,8] мкмоль/л ($P < 0,05$). Увеличение этого параметра свидетельствует об улучшении NO-образующей функции эндотелия. Воздействия на механизмы образования и инактивации NO весьма важны, поскольку хроническая гипоксия угнетает синтез NO в эндотелии, а умеренная — увеличивает

Таблица 1
Функциональное состояние эндотелия у пациентов с СД и перенесенным инфарктом миокарда

Показатель	Пациенты с инфарктом миокарда при СД 2-го типа	
	через 25 сут	через 60 сут
Эндотелий-зависимая дилатация, %	-3,6 [-6,3—5,1]	6,3 [-5,6—7,1]*
Нитраты/нитриты, мкмоль/л	10,85 [10,0—12,5]	13,27 [11,27—13,8]*

* Здесь и в табл. 3, 4 достоверность различий показателей у пациентов через 25 сут после инфаркта по сравнению с таковыми через 60 сут (критерий Вилкоксона).

Таблица 2

Распределение пациентов с перенесенным инфарктом миокарда при СД 2-го типа в зависимости от функционального состояния эндотелия

Вазомоторная функция эндотелия	Пациенты с инфарктом миокарда при СД 2-го типа	
	через 25 сут	через 60 сут
Норма, $dz/dt > +12\%$	—	—
Умеренное нарушение, $dz/dt +12-2\%$	40,74% (11)	70,37% (19)
Выраженное нарушение, $dz/dt -2-15\%$	51,85% (14)	29,63% (8)
Резко выраженное нарушение, $dz/dt < -15\%$	7,41% (2)	—

активность эндотелиальной NO-синтазы в результате повышения концентрации внутриклеточных ионов Ca^{2+} , уровень которого коррелирует с высвобождением эндотелиального NO [9]. Физиологические механизмы изменения биоактивности NO имеют значение для формирования газотранспортной функции крови и регуляции регионарного кровотока, что может быть основой новой парадигмы терапии различных форм гипоксий.

Состояние механизмов транспорта кислорода крови у пациентов характеризовалось определенными

изменениями (табл. 3). Так, показатели кислотно-основного состояния крови — реальный и стандартный избыток буферных оснований, стандартный бикарбонат, содержание гидрокарбоната, общей углекислоты, стандартного бикарбоната — существенно не менялись. Через 25 сут после инфаркта $p50$ при реальных условиях у обследуемых пациентов составил 29,3 [28,2—31,2] мм рт. ст., к концу исследуемого периода — 30,0 [28,6—30,3] мм рт. ст., что свидетельствует о том, что положения кривых диссоциации оксигемоглобина до и после проведенной терапии не отличались. Величина $p50$ при стандартных значениях также существенно не менялась при проводимом лечении. У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда без сопутствующего СД 2-го типа на фоне стандартной терапии (биспролол 2,5—10 мг, аторвастатин 10 мг, аспирин 75 мг/сут, ингибитор АПФ лизиноприл 5—10 мг) к концу 60-х суток отмечено уменьшение проявлений дисфункции эндотелия, снижение pO_2 , $p50_{\text{реал.}}$, что отражает сдвиг кривой диссоциации влево [4].

Показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния крови представлены в табл. 4. У обследуемых пациентов на 25-е сутки выявлены повышенные значения показателей ПОЛ, к концу 60-х суток отмечено их уменьшение ($P < 0,05$). В эритроцитной массе динамика изменений уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида была аналогичной. Однако не отмечалось увеличение степени антиоксидантной

Таблица 3

Показатели кислородтранспортной функции крови у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда при СД 2-го типа

Показатель	Пациенты с инфарктом миокарда	
	через 25 сут	через 60 сут
$p50_{\text{реал.}}$, мм рт. ст.	29,3 [28,2—31,2]	30,0 [28,6—30,3]
$p50_{\text{станд.}}$, мм рт. ст.	28,8 [27,7—31,0]	29,2±0,95
pH, ед.	7,384 [7,363—7,407]	7,382 [7,363—7,392]
pCO_2 , мм рт. ст.	47,0 [43,4—47,8]	47,8±5,04*
pO_2 , мм рт. ст.	33,6±3,22	37,0 [33,0—41,0]*
HCO_3^- , ммоль/л	28,6±1,16	29,0 [27,2—31,0]
TCO_2 , ммоль/л	30,1±1,9	30,5±2,19
ABE, ммоль/л	3,6 [3,1—3,9]	3,4±1,66
SBE, ммоль/л	3,1±2,2	3,0±1,49
SBC, ммоль/л	27,1±2,3	27,0±2,34
Гемоглобин, г/л	135,0 [131,0—139,0]	132,0 [124,0—140,0]
MetHb	2,02±0,57	2,40 [1,9—3,2]*
SO_2 , %	55,14±5,67	60,07±5,3*

Таблица 4

Показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда при СД 2-го типа

Показатель	Пациенты с инфарктом миокарда	
	через 25 сут	через 60 сут
Диеновые конъюгаты, ΔD_{233} /мл:		
плазма	1,64 [1,2—1,76]	1,09±0,29*
эритроциты	15,52±3,50	12,68±2,63*
Малоновый диальдегид, мкмоль/л:		
плазма	2,45±0,33	2,20 [1,97—2,47]*
эритроциты	13,19±3,05	10,81±1,82*
Каталаза, ммоль H_2O_2 /мин/г Hb	21,38 [20,18—23,64]	22,9±3,11

защиты, в частности активность каталазы в эритроцитной массе. При инфаркте миокарда в сочетании с СД на 25-е сутки наблюдалось развитие окислительного стресса и не столь существенное уменьшение его проявлений на 60-е сутки. Отмечено наличие относительно высоких значений коэффициентов линейной корреляции между показателями: СГК р50 при реальных условиях и содержанием малонового диальдегида в эритроцитной массе ($r=-0,39$; $P<0,045$), скоростью кровенаполнения на 1-й минуте после окклюзии и содержанием диеновых конъюгатов в эритроцитной массе ($r=-0,53$; $P<0,005$) на 25-е сутки, что характеризует связь средней степени между механизмами транспорта кислорода и свободнорадикальными процессами у пациентов с данной патологией.

Кислородсвязывающие свойства крови в организме в значительной степени определяют диффузию кислорода, обеспечивая процессы его транспорта кровью и доставку необходимого количества в ткани при сравнительно малых компенсаторных ресурсах кровотока, что особо важно при патологии кровообращения. Следует учитывать, что изменение СГК является важным фактором компенсации кислородной недостаточности при гипоксии, определяющим не только массоперенос кислорода в ткани, но и активность процессов свободнорадикального окисления, обладая антиоксидантным эффектом при нарушенной утилизации кислорода тканями [6]. Так, в ишемизированном миокарде существенное снижение СГК усиливает диссоциацию гемоглобина и поступление кислорода в ткани, что при истощении пула эндогенных антиоксидантов ведет к активации процессов ПОЛ [3]. В ранее проведенных исследованиях у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда на 25—60-е сутки отмечена взаимосвязь между кислородтранспортной функцией крови и прооксидантно-антиоксидантным состоянием [4].

У пациентов с СД 2-го типа и ишемической болезнью сердца на фоне роста уровня активных форм кислорода и развития окислительного стресса показано увеличение редокс-потенциала глутатиона в эритроцитах [2]. Окислительный стресс, основу которого составляют свободнорадикальные реакции, является важным патогенетическим фактором многих заболеваний, связанных с функциональными нарушениями биологических мембран, вызывающим серьезные, подчас необратимые изменения метаболических внутриклеточных процессов, приводящих к гибели клетки и в дальнейшем всего организма [5]. Одним из методов коррекции оксидативного стресса является использование препаратов, обладающих плейотропным действием на окислительно-восстановительную систему, которое оказывает опосредованное благоприятное влияние на эндотелиальную функцию, ингибируя активность НАДФ-оксидазы и уменьшая экспрессию NO [16]. При этом важно отметить, что система «L-аргинин—NO» может быть дополнительным эффективным механизмом регуляции как прооксидантно-антиоксидантного баланса, так и кислородсвязывающих свойств крови.

Метаболические нарушения, развивающиеся при СД, влияют на развитие и прогноз острого инфаркта миокарда, что указывает на особое значение проводимой терапии [18]. Всестороннее знание патофизиологических механизмов данного процесса позволит идентифицировать и протестировать терапевтическую стратегию, направленную на оксидативный стресс как на возможную цель при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Нарушение биодоступности NO (подавление экспрессии/инактивации эндотелиальной NO-синтазы и снижение синтеза NO; повышение его деградации) играет ключевую роль в наступлении дисфункции эндотелия под влиянием таких известных факторов риска ишемической болезни сердца, как артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, СД [12]. При действии ряда препаратов, в частности небивалола, наблюдается активация системы «L-аргинин—NO», что может быть дополнительным эффективным механизмом регуляции кислородсвязывающих свойств крови, опосредованной путем модификации автономной внутриэритроцитной системы, NO в этом случае выступает в качестве важного модификатора функциональных свойств гемоглобина [7].

Таким образом, у обследуемых пациентов отмечались изменения ряда показателей транспорта кислорода крови на фоне определенного прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса (в частности, СГК остается повышенным), направленные на компенсацию дисфункции и реализуемые через NO-зависимые механизмы, что отражает необходимость более пристального внимания к проведению терапии у данных пациентов.

Выводы

1. У пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда в сочетании с артериальной гипертензией II степени, риск IV (по классификации ВОЗ), сердечной недостаточностью функционального класса I—II (NYHA) и сахарным диабетом 2-го типа, на 25-е сутки отмечалось нарушение функционального состояния эндотелия плечевой артерии (преобладали лица с выраженной степенью нарушения функции эндотелия).

2. После проведенной терапии (на 60-е сутки) установлено улучшение функционального состояния эндотелия у 40,74% пациентов, а также увеличение содержания общих нитритов, что отражает уменьшение проявления дисфункции эндотелия.

3. У пациентов в исследуемый постинфарктный период проявление окислительного стресса остается достаточно выраженным, о чем свидетельствует отсутствие изменений активности каталазы, что отражает истощение ресурсов антиоксидантной защиты.

4. Корреляционный анализ позволил выявить у обследованных пациентов связь между показателем сродства гемоглобина к кислороду р50 при реальных условиях и уровнем малонового диальдегида в эритроцитной массе, а также между скоростью кровенаполнения на 1-й минуте после окклюзии и содержанием диеновых конъюгатов в эритроцитной массе на 25-е сутки после инфаркта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С., Кулиджанян Н. К. // *Терапевт. архив.*— 2012.— Т. 84, № 8.— С. 91—94.
2. Буко И. В., Горудко И. В., Шамова Е. В. и др. // *Здравоохранение.*— 2012.— № 3.— С. 4—7.
3. Гацура С. В., Гацура В. В. *Проблемы регуляции кислород-транспортной функции крови в кардиологии.*— М., 2005.
4. Глуткина Н. В., Пырочкин В. М. // *Кардиология в Беларуси.*— 2012.— № 4.— С. 95—106.
5. Горожанская Э. Г. // *Клинич. диагностика.*— 2010.— № 6.— С. 28—44.
6. Зинчук В. В. *Кислородсвязывающие свойства крови: избранное.*— Германия, 2012.
7. Зинчук В. В., Зинчук Н. В. // *Эксперим. и клинич. фармакология.*— 2007.— Т. 70, № 1.— С. 44—47.
8. Камышников В. С. *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2 т.*— Минск, 2002.— Т. 2.
9. Кравченко Н. А., Ярмыш Н. В. // *Цитология и генетика.*— 2008.— Т. 42, № 4.— С. 69—80.
10. Кремнева Л. В., Шалаев С. В. // *Терапевт. архив.*— 2009.— № 10.— С. 27—34.
11. Кудряшова М. В. и др. // *Кардиология.*— 2010.— № 5.— С. 9—12.
12. Мартынов А. И., Аветян Н. Г., Акатова Е. В. и др. // *Кардиология.*— 2005.— Т. 45, № 10.— С. 101—104.
13. Митянина В. А., Паршина Е. Ю., Юсипович А. И. и др. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.*— 2012.— Т. 153, № 4.— С. 499—503.
14. Остапченко Д. А., Шишикина Е. В., Мороз В. В. // *Анестезиология и реаниматология.*— 2000.— № 2.— С. 68—71.
15. Полонецкий Л. З. // *Мед. панорама.*— 2005.— № 7.— С. 40—43.
16. Пристром А. М., Бенхамед М. // *Лечеб. дело.*— 2012.— № 2 (Вып. 24).— С. 19—24.
17. Тишковский С. В. // *Здравоохранение.*— 2002.— № 1.— С. 52—56.
18. Ярошевич Н. А., Романовский А. А., Данилова Л. И. и др. // *Мед. панорама.*— 2011.— № 3.— С. 38—41.
19. De Rosa M. C., Sanna M. T., Messina I., et al. // *Biophys. Chem.*— 1998.— Vol. 72.— P. 323—335.
20. Pu L. J., Shen Y., Lu L., et al. // *Cardiovasc. Diabetol.*— 2012.— Vol. 11, № 1.— P. 110.
21. Rice-Evans C. A., Diplock A. T., Simons M. C. *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology: Techniques in Free Radical Research.*— Elsevier, 1991.
22. Severinghaus J. W. // *J. Appl. Physiol.*— 1966.— Vol. 21, № 5.— P. 1108—1116.
23. Sica D. // *Eur. Heart J.*— 2000.— Vol. 21.— P. B13—B21.

Поступила 10.12.12.

DYSFUNCTION OF ENDOTHELIUM AND OXYGEN TRANSPORT BLOOD FUNCTION IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION AND PERSONS WITH DIABETES TYPE 2

N. V. Glutkina, V. M. Pyrochkin

Objective. Parameters of brachial artery endothelial functional condition, indicators of oxygen transport blood function and pro-oxidant — antioxidant balance in patients with myocardial infarction and diabetes type 2 were examined on the 25th and 60th days of the disease onset. **Materials and methods.** Parameters of brachial artery endothelial functional condition, indicators of oxygen transport blood function and pro-oxidant — antioxidant balance in patients having survived Q-myocardial infarction combined with blood hypertension grade II risk IV, heart failure functional class II, and diabetes type 2 were examined on the 25th and 60th days of the disease onset. Each patient received the standard therapy.

Results. Changes of indicators of oxygen transport blood function on the background of the pro-oxidant — antioxidant imbalance directed to compensating the endothelium dysfunction and realized via NO-dependent mechanisms reflecting the need in a more steadfast attention to managing those patients were detected.

Key words: endothelium dysfunction, oxygen transport blood function, pro-oxidant — antioxidant balance, myocardial infarction, diabetes type 2.

Адрес для корреспонденции:

Глуткина Наталия Викторовна.
Гродненский государственный медицинский университет.
230009, г. Гродно, ул. Горького 80; сл. тел. (8-0152) 95-13-63.

ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Косарев В. В. Панангин в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // *Рус. мед. журн.*— 2012.— № 34.— С. 1660—1663.

Оганезова Л. Г. Статины в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на розувастатине / Л. Г. Оганезова // *Рус. мед. журн.*— 2012.— № 5.— С. 224—226.

Павлова О. С. Современные возможности эффективной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией / О. С. Павлова // *Мед. новости.*— 2012.— № 1.— С. 62—68.— Библиогр.: 64 назв.

Пархонюк Е. В. Общепатологические закономерности и проблемы профилактики и лечения атеросклероза и гипертонической болезни / Е. В. Пархонюк, Я. А. Кац // *Клинич. медицина.*— 2012.— Т. 90, № 1.— С. 80—81.— Библиогр.: 15 назв.

Посетители фитнес-клубов — «забытая» целевая группа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний? / А. Э. Кутузова [и др.] // *Рус. кардиол. журн.*— 2013.— № 1.— С. 93—97.— Библиогр.: 15 назв.

Постникова С. Л. Применение рамиприла для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / С. Л. Постникова // *Рус. мед. журн.*— 2012.— № 28.— С. 1421—1425.— Библиогр.: 14 назв.

Пырочкин В. М. Способ вторичной профилактики ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста: инструкция по применению: утв. 18.11.2011 г. рег. № 098-1011 / В. М. Пырочкин, Ю. С. Володько; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т.— Гродно, 2012.— 8 с. (Шифр 586341)

Серебрякова О. Д. Научное обоснование профилактики ранних нарушений сердечно-сосудистой системы у подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.01 / О. Д. Серебрякова; Федер. науч. центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана.— М., 2012.— 24 с. (Шифр 65127а)

Ш. С. РУЗИЕВ

ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ АФАЗИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПАХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Бухарский государственный медицинский институт,
Республика Узбекистан

При анализе речевых расстройств у 54 женщин и 66 мужчин при левополушарном мозговом инсульте установлено, что у мужчин преобладают достоверно тяжелые формы речевых расстройств, такие как сенсорная, амнестическая и тотальная афазия. У лиц женского пола чаще наблюдалась семантическая афазия. По тяжести речевых расстройств у лиц мужского пола выявлено преобладание очагового неврологического дефекта и, соответственно, низкие показатели индекса Бартела по сравнению с женским полом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, гендерные различия, афазия, речевые расстройства.

Стойкие полушарные очаговые неврологические расстройства, в частности афатические и пирамидные синдромы, являются основной причиной инвалидизации больных, перенесших мозговой инсульт (МИ), поскольку приводят к их полной или частичной дезадаптации. В связи с этим изучение и лечение данных очаговых корковых расстройств на модели МИ представляют как клинический, так и теоретический интерес. Особое значение приобретает анализ речевых расстройств в разрезе полового диморфизма, что имеет принципиальное значение в изучении гендерной роли в организации высших корковых функций [1].

Цель исследования — изучить особенности речевых расстройств и их сочетание с двигательным дефектом при различных патогенетических подтипах левополушарного ишемического инсульта (ИИ) у лиц женского и мужского пола.

Материал и методы

Обследованы 120 лиц с левополушарным ИИ: 54 женщины и 66 мужчин. Средний возраст больных составил 60,3±4,5 года. Клиническая форма афазии, а также патогенетический подтип ИИ были установлены по клинической картине, последний был верифицирован с помощью многослойной компьютерной томографии головного мозга. В восстановительный период заболевания рассчитывали индекс активной повседневной жизни Бартела и провели сравнительный ана-

лиз особенностей речевых расстройств у больных мужского и женского пола (таблица).

Сенсорная афазия (СА) в подострый период МИ чаще отмечена у лиц мужского пола (9,2% против 5,5% у женщин). Наиболее тяжелое проявление афазии в виде отсутствия активной речи (2 случая), непонимания обращенной речи и превращения высказываний в «словесный салат» выявлено у лиц мужского пола. У 2 женщин СА проявлялась затруднением восприятия обращенной речи, невозможностью различать фонематически схожие слова, в 1 случае — грубым сенсорным расстройством [4, 6, 9]. Надо отметить, что улучшение до полного регресса СА наступило у 2 женщин и 1 мужчины, данное количество больных было обусловлено частичным восстановлением тотальной афазии (ТА) до СА. Амнестическая и афферентная моторная афазии (АА и АМА) также чаще выявлялись среди мужчин. Только у 1 пациента к концу 21-х суток заболевания исходно имевшаяся ТА трансформировалась в АА. Больной не мог произнести ни одного слова, этот дефект он старался компенсировать жестиком. У лиц с АМА наблюдалось улучшение речи под зрительным контролем (проба с зеркалом). Эфферентная моторная и динамическая афазии (ЭМА и ДА) почти в равной степени выявлялись у лиц мужского и женского пола, но по качественным признакам тяжелее проявлялись у мужчин. ЭМА была обусловлена поражением премоторной области лобной коры, но более грубое нарушение речи в виде ее полного отсутствия или персеверации одного звука, слова было характерно для больных мужского пола. К концу острого периода ЭМА имела тенденцию к регрессу независимо от пола больных. Семантическая афазия (СеА) в 3 раза чаще выявлялась у женщин. В данном случае в клинике речевых расстройств обнаруживалось нарушение понимания предложений с конструкцией родительного падежа с логическими инверсиями и переходящими глаголами. Кроме этого, почти у всех больных с СеА была нарушена калькуляция. К концу острого периода МИ явления СеА достаточно эффективно регрессировали [2, 5, 12, 14]. При анализе расстройства речи при различных патогенетических подтипах ИИ выявлены определенные особенности (рис. 1). Так, при развитии СА и АМА чаще отмечались атеротромботический, гемодинамический и реже гемореологический варианты ИИ. При кардиоэмболическом варианте ИИ развитие СА не наблюдалось. АА обычно развивалась на фоне лакунарного и гемодинамического вариантов ИИ. ЭМА и ДА возникали почти при всех типах ИИ, атеротромботический тип

Формы афазии при левополушарных очагах МИ у лиц мужского и женского пола

Форма афазии	Мужчины	Женщины	Всего...
Сенсорная Вернике	6 (9,2%)	3 (5,5%)	9 (7,5%)
Амнестическая	4 (6,1%)	2 (3,7%)	6 (5%)
Афферентная моторная	4 (6,1%)	3 (5,5%)	7 (5,8%)
Эфферентная моторная	18 (27,7%)	15 (27,7%)	33 (27,5%)
Динамическая	13 (20%)	9 (16,6%)	22 (18,3%)
Семантическая	5 (7,7%)	12 (22,2%)	17 (14,1%)
Тотальная	16 (24,6%)	10 (18,5%)	26 (21,6%)
Итого	66 (55%)	54 (45%)	120 (100%)

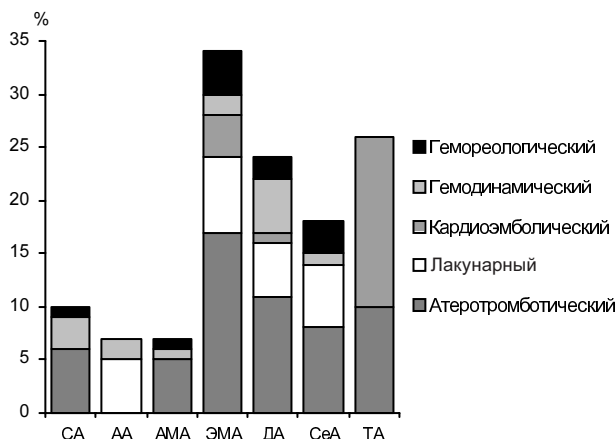


Рис. 1. Клинические варианты афазий при различных патогенетических подтипах ИИ

инсульта установлен более чем у половины больных. В этиологии СсА не выявлен кардиоэмболический вариант ишемии, а ТА развивалась в основном на фоне кардиоэмболического и атеротромботического подтипов ИИ [6, 7, 10, 13].

Таким образом, у мужчин с левополушарным ИИ преобладают такие формы афазий, как СА, АА и ТА, с более тяжелыми проявлениями, тогда как у лиц женского пола чаще встречается СсА. Варианты проявлений афазий при различных патогенетических подтипах инсульта обусловлены преимущественным поражением определенных участков мозга. Так, наиболее тяжелые афазии возникали на фоне атеротромботического, кардиоэмболического патогенетических вариантов ИИ. Для анализа речевых нарушений при двигательных расстройствах различной степени тяжести в период реабилитации больных с МИ проведен сравнительный анализ с вычислением индекса Бартела при различных патогенетических подтипах левополушарного ИИ у больных обоего пола (рис. 2).

Из рис. 2 следует, что у женщин тяжесть неврологического дефекта почти при всех типах афазии меньше, чем у мужчин, за исключением СсА [3, 4, 12, 13]. Так, у больных мужского пола в плане речевых расстройств семантические функции сохранялись лучше по сравнению с больными женского пола. Кроме этого, прослеживается корреляция между тяжестью двигательного дефекта и речевых расстройств, особенно при тяжелых речевых нарушениях, таких как ТА, ДА и ЭМА. Надо также отметить, что при таких формах афазий, как АА, СА и АМА двигательный дефект по индексу активной повседневной жизни Бартела менее выражен, что свидетельствует о достаточно ограниченной зоне поражения левого полушария головного мозга при ИИ у лиц как женского, так и мужского пола.

Таким образом, особенности расстройств корковых функций, в частности расстройств речи у мужчин и женщин при ИИ, свидетельствуют о наличии гендерных различий высших корковых функций, которые обусловлены их морфофункциональной организацией и особенностями течения нейропластических процессов в ишемизированном мозге.

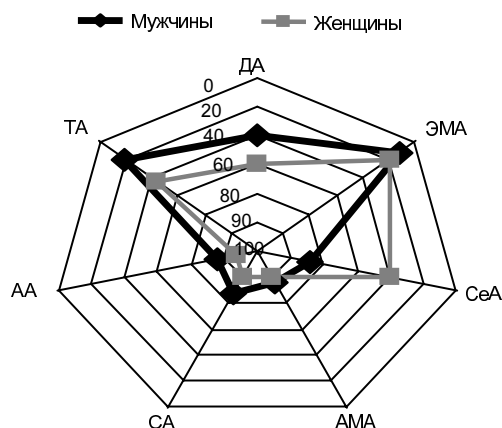


Рис. 2. Речевые расстройства при различных показателях индекса активной повседневной жизни Бартела

ЛИТЕРАТУРА

1. Балунов О. А., Демиденко Т. Д. // Журн. невропатологии и психиатрии.— 1994.— Т. 94.— С. 9—13.
2. Вейн А. М. // Журн. невропатологии и психиатрии.— 1993.— Т. 93.— С. 67—73.
3. Смушин А. Я., Рыбина И. Я., Слезин В. Б. // Журн. невропатологии и психиатрии.— 2001.— Т. 101.— С. 51—52.
4. Сидорова С. А., Завьялов А. В. // Журн. невропатологии и психиатрии.— 2007.— Т. 107.— С. 25—28.
5. Евлеева Д. А., Посохов С. И., Табеева Г. Р., Вейн А. М. // Журн. невропатологии и психиатрии.— 2002.— Т. 6.— С. 32—35.
6. Екушева Е. В., Вендрова М. И., Данчиков А. Б., Вейн А. М. // Журн. невропатологии и психиатрии.— 2004.— № 3.— С. 8—11.
7. Беленкая Р. М., Пиль Б. Н. Оптимизация реабилитационного процесса при церебральном инсульте.— Л., 1990.
8. Столяров Л. Г., Ткачева Г. Р. Реабилитация больных с постинсультными двигательными расстройствами.— М., 1978.
9. Гафуров Б. Г. Межполушарные соотношения и неспецифические системы мозга при церебральном инсульте: Автореф. дис.... д-ра мед. наук.— М., 1987.
10. Alexander F. Psychosomatische Medizin.— Berlin, 1951.
11. Blanchard E. B. Management of Chronic Headaches: a Psychobiological Approach.— New York, 1985.
12. Blumenthal S. J. // Ann. NY Acad. Sci.— 1996.— Vol. 789.— P. 1—16.
13. Fillingim R. B., Maixner W. // Pain Forum.— 1995.— Vol. 4.— P. 209—221.
14. Fillingim R. // Curr. Rev. Pain.— 2000.— Vol. 4.— P. 24—30.
15. Haley W. E., Turner J. A., Romano J. M. // Pain.— 1985.— Vol. 23.— P. 337—343.
16. Haug H. // Am. J. Anat.— 1987.— Vol. 180.— P. 126—142.

Получена 15.11.12.

SEXUAL DIMORPHISM OF POST-STROKE APHASIA IN CASE OF ISCHEMIC STROKE VARIOUS SUBTYPES

Sh. S. Ruziyev

Basing on the speech disorders analysis in 54 women and 66 men observed in case of the cerebral left hemisphere stroke it has been determined that reliably severe speech disorders such as sensory, amnesic, and total aphasia prevail in men. Female patients suffer from the semantic aphasia mostly. As concerns the speech disorders severity the focal neurologic defect has been shown to prevail in men the Barthel's index values being lower than in women.

Key words: ischemic stroke, gender differences, aphasia, speech disorders.

Адрес для корреспонденции:

Рузиев Шахоб Субханович.
Бухарский государственный медицинский университет.
705018, Республика Узбекистан, г. Бухара, ул. Навои, 126;
сп. тел. (365 22) 30050.

А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ, Г. Г. КОРОЛЕНКО, И. И. БУРКО,
В. Л. ЛОБАШОВА

ПРИМЕНЕНИЕ ЛИРАГЛЮТИДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

Белорусский государственный медицинский университет,
10-я городская клиническая больница Минска, Белорусская
медицинская академия последипломного образования

Представлены данные рандомизированного клинического исследования оценки эффективности и безопасности применения лекарственного средства «Лираглутид» (Виктоза) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. Полученные результаты подтверждают тот факт, что включение аналога глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида в схему лечения позволяет не только достичь и поддерживать целевые уровни тощаковой и постпрандиальной гликемии без риска развития гипогликемий, но также способствует снижению массы тела, уменьшению дозы других сахароснижающих лекарственных средств и улучшению качества жизни пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением.

Ключевые слова: лираглутид, ожирение, сахарный диабет 2-го типа.

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современной медицины. Данное обстоятельство обусловлено как неуклонным ростом распространенности заболевания (согласно прогнозам экспертов IDF, к 2030 г. заболеванию подвергнутся более 500 млн человек [1]), так и высоким риском хронических осложнений. В структуре заболеваемости СД 90—95% случаев приходится на СД 2-го типа. В настоящее время установлена четкая взаимосвязь между распространенностью ожирения, избыточной массой тела и ростом заболеваемости СД 2-го типа [2]. Согласно данным NHES (National Health Examination Survey), частота встречаемости СД 2-го типа у лиц с избыточной массой тела в 2,9 раза выше по сравнению с популяцией, имеющей нормальную массу тела [3].

Одной из наиболее значимых целей при создании новых классов сахароснижающих лекарственных средств является восстановление физиологических процессов регуляции гликемии. Идеальное сахароснижающее лекарственное средство должно обладать рядом характеристик:

- достаточный по снижению уровня гликемии потенциал;
- обеспечение долгосрочности гликемического контроля;
- отсутствие прибавки массы тела, возможность ее снижения;
- низкий риск гипогликемии;
- сохранение секреторной функции β -клеток.

Многочисленные положительные эффекты и терапевтический потенциал в отношении регуляции уровня гликемии демонстрирует группа биологически активных веществ желудочно-кишечного тракта — инкретины. Свойствами инкретинов обладают 2 гор-

мона, секретлируемые L-клетками кишечного эпителия — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), принципиальный механизм действия которых заключается в потенцировании глюкозозависимой секреции инсулина поджелудочной железой и снижении инсулинорезистентности периферических тканей [4, 5].

Крайне важными с клинической точки зрения являются и внепанкреатические эффекты инкретинов: замедление опорожнения желудка [6]; воздействие на центр насыщения в гипоталамусе и, как следствие, снижение аппетита [7]; торможение глюконеогенеза в печени и глюкозозависимое подавление секреции глюкагона (механизм защиты от развития гипогликемических состояний) [8]; кардио- и нейропротективные свойства [9].

Исследования показали, что секреция ГПП-1 у пациентов с СД 2-го типа снижена по сравнению с лицами с нормальным метаболизмом углеводов [10], что привело к идее использования экзогенных инкретинов (инкретиномиметики) в качестве терапии данного заболевания [6]. Имеющаяся в настоящее время доказательная база позволяет рассматривать лираглутид в качестве контрольного препарата при изучении длительно действующих инкретиномиметиков [11].

Лираглутид представляет собой синтетический аналог нативного ГПП-1 человека, на 97% гомологичный ему по аминокислотной последовательности и оказывающий идентичный гликемический и инсулинотропный эффект [11, 12]. Эффективность применения лираглутида в виде моно- и комбинированной сахароснижающей терапии подтверждена в многоцентровом рандомизированном исследовании LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), целью которого является сравнение лираглутида с плацебо, пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), инсулином и эксенатидом (LEAD 1—LEAD 6) [13—18].

В настоящее время инкретины рекомендованы в качестве препаратов 2-й линии в протоколах лечения СД 2-го типа согласно консенсусу ADA и EASD 2012 г. [19].

Цель настоящего исследования заключалась в клинической оценке эффективности и безопасности применения лекарственного средства «Лираглутид» (Виктоза) в комплексной терапии пациентов с СД 2-го типа и ожирением.

Материал и методы

Проспективное клиническое исследование проведено на базе эндокринологического отделения 10-й городской клинической больницы Минска.

Критериями включения явились пациенты в возрасте 18—65 лет с верифицированным диагнозом СД 2-го типа и наличием ожирения (ИМТ более 30 кг/м²), согласившиеся на участие в исследовании.

Критериями исключения стали: СД 1-го типа, другие специфические типы диабета, пациенты с выраженными стадиями хронических осложнений диабета, с заболеваниями опорно-двигательного аппарата

III и IV функциональных классов, с хроническими заболеваниями внутренних органов выше II степени недостаточности.

Методом направленного отбора в исследование включили 22 пациентов (14 мужчин и 8 женщин) с СД 2-го типа и ожирением, средний возраст которых составил 52 года. В ходе стратификационной рандомизации выделили 3 группы. В 1-ю группу вошли 8 человек, гипогликемизирующая терапия которых до исследования ограничивалась метформинном в дозе 2,5—3,0 г/сутки (средний ИМТ в группе $38,8 \pm 4,7$ кг/м²). Вторую группу составили 7 пациентов (средний ИМТ $34,1 \pm 3,2$ кг/м²), получавших до назначения лираглутида препараты сульфонилмочевины в сочетании с бигуанидами. В 3-ю группу вошли 7 человек, исходная схема лечения которых включала метформин, препараты сульфонилмочевины и базисный инсулин либо базис-болюсную терапию инсулином в сочетании с метформинном (ИМТ $34,5 \pm 4,1$ кг/м²) (рис. 1).

В ходе первого визита проводили общеклиническое обследование с оценкой антропометрических данных (рост, масса тела, ИМТ), биохимических показателей крови, профиля гликемии и гликированного гемоглобина, анализ данных дневника питания и самоконтроля гликемии.

Согласно дизайну исследования, всем пациентам, включенным в исследование, независимо от ИМТ, длительности заболевания, показателей гликемии назначали лираглутид 0,6 мг 1 раз в сутки в одно и то же время (22.00) в виде подкожной инъекции в область живота, бедра или плеча в дополнение к проводимому лечению. Коррекцию дозы пероральных сахароснижающих лекарственных средств и инсулина осуществляли совместно с лечащим врачом по результатам гликемического профиля.

Через 3 мес проводили анкетирование пациентов с целью выявления возможных побочных эффектов, анализировали дневник питания и самоконтроля гли-

кемии, оценивали антропометрические данные и компенсацию углеводного обмена.

Лабораторные исследования выполняли на базе 10-й городской клинической больницы Минска. Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, холестерин, триглицериды, АЛТ, АСТ) выполняли на автоматическом многоканальном биохимическом анализаторе «Hitachi» (Япония) с использованием реагентов «Cormay-DiAna».

Определение HbA1c проводили в цельной венозной крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматическом анализаторе гемоглобинов Д-10 («Bio-Rad», США) с использованием реагентов «D-10 Hemoglobin Testing System» («Bio-Rad», США).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программ Excel, STATISTICA 7.0 после предварительной проверки соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова—Смирнова. Распределение исследуемого признака считали нормальным при $P < 0,05$. К количественным признакам, имеющим отличное от нормального распределение, применяли непараметрические методы и использовали U-критерий Манна–Уитни, Вилкоксона [20].

Результаты и обсуждение

Изменение показателей массы тела. Результаты исследования LEAD (6800 пациентов из 51 страны) свидетельствуют, что лираглутид приводит к значимому уменьшению массы тела по сравнению с глитазонами и инсулином гларгин, которые традиционно вызывают увеличение массы тела [21]. Уменьшение массы тела тем значительнее, чем выше исходный ИМТ.

Полученные данные согласуются с результатами рандомизированного слепого плацебоконтролируемого



Рис. 1. Дизайн исследования

исследования LEAD [22]. Во всех трех группах пациентов зарегистрировано достоверное уменьшение массы тела. Наиболее значимое снижение веса — от 3 до 17 кг (среднее значение — 8,16 кг) — наблюдалось в 1-й группе, где исходный ИМТ был максимальным (38,8 кг/м²). Во 2-й группе отмечалось уменьшение массы тела от 3,0 до 5,6 кг (среднее значение — 4,19 кг), в 3-й группе данный показатель имел минимально уменьшение — от 1 до 4 кг (средний показатель — 2,72 кг). Причиной таких различий в распределении показателей, вероятно, является длительность заболевания СД, которая была максимальной в 3-й группе, следствием чего явилось увеличение инсулинорезистентности у пациентов данной группы.

Изменение показателей массы тела показано на рис. 2.

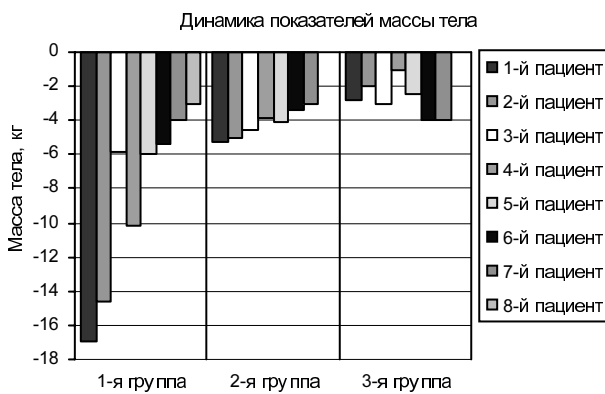


Рис. 2. Изменение массы тела пациентов через 3 мес применения лираглутида

На фоне проводимого комплексного лечения СД 2-го типа и ожирения лираглутидом выявлено достоверное снижение показателей тощаковой и постпрандиальной гликемии во всех группах. При этом, чем больше были исходные показатели гликемии, тем более значимое их снижение было зарегистрировано после назначения лираглутида. Так, гликемия натощак уменьшилась в 1-й группе с 7,6 до 5,6 ммоль/л, во 2-й — с 11,4 до 5,9 ммоль/л, в 3-й группе — с 15,0 до 6,3 ммоль/л. Постпрандиальная гликемия достигла целевых значений, согласно рекомендациям EASD и ADA 2012 г. [19], составив в 1-й группе 7,5 ммоль/л, во 2-й группе — 8,3 ммоль/л, в 3-й группе — 8,0 ммоль/л.

Объективное улучшение показателей углеводного обмена выявлено и по показателям HbA_{1c}, который снизился в 1-й группе с 6,8 до 6,4%, во 2-й — с 10,4% до 7,7%, в 3-й группе — с 9,5 до 7,4%. Представленные результаты свидетельствуют о хорошем эффекте лираглутида в качестве сахароснижающего лекарственного средства для пациентов с СД 2-го типа и ожирением.

Анализ переносимости и безопасности применения лираглутида. Среди побочных реакций применения лираглутида в 3-й фазе долгосрочных плацебоконтролируемых клинических исследований наиболее часто регистрируемыми были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота и диарея, рвота, запор, боли в области живота, изжога, га-

строэзофагеальный рефлюкс [23]. В ходе настоящего исследования ни у одного пациента не были зарегистрированы нежелательные побочные явления в виде диспепсических расстройств, что свидетельствует о хорошей переносимости лекарственного средства.

В отношении безопасности лираглутида, которую оценивали во всех исследованиях LEAD, частота гипогликемий на фоне монотерапии (LEAD 3), а также при его комбинации с метформином (LEAD 2) оказалась сопоставимой с плацебо и лишь незначительно увеличивалась (исключительно за счет легких гипогликемий) при сочетании с препаратами сульфанилмочевины (LEAD 1) [14]. В проведенном исследовании также не было зарегистрировано случаев выраженных гипогликемических реакций.

Важным обстоятельством является то, что потребовалась коррекция дозы других сахароснижающих средств, получаемых пациентами. Доза препаратов сульфанилмочевины и инсулина была уменьшена в 2—2,5 раза (вплоть до отмены в отдельных случаях) на фоне введения лираглутида, что также свидетельствует о клинически значимых гипогликемизирующих свойствах лекарственного средства «Лираглутид».

Оценка внепанкреатических эффектов лираглутида. Клинически важным в терапевтической практике является свойство аналогов ГПП-1 воздействовать на центр насыщения в гипоталамусе, снижая потребление пищи, а также их способность замедлять опорожнение желудка. Авторы настоящей статьи провели анкетирование пациентов, целью которого являлась оценка изменений пищевого поведения до назначения лираглутида и на фоне введения препарата.

Большинство опрошенных пациентов (6 женщин и 8 мужчин) отмечали снижение аппетита, отсутствие голода перед следующим приемом пищи и «забытое чувство насыщения» после еды на фоне лечения лираглутидом. Среди описываемых ощущений были также «чувство легкости», «насыщение меньшим количеством принимаемой пищи», увеличение работоспособности и улучшение настроения. Пациенты выражали желание продолжать назначенную терапию, полагая, что усилия по снижению массы тела значительно облегчились при назначении лираглутида.

Таким образом, результаты проведенного анкетирования показали, что лираглутид является действенным лекарственным средством для коррекции пищевых привычек пациентов, а также способствует увеличению приверженности к лечению.

Результаты клинического исследования подтвердили эффективность и безопасность применения лекарственного средства «Лираглутид» у пациентов с СД 2-го типа и ожирением. Включение аналога ГПП-1 лираглутида в схему лечения позволяет не только достичь и поддерживать целевые уровни тощаковой и постпрандиальной гликемии без риска развития гипогликемий, но также способствует снижению массы тела, уменьшению доз других сахароснижающих препаратов и улучшению качества жизни пациентов с СД 2-го типа и ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Report of WHO Consultation on Obesity. Preventing and managing the global epidemic.— Geneva, 1997.— P. 276.
2. Кравчун Н. А. // *Междунар. эндокринологич. журн.*— 2009.— № 3.— С. 10.
3. Шестакова М. В. // *Сахарный диабет (Спецвыпуск)*.— М., 2010.— С. 3—6.
4. Вукулова О. К. // *Consilium Medicum*.— М., 2008.— Т. 10, № 9.— С. 12—18.
5. Паньков В. И. // *Междунар. эндокринологич. журн.*— 2011.— № 6.— С. 14.
6. Wettergren A., Schjoldager B., Mortensen P. E., et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 1993.— Vol. 38.— P. 665—673.
7. Kinzig K. P., Allesio D. A., Seeley R. J. // *J. Neurosci.*— 2002.— Vol. 22.— P. 10470—10476.
8. Drucker D. J. // *Cell. Metab.*— 2006.— Vol. 3.— P. 153—165.
9. Courruges J.-P., Vilsboll T., Zdravkovic M., et al // *Diabet. Med.*— 2008.— Vol. 25.— P. 1129—1131.
10. Nauck M. A., Homberger E., Siegel I., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1986.— Vol. 63.— P. 492—498.
11. Аметов А. С. Камынина Л. Л. // *Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения*.— М., 2011.— С. 380—404.
12. Анциферов М. Б., Дорофеева Л. Г. // *Лечащий врач*.— 2009.— № 3.— С. 14—21.
13. Garber A., Henry R., Ratner R., et al. // *Lancet*.— 2009.— Vol. 373.— P. 473—481.
14. Marre M., Shaw J., Brøndle M., et al. // *Diabet. Med.*— 2009.— Vol. 26.— P. 268—278.
15. Nauck M., Frid A., Hermansen K., et al. // *Diabet. Care*.— 2009.— Vol. 32.— P. 84—90.
16. Zinman B., Gerich J., Buse J. B., et al. // *Ibid.*— P. 1224—1230.
17. Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O., et al. // *Diabetologia*.— 2009.— Vol. 52.— P. 2046—2055.

18. Buse J. B., Henry R. R., Han J., et al. // *Lancet*.— 2009.— Vol. 374.— P. 39—47.

19. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).— *Diabetes Care, Diabetologia*.— 2012.

20. Ребров О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.— М., 2002.

21. Шестакова М. В. // *Consilium Medicum*.— 2010.— № 12.— С. 5—10.

22. Blonde L., Russell-Jones D. // *Diabet. Obes. Metab.*— 2009.— Vol. 11 (Suppl. 3).— P. 26—34.

23. Gallwitz B., Vaag A., Falahati A., et al. // *Int. J. Clin. Pract.*— 2010.— Vol. 64.— P. 267—276.

Поступила 14.01.13.

LIRAGLUTIDE ADMINISTRATION FOR OBESE PATIENTS SUFFERING FROM DIABETES MELLITUS TYPE 2

A. P. Shepelkevich, G. G. Korolenko, I. I. Burko, V. L. Lobashova

The outcomes obtained in a randomized clinical study of the Liraglutide (Victoza) efficacy and safety for obese patients suffering from diabetes mellitus type 2 are presented. The results obtained confirm the fact that introduction of Liraglutide, the period I glucagon-like analogue, into the therapeutic scheme allows provide and support the target levels of the fasting and postprandial glycemia, the risk of hypoglycemia development being absent, and favors the body mass loss, reduction of other hypoglycemic medicinal agents doses, and improvement of the quality of life of obese patients suffering from diabetes mellitus type 2.

Key words: Liraglutide, obesity, diabetes mellitus type 2.

Адрес для корреспонденции:

Шепелькевич Алла Петровна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220096, г. Минск, ул. Уборевича, 73; сп. тел. (8-017) 292-04-87.

ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Житникова Л. М. Ацетилсалициловая кислота в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний: клинические рекомендации для практикующих врачей / Л. М. Житникова // *Рус. мед. журн.*— 2012.— № 14.— С. 708—713.— Библиогр.: 8 назв.

Значение пепсиногенемии для диагностики и оценки профилактики деструктивных изменений гастродуоденальной зоны у кардиохирургических пациентов / Е. А. Сорокина [и др.] // *Кардиология в Беларуси*.— 2012.— № 1.— С. 25—34.— Библиогр.: 8 назв.

Оганов Р. Г. Стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // *Клинич. медицина*.— 2012.— Т. 90, № 3.— С. 4—7.— Библиогр.: 31 назв.

Организация первичной профилактики ишемического инсульта / С. А. Лихачев [и др.] // *Здравоохранение*.— 2012.— № 8.— С. 21—25.— Библиогр.: 17 назв.

Остроумова О. Д. Розувастатин в профилактике инфаркта и инсульта / О. Д. Остроумова, Г. Н. Щукина // *Рус. мед. журн.*— 2012.— № 6.— С. 156—161.

Сидоренко Г. И. Раздумья о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Г. И. Сидоренко // *Здравоохранение*.— 2012.— № 4.— С. 72—73.— Библиогр.: 20 назв.

Сорокин Е. В. Комбинированная антигипертензивная терапия — ключ к повышению эффективности сердечно-сосудистой профилактики / Е. В. Сорокин, Ю. А. Карпов // *Рус. мед. журн.*— 2012.— № 25.— С. 1304—1308.— Библиогр.: 22 назв.

Тромбинемия у пациентов с кардиальной патологией и ее патогенетические взаимосвязи с наличием эрозивно-язвенных изменений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта / Е. А. Сорокина [и др.] // *Кардиология в Беларуси*.— 2012.— № 3.— С. 67—73.— Библиогр.: 6 назв.

Хамидова З. М. Оптимизация подходов к профилактике ишемических инсультов с использованием возможностей фармакогенетики / З. М. Хамидова, Л. Н. Максюткина, Н. Ю. Абрамычева // *Атмосфера. Нервные болезни*.— 2012.— № 2.— С. 21—26.— Библиогр.: 42 назв.

Цфасман А. З. Профессия и гипертония / А. З. Цфасман.— М.: Эксмо, 2012.— 192 с.— (Шифр 558438).



Н. А. ТРУШЕЛЬ

МОДЕЛИРОВАНИЕ КРОВОТОКА СОСУДОВ ВИЛЛИЗИЕВА КРУГА

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Установить особенности кровотока в области ветвления сосудов виллизиева круга при разных вариантах его строения для интерпретации морфологических изменений в стенке артерий.

Материал и методы. В зависимости от угла бифуркации и диаметра сосудов изготовили 7 моделей стеклянных трубок, которые соответствовали ветвлению сосудов виллизиева круга при различных вариантах строения. В качестве аналога крови использовали физиологический раствор с добавками глицерина и химического красителя.

Результаты. Физическое моделирование кровотока в сосудах виллизиева круга можно использовать для определения роли гемодинамического фактора в развитии цереброваскулярной патологии. Особенности кровотока в области апикального и латеральных улов бифуркации сосудов позволяют предположить размер интимальных утолщений, которые зачастую являются предшественниками атеросклеротических бляшек, выявить взаимосвязь образования интимальных утолщений от углов и диаметра ветвящихся сосудов виллизиева круга.

Ключевые слова: моделирование кровотока, сосуды, виллизиев круг, атеросклеротические бляшки.

Известно, что как в норме, так и при патологии в сосудистой системе имеют место отклонения от ламинарного характера кровотока различной степени выраженности [3, 9]. К факторам, влияющим на ток крови, относят изменение направления осей потока в результате изгиба хода, бифуркации сосудов, отхождение ветвей под разными углами.

По данным литературы, в местах ветвления сосудов, в том числе и сосудов артериального круга большого мозга (АКБМ) (виллизиев круг), возникают локальные завихрения кровотока, которые приводят к повреждению эндотелия или нарушению его проницаемости [9]. В результате этого в области сосудистых ветвлений образуются интимальные утолщения (подушки), которые со временем могут трансформироваться в атеросклеротические бляшки [1—4, 6—9].

Для интерпретации образования интимальных утолщений в области ветвления сосудов АКБМ методом физического моделирования кровотока с использованием стеклянных моделей раздвоений трубок изучили особенности кровотока у взрослого человека при различных вариантах строения круга. Такой метод используется в гидродинамике, однако методика оценки влияния гемодинамического фактора в местах ветвления артерий виллизиева круга при разных вариантах его строения отсутствует. В современных условиях визуализировать движение крови по сосудам головного мозга человека можно только методом транскраниальной доплерографии [3]. Физическое моделирование кровотока в сосудах АКБМ позволяет увидеть через стенку стеклянной трубки поток крови в местах разветвления, что можно использовать для выяснения роли гемодинамического

фактора при морфологических изменениях в стенке мозговых артерий в зависимости от их диаметра и угла бифуркации.

Цель настоящего исследования — установить особенности кровотока в области ветвления сосудов АКБМ при разных вариантах его строения для объяснения морфологических изменений в стенке артерий.

Материал и методы

В ходе моделирования кровотока изучены особенности потока жидкости в стеклянных моделях раздвоенных трубок, диаметры и угол бифуркации которых соответствовали ветвлению сосудов виллизиева круга при различных вариантах его строения. В качестве аналога крови использовали физиологический раствор с добавками глицерина, который поступал в стеклянную модель с помощью жидкостного насоса, соединенного со стеклянной моделью посредством одной или нескольких пластиковых трубок. Во время течения жидкости по стеклянной модели с помощью шприца добавляли химический краситель (метиленовая синька, раствор бриллиантового зеленого), распределение которого было запечатлено на видеокамеру и фотоаппарат. Химический краситель не изменял вязкость вводимой жидкости.

В зависимости от угла бифуркации и диаметра дочерних сосудов были изготовлены 7 моделей стеклянных трубок (рисунок).

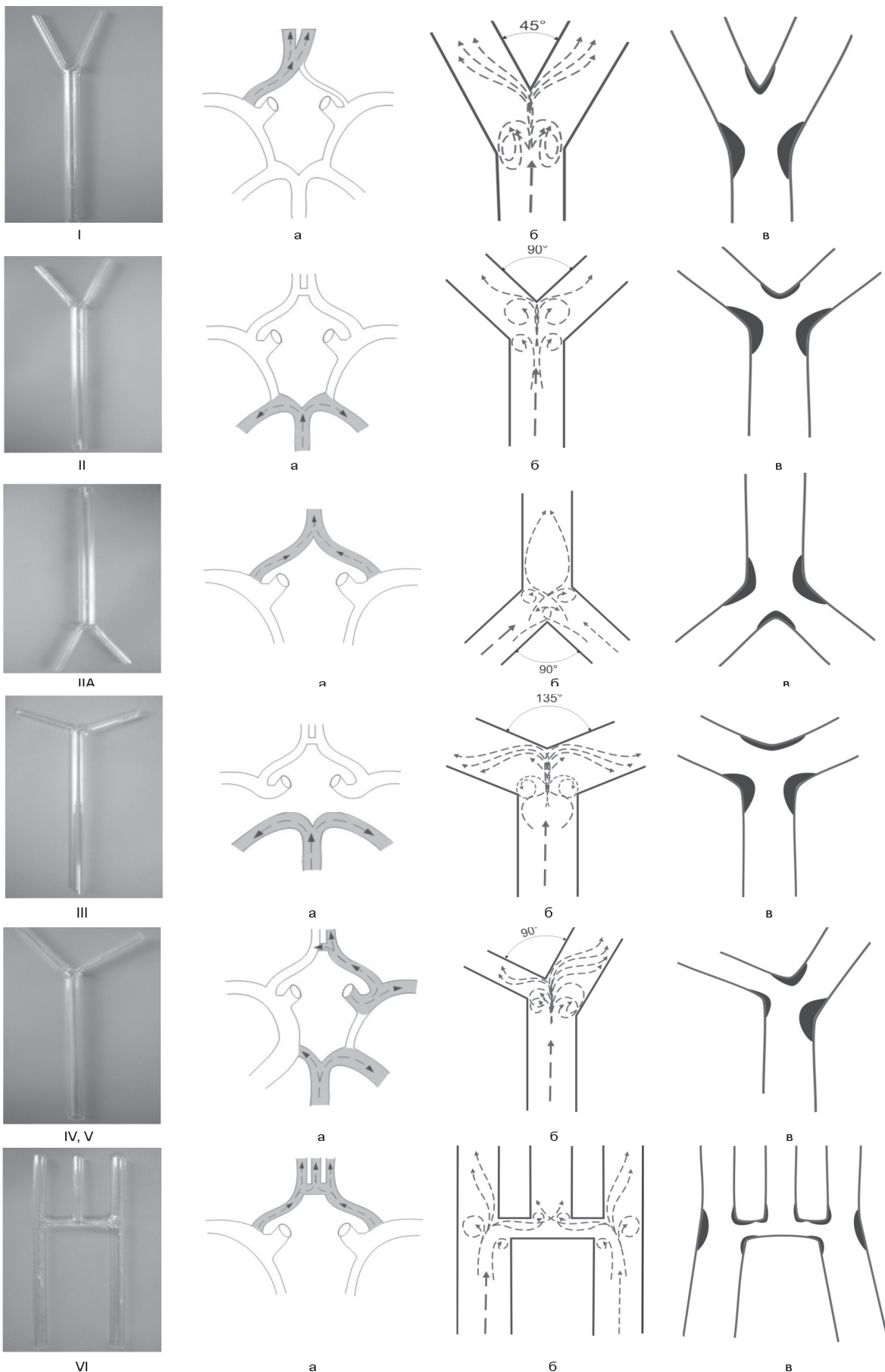
Модель № 1 (рисунок, I) выполнена в виде буквы «Y» с углом бифуркации 45° и равными диаметрами дочерних трубок (по 0,5 см) и длиной по 5 см; диаметр материнской трубки — 0,7 см, длина — 15 см. Данная модель по вышеуказанным параметрам соответствует строению передней трифуркации внутренней сонной артерии, при которой от последней отходят обе передние мозговые артерии (см. рисунок, I, а).

Модель № 2 (рисунок, II) также сделана в виде буквы «Y», но с углом бифуркации 90°. Диаметры и длина дочерних и материнской трубок такие же, как в модели № 1. По строению данная модель соответствует бифуркации базилярной артерии при классическом строении АКБМ (см. рисунок, II, а).

Модель № 2 перевернутая имеет вид перевернутой буквы «Y» с углом бифуркации 90° и равными диаметрами соединяющихся трубок (рисунок, IIА) соответствует варианту строения переднего отдела виллизиева круга, при котором передние мозговые артерии соединяются в один ствол (см. рисунок, IIА, а), соединению позвоночных сосудов в базилярную артерию.

Модель № 3 (рисунок, III), как и предыдущая, изготовлена в виде буквы «Y», но с углом бифуркации 135°. Эта модель соответствует бифуркации базилярной артерии при аплазии обеих задних соединительных артерий (см. рисунок, III, а).

Модели № 4 и № 5 (рисунок, IV, V) сделаны в виде буквы «Y», но с разными диаметрами дочерних трубок. Угол бифуркации в модели № 4 равнялся 90°, в модели № 5 — 110°. Диаметр материнской трубки равен 0,7 см, ее длина — 15 см; диаметры дочерних трубок — 0,6 и 0,3 см, их длина — по 5 см. Дочерняя трубка меньшего диаметра отклонялась от материнской под углом 45°, трубка большего диаметра — под углом 30°. Модель № 4



Моделирование кровотока в сосудах АКБМ при различных вариантах его строения (пояснения даны в тексте)

изготовлена в соответствии с вариантом деления базиллярной артерии на задние мозговые артерии разного диаметра (при задней трифуркации внутренней сонной артерии), а также вариантом деления внутренней сонной артерии на переднюю и среднюю мозговые артерии и деления проксимального отрезка передней мозговой артерии на переднюю соединительную и дистальный отрезок передней мозговой артерии (рисунок, IV, а). Модель № 5 соответствует отхождению задней соединительной артерии от внутренней сонной артерии при классическом строении АКБМ, а также при передней трифуркации внутренней сонной артерии в области соединения с гипоплазированной противоположной передней мозговой артерией.

Модель № 6 (рисунок, VI) изготовлена в виде буквы «Ш» и соответствует варианту строения переднего отдела АКБМ, при котором имеется срединная артерия мозлистого тела (см. рисунок, V, б). Данная модель имеет следующие параметры: диаметр 2 материнских трубок — по 0,5 см, их длина — по 10 см, диаметр 3 дочерних трубок — по 0,5 см, их длина — по 5 см, длина трубки, соответствующей передней соединительной артерии, — 4 см, ее диаметр — 3 мм. Все углы бифуркации — по 90°.

Модель № 7 выполнена в виде буквы «Н» по морфометрическим параметрам трубок и углам бифуркации аналогична предыдущей модели и соответствует классическому варианту строения передних мозговых артерий, соединенных с передней соединительной артерией.

При работе с моделями № 1—5 экспериментальную жидкость и химический краситель одного цвета (раствор метиленовой синьки) вводили в крупный сосуд, в моделях № 6 и № 7 — химический краситель разного цвета (раствор метиленовой синьки и бриллиантового зеленого) вводили в материнские сосуды, в перевернутой модели № 2 — в трубки меньшего диаметра.

Микроскопически и морфометрически исследованы области ветвлений сосудов виллизиева круга (размеры интимальных утолщений, диаметр артерий, углы ветвления) у 60 трупов людей в возрасте от 30 до 60 лет. Гистологические препараты (продольные срезы сосудов виллизиева круга) изучены после окраски гематоксилином и эозином по Ван-Гизону и орсеином по Унна—Тенцеру. Морфометрию осуществляли с помощью анализатора изображений «Биоскан» и программы «Scion Image» v.402.

Результаты и обсуждение

В ходе экспериментального моделирования кровотока с использованием моделей стеклянных трубок, соответствующих своими соединениями различным вариантам строения АКБМ, установлено следующее. При введении экспериментальной жидкости с химическим красителем в материнский сосуд стеклянных моделей № 1—3 в области их бифуркации выявлены локальные завихрения потока жидкости (см. рисунок, I, б; II, б; III, б). В области апикального угла пограничный слой контрастной жидкости близко приближается к его стенке, затем отклоняется от него. Здесь скорость кровотока больше и частицы крови движутся быстрее, поэтому стенка апикального угла бифуркации подвержена большой травматизации (область высокого напряжения сдвига). В области латеральных углов пограничный слой жидкости у стенки трубки подвержен замедленному, более ха-

отичному движению. Локальные завихрения кровотока в области апикального и латеральных углов ветвления, вероятно, приводят к повреждению эндотелия и нарушению его проницаемости, проникновению компонентов крови (липидов и др.) и, как следствие, появлению интимальных утолщений (см. рисунок, I, в; II, в; III, в), форма и протяженность которых установлена на гистологических препаратах. Поскольку завихрение в области латеральных углов бифуркации выражено больше, площадь стенки сосуда, подвергающаяся действию вихревых потоков крови, также больше (область низкого напряжения сдвига), что вызывает образование интимальных утолщений, больших по длине и высоте.

При угле бифуркации 135° в области латеральных углов завихрение кровотока выражено больше, чем таковое при углах в 90° и 45°, что вызывает образование интимальных утолщений, больших по длине и высоте. В области апикального угла при угле ветвления 135° площадь соприкосновения потока крови со стенкой трубки больше, поэтому протяженность интимальной подушки здесь больше, чем при углах в 90° и 45°. При тупом угле бифуркации из-за большей функциональной нагрузки потока крови создаются условия для выпячивания сосудистой стенки наружу и образованию аневризмы.

При введении химического красителя в экспериментальную жидкость в стеклянных моделях № 4 и № 5 в области бифуркации также наблюдали локальные завихрения потока жидкости (см. рисунок, IV, б). В трубке с меньшим диаметром поток жидкости более устойчив, скорость кровотока в нем больше, поэтому и локальные завихрения в области его латерального угла ветвления выражены меньше. В более крупной по диаметру дочерней трубке скорость жидкости меньше, следовательно, в области его латерального угла возникают более выраженные локальные завихрения, что приводит к появлению больших по размеру интимальных подушек (см. рисунок, IV, б, в). Поэтому в области ветвления, например, внутренней сонной артерии на конечные ветви большие по размеру, интимальные подушки наблюдаются в месте отхождения средней мозговой артерии по сравнению с таковыми в месте ответвления передней мозговой артерией.

В модели № 5 в области апикального угла бифуркации происходило отскакивание или «подпрыгивание» химического красителя (возможно, из-за большой разницы в диаметре дочерних сосудов). В области апикального угла ветвления давление потока крови увеличивается, сосудистая стенка испытывает наибольшую функциональную нагрузку и травмируется сильнее, чем в других участках, что может способствовать образованию аневризмы.

При введении экспериментальной жидкости с химическим красителем разного цвета в стеклянные модели № 6 и № 7 происходит встреча двух потоков (см. рисунок, V, б). Причем в модели № 6 химический краситель выявлялся у противоположной стенки данной трубки, а дистальнее происходило смешивание красок. В области латеральных углов бифуркации крупных по диаметру трубок отмечались выраженные локальные завихрения потока крови. Соединительная трубка, соответствующая передней соединительной артерии, имеет небольшой диаметр, поэтому поток в ней более равномерный (см. рисунок, V, в). Однако в передней соединительной артерии происходит встреча двух по-

токов, это может являться еще одним из факторов риска образования аневризм у человека, что находит подтверждение в клинике [5, 10, 11].

При выполнении эксперимента с перевернутой моделью № 2 вводили химический краситель разного цвета в дочерние трубки, который вытекал из крупного (материнского) сосуда (см. рисунок, IIA). В этом случае встречались два потока жидкости, причем жидкости одного цвета оказывались у противоположной стенки материнской трубки, однако краски смешивались.

Известно, что в переднем отделе АКБМ обнаруживается больше аневризм сосудов, чем в его заднем отделе [10, 11]. Данный факт можно объяснить, во-первых, тем, что около 80% объема крови приносится к мозгу внутренними сонными артериями. Во-вторых, в переднем отделе виллизиева круга при классическом его строении имеется много сосудистых бифуркаций, при неклассических вариантах — их еще больше (срединная артерия мозолистого тела, удвоение или расщепление передней соединительной артерии). В-третьих, в переднем отделе АКБМ создаются условия, при которых два потока крови (по передним мозговым артериям) встречаются в области передней соединительной артерии. Интимальные подушки у взрослого человека могут значительно выпячиваться в просвет артерии и уменьшать его, при этом значительно повышается давление потока крови на апикальный угол, что также может приводить к образованию аневризмы. Увеличение высоты интимальных подушек является причиной стенозирования сосуда и прогрессирования морфологической дезорганизации его стенки. В соответствии с законами гидродинамики (теорема неразрывности струи) поток крови, проходя по суженному участку сосуда, попадая в расширенный, снижает скорость, вызывая увеличение выраженности локальных завихрений. В результате эндотелий сосуда в этом месте также повреждается, что ведет к увеличению протяженности интимальной подушки от бифуркации к участку артерии между бифуркациями.

Сопоставляя локализацию и форму интимальных подушек в области ветвления артерий виллизиева круга на гистологических препаратах с полученными данными в модельных экспериментах, пришли к выводу, что в генезе данных образований первостепенную роль играет гемодинамический фактор. Об этом свидетельствует тот факт, что с возрастом происходит увеличение толщины интимальных подушек в области апикальных и латеральных углов [2].

Таким образом, моделирование кровотока в сосудах АКБМ можно использовать для определения роли гемодинамического фактора в развитии цереброваскулярной патологии. Учитывая особенности кровотока в области апикального и латеральных углов бифуркации сосудов, можно предположить размер повреждения внутренней оболочки сосудов (размер интимальных утолщений), которые часто являются предшественниками атеросклеротических бляшек, а также определить взаимосвязь образования интимальных утолщений от углов и диаметра ветвящихся сосудов виллизиева круга. Схематическое изображение потоков вводимой жидкости в области бифуркации трубок способствует выяснению механизма образования интимальных подушек (атеросклеротических бляшек), приводящих к стенозу сосудов и ишемии мозга.

Выводы

1. В области ветвления сосудов артериального круга большого мозга происходят локальные завихрения кровотока, которые приводят к образованию интимальных подушек.

2. Угол бифуркации и диаметры ветвящихся сосудов виллизиева круга влияют на выраженность локальных завихрений, следовательно, на высоту и протяженность интимальных утолщений, которые трансформируются в атеросклеротические бляшки.

3. Факторами, способствующими образованию аневризм сосудов артериального круга большого мозга в области их ветвления, являются: угол бифуркации около 90° и более, большая разница в диаметре дочерних артерий, большое количество сосудистых разветвлений (в переднем отделе круга), встреча потоков крови, а также наличие в местах ветвления сосудов интимальных утолщений (атеросклеротических бляшек), уменьшающих просвет сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мотавкин П. А., Черток В. М. // *Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения*.— М., 1980.
2. Трушель Н. А., Пивченко П. Г., Мельников И. А. // *Морфология*.— 2012.— Т. 142, № 5.— С. 39—43.
3. Цвибель В. Д. *Ультразвуковое исследование сосудов / В. Д. Цвибель, Д. С. Пеллерито*.— М., 2008.
4. Шорманов С. И., Куликов С. В. // *Морфология*.— 2007.— Т. 131, № 1.— С. 44—49.
5. Bazowski P., Rudnik A., Stasiak J. // *Neurol. Neurochir. Pol.*— 1991.— Vol. 25, № 4.— P. 485—490.
6. Campbell G. J. // *Stroke*.— 1981.— Vol. 12.— P. 489—496.
7. Hassler O. // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*— 1962.— Vol. 55, № 1.— P. 19—27.
8. Velican C., Velican D. // *Atherosclerosis*.— 1976.— Vol. 23.— P. 345—355.
9. Roach M. R., Scott S., Ferguson G. G. // *Am. Stroke Ass.*— 1972.— № 3.— P. 255—267.
10. Kayembe K. N., Sasahara M., Hazama F. // *Stroke*.— 1984.— Vol. 15, № 5.— P. 846—850.
11. Kasuy H. // *Neurosurgery*.— 1999.— Vol. 45, № 1.— P. 89—93.

Поступила 27.12.12.

WILLIS' CIRCLE BLOOD FLOW MODELING

N. A. Trushel

Objective. Determination of the blood flow special characteristics in the area of Willis' circle branching under different structure variants and explanation of the arterial wall morphological changes were the purpose of the study.

Materials and methods. Seven models of glass tubes corresponding to the Willis' circle branching under different structure variants had been made considering the bifurcation angle and the vessel diameters. Physiologic solution with glycerol and chemical dye added was used as the blood analogue.

Results. Physic modeling of Willis' circle blood flow may be used for determining the hemodynamic factor role in cerebrovascular pathology development. Specific features of the blood flow in the area of the vessels bifurcation apical and lateral angles allow assume what was the size of the intima thickening often being the atherosclerotic plaques predecessors, reveal the association between the intima thickenings formation and the Willis' circle branching vessels angle and diameter.

Key words: blood flow modeling, vessels, Willis' circle, atherosclerotic plaques.

Адрес для корреспонденции:

Трушель Наталия Алексеевна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-61-01.



Н. В. ЛЯРСКАЯ, А. Э. ПИТКЕВИЧ

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ

Витебская детская областная клиническая больница

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости и структуру первичной заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) детского населения Витебской области в возрасте от 0 до 14 лет за период 2002—2011 гг.

Материал и методы. Исходная информация для подсчета показателей заболеваемости получена из учетной формы № 31 «Отчет о медицинской помощи детям» за 2002—2011 гг. Первичная заболеваемость ГЭРБ изучена по данным форм № 025/у-87 «Медицинская карта амбулаторного больного», № 003-у «Медицинская карта стационарного больного» Витебской детской областной клинической больницы.

Результаты. Первичная заболеваемость ГЭРБ на 1000 детского населения возросла на 89,16% ($P < 0,001$). Первичная заболеваемость эрозивной формой ГЭРБ увеличилась на 83,89% ($P < 0,001$), неэрозивной — на 97,52% ($P < 0,001$). Увеличился удельный вес пациентов младшей и средней возрастных групп, заболеванию чаще подвержены мальчики.

Заключение. Первичная заболеваемость ГЭРБ детского населения Витебской области за последние 10 лет прогрессивно нарастает ($P < 0,001$). Рекомендовано проводить ее учет и анализ в других регионах Республики Беларусь.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, первичная заболеваемость.

За последние 20 лет в мире много внимания уделяется проблеме заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [1, 2].

Несмотря на большое количество публикаций, касающихся улучшения качества диагностики и лечения ГЭРБ в Республике Беларусь и за рубежом, в литературе встречаются единичные статьи, отражающие реальную заболеваемость детского населения [3—6]. Отмечается увеличение удельного веса эзофагитов с возрастом ребенка (от 7% — в 5 лет до 28,4% — в 15 лет) [7].

Многие исследования доказывают, что 50—70% больных имеют неэрозивную ГЭРБ [8—11]. В литературе отсутствуют данные об особенностях течения этой формы у детей.

Ограничения для применения, низкая доступность некоторых методов диагностики в детском возрасте позволяют предположить, что истинная заболеваемость ГЭРБ среди детей значительно выше.

Цель исследования — изучить частоту встречаемости и структуру первичной заболеваемости ГЭРБ среди детей в возрасте от 0 до 14 лет в Витебской области за период 2002—2011 гг.

Материал и методы

Исходная информация для подсчета показателей заболеваемости получена из учетной формы № 31 «Отчет о медицинской помощи детям».

Применяли следующие методы социально-гигиенических исследований: аналитический — изучение заболеваемости, анализ ее структуры на протяжении 2002—2011 гг.; статистический — методики выкопировки сведений из первичной документации, вычисление относительных величин, расчет показателей динамических рядов, графическое изображение относительных величин.

Первичную заболеваемость ГЭРБ рассчитывали как отношение числа случаев ГЭРБ, зарегистрированных у детей в Витебской области, к числу детей в возрасте от 0 до 14 лет в области в отчетном году. На основе этих данных получены показатели заболеваемости, исчисляемые на 1000 детского населения.

Обработка результатов выполнена с помощью программы STATISTICA 6.0. Статистическая оценка значимости полученных результатов с вычислением точного значения уровня статистической значимости (P) проведена путем сравнения относительных частот и 95% доверительных интервалов (ДИ) относительных частот. Различия считались статистически значимыми при $P < 0,05$, статистически высоко значимыми — при $P < 0,01$, статистически незначимыми — при $P > 0,05$. Нижние и верхние границы 95% ДИ для относительных частот рассчитаны по таблице. Относительная частота признака — путем вычисления медианы (Me) [12].

Первичную заболеваемость ГЭРБ изучали по данным форм № 025/у-87 «Медицинская карта амбулаторного больного», № 003-у «Медицинская карта стационарного больного» в Витебской детской областной клинической больнице.

Результаты и обсуждение

В ходе анализа получены сведения, подтверждающие, что показатели общей ($P = 0,310$) и первичной заболеваемости ($P = 0,951$) по классу «Болезни органов пищеварения» с 2002 до 2011 г. не изменились, тогда как первичная заболеваемость ГЭРБ на 1000 детского населения увеличилась ($P < 0,001$) (рис. 1).

За период 2002—2011 гг. отмечался прирост первичной заболеваемости ГЭРБ, несмотря на нестабильность показателей общей и первичной заболеваемости по классу «Болезни органов пищеварения». Исключение представлял 2010 г., в котором темп прироста всех показателей имел отрицательное значение. Обращает на себя внимание тот факт, что в 2003, 2005—2007, 2009, 2011 гг. темпы прироста первичной заболеваемости ГЭРБ превосходили вышеуказанные показатели ($P < 0,05$) (табл. 1).

ГЭРБ болели преимущественно мальчики, за исключением 2005—2006 гг., когда соотношение мальчиков и девочек одинаково (табл. 2).

При изучении зависимости первичной заболеваемости ГЭРБ от возраста установлено, что с 2004 г. увеличивался удельный вес пациентов младшей и средней возрастных групп (табл. 3).

Показано, что в группе детей в возрасте от 0 до 1 года первичная заболеваемость ГЭРБ нестабильна, резкий



Рис. 1. Динамика общей и первичной заболеваемости по классу «Болезни органов пищеварения» и первичной заболеваемости ГЭРБ у детей в возрасте от 0 до 14 лет в Витебской области

подъем отмечен в 2008 г. ($P=0,026$) с сохранением высоких цифр по 2011 г. В возрастной группе от 1 до 2 лет с 2004 г. наблюдается постепенное нарастание показателей первичной заболеваемости ГЭРБ, среди детей в возрасте от 3 до 7 лет в 2006 г. они резко увеличились ($P=0,048$) и оставались на высоких цифрах до 2011 г. Исключение представляет 2009 г., в котором уровень первичной заболеваемости ГЭРБ незначительно сни-

зился. У детей в возрасте 7—11 лет и 12—14 лет за период 2002—2011 г. показатели не изменялись.

Проведен сравнительный анализ динамики заболеваемости ГЭРБ на 1000 детского населения Витебской области с такими ведущими нозологическими единицами по классу «Болезни органов пищеварения», как язвенная болезнь, гастриты и дуодениты. За анализируемый период показатели заболеваемости гастритов, дуоденитов ($P=0,623$) и язвенной болезни ($P=0,654$) существенно не изменились, а ГЭРБ прогрессивно увеличились ($P<0,001$) (рис. 2).

За исследуемый период отмечалось увеличение заболеваемости эрозивной ГЭРБ на 83,89% ($P<0,001$), неэрозивной — на 97,52% ($P<0,001$). Первичная заболеваемость эрозивной формой ГЭРБ увеличивалась постепенно, тогда как при неэрозивной она изменялась ступенчато с подъемом в 2005, 2009 гг. (табл. 4).

Как видно из данных табл. 4, у детей с ГЭРБ с 2004 г. изменялось соотношение форм заболевания (исключение составили 2008—2010 гг.).

Темп роста первичной заболеваемости неэрозивной ГЭРБ за период 2002—2011 г. колебался волнообразно с резким увеличением значений в 2004, 2005, 2011 гг. ($P<0,001$). При эрозивной форме показатель

Таблица 1
Темп прироста (коэф.) заболеваемости по классу «Болезни органов пищеварения» и ГЭРБ на 1000 детского населения Витебской области

Год	Заболеваемость по классу «Болезни органов пищеварения»		Первичная заболеваемость ГЭРБ
	общая	первичная	
2003	0,04	0,09	0,43
2004	0,04	0,1	0,03
2005	-0,06	-0,02	0,69
2006	-0,02	0,04	0,07
2007	-0,03	-0,07	0,06
2008	0,17	0,29	0,35
2009	-0,18	-0,25	0,4
2010	-0,25	-0,03	-0,01
2011	-0,09	-0,08	0,76

Распределение больных ГЭРБ в зависимости от пола

Год	Мальчики		Девочки		P
	абс.	Me (95% Ди)%	абс.	Me (95% Ди)%	
2002	115	63,19 (41—86,7)	67	36,81 (17,3—64,3)	0,004
2003	153	61,69 (38,7—78,9)	95	38,31 (21,1—61,3)	0,003
2004	141	57,09 (34,9—75,6)	106	42,91 (21,1—61,3)	0,050
2005	218	55,47 (6,8—93,2)	175	44,53 (6,8—93,2)	0,076
2006	221	54,7 (6,8—93,2)	183	45,8 (6,8—93,2)	0,123
2007	280	68,63 (19,4—99,4)	128	31,37 (0,6—80,6)	<0,001
2008	310	57,94 (14,7—94,7)	225	42,06 (5,3—85,3)	0,003
2009	422	57,03 (18,4—90,1)	318	42,97 (9,9—81,6)	0,002
2010	403	55,59 (18,4—90,1)	322	44,41 (9,9—81,6)	0,014
2011	755	55,15 (31,6—86,1)	514	44,85 (31,6—86,1)	<0,001

Таблица 2

Таблица 3

Структура заболеваемости ГЭРБ у детей в зависимости от возраста

Год	Возраст									
	0—1 год		1—2 года		3—7 лет		7—11 лет		12—14 лет	
	абс.	Ме (95 ДИ)%	абс.	Ме (95 ДИ)%	абс.	Ме (95 ДИ)%	абс.	Ме (95 ДИ)%	абс.	Ме (95 ДИ)%
2002 (n=182)	0	0	0	0	16	8,79 (1,4—34,7)	65	35,71 (17,3—64,3)	101	55,5 (35,7—82,7)
2003 (n=248)	1	0,4 (0—13,7)	1	0,4 (0—13,7)	17	6,86 (1,0—26,0)	87	35,1 (18,0—57,5)	142	57,26 (34,9—75,6)
2004 (n=247)	2	0,81 (0—13,7)	3	1,22 (0—13,7)	29	11,74 (2,5—31,2)	77	31,17 (14,9—53,5)	136	55,06 (34,9—75,5)
2005 (n=393)	6	1,53 (0—60,2)	5	1,27 (0—60,2)	34	8,65 (0—60,2)	139	35,37 (0,6—80,6)	209	53,18 (6,8—93,2)
2006 (n=404)	1	0,25 (0—60,2)	5	1,24 (0—60,2)	60	14,85 (0,6—80,6)	133	32,92 (0,6—80,6)	205	50,74 (6,8—93,2)
2007 (n=408)	2	0,49 (0—60,2)	14	3,43 (0—60,2)	56	13,73 (0,6—80,6)	150	36,76 (6,8—93,2)	186	45,59 (6,8—93,2)
2008 (n=535)	10	1,87 (0—52,2)	18	3,37 (0—52,2)	71	13,27 (0,5—71,6)	152	28,41 (5,3—85,3)	284	53,08 (14,7—94,7)
2009 (n=740)	13	1,76 (0—41,0)	23	3,11 (0—41,0)	75	10,14 (0,4—57,9)	265	35,81 (9,9—81,6)	364	49,18 (18,4—90,1)
2010 (n=725)	14	1,93 (0—41,0)	30	4,14 (0—41,0)	105	14,48 (0,4—57,9)	253	34,9 (9,9—81,6)	323	44,55 (9,9—81,6)
2011 (n=1269)	23	1,81 (0—24,7)	65	5,12 (0,2—36,0)	187	14,74 (1,9—45,4)	419	33,02 (9,1—61,4)	575	45,31 (19,2—74,9)

Таблица 4

Динамика заболеваемости различными формами ГЭРБ у детей в возрасте от 0 до 14 лет

Год	Эрозивная форма ГЭРБ, ‰	Неэрозивная форма ГЭРБ, ‰	P
2002	0,72	0,07	0,021
2003	1,06	0,07	0,003
2004	0,97	0,2	0,024
2005	1,33	0,6	0,096
2006	1,35	0,76	0,197
2007	1,61	0,62	0,035
2008	1,51	1,5	0,985
2009	1,77	2,43	0,304
2010	2,11	2,03	0,900
2011	4,47	2,82	0,049

существенно не изменялся до 2011 г. ($P>0,05$). Кроме того, темп роста первичной заболеваемости неэрозивной ГЭРБ на 1000 детского населения в 2004 ($P=0,001$), 2005 ($P=0,005$), 2008 г. ($P=0,01$) превысил таковой при эрозивной форме (рис. 3).

Таким образом, в последние 10 лет первичная заболеваемость ГЭРБ у детей в Витебской области увеличилась на 89,16% ($P<0,001$). Отмечается рост не только эрозивной, но и неэрозивной формы ГЭРБ ($P<0,001$). Среди пациентов преобладают мальчики. Отмечается «омоложение» болезни. В связи с прогрессирующим увеличением заболеваемости ГЭРБ среди детского населения Витебской области возникает необходимость ее учета и анализа в других регионах Республики Беларусь.

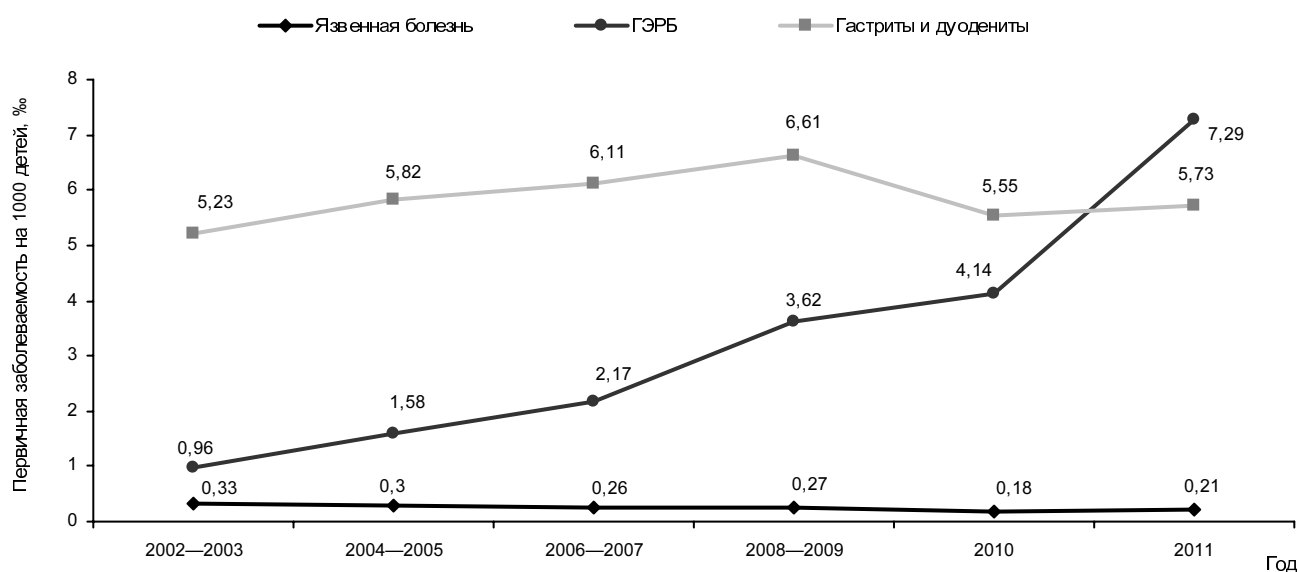


Рис. 2. Динамика первичной заболеваемости язвенной болезнью, гастритами, дуоденитами и ГЭРБ у детей в возрасте от 0 до 14 лет в Витебской области



Рис. 3. Оценка темпа роста первичной заболеваемости различных форм ГЭРБ у детей в возрасте от 0 до 14 лет в Витебской области

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Трухманов А. С. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей.— М., 2003.
2. Троян В. В. // Медицина.— 2004.— № 2(45).— С. 30—33.
3. Щербаков П. Л. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2002.— № 1.— С. 62—67.
4. Папко С. Б., Сивцов И. А. // Здравоохранение.— 2012.— № 1.— С. 12—16.
5. Волкова О. Н., Сукало А. В. // Мед. панорама.— 2007.— № 3 (71).— С. 17—21.
6. Беляева Л. М., Загорский С. Э., Король С. М. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей и подростков: современные аспекты этиологии, клиники, диагностики и лечения // Под ред. Л. М. Беляевой.— Минск, 2008.— 40 с.
7. Семенюк Л. А. // Рос. педиатрич. журн.— 2007.— № 2.— С. 8—13.
8. Sotoudehmanesh R. // Endoscopy.— 2000.— Vol. 32.— P. 33—35.
9. Kiesslich R. // Dig. Dis. Sci.— 2004.— Vol. 22.— P. 221—227.
10. Galmiche J. P. // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2005.— Vol. 21.— P. 9—10.
11. Масловский Л., Лощинина Ю., Минушкин О. // Врач.— 2007.— № 7.— С. 17—19.
12. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica // Под ред. М. Н. Солововой.— М., 2006.— 305 с.

Поступила 16.10.12.

PRIMARY GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE INCIDENCE AMONG VITEBSK REGION CHILDREN

N. V. Lyarskaya, A. E. Pitkevich

Objective. Investigation of primary gastroesophageal reflux disease (GERD) occurrence among Vitebsk region children aged 0 to 14 years in 2002—2011 was the objective of the study.

Materials and methods. The initial information for determining the disease incidence values was taken from forms No. 31 "Report of medical care for children" for the period 2002—2011. The primary GERD incidence was analyzed by the data contained in forms No. 025/y-87 "Medical records of out-of-hospital patient", No. 003-y "Medical records of in-hospital patient" of Vitebsk Regional Clinical Hospital for Children.

Results. The primary GERD incidence calculated per 1000 of children population was found to increase by 89.16% ($p < 0.001$). The primary GERD erosive form incidence was detected to increase by 83.89% ($p < 0.001$), the non-erosive one — by 97.52% ($p < 0.001$). The percent of younger and middle age children increased boys being more susceptible to the disease.

Conclusion. The primary GERD incidence among Vitebsk region children has been increasing progressively during the latest ten years ($p < 0.001$). The disease cases in other regions of the Republic of Belarus are recommended to be registered and analyzed.

Key words: gastroesophageal reflux disease, children, primary disease incidence.

Адрес для корреспонденции:

Лярская Наталья Владимировна.
Витебская детская областная клиническая больница.
210015, г. Витебск, ул. Шрадера, 7; сл. тел. (8-0212) 47-03-43.



Г. И. ГЕРАСИМОВИЧ

РЕЗЕРВ РОДОВ

Белорусский государственный медицинский университет

Рассмотрена структура женского населения репродуктивного возраста. Девочки и женщины в возрасте 0—20 лет составляют резерв родов. Приведены и даны оценки факторов, неблагоприятно влияющих на репродуктивное здоровье детей и подростков. Показана значимость, необходимость и совершенствование методов просвещения здорового образа жизни, полового воспитания детей и подростков, что приобретает особую роль в сохранении их здоровья, подготовки к семейной жизни с формированием чувства ответственности за здоровье будущего поколения.

Ключевые слова: структура репродуктивного возраста, резерв родов, здоровье детей и подростков, половое воспитание.

Репродуктивный (генеративный, фертильный) возраст женщин составляет 15—50 лет. Количество женщин этого возраста довольно устойчиво — 25—28%, его изменения зависят от социально-экономических, санитарно-гигиенических условий жизни и здоровья женщин. Женщина фертильного возраста способна к зачатию, вынашиванию беременности и рождению ребенка. Границы репродуктивного возраста в демографической статистике определяют продолжительность репродуктивного периода. Женщины, которые рожают после репродуктивного периода, относятся к «детородному возрасту» [1].

Отрицательный естественный прирост населения (депопуляция), начавшийся в Республике Беларусь в 1994 г., более заметно стал проявляться с 1999 г. Если в 1999 г. общая численность населения была 10 045 237 человек, то в 2011 г. она составила 9 481 193. Вместе с депопуляцией населения уменьшилась численность женского населения — к 2011 г. она составила 5 073 034 женщин. Удельный вес женщин фертильного возраста среди всего женского населения изменялся от 48 до 52% и в 2011 г. составил 2 439 327 человек, что на 146 546 тыс. меньше, чем в 1999 г. Число женщин старше репродуктивного возраста в 2009 г. в 2,8 раза превосходило удельный вес молодого поколения [2, 3].

Представляет интерес возрастная структура женщин репродуктивного периода. Их можно разделить на 3 социальные группы. **Первую группу** составляют женщины репродуктивного возраста — 15—20 лет. К этой группе относятся все девочки и женщины 0—20 лет, которые определяют резерв или потенциал родов и являются основой будущего материнства. **Вторая группа** (женщины 20—34 лет) характеризуется активной репродуктивной функцией, на долю которых приходится 80—85% от всех родов. Изменение численности женщин активного детородного возраста является важным показателем структуры населения, оказывающим существенное влияние на ко-

личество рожденных в стране детей. **Третью группу** (женщины 35—49 лет) представляют женщины возможных родов, то есть способных при необходимости продолжить репродуктивную функцию [4, 5].

Анализируя репродуктивный возраст женщин, следует отметить, что численность женщин активного репродуктивного и 35—49-летнего возраста примерно одинакова. В 2011 г. их численность по отношению ко всем женщинам репродуктивного возраста составила 44,7% и 43,6% соответственно, однако возрастные коэффициенты рождаемости у них существенно отличались и в 2011 г. составляли 84,5 и 9,0.

Социальная группа женского населения 15—19 лет является лишь составной частью группы женщин резерва родов, но уже подготовленной к деторождению. Ее численность в 2011 г. составляла всего 11,7% от общего числа всех женщин фертильного возраста и сохранялась до 2005 г. (рис. 1), затем началось ее заметное уменьшение — за 5 лет на 114 780 человек. Более наглядно изменялась динамика группы женщин резерва родов (см. рис. 1). С 1970 по 2010 г. их количество уменьшилось на 40,2%, что обусловлено минимальной рождаемостью после 90-х годов и ее снижением у женщин активного репродуктивного возраста. Сложившаяся мотивация на рождение одного или двоих детей обусловлена социальным положением женщин, которые заняты общественным производством с тенденцией к карьерному росту и ухудшением материального положения после рождения ребенка [6].

Анализ удельного веса родов у женщин основных возрастных групп представлен в таблице, из которой видно, что женщины активного репродуктивного возраста составляют основную массу родов (85,8%). Некоторое увеличение процентной доли родов в этой возрастной группе с 2000 г., очевидно, связано с демографической ситуацией. В группе резерва родов их количество за 2004—2010 гг. уменьшилось на 31,4% и в 2010 г. составило 6080 (5,6%), а в группе женщин 35—49 лет, наоборот, увеличилось на 35,7%, то есть отметилась тенденция к рождению детей женщинами более старшего возраста [7, 8].

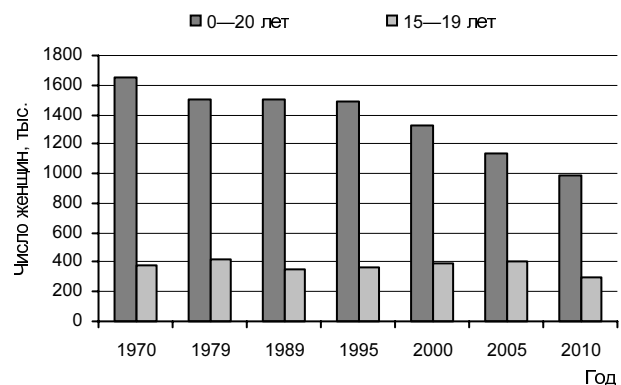


Рис. 1. Показатели численности женщин до 20 лет и в возрасте 15—19 лет

Динамика и количество родов у женщин основных возрастных групп репродуктивного периода

Год	До 20 лет		20—34 года		35—49 лет и старше	
	количество	%	количество	%	количество	%
1980	13629	8,8	133734	86,6	7069	4,6
1990	15705	11,0	119405	84,0	7057	5,0
1995	14495	14,3	81109	80,2	5540	5,5
2000	10751	11,5	77325	82,5	5615	6,0
2001	10466	11,4	75639	82,5	5615	6,1
2002	9656	10,9	73698	83,0	5389	6,1
2003	9520	10,8	73517	83,1	5475	6,1
2004	8868	10,0	74126	83,3	5949	6,7
2005	8277	9,2	76226	84,2	6005	6,6
2006	8248	8,5	81886	84,7	6587	6,8
2007	7732	7,5	88217	85,1	7877	7,4
2008	7413	6,9	92112	85,4	8351	7,7
2009	7030	6,4	93250	85,4	8983	8,2
2010	6080	5,6	92723	85,8	9247	8,6

При анализе общего и возрастных коэффициентов рождаемости установлено, что у женщин репродуктивного возраста, группы резерва родов и особенно активного репродуктивного возраста возрастные коэффициенты значительно превышают общий коэффициент рождаемости (рис. 2). Выявлено, что общий коэффициент рождаемости и возрастные коэффициенты почти во всех группах снижались до 2005 г., после чего появилась тенденция к их увеличению. Возрастной коэффициент у женщин репродуктивного возраста увеличился к 2010 г. на 9,5 единицы, а в группе активного репродуктивного возраста — на 13,8 единицы. Однако в группе женщин резерва родов такая тенденция не наблюдалась, и коэффициент рождаемости продолжал уменьшаться — за 20 лет в 2,1 раза. Исключение составили женщины 35—49 лет, у которых наблюдалось увеличение числа родов с 1995 г., но с очень низким коэффициентом рождаемости.

В 2005 г. наметилась тенденция к увеличению общего коэффициента рождаемости, который в 2010 г. составил 1,494. Однако данная тенденция не является показателем снижения депопуляции, поскольку такой показатель обеспечивает простое воспроизводство населения лишь на 68%. В результате в Респуб-

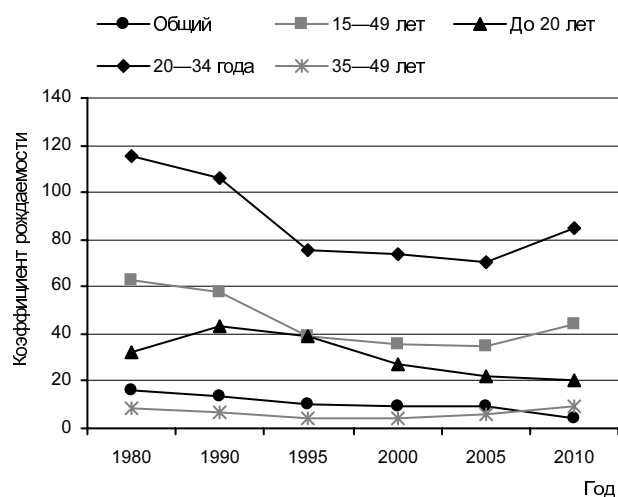


Рис. 2. Динамика общего и возрастных коэффициентов рождаемости

лике Беларусь не отмечается воспроизведение своего населения. Предположительно, общий коэффициент рождаемости должен быть не менее 2,12 для простого воспроизводства [5, 8].

В результате комплекса мероприятий, предусмотренных программой «Дети Беларуси» на 2006—2010 гг. и «Национальной программой демографической безопасности Республики Беларусь на 2007—2010 гг.», достигнуты определенные успехи. За эти годы снизилась материнская смертность в 3 раза, младенческая — с 7,1 до 4,0; детская — с 9,3 до 5,4 на 1000 детей, родившихся живыми. Повысился общий показатель рождаемости с 9,4 до 11,4 за счет увеличения в последние годы числа женщин активного репродуктивного возраста и повторных рождений. Относительно стабильным оставался коэффициент общей смертности (14,5), что сохранило суммарный показатель рождаемости на низком уровне [8—11].

Положительным можно считать уменьшение числа детей, родившихся у женщин, не состоящих в зарегистрированном браке (рис. 3). Если в 2005 г. процент рождений таких детей составил 24,2, то в 2010 г. — 4,6%. Наиболее высокая рождаемость детей в незарегистрированном браке отмечалась у матерей до 20 лет (42,5%). За последние 5 лет уменьшение числа таких родов составило всего 1,1%. Прогрессивный рост количества рожденных детей от жен-

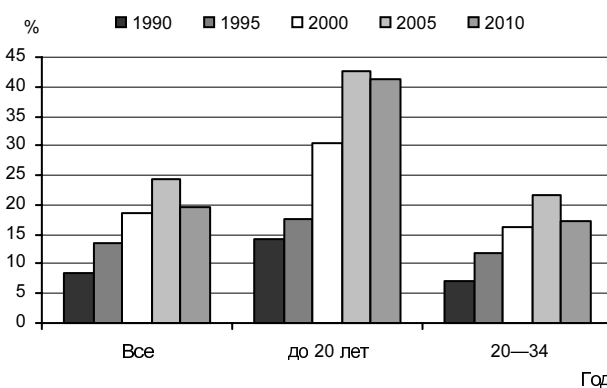


Рис. 3. Количество детей, родившихся живыми от матерей, не состоящих в зарегистрированном браке

щин активного репродуктивного возраста в незарегистрированном браке до 2005 г. уменьшился на 4,2% в 2010 г. Следовательно, сохраняется вероятность увеличения уровня нежелательной беременности, неблагоприятно влияющей на состояние здоровья плода.

Число браков начало существенно снижаться с 90-х годов прошлого столетия (рис. 4). Уровень брачной функции уменьшился на 37,4% с 1990 г. по 2000 г. На ее снижение оказали влияние не только особенности изменения возрастной структуры населения, но и социально-экономическая обстановка в стране. Однако по мере того, как женщины, родившиеся в 80-е годы, — период более высокой рождаемости, — достигали активного брачного возраста, уменьшение числа заключенных браков прекратилось, а к 2010 г. оно увеличилось на 11,1% среди женщин 20—34 лет.

Брачная функция у женщин в возрасте до 20 лет за 10 лет (2000—2010 гг.) снизилась на 11,9%. Общий уровень разводов увеличился с 1980 г. по 2000 г. на 29,5%, затем снизился, но в последние годы вновь начал повышаться. Такая же динамика характерна и для женщин активного репродуктивного возраста. У женщин резерва родов уровень разводов снижался с 1990 г. и в 2010 г. составил 2,9% от всех зарегистрированных браков в этом возрасте.

Серьезную проблему для охраны репродуктивного здоровья представляет подростковая беременность, включая аборт и деторождение. Количество абортов в Беларуси прогрессивно снижается. Если в 1995 г. их число составляло 74,9 случая на 1000 женщин 15—49 лет, то за 16 лет величина данного показателя существенно снизилась и в 2011 г. составила 13,2. С 2003 г. число родов превысило число абортов. Уменьшение количества абортов наблюдалось и в группе женщин до 20 лет — за 10 лет оно уменьшилось в 3 раза и в 2010 г. составило 2649 случаев. Несмотря на снижение абсолютного числа абортов, их уровень все еще остается высоким и продолжает в значительной степени негативно влиять на воспроизводство населения и состояние репродуктивного здоровья женщин, по-прежнему являясь основным методом регулирования рождаемости. Аборты часто вызывают серьезные осложнения, как во время операции, так и в отдаленный период. Последствиями

абортов могут быть воспалительные заболевания половых органов, невынашивание беременности, вторичное бесплодие, особенно при прерывании первой беременности. В последнее время увеличилось число женщин, применяющих гормональную и внутриматочную контрацепцию. Их число превысило 55% среди женщин репродуктивного возраста. В 2007 г. 25% женщин Беларуси применяли ВМС и 30% — гормональную контрацепцию, однако эти данные меньше аналогичных показателей в развитых странах [6, 12, 13].

Распространенность инфекций половых путей и высокий уровень абортов, особенно при первой беременности, обуславливают причину бесплодия многих супружеских пар. В Беларуси удельный вес бесплодных супружеских пар составляет 14,5—15%. Количество женщин, страдающих бесплодием, за 10 лет увеличилось на 30,5% и в 2010 г. составило 11 483 случая. Впервые данный диагноз в 2010 г. установлен у 3777 женщин. Проблема бесплодных браков остается актуальной, при этом женщины составляют около 60%. В большинстве случаев медикаментозное и хирургическое лечение бесплодия оказывается эффективным. Иногда приходится прибегать к экстракорпоральному оплодотворению и трансплантации эмбриона или другим вспомогательным репродуктивным технологиям, использование которых, как правило, носит коммерческий характер [14, 15].

Постепенное уменьшение неонатальной, младенческой, детской и материнской смертностей обусловлено усилением внимания к службе охраны материнства и детства. Этому способствовало переоснащение родильных отделений современным медицинским оборудованием, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пренатальная диагностика наследственных и врожденных заболеваний, успешное развитие службы неонатологии, включая организацию разноуровневых перинатальных центров и их реконструкцию, повышенное внимание к детской и подростковой гинекологии, улучшение качества наблюдения за женщинами на этапе беременности и родов. Однако уровень достигнутых успехов недостаточен для стабилизации численности населения в стране. В результате в Республике Беларусь численность населения продолжает уменьшаться. Задача повышения интенсивности рождаемости в сегодняшней крайне сложной социально-экономической ситуации серьезно осложняется. Уменьшение доходов населения и, соответственно, уровня жизни может привести к воздержанию в семье планирования беременности [7, 9, 11].

Для повышения рождаемости требуется полноценный количественный и качественный резерв женщин активного репродуктивного возраста. Пока число этой группы женщин только снижается (см. рис. 1). Кроме того, несмотря на динамику снижения детской и подростковой смертности до уровня развитых европейских стран, имеются нежелательные ежегодные потери молодых женщин (рис. 5). Выявлено, что в 2010 г. до 20 лет умерло 447 женщин, из которых 59,1% детей до 5 лет. Основной причиной смертности девочек

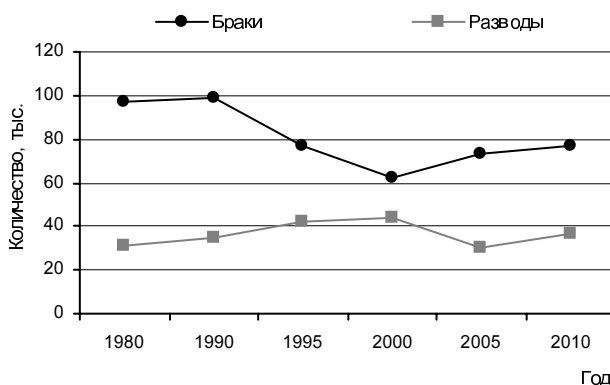


Рис. 4. Динамика браков и разводов

до 1 года остаются отдельные состояния, возникающие в перинатальный период, врожденные аномалии развития, болезни органов дыхания, инфекционные и паразитарные заболевания. В структуре детской смертности чаще наблюдаются несчастные случаи, травмы и отравления, затем следуют отдельные состояния, возникшие в перинатальный период, врожденные пороки развития и болезни нервной системы. Основные причины смерти у подростков — внешние воздействия, из числа которых самоубийства составили 12,8%, а также болезни нервной системы, злокачественные новообразования и болезни системы кровообращения [16, 33].

Неблагоприятным фактором для резерва родов является наличие инвалидности у девочек и женщин до 20 лет. В 2009 г. общая численность детей-инвалидов 0—17 лет в Республике Беларусь составила 25 867, из которых 11 439 (45,2%) — девочки. Уровень первичной инвалидности в 2009 г. отмечен у 1298 девочек. В структуре детской инвалидности (до 18 лет) преобладают врожденные аномалии, болезни нервной системы и органов чувств, психические расстройства [13].

Кризисная демографическая ситуация во многом определяется низкими показателями репродуктивного здоровья молодежи, вступающей в фертильный возраст. Первичная заболеваемость детей 0—17 лет в 2002—2009 гг. увеличилась на 27%. Анализ состояния здоровья девушек-подростков (15—17 лет) показывает, что уровень первичной заболеваемости в 2009 г. по сравнению с 2005 г. увеличился на 28,4%. Наиболее распространенными были болезни органов дыхания (72,2%), нервной системы, включая психические расстройства, болезни глаз и органов слуха (7,4%), кожи и подкожной клетчатки (4,5%), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (4,4%), болезни органов пищеварения (3,1%), болезни мочеполовой системы (3,0%), некоторые инфекционные и паразитарные болезни (2,1%). Большой вред здоровью детей и подростков наносят ИППП. В 2009 г. среди женского населения 24,6% девушек до 20 лет болели гонореей, 8,8% — сифилисом, 3,1% — активным туберкулезом, 0,8% — злокачественными новообразованиями. Особую обеспокоенность вызывает распространение

ВИЧ-инфекции и заболеваемость СПИДом женщин репродуктивного возраста, среди которых постоянно увеличивается количество подростков. Практически здоровых девушек в Беларуси очень мало, всего 24,7%. У девушек-подростков значительную часть (22,4%) занимают хронические заболевания (III и IV группы здоровья). Уже к совершеннолетию у них имеется в среднем по 3 хронических заболевания или отклонения от нормы. Вместе с тем у подростков сохраняются проблемы, связанные с их рискованным поведением. Стабильно высок уровень психических расстройств, сохраняется ранняя алкоголизация, табако- и наркозависимость, отмечается рост сексуальной активности, уменьшается возраст начала половой жизни, увеличивается число нежелательных беременностей, приводящих к росту абортот и заболеваний, передаваемых половым путем и др. Состояние здоровья подростков продолжает ухудшаться: сохраняется ежегодный рост заболеваемости, в том числе хронической. Среди подростков остается слабой мотивация к ведению здорового образа жизни, созданию здоровой семьи [18—20].

В Республике Беларусь последовательно проводится работа по реализации Концепции охраны репродуктивного здоровья, сформулированной на Международной каирской конференции в разделе «Репродуктивное здоровье: проблемы и возможности». Концепция предусматривает содействие безопасному и ответственному поведению, особенно в подростковом возрасте; снижение числа абортот и обеспечение условий для их безопасного проведения; профилактику, своевременное выявление и лечение ИППП; охрану прегравидарного здоровья и обязательную прегравидарную подготовку; лечение бесплодия; обеспечение эффективной антенатальной охраны плода и безопасного материнства; создание службы планирования семьи; вовлечение мужчин в процесс охраны репродуктивного здоровья.

Актуальной для Беларуси остается проблема сохранения и укрепления здоровья подростков, являющаяся основой репродуктивного и демографического потенциала страны. Здоровье закладывается с первых дней жизни. В детстве происходит становление общесоматического здоровья, берут начало многие органические, а тем более функциональные заболевания женских половых органов, закладывается фундамент сексуального поведения, формируются репродуктивные установки. Критическим является пубертатный период, когда происходит становление репродуктивной системы и личности индивидуума. В этот период происходит половое созревание. Репродуктивная система созревает позже других систем организма и более длительное время. В этот период у девочек устанавливаются новые для развивающегося организма связи между звеньями репродуктивной системы (кора мозга, подкорковые структуры, передняя доля гипофиза, яичники, кора надпочечников, щитовидная железа, матка и другие гормонально зависимые органы и ткани). Не полностью созревшие органы репродуктивной системы девочки могут быть легко поражены различными забо-

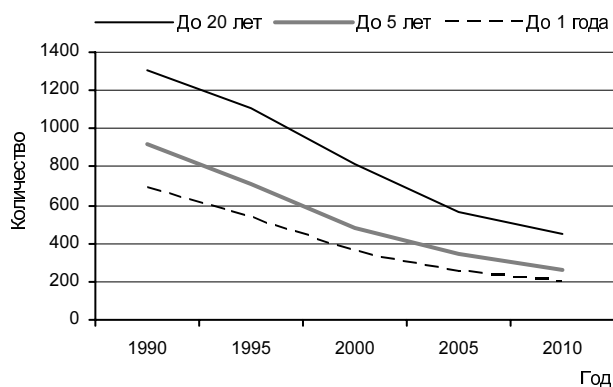


Рис. 5. Смертность женского населения в возрастной группе до 20 лет

леваниями, нередко приводящими к нарушению функции репродуктивной системы и бесплодию. В этом возрасте формируются и закрепляются основные черты характера. Совершенно нормальный здоровый ребенок в пубертатном возрасте становится раздражительным, грубым, малодисциплинированным, часто совершает необдуманные поступки. В целом сексуальное поведение подростков характеризуется признаками задержки психического развития, поскольку большинство из них, вступая в половую связь, не думают о ее последствиях [6, 12, 21—23, 33].

Следовательно, современная молодежь, вступающая в детородный возраст, характеризуется низкими показателями здоровья. Здоровье детей и подростков принято рассматривать как «репродуктивный потенциал», под которым у девочек подразумевают уровень физического и психического состояния, позволяющий при достижении социальной зрелости воспроизводить здоровое потомство. В этой связи особую значимость приобретает половое воспитание детей и подростков, активация на всех уровнях государственной политики по пропаганде здорового образа жизни, отказу от вредных привычек, наносящих вред здоровью. Решив проблему здоровья молодежи, вступающей в репродуктивный возраст, можно ожидать как повышения уровня рождаемости, так и рождения здорового поколения [22, 24].

С учетом сложившейся демографической ситуации и прогнозируемых демографических тенденций 11 августа 2011 г. Президент Республики Беларусь утвердил **«Национальную программу демографической безопасности Республики Беларусь на 2011—2015 гг.»**. Концепция программы предполагает увеличение семей, воспитывающих детей, стимулирование рождения второго и третьего ребенка. Государственная поддержка семьи включает также меры жилищного стимулирования, льготы кредитной и налоговой политики. Планируется увеличение единовременных и ежемесячных пособий, предоставление большей помощи при погашении льготных кредитов молодым и многодетным семьям. Ожидается, что эти мероприятия будут способствовать формированию тенденций к росту рождаемости; повышению качества жизни семей с детьми; улучшению показателей здоровья населения; увеличению ожидаемой продолжительности жизни [8, 11].

В республике успешно функционируют центры, дружественные подросткам, на базе детских поликлиник, работающие на принципах доброжелательности, доверительности, доступности, где соблюдается конфиденциальность и анонимность при консультировании подростков [19].

Службы планирования семьи представляют всеобъемлющую, достоверную и доступную информацию, обеспечивают гарантированный доступ каждого человека к информации и просвещению по половым вопросам и услугам в области планирования семьи. Необходима подготовка подростков к семейной жизни, профилактике нежелательной беременности, включающей не только контрацепцию, но и информированность подростков в вопросах гигиены,

физиологии и анатомии репродуктивной системы, предотвращение заражения ИППП, то есть возникает проблема не только обеспечения несовершеннолетних контрацептивами, но и развития специальной службы по сохранению репродуктивного здоровья подростков [25, 26].

В настоящее время крайне важной является активная пропаганда здорового образа жизни и внедрение мероприятий по его оптимизации в области информации, просвещения и услуг, касающихся репродуктивного и сексуального здоровья, включая предотвращение ранней беременности, половое воспитание и профилактику ВИЧ/СПИДа и других заболеваний, передаваемых половым путем. Кроме того, отмечается потребность поддерживать образовательные программы, касающиеся роли родителей, родительских обязанностей и развития ребенка. Установка на здоровье не появляется у человека сама собой, а формируется в результате определенного педагогического воздействия, которое состоит в обучении здоровью с самого раннего детства. В этой связи особую значимость приобретает половое воспитание детей и подростков, которое играет ведущую роль в сохранении их здоровья, подготовки к семейной жизни с формированием чувства ответственности за здоровье будущего поколения [27—29].

Изучение факторов причинной обусловленности здоровья человека, в том числе и репродуктивного, свидетельствует, что на 50—55% оно определяется образом жизни, на 18—22% генетическими факторами, на 17—20% — экологическим состоянием внешней среды, на 8—10% зависит от оказания медицинской помощи. Данные цифры дают основание для признания ведущей роли социальных факторов в детерминации здоровья человека [25].

Назрела крайняя необходимость совершенствования методики воспитания и образования девочек и женщин здоровому образу жизни и половому поведению, которое в XXI веке является крайне важным и которого сегодня молодежи не хватает. Эту работу по-прежнему будут проводить родители ребенка, учителя школы, преподаватели других учебных заведений, врачи различных специальностей и общественные организации. Но все эти категории воспитателей и педагогов должны быть подготовлены и обучены проведению воспитательной работы среди детей и подростков. Они должны иметь единую программу, подробную и доступную методическую литературу по воспитанию и образованию молодого поколения [30, 31].

В этом процессе необходимо обязательное участие социальных работников. Социолог — это специалист по информации, который должен ее не только собрать, но и грамотно обработать и вместе с медицинским работником подготовить рекомендации или мероприятия, которые лягут в основу пропаганды здорового образа жизни и полового воспитания детей и подростков. Желательно, чтобы в создании таких медико-социальных программ участвовал медицинский работник общего профиля, например, психолог, знающий профессиональные особенности врачей

различного профиля. В таких случаях программа не будет однобокой [32]. Успех мероприятий по охране репродуктивного здоровья зависит от объединения усилий медицинских, правительственных, общественных, религиозных и других организаций в выработке единых установок и их реализации на основе уважения личности ребенка, подростка или взрослой женщины.

Разработка и внедрение в практику государственной программы спасения репродуктивного потенциала молодежи будет способствовать укреплению репродуктивного здоровья с рождением не только живых, но и здоровых детей, что является фактором укрепления общего здоровья населения, фактором эффективности социального и экономического благополучия и национальной безопасности страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демографический понятийный словарь / Под ред. Л. Л. Рыбаковского.— М., 2003.
2. Население Республики Беларусь. Стат. сборник.— Минск, 2011.
3. Половозрастная структура населения Республики Беларусь на 1 января 2011 года и среднегодовая численность населения за 2010 год.— Минск, 2011.
4. Женщины и мужчины Республики Беларусь. Стат. сборник.— Минск, 2010.
5. Шахотько Л. П. Модель демографического развития Республики Беларусь.— Минск, 2009.
6. Сидоренко В. Н. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья у современной молодежи.— Минск, 2009.
7. Здоровье в Республике Беларусь. Официальный стат. сборник за 2010 г.— Минск, 2011.
8. Щавелева М. В., Глинская Т. Н., Гулицкая Н. И. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*.— 2011.— № 2.— С. 26—30.
9. «Демографическая политика Беларуси: обзор итогов реализации и определение приоритетов на 2011—2015 годы». Опубликовано: 6-11-2010.
10. Малахова И. В., Новик И. И., Калинина Т. В., Богданович Н. С. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*.— 2009.— № 1.— С. 18—22.
11. Жарко В. И. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*.— 2011.— № 1.— С. 4—18.
12. Богданова Е. А. *Практическая гинекология молодых*.— М., 2011.
13. Мрочек Л. Н. // *Материалы респ. науч.-практ. конф. организаторов здравоохранения Республики Беларусь*.— Минск, 2009.— С. 135—141.
14. Михалевич С. И. *Преодоление бесплодия. Диагностика, клиника, лечение: Учеб. пособие*.— Минск, 2002.
15. Шилова С. Д. // *Охрана материнства и детства*.— 2012.— № 1.— С. 8—10.
16. Антипова С. И., Савина И. И. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*.— 2010.— № 4.— С. 42—57.
17. Копыток А. В., Голубева Т. С., Дубовик Т. П., Якушина Н. А. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*.— 2011.— № 3.— С. 12—18.
18. Антипова С. И., Савина И. И. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*.— 2010.— № 2.— С. 26—40.
19. Неверо Е. Г., Богдан Е. Л. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*.— 2010.— № 3.— С. 70—72.
20. Можейко Л. Ф. // *Мед. панорама*.— 2003.— № 9.— С. 45—46.
21. Можейко Л. Ф. *Становление репродуктивной системы у девочек-подростков и коррекция ее нарушений*.— Минск, 2002.
22. Заева В. В. *Репродуктивное здоровье современной молодежи / В. Заева*.— Электронный ресурс.— Режим доступа: <http://www.mama.ru>.
23. Жукова Н. П. // *Мед. новости*.— 2002.— № 7.— С. 71—73.
24. Юрьев В. К., Куценко Г. И., Кожуховская Т. Ю., Кротин П. Н. // *Пробл. социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*.— 2001.— № 5.— С. 24—29.
25. *Психология здоровья: Учебник для вузов / Под ред. Г. С. Никифорова*.— СПб., 2006.
26. Стасевич С. М. // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*.— 2012.— № 5.— С. 439—441.
27. Солодовников С. Ю., Шахотько Л. П., Черных С. Л. и др. *Человеческий потенциал Республики Беларусь / Науч. ред. П. Г. Никитенко*.— Минск, 2009.
28. Сурмач А. Ю. // *Мед. новости*.— 2007.— № 3.— С. 40—45.
29. Кротин П. Н., Юрьев В. К., Куликов А. М. // *Гедеон Рихтер в СНГ*.— 2001.— № 3.— С. 5—8.
30. Девярых С. Ю. // *Охрана материнства и детства*.— 2010.— № 2.— С. 32—37.
31. Жукова Н. П., Шматкова О. Н. // *Охрана материнства и детства*.— 2006.— № 2.— С. 21—26.
32. Черносивтов Е. В. // *Современное право*.— 2004.— № 3.— С. 32—42.
33. Калинина Т. В., Малахова И. В. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*.— 2010.— № 2.— С. 4—9.

Поступила 28.12.12.

LABOR RESERVE

G. I. Gerasimovich

The structure of the reproductive age women population is considered. Children and women aged 0 to 20 years determine the labor reserve. The factors influencing negatively the children's and adolescents' reproductive health are specified and assessed. The role, significance, necessity, and improvement of methods promoting the healthy style of life, of children and adolescents sexual education is demonstrated as acquiring special importance in saving their health, preparing to family life and generating responsibility for the future generation health.

Key words: structure of the reproductive age, labor reserve, children's and adolescents' reproductive health, sexual education.

Адрес для корреспонденции:

Герасимович Георгий Игнатьевич.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-05.

А. В. СОЛНЦЕВА

ОЖИРЕНИЕ — ФАКТОР РИСКА ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ?

Белорусский государственный медицинский университет

Обсуждается проблема взаимосвязи детского ожирения и эмоциональных расстройств. Рассматриваются возможные механизмы развития сочетанных нарушений контроля аппетита и потребления пищи, эмоционального статуса у детей с избыточной массой тела. Показано, что нормализация массы тела способствует улучшению психосоматического состояния ребенка.

Ключевые слова: ожирение, дети, эмоциональные нарушения.

В последнее десятилетие отмечается значительное увеличение распространенности избыточной массы тела в детском возрасте. По данным ВОЗ и Международной ассоциации изучения ожирения (IASO), у 155 млн детей в мире выявлена избыточная масса тела, а 40 млн страдают ожирением [1—3]. Наблюдается смещение пика манифестации детского ожирения на более ранний возраст. В настоящее время 22 млн дошкольников имеют избыточную массу тела [1—4].

Среди патогенетических причин детского ожирения выделяют средовые (нерациональное питание, малоподвижный образ жизни, низкий социально-экономический статус семьи и образовательный уровень родителей), генетические, метаболические, гормональные факторы, вызывающие поломку механизма контроля энергетического баланса и развитие заболевания [5—8].

Регуляция аппетита и массы тела является комплексным процессом взаимодействия и взаимосвязи многих систем, участвующих в процессах потребления пищи, расхода энергии и метаболизма. Организм человека обладает способностью сопоставлять количество поступившей и расходуемой энергии. Это приводит к относительной стабильности массы тела в течение длительного времени. Достижение энергетического равновесия возможно, если за декаду жизни потребление энергии не превышает расход более чем на 0,17%. У большинства взрослых пациентов ожирение развивается при увеличении жирового депо менее чем на 1 фунт/год или употреблении дополнительных 11 калорий в день. Такой энергетический дисбаланс называют «лишним картофельным чипсом в день» [9].

В педиатрической практике увеличивается число пациентов с осложненными формами заболевания, включая нарушение толерантности к углеводам и сахарный диабет (СД) 2-го типа, инсулинорезистентность, дислипидемию, артериальную гипертензию, овариальную гиперандрогению [5—8]. В исследованиях D. J. Barker отмечено, что прогрессирующее увеличение массы тела до 11 лет жизни относится к факторам риска раннего развития кардиоваскулярной патологии [10]. Несмотря на то что ожирение, манифестирующее в детском возрасте, в последующем сохраняется только у 25% взрослых, избыточная мас-

са тела, появившаяся до 9 лет жизни и прогрессирующая в период пубертата, определяет в дальнейшем развитие морбидного варианта заболевания (индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м²) по сравнению с избыточной массой тела, наблюдающейся после 18-летнего возраста (ИМТ до 35 кг/м²) [11].

Одним из серьезных осложнений детского ожирения является трудность социальной адаптации ребенка в обществе, которая проявляется комплексом эмоциональных и поведенческих нарушений [12—16]. В работе T. A. Wadden и соавт. указано на высокое сочетание ожирения и психосоциальных расстройств у детей, включая депрессивные симптомы [17]. Более выраженные эмоциональные нарушения наблюдались у пациентов с низкими темпами снижения массы тела. Обследование детей с ожирением, находившихся на стационарном лечении, и сверстников с нормальной массой тела — в домашних условиях, выявило независимое влияние избыточной массы тела на клинический статус и прямой эффект ожирения на психологические факторы. В исследовании C. Braet и соавт. показано, что у детей с ожирением при лечении в клинике отмечено увеличение поведенческих и эмоциональных расстройств по сравнению с лицами, получавшими терапию амбулаторно [18]. Уменьшение массы тела при стационарном лечении ожирения сопровождалось достоверным улучшением психологического статуса ребенка [19]. Выявленная взаимосвязь между снижением степени ожирения и проявлением эмоциональных нарушений подтверждает предположение о потенциальной роли избыточной массы тела в развитии психопатологических реакций, по крайней мере среди детей с неудовлетворительными результатами коррекции массы тела.

В качестве одного из основных моментов формирования осложненных и морбидных форм детского ожирения рассматривается механизм компульсивного (патологически привычное) переедания в рамках «синдрома дефицита удовольствия», который связан со снижением уровня дофамина в головном мозге. Вкусовая психостимуляция способна улучшить эмоциональное состояние ребенка, помочь ему в преодолении стресса. При недостаточном использовании других видов психологического воздействия (двигательное, зрительное, звуковое) вкусовая стимуляция приобретает и закрепляет характер компульсивных связей у детей. Постоянное переедание приводит к увеличению массы тела и прогрессии ожирения.

В последнее десятилетие понимание физиологической системы, регулирующей потребление пищи и массу тела, претерпело значительные изменения. Установлен ряд ключевых молекул, включая гормоны и рецепторы, которые контролируют энергетический гомеостаз и пищевое поведение, выявлены основные точки воздействия метаболических сигналов в центральной нервной системе, отвечающих за эмоциональные нарушения.

Гипоталамическая регуляция аппетита заключается во взаимодействии орексигенных и анорексигенных аминов и пептидов, связанных с афферентной

и эфферентной системами [9, 20]. К орексигенным факторам относятся нейропептид U, меланокортикотропный гормон, грелин и др. Анорексигенное звено представлено проопиомеланокортином и β -меланоцитостимулирующим гормоном, рецепторами меланокортина, дофамином [9].

В настоящее время активно изучается роль дофаминергической системы головного мозга в формировании пищевого поведения [21]. Дофамин является основным нейромедиатором, участвующим в регуляции таких функций нервной системы, как двигательный контроль, нейроэндокринный механизм высвобождения гормонов, эмоциональное поведение, память и «реакции подкрепления», включая удовлетворение пищей [22]. Его дефицит вызывает изменение аппетита. Центральные эффекты дофамина, связанные с потреблением пищи, различаются в зависимости от функционального состояния исследуемой области мозга. Например, мезолимбические дофаминовые проводящие пути участвуют в формировании положительных реакций подкрепления и избирательности употребления «вкусной» пищи [23, 24].

В регуляции механизма приема пищи и эмоциональных нарушений участвуют основные группы дофаминовых рецепторов (DR): D1/D5 и D2/D3, D4 [24]. Ключевую роль в этом играет взаимодействие дофамина с D2-рецепторами, расположенными в латеральном и вентромедиальном гипоталамусе. Эти области мозга содержат рецепторы к гормонам, которые влияют на аппетит и связаны с развитием ожирения: лептину, инсулину, проопиомеланокортину и пептидам меланокортина [24, 25]. Исследования функциональной активности различных подтипов дофаминовых рецепторов выявили связь полиморфизма гена DR2 с ожирением у людей [21, 25, 26]. По данным литературы, установлено влияние инсулина и лептина на дофаминергическую систему среднего мозга с изменением пищевого поведения [25]. Обсуждается вопрос, является ли действие этих гормонов на структуры вентральной тегментальной области мозга физиологически значимым, поскольку известна малая плотность распределения инсулиновых и лептиновых рецепторов в данном участке мозга [25].

В ряде исследований, посвященных изучению взаимодействия физиологического стресса и ожирения, основное внимание уделяется центральной нервной системе и активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В работе L. E. Кюо и соавт. показано, что физический и физиологический стрессы способствуют прогрессированию ожирения посредством периферического влияния нейропептида Y, несмотря на его доказанное орексигенное действие [27].

Одним из наиболее изученных механизмов в контроле аппетита и потребления пищи у детей вне зависимости от массы тела является увеличение содержания гипоталамических нейропептидов в аркуатном и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса под влиянием нейрогормонального медиатора, продукта гена ожирения — лептина [28]. Секретция нейропептида Y активирует симпатические нервные окончания посредством Y2-рецепторов (NPY2R), приводя к стимуляции жирового ангиогенеза, макрофагальной инфильтрации,

дифференцировке преадипоцитов и пролиферации адипоцитов [29]. Отмечается параллельная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с увеличением выброса в циркуляцию глюкокортикоидов и изменением уровня кортизолсвязывающего глобулина, что повышает экспрессию NPY2R в абдоминальной жировой ткани. Дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси рассматривается как связующее звено при ожирении и эмоциональных расстройствах, например, при депрессии [29].

Индукцированная нейропептидом Y гиперинсулинемия стимулирует накопление жировой ткани, в то время как вызванная им гиперкортизолемиа сдерживает утилизацию глюкозы организмом. Эта комбинация гиперинсулинемии и гиперкортизолемиа является основным стимулом для продукции адипоцитами лептина. Попадая в гипоталамус, лептин вступает во взаимодействие с рецепторами и по механизму обратной связи влияет на уровень нейропептида Y.

Лептин и инсулин оказывают влияние на центр, снижающий аппетит, посредством стимуляции выработки β -меланоцитостимулирующего гормона и подавления нейронов, стимулирующих потребление пищи (через торможение экспрессии нейропептида Y в гипоталамусе). Грелин обладает противоположным действием, непосредственно деполаризуя нейроны нейропептида Y [20].

В последнее время механизмы компульсивного поведения (включая переедание) активно изучаются с позиций «синдрома дефицита удовольствия» (reward deficiency syndrome, RDS) [24], связанного со снижением уровня дофамина [21, 27]. Имеются единичные исследования коморбидности ожирения и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей [25], который успешно лечится нейромодуляторами (метамфетамин) и антидепрессантами (ингибиторы обратного захвата норадреналина). Хорошо известны нейропсихологические механизмы «синдрома дефицита удовольствия», равно как и СДВГ: определенный «дефицит мотивации» и «дефицит исполнительских функций» (целенаправленного или самостоятельного поведения) [21, 25].

По данным ряда авторов, у детей, страдающих ожирением, развиваются выраженные психологические и эмоциональные проблемы, которые являются результатом социальной изоляции [30—33]. Такие дети стереотипно воспринимаются сверстниками и обществом как «нездоровые», «неуспевающие в школе», «неумелые», «с отсутствием гигиенических навыков», «ленивые». Часто подростки с ожирением являются жертвами психологических и физических издевательств со стороны сверстников с нормальной массой тела. Эти социальные проблемы можно рассматривать в качестве предикторов краткосрочных и долгосрочных психологических последствий, включающих низкую самооценку, неприятие собственного тела, низкое качество жизни, высокий процент депрессий и суицидальных попыток [30—32].

Несмотря на известное негативное влияние ожирения на физическое здоровье, влияние избыточной массы тела на психический статус детей остается диску-

табельным. J. Wardle в двух проведенных исследованиях у подростков 14—15 лет (2005, 2006), используя опросники наличия депрессивных симптомов, выявил положительную взаимосвязь ожирения с развитием депрессии [30, 31]. В работе D. L. Franco представлены результаты изучения распространенности эмоциональных расстройств у 1554 девочек с ожирением. Автор делает вывод о связи избыточной массы тела с низкой самооценкой, нарушениями поведения и депрессией [34]. В исследовании S. J. Erickson установлена взаимосвязь между ожирением и депрессией у школьников допубертатного возраста. При этом достоверная ассоциация между ИМТ и симптомами депрессии наблюдалась у девочек ($r=0,14$, $P=0,1$), но не у мальчиков ($r=0,01$, $P=0,78$) [16]. Эти гендерные различия могут частично объяснять разницу в распространенности депрессии среди обследованных детей. По данным S. J. Erickson, симптомы депрессии встречались чаще у девочек ($P<0,05$), степень их проявления была незначительной.

Половые различия распространенности депрессивных симптомов становятся более выраженными начиная с пубертатного возраста. В работе B. Xie и соавт. при обследовании 1655 подростков 11—15 лет подтверждено более значимое влияние ИМТ на развитие депрессии у девочек (общий эффект — 0,27; $P<0,05$) относительно мальчиков (общий эффект — 0,15; $P<0,05$) [35]. В исследовании A. M. Keddie зарегистрировано 4-кратное превышение депрессивных симптомов у молодых женщин с ИМТ более 40 кг/м² по сравнению с пациентками, имеющими ИМТ 18,5 кг/м² и 24,9 кг/м². У мужчин не установлена аналогичная взаимосвязь показателей ИМТ или окружности талии с эмоциональными нарушениями [36].

Подростковый период является одним из важных периодов в жизни человека и связан с существенными нейрогормональными изменениями, физиологической и психологической перестройкой организма, адаптацией ребенка к социальным и поведенческим моделям. Именно в этом возрасте отмечается увеличение числа случаев ожирения и эмоциональных нарушений. I. S. Flotnes и S. Eremis выявили высокую распространенность депрессии у подростков с ожирением вследствие социального неприятия, дискриминации, негативных стереотипов, отрицания образа собственного тела [37, 38].

В настоящее время активно обсуждается положение, что не только ожирение может способствовать формированию депрессии, но и сама депрессия рассматривается как фактор риска развития избыточной массы тела. В исследованиях E. S. Becker и соавт., H. Vaumeister и соавт., L. P. Richardson подчеркивается четкая взаимосвязь ожирения и эмоциональных расстройств [39, 40, 41]. U. Halbrech и L. S. Kahn отмечают влияние атипичной депрессии, которая является наиболее распространенной формой заболевания, на прогрессирование ожирения [42]. Атипичная депрессия характеризуется сменой настроения, нейровегетативными признаками (увеличение массы тела, гиперфагия, гиперсомния), наблюдаемыми и при ожирении. Эта форма депрессии без определенных возрастных особенностей описана у детей и подростков [44].

A. Dragan, N. Akhtar-Danesh предполагают, что ожирение и депрессия являются одной болезнью с различным сроком манифестации. Связь ожирения и депрессии зависит от пола, степени избыточной массы тела, выраженности симптомов депрессии, социально-экономического статуса пациента и его семьи, семейного анамнеза наличия эмоциональных нарушений [45]. Предложена модель «генетической корреляции» и «корреляции окружающей среды» между ожирением и депрессией. При «генетической корреляции» эта взаимосвязь может быть обусловлена набором генов, которые вызывают сочетание депрессии и ожирения. В основе «корреляции окружающей среды» лежит возможное существование «общего жизненного опыта», который также приводит к развитию данных заболеваний [45, 46]. Эта модель не может полностью объяснить патогенетическую связь ожирения и депрессии. Она может быть использована только как эмпирический каркас при изучении генетической эпидемиологии [45].

По результатам исследования национальной выборки 39 542 французских подростков, A. Revah-Levy и соавт. установили отсутствие гендерных различий в отношении ИМТ и симптомов депрессии [47]. Показано, что девочки с избытком массы тела более подвержены развитию депрессивных расстройств, чем девочки-подростки с ожирением (гипотеза «fat and jolly») [47]. По мнению автора, у мальчиков отмечена U-образная зависимость депрессии от ИМТ: при дефиците массы тела или морбидных вариантах ожирения симптомы депрессии более выражены. У девочек вначале отмечается U-образная кривая, которая далее переходит в выпуклую часть. Данный вид зависимости свидетельствует, что, во-первых, у девочек с избыточной массой тела степень депрессии выше, чем у девочек с нормальной массой тела. Во-вторых, у девочек с избыточной массой тела она выше, чем у сверстниц с ожирением. Аналогичную U-образную зависимость выраженности депрессии от ИМТ описали E. A. Goodman и R. C. Wtaker [48]. Результаты работы A. Revah-Levy и соавт. совпадают с данными, полученными ранее J. Wardle на небольшой выборке подростков, который наблюдал большую частоту встречаемости симптомов депрессии у девочек с избыточной массой тела по сравнению со сверстницами с ожирением [49]. В публикации L. M. De Wit и соавт. высказана гипотеза о существовании разницы между психоэмоциональными расстройствами у мальчиков и девочек с ожирением [50]. В других исследованиях установлена линейная зависимость (положительная или отрицательная): чем выше ИМТ, тем выше уровень депрессии у детей, выраженность которой зависит от пола — у мальчиков более высокий ИМТ способствует тяжелым формам, в то время как у девочек эта зависимость не всегда очевидна [51, 45]. Гендерные различия взаимосвязи ожирения с эмоциональными нарушениями выявили S. Cortese и соавт. У девочек с избыточной массой тела отмечен более высокий уровень психоэмоциональных расстройств по сравнению с мальчиками, у которых более выраженные признаки депрессии наблюдались при ожирении [52].

Тяжелые формы депрессии могут явиться причиной дальнейшего увеличения массы тела. При обследовании 9374 подростков в возрасте 12—19 лет E. Goodman доказал резкое увеличение риска последующего развития ожирения у детей с депрессивными симптомами. По мнению D. S. Pine и соавт., психоэмоциональные и депрессивные расстройства в подростковом возрасте являются предиктором ожирения у молодых взрослых [53]. В ряде исследований установлено, что у взрослых, имевших депрессивные симптомы в детском возрасте, ИМТ был выше по сравнению с лицами, у которых в детстве эмоциональные нарушения не выявлены [53, 54].

В работе D. Ozmel и соавт. показано, что физическая активность оказывает положительное влияние на психическое здоровье детей и подростков вследствие формирования снижения ИМТ и удовлетворения образом собственного тела [54].

Ряд авторов не выявили взаимосвязи ожирения с эмоциональными расстройствами, что можно объяснить малой выборкой обследованных пациентов, использованием опросников только для детей, без дополнительного анкетирования родителей, разной методикой выявления и оценки депрессивных нарушений [55—58].

Лечение детского ожирения представляет сложную, но перспективную в прогностическом плане задачу. К основным этапам можно отнести потерю массы тела и закрепление достигнутого результата.

Рекомендуемые индивидуальные программы коррекции массы тела для детей должны предусматривать готовность и согласие пациента и семьи на изменение стереотипа жизни и питания. Отсутствие индивидуальной и семейной мотивации при безуспешной попытке проведения такой программы приводит к нарушениям в психоэмоциональной сфере ребенка, препятствует достижению им оптимальной массы тела в будущем [59].

Терапия детского ожирения заключается в формировании у пациента и членов его семьи стремления не к иллюзорным, а реалистичным целям [5, 6, 59]. Завышенные желания ребенка и его родителей вызывают сложности во взаимопонимании с врачом и негативное отношение к медленным темпам снижения массы тела с последующим отказом от проведения лечения. Необходимо смещение акцента в лечении со стремления «сбросить максимум килограммов» на обретение ребенком хорошего соматического и эмоционального благополучия [5, 59].

Стратегия лечения ожирения в детском возрасте включает индивидуальную и семейную психотерапию, поэтапное изменение образа жизни пациента, постепенное формирование нового стереотипа пищевого поведения ребенка, а также изменение отношения его семьи к потреблению пищи и выбору продуктов питания [59]. Акцент сделан на регулярные занятия ребенка физическими упражнениями, которые должны приносить только положительные эмоции.

Согласно экспертной комиссии National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), для лечения детского и подросткового ожирения необходим ступенчатый подход [60]. Первая ступень терапевтического вмешательства включает проведение профилактических мероприятий против развития избыточной массы

тела, вторая ступень — поддержание стабильной массы тела с использованием диетических рекомендаций, адекватной физической активности и изменением поведения ребенка. Третья ступень определяется как «сложное мультидисциплинарное вмешательство» и предполагает участие команды специалистов по лечению детского ожирения. Четвертая ступень, или «третьичное вмешательство», рассматривается у подростков с морбидными формами заболевания, когда вышеописанные мероприятия не принесли результатов [60]. Эффективность немедикаментозных методов вмешательства отмечается только при значительной и длительной модификации образа жизни ребенка. При недостаточном снижении массы тела и лечении осложненных форм заболевания целесообразно дополнительное применение лекарственных средств.

Известно, что терапия ожирения наряду со снижением массы тела способствует улучшению психосоматического состояния ребенка [59]. В опубликованном мета-анализе познавательного-поведенческой терапии детского ожирения выявлена эффективность и долгосрочный положительный эффект данного вида лечения в отношении снижения массы тела пациентов с ожирением по сравнению с контрольной группой (увеличение массы тела от 2,1% (при краткосрочном наблюдении) до 2,7% (при долгосрочном) [61]. Показано, что небольшое снижение z-критерия ИМТ приводит к улучшению лабораторных и психосоматических показателей у детей с ожирением. В исследовании J. L. Rosado и соавт. отмечена необходимость использования обучающих программ для успешного лечения детского ожирения [62]. Авторы доказали, что применение у детей 6—12 лет с ожирением в течение 12 нед диеты с низким содержанием жиров и углеводов способствует снижению уровня холестерина ($P < 0,05$), триглицеридов ($P < 0,05$), липопротеинов низкой плотности ($P < 0,05$); увеличению уровня липопротеинов высокой плотности ($P < 0,01$), снижает риск развития СД 2-го типа [62]. В обзоре K. P. Kelly о влиянии образовательных программ на снижение ИМТ у детей с избыточной массой тела отмечен лучший эффект у краткосрочных образовательных программ по сравнению с длительными [61]. Показано, что при отсутствии постоянной выраженной потери массы тела пациенты останавливают лечение задолго до того, как будут достигнуты значимые изменения. У детей дошкольного возраста и учеников начальных классов с ожирением семейные образовательные программы на протяжении 6—12 мес не уменьшили ИМТ по сравнению с контролем [61].

По мнению R. C. Vos и соавт., в качестве перспективного направления ведения пациентов с избыточной массой тела рассматривается принцип иммерсионной терапии, при котором детям создаются благоприятные условия терапевтической и образовательной среды на определенный период времени, отдаленный от факторов риска, вызывающих ожирение [63].

Таким образом, терапия ожирения в детском возрасте представляет собой сложную задачу, включающую комплексное применение немедикаментозных, психологических и фармакологических средств коррекции

массы тела. Акцент при этом делается на выработку у ребенка постоянной мотивации снижения массы тела, долговременных навыков правильного пищевого поведения и двигательной активности, которые должны остаться с ним на всю жизнь. Все используемые в педиатрической практике средства коррекции избыточной массы тела должны быть нацелены на решение основной задачи — формирование у ребенка с ожирением здорового образа жизни и обретение им соматического и эмоционального благополучия.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Obesity Taskforce. Childhood obesity // <http://www.iotf.org/childhoodobesity.asp> (cited 20 Aug 2008).
2. World Health Organisation. Global strategy on diet, physical activity and health // http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/index.html (cited 20 Aug 2008).
3. Orgen C. L., Carroll M. D., Curtin L. R., et al. // JAMA.— 2006.— Vol. 295.— P. 1549—1555.
4. Orgen C. L., Carroll M. D., Flegal K. M. // JAMA.— 2008.— Vol. 299.— P. 2401—2405.
5. Сорвачева Т. Н., Петеркова В. А., Тумова Л. Н. и др. // *Лечащий врач.*— 2006.— №4.— С. 50—54.
6. Нетребенко О. К. // *Педиатрия.*— 2011.— № 6.— С. 104—113.
7. Bouchard C. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2009.— Vol. 89 (Suppl. 1).— P. 1494S—1501S.
8. Lobstein T., Baur L., Uauy R. // *Obes. Rev.*— 2004.— Vol. 5 (Suppl. 1).— P. 4—104.
9. Batterham R. L. // *Endocrinology: Basic and Clinical Principles* / Ed. S. Melmed, P. M. Conn.— New York, 2005.— P. 375—390.
10. Barker D. J., Osmond C., Forsen T. J., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 353.— P. 1802—1809.
11. Barlow S. E., Dietz W. H. // *Pediatrics.*— 1998.— Vol. 102.— P. e29.
12. Birketvedt G. S. // *Sleep and Sleep Disorders: A Neuropsychopharmacological Approach.*— 2006.— P. 54.
13. McGrath R. J. // *Internet J. Health.*— 2010.— Vol. 10.— P. 34—38.
14. Shannon S. // *Alternative Therapies.*— 2009.— Vol. 15.— P. 48—52.
15. Roberts R. E. // *Int. J. Obes.*— 2003.— Vol. 27.— P. 514—521.
16. Erickson S. J., Robinson T. N., Haydel K. F., et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 2000.— Vol. 154.— P. 931—935.
17. Wadden T. A., Stunkard A. J. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1987.— Vol. 499.— P. 55—65.
18. Braet C., Mervielde I., Vandereycken W. // *J. Pediatr. Psychol.*— 1997.— Vol. 22.— P. 59—71.
19. Myers M. D., Raynor H. A., Epstein L. H. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 1998.— Vol. 152.— P. 855—861.
20. Wynne K., Stanley S., McGowan B., et al. // *J. Endocrinology.*— 2005.— Vol. 184.— P. 291—318.
21. Comings D. E., Blum K. // *Prog. Brain Res.*— 2000.— Vol. 126.— P. 325.
22. Koob G. F., Le Moal M. // *Ann. Rev. Psychol.*— 2008.— Vol. 59.— P. 29—53.
23. Volkow N. D., Fowler J. S., Wang G. J., et al. // *Neurobiol. Learn. Mem.*— 2002.— Vol. 78.— P. 610—624.
24. Blum K., Chen A. L., Chen T. J. H., et al. // *Theor. Biol. Med. Modelling.*— 2008.— Vol. 5.— P. 1—16.
25. Louis G. W., Myers M. G. Jr. // *Rev. Endocr. Metab. Disord.*— 2007.— Vol. 8.— P. 85—94.
26. Stice E., Spoor S., Bohon C., et al. // *Science.*— 2008.— Vol. 322.— P. 449—452.
27. Kuo L. E., Kitinska J. B., Tilan J. U. // *Nat. Neurosci.*— 2007.— doi. 10.1038/nm1611.
28. Wauters M., Considine R. V., Van Gaal L. F. // *Eur. J. Endocrinol.*— 2000.— Vol. 143.— P. 293—311.
29. Greenman Y., Stern N. // *Obesity Metab.*— 2007.— Vol. 4.— P. 206—213.
30. Wardle J. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 19.— P. 421—440.
31. Wardle J. // *Int. J. Obes.*— 2006.— Vol. 30.— P. 634—643.
32. Walpole B. // *BMC Public Health.*— 2011.— Vol. 89.— P. 111—112.
33. Jansen I. // *Pediatrics.*— 2004.— Vol. 113.— P. 1187—1194.
34. Franco D. L. // *Psychol. Med.*— 2005.— Vol. 35.— P. 1505—1513.
35. Xie B., Chou C. P., Liu C., et al. // *Int. J. Obes.*— 2005.— Vol. 29.— P. 1137—1143.
36. Keddie A. M. // *Prev. Chronic Dis.*— 2011.— Vol. 8.— P. 12—18.
37. Flotnes I. S. // *Norsk Epidemiologi.*— 2011.— Vol. 20.— P. 153—161.
38. Eremis S. // *Pediatr. Int.*— 2004.— Vol. 46.— P. 296—301.
39. Becker E. S., Margraf J., Turke V., et al. // *Int. J. Obes.*— 2001.— Vol. 25.— P. 5—9.
40. Baumeister H., Harter M. // *Int. J. Obes.*— 2007.— Vol. 31.— P. 1155—1164.
41. Richardson L. P. // *Gen. Hosp. Psychiatr.*— 2006.— Vol. 28.— P. 313—320.
42. Halbrech U., Kahn L.S. // *J. Affect. Disord.*— 2007.— Vol. 102.— P. 245—258.
43. Nierenberg A. A., Alpert J. E., Pava J., et al. // *J. Clin. Psychiatr.*— 1998.— Vol. 59 (Suppl. 18).— P. 5—9.
44. Williamson D. E., Birmaher B., Brent D. A., et al. // *J. Am. Acad. Adolesc. Psychiatr.*— 2007.— Vol. 39.— P. 1253—1259.
45. Dragan A., Akhtar-Danesh N. // *BMC Med. Res. Methodol.*— 2007.— Vol. 17.— P. 17—25.
46. Stunkard A. // *Biol. Psychiatr.*— 2003.— Vol. 54.— P. 330—337.
47. Revah-Levy A., Speranza M., Barry C., et al. // *BMC Public Health.*— 2011.— No 11.— P. 649—655.
48. Goodman E. A., Whitaker R. C. // *Pediatrics.*— 2002.— Vol. 110.— P. 497—504.
49. Wardie J., Williamson S., Johnson F., et al. // *Int. J. Obes.*— 2006.— Vol. 30.— P. 634—643.
50. De Wit L. M., Fokkema M., van Straten A., et al. // *BMC Public Health.*— 2009.— No 9.— doi:10.1186/1471-2458-9-14.
51. Flotnes I. S. // *Norsk Epidemiologi.*— 2011.— Vol. 20.— P. 153—161.
52. Cortese S., Falissard B., Angriman M., et al. // *J. Pediatr.*— 2009.— Vol. 154.— P. 86—90.
53. Pine D. S., Cohen P., Brook J., et al. // *Pediatrics.*— 2001.— Vol. 107.— P. 1049—1056.
54. Ozmen D., Ergin C., Cetinkaya A. C. // *BMC Public Health.*— 2007.— Vol. 8.— P. 80—87.
55. Liem E. T. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 2008.— Vol. 162.— P. 981—988.
56. Renman C. // *Acta Paediatr.*— 1999.— Vol. 88.— P. 998—1003.
57. Lamertz C. M. // *Obes. Res.*— 2002.— Vol. 11.— P. 1152—1160.
58. Daniels J. // *J. Pediatr. Health Care.*— 2005.— Vol. 19.— P. 33—41.
59. Солнцева А. В. // *Мед. панорама.*— 2007.— № 14.— С. 5—7.
60. Wald A. B. // *Rev. Endocr. Metab. Disord.*— 2009.— Vol. 205.— P. 205—214.
61. Kelly K. P. // *Obesity Rev.*— 2011.— Vol. 12.— P. 37—49.
62. Rosado J. L., Arellano M., Montemayor K., et al. // *Nutr. J.*— 2008.— Vol. 28.— P. 1—9.
63. Vos R. C., Wit J. M., Pijl H., et al. // *Trials.*— 2011.— Vol. 110.— P. 1—12.

Поступила 07.06.12.

OBESITY AS RISK FACTOR OF CHILDISH EMOTIONAL SPHERE DISORDERS?

A. V. Solntseva

The problem of the childhood obesity association with emotional disorders is discussed. Possible mechanisms of development of complex disorders of the appetite and food consumption control and of the obese children emotional status are considered. The body mass normalization is shown to improve the child's psychoemotional state.
Key words: obesity, children, emotional disorders.

Адрес для корреспонденции:

Солнцева Анжелика Викторовна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-05.

В. В. КОСАРЕВ, С. А. БАБАНОВ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ: ОЦЕНКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

Самарский государственный медицинский университет
Минздравсоцразвития России

Описаны особенности клинических проявлений побочных эффектов лекарственной терапии при воздействии различных классов препаратов, представлена классификация побочных эффектов, дана краткая характеристика патологических лекарственных синдромов.

Ключевые слова: лекарственная терапия, побочные эффекты, классификация, метод Наранжо, патологические лекарственные синдромы.

В настоящее время в условиях реорганизации, реформирования медицинской помощи населению остро встает проблема рационального применения фармакологических средств врачами общей практики, обусловленная учетом побочных и нежелательных эффектов лекарственной терапии. Так, ученые клиники Университета штата Юта (США) установили, что у 2,43% из 22 000 больных, включенных в исследование, выявлены нежелательные последствия применения фармакологических средств (смертность в этой группе составила 3,5%, в других не превышала 1,0%). Кроме того, длительность пребывания в стационаре в таких случаях увеличилась в 1,5—2 раза. На долю неблагоприятных побочных реакций (ПР) в настоящее время приходится 5% от всех случаев госпитализации. Существенно увеличивается стоимость лечения, снижается степень доверия к врачу и методу лечения, ухудшается качество жизни, смертность составляет 0,1—0,01%.

Первую классификацию неблагоприятных ПР предложил А. Филомафитский в 1836 г. Он выделил три вида лекарственной непереносимости:

— антипатия — необычное сильное действие препарата;

— гетеропатия — противоестественное отношение наружных явлений к общему закону возбуждаемости;

— апатия — необыкновенные явления не приводят в действие возбуждаемость.

По определению Б. Е. Вотчала (1965), любое действие лекарственного препарата, которое не отвечает задачам лечения, называется его побочным эффектом.

ПР — любая нежелательная или непредусмотренная реакция на лекарственный препарат, как правило, требующая лечения или изменения лекарственной терапии.

По патогенезу ПР подразделяют на фармакодинамические, токсические, аллергические, псевдоаллергические, идиосинкратические, вторичные (например, суперинфекция), вызывающие синдром отмены, обусловленные лекарственным взаимодействием.

По тяжести побочные реакции подразделяются на:

— фатальные (требуют проведения реанимационных мероприятий — тяжелый анафилактический шок);

— тяжелые (необходимо проведение интенсивной терапии — синдром Морганьи—Адамса—Стокса, синдром Лайела);

— средней тяжести (следует отменить препарат и проводить специальную терапию);

— легкие (не требуют отмены препарата, проходят самостоятельно или при снижении дозы).

По характеру развития ПР могут быть:

— предвиденными (фармакодинамические, псевдоаллергические, токсические, вторичные, вызывающие синдром отмены, обусловленные лекарственным взаимодействием);

— непредвиденными (аллергические, идиосинкратические).

В Российской Федерации необходимость информирования о ПР установлена законодательно (Ст. 41 Федерального закона «О лекарственных средствах»). Согласно требованиям закона, все субъекты обращения лекарственных средств должны сообщать о случаях развития ПР Федеральному и региональным органам фармаконадзора. Кроме того, предусмотрена дисциплинарная, административная или уголовная ответственность за несообщение или сокрытие подобных сведений.

Связь ПР с предшествующим приемом лекарственного препарата может быть:

• определенной — когда реакция возникла через четко очерченный временной промежуток после приема лекарства и возобновляется при его повторном применении;

• вероятной — когда реакция развилась после приема препарата и не могла быть вызвана приемом другого лекарства или заболеванием, симптоматика ПР исчезнет после отмены препарата;

• возможной — когда реакция проявляется без четкой связи с приемом препарата и может иметь другую этиологию, не связанную с действием данного лекарственного средства;

• сомнительной — когда реакция вызвана, скорее всего, другой причиной.

По частоте возникновения ПР подразделяются: на очень частые (возникают более чем у 10% пациентов, принимающих лекарственные средства); частые (развиваются у 1—10% больных); менее частые (наблюдаются у 0,1—1% пациентов); редкие (отмечаются в 0,01—0,1% случаев); очень редкие (встречаются в менее 0,01% случаев). По степени достоверности ПР могут быть достоверными, вероятными, возможными, сомнительными.

Для стран Европейского Союза для оценки связи ПР с приемом лекарственного средства разработана классификация, именуемая системой АВО, при которой выделяют только три степени достоверности взаимосвязи (табл. 1). При этом большинство стран продолжают пользоваться собственными национальными классификациями.

Несмотря на имеющиеся различия в классификациях, используемых в Национальных центрах по контролю безопасности лекарств, ВОЗ и странах Европейского Союза, большинство методических подходов условно можно разделить на следующие группы:

Таблица 1

Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи «лекарство—ПР», используемая в странах Европейского Союза

A	Сообщения содержат достаточные доказательства причинно-следственной связи для того, чтобы считать ее правдоподобной, вероятной, но не в высшей степени
B	Сообщения содержат достаточно информации, чтобы признать возможность причинно-следственной связи, то есть она не возможна и не вероятна, хотя эта связь не определена и может быть сомнительной, например, из-за недостаточности доказательств или наличия других объяснений, отсутствия данных
O	Сообщения, в которых причинно-следственная связь по каким-либо причинам не подлежит оценке (противоречивые данные или их отсутствие и др.)

- субъективная оценка экспертом (экспертами);
- стандартизованная оценка с применением различных вопросников, алгоритмов;
- сочетание первых двух положений;
- этиологически-диагностические критерии оценки.

При определении степени достоверности взаимосвязи «лекарство—ПР» довольно часто применяют специальные вопросники, ориентированные на получение конкретных ответов, которые иногда оцениваются количественно в баллах. Например, во Франции и Испании используют стандартизованную оценку степени достоверности причинно-следственной связи ПР с лекарственным препаратом, при которой учитывают результаты ответов на пять вопросов (табл. 2).

Довольно широко для определения степени достоверности взаимосвязи «лекарство — ПР» применяют метод Наранжо (табл. 3).

От ПР следует отличать признаки передозировки препарата, обусловленные повышенной чувствительностью или избыточной дозой.

Проблема безопасности лекарственной терапии волновала и притягивала внимание многих врачей, учитывая тот факт, что применение фармакологических

препаратов может привести к летальному исходу. Так, в 1937 г. в США погибло 107 человек при использовании жидкого сульфаниламида, содержащего полиэтиленгликоль, в 1954 г. во Франции лечение ожогов сталиноном, содержащим свинец, привело к гибели 100 человек.

Известно, что примерно в 25% случаев новые лекарственные средства, появившиеся на рынке, проявляли серьезные побочные эффекты, которые не были замечены до их регистрации. Так, прошло около 40 лет, прежде чем было доказано ульцерогенное действие аспирина, столько же времени понадобилось, чтобы установить, что длительное употребление фенацетина может вызывать почечный папиллярный некроз, амидопирин обуславливает развитие агранулоцитоза. В начале 60-х годов прошлого века в Европе разыгралась «талидомидовая трагедия», в результате которой пострадало более 10 000 человек, связь приема талидомида с эпидемией фокомелии была оценена не сразу.

В результате пострегистрационного мониторинга нежелательных эффектов некоторые лекарственные препараты были отозваны с фармакологического

Таблица 2

Оценка связи «лекарство—ПР» с помощью метода F. E. Karch, L. Lasagna (1977)

Стандартный вопрос	Стандартные ответы	Балл
Связь ПР со временем приема препарата	Присутствует	2
	Присутствует, но не четко выражена	1
	Нет информации	0
	Не присутствует	-1
Предшествующая информация	Хорошо известная ПР	2
	Имелись отдельные сообщения о ПР	1
	Ничего не известно	0
	Существует информация, свидетельствующая против связи	-1
Результат отмены препарата	Улучшение ПР	2
	Нет улучшения ПР	-2
	Препарат не отменяли, улучшение ПР	1
	Нет информации	0
	Невозможно оценить, так как ПР необратима	0
	Улучшение ПР (подозрение на развитие толерантности)	1
Результат повторного назначения подозреваемого препарата	Возобновление ПР	3
	Отрицательный ответ	-1
	Нет информации	0
	Нет возможности оценить из-за необратимости ПР	0
Альтернативные причины возникновения ПР	Имеются четкие	-3
	Имеются слабые	-1
	Нет информации	0
	Нет альтернативных причин:	1
	— каких-либо факторов, например, заболеваний;	1
— доказательств, например, уровень препарата в крови	1	

Примечание. Категорию связи определяют по суммарному числу баллов: маловероятная — 0 и менее баллов; условная — 1—3 балла; возможная — 4—5 баллов; вероятная — 6—7 баллов; определенная — 8 и более баллов.

Метод Наранжо для оценки взаимосвязи «лекарство—ПР»

№ п/п	Вопрос	Да	Нет	Неизвестно
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой ПР?	+1	0	0
2.	ПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления ПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли ПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме лекарства), которые могли вызвать ПР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7.	Была ли ПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при любых прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли ПР подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторное ПР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Примечание. Категорию степени достоверности определяют как: определенная — 9 и более баллов; вероятная — 5—8 баллов; возможная — 1—4 балла; сомнительная — 0 и менее баллов.

рынка. В отношении многих других лекарств внесли изменения в инструкции по их применению в разделах о побочных эффектах, противопоказаниях, взаимодействиях и режиме дозирования у разных категорий больных. Так, после того как циклофосфамид назначали несколько лет во многих странах, в январе 2001 г. были обнаружены новые побочные эффекты, включенные затем в аннотации: синдром Стивенса—Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Лозартан допущен к клиническому использованию в США в 1995 г., позже были зарегистрированы и включены в аннотации некоторые из не описанных ранее ПР лекарственных средства, в частности васкулит и анафилактический шок. Новейший гиполипидемический препарат «Церивастатин» (байкол, липобай) в 2001 г. добровольно изъят компанией-производителем из аптечной сети по всему миру в связи с накопившимися данными о том, что частота смертельного рабдомиолиза при приеме этого лекарства примерно в 10 раз превосходит наблюдавшуюся при применении других статинов.

Рофекоксиб (виокс) недавно отозван в связи с доказанным в ходе рандомизированного исследования увеличением вдвое частоты сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с таковой при использовании плацебо. Согласно официальному заявлению Food and Drug Administration (FDA) от 30 сентября 2004 г., компания-производитель добровольно изъяла виокс из продажи после рассмотрения предварительных результатов исследования, которое было приостановлено из-за повышения частоты сердечных приступов и мозговых инсультов у больных, получавших препарат. Таким образом, постмаркетинговый мониторинг важен для определения редко встречающихся и иногда очень серьезных побочных эффектов. За последние 40 лет в связи с осложнениями лекарственной терапии с фармацевтического рынка было изъято более 130 препаратов. Треть лекарственных средств отозвана в течение 2 лет, половина — в течение 5 лет после поступления препаратов в широкую практику.

Среди ПР лекарственной терапии выделяют также патологические лекарственные синдромы — наиболее известные, неблагоприятные и часто повторяющиеся реакции на лекарственные средства.

Адренергический криз развивается на ингибиторы моноаминоксидазы — MAO (метамфетамин, группа гидразина, транилципромин, маклобемид, ниламид). Обычно проявляется гипертоническим кризом, нередко ведущим к летальному исходу. Возникает, как правило, при комбинированном приеме ингибиторов MAO и продуктов, содержащих тирамин (например, сыр). При этом повышается артериальное давление (АД), появляется одышка, нарушается сердечная деятельность (аритмия, трепетание желудочков), могут быть кровоизлияния и отек легких. Субъективно — чувство страха, головная боль, сердцебиение, слабость.

Алкогольный синдром врожденный вызывается транквилизаторами — производными бензодиазепина (диазепам, медазепам, бромазепам, лоразепам, нитразепам) — при назначении их в первом триместре беременности. Клинически проявляется гипотензией, гипотермией, угнетением дыхания, тремором, беспокойством и судорогами у новорожденных. Этот же синдром встречается у детей, рожденных от матерей, злоупотреблявших алкоголем во время беременности.

Амфетаминовый психоз может развиваться при терапии некатахоламинавыми симпомиметиками (дексамфетамин, метамфетамин, бензамфетамин) депрессивных состояний. Освобождая катехоламинами из мозга и тем самым стимулируя норадренергические и дофаминергические рецепторы, амфетамины могут обуславливать развитие острого токсического психоза со зрительными галлюцинациями (обычно после 1—2 крайне высоких доз препарата). Психотический синдром неотличим от параноидной шизофрении с короткими периодами дезориентации, особенно он выражен у наркоманов. Нарушения зрения являются ведущими в развитии галлюцинаций, расстройств мышления и изменений схемы тела (они менее отчетливы, чем при шизофрении). Возможно появление атетозоподобных симптомов в виде странных движений лица и языка, подергивания верхних и нижних конечностей с непрекращающимися повторениями определенных действий.

Антикоагулянтный илеус (нехирургический острый живот) — редкое осложнение при терапии антикоагулянтами. В основе синдрома — ретроперитонеальные кровотечения, чаще — интрамуральные гематомы кишечника, иногда с сопутствующим кровоизлиянием в висцеральную брюшину. Клинически синдром напоминает картину острого аппендицита (боль в правой подвздошной области, умеренное напряжение брюшной стенки, симптомы раздражения брюшины). Пульс несколько учащен, нередко повышается температура, стул жидкий, с примесью крови. Пальпаторно иногда определяется уплотнение в правой подвздошной области за счет инфильтрации кишечной стенки и увеличения регионарных лимфатических узлов.

Аргироз развивается у лиц, длительно принимавших препараты, содержащие соли серебра, для лечения ожогов (сульфадиазин серебра), как антисептическое и противовоспалительное средство (нитрат серебра), при заболеваниях глаз (глазные капли с нитратом серебра), а также при самолечении «святой водой» заболеваний желудочно-кишечного тракта (концентрированные растворы, обычно получаемые путем «растворения» серебряных изделий методом гальваники). Возможен профессиональный генез заболевания. Медикаментозный аргироз проявляется дымчато-серым цветом кожи, слизистые оболочки голубого цвета (отложение частиц металлического серебра). Обычно местные воспалительные изменения и общую интоксикацию аргироз не вызывает, но у отдельных больных может развиваться нефропатия с гипонатриемией, гипокалиемией, гиперхлоремией, потерей минералов и витаминов, метгемоглобинемией.

Анальгетической нефропатии синдром возникает при использовании жаропонижающих анальгетиков в течение длительного времени (обычно более года). Особенно опасен фенацетин. Вызывают синдром также парацетамол, ацетилсалициловая кислота, антипирин. Клинически синдром проявляется лихорадкой, почечной коликой, головными болями, диспептическими расстройствами, дизурическими явлениями, гематурией. Анальгетическая нефропатия, вызываемая ацетилсалициловой кислотой, может сопровождаться образованием пептических язв в желудочно-кишечном тракте. Не исключено развитие вторичной инфекции мочевыводящих путей, иногда отмечаются подагра и изменение личности. При лабораторных исследованиях — протеинурия, лейкоцитурия, анемия. Если продолжать лечение анальгетиками, то развиваются гидронефроз, пиелонефроз, гипертензия, уремия. Прогноз неблагоприятный, но в нетяжелых случаях при своевременной отмене препаратов и адекватной симптоматической терапии нефропатия обратима.

В последние годы у больных с нефропатией, обусловленной приемом анальгетиков, обнаружены карциномы почечных лоханок и опухоли мочевого пузыря.

Бромизм вызывают бромсодержащие препараты (карбамал, бромизовал, валокордин), применяе-

мые как седативные средства, в том числе и при коронарной недостаточности. На фоне нарушения функции нервной системы (головная боль, спутанность сознания, сонливость, атаксия, дизартрия) может наблюдаться поражение кожи — пигментация незащищенных от солнца участков, угри, бромодерма (генерализованная угревая пятнистая, реже узловатая сыпь на коже лица, головы, нижних конечностей, спины, половых органов). Часто синдром проявляется насморком (ринит), слезотечением (конъюнктивит), влажным кашлем (бронхит). Иногда выявляются лекарственные стигмы: уже описанная бромодерма, а также коричневая окраска языка, слизистой оболочки рта, конъюнктив.

Бронхоспастический синдром — это нарушение вентилиционной функции легких, связанное с бронхиальной обструкцией на прием некоторых препаратов из групп НПВС (ибупрофен, профенид), β -адреноблокаторов (коргард, корданум), неингаляционных наркотиков (сомбревин), противоаллергических (пультмикорт), гистаминоблокаторов (низатидин), противопротозойных (пентакаринат), стимуляторов лейкопоэза (лейкомакс), цитостатиков (фторурацил), спазмолитиков (новиган). Опасен развитием или усугублением дыхательной недостаточности, которая может ухудшить состояние больного.

Висмутовая энцефалопатия может развиваться при длительном применении препаратов висмута (бисмоверол, сольбис, бийохинол) для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, сифилиса. Клинически синдром проявляется спутанностью сознания, тремором, миоклоническими судорогами, скованностью, парестезиями, потерей интеллекта, нарушениями походки, психозами, галлюцинациями, бессонницей, конвульсиями. Ранние признаки висмутовой энцефалопатии расплывчаты: общая слабость, снижение работоспособности и психических функций (они могут выявляться в течение нескольких лет). Характерными признаками являются обесцвечивание зубов, голубая кайма на деснах, стоматиты, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, окрашивание кала в серый или черный цвет. При внутримышечном введении препарата могут появляться бородавки на коже. Описаны случаи висмутовой нефропатии.

Высушивания эффект — синдром нарушения бронхиальной проходимости, ведущий к блокаде дыхательных путей с развитием или утяжелением дыхательной недостаточности в результате применения атропина и атропиноподобных средств (гиосцин, пропантелин, эмепромия бромид, ипратропия бромид).

Варфариновый синдром плода выявляется у новорожденных, матери которых в период беременности получали не прямые антикоагулянты (варфарин, фениндион). Наиболее опасно тератогенное действие препаратов на 6—9-й неделе гестации (частота пороков возрастает до 5%). У детей — выступающая форма лба, седловидный нос, обструкция верхних дыхательных путей вследствие недоразвития хрящей, зоны кальцификации в области эпифизов (выявляются при рентгенологическом исследовании).

Гемодиализная энцефалопатия может развиваться при использовании препаратов, содержащих алюминий (гидроокись и глицилат алюминия), для связывания фосфатов при гемодиализе. Алюминий при этом аккумулируется в сером веществе мозга, других тканях. Клинически синдром проявляется дизартрией — расстройством членораздельной, артикулированной речи из-за дефектов в технике выполнения речевых движений. Нередко речь приобретает носовой оттенок. При отмене препаратов дизартрия проходит.

Гемолитически-уремический синдром описан у младенцев как реакция на вакцину против эпидемического паротита. Генез — аллергический. Клинически проявляется массивным гемолизом эритроцитов (анемия) с блокадой почек и развитием уремии, приводящей к летальному исходу.

Гемосидероз развивается при длительном применении препаратов железа и его кумуляции в тканях организма. Клинически синдром имитирует гемохроматоз (пигментный цирроз печени, бронзовый диабет, сидерофилия). Иногда может развиваться и при длительной гемотрансфузионной терапии. Отмечается отложение пигментов (гемосидерин, гемофусцин) в печени, поджелудочной железе, лимфатических узлах, миокарде и других органах с последующей коллагенизацией их стромы и постепенной гибелью паренхимы. Это приводит к циррозу печени, склерозу поджелудочной железы с последующим развитием сахарного диабета, кардиосклерозу. Предрасполагающими факторами развития синдрома являются гипопропротеинемия, в том числе возрастная, заболевания печени. Иногда отложения гемосидерина в коже (буровато-коричневые пятна различной величины и формы) лежат в основе самостоятельных клинических форм первичного гемосидероза кожи (болезнь Майокки, болезнь Шамберга, дерматит Гезера—Блюма и др.).

Гидралазиновый ревматоидный синдром возникает через 6—12 мес непрерывного применения гидралазина (апрессин, апресолин) как сосудорасширяющего средства при лечении гипертонической болезни, эклампсии, почечной гипертензии. Синдром чаще регистрируют у женщин и пациентов с патологией почек. Развивается он, как правило, у так называемых медленных ацетиляторов гидралазина. У них же чаще наблюдаются другие побочные эффекты лекарственных веществ: лихорадка, кожная сыпь, нейропатии. Замечено, что если у больного в начале лечения гидралазином развивается лихорадка, то он

потенциально предрасположен к развитию ревматоидного синдрома. Это аутоиммунная патология с антителами против ДНК и гидралазина. Клинически синдром характеризуется генерализованным поражением соединительной ткани (полиартриты, серозиты, абдоминальный синдром, нервно-психические расстройства при менингоэнцефалите, васкулиты и пр.). После отмены препарата патологические изменения постепенно (до 9 лет) угасают. При генерализованной форме синдрома могут быть дискразии крови.

Гиперлипидемический синдром развивается при использовании в фармакотерапии жировых эмульсий (липофундин) для парентерального питания больных с заболеваниями пищеварительного тракта, голодающих, а также находящихся в бессознательном состоянии. Клинически синдром проявляется гепатомегалией, желтушностью, лихорадкой, кровоточивостью, гиперлипидемией.

Гипертермия злокачественная вызывается некоторыми миорелаксантами (суксаметоний), а также общими анестетиками, чаще мощными (наркотан). Встречается с частотой от 1:15 000 (дети) до 1:40 000 (взрослые) наркозов. В основе синдрома — внезапное повышение высвобождения свободного кальция из саркоплазматического ретикулума, что стимулирует сокращение мышц и вызывает гиперметаболическое состояние. Развивается во время или в течение нескольких часов после анестезии. Потребление тканями кислорода увеличивается в 2—3 раза, температура тела повышается на 1°C каждые 5 мин, достигая 43°C. Развиваются тахикардия, ригидность скелетных мышц, тахипноэ, гипоксия, ацидоз, гиперкалиемия и гипокальциемия. Вследствие высвобождения калия возникают аритмии. В моче появляется миоглобин, в сыворотке отмечается повышение активности ЛДГ, трансаминаз, нарушается свертывание крови, могут развиваться синдром внутрисосудистого свертывания крови и кровоточивость. Злокачественная гипертермия описана также при использовании некоторых местноанестезирующих средств (лидокаин).

SIDE EFFECTS OF MEDICINAL THERAPY: ASSESSMENT AND PROGNOSIS

V. V. Kosarev, S. A. Babanov

Clinical manifestations specific features of side effects of medicinal therapy are described when preparations of various classes are administered, the side effects classification is presented, and the pathological medicinal syndromes are characterized.
Key words: medicinal therapy, side effects, classification, Naranjo's method, pathological medicinal syndromes.

Окончание в № 6, 2013 г.

Подготовлено по материалам публикации В. В. Косарева и С. А. Бабанова
 // *Терапевт.*— 2012.— № 6.— С. 58—64.
 Печатается с разрешения С. А. Бабанова.

Ю. Л. ГОРБИЧ, И. А. КАРПОВ, Н. В. СОЛОВЕЙ,
Н. Н. ЛЕВШИНА

ТИГЕЦИКЛИН (TIGECYCLINE): ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Белорусский государственный медицинский университет,
Минский городской центр гигиены и эпидемиологии

Рассматриваются вопросы, связанные со спектром антибактериальной активности и особенностями применения тигециклина. Обсуждаются результаты клинических и экспериментальных исследований, а также чувствительность наиболее клинически значимых микроорганизмов к данному средству в различных странах.

Ключевые слова: тигециклин, грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы.

В течение последних десяти лет резистентность клинически значимых микроорганизмов к используемым в практике антимикробным препаратам стала одной из самых острых проблем современного здравоохранения. В ряде стран мира удельный вес инфекционной патологии, вызванной метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), достигает 60% от всех стафилококковых инфекций [1]. Не менее важным моментом является выраженный рост резистентности основных грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций (*Enterobacteriaceae* spp., *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) к фторхинолонам и β-лактамам антибиотикам (включая карбапенемы), что резко ограничивает возможности и повышает стоимость адекватной терапии таких инфекций [2—4]. В то же время, по данным Администрации по лекарственным средствам и продуктам питания США (Food and Drug Administration, FDA), количество новых системных антибактериальных препаратов неуклонно сокращается. Так, с 1998 г. по 2002 г. в США было зарегистрировано 7 новых антибиотиков, с 2003 г. по 2007 г. — 4, а с 2008 г. по 2010 г. — только 2 новых препарата [5].

На этом фоне тигециклин, который проявляет активность в отношении основных клинически значимых возбудителей как грамположительных, так и большинства грамотрицательных инфекций, а также ряда анаэробов, не подвержен механизмам резистентности, характерным для тетрациклинов, представляет собой полезную опцию в терапии инфекций, вызванных госпитальными мультирезистентными патогенами.

Тигециклин является первым коммерчески доступным препаратом класса глицилциклинов и представляет собой полусинтетическое производное миноциклина [6—14]. Обладает бактериостатическим действием за счет ингибирования синтеза белков путем связывания с уникальным участком субъединицы 30S рибосомы бактериальной клетки, препятствуя присоединению к ней аминоктил-тРНК, причем сила связывания в 5 и 100 раз превышает аффинность тетрациклина и миноциклина соответственно [11, 13, 15]. Вышеуказанный механизм действия обеспечивает

отсутствие перекрестной резистентности с тетрациклинами [11, 15].

Спектр активности тигециклина включает:

— грамположительные бактерии: *Staphylococcus aureus* (включая MRSA), *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* (включая ванкомицин-резистентные штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria monocytogenes*;

— грамотрицательные бактерии (в том числе продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия): *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Aeromonas hydrophilia*, *Pasteurella multocida*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp., *A. baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*;

— анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides* spp. (включая *B. fragilis*), *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus micros* [13, 15—18].

В отношении *A. baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* назначение тигециклина возможно только при наличии локальных данных об активности этого антибактериального препарата против данных микроорганизмов [16].

Следует отметить, что тигециклин не обладает активностью в отношении одного из наиболее частых и проблемных возбудителей нозокомиальных инфекций — *Pseudomonas aeruginosa* [13, 15, 16, 19, 20].

Тигециклин имеет большой объем распределения и создает высокие концентрации в тканях организма, включая легочную [6—8, 21], при этом его фармакокинетика не зависит от возраста, функции почек, умеренного нарушения функции печени и нахождения пациента на гемодиализе, что позволяет не проводить коррекцию дозировки у данных пациентов [7, 8, 15, 22].

Среди основных побочных явлений тигециклина отмечают возможность развития диспепсии, острого (в том числе некротизирующего) панкреатита, печеночной недостаточности, гипогликемии [16, 23—25]. Возможно повышение уровня трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, международного нормализованного отношения, развитие холестаза, желтухи, нейтропении у пациентов после трансплантации красного костного мозга, синдрома Стивенса—Джонсона [16, 24, 26].

АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ *IN VIVO*

В настоящее время в Республике Беларусь тигециклин разрешен для применения при тяжелых интраабдоминальных инфекциях, тяжелых инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных в том числе MRSA, а также при внебольничной пневмонии [7, 13, 15, 27—32].

В ряде исследований, включавших пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями, было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий в клинической эффективности имипенема/циластатина и тигециклина, при этом клиническая эффективность последнего составляла 80,6—86,6% [13, 15]. N. Qvist и соавт. в рандомизи-

рованном многоцентровом исследовании продемонстрировали сходную клиническую (81,8% и 79,4% соответственно) и микробиологическую (82,4% и 79,6% соответственно) эффективность тигециклина в режиме монотерапии в сравнении с комбинацией цефтриаксон+метронидазол при лечении пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями [33].

По данным двух проспективных клинических исследований, включавших 1107 пациентов с инвазивными инфекциями кожи и мягких тканей вне зависимости от конкретного этиологического агента, клиническая эффективность применения тигециклина составила 82,9—84,3%, а режима сравнения (ванкомицин+азтреонам) — 82,3—86,9% [15]. При инфекции, вызванной MRSA, эрадикация возбудителя наблюдалась в 78,1% и 75,8% случаев при использовании тигециклина и комбинации ванкомицин+азтреонам соответственно [13]. В исследовании Y. C. Chuang и соавт. эффективность тигециклина при лечении пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей составляла 73,3—78,6%, режима сравнения (ванкомицин+азтреонам) — 66,7—75% [34]. В ретроспективном исследовании, включавшем 14 пациентов с хирургическими инфекциями, вызванными мультирезистентными изолятами *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, клиническая эффективность тигециклина составила 64,3% [35]. А. У. Тексе и соавт. описали клинический случай успешного лечения гнойного медиастинита, вызванного пан-резистентным изолятом *A. baumannii*, который развился у пациента, перенесшего операцию по наложению кардиопульмонального шунта с помощью адекватной хирургической обработки и дренирования в сочетании с 3-недельной терапией тигециклином [36]. При сравнении эффективности тигециклина и ампициллина/сульбактама или амоксициллина/клавуланата в сравнительном открытом рандомизированном исследовании, включавшем 531 пациента с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, клиническая эффективность составила 77,5% и 77,6%, микробиологическая — 79,2% и 76,8% соответственно [37].

В проспективном мультицентровом исследовании, проведенном в Германии, в которое были включены 656 пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями (41%), осложненными инфекциями кожи и мягких тканей (16%), несколькими инфекционными локусами (13%) и другими тяжелыми инфекциями (31%) клиническая эффективность тигециклина (51% в качестве монотерапии) составляла 75%, 82%, 76% и 67% соответственно [38]. В другом мультицентровом исследовании, включавшем 1025 пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, клиническая эффективность тигециклина составила 74,2% (75,4% — для интраабдоминальных инфекций и 82,2% — для инфекций кожи и мягких тканей). При этом частота наступления благоприятного исхода лечения у 28% пациентов с инфекциями, вызванными мультирезистентными микроорганизмами (MRSA, продуценты β-лактамаз расширенного спектра, ванкомицин-резистентные энтерококки), не отличалась от таковой в общей популяции [39].

При изучении клинических исходов у 170 пациентов с вторичной бактериемией, развившейся на фоне инфекций кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекций или внебольничной пневмонии, частота клинического излечения в группе тигециклина (91 человек) составила 81,3%, а в группах сравнения (ванкомицин+азтреонам, имипенем/циластатин, левофлоксацин, ванкомицин и линезолид) — 78,5%. У 9 пациентов, получавших тигециклин, и 1 пациента в группе сравнения отмечалась персистенция бактериемии. В обоих случаях разница между группами была статистически недостоверной [28].

В нескольких клинических и экспериментальных исследованиях показана эффективность тигециклина (в качестве монотерапии или элемента комбинированной терапии) для лечения тяжелых и осложненных инфекций, вызванных *Clostridium difficile* [46, 47], а также отсутствие способности у данного антибактериального препарата потенцировать колонизацию и токсинообразование у клостридий [48].

В небольшом (45 пациентов) проспективном исследовании продемонстрирована эффективность тигециклина для лечения различных инфекций, вызванных *Stenotrophomonas maltophilia*. Клиническая эффективность тигециклина в сравнении с триметопримом/сульфаметоксазолом на 14-й день терапии составила 68,4% и 69,2% ($P=0,954$), летальность на 30-й день заболевания — 21,1% и 30,8% ($P=0,517$) соответственно [49].

В мета-анализе, проведенном Y. Cai и соавт., продемонстрирована одинаковая частота благоприятного исхода лечения при сравнении назначения тигециклина по утвержденным показаниям (в режиме монотерапии) и стандартных эмпирических режимов антимикробной химиотерапии. Следует отметить, что в группе пациентов, которым проводилась антимикробная терапия тигециклином, наблюдалось большее количество нежелательных лекарственных реакций (ОШ=1,33; 95% ДИ (1,17—1,52); $P<0,0001$), преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта [32].

Выявлен относительно более высокий удельный вес летальных исходов при лечении тигециклином и другими препаратами соответственно пациентов с тяжелой НП (особенно ВАП), осложненной интраабдоминальными инфекциями и инфекциями кожи и мягких тканей, инфекциями диабетической стопы [32, 50, 51]. По мнению экспертов FDA, данный феномен связан с бактериостатическим действием тигециклина. Однако при использовании данного препарата в рамках утвержденных показаний к применению частота благоприятных клинических исходов не отличалась от результатов терапии антибактериальными агентами с бактерицидным действием [50]. В ряде ретроспективных исследований была продемонстрирована эрадикация мультирезистентных штаммов *A. baumannii* из локуса инфекции у 85,2% пациентов с тяжелыми инфекциями при терапии тигециклином, однако клинический успех терапии наблюдался лишь в 40,6—63% случаев, что было связано с суперинфекцией устойчивыми к тигециклину

микроорганизмами, прежде всего *Pseudomonas aeruginosa* [52, 53]. Таким образом, исходя из вышеприведенных данных, а также результатов ряда исследований и мета-анализа, проведенного израильскими авторами, следует избегать назначения тигецилина при тяжелых инфекциях в режиме монотерапии [32, 52, 54, 55]. Однако последние исследования ряда авторов свидетельствуют о повышении клинической эффективности тигецилина при увеличении начальной дозы препарата до 200 мг, а суточной — до 100 мг через 12 ч [51, 56]. Кроме того, по данным S. M. Bhavnani и соавт., шансы клинической эффективности терапии увеличиваются в 13 раз при повышении уровня альбумина на 10 г/л и в 8,42 раза — при соотношении площади под фармакокинетической кривой к $MPK_{e} \geq 0,9$ [57].

АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ *IN VITRO*

В США тигецилин был активен в отношении всех изолятов *E. coli*, выделенных в 31 медицинском центре за 2005—2009 гг., 97,9% и 98,2% БЛРС-продуцирующих и имипенем-резистентных штаммов *Klebsiella spp.* соответственно, 98,4% изолятов *Enterobacter spp.* (включая 97,1% цефтазидим-резистентных), 94,4% штаммов *Acinetobacter spp.* (включая 86,2% имипенем-нечувствительных) [58]. По данным A. C. Gales и соавт., основанных на изучении чувствительности к различным антимикробным препаратам 11 808 штаммов из 30 медицинских центров США, тигецилин обладал высокой активностью в отношении *S. aureus* (включая MRSA), стрептококков групп А и В, зеленящих стрептококков и *E. coli* — 100%, *E. faecalis* — 99,9%, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.* — 99,5%, *Acinetobacter spp.* — 94,7% [10].

В Латинской Америке тигецилин сохранял активность в отношении 99,7% *E. coli* (БЛРС-), 99,8% *E. coli* (БЛРС+), 96,9% *K. pneumoniae* (БЛРС-), 93,7% *K. pneumoniae* (БЛРС+), 97,7% *K. oxytoca*, 96% *Enterobacter spp.*, 98,8% *H. influenzae* [59].

В Египте тигецилин был активен в отношении 100% изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae*, 60% изолятов неферментирующих грамотрицательных палочек [60]. В Китае в рамках многоцентрового исследования тигецилин был активен только в отношении 40% изолятов представителей семейства *Enterobacteriaceae* со сниженной чувствительностью к карбапенемам [61].

В Южной Африке среди 232 карбапенем-резистентных изолятов *A. baumannii* к тигецилину были чувствительны 75,8%, еще 16,6% были умеренно/резистентными [62].

По данным F. Timurkaynak и соавт., тигецилин сохранял активность в отношении 99,4% изолятов *A. baumannii*, 93,6% изолятов *Enterococcus spp.*, 85,5% изолятов MRSA, выделенных от больных с ожогами в Турции [63].

В Ливане, по данным G. F. Araj, число нозокомальных штаммов *K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.*, резистентных (промежуточно-резистентных) к тигецилину, составляло 3% (16%) и 0% (2%) соответственно. При этом все исследованные изоляты *E. coli* были чувствительны к тигецилину [64].

В Кувейте среди внутрибольничных изолятов *A. baumannii* к имипенему были резистентны 25,2%, к меропенему — 37,2%, к тигецилину — 13,6%, к колистину — 12% исследованных изолятов [65].

По данным T. M. Kao и соавт. (Тайвань), тигецилин и линезолид сохраняли активность в отношении всех, а даптомицин — в отношении 98,8% метициллин-резистентных изолятов *S. aureus*, имеющих МПК ванкомицина 2 мг/л [66]. В национальном исследовании TIST (Tigecycline In vitro Surveillance in Taiwan) чувствительность к тигецилину наблюдалась у 100% пенициллин-резистентных *Streptococcus pneumoniae*, 99,99% штаммов MRSA, 99,98% ванкомицин-резистентных энтерококков, 99,65% БЛРС-продуцирующих *E. coli*, 96,32% БЛРС-продуцирующих *K. pneumoniae*, 73,4% *A. baumannii* [67].

По данным, полученным в ходе исследования TEST (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial), в Европе 98,4% изолятов *B. fragilis*, 100% *C. difficile*, 90,9% *Enterobacter spp.*, 99,98% *E. coli*, 99,4% *H. influenzae*, 98,5% *K. oxytoca*, 95,8% *K. pneumoniae*, 100% *Peptostreptococcus spp.*, 95,3% *S. marcescens*, 100% *S. aureus*, 98,5% *S. pneumoniae* были чувствительны к тигецилину [68].

В Великобритании тигецилин сохранял активность в отношении 46,9% из 81 карбапенем-резистентного изолята *Enterobacteriaceae* (в отношении еще 33,3% изолятов был промежуточно-резистентным). В том же исследовании активность колистина составляла 92,6%, фосфомицина — 60,5% [69].

На юго-западе Германии к тигецилину были чувствительны 97,9% и 78,8% БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* соответственно [70].

Тигецилин проявлял активность в отношении 64,6% госпитальных изолятов *K. pneumoniae* в Италии, которые сохраняли чувствительность к ципрофлоксацину в 6,2%, к левофлоксацину — в 3,4%, к цефтазидиму — в 2,8%, к пиперациллину/тазобактаму — в 8%, к меропенему — в 10%, а к имипенему — в 13,9% случаев [71].

В Республике Беларусь, где до настоящего времени тигецилин не использовался в клинической практике, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *S. aureus* и коагулазонегативные стафилококки продемонстрировали абсолютную чувствительность к данному препарату. Среди *A. baumannii* чувствительными к тигецилину были 89,5% изолятов.

Описаны случаи развития резистентности к тигецилину в процессе лечения [20, 27, 56, 72—80]. В основе резистентности к тигецилину лежит гиперэкспрессия эффлюксных систем микроорганизмов (AdeABC, AdeFGH, AcrAB-TolC) [6, 7, 21, 73, 74, 76, 81—83]. Кроме того, возможно суперинфицирование резистентными к тигецилину штаммами микрорганйзов [35, 53]. В частности, греческие авторы в ретроспективном исследовании продемонстрировали развитие суперинфекции резистентными к тигецилину представителями семейства *Enterobacteriaceae* у 31,8% пациентов, которым проводилась монотерапия глицилциклином, и у 13% пациентов, находившихся на комбинированной антибактериальной терапии [35].

В ОРИТ одного из госпиталей Италии в 2008 г. среди колистин-чувствительных изолятов только 50% ацинетобактерий сохраняли чувствительность к тигециклину [14]. S. Navon-Venezia и соавт. в исследовании *in vitro* установили, что в Израиле 78% (12% промежуточно-резистентные) из 82 госпитальных штаммов *A. baumannii* были резистентны к тигециклину [10, 42, 63, 84, 85]. Однако высокие показатели резистентности к тигециклину *in vitro*, особенно у «нативных» (не получавших ранее тигециклин) пациентов, следует оценивать с осторожностью, поскольку в случае использования в бактериологической лаборатории, определявшей чувствительность к антимикробным препаратам, не стандартизированных по содержанию марганца питательных сред приводит к получению «ложных» результатов [86].

В ряде исследований *in vitro* и *in vivo* было показано, что эффективность тигециклина не зависит от применяемых вместе с ним антибактериальных препаратов [21, 64, 87–91]. В то же время, L. Principe и соавт. продемонстрировали синергизм тигециклина с левофлоксацином, колистином, амикацином и имипенемом в отношении тигециклин-нечувствительных изолятов *A. baumannii*. Однако из приведенных комбинаций лишь сочетание тигециклин+амикацин имеет бактерицидный эффект [30, 92]. По данным ряда авторов, тигециклин обладал синергизмом с рифампицином и полимиксином В в отношении *A. baumannii* (эффект являлся штаммовзависимым) и *E. faecalis*, формирующих биопленки [93–95]. По данным С. Silvestri и соавт., тигециклин проявляет синергизм с рифампицином и даптомицином в отношении *S. aureus* и *Enterococcus spp.* [96]. В отношении мультирезистентных изолятов *K. pneumoniae*, *E. coli* и *A. baumannii* тигециклин обладал штаммовзависимым синергизмом с колистином, имипенемом, амикацином, цiproфлоксацином и левофлоксацином [97–99]. В то же время при изучении воздействия сочетания колистин+тигециклин на NDM-1-продуцирующих представителей семейства *Enterobacteriaceae* был зафиксирован антагонизм между данными препаратами при их применении в низких концентрациях [90]. G. Samonis и соавт. продемонстрировали синергизм тигециклина с фосфомицином в отношении 30% из 50 карбапенемаз-продуцирующих *K. pneumoniae*, 21,4% из 14 БЛРС-продуцирующих *K. pneumoniae*, 25% из 20 БЛРС-продуцирующих *E. coli*, 13,3% из 15 мультирезистентных *P. aeruginosa* [100]. Сочетание тигециклина с одним перспективным ингибитором эффлюкса — 1-нафтилметилпиперазином — приводит к уменьшению активности тигециклина *in vitro* [101], с другим — фенилаланиларгинил-

β-нафтиламидом — наоборот, приводит к снижению МПК тигециклина [102].

Тигециклин проникает в биопленки и проявляет хорошую активность в отношении формирующих их грамположительных микроорганизмов. В частности, продемонстрирована его активность в отношении коагулаза-негативных стафилококков, *Enterococcus faecalis* [94, 103, 104].

Описан постантибиотический эффект тигециклина в отношении *A. baumannii* продолжительностью 0,05–3 ч, *S. pneumoniae* — 1,9–5,1 ч, *Staphylococcus spp.* — 2,9–5,7 ч, *Enterococcus spp.* — 3,9–6,1 ч, *Haemophilus influenzae* — 1,1–5 ч, *E. coli* — 1,9–2,1 ч, *K. pneumoniae* 1,7–1,8 ч, *Enterobacter cloacae* — 1–1,7 ч [99, 105].

Таким образом, несмотря на отсутствие активности в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и бактериостатический механизм действия, что затрудняет использование данного препарата в режиме монотерапии при тяжелых нозокомиальных инфекциях, особенно у иммунокомпрометированных пациентов, тигециклин представляет собой перспективный антибактериальный препарат с широким спектром активности в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов.

В то же время возможность селекции резистентных штаммов клинически значимых патогенов в процессе применения данного препарата указывает на большое значение соблюдения требований и норм инфекционного контроля, а также принципов рационального использования антимикробных препаратов с целью максимального замедления развития и снижения резистентности микроорганизмов.

Поступила 29.03.13.

Список использованной литературы смотрите на сайте журнала www.zdrav.by.

TIGECYCLINE: ADMINISTRATION FEATURES AND PERSPECTIVES

Yu. L. Gorbich, I. A. Karpov, N. V. Solovey, N. N. Levshina

This article highlights aspects associated with the antimicrobial activity spectrum and the tigecycline clinical use specificity. The results of clinical and experimental studies as well as the tigecycline susceptibility rates of clinically significant microorganisms in different countries are discussed.

Key words: tigecycline, gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic microorganisms.

Адрес для корреспонденции:

Горбич Юрий Леонидович.

Белорусский государственный медицинский университет.

220116, г. Минск, ул. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-05.

Д. Н. РУДЕНКО

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет

Дан критический обзор литературных данных по этиологии и лечению инфекций мочевых путей и гранулярных циститов у девочек. Приведены новые сведения о значении хламидийной инфекции в этиологии гранулярных циститов у девочек. Показано, что включение в схему лечения гранулярных циститов препаратов, обладающих противохламидийным действием, позволяет существенно улучшить ближайшие и отдаленные результаты, уменьшить число рецидивов и значительно увеличить длительность безрецидивного периода.

Ключевые слова: инфекции нижних мочевых путей, хронический гранулярный цистит, хламидийная инфекция, лечение.

Впервые описание цистита у детей встречается в 1871 г. в работах Gosler, а первое сообщение о «colycystitis» принадлежит Esherich, опубликованное в 1894 г. [53].

Проблема рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), в частности цистита остается актуальной и нерешенной в урологии уже несколько столетий.

Распространенность ИМВП у детей занимает 1-е место в структуре нефропатий и зависит от пола и возраста пациента. На 1-м году жизни, преимущественно у мальчиков (3,7%), чем у девочек (2%); в дальнейшем эти показатели составляют 3% и 1,1% соответственно [76]. Не всегда результат терапии ИМВП является положительным — до 90% случаев рецидив развивается в первые 3 мес после первого эпизода ИМВП [24]. К 7 годам 7—9% девочек и 1,6—2% мальчиков имеют минимум 1 эпизод ИМВП. У 30% девочек рецидив ИМВП возникает в течение одного года после дебюта заболевания и у 50% — в течение 5 лет [22].

Риск возникновения ИМВП в первые 10 лет жизни составляет 1% для мальчиков и 3% — для девочек. За время обучения в школе примерно 5% девочек и до 0,5% мальчиков переносят минимум 1 эпизод ИМВП. Частота бессимптомной бактериурии составляет 0,7—3,4% среди новорожденных, 0,7—1,3% — у детей до 3 мес, 0,2—0,8% — у мальчиков и девочек дошкольного возраста. Распространенность бактериурии, сопровождающейся клиническими симптомами, составляет 0,14% среди новорожденных, 0,7% — среди мальчиков и 2,8% — среди девочек до 6 мес. Общая частота рецидивов ИМВП в неонатальный период составляет 25% [76].

Инфекции мочевыводящей системы широко распространены среди детей: 0,88% — среди мальчиков, 1,62% — среди девочек Финляндии [60]; 1,7% и 8,4% соответственно среди детей Великобритании [70]; 1,5% — среди мальчиков и 1,7% — среди девочек Швеции [68].

В Российской Федерации, как и в Европе, актуальность проблемы ИМВП у детей высока: около 18—22 случаев на 1000 детей [32, 23]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в Украине, распространенность ИМВП составляет 19,1 на 1000 детей, по данным медицинской статистики, этот показатель равен 29,5. Инфекции мочевой системы встречаются в 77—89% случаев среди детей, госпитализированных в нефрологические стационары. До 6-летнего возраста ИМВП развивается у 7% девочек и у 2% мальчиков. ИМВП преобладает у недоношенных по сравнению с доношенными детьми [5].

В консервативном лечении инфекций мочевой системы ведущая роль традиционно принадлежит антибиотикотерапии [18, 69]. Однако длительное использование разнообразных антибактериальных средств для лечения и профилактики ИМВП, особенно у детей, не привело к уменьшению их частоты, а наоборот, наблюдается рост данной патологии [62, 76].

Наиболее частыми возбудителями ИМВП у детей являются грамотрицательные бактерии, главным образом, кишечной группы. Из них *E. coli* принадлежит 90% случаев от всех эпизодов ИМВП. Грамположительные микроорганизмы (в частности, энтерококки и стафилококки) выделяются в 5—7% случаев. Стрептококки групп А и В относительно часто встречаются среди возбудителей ИМВП у новорожденных. В настоящее время наблюдается тенденция к более частому выделению *S. saprophyticus* при ИМВП у детей, хотя роль этого микроорганизма остается спорной [76].

По данным мультицентровых исследований, основными возбудителями ИМВП являлись микроорганизмы кишечной группы, среди которых главную роль играет кишечная палочка. *E. coli* являлась возбудителем ИМВП в 76,7%, далее следуют *Enterococcus* (4,0%), *S. saprophyticus* (3,6%), *Klebsiella pneumoniae* (3,5%) и *Proteus mirabilis* (3,5%) [73]. На территории Российской Федерации картина схожа: *E. coli* является этиологическим фактором приблизительно в 70—95% случаев, *S. saprophyticus* в 5—19% случаев, *Proteus mirabilis* — в 8,5% случаев [29].

В большинстве случаев возбудителем ИМВП у российских детей является *E. coli* (50—86%), реже — *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneum.* (2—8,5%), а также *Pseudomonas aerug.*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.* (3—6%). Часто при микробиологическом исследовании мочи обнаруживается несколько возбудителей ИМВП [32, 33].

В Австралии среди 100 детей с ИМВП у 97 анализов на урокультуру был положительным. В 90% случаев выделена *E. coli*, в 5% — *Proteus mirabilis* [59].

Особый интерес представляют так называемые абактериальные циститы, при которых микрофлора в моче при посеве на стандартные среды не выделяется. Среди пациенток с циститом микрофлора в моче отсутствовала у 22,5% с первичным циститом [7], у 42% с хроническими формами цистита [44, 66]. По данным исследований (ARESC 2003—2006), стерильный посев мочи у пациентов с ИМВП выявлен во Франции в 36% случаев, в Германии — в 20,2%,

в Австралии — в 11,8%, в Испании — в 10,9%, в Бразилии — в 1,9% случаев [74].

По данным литературы, есть дети с ИМВП, у которых бактерии в моче не выявлены (до 33%), что может быть связано с переходом бактерий в L-формы и протопласты [32, 39]. В ряде случаев инфекцию верхних мочевых путей у детей связывают с хламидиями, микоплазмой или уреоплазмой, а также с грибковой флорой [27].

Хронический цистит является преобладающим вариантом ИМВП у детей [37]. Его этиопатогенез неясен, течение в основном рецидивирующее, а эффективность лечения невысока [55]. Проблема рациональной терапии хронического цистита обусловлена широкой распространенностью данного заболевания среди детского населения: от 29,9 до 83,3% детей с урологической патологией и частым рецидивированием [3, 40]. Хронический цистит как сопутствующее заболевание диагностировали у 92% детей с хроническим пиелонефритом, у 69% — с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, у 42% девочек — с мочекаменной болезнью, а также у 36% детей с нейромышечной дисплазией мочеточников [52]. По нашим данным, у 5,6% детей, пролеченных в стационаре Республиканского детского урологического центра, диагностирован хронический цистит [56].

Среди всех форм хронического цистита у детей особое место занимает хронический гранулярный цистит, который выявлен у 14,5—85% больных [17, 45]. В Республиканском детском урологическом центре Республики Беларусь среди пациенток с хроническим циститом гранулярный цистит диагностирован у 88,8% [49].

Распространенность гранулярного цистита с клиническими проявлениями составляет 0,9—1,9% среди населения США [71]. Он характеризуется «упорным» течением (у 24% детей лечение безуспешно) [29] и склонностью к частому рецидивированию (2—3 раза и чаще в течение одного года): 70—88,9% [30, 71]. Только у 40% детей с хроническим гранулярным циститом удалось добиться результатов лечения (на протяжении 5 лет), что позволило снять их с диспансерного учета [29].

Актуальность хронического цистита обусловлена не только его частым рецидивированием (даже при условии адекватного комплексного лечения), но и возможностью развития восходящей инфекции [27, 71], возникновением склеротических изменений почечной паренхимы у 5—25% детей [65]. Некоторые авторы считают, что гранулярный цистит является одним из факторов риска возникновения хронического пиелонефрита [33].

Особый интерес представляет хронический гранулярный цистит, при котором бактериальная флора в моче не высевается на стандартные питательные среды, так называемый абактериальный цистит. В настоящее время абактериальный цистит широко распространен среди детей: от 31,2—42,6 до 67,1% [2, 18, 34]. По нашим данным, при микробиологическом исследовании мочи у пациенток с хроническим гранулярным циститом у 55,4% выявлена неспецифичес-

кая микрофлора, в основном *E. coli* — у 43,7%, эпидермальный стрептококк — у 6,3%, *Enterobacter spp.* — у 3,6% и *Proteus spp.* — у 1,8% пациенток. Абактериальный цистит обнаружен у 44,6% пациенток. Диагноз хронического гранулярного цистита подтвержден цистоскопией [49].

В последнее время в медицинской литературе все чаще появляются работы о роли урогенитальной хламидийной, микоплазменной и вирусной инфекции в развитии хронических артритов, вульвитов, циститов и пиелонефритов у детей [43, 45]. Однако эти сведения противоречивы. По мнению некоторых авторов, выявление *C. trachomatis* при лабораторном обследовании девочек достаточно высокое: с вторичным хроническим пиелонефритом — до 53,3% [43], с гранулярным циститом — от 30—38,5 до 55,6%, при сочетанной патологии мочевыводящих путей с вульвовагинитом — до 79,6% [12, 15, 34]. Ряд авторов исключают ведущую роль хламидийной инфекции в генезе рецидивирующего цистита, поскольку при обследовании было выявлено незначительное количество (7%) девочек, инфицированных хламидиями [2]. По нашим данным, при обследовании девочек с хроническим гранулярным циститом у 100% выявлена хламидийная инфекция [19].

В последнее десятилетие XX века и первое десятилетие XXI века в инфекционной патологии человека неуклонно увеличивается роль *C. trachomatis*. Особую роль приобретают урогенитальные хламидийные инфекции как наиболее распространенные, которые поражают мужчин и женщин. Они все чаще регистрируются у новорожденных, детей младшего школьного возраста и подростков. С каждым годом появляются новые данные о роли хламидийной инфекции в развитии циститов и пиелонефритов у женщин, цервицитов, эндометритов, сальпингитов [26, 48, 50]. Выявлена связь *C. trachomatis* с развитием перигепатита (синдром Fitz—Hugh—Curtis) [64].

У 30—50% женщин с гонококковой инфекцией шейки матки и у 25% мужчин-гетеросексуалов, страдающих гонококковым уретритом, одновременно выявлен у *C. trachomatis* [72].

Выполненные в США исследования показали, что у 5—25% беременных имеется хламидийная инфекция шейки матки, а инфицированность детей *C. trachomatis* достигает 50—70% от общего числа подвергавшихся воздействию этих микроорганизмов во время родов [72]. Примерно у 50% младенцев с документально подтвержденным (по данным лабораторных исследований) инфицированием (или у 25% детей из группы, подвергавшейся воздействию *C. trachomatis*) развивался клинически выраженный конъюнктивит с включениями. В дополнение к инфицированию глаз *C. trachomatis* часто и устойчиво выделяли из носоглотки и прямой кишки этих младенцев. Пневмония, обусловленная *C. trachomatis*, развивается у 2—6 младенцев из 1000 рожденных живыми [72]. Диагноз хламидийной пневмонии подтверждается выделением этих микроорганизмов при исследовании биоптата легких и появлением высоких титров специфических антител IgM к *C. trachomatis* [4].

Болеют чаще младенцы в возрасте 1—4 мес [72]. Вероятность заражения детей хламидиозом составляет, по данным разных авторов, от 40 до 70%. Для детей есть несколько путей заражения хламидиозом — антенатальный, интранатальный, контактно-бытовой и половой [26]. Присутствие возбудителя в родовых путях женщины может стать причиной заражения и ранней гибели плода или инфицирования новорожденных [26]. У детей раннего неонатального периода, инфицированных *S. trachomatis*, выявлено поражение ЦНС в 82,3% случаев. Дыхательные нарушения в виде одышки, учащения вспомогательной мускулатуры в акте дыхания имелись у 29,4% детей. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (приглушенность сердечных тонов, систолический шум, склонность к тахикардии) были выявлены у 41,2% детей. У детей 7—9 лет с выявленными хламидиями в 80% отмечалась сочетанная патология трех и более органов и систем. В случае отсутствия хламидий сочетанная патология встречалась реже, только у 28% детей [41]. В общей структуре случаев смерти от внутриутробных инфекций частота выявления хламидийной инфекции составляет 5—41,1%. Перинатальная смертность при хламидиозе — 5,5—15,5% [13].

Макроскопически хронический гранулярный цистит характеризуется появлением множества мелких инфильтратов в слизистой оболочке мочевого пузыря, расположенных в подслизистом слое бугорков, покрытых нормальной слизистой с несколько увеличенной сетью сосудов. Слизистая оболочка отечная, полнокровная, темно-красного цвета, сосуды инъецированы, расширены. Отмечаются кровоизлияния различных размеров и формы, слущивание эпителия, но эпителиальный слой сохранен. Происходит инфильтрация слизистой оболочки лейкоцитами, образуется экссудат, к нему примешивается слизь. Поврежденные участки могут быть покрыты слизью, гнойными или фибринозно-гнойными налетами. Прогрессирующее воспаление приводит к поражению подслизистого слоя и его утолщению, слущиванию эпителия [35].

По данным гистоморфологии, в 85% случаев материал представлен фрагментами отечной фиброзной ткани, очаговой пролиферацией переходного эпителия с наличием очагово-диффузной лимфоплазматической инфильтрацией с примесью единичных сегментоядерных лейкоцитов и формированием лимфоидных фолликулов [45]. В подслизистом слое отмечается избыточное развитие лимфоидной ткани в виде массивных лимфоидных фолликулов. Фолликулы хорошо сформированы, имеют центральные артериолы и светлые герминативные центры [54].

Лимфоидные образования выпячивают слизистую оболочку таким образом, что при цистоскопии картина оценивается как буллезный цистит [53]. Наиболее часто фолликулы локализованы в области треугольника Лъето и шейки мочевого пузыря с захватом устьев мочеточников. Это связано с происхождением ткани этих областей из мезодермы, обладающей высокой фагоцитарной активностью для бактерий [54].

В биоптатах стенки мочевого пузыря у детей с хроническим циститом в составе фолликула при длительности заболевания до 3 лет в клеточном составе преобладают лимфоидные элементы, а при большей длительности заболевания — гистиоциты [53].

В эпителии треугольника Лъето чаще выявляют гиперплазию уротелия и плоскоклеточную метаплазию, формирование эпителиальных гнезд фон Брунна, представляющих собой локальную пролиферацию уротелия с образованием солидных гнездовых скоплений, внедряющихся в субэпителиальный слой. В собственной пластинке мочевого пузыря наблюдается слабо выраженная воспалительная клеточная инфильтрация, тучные клетки и лимфоидные фолликулы [35]. Некоторые авторы при биопсии участков слизистой оболочки мочевого пузыря выявляли лишь острое или хроническое неспецифическое воспаление [54].

Детального описания ультраструктурного строения гранул при хроническом гранулярном цистите в литературе не встречается. Описаны единичные исследования с заключением об отсутствии специфических гистологических признаков [2].

При проведении цистоскопии у 21 пациентки в стационаре Республиканского детского урологического центра осуществили забор гранул мочевого пузыря для проведения морфологического исследования. Среди обследованных у 13 пациенток выявлены морфологические признаки хронического гранулярного цистита с формированием лимфоидных фолликулов в подслизистом слое на фоне продуктивного воспаления и очагово-диффузной полиморфноклеточной инфильтрации собственной пластинки. У 3 из 13 пациенток выявлены морфологические признаки хронического гранулярного цистита в сочетании с развитием лимфоидных фолликулов и эпителиальных гнезд фон Брунна. У 3 пациенток из 21 обнаружены другие формы хронического цистита (кистозный хронический цистит — 1 случай, хронический полипозный цистит без признаков специфического — 1 и хронический цистит с плоскоклеточной метаплазией эпителия — 1 случай). Проведен ультраструктурный анализ (посредством электронной микроскопии) 2400 срезов биопсийного материала у 9 пациенток. При электронно-микроскопическом исследовании биопсийного материала, взятого у 6 девочек, в гранулах мочевого пузыря как внутриклеточно, так и внеклеточно, выявлены ретикулярные, промежуточные и элементарные тельца хламидий на различных стадиях развития. Кроме того, при анализе ультратонких срезов биопсийного материала от 3 из 9 пациенток в цитоплазме клеток отмечены структуры, характерные для абберантных хламидийных телец [19].

Комплексное лечение хронических циститов у детей включает следующее.

1. Соблюдение лечебно-охранительного режима. Двигательный режим у детей не ограничивают. Временно ограничены только спортивные тренировки. В период обострения хронического цистита детям младшего возраста назначают постельный режим на 3—5 сут.

2. Диета. Стол № 7 по Певзнеру (диетическое питание с ограничением белка и животных жиров, исключением из рациона экстрактивных веществ, приправ, специй, ограничением потребления соли) в период обострения патологического процесса. В период ремиссии соблюдение строгой диеты не обязательно — стол № 15.

3. Традиционно основным лечением цистита является антибактериальное. Применение антибиотиков — обязательный компонент терапии ИМВП, а рациональное их использование способствует ликвидации или уменьшению микробно-воспалительного процесса в мочевыводящих путях, снижает вероятность повреждения почечной паренхимы, а также предотвращает рост антибиотикорезистентности возбудителей, что является одним из показателей качества лечения, требующим в настоящее время повышенного внимания [22, 54]. По данным многих авторов, эрадикации возбудителей ИМВП удалось достичь у 50—80% детей. Однако в 13,3—29% при контрольном посеве мочи выявлено сохранение или смена возбудителя ИМВП [39, 22].

При негативном результате бактериологического исследования мочи применяют антибиотики широкого спектра действия. Однако лечение абактериального цистита антибактериальными средствами, по данным ряда клиницистов, является безуспешным [77].

4. В комплексе с антибактериальными препаратами патогенетически обосновано применение иммуномодуляторов (ликопид, циклоферон), что позволяет ликвидировать иммунный дисбаланс, значительно улучшить результаты лечения и снизить количество рецидивов хронического гранулярного цистита. Однако выздоровление после первого курса терапии наступило только у 20% больных [21, 16].

Фитопрепараты включены в протоколы лечения инфекций мочевой системы, утвержденные на секции по педиатрии Ученого совета Минздравсоцразвития РФ.

5. Для ликвидации нарушений уродинамики нижних мочевых путей назначают обильный прием жидкости с целью частых мочеиспусканий во время бодрствования ребенка (каждые 1,5—2 ч) 1,0—1,5 л в день (клюквенный морс, отвары брусничного листа, компот из сухофруктов и т. п.). При наличии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, согласно данным уродинамического исследования, в комплекс лечения включают М-холинолитики (при гиперрефлексии детрузора), антихолинэстеразные препараты — при гипорефлексии. В случаях, когда хронический цистит протекает на фоне сфинктерно-детрузорной диссенергии назначают α -адреноблокаторы [10, 11].

6. Гигиенические факторы и их коррекция. Профилактика и своевременное лечение вульвитов и вульвовагинитов. Наружные половые органы обрабатывают дезинфицирующими растворами 5—6 раз в день (2% масляный раствор хлорфиллипта; 0,5% раствор диоксида; отвары ромашки, череды, календулы). Обязательно проведение десенсибилизирующей, седативной терапии (валериана). Показан также прием витаминных препаратов, дюфалака (по 10—20 мл

1 раз в день) или бифидумбактерина (по 10 доз в сутки). Этиотропным и патогенетически обоснованным средством для лечения являются препараты интерферона (реаферон, виферон), которые вводят интравагинально или ректально [32].

7. Необходимость инстилляций мочевого пузыря при терапии хронического цистита у детей обусловлена несколькими факторами. Противомикробные препараты, введенные перорально или парентерально, saniруют мочу от «планктонных» бактерий (находящихся в просвете мочевого пузыря) и не достигают пула микроорганизмов, расположенных пристеночно под прикрытием гликокаликса переходного эпителия мочевого пузыря [47, 54]. Это связано с тем, что доставка лекарственных препаратов через системный кровоток к переходному эпителию мочевого пузыря не происходит, поскольку кровеносные сосуды не проникают в эпителий. Взаимодействие лекарственного средства из полости мочевого пузыря напрямую с уротелием также невозможно в связи с тем, что последний покрыт слоем гликокаликса, защищающим его от агрессивного действия мочи [47]. В настоящее время существует много вариантов внутрипузырной терапии хронического цистита [9, 14, 46, 52].

8. Из физиотерапевтических методов лечения больным с гранулярным циститом назначают сверхвысокочастотную терапию (СВЧ) и электротерапию постоянным током (гальванизация). Эта терапия оказывает противовоспалительное, секреторное, сосудорасширяющее, иммунорегулирующее и метаболическое действие [20]. Под влиянием гальванизации усиливается синтез макроэргов в клетках, стимулируются обменно-трофические и местные нейрогуморальные процессы в тканях, ускоряются процессы регенерации [51]. При лечении детей с хроническим циститом также применяют внутритканевую электрофорез [38], лазеротерапию на фоне антибактериальной терапии [17]. Разрабатываются новые методики физиотерапевтического лечения хронического цистита: комплексное применение ультразвука, синусоидальных модулированных токов, электросна и йодобромных ванн в восстановительной терапии пациентов с хроническим циститом в фазе латентного воспаления [24].

После проведения комплексной терапии детям с хроническим циститом проводят профилактику рецидивов ИМВП. При наличии повышенного риска развития пиелонефрита (например, при ПМР) и рецидивирующих ИМВП рекомендуется проводить профилактику, предусматривающую 1/3 терапевтической дозы антибиотиков. Для профилактики рецидивирующего цистита применяют триметоприм, цефалексин и цефаклор в профилактических дозировках [76, 59].

Однако, несмотря на множество разработанных методик, результаты лечения хронического гранулярного цистита нельзя назвать удовлетворительными. Рецидив заболевания возникает в 70—100% случаев [34, 45]. По данным проведенного нами исследования, рецидив заболевания после проведенного лечения по общепринятой схеме отмечен у 82,3% пациентов в течение первого месяца [49, 57].

Учитывая полученные сведения о том, что хронический гранулярный цистит ассоциирован с *C. trachomatis*, 120 девочкам с гранулярным циститом был проведен курс антихламидийной терапии по разработанной схеме. Рецидив заболевания после одного курса терапии был отмечен у 19,8%. Выявлялось не только значительное сокращение количества рецидивов, но и увеличение длительности межрецидивных периодов, то есть сроки ремиссии у пациенток увеличились в 50 раз. Так, рецидив заболевания возник через 6—48 мес у 24 из 120 пациенток [57].

Таким образом, дальнейшее исследование хронического гранулярного цистита у детей не утратило актуальности. Существует множество разработанных схем лечения с применением современных препаратов как системного, так и местного действия, однако результаты оставляют желать лучшего.

Полученные данные о роли хламидийной инфекции в этиологии хронических гранулярных циститов у девочек позволили по-новому взглянуть на лечение этого заболевания. Разработанная автором настоящей статьи методика лечения с использованием противохламидийных препаратов позволила существенно улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения, сократить частоту рецидивов и значительно увеличить продолжительность безрецидивного периода.

ЛИТЕРАТУРА

- Адаскевич В. П. *Инфекции, передаваемые половым путем.*— Н. Новгород, 1999.
- Алферов С. М. *Рецидивирующие циститы у девочек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.*— М., 2005.
- Арсанукаев М. А., Старчук Н. И. // *Урология и нефрология.*— 1980.— № 6.— С. 14—17.
- Полещук Н. Н. // *ЖМЭИ.*— 2008.— № 3.— С. 39—44.
- Борисова Т. П., Багдасарова И. В. // *Здоровье ребенка.*— 2007.— № 3.— С. 12—20.
- Боровикова Е. И. // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.*— 2007.— Т. 6, № 3.— С. 90—93.
- Голцгорский С. Д. *Циститы.*— Кишинев, 1958.
- Гомберг М. А., Соловьев А. М. // *Леч. врач.*— 2003.— № 7.— С. 50—53.
- Гомбоева Н. Б. *Применение фиточая «Байкальский-6» в комплексной фармакотерапии инфекций мочевой системы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— Улан-Удэ, 2009.
- Данилова Т. И., Данилов В. В. // *Урология.*— 2004.— № 2.— С. 65—70.
- Джавад-Заде М. Д., Державин В. М., Вишневский Е. Л. / Под ред. М. Д. Джавад-Заде.— М., 1989.
- Евсюкова И. И. // *Педиатрия.*— 1997.— № 3.— С. 77—80.
- Ермоченко В. А., Черствой Е. Д. // *Мед. журн.*— 2010.— № 3.— С. 8—10.
- Ерохин А. П., Муртузалиев Н. П. // *Педиатрия.*— 1981.— № 4.— С. 3—7.
- Зайцева Е. С. // *Вестн. ВГМУ.*— 2007.— Т. 6, № 4.— С. 140—147.
- Зайцева Е. С. // *Мед. журн.*— 2007.— № 4.— С. 62—64.
- Зарницына Н. Ю. *Лазеротерапия в комплексном лечении хронического цистита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— Пермь, 1998.
- Захарова И. Н. // *Педиатрия.*— 2001.— № 5.— С. 63—69.
- Руденко Д. Н. // *Мед. новости.*— 2009.— № 15.— С. 63—67.
- Зубкова С. М. *Физиотерапия и курортология / Под ред. В. М. Боголюбова.*— М., 2008.— С. 254—263.
- Зуев Н. Н. *Иммнокорректирующая терапия у детей с хроническим гранулярным циститом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— Витебск, 2006.
- Иванова О. Н. *Инфекции мочевой системы у детей (клиника, диагностика, лечение): Методич. разработка / Под общ. ред. О. Н. Ивановой.*— Якутск, 2009.
- Коровина Н. А. // *Рус. мед. журн.*— 2007.— № 21.— С. 1533—1542.
- Карлухин И. В., Ли А. А. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физической культуры.*— 2002.— № 2.— С. 48—51.
- Кисина В. И. // *Consilium medicum.*— 2005.— № 3.— С. 200—205.
- Козлова В. И., Пухнер А. Ф. *Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей.*— М., 2003.
- Коровина Н. А., Захарова И. Н. // *Нефрология и диализ.*— 2001.— Т. 3, № 2.— С. 223—227.
- Корсунская И. Л. *Эндовезикальный ионофорез лекарственных препаратов в лечении больных, страдающих хроническим рецидивирующим циститом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— М., 2000.
- Яцък П. К. // *Урология и нефрология.*— 1990.— № 6.— С. 20—22.
- Лоран О. Б. // *Врач.*— 1996.— № 8.— С. 6—9.
- Мавров И. И. // *Вестн. дерматологии и венерологии.*— 1987.— № 2.— С. 31—34.
- Малова И. О. // *Вестн. дерматологии и венерологии.*— 1998.— № 1.— С. 27—31.
- Мамаева М. А. // *Terra medica nova.*— 2005.— № 1.— С. 52—54.
- Мандагаева С. Н. *Диагностика и лечение гранулярных циститов у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— СПб., 1999.
- Лопаткин Н. А. // *Урология.*— 2000.— № 1.— С. 3—5.
- Немченко О. И., Уварова Е. В. // *Педиатрич. фармакология.*— 2006.— Т. 3, № 5.— С. 30—40.
- Малаховский Ю. Е. // *Педиатрия.*— 1998.— № 3.— С. 100—104.
- Обрядина А. П., Копнина Е. О., Голубева И. Ф. *Диагностика хламидиозов.*— Н. Новгород, 2008.
- Авдеев Н. В. // *Фармакотерапия.*— 2004.— № 1.— С. 1—3.
- Возианов А. Ф. *Основы нефрологии детского возраста / Под общ. ред. А. Ф. Возианова.*— Киев, 2002.— 348 с.
- Евсюкова И. И. // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.*— 2000.— № 1.— С. 14—17.
- Чугунова О. Л. // *Вопр. практич. педиатрии.*— 2007.— № 3.— С. 74—77.
- Запруднов А. М. // *Педиатрия.*— 1999.— № 1.— С. 23—26.
- Папаян А. В., Савенкова П. Д. *Клиническая нефрология детского возраста.*— СПб., 1997.
- Пигарева А. Е., Цап Н. А., Федорова Н. П. // *Материалы II съезда детских урологов-андрологов.*— Павловская слобода, 2011.— С. 69—70.
- Коган А. С. // *Урология и нефрология.*— 1983.— № 4.— С. 11—14.
- Пугачев А. Г., Ешмухамбетов С. Н. *Хронический цистит у детей.*— Алма-Ата, 1983.
- Лоран О. Б. // *Урология.*— 2005.— № 2.— С. 74—78.
- Руденко Д. Н., Строчкий А. В. // *Республиканская научно-практическая конференция, VI Белорусско-Польский симпозиум «Актуальные вопросы урологии»: Тезисы докл.*— Витебск, 2003.— С. 114—117.
- Савичева А. М., Башмакова М. А. *Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия / Под ред. Э. К. Айламазяна.*— Н. Новгород, 1988.
- Улащик В. С. // *Физиотерапия и курортология / Под ред. В. М. Боголюбова.*— М., 2008.— Гл. 13.— С. 162—179.
- Хазан П. Л. *Современный подход к медикаментозной терапии хронического цистита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— М., 2010.

53. Эрман М. В. // Медицина XXI век.— 2006.— № 2.— С. 36—42.
 54. Скрыбин Г. Н. Циститы: Учеб. пособие.— СПб., 2006.
 55. Шевелев А. Н. // Фарматека.— 2008.— № 4.— С. 50—55.
 56. Руденко Д. Н. // Проблемы инфекционной патологии XXI века: Материалы юбил. конф., посвящ. 80-летию НИИЭМ.— Минск, 2004.— С. 154—160.
 57. Руденко Д. Н. // Здоровоохранение.— 2011.— № 8.— С. 44—47.
 58. Якубович А. И., Корепанов А. Р. Урогенитальный хламидиоз.— Иркутск, 2007.
 59. Arant B. S. // J. Pediatr.— 2001.— Vol. 139, № 5.— P. 620—621.
 60. Bruffit W., Hamilton-Miller J. M. // J. Antimicrob. Chemother.— 1990.— Vol. 25, № 4.— P. 505—512.
 61. Cates W., Wasserheit J. N. // Am. J. Obstetr. Gynecol.— 1991.— Vol. 164, № 6.— P. 1771—1781.
 62. Mehr S. S. // J. Paediatr. Child Health.— 2004.— Vol. 40, № 1—2.— P. 48—52.
 63. Egget-Kruse W. // Hum. Reprod.— 1997.— Vol. 12, № 7.— P. 1464—1475.
 64. Muller-Schoop J. W. // Br. Med. J.— 1978.— Vol. 1, № 6119.— P. 1022—1024.
 65. Nuutinen M. // Pediatr Nephrol.— 1999.— Vol. 13, № 1.— P. 45—49.
 66. Sakarya S. // Immunol. Med. Microbiol.— 2003.— Vol. 39, № 1.— P. 45—50.
 67. Kinnunen A. // Scand. J. Immunol.— 2001.— Vol. 54, № 1—2.— P. 76—81.
 68. Keren R. A., Chan E. // Pediatrics.— 2002.— Vol. 109, № 5.— P. 70—76.
 69. Jacobsson B. // Pediatrics.— 1999.— Vol. 104, № 2.— P. 222—226.
 70. Coulthard M. G. // Pediatrics.— 2010.— Vol. 125, № 2.— P. 335—341.

71. Semins M. J., Schoenberg M. P. // Nat. Clin. Pract. Urol.— 2007.— Vol. 4, № 6.— P. 341—345.
 72. Holmes K. K. Sexually transmitted diseases.— New York, 2007.
 73. Shaeffer A. J. // Urol. Clin. N. Am.— 2002.— Vol. 29, № 1.— P. 241—250.
 74. Naber K. G. // Eur. Urol.— 2008.— Vol. 54, № 5.— P. 1164—1175.
 75. Claman P. // Fertil. Steril.— 1997.— Vol. 67, № 3.— P. 501—504.
 76. Grabe M. // Guidelines on Urological Infections.— European Association of Urology, 2011.
 77. Wettlaufer J. N. // J. Urol.— 1976.— Vol. 116, № 4.— P. 434—435.

Поступила 27.03.13.

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC INFECTIONS OF LOWER URINARY TRACTS

D. N. Rudenko

The article provides a critical review of the literature on the girls' urinary tract infections and granular cystitis etiology and treatment. New data about the Chlamydia infection importance for the girls' granular cystitis etiology is provided. Inclusion of anti-Chlamydia preparations in the scheme of cystitis treatment can significantly improve the near and the remote results, reduce the number of relapses and increase the duration of the disease free survival significantly.

Key words: lower urinary tract infections, chronic granular cystitis, Chlamydia infection, treatment.

Адрес для корреспонденции:

Руденко Дмитрий Николаевич.
 Белорусский государственный медицинский университет.
 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 290-81-86.

ПОДПИСКА 2013

Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!

Продолжается подписка
на журнал **“Здоровоохранение”** на 2-е полугодие 2013 года.

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

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

Подписные индексы:

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

Не забудьте своевременно оформить подписку



А. К. КОРОЛИК, В. В. КИРКОВСКИЙ,
Е. О. САНТОЦКИЙ, А. М. ДЗЯДЗЬКО

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА ПЕЧЕНИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ «PROMETHEUS» У БОЛЬНЫХ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Белорусский государственный медицинский университет,
РНПЦ трансплантации органов и тканей
Минздрава Республики Беларусь,
9-я городская клиническая больница Минска

Методы экстракорпоральной поддержки печени претерпели существенные изменения. Системы искусственной и биологической поддержки печени («MARS», «Prometheus», «ELAD», «BLSS», HapatAssist) показали большую способность к элиминации билирубина, ароматических аминокислот, аммиака, желчных кислот и других токсинов. Однако масштабные проспективные исследования, направленные на изучение влияния этих систем на выживаемость еще не завершены ввиду крайней сложности дизайна исследований и отсутствия четких показаний для начала включения заместительной печеночной терапии в комплексную терапию пациентов.

Представлен собственный клинический опыт применения заместительной печеночной терапии с использованием аппаратуры «Prometheus» у 36 пациентов с острой и хронической печеночной недостаточностью различного генеза. На фоне этиотропной и патогенетической терапии включение в комплекс лечебных мероприятий заместительной печеночной терапии с использованием аппаратуры «Prometheus» позволяет выиграть время для регенерации или поиска донорского органа для трансплантации печени даже у крайне тяжелых пациентов.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, методы заместительной печеночной терапии, «Prometheus».

Развитие науки и технологий в последние годы привело к разработке и внедрению в практическую медицину ряда устройств, аппаратов и методик, позволяющих удалять из крови человека широкий спектр субстанций с практически неограниченной молекулярной массой и структурой [1—3].

Согласно современным представлениям все соединения могут быть разделены на несколько больших групп. Гидрофильные, то есть растворимые в воде, имеющие на своей поверхности полярные группы, и гидрофобные, не имеющие на своей поверхности такие группы и поэтому являющиеся нерастворимыми в воде, они требуют для достижения клеток- и тканей-мишеней специальные транспортные переносчики в крови. Промежуточное положение занимает группа амфифильных соединений, имеющих в своем составе полярные и неполярные участки. Подобные соединения могут проявлять как гидрофильные, так и гидрофобные свойства, находясь в плазме крови в виде связанной с белками и свободной фракций [1, 3].

В организме здорового человека постоянно происходят процессы синтеза и биотрансформации раз-

личных веществ. При тяжелых патологических процессах и связанных с ними усилением катаболизма, дисрегуляцией иммунной системы, нарушением биотрансформации веществ в печени, нарушением выведения водорастворимых соединений и электролитов почками в организме человека образуется аномально большое количество продуктов промежуточного обмена протеинов, липопротеинов и углеводов, имеющих не только гидрофильную, но и гидрофобную структуру. Лигандизация цитоплазматических мембран клеток крови приводит к грубым расстройствам их функций, а ассоциация с белками плазмы блокирует транспортный конвейер крови. В связи с этим в последние годы стала изучаться роль гидрофобных соединений в патогенезе ряда тяжелых заболеваний. Гипотеза о патогенетической роли гидрофобных соединений была впервые высказана отечественными учеными, когда после применения гемокоррекции через непокрытые угольные сорбенты концентрация изучаемых гидрофильных соединений не уменьшалась, однако отмечался выраженный лечебный эффект при печеночной патологии. Поэтому было высказано предположение, что высокая константа связывания гидрофобных соединений угольными сорбентами приводит к улучшению функциональных свойств клеток крови, альбумина, что в свою очередь способствует восстановлению микроциркуляции и другим эффектам [1, 3, 4].

Так, при развитии печеночной недостаточности (ПЧН) при наличии гипераммониемии в мозге повышается захват нейтральных альбумин-связанных аминокислот — тирозина, фенилаланина, триптофана за счет регуляции транспорта L-аминокислот через гематоэнцефалический барьер, а также путем модуляции синтеза нейротрансмиттеров дофамина, норэпинефрина, серотонина и «ложных» нейротрансмиттеров. Накопление эндогенных бензодиазепинов и/или GABA-подобных молекул (γ -аминобутировая кислота) нарушает процессы нейротрансмиссии. Кроме того, такие метаболиты, как октопамин, меркаптаны, GABA-подобные молекулы, ароматические аминокислоты и жирные кислоты вовлечены в патогенез развития печеночной энцефалопатии [4].

В связи с вышесказанным наиболее многообещающими являются неспецифические методы лечения, оказывающие глобальное воздействие на организм на молекулярном уровне. Безусловно, к этим неспецифическим методам лечения следует отнести методики экстракорпорального воздействия на кровь.

Первые попытки экстракорпоральной коррекции ПЧН с целью удаления гидрофобных метаболитов предприняты с 1965 г., когда впервые для ее лечения был применен плазмаферез. Искусственные системы поддержки печени создавались с целью скорейшего восстановления печени при явлениях острой декомпенсации органа, таким образом способствуя ее регенерации, либо служили «мостом» к трансплантации печени. Среди них — гемодиализ,

гемосорбция через угольные гемосорбенты и ионообменные смолы, плазмаферез и плазмообмен, биологические системы. Последние представляют собой биореактор с включенными в него гепатоцитами, одновременно поддерживающий жизнеспособность и функциональную активность этих клеток и обеспечивающий синтез и детоксикацию как в живом организме [1—4].

Классические методы экстракорпорального очищения крови (гемодиализ и гемофильтрация) способны удалять только водорастворимые молекулы. Для удаления же гидрофобных веществ и молекул, связанных с альбумином, липопротеинами, клеточными мембранами, требуются совершенно иные технологии. Эту проблему призваны решать такие системы, как «MARS», «Prometheus», «ELAD», «BLSS», «HepatAssist». Сравнительная характеристика вышеуказанных технологий приведена в табл. 1 [4].

При использовании системы «MARS» пациент подсоединяется к классическому аппарату для гемодиализа, который доставляет кровь к специальному диализатору (MARS Flux dialyzer). В этом случае кровь пациента диализируется противотоком раствора донорского альбумина. После того как гидрофобные токсины крови проходят диализатор через MARS Flux и связываются с донорским альбумином замкнутого диализного контура, «нагруженный» таким образом альбумин проходит через 2 колонки, содержащие непокрытый угольный сорбент и анионообменную смолу. Эти колонки удаляют гидрофобные метаболиты с альбумина, тем самым способствуя его «восстановле-

нию». Завершающий этап — замкнутый вторичный альбуминовый диализный контур проходит классический гемодиализ на традиционном диализаторе low-flux с использованием бикарбонатного буфера [5].

Аппарат «Prometheus» включает 2 контура. Первичный контур состоит из заборной магистрали, фильтрующей альбумин колонки (AlbuFlow), установки для гемодиализа и возвратной магистрали. Вторичный подсоединяется к первичному и производит очистку альбумина, выделенного из крови пациента с помощью специального фильтра AlbuFlow. Размер его пор обеспечивает проникновение через мембрану плазмы крови с метаболитами, масса которых не превышает 65 000 Да. Выделенный таким образом альбумин пациента проходит через 2 дополнительные колонки с двумя различными сорбентами. Дополнительные колонки вторичного контура последовательно удаляют с альбумина нейтральные и анионные гидрофобные метаболиты. Сорбент «Prometh 01» — высокопористая нейтральная смола, сорбирующая фенол, триптофан, желчные кислоты. Сорбент «Prometh 02» — щелочная анионо-обменная смола, насыщенная хлоридными ионами, сорбирует неконъюгированный билирубин, мочевую кислоту и др. Очищенный собственный альбумин вновь поступает в первичный контур и цельная кровь, подвергаясь гемодиализу с ультрафильтрацией, возвращается пациенту. Длительность одной процедуры детоксикации на данном аппарате составляет 6—8 ч [6].

«HepatAssist» — система экстракорпоральной поддержки печени, содержащая специальный картридж

Таблица 1

Сравнительная характеристика небиологических и биологических систем поддержки печени

Характеристика	«MARS»	«Prometheus»	«HepatAssist»	«ELAD»	«BLSS»
Производитель	Teraklin AG (Rostock, Germany)	Fresenius Medical Care AG (Bad Hamburg, Germany)	Arbios Systems, Inc (Los Angeles, CA)	Vital Therapies, Inc (San Diego, CA)	Excorp Medical, Inc (Oakdale, MN)
Источник клеток	Отсутствует (безклеточная технология)	Отсутствует (безклеточная технология)	Первичные свиные гепатоциты	С3А-линия клеток гепатомы человека	Первичные свиные гепатоциты
Основной принцип действия	Гемодиализатор с hollow-fiber мембраной, вторичный контур с донорским альбумином, две колонки, непокрытые угольным сорбентом и анионообменной смолой, low-flux диализатором	Гемодиализатор, AlbuFlow фильтр с фракционированной плазмосепарацией и адсорбцией на сорбентах «Prometh 01» и «Prometh 02»	Hollow-fiber картридж с гранулами декстрана, покрытыми коллагеном, две колонки с угольным сорбентом	Генератор ультрафильтрации с полупроницаемой мембраной	Hollow-fiber картридж
Побочные эффекты	Коагулопатия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание	Гипотензия, снижение уровня альбумина в крови и лейкоцитов	Нет существенного усиления гипотензии или тромбоцитопении при сравнении с медикаментозной терапией	Тромбоцитопения, гипотензия	Гипер- и/или гипотензия
Потенциальная возможность зоонозов	Нет	Нет	Да	Нет	Да

Примечание. «MARS» — Molecular Adsorbent and Recirculating System; «ELAD» — Extracorporeal Liver Assist Device; «BLSS» — Bioartificial Live Support System.

с криоконсервированными свиными гепатоцитами, расположенными на покрытых коллагеном гранулах декстрана. При использовании этой аппаратуры на 1-м этапе венозная кровь пациента делится на клеточную и плазменную составляющие. Затем плазма проходит через 2 угольные колонки, обогреватель, оксигенатор и колонку с гепатоцитами, после чего соединяется с ранее сепарированными клетками крови и возвращается в организм пациента. Одна процедура длится около 6 ч [7].

«ELAD» чрезвычайно похожа на систему «HepatAssist», в ней используются не свиные гепатоциты, а C3A-линия клеток гепатомы человека, выбранная за более эффективный синтез альбумина, большую способность к росту в глюкозодефицитной среде и лучшую HLA-совместимость. В системе «ELAD» применяется машина для продленного веновенозного диализа в тандеме с генератором ультрафильтрации и 4 картриджами с клетками. Продолжительность детоксикационной процедуры «ELAD» составляет 24—72 ч, иногда до 7 сут без замены картриджа [8].

«BLSS» — экстракорпоральная система, в которой применяются свиные гепатоциты. Гепаринизированная кровь пациента циркулирует через контур, состоящий из обогревателя, оксигенатора и волоконного картриджа, содержащего около 70 г свиных гепатоцитов. Целлюлозно-ацетатные волокна биореактора имеют диффузионную проницаемость для различных биомолекул с молекулярной массой до 100 000 Да. Первая процедура длится 75 мин, затем после 12-часового перерыва процедура детоксикации повторяется. Второй сеанс длится 12 ч [9].

Системы искусственной и биологической поддержки печени, как их принято называть, показали боль-

шую способность к элиминации билирубина, аммиака, желчных кислот и других токсинов. Однако масштабные проспективные исследования, направленные на изучение влияния этих систем на выживаемость, еще не завершены ввиду крайней сложности дизайна исследований и отсутствия четких показаний для начала включения заместительной печеночной терапии (ЗПЧТ) в комплекс интенсивных лечебных мероприятий. В настоящее время проводятся исследования, позволяющие уточнить и расширить показания к применению ЗПЧТ, с использованием аппаратуры различных классов [4—9].

Материал и методы

В 2004 г. в 9-й городской клинической больнице Минска впервые в Беларуси проведен сеанс ЗПЧТ на аппарате «Prometheus». С 2008 г., когда была выполнена первая в республике ортотопическая трансплантация печени, расширились показания для использования ЗПЧТ с целью создания достаточного промежутка времени для поиска донорского органа. За прошедшие годы в больнице накоплен значительный клинический опыт применения системы искусственной поддержки печени «Prometheus». Проведена ретроспективная оценка эффективности проведенной ЗПЧТ у пациентов с гепаторенальным синдромом при острой и хронической ПЧН.

В ретроспективное обзорное исследование включены 36 пациентов с острой и хронической ПЧН различного генеза, находившихся на лечении в отделении хирургической реанимации. Распределение пациентов по группам в зависимости от этиологического фактора ПЧН и сравнительная клинико-лабораторная характеристика обследованных групп пациентов представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Распределение пациентов по группам в зависимости от этиологического фактора ПЧН

Группа	Количество пациентов	Диагноз
1-я	5 (острая ПЧН)	Резекция печени — 2. Первичный нефункционирующий трансплантат — 2. Отравление грибами — 1
2-я	6 (хроническая ПЧН Child-Pugh, класс В)	Цирроз печени аутоиммунного генеза — 3. Цирроз печени алиментарно-токсического генеза — 2. Цирроз печени вирусного генеза — 1
3-я	25 (хроническая ПЧН Child-Pugh, класс С)	Цирроз печени алиментарно-токсического генеза — 12. Цирроз печени аутоиммунного генеза — 7. Цирроз печени вирусного генеза — 1

Таблица 3

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Энцефалопатия	III—IV степень	I—II степень	II—IV степень
Гипербилирубинемия, мкмоль/л	150±50	250±80	450±170
Кожный зуд	Отсутствует	Умеренный	Выраженный
Асцит	Отсутствует	Умеренный	Выраженный
Дефицит факторов свертывания	+++	+	++
ГРС и ОПП	++	-	+++
Альбумин, г/л	30±5	27±6	24±4
Средние молекулы, г/л	0,8±0,2	1,1±0,3	1,3±0,3

Примечание. ГРС — гепаторенальный синдром; ОПП — острое повреждение почек.

Всем пациентам проводили комплексную интенсивную терапию (этиопатогенетическая, посиндромная, органопротекторная), которая не давала достаточного положительного клинико-лабораторного эффекта. Показаниями к включению в комплекс лечебных мероприятий ЗПЧТ на фоне неэффективной интенсивной терапии являлись: клинические признаки прогрессирующей ПЧН, в первую очередь — быстро нарастающая печеночная энцефалопатия II степени и выше, общий билирубин более 200 мкмоль/л, АЛТ более 300 ЕД/л, а также креатинин более 200 мкмоль/л, олиго-/анурия за последние сутки. Экстракорпоральную терапию проводили на аппарате «Prometheus» в непрерывном режиме в течении 6—8 ч; скорость кровотока составляла 200 мл/мин, плазмотока — 300 мл/мин, диализата — 300 мл/мин, антикоагуляция осуществлялась с использованием нефракционированного гепарина, интервал между повторными сеансами — 36±8 ч. Количество сеансов заместительной печеночной терапии составило в 1-й группе — 1,4, во 2-й — 1,3, в 3-й — 1,2.

Результаты и обсуждение

Проведение сеансов экстракорпоральной детоксикации у пациентов 1-й группы приводило к снижению степени выраженности энцефалопатии и клинических признаков отека мозга. Помимо регрессии клинических признаков энцефалопатии отмечалась тенденция к стабилизации гемодинамики, брадикардия сменялась нормосистолией, ультразвуковые признаки отека зрительного нерва регрессировали. Экстракорпоральная детоксикация у пациентов 2-й группы, где степень печеночной энцефалопатии была наименьшей (см. табл. 3), способствовала быстрому улучшению неврологического статуса и снижению выраженности кожного зуда. У пациентов 3-й группы после проведенных сеансов ЗПЧТ заметной регрессии клинических признаков отека мозга и кожного зуда по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп не отмечалось. Кроме того, у пациентов 3-й группы чаще, чем в 1-й и 2-й наблюдалось повторное и относительно быстрое нарастание признаков печеночной энцефалопатии и отека мозга после сеанса детоксикации. В течение 1-х суток после процедуры у всех пациентов выявлено снижение уровня общего билирубина на 35—42% от исходного, мочевины на 58—63%, креатинина — на 39—43%. При этом показатели активности факторов свертывания, антитромбина III, фибриногена, а также содержание альбумина в плазме крови у всех пациентов оставались неизменными. Это позволило сделать заключение, что проведение ЗПЧТ на аппарате «Prometheus» не оказывает влияния на систему гемостаза и требует стандартного проведения заместительной терапии недостающих компонентов для поддержания баланса гемостаза и/или гипоальбуминемии.

Несмотря на различную степень поражения печени, у ряда пациентов на фоне проведения ЗПЧТ отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика. Это проявлялось постепенной регрессией признаков заболевания и частичным или полным восстановлением функции печени. У других пациентов через

2—3 сут после ЗПЧТ состояние вновь ухудшалось, что требовало проведения повторных сеансов. У 4 пациентов (1 — из 1-й группы, 3 — из 3-й) повторное использование сеансов детоксикации ЗПЧТ в режиме через 2—3 сут, позволило выделить время, необходимое для поиска донорского органа, а также стабилизировать состояние пациентов до возможного проведения оперативного вмешательства и трансплантации печени.

Осуществлен ретроспективный анализ 30-дневной летальности, результаты которого представлены в табл. 4.

Следует отметить, что в 3-ю группу вошли наиболее «тяжелые» пациенты с хроническими заболеваниями печени по шкале Child-Pugh [10], поэтому уровень смертности среди них без трансплантации оказался чрезвычайно высок, даже с учетом проведения им наибольшего количества сеансов ЗПЧТ. К сожалению, вопрос относительно прогноза восстановления функции печени как при острых, так и при ее хронических повреждениях до сих пор остается нерешенным. Так, не установлена предиктивная важность таких показателей, как протромбиновое время в совокупности с концентрацией билирубина в плазме крови и артериальным рН [11], пониженный уровень фосфатов в плазме крови [12], повышенный уровень мочевины в крови [13]. Даже гистологическое исследование не может быть рекомендовано для определения прогноза восстановления функции печени при фульминантном гепатите [14]. Ряд факторов, частично отражающих возможности восстановления функции печени, представлены в King's College Criteria [15]. Тем не менее, несмотря на клинические сложности прогнозирования регенеративных возможностей печени в каждом конкретном случае, проведение сеансов искусственной поддержки печени с помощью аппарата «Prometheus» либо давало возможность для самостоятельного восстановления функции печени у ряда пациентов, либо позволяло выиграть время для последующей трансплантации органа.

Таким образом, обобщая имеющийся клинический опыт, можно утверждать, что на фоне проводимой этиотропной и патогенетической терапии, включение в комплекс лечебных мероприятий ЗПЧТ с использованием аппаратуры «Prometheus» позволяет выиграть время для восстановления функции печени или поиска донорского органа для трансплантации. Не вызы-

Таблица 4
30-дневная летальность у обследованных пациентов

Группа пациентов	Выжили	Умерли
1-я: с ОТП	1	0
без ОТП	2	2
2-я: с ОТП	0	0
без ОТП	2	4
3-я: с ОТП	3	0
без ОТП	3	19

Примечание. ОТП — ортотопическая трансплантация печени.

вает сомнений, что решающим фактором, определяющим эффективность лечения ПЧН и прогноз в целом, является возможная обратимость поражения печени вне зависимости от этиологии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирковский В. В. Детоксикационная терапия при перитоните.— Минск, 1997.
2. Лопаткин Н. А., Лопухин Ю. М. Эфферентные методы в медицине.— М., 1989.
3. Николаев В. Г., Стрелко В. В. Гемосорбция на активированных углях.— Киев, 1979.
4. Barshes N. R., Gay A. N., Willams B., et al. // *J. Am. Coll. Surg.*— 2005.— Vol. 201.— P. 458—476.
5. Stange J. // *Artif. Organs.*— 2002.— Vol. 26.— P. 103—110.
6. Falkenhagen D., Strobl W., Vogt G., et al. // *Artif. Organs.*— 1999.— Vol. 23.— P. 81—86.
7. Watanabe F. D., Mutton C. J., Hewitt W. R., et al. // *Ann Surg.*— 1997.— Vol. 225.— P. 484—491.
8. Millis J. M., Michael C., Johnson R., et al. // *Transplantation.*— 2002.— Vol. 74.— P. 1735—1746.
9. Mazariegos G. V., Kramer D. J., Lopez R. C., et al. // *ASAIOJ.*— 2001.— Vol. 47, № 5.— P. 471—475.
10. Child G. C., Turcott J. G. // *The Liver and Portal Hypertension* / Ed. C. G. Child.— Philadelphia, 1964.— P. 50—76.
11. Hoofnagle J. H. et al. // *Hepatology.*— 1995.— Vol. 21.— P. 240—252.
12. Schmidt L. E., Dalhoff K. // *Hepatology.*— 2002.— Vol. 36.— P. 659—665.

13. Clemmesen J. O., Larsen F. S., Kondrup J., et al. // *Hepatology.*— 1999.— Vol. 29.— P. 648—653.

14. Hanau C., Munoz S. J., Rubin R., et al. // *Hepatology.*— 1995.— Vol. 21.— P. 345—351.

15. O'Grady J. G. et al. // *Gastroenterology.*— 1989.— Vol. 97.— P. 439—445.

Поступила 05.09.12.

EXTRACORPOREAL LIVER SUPPORT AND CLINICAL EFFICACY OF PROMETHEUS-SYSTEM FOR LIVER INSUFFICIENCY

A. K. Koroliuk, V. V. Kirkovsky, E. O. Santotsky, A. M. Dzyadzo

The extracorporeal liver support systems have undergone evident changes. Artificial and bioartificial liver support systems (MARS, Prometheus, ELAD, BLSS, HepatAssist system) have demonstrated an effective ability to remove bilirubin, aromatic amino acids, ammonia, bile acids, and other toxins. However large-scale prospective multicenter studies aimed at the investigation of these systems influence on the survival rate are still not completed because of a very complex investigation design and absence of precise indications for the onset of liver replacement therapy. The authors present their own experience of using the Prometheus liver replacement therapy at 36 patients with acute and chronic liver insufficiency of different genesis. The Prometheus liver replacement therapy including in the complex intensive etiologic and pathogenetic therapy allowed to gain time for the liver regeneration or to bridge to liver transplantation even at very hard patients.

Key words: liver insufficiency, methods of liver replacement therapy, Prometheus.

Адрес для корреспонденции:

Кирковский Валерий Васильевич.

Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-71-90.

В. Т. ПУСТОВОЙТЕНКО, А. В. БЕЛЕЦКИЙ

ФЕНОМЕН РАВЕНСТВА САГИТТАЛЬНЫХ ДИАМЕТРОВ I И II ШЕЙНЫХ ПОЗВОНКОВ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ РЕНТГЕНОДИАГНОСТИКИ

РНПЦ травматологии и ортопедии
Минздрава Республики Беларусь

При анализе 802 спондилограмм шейного отдела в боковой проекции выявлено новое явление — феномен равенства сагиттальных диаметров каналов I и II шейных позвонков у 22,6% пациентов вертебрологического профиля. Обнаруженная закономерность расширяет возможности рентгенодиагностики, так как позволяет исключить аномалию Арнольда—Киари, а при равенстве сагиттальных диаметров (12 мм и менее) диагностировать стеноз канала шейного отдела позвоночника.

Ключевые слова: шейные позвонки, сагиттальный диаметр канала позвонков, стеноз позвоночного канала, аномалия Арнольда—Киари.

За последние годы хирургия спинного мозга и позвоночника благодаря усовершенствованию оперативной техники и обогащению новыми диагностически-

ми методами сделала большие успехи. Хирургические вмешательства по поводу травм, опухолей, сосудистых поражений требуют углубления данных о строении позвоночника и спинного мозга с учетом возрастной и индивидуальной изменчивости, поскольку только при этом условии можно установить уровень поражения спинного мозга [1—3].

При изучении рентгенометрических параметров шейных позвонков на боковых рентгенограммах с целью объективного измерения сагиттальных диаметров с учетом роста пациентов (патенты Республики Беларусь № 14090 и №14979), был установлен факт одинакового размера сагиттальных диаметров каналов I и II шейных позвонков (C_1 и C_{II}) [4, 5].

Материал и методы

При анализе 802 спондилограмм в боковой проекции у амбулаторных больных в поликлинике РНПЦ травматологии и ортопедии за 2008—2011 гг. равенство сагиттальных диаметров каналов C_1 и C_{II} выявлено в 182 (22,6%) случаях. Обследованы пациенты обоего пола от 18 до 80 лет, средний возраст — 47,6 года. Надо отметить особенности измерения сагиттального диаметра у позвонка C_1 . Повсеместно принято измерять сагиттальные диаметры всех позвонков от задней поверхности середины тела позвонка до ближайшей точки дуги этого позвонка у основа-

ния остистого отростка. Однако позвонок C_1 (атлант) имеет особое анатомическое строение: он не содержит тело позвонка, остистые и суставные отростки, а имеет переднюю и заднюю дугу, передний и задний бугорки, боковые массы атланта, две суставные впадины на боковых массах для сочленения с мыщелками затылочной кости. Поэтому сагиттальный диаметр измеряется расстоянием от задней стенки зубовидного отростка C_{II} до задней дуги C_1 у основания заднего бугорка.

Рентгенологическая оценка состояния верхнешейного отдела позвоночника поясняется рисунком, на котором схематически изображена рентгенограмма шейного отдела позвоночника в боковой проекции, где C_{II} , C_{III} , C_{IV} , C_V , C_{VI} , C_{VII} обозначены тела шейных позвонков; C_I — передний бугорок передней дуги I шейного позвонка. Цифрами 2, 3, 4, 5, 6, 7 обозначены остистые отростки шейных позвонков; цифрой 1 — задний бугорок задней дуги I шейного позвонка (рудимент остистого отростка C_I). Линия X—Y — линия длины шейного отдела позвоночника от середины вершины зубовидного отростка C_{II} до задненижнего угла тела C_{VII} ; z — зубовидный отросток C_{II} ; T — тело C_{II} (аксис). Основные линии рисунка: a—в и с—d — сагиттальные диаметры C_I и C_{II} , равные 21 мм. Сагиттальный диаметр a—в C_I начинается от задней поверхности зубовидного отростка C_{II} и заканчивается у передней поверхности задней дуги C_1 у основания заднего бугорка задней дуги C_1 ; линия с—d — сагиттальный диаметр C_{II} от задней поверхности тела этого позвонка до передней поверхности его дуги у

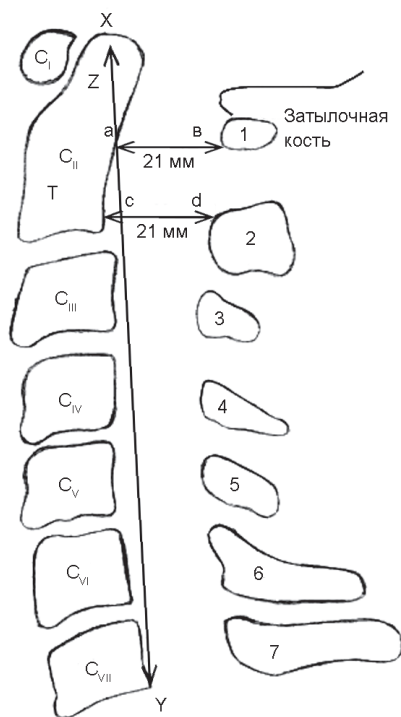


Схема рентгенограммы шейного отдела позвоночника с нанесенными линиями сагиттальных диаметров C_I и C_{II} и линией длины шейного отдела позвоночника (пояснения в тексте)

основания остистого отростка, причем линии a—в и с—d перпендикулярны к линии длины шейного отдела позвоночника X—Y.

Чтобы стандартизировать технику измерения сагиттальных диаметров шейных позвонков, предложено чертить на боковых спондилограммах линии сагиттальных диаметров по наиболее узким местам между телом позвонка и его дугой, то есть между передней и задней стенкой позвоночного канала [6]. Кроме того, линии сагиттального диаметра следует проводить перпендикулярно к линии длины шейного отдела позвоночника, то есть линия C_{II} — C_{VII} , которая соединяет середину вершины зубовидного отростка позвонка C_{II} и задненижний угол тела C_{VII} . Более точно, быстро и удобно указанные линии можно наносить на рентгеновские изображения при использовании рентгеновского компьютерного томографа. Соблюдая эти два условия, были проведены замеры сагиттальных диаметров у отдельной исследуемой группы пациентов (182 человека), нозологические формы поражений шейного отдела позвоночника которых приведены в табл. 1.

Используя разработанный и запатентованный в Национальном центре интеллектуальной собственности Республики Беларусь метод измерения угла аксиса [7—9] для характеристики всех видов искривления шейного отдела позвоночника (патент РБ № 13496, 2009), целесообразно сопоставить одинаковые сагиттальные диаметры позвонков C_I и C_{II} с различными формами искривления всего шейного отдела позвоночника. Распределение форм у 182 пациентов оказалось следующим: гиперлордоз — у 22 (12,1%) больных; нормальный лордоз — у 58 (31,7%); легкий лордоз — у 64 (31,7%); выпрямление шейного лордоза — у 31 (17,1%), шейный кифоз — у 7 (3,9%). Сравнительная оценка, состояния шейного отдела позвоночника в общей группе пациентов (802 человека) и в исследуемой (182 пациента) представлена в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что в исследуемой группе с равными сагиттальными диаметрами кифоз встречался в 2,7 раза чаще, чем в общей группе пациентов, по остальным формам шейного отдела позвоночника отмечалась небольшая разница в пределах плюс-минус 2,5—0,4%.

Результаты и обсуждение

С каждым годом расширяется сфера деятельности нейрохирургов, нейроортопедов, травматологов, разрабатываются новые методы исследования при различных заболеваниях и травмах позвоночника и спинного мозга, позволяющие своевременно и более точно определить локализацию и характер патологического очага [7—9]. Несомненно, что при диагностике и хирургическом лечении указанных заболеваний и повреждений необходимо учитывать особенности строения как спинного мозга, так и позвоночного столба. Особенно много исследований посвящено изучению краниовертебральной области [10—14].

Таблица 1

Структурные изменения шейного отдела позвоночника при феномене равенства сагиттальных диаметров каналов C_I и C_{II}

Структурные изменения шейного отдела позвоночника	Количество пациентов
Начальный остеохондроз шейного отдела позвоночника	29
Остеохондроз отдельных сегментов (C _{IV} —C _V , C _V —C _{VI} , C _{VI} —C _{VII})	30
Грыжи межпозвоночных дисков от C _{III} до C _{VII}	17
Нестабильность сегментов C _{IV} —C _V , C _V —C _{VI} , C _{VI} —C _{VII}	5
Деформирующий спондилез, спондилоартроз, остеохондроз шейного отдела	15
Дегенеративный стеноз шейного канала позвоночника	11
Стеноз на уровне C _I	1
Стеноз после передней декомпрессии C _{VI} —C _{VII}	1
Антелистез позвонков: C _{II} — 1; C _{III} — 6; C _{IV} — 11; C _V — 3; C _{VII} — 1	22
Ретролистез позвонков: C _{II} — 2; C _{III} — 5; C _{IV} — 1; C _V — 2; C _{VI} — 2	12
Шейный кифоз	1
Последствия травм	
Перелом дуги C _I	2
Травматический подвывих C _{II}	1
Компрессионный перелом тела позвонка: C _{III} — 1; C _V — 2; C _{VI} — 2; C _{VII} — 3	8
Аномалии развития	
Базиллярная импрессия	2
Конкресценция тел и другие заболевания остистых, суставных отростков, прочие заболевания	5
Опухоль дуг C _{VI} —C _{VII}	1
Деструкция суставов сегментов C _{III} —C _{IV}	1
Спондилит C _V —C _{VII}	1

Таблица 2

Качественное состояние шейного отдела позвоночника на боковых спондилограммах пациентов с феноменом равенства сагиттальных диаметров C_I и C_{II}

Форма шейного отдела позвоночника	Общая группа (n=802)	Исследуемая группа (n=182)
	абс. (%)	абс. (%)
Гиперлордоз	86 (10,7)	22 (12,1)
Нормальный лордоз	258 (32,1)	58 (31,7)
Легкий лордоз	302 (37,7)	64 (35,2)
Выпрямление лордоза	145 (18,1)	31 (17,1)
Кифоз шейный	14 (1,4)	7 (3,9)

Многочисленными трудами анатомов, рентгенологов, нейрохирургов, вертебрологов доказано, что размер позвоночного канала на уровне C_I, то есть в краниоцервикальном переходе, является самым большим и постепенно сужается в каудальном направлении. При проведенном исследовании боковых рентгенограмм шейного отдела позвоночника размеры сагиттальных диаметров колебались от 16 до 31 мм, разница между максимальным и минимальным значением составляла 16 мм. В 63,9% случаев размеры сагиттальных диаметров C_I и C_{II} составляли 21—26 мм. Конкретная величина сагиттальных диаметров C_I и C_{II} представлена в табл. 3.

Полагаем, что при анализе рентгенограмм шейного отдела позвоночника в боковой проекции выявлено новое явление — равенство сагиттальных диаметров каналов I и II шейных позвонков у пациентов вертебрологического профиля. Данный феномен наблюдался у 182 из 802 пациентов, что составило 22,6%, поэтому можно утверждать, что существует определенная закономерность, которую следует рассматривать как вариант развития верхнешейного отдела позвоночника. Равенство сагиттальных диаметров двух верхних шейных позвонков расширяет возможности рентгенодиагностики. Этот феномен позволяет исключить аномалию Арнольда—Киари даже в начальной стадии заболевания, а при

Таблица 3

Размеры сагиттальных диаметров каналов C_I и C_{II} у 182 пациентов при стандартной рентгенографии

Пациенты	Диаметр C _I и C _{II} , мм														
	16	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Количество: абс.	1	6	7	14	25	20	26	21	25	14	9	7	5	1	3
%	0,5	3,1	3,8	7,6	13,7	10,8	14,2	11,5	13,7	7,6	4,9	3,8	2,7	0,5	1,6

размере сагиттальных диаметров 12 мм и менее диагностируется стеноз шейного позвоночного канала. Простой замер сагиттальных диаметров каналов C_I и C_{II} не требует дополнительного прицельного рентгеновского снимка краниовертебрального перехода для диагностики аномалии Арнольда—Киари. Наиболее часто при равенстве сагиттальных диаметров C_I и C_{II} наблюдаются стенозы отдельных шейных сегментов или всего шейного позвоночного канала.

Выводы

1. На спондилограммах в боковой проекции выявлена новая закономерность — феномен равенства сагиттальных диаметров каналов C_I и C_{II}, что следует рассматривать как вариант развития позвоночника, встречающийся в 22,6% случаях у пациентов с вертеброгенной патологией.

2. При наличии равенства сагиттальных диаметров каналов C_I и C_{II} исключается аномалия развития Арнольда—Киари в любой стадии.

3. При равенстве сагиттальных диаметров C_I и C_{II} наиболее частой патологией являются стенозы отдельных нижележащих шейных позвонков или стеноз всего шейного позвоночного канала, особенно в случаях небольших (12—14 мм) исходных размеров сагиттальных диаметров C_I, C_{II}.

4. Если величина сагиттального диаметра C_{II}, то есть нижележащего позвонка, превышает размер сагиттального диаметра вышележащего C_I, этот факт указывает на относительный стеноз именно C_I, ибо на большом анатомическом и рентгенологическом материале установлено, что канал на уровне C_I всегда больше позвоночного канала на уровне C_{II}.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдей Г. Д. Спинальный мозг.— Саратов, 1984.
2. Лившиц А. В. Хирургия спинного мозга.— М., 1990.
3. Егоров О. Е., Крылов В. В., Яхно Н. Н. // Нейрохирургия.— 2004.— № 1.— С. 16—18.
4. Белецкий А. В., Пустовойтенко В. Т., Макаревич С. В. и др. Рентгенометрический способ определения состояния позво-

ночного канала шейного отдела позвоночника.— Патент Республики Беларусь № 14756, 2011.08.30 А 61 В 5/107, А 61 В 6/00.

5. Белецкий А. В., Пустовойтенко В. Т., Макаревич С. В. и др. Способ определения сагиттального диаметра позвоночного отверстия шейного отдела позвоночника.— Патент Республики Беларусь № 14979 2011.10.30 А 61 В 5/107, А 61 В 6/00.

6. Пустовойтенко В. Т. // Здоровоохранение.— 2012 — № 2.— С. 63—65.

7. Пустовойтенко В. Т. // Мед. новости.— 2009.— № 16.— С. 64—66.

8. Белецкий А. В., Пустовойтенко В. Т. Рентгенометрия шейного отдела позвоночника.— Минск, 2010.

9. Белецкий А. В., Пустовойтенко В. Т., Макаревич С. В. и др. Способ диагностики искривления шейного отдела позвоночника.— Патент Республики Беларусь № 13496, 2009.01.23. МПК /2009/, А 61 В 6/00.

10. Луцк А. А., Ратник И. К., Никитин М. Н. Краниовертебральные повреждения и заболевания.— Новосибирск, 1998.

11. Крупина Н. Е., Белодед В. М. // Неврология и психиатрия.— 2002.— Т. 102, № 8.— С. 3—7.

12. Ветрилэ С. Т., Колесов С. В. Краниовертебральная патология.— М., 2007.

13. Краниовертебральная патология / Под ред. Д. К. Богородинского, А. А. Скромца.— М., 2008.

14. Ульрих Э. В., Губин А. В. Признаки патологии шеи в клинических синдромах.— СПб., 2011.

Поступила 23.10.11.

PHENOMENON OF EQUAL SAGITTAL DIMENSIONS OF CERVICAL VERTEBRAS I AND II AND ITS SIGNIFICANCE FOR X-RAY DIAGNOSIS

V. T. Pustovoitenko, A. V. Beletsky

While 802 spondilograms of the cervical spine in the lateral projection were studied a new fact was found - phenomenon of cervical vertebrae I and II equal sagittal canal diameters - in 22.6% of vertebral patients. The pattern revealed extends the possibilities of the X-ray diagnosis as it allows exclude Arnold - Chiari's anomaly and when the sagittal diameters are equal (12 mm or less) the cervical canal stenosis can be diagnosed.

Key words: cervical vertebrae, vertebral canal sagittal diameter, spinal canal stenosis, Arnold - Chiari's anomaly.

Адрес для корреспонденции:

Пустовойтенко Владлен Тарасович.
Республиканский научно-практический центр
травматологии и ортопедии.
220024, г. Минск, ул. Кижеватова, 60, корп. 4; сп. тел. (8-017) 279-72-37.



М. К. КЕВРА, В. М. СИДЕНКО

ПУТЬ ЛЕКАРСТВА ОТ ЛАБОРАТОРИИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Белорусский государственный медицинский университет

Лекарственные средства являются неизменным атрибутом всей истории цивилизации, они сопровождают каждого человека на протяжении всей его жизни — от рождения до последнего вдоха. В течение длительного периода времени в качестве лекарств люди использовали предметы окружающей среды: растения, органы и кровь животных, а также минеральные вещества. Знания об их целебных свойствах приобретались эмпирическим путем, «методом проб и ошибок» и передавались первоначально устно, а затем и письменно, из поколения в поколение. Можно сказать, что познание целебных свойств факторов окружающей среды явилось краеугольным камнем в основании создания величественного здания одной из важнейших наук — медицины.

Систематические экспериментальные исследования лекарственных средств на животных стали проводить в конце XVIII — начале XIX века. Основными экспериментальной фармакологии считают Франсуа Мажанди и Клода Бернара. Однако следует отметить, что еще в X веке знаменитый среднеазиатский врач-энциклопедист Абу Али Хусейн Абдаллах ибн Сина (известный в Европе под именем Авиценна) проводил экспериментальные исследования с целью выяснения способности мумие ускорять консолидацию переломов лапок у кур. По-видимому, и у него были предшественники.

Особенно востребованным новое экспериментальное направление в медицинской науке стало в XIX веке, когда благодаря успехам химии, к традиционным лекарственным средствам добавились синтетические вещества. Изучить их безопасность и выявить лечебный эффект можно только путем проведения экспериментов на животных.

Созданием и внедрением в клиническую практику огромного количества новых лекарственных средств, нередко не имеющих аналогов среди ранее используемых, ознаменовался XX век. В арсенале врача появились сульфаниламиды, антибиотики, гормональные и ферментные препараты, нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы, цитостатики, стимуляторы и блокаторы рецепторов (адреналиновых, ацетилхолиновых, гистаминовых, аденозиновых, серотониновых, эндорфиновых и брадикининовых), эффективные антигипертензивные и противоишемические средства, а также многие другие принципиально новые группы лекарственных средств. Динамика этого процесса постоянно ускоряется. Так, если в начале XX века в кли-

ническую практику внедрялись единичные новые препараты, то к концу столетия в качестве потенциальных лекарственных средств было предложено более 13 000 созданных человеком синтетических соединений [8]. Далеко не все нашли практическое применение, поскольку некоторые из них оказались недостаточно эффективными или же весьма токсичными, а другие — недолговечными и были заменены более совершенными лекарственными препаратами [6].

В настоящее время в медицинской практике используются многие тысячи эффективных и безопасных лекарственных средств. В XX веке было создано и внедрено в клиническую практику больше новых лекарственных средств, чем за всю предшествующую историю существования человека.

Прогресс в медицине в значительной мере определяется уровнем развития фармакологии, поскольку успешное лечение пациентов невозможно без наличия высокоэффективных и безопасных лекарственных средств.

Как же создаются новые лекарственные средства?

Первым шагом на этом пути является поиск (синтез) новой молекулы «потенциального» лекарственного средства. Для этих целей современные исследователи чаще всего используют разные подходы.

- Химическая модификация уже известных молекул (в том числе и природных биогенных регуляторов), обладающих определенными фармакологическими свойствами. Введение в структуру молекулы других атомов или химических групп может изменить (повысить или уменьшить) ее биологическую активность или же придать ей совершенно новые фармакологические свойства.

- Скрининг (выявление) биологической активности среди полученных ранее химических структур или натуральных веществ, пептидов и нуклеиновых кислот.

- Направленный синтез молекул с заданными фармакологическими свойствами («драг-дизайн») на основе тщательного анализа взаимосвязи между атомной структурой химического вещества и его биологической активностью. Такие закономерности можно выявить с помощью довольно сложных математических алгоритмов и, в конечном итоге, создать компьютерную модель необходимой молекулы.

В последнее время значительная часть новых лекарственных средств создается с помощью биотехнологических методов (биосинтетические и полусинтетические антибиотики, моноклональные антитела, колониестимулирующие факторы, сложные регуляторные пептиды, факторы свертывания крови), в том числе и методов генной инженерии (человеческие гормоны, ферменты, интерфероны, интерлейкины и др.).

Вторым шагом на пути создания новых лекарственных средств является исследование биологической активности и безопасности полученной молекулы в опытах на животных, которые должны про-

водиться в соответствии с международным кодексом GLP (Good Laboratory Practice — качественная лабораторная практика) [13]. В кодексе сформулированы принципы и требования, предъявляемые к организации проведения доклинического изучения фармакологических и токсикологических свойств «потенциального» лекарственного средства на лабораторных животных с целью выявления присущих ему лечебных свойств и предотвращения неблагоприятных последствий при назначении человеку [7]. Несмотря на то что в Республике Беларусь проведение таких экспериментов на государственном уровне законодательно не регламентировано и исследователь не должен получать разрешение контролирующих органов на их проведение, он обязан соблюдать биоэтические принципы выполнения экспериментальных исследований на животных, которые основаны на концепции «трех R»:

- refinement — улучшение обращения с животными при проведении экспериментальных исследований;
- reduction — сокращение количества лабораторных животных, используемых в экспериментах;
- replacement — замена экспериментальных животных альтернативными моделями.

В качестве альтернативных моделей рекомендуются использовать:

- а) культуральные модели — ткани, клетки, изолированные органы;
- б) некоторые живые системы — оплодотворенные куриные яйца, эмбрионы лягушек (головастики), простейшие, бактерии;
- г) физические и химические методы анализа — экстраполяция и интраполяция в рядах близких по свойствам химических соединений;
- д) математическое и молекулярное компьютерное моделирование.

Биологические альтернативные модели обладают достаточно высокой чувствительностью, легко поддаются стандартизации, что надежно обеспечивает статистическую достоверность получаемых результатов. Они позволяют снизить расходы на дорогостоящие эксперименты на животных, однако следует признать, что прогностическая ценность результатов исследований, полученных на альтернативных моделях, пока остается весьма ограниченной.

В последнее время довольно часто происходят активные протесты некоторых общественных групп против использования животных при проведении доклинических испытаний лекарственных средств, которые, однако, нельзя признать конструктивными. Сегодня полностью исключить проведение исследований фармакологических свойств и безопасности «потенциальных» лекарственных средств на животных не представляется возможным, поскольку на альтернативных моделях нельзя получить данные о влиянии исследуемых веществ на целостный организм млекопитающих. Так, на альтернативных моделях невозможно тестировать, например, вещества, оказывающие действие непосредственно на центральную нервную систему. Только в экспериментах на

животных можно изучить все последствия абсорбции, метаболизма и экскреции различных веществ и наблюдать как прямые токсические эффекты, так и вторичные или косвенные, индуцированные аномалиями в интеграционных механизмах, а также отдаленные эффекты токсического метаболита, образовавшегося в одном органе и действующего на другой [11]. Поэтому поиск новых лекарственных средств без использования лабораторных животных невозможен. Другое дело, что нельзя допускать проведение на животных излишне жестоких экспериментов, причиняющих им тяжелые увечья или мучения, однако полностью исключить болевые раздражения и даже неминуемую гибель «братьев наших меньших» во имя прогресса науки все равно не удастся.

В тех случаях, когда у новой молекулы выявляется определенная биологическая активность, и она «зачисляется кандидатом» для создания лекарственного средства, ее подвергают тщательным доклиническим исследованиям, которые проводят по стандартным унифицированным методикам. На экспериментальных животных углубленно изучают фармакодинамику тестируемого химического соединения, выявляют избирательность действия и исследуют механизмы его развития.

Фармакокинетические исследования, выполненные в экспериментах на животных, позволяют получить информацию о всасывании, распределении, метаболических превращениях и экскреции нового лекарственного средства, а также о его биологически активных метаболитах, что необходимо для разработки приемлемых режимов дозирования.

Главная задача поиска потенциальных лекарственных средств — выявление их эффективности и безопасности на животных с целью прогнозирования применения их у людей для лечения или профилактики заболеваний. Известно, что исследуемое вещество может по-разному действовать на здоровый и больной организм. Поэтому для определения его эффективности у лабораторных животных используют различные модели клинической патологии.

В процессе проведения таких исследований может появиться необходимость дальнейшей химической модификации молекулы для достижения более желательных фармакокинетических или фармакодинамических характеристик.

Все «кандидаты» на лекарство должны быть тщательно изучены для выявления потенциальной опасности для человека [1]. На лабораторных животных детально изучается острая и хроническая (подострая) токсичность испытуемого вещества. Острая токсичность исследуется обычно на двух видах животных при однократном пероральном и парентеральном введении. Определяется максимально переносимая «неэффективная» доза, при которой у подопытных животных не выявляются токсические эффекты, и минимальная летальная доза, которая может вызвать гибель животных. С помощью специальных методов рассчитывается среднелетальная доза (LD_{50}), вызывающая гибель 50% подопытных животных [3].

При изучении подострой токсичности используют 3 дозы «потенциального» лекарства, которые вводят двум видам животных на протяжении 3—6 мес (в зависимости от предполагаемой продолжительности курса лечения пациентов). Изучается в динамике влияние тестируемого вещества на физиологические функции организма, проводятся биохимические и гематологические, а после окончания эксперимента — патологоанатомические и гистологические исследования. В результате проведенных испытаний определяют органы-мишени, которые особенно чувствительны к токсическому действию исследуемого вещества.

Если предполагается длительное применение «потенциального» лекарства у человека, то изучают его хроническую токсичность при многократном введении на протяжении 1—2 лет с целью выявления кумулятивных токсических эффектов. Алгоритм данного исследования такой же, как и при изучении подострой токсичности. Обычно исследование хронической токсичности проводят одновременно с клиническими испытаниями лекарственного средства.

Для прогнозирования токсико-фармакологической приемлемости изучаемого вещества для человека на экспериментальных животных исследуют также специфическую токсичность: его влияние на половое поведение и на репродуктивные функции самцов и самок, проводят оценку тератогенной опасности, перинатальных и постнатальных эффектов, лактации, аллергизирующих свойств. Мутагенную опасность исследуют при изучении влияния веществ на генетическую стабильность бактерий (тест Эймса) или клеток млекопитающих в культуре. Канцерогенный потенциал нового лекарства оценивают на двух видах животных на протяжении 2 лет в тех случаях, если его предполагается применять у людей на протяжении длительного времени.

Следует отметить, что проведение доклинических исследований лекарственных средств требует наличия высококвалифицированных специалистов, хорошо оборудованных экспериментально-биологических лабораторий, а также адекватного финансирования. Доклинические исследования являются высокочувствительными, поскольку для выявления одного «потенциального» лекарственного средства, соответствующего предъявляемым требованиям по эффективности и безопасности, необходимо протестировать на животных много сотен, а иногда и тысяч химических соединений. По данным зарубежных исследователей, общая стоимость доклинических фармакологических и токсикологических исследований одного «кандидата» на лекарство оценивается более чем в 40 млн долларов США.

Разработчикам новых лекарственных препаратов придется затрачивать много времени (в среднем около 2 лет) и финансовых средств для того, чтобы создать приемлемое «потенциальное» лекарство, которое можно было бы передать в клинику для изучения его эффективности и безопасности.

Проведение клинических испытаний лекарственных препаратов крайне необходимо, поскольку экстраполяция на человека результатов эксперимента,

полученных в опытах на животных, не вполне надежна. Известно, что имеются существенные различия между разными видами животных, и тем более между человеком и животными, — интенсивность обмена веществ, пути метаболизма ксенобиотиков (лекарственные средства), чувствительность специфических рецепторов и т. д. Так, было установлено, что у морских свинок относительно малотоксичный пенициллин способен вызывать смертельные кишечные кровотечения вследствие угнетающего влияния на бактериальную флору, которая необходима для расщепления растительной клетчатки. Подобные осложнения лекарственной терапии не зарегистрированы ни у человека, ни у всеядных животных.

Следует также иметь в виду, что некоторые заболевания свойственны только людям и их невозможно моделировать у лабораторных животных.

Кроме того, в отличие от животных, у людей имеется много специфических факторов риска: курение; алкоголизм; наркомания; гиподинамия; гиперлипидемия; ожирение; длительный прием лекарственных препаратов (средства поддерживающей и заместительной терапии, контрацептивы, витамины в лечебных дозах и др.); генетические особенности организма; наличие приверженности лечению (комплаенс) и др.

Человек способен самостоятельно проводить субъективную оценку своего состояния, а также эффективности и безопасности применяемых лекарственных средств. При этом психологические факторы могут зачастую определять конечный результат назначенной фармакотерапии. При проведении лекарственной терапии у некоторых пациентов дело может не дойти до учета особенностей фармакокинетики и фармакодинамики по многим причинам, прежде всего из-за их отказа от приема лекарств.

Все вышеизложенное указывает, что проведение клинических испытаний лекарственных средств на людях представляет значительно более сложную проблему, чем проведение доклинических исследований на животных.

Клинические испытания являются чрезвычайно важным видом научной деятельности, без которой невозможно получение и отбор новых более эффективных и безопасных лекарственных средств, а также «очищение» медицины от устаревших малоэффективных или же токсичных препаратов. Кроме того, следует учитывать, что некоторые заболевания невозможно моделировать у лабораторных животных.

В последнее время роль клинических исследований резко возросла в связи с внедрением в практическое здравоохранение принципов доказательной медицины, главным из которых является принятие конкретных клинических решений при лечении пациента не столько на основе личного опыта, сколько исходя их строго доказанных научных данных клинических экспериментов.

В отличие от доклинических исследований, которые разработчики выполняют чаще всего самостоятельно без предварительного получения разрешений специальных контролирующих инстанций, проведение клинических испытаний новых лекарственных

средств в большинстве стран строго регламентируется государственными органами. В Республике Беларусь эту функцию выполняет Министерство здравоохранения.

Для получения разрешения на проведение клинических испытаний нового лекарственного средства разработчик (или специально уполномоченное лицо) подает заявку в Министерство здравоохранения, к которой прилагаются обобщенные материалы доклинических исследований, а также план проведения клинического исследования в форме протокола, содержащий научное обоснование цели и задач исследования, детальное описание всех этапов исследования и оценки, в том числе статистической, полученных результатов. Только после всестороннего изучения экспертами представленных материалов и положительной оценки Комиссией по лекарственным средствам на специальном заседании Министерством здравоохранения утверждается протокол исследования и выдается разрешение на проведение клинических испытаний нового лекарственного средства.

Основные принципы проведения клинических испытаний сформулированы в Хельсинской декларации «Рекомендации для врачей, проводящих медико-биологические исследования с участием людей», принятой 18-й Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации в 1964 г. (с учетом последующих пересмотров 1975, 1983, 1989, 1992, 1996, 2000, 2002 и 2004 гг.) [10].

Клинические испытания лекарственных средств должны проводиться в соответствии с международным кодексом GCP (Good Clinical Practice — качественная клиническая практика), представляющим собой этический и научный стандарт качества планирования, проведения и документального оформления клинических исследований на людях, гарантирующий надежность и достоверность полученных результатов и обеспечивающий защиту прав и безопасности испытуемых.

При проведении клинических испытаний в Республике Беларусь врачи-исследователи должны также руководствоваться следующими документами:

— Закон Республики Беларусь № 161-3 от 20.07.2006 «О лекарственных средствах»;

— постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 50 от 07 мая 2009 г. «О некоторых вопросах проведения клинических испытаний лекарственных средств»;

— технический кодекс установившейся практики 184-2009 (02040) «Надлежащая клиническая практика»;

— постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 55 от 28 марта 2008 г. «Об утверждении положения о комитете по этике»;

— постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 205 от 28 ноября 2008 г. «Об утверждении Инструкции о порядке создания и деятельности комитетов (комиссий) по вопросам медицинской этики и деонтологии».

Для надежной гарантии защиты прав и безопасности испытуемых при проведении клинических ис-

пытаний необходимо обязательное соблюдение основных условий:

— получение одобрения этическим комитетом протокола клинических испытаний и осуществление контроля за его выполнением;

— получение информированного письменного согласия пациента на участие в проведении клинических испытаний.

Этический комитет — независимый орган, основанный на добровольном участии разных специалистов (ученые, врачи, а также лица немедицинского профиля: юристы, философы, биологи, журналисты, учителя, священнослужители и др.), обладающих необходимыми знаниями и опытом в области проведения клинических испытаний лекарственных средств, а также в вопросах этических аспектов соблюдения гражданских прав и свобод [16]. В Республике Беларусь этические комитеты созданы на базе лечебных учреждений, в которых проводятся клинические испытания. В их задачи входит экспертиза соответствия этическим требованиям протоколов клинических испытаний, а также проведение перманентного контроля за их выполнением с целью обеспечения достоверности и полноты полученных результатов. Этические комитеты осуществляют защиту прав и безопасности испытуемых лиц, привлеченных для участия в клинических испытаниях, а также защиту прав и интересов исследователей. В основу работы этических комитетов положен важнейший принцип Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, который гласит о том, что «права, безопасность и благополучие субъекта испытания имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества» [2].

Не вызывает сомнений тот факт, что при проведении клинических испытаний наряду с пользой для испытуемых неизбежно существуют и определенные риски. В ходе этической экспертизы проводится оценка потенциальных рисков, а также ожидаемой пользы от планируемых клинических исследований. При этом обязательно должен быть проведен анализ соотношения рисков и пользы для испытуемых. Исследования могут быть одобрены только в тех случаях, когда польза превышает потенциальный риск. В отдельных случаях (например, при поиске средств для лечения пациентов с неизлечимыми заболеваниями) врачи вынуждены сознательно идти на определенный риск, который в подобных ситуациях может быть оправдан.

Все лица, привлеченные к участию в клинических испытаниях, должны быть обязательно устно и письменно проинформированы врачом-исследователем о характере предстоящих исследований, результатах предварительного изучения лекарственного средства и возможных рисках при его применении. Им объясняют, что они могут самостоятельно добровольно принять решение об участии или неучастии в клиническом испытании и никто ни при каких обстоятельствах не может изменить их волеизъявление. Потенциальных испытуемых лиц информируют о том, что они имеют право на любой стадии исследования отказать-

ся от участия в нем без объяснения причин, и это не повлечет за собой изменения отношения к ним врача-исследователя. Поскольку при любом клиническом исследовании неизбежны определенные риски, то участников испытаний информируют о том, что при нанесении ущерба их здоровью или благополучию, им будет выплачена финансовая компенсация.

Вся необходимая для испытуемого информация излагается на специально подготовленном бланке добровольного информированного согласия, который каждый человек, привлеченный к участию в испытаниях, подписывает лично.

Весь процесс проведения клинических испытаний лекарственных средств делится на 4 этапа (фазы), что позволяет обеспечить постепенное расширение объема исследований [4].

Первая фаза испытаний — *клинико-фармакологическая*. Она проводится на небольшом количестве (12—30 человек) здоровых добровольцев обоего пола. Если потенциальное лекарственное средство обладает выраженной токсичностью, как это имеет место при лечении злокачественных опухолей или СПИДа, то в 1-й фазе принимают участие добровольцы из числа больных, а не здоровые волонтеры. Задачи этой фазы испытаний: определить возможные различия в реакции на лекарственное средство у человека и животных (с использованием материалов доклинических исследований) и выявить границы безопасного диапазона доз. При расчете начальной дозы потенциального лекарственного средства для человека исходят из того, что она должна составлять 1/100—1/10 от неэффективной дозы для животных, установленной в ходе доклинических исследований. Во время 1-й фазы изучаются также фармакокинетика (процессы всасывания, распределения, метаболизма и экскреции) и фармакодинамика (влияние на функцию систем жизнеобеспечения) лекарственного средства. Исследования проводят в исследовательских центрах специально подготовленные клинические фармакологи. Продолжительность 1-й фазы клинических испытаний — от нескольких месяцев до одного года.

Вторая фаза (*экспериментальные клинические исследования*) проводится на ограниченном (50—300) количестве пациентов с профильными заболеваниями с целью определения эффективности и безопасности нового лекарственного средства.

Иногда 2-ю фазу исследований подразделяют на пилотные (фаза 2а) и контролируемые (фаза 2в) исследования.

Пилотные исследования выполняют на небольшом количестве (6—10) пациентов с целью выявления эффективности и безопасности лекарственного средства и определения необходимости проведения в дальнейшем контролируемых испытаний.

При позитивных результатах фазы 2а осуществляют *контролируемые клинические испытания* на базе не менее 3 лечебно-профилактических учреждений, сертифицированных на право проведения клинических исследований. Задачей фазы 2в является оценка эффективности и безопасности лекарственного средства при лечении пациентов с конкретной па-

тологией и определение диапазона терапевтических (профилактических) доз. В качестве врачей-исследователей в испытаниях участвуют клинические фармакологи и клинические специалисты по профилю тех заболеваний, для лечения которых предназначается лекарственное средство. При проведении фазы 2в обязательно применяют рандомизацию — распределение методом случайной выборки испытуемых в опытную и контрольную группы, в которых не должно быть различий по точности диагноза и степени тяжести заболевания, по полу, возрасту, индексу массы тела и др. Часто используют «слепой» метод, когда пациентам контрольной группы назначают плацебо или известный лекарственный препарат (позитивный контроль). Продолжительность 2-й фазы клинических испытаний обычно составляет 1—2 года.

Следует признать, что 2-я фаза клинических испытаний не в полной мере соответствует реальной клинической практике, поскольку в ней участвуют «рафинированные» (специально подобранные) пациенты с конкретной патологией, которым назначают одно лекарственное средство, а в поликлиниках и больницах чаще лечатся пожилые больные люди, страдающие несколькими заболеваниями и применяющие много лекарственных препаратов. Следует также учитывать, что ограниченные по времени и числу пациентов исследования во 2-й фазе не позволяют выявить относительно редко встречающиеся побочные эффекты лекарственного средства.

Для оценки эффективности и безопасности нового препарата в реальной клинической практике проводят 3-ю фазу испытаний — *расширенные клинические исследования*. Это мультицентровые (нередко интернациональные) рандомизированные клинические испытания, максимально приближенные к клинической практике, в которых участвуют сотни и даже тысячи пациентов, принимающих наряду с исследуемым препаратом и другие лекарственные средства. Задачами 3-й фазы является изучение эффективности и безопасности применения препарата в крупномасштабных исследованиях у пациентов с определенными заболеваниями и наличием сопутствующей патологии. В таких испытаниях проводится оценка терапевтических преимуществ исследуемого лекарственного средства в сравнении с другими препаратами, выявление лекарственных взаимодействий и специфических побочных эффектов, изучение фармакокинетики на фоне нарушения функции почек и печени, а также исследование фармакоэкономических аспектов и влияния на качество жизни.

В 3-й фазе клинических испытаний в качестве одного из видов контроля для предупреждения предвзятой оценки результатов исследования может быть использован «двойной слепой метод» [12]. Суть последнего состоит в том, что ни испытуемый, ни врач-исследователь не знают, какой именно препарат (новый, старый или плацебо) назначен конкретному больному. Это позволяет, с одной стороны, исключить у пациента эффекты, вызванные надеждой и беспокойством, которые обусловлены назначением ему нового лекарственного средства. С другой стороны,

«двойной слепой метод» исключает возможность субъективной оценки врачом-исследователем эффективности и безопасности нового препарата. В процессе испытаний у врача-исследователя появляется возможность установить отличие эффектов тестируемого лекарственного средства от спонтанных периодических ремиссий заболевания, а также исследовать влияние различных внешних факторов на его развитие. В крупномасштабных мультицентровых испытаниях могут быть выявлены и некоторые, относительно не часто проявляющиеся специфические токсические эффекты, особенно ассоциированные с повышенной чувствительностью пациентов к новому лекарственному препарату. Сопоставимые результаты испытаний, проведенные на большом количестве пациентов во многих клинических центрах разными исследователями одновременно, играют основную роль в установлении эффективности и безопасности тестируемого лекарственного средства.

Такие исследования весьма дорогостоящие и длительные, их трудно спланировать и выполнить из-за большого количества пациентов с разнообразной патологией и огромной массы данных, которые должны быть получены и всесторонне проанализированы. Исследователями являются врачи-специалисты по заболеваниям, которые предлагается лечить с помощью испытуемого лекарственного средства. Продолжительность 3-й фазы клинических испытаний составляет в среднем около 3 лет.

Завершается 3-я фаза представлением изучаемого лекарственного препарата в Министерство здравоохранения на государственную регистрацию. Новое средство должно соответствовать предъявляемым требованиям и может быть зарегистрировано только в тех случаях, если оно:

- более эффективно, чем применяемые в клинической практике препараты аналогичного действия;
- при одинаковой клинической эффективности обладает лучшей переносимостью и безопасностью, чем применяемые в клинической практике препараты аналогичного действия;
- клинически эффективно при заболеваниях, которые в настоящее время неизлечимы;
- выпускается в более приемлемых лекарственных формах, имеет более простой алгоритм применения или выгодно отличается по фармакоэкономическим характеристикам;
- при комбинированном применении способно повышать эффективность или безопасность известных лекарственных средств.

После проведения экспертизы представленных материалов по доклиническим и клиническим испытаниям в случае позитивной их оценки Министерство здравоохранения принимает решение о государственной регистрации нового лекарственного средства, утверждает торговое название и инструкцию по применению. Заявителю выдается соответствующий сертификат, который является документом, разрешающим промышленный выпуск препарата и применение его в медицинской практике.

После широкого внедрения нового лекарственного средства в клиническую практику проводится 4-я фаза клинических испытаний — *пострегистрационные (маркетинговые) или фармакоэпидемиологические контролируемые исследования*. Их целью является изучение эффективности использования лекарственного препарата на протяжении длительного периода, особенно в сравнении с другими средствами, исследование возможностей для расширения показаний к применению и/или усовершенствование режимов дозирования, а также мониторинг безопасности (выявление нетипичных неблагоприятных реакций) в условиях многолетнего лечения большого числа пациентов [14].

В настоящее время является общепризнанным, что полную оценку эффективности и безопасности лекарственного средства можно сделать только после длительного периода применения его в клинической практике. Эпидемиологические исследования помогают сократить этот период.

Существуют 2 варианта фармакоэпидемиологических исследований: проспективные и ретроспективные.

Проспективные (направленные в будущее) исследования проводят в плановом порядке по заранее составленному разработанному протоколу клинических испытаний. Это нерандомизированные гетерогенные мегаиспытания, которые нередко проводят одновременно во многих странах на протяжении длительного времени с участием огромного (иногда десятки тысяч) числа пациентов. Их нельзя отождествлять с экспериментальными клиническими исследованиями, поскольку при проспективных испытаниях нет строго контролируемого подбора больных, и от последних не требуется подписание информированного письменного согласия. Всех пациентов, включаемых в протоколы проспективных исследований, делят на 2 группы: получающие или не получающие лечение (контроль) в обычных условиях в лечебных учреждениях (или у частнопрактикующих врачей). За пациентами осуществляется врачебный контроль с регистрацией исхода заболевания и развития побочных эффектов. Врачи заполняют вопросники, содержащие информацию о всех желательных и нежелательных явлениях, которые они наблюдают у больных независимо от того, связаны ли они с применением испытуемого препарата. Основными трудностями при проведении проспективных клинических испытаний являются: подбор сходных контрольных групп пациентов, необходимость включения большого количества участников исследований, большая длительность наблюдений, а также сложность получения и анализа огромного количества данных.

Ретроспективные (обращенные в прошлое) исследования оценки эффективности и безопасности лекарственных средств на протяжении длительного времени проводятся по методу «случай—контроль». Они базируются на анализе медицинской документации пациентов, которые применяли или не применяли изучаемый препарат. При таких исследованиях лица в изучаемых группах могут отличаться по многим критериям. К недостаткам ретроспективных испытаний

следует отнести трудность учета влияния неизвестных или неизбежных факторов при подборе пациентов в группы: получавших и не получавших (контроль) исследуемый лекарственный препарат. В таких исследованиях можно выявить только связь эффективности проводимого лечения (или неблагоприятных реакций) с применением лекарственного препарата без учета других факторов, что не позволяет дать ей приемлемое объяснение.

Проведение постмаркетинговых исследований является обязательным для производителей, поскольку их результаты необходимо представлять в Министерство здравоохранения при государственной перерегистрации лекарственного средства, которая проводится каждые 5 лет.

В последнее время для оценки эффективности и безопасности лекарственных средств применяют метод мета-анализа, основанный на ретроспективном математическом анализе объединенных результатов нескольких рандомизированных контролируемых клинических испытаний, проведенных независимыми исследователями, которые не участвовали в разработке изучаемого препарата. Его используют для обнаружения таких позитивных или нежелательных эффектов лечения, которые не могут быть выявлены в отдельных клинических испытаниях, ограниченных по объему и продолжительности. Для объединения результатов нескольких научных исследований в единое целое необходимо тщательное рандомизирование включенных в мета-анализ испытаний, чтобы все полученные данные были опубликованы вместе с протоколами, в которых должны быть указаны критерии включения и исключения пациентов, выбора конечных точек оценки эффективности и безопасности тестируемого лекарственного средства, указаны факторы возможного влияния на полученные результаты.

Мета-анализ позволяет повысить точность и достоверность полученных результатов, а также оценить правомерность сделанных выводов об эффективности и безопасности исследуемого лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии.— В 2 т.— М., 1989.
2. Биомедицинская этика: Учеб. пособие / Под общ. ред. Т. В. Мишаткиной, С. Д. Денисова, Я. С. Яскевич.— Минск, 2003.
3. Гуськова Т. А. // Клинические исследования лекарственных средств в России.— 2003.— № 3—4.— С. 6—15.
4. Клинические испытания лекарств / Под ред. В. И. Мальцева, Т. К. Ефимцевой, Ю. Б. Белоусова, В. Н. Коваленко.— Киев, 2002.
5. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под общ. ред. А. Г. Гилмана.— М., 2006.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства.— 15-е изд.— М., 2005.
7. Мешковский А. П. // Фарматека.— 2002.— № 7.— С. 11—17.
8. Прогресс в разработке лекарств и развитие клинической фармакологии в XX веке: исторический обзор // Фарматека.— 2001.— № 7.— С. 3—10.
9. Стандартные операционные процедуры деятельности комитетов по этике / Под ред. О. И. Кубарь, А. Г. Асатрян, Н. А. Чащина.— СПб., 2004.
10. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения биомедицинских исследований на людях.— Хельсинки (Финляндия), 1964.
11. Brimblecombe R. W., Dayan A. D. // *Pharmaceutical Medicine* / Ed. D. M. Burley, J. M. Clarke, L. Lasagna.— London, 1993.
12. Declaration of Helsinki and placebo-controlled clinical trials // *WHO Drug Information*.— 2001.— Vol. 15, № 3—4.— P. 162—169.
13. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. // *WHO Technical Report Series*.— 1987.— № 748.— P. 20—35.
14. Temple R. J. // *JAMA*.— 1999.— Vol. 113.— P. 841—844.

Поступила 25.01.13.

DRUG WAY FROM RESEARCHER'S LABORATORY TO CLINICAL PRACTICE

M. K. Kevra, B. M. Sidenko

The major stages of medicinal agents search and study in experiments on animals and on human beings under clinical conditions are characterized. The principles for trials carried out in accordance with international codes of research - GLP (Good Laboratory Practice) and GCP (Good Clinical Practice) are described.

Key words: medicinal agents, preclinical and clinical trials, phases of clinical trials.

Адрес для корреспонденции:

Кевра Михаил Константинович.

Белорусский государственный медицинский университет.

220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 208-27-71.



ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАРДИОЛОГА И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Соотношение пользы и риска лекарственных средств, которые используются для лечения сердечно-сосудистой патологии, но вместе с тем несут угрозу развития гастроэнтерологических заболеваний, — тема обсуждения заседания круглого стола под председательством профессора Ю. Х. Мараховского. Какие действия следует предпринять, чтобы минимизировать гастроэнтерологический риск, а препарат оказался полезным и безопасным для пациента с сердечно-сосудистой патологией? На этот вопрос пытались найти ответ ведущие кардиологи, ревматологи и гастроэнтерологи нашей республики.

Ю. Х. Мараховский, зав. кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор:

— Сегодня весь мир пришел к выводу, что качественная медицинская помощь может быть оказана только в том случае, если работает команда с едиными представлениями о том, что нужно сделать, чтобы назначение лекарственного препарата любой группы принесло пользу. Сегодня нам предстоит найти ту тонкую грань, которая отделяет пользу и риск при проведении антиагрегантной терапии, которая необходима пациентам с сердечно-сосудистой патологией.

И. С. Карпова, ведущий научный сотрудник лаборатории хронической ИБС РНПЦ «Кардиология», кандидат медицинских наук:

— Остановлюсь на особенностях использования антиагрегантов для проведения вторичной профилактики ИБС. Пациенту, у которого нет аллергии и других противопоказаний к применению ацетилсалициловой кислоты, автоматически назначают этот препарат при диагностировании ИБС. В случае, когда аспирин противопоказан, пациент с хронической ИБС принимает клопидогрель.

Сегодня встает вопрос об актуальности проведения двойной терапии, применения аспирина и клопидогреля. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Американского колледжа кардиологов такое сочетание препаратов показано в ряде случаев: при инфаркте миокарда, после перенесенного острого коронарного синдрома, аортокоронарного шунтирования, стентирования коронарных, каротидных или периферических артерий.

Ю. Х. Мараховский:

— Это известные принципы. Скольким пациентам с сердечно-сосудистой патологией назначение аспирина спасло жизнь?

Е. С. Атрошенко, зав. лабораторией хронической ИБС РНПЦ «Кардиология», доктор медицинских наук, профессор:

— Аспирин используется в медицинских целях вот уже 110 лет, 85 млрд таблеток (45 тонн препарата) реализуют ежегодно в аптеках по всему миру. В ходе многочисленных исследований получены данные, что лечение малыми дозами ацетилсалициловой кислоты в течение года

1000 человек спасает жизнь 23—25 пациентам с сердечно-сосудистой патологией. Замена аспирина другим препаратом в течение 2 недель может привести к инсульту после операции по поводу стентирования. Перерывы приема ацетилсалициловой кислоты на 3—5 дней повышают риск развития тяжелых осложнений, вплоть до летального исхода. То есть прием аспирина при сердечно-сосудистой патологии вполне оправдан.

Ю. Х. Мараховский:

— В таком случае следует обсудить вторую составляющую вопроса: последствия для органов пищеварения, риск, который существует при приеме аспирина в качестве антиагреганта.

М. Н. Рустамов, доцент 3-й кафедры внутренних болезней БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Гастроэнтерологи как никто другой хорошо знают действие антиагрегантов и ингибиторов протонной помпы. Общая летальность при аспириноиндуцированных язвах, осложненных кровотечением, составляет 26—28%, в то время как общая летальность при классическом язвенном кровотечении редко превышает 5%. Нужно взвешивать все «за» и «против» назначения ацетилсалициловой кислоты, предпринимать меры, чтобы избежать серьезных осложнений, угрожающих жизни пациентов. Следует рационально выбирать кислотосупрессивные препараты: предпочтение отдавать препаратам, которые не препятствуют действию аспирина и в то же время эффективно снижают уровень соляной кислоты в желудке. К счастью, такие лекарства есть. Кроме того, существуют ретроспективные и проспективные работы, посвященные применению ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол) в качестве гастропротекции при лечении пациентов кардиологическими заболеваниями, где хорошо описано взаимодействие этих препаратов с аспирином.

Ю. В. Горзун, главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава Республики Беларусь, профессор кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, доктор медицинских наук:

— Исследования показали, что эндоскопические изменения на слизистой оболочке желудка после приема таблетки аспирина наблюдаются практически у каждого человека, однако у одного это повреждение остается местным бессимптомным феноменом, у другого — приобретает характер клинически значимого воздействия.

Для оценки вероятности такого воздействия в каждом конкретном случае необходимо учитывать факторы риска. По данным статистики, эрозивно-язвенные поражения могут иметь 10—20% пациентов, принимающих аспирин или нестероидные противовоспалительные средства, примерно в 1% случаев наблюдаются язвенные кровотечения или перфорации желудочно-кишечного тракта, которые повышают вероятность летального исхода в 5 раз по сравнению с таковой у лиц, не принимающих лекарственных препаратов этой группы. Самое опасное, что язвы, индуцированные приемом аспирина или нестероидных противовоспалительных средств, в отличие от гастродуоденальных язв, обусловленных хеликобактерной инфекцией, имеют латентное течение, в связи с чем серьезные поражения желудочно-кишечного тракта проблематично выявить вовремя.

Ю. Х. Мараховский:

— Показана польза аспирина, существуют четкие показания к его применению, но в то же время существует риск развития язвенного кровотечения... Что необходимо сделать, чтобы снизить этот риск в индивидуальном плане? На какие факторы следует обращать внимание гастроэнтерологам, кардиологам, ревматологам?

Т. Д. Тябут, профессор кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО, доктор медицинских наук:

— Кардиологию, ревматологию и гастроэнтерологию объединяет многообразие общих факторов риска: наличие сердечно-сосудистых заболеваний и патологии желудочно-кишечного тракта, возраст больного, гиподинамия, курение и злоупотребление алкоголем, применение лекарственных средств различного спектра действия. В XXI веке уже не встретишь «идеального больного» — пациента, страдающего только ИБС или другой болезнью. Как правило, наш контингент — люди старше 50 лет, у которых минимум 4—5 заболеваний, поэтому закономерно предложение считать индекс коморбидности пациентов.

Проблему представляет резистентность к ацетилсалициловой кислоте. Порядка 5—7% пациентов после стентирования назначение аспирина бесполезно, мало того, на фоне отсутствия профилактического эффекта продолжаем наращивать риски, вместо того, чтобы менять терапию.

Мы действуем в рамках протоколов, следуем европейским рекомендациям ведения кардиологических пациентов, но эффективность проведенного лечения в реальной практике можно проследить только в ходе научных исследований. Сегодня мы должны однозначно определить факторы риска, объемы диагностики и терапии, чтобы предупредить негативный исход применения антиагрегантов.

Ю. Х. Мараховский:

— Результаты многолетних исследований показали, что присутствие хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка в 2,5—4 раза повышает риск развития тяжелых гастроэнтерологических осложнений после приема аспирина. Значит, нужно исключить этот возбудитель. Правда, необходимо учесть, что пациенты с кардиоваскулярной патологией должны проходить менее нагрузочные методы обследования.

Е. И. Адаменко, главный специалист Минздрава Республики Беларусь по общей врачебной практике, доцент 3-й кафедры внутренних болезней БГМУ, кандидат медицинских наук:

— В случаях, когда проведение фиброгастроуденоскопии нецелесообразно или невозможно для диагностики хеликобактерной инфекции, можно использовать иммуноферментный анализ на антитела к хеликобактер пилори. Однако следует подчеркнуть, что этот метод не применяется для контроля эффективности эрадикации хеликобактерной инфекции. Наиболее широкую распространенность получил другой неинвазивный метод диагностики инфекции — дыхательный уреазный тест.

Ю. В. Горгун:

— В прошлом году принято решение в рамках централизованных закупок выделить средства на приобретение 10 аппаратов для проведения углеродного дыхательного теста.

Н. Л. Цапаева, профессор 3-й кафедры внутренних болезней БГМУ, доктор медицинских наук:

— Хотелось бы услышать мнение гастроэнтерологов, уменьшилось ли число желудочно-кишечных ослож-

нений с тех пор, как перешли на минимальные дозы аспирина?

Ю. В. Горгун:

— Проблема в том, что назначение даже низкой дозы ацетилсалициловой кислоты ассоциировано с повышенным риском развития язвенного кровотечения или перфорации желудочно-кишечного тракта. К сожалению, не могу привести статистические данные по осложнениям, поскольку такие сведения у нас в республике не регистрируются. Однако уровень смертности от гастродуоденальных язв в стране существенно не снижается.

Т. Д. Тябут:

— Результаты единственного проведенного в республике научного исследования (профессор С. И. Пиманов и сотрудники кафедры терапии №2 факультета повышения квалификации специалистов и переподготовки кадров Витебского государственного медицинского университета) могут пролить свет, поскольку ученые выделяли язвенные кровотечения, возникшие на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и ацетилсалициловой кислоты.

Ю. Х. Мараховский:

— Таким образом, пришли к выводу, что нужно учитывать показатели коморбидности, индивидуальные особенности пациента, факторы риска и провести дыхательный тест, чтобы оценить риск развития осложнений приема антиагреганта в случае присутствия на слизистой оболочке желудка хеликобактерной инфекции.

Может возникнуть другая ситуация: эрозивный процесс не наблюдается, пациента беспокоит диспепсия. Какую опасность таит в себе это состояние?

Ю. В. Горгун:

— Диспепсия — комплекс неприятных ощущений в эпигастальной области (болевой синдром, чувство дискомфорта, тяжести, ранней насыщаемости, невозможность завершить прием пищи), который может появиться на фоне приема аспирина в качестве побочного эффекта данного медикамента. Однако связь между наличием диспепсии и риском развития лекарственно-индуцированных эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной слизистой оболочки отсутствует.

О. М. Жарская, ассистент кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО:

— Развитие гастропатий — запрограммированный эффект действия ацетилсалициловой кислоты независимо от дозы и формы. Нестероидные противовоспалительные препараты, к которым относится и аспирин, являются слабыми кислотами, неионизированными при кислых значениях pH. Они растворимы в жирах и могут легко диффундировать через клеточную мембрану, поэтому в желудке нестероидные противовоспалительные препараты проникают в клетки эпителия, где pH около 7, ионизируются и становятся водорастворимыми, вследствие чего накапливаются в клетках, нарушая их ферментативную работу и выработку белков теплового шока, отвечающих за интегративность клеток. Поврежденный эпителий отекает, происходит эксфолиация клеток, в результате ионы водорода могут проникать в слизистую оболочку, что приводит к высвобождению различных медиаторов воспаления, повреждению стенки капилляров и ухудшению кровотока. Этот процесс характерен не только для слизистой оболочки желудка, но и для всего желудочно-кишечного тракта.

Ю. Х. Мараховский:

— Что необходимо учитывать при применении нестероидных противовоспалительных препаратов?

А. Е. Буглова, доцент кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Пожилему человеку с кардиоваскулярной патологией, к примеру, мы не можем назначить селективные нестероидные противовоспалительные препараты, поскольку нужно использовать и ацетилсалициловую кислоту, чтобы сократить кардиологические риски. Остаются неселективные нестероидные противовоспалительные препараты, которые также предполагают необходимость проведения мероприятий, нацеленных на снижение развития осложнений.

Ю. Х. Мараховский:

— В такой ситуации на помощь идут ингибиторы протонной помпы. Самым простым и экономически оправданным является омепразол — единственный препарат, который входит в список основных лекарственных средств. Для достижения эффективности, согласно результатам исследования, проведенного командой С. И. Пиманова, следует использовать двойную дозу омепразола. При назначении данного препарата следует учитывать одну его особенность: эффективность омепразола на фоне приема в течение недели будет отличаться от таковой при использовании в течение 2 недель. Однако в международных и республиканских документах указано, что совместное назначение клопидогреля и омепразола увеличивает риск смертельного исхода. Возникает конфликт интересов.

Ю. В. Горгун:

— Омепразол действует непосредственно на ферментную систему, посредством которой он метаболизируется. Происходит угнетение фермента, участвующего в метаболизме омепразола, вследствие чего со временем повышается биодоступность препарата, возрастает его концентрация в крови, что усиливает действие лекарственного средства. Полный терапевтический эффект омепразола наблюдается на 3—5-е сутки от начала приема препарата. Таким образом, назначая этот ингибитор протонной помпы, мы не можем обеспечить необходимый уровень блокирования кислотной продукции с первого дня.

Е. С. Атрощенко:

— Теория назначения ингибиторов протонной помпы резко отличается от практики. Во всех республиканских исследованиях, которые проводили крупные кардиологические клиники, было показано, что вследствие действия ингибиторов протонной помпы сократительная способность кардиомиоцитов снижается, сокращается сердечный выброс, что чрезвычайно опасно для людей, страдающих сердечной недостаточностью. Правда, два года назад американские и канадские ученые опубликовали результаты наблюдений, в которых опровергли возможность отрицательного воздействия ингибиторов протонного насоса.

Ю. Х. Мараховский:

— Возникает вопрос об адекватности дозировки препарата (в качестве классического ингибитора выступает омепразол). Согласно эпидемиологическим данным, полученным в США и Канаде, где препарат используют с 1980 г., превышение рекомендуемой в инструкции дозы омепразола зафиксировано в 25% случаев назначения лекарственного средства. То есть мы говорим о высокой вариабельности ответа на препарат, зарубежные коллеги

пришли к выводу, что омепразол не всегда можно использовать.

М. Н. Рустамов:

— На фоне длительного приема высоких доз препарата повышается риск атрофии тела желудка, что может привести к развитию онкологической патологии.

Ю. В. Горгун:

— Риск развития рака желудка несут в себе не ингибиторы протонной помпы, а хеликобактерная инфекция. Другой вопрос, что названные препараты способны изменить локализацию возбудителя в желудке и модифицировать его влияние на слизистую оболочку. Хеликобактер пилори, как правило, населяет преимущественно антральный отдел желудка, однако на фоне приема ингибитора протонной помпы происходит смещение инфекции в область тела желудка, развитие воспалительного, затем атрофического процесса в котором сопровождается онкологическим риском. Нужно соблюдать простое правило: проводить предварительную эрадикационную терапию хеликобактерной инфекции перед длительным назначением ингибиторов протонной помпы, причем не только в случае необходимости сочетания с ацетилсалициловой кислотой или нестероидными противовоспалительными препаратами, но и лицам, страдающим гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Ю. Х. Мараховский:

— Исключив онкологические риски, американские ученые акцентировали внимание на другом аспекте действия ингибиторов протонной помпы. В последней публикации FDA написано, что длительный прием препаратов данной группы вызывает сердечную аритмию в связи с гипомagneмией. Это очень важно учитывать при лечении пациентов с кардиологической патологией, при риске развития переломов (остеопороз).

Необходимо выработать междисциплинарный подход, принять решение, какие препараты могут сочетаться. Самое время обсудить взаимодействие клопидогреля с омепразолом. В 2007 г. в первой посвященной этому вопросу публикации FDA указано, что совместное назначение клопидогреля и омепразола увеличивает риск развития инфаркта миокарда. В биоактивации клопидогреля участвуют изоферменты цитохрома, который также активно участвует в метаболизме омепразола. Тот же эффект наблюдается при замене омепразола на гистаминоблокаторы. То есть мы вплотную подходим к вопросу генетических особенностей метаболизма лекарственных средств, индивидуальной реакции организма человека.

Т. Д. Тябут:

— Снизить риск развития сердечно-сосудистых катастроф можно, рекомендуя принимать препараты один за другим через 12 часов.

Е. С. Атрощенко:

— Нужно учитывать генетические, расовые особенности восприятия лекарственных средств. Общеизвестно, что целевая доза каптоприла (наиболее изучено его действие) — 150 мг, правда, нужно принять во внимание, что эти результаты были получены в ходе исследований с участием представителей негроидной расы. Европейцы адекватно переносят только половину этой дозы, прием которой вызовет у китайца обморочное состояние.

Ю. В. Горгун:

— Сравнительные исследования ингибиторов протонной помпы показали, что большая часть пациентов

европеоидной расы имеют быстрый метаболизм, то есть эффект омега-3 у среднестатистического европейца будет менее предсказуем, нежели, скажем, действие пантопразола, метаболизм которого отличается меньшей генетической вариабельностью.

Ю. Х. Мараховский:

— По данным мировых исследований, 75% человек в популяции европеоидной расы — быстрые метаболизаторы ингибиторов протонной помпы. В Беларуси в ходе совместной с хирургами работы гастроэнтерологи выяснили, что 85% пациентов, госпитализированных в клинику с прободениями, язвенными кровотечениями, имели быстрый метаболизм. Чем же руководствоваться врачом? Как оптимизировать выбор препарата?

Ю. В. Горгун:

— Будем ориентироваться на результаты исследований, действовать в соответствии с рекомендациями экспертов Европы и США, утвержденными документами. При необходимости одновременного приема нескольких лекарственных средств предпочтение следует отдавать препарату, обладающему наименьшим потенциалом лекарственного взаимодействия. Сравнение инструкций по применению ингибиторов протонного насоса, представленных на сайте FDA, позволяет выделить пантопразол как препарат с минимальным воздействием на метаболизм других лекарств.

Ю. Х. Мараховский:

— В 2010 г. в США, затем в Европе агентство по лекарственным препаратам опубликовало официальный документ, согласно которому нельзя назначать клопидогрель с омега-3. В письме, имеющем силу нормативного документа, Минздрав Республики Беларусь поддержал мнение зарубежных экспертов. Омега-3 по-прежнему входит в состав основных лекарственных средств, правда в республиканский формуляр лекарственных средств входят другие ингибиторы протонной помпы, в частности пантопразол. Какому документу, соответственно и препарату, отдавать предпочтение?

Н. Л. Цапаева:

— Наибольшее ингибирующее влияние на цитохром CYP2C19 описано в отношении лансопризола, в мень-

шей степени омега-3, эзомепразола, рабепразола, наименее ингибирующий эффект — у пантопразола. Способность пантопразола взаимодействовать с другими препаратами очень мала из-за его низкого аффинитета к метаболизирующему изоферменту цитохрома P450, что выгодно отличает данный ингибитор протонной помпы от других препаратов этой группы. Лекарственные взаимодействия с пантопразолом не были выявлены в ходе более 50 исследований. Безусловно, это является мотивацией и обоснованием включения пантопразола в список препаратов выбора и протоколы лечения пациентов с ИБС, нуждающихся в длительном приеме антиагрегационных средств для первичной, вторичной и третичной профилактики тромбозов и рестенозов в кардиологии и кардиохирургии.

Ю. Х. Мараховский:

— Нам пока, к сожалению, не доступны чипы, с помощью которых человек может определить свой вариант метаболизма. Остается использовать ингибиторы протонной помпы, отличающиеся наименьшей вариабельностью, наиболее безопасные препараты. В Европейских рекомендациях 2012 г. четко оговорено, что для достижения эффекта должна быть использована двойная доза ингибитора протонной помпы, чтобы устранить популяционную разницу.

Время подвести итоги заседания. Первое. Аспирин незаменим, но нужно учитывать, что препарат в любых дозах оказывает неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку органов пищеварения, прежде всего желудка, которое усиливается при наличии признаков коморбидности, гастродуоденальной язвы в анамнезе и хеликобактерной инфекции.

Второе. Терапию следует начинать с ингибиторов протонной помпы, но действовать с особой осторожностью, если пациент принимает клопидогрель.

Третье. Пантопразол характеризуется меньшей степенью вариабельности, но следует помнить, что его эффективность будет отличаться у людей с быстрым вариантом метаболизма.

Подготовила Т. Ясевич

ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Арутюнов Г. П. Первичная профилактика неинфекционных заболеваний. Изменились ли взгляды и тактика проведения первичной профилактики. Чего мы ждем от первичной профилактики? / Г. П. Арутюнов, С. Р. Гиляревский // Сердце.— 2012.— Т. 11, № 6.— С. 376—384.

Бронский В. И. Восприятие жизненных событий, психологические защиты и подходы к психотерапевтической коррекции больных артериальной гипертензией / В. И. Бронский, П. С. Лапанов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.— 2012.— Т. 11, № 2.— С. 19—23.— Библиогр.: 15 назв.

Бойцов С. А. Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране / С. А. Бойцов // Терапевт. арх.— 2012.— Т. 84, № 9.— С. 4—10.

Болдуева С. А. Место ацетилсалициловой кислоты в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Позиции сданы или укрепляются? / С. А. Болдуева, И. А. Леонова.— М.: [Медиком], 2012.— 28 с. (Шифр 586450)

Быков А. Т. Инсульт: необходим приоритет стратегии эффективной профилактики и реабилитации. Сообщение I / А. Т. Быков, Т. Н. Маляренко // Мед. журн.— 2013.— № 1.— С. 4—7.— Библиогр.: 16 назв.

Быков А. Т. Факторы риска и стратегия немедикаментозной профилактики хронической сердечной недостаточности / А. Т. Быков // Воен. медицина.— 2012.— № 4.— С. 135—140.— Библиогр.: 26 назв.

*Подготовила Гололоб Наталья Дмитриевна,
главный библиограф отдела справочной и нормативно-правовой информации РНМБ.
т. 226-21-56; e-mail: NGolob@rsmi.med.by*



В. П. ШИМАНОВИЧ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ВАКЦИН В ОБЕСПЕЧЕНИИ КОНТРОЛЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск

Для профилактики детских заболеваний внедряется все большее число новых и улучшенных вакцин. Использование комбинированных вакцин является практическим способом преодоления введения многократных инъекций, особенно при проведении первичных серий иммунизации у детей, нарушивших график вакцинации. Использование комбинированных вакцин способствует улучшению своевременного охвата профилактическими прививками.

Ключевые слова: иммунизация, календарь профилактических прививок, комбинированные вакцины.

Ежегодно с 2005 г. в Республике Беларусь и в других странах Европейского региона ВОЗ в III декаде апреля проходит Европейская неделя иммунизации. Такая широкомасштабная информационная акция обусловлена высокой значимостью и важностью профилактических прививок для контроля за инфекционными заболеваниями и обеспечения эпидемиологического благополучия населения.

По данным ВОЗ, иммунизация ежегодно предотвращает от 2 до 3 млн случаев смерти от дифтерии, столбняка, коклюша, кори, паротита и краснухи. Благодаря усилиям по ликвидации полиомиелита в настоящее время от этой инфекции спасены более 7 млн человек, которые в противном случае были бы парализованы [1]. Успехи иммунизации в Республике Беларусь очевидны: почти 50 лет прошло с выявления последнего случая полиомиелита, регистрируются единичные, в основном завозные, случаи кори и краснухи, заболеваемость коклюшем и эпидемическим паротитом снизилась по сравнению с допрививочным периодом в 150—400 раз, острым гепатитом В среди детей — в 71 раз, в разряд редких заболеваний перешла и дифтерия.

Современная вакцинология стремится к созданию новых эффективных и безопасных вакцин. Количество инфекций, против которых удается создать вакцины, постоянно увеличивается: за 40 лет — более чем в 2 раза. На стадии экспериментальной разработки и клинических испытаний находятся вакцины от более чем 60 заболеваний. В среднем через каждые 1—2 года мировая медицинская практика получает по одной новой вакцине и несколько модифицированных. Предполагается, что с помощью новых вакцин, которые будут внедрены в ближайшие 5—15 лет, можно будет предотвратить гибель еще 8 млн детей в год [2].

Одним из важных направлений является разработка, современное производство и внедрение в ши-

рокую клиническую практику комбинированных вакцин, способствующих формированию иммунитета к 5—8 инфекциям. История использования комбинированных вакцин в Республике Беларусь начинается с 1957 г., когда впервые стали осуществлять профилактические прививки против дифтерии, коклюша и столбняка с использованием АКДС-вакцины, содержащей цельноклеточный коклюшный компонент. Почти через 40 лет (в 1996 г.) была внедрена 2-я комбинированная вакцина против кори, паротита, краснухи (КПК).

Совершенствование в 2012 г. Национального календаря профилактических прививок Республики Беларусь позволило внедрить в педиатрическую практику вакцинацию против пневмококковой инфекции и гемофильной инфекции типа *b* (*Hib*-инфекции). Возбудители пневмококковой и *Hib*-инфекции являются основной причиной возникновения внебольничных пневмоний, менингитов, бактериемий, среднего отита, в основном у детей в возрасте до 5 лет, что обуславливает необходимость проведения иммунизации. Вместе с тем включение новых вакцин в календарь прививок усложняет график иммунизации. У детей, имеющих временные и длительные противопоказания к вакцинации, представляет определенные трудности составление индивидуальных календарей профилактических прививок. Иногда родители предпочитают отложить вакцинацию для уменьшения боли у ребенка, связанной с несколькими инъекциями из-за необоснованных опасений, что одновременное введение нескольких антигенов будет «перегрузкой» иммунной системы [3]. Однако упущенные возможности в иммунизации не позволяют защитить детей от инфекций. В исследовании, проведенном в США, установлено, что 25% детей, имеющих одну или несколько отложенных профилактических прививок, больше не приходили на вакцинацию [4].

Использование комбинированных вакцин, особенно у детей с длительными и временными противопоказаниями к проведению профилактических прививок, позволяет полностью и быстро выполнить схему вакцинации, а также способствует увеличению охвата их профилактическими прививками. Кроме того, внедрение комбинированных вакцин приводит к сокращению инъекционной нагрузки на ребенка (количество инъекций у детей до 1 года снижается в 2 раза и более), уменьшению количества адьювантов и консервантов, которое ребенок получает с введением вакцин, снижению нагрузки на медицинских работников, вовлеченных в вакцинальный процесс [5—8]. И хотя стоимость комбинированных вакцин выше, чем у моновакцин, они сокращают затраты на транспортировку и хранение, а также на расходные инъекционные материалы [9, 10].

Все комбинированные вакцины, зарегистрированные в Республике Беларусь (табл. 1), могут успешно применяться в рамках Национального календаря профилактических прививок. Так, вакцину «Приорикс»

используют для проведения профилактических прививок против кори, паротита и краснухи. Остальные вакцины представляют комбинацию вакцин против дифтерии, коклюша и столбняка (АКДС-вакцина, «Инфанрикс») с другими вакцинами: против полиомиелита («Тетраксим»), полиомиелита и *Hib*-инфекции («Инфанрикс-полио»+*Hib*, «Пентаксим»), полиомиелита, *Hib*-инфекции и гепатита В («Инфанрикс Гекса»).

За исключением АКДС-вакцины, в состав которой входит цельноклеточный коклюшный компонент, все вакцины содержат бесклеточный (ацеллюлярный) коклюшный компонент, что обеспечивает их меньшую реактогенность и позволяет прививать детей с аллергическими заболеваниями, заболеваниями нервной системы, которые имеют частые противопоказания к назначению АКДС-вакцины. Использование вакцин, содержащих цельноклеточный коклюшный компонент, связано со значительно более высокой частотой возникновения отеков и уплотнений в месте инъекции (отношение шансов (ОШ) — 11,67, 95% доверительный интервал (ДИ) [8,83; 15,44]), лихорадки (ОШ — 3,36, 95% ДИ [2,06; 5,49]) и плача, продолжавшегося более 2 ч (ОШ — 4,72, 95% ДИ [2,94—7,59]) по сравнению с плацебо или вакцинами, не содержащими коклюшный компонент. Частота местных реакций, лихорадки, судорог и длительного плача после применения ацеллюлярных вакцин не превышает наблюдаемую частоту данных событий при применении плацебо и вакцин, не содержащих коклюшный компонент [11].

Для проведения рутинной иммунизации в регионах республики используется АКДС-вакцина и «Пентаксим» (только в Минске). Однако в педиатрической практике возникают ситуации, когда у детей до 1 года отмечается нарушение схемы иммунизации против гепатита В и необходимо совместить проведение профилактических прививок против дифтерии, коклюша, столбняка, вирусного гепатита В и *Hib*-инфекции. В таких случаях наиболее рациональным является

использование вакцины «Инфанрикс Гекса» [12, 13].

Согласно рекомендациям ВОЗ, первичный курс профилактических прививок против гепатита В может состоять не из 3 доз, как предусмотрено стандартной схемой иммунизации против гепатита В, а из 4, например, 1 доза моновалентной вакцины при рождении и затем 3 дозы комбинированной вакцины [14]. Дети, вакцинированные при рождении против гепатита В и не получившие своевременно 2-ю дозу вакцины, в дальнейшем могут быть привиты трехкратно с использованием вакцины «Инфанрикс Гекса» (табл. 2). Минимальный интервал между введением вакцины составляет 1 мес.

Дети, не получившие профилактическую прививку против вирусного гепатита В при рождении, могут быть привиты по следующей схеме: 3 профилактические прививки с использованием вакцины «Инфанрикс Гекса» с минимальным интервалом между ними 1 мес, 4-я профилактическая прививка с использованием «Инфанрикс Гекса» — через 12 мес после введения 3-й дозы.

Шестивалентная вакцина «Инфанрикс Гекса» отличается от других комбинированных вакцин, применяемых в Республике Беларусь, в частности от пятивалентной вакцины «Пентаксим» и четырехвалентной «Тетраксим», наличием трех важных антигенов коклюша (коклюшный анатоксин, филаментозный гемагглютинин, пертактин), обеспечивающих более эффективную защиту от инфекции (табл. 3).

Пертактин, являясь важным фактором патогенеза, позволяет возбудителю коклюша разрушать эпителиальный слой и избежать воздействия иммунной системы хозяина. Выработка антител против пертактина с использованием пертактинсодержащих вакцин препятствует прикреплению возбудителя коклюша к эпителию и увеличивает защиту вакцинированного человека против заболевания [15].

Использование комбинированных вакцин играет важную роль в обеспечении контроля вакциноуправ-

Таблица 1

Комбинированные вакцины, зарегистрированные в Республике Беларусь

Торговое название	Международное название	Производитель
Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина)	Diphtheria-pertussis- tetanus	ФГУП НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России, г. Уфа
Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая (АКДС-вакцина)	Other bacterial vaccines	ОАО БИОМЕД им. И. И. Мечникова, Российская Федерация. Харьковское предприятие по производству иммунобиологических и лекарственных препаратов ЗАО «Биолек», Украина
«Инфанрикс»	Pertussis, purified antigen, combinations with toxoids	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгия
«Инфанрикс Гекса»	Diphtheria-Haemophilus influenzae B-pertussis-poliomyelitis-tetanus-hepatitis B	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгия
«Инфанрикс-полио+ <i>Hib</i> »	Diphtheria-Hemophilus influenzae B-pertussis-poliomyelitis-tetanus	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгия
«Пентаксим»	Diphtheria-hemophilus influenzae B-pertussis-poliomyelitis-tetanus	Sanofi Pasteur S.A., Франция
«Тетраксим»	Diphtheria-pertussis-poliomyelitis-tetanus	Sanofi Pasteur S.A., Франция
«Приорикс»	Morbilli, combinations with parotitis and rubella, live attenuated	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгия

Схемы введения комбинированных вакцин при нарушении схем иммунизации

Возраст детей					
Новорожденные	1 мес	3 мес	4 мес	5 мес	18 мес
Дети, рожденные от матерей с положительным HBsAg					
ВГВ	ВГВ	АКДС («Инфанрикс»)+ИПВ+Hib, или четырехкомпонентная вакцина+ Hib или пятикомпонентная вакцина		«Инфанрикс Гекса» или АКДС («Инфанрикс»)+ИПВ+ Hib+ВГВ, или четырехкомпонентная вакцина+Hib+ВГВ, или пятикомпонентная вакцина+ВГВ	
Дети, имеющие противопоказания к цельноклеточному коклюшному компоненту					
ВГВ		«Инфанрикс»+ИПВ+Hib, или четырехкомпонентная вакцина+Hib, или пятикомпонентная вакцина		«Инфанрикс Гекса» или «Инфанрикс»+ ИПВ+Hib+ВГВ, или четырехкомпонентная вакцина+Hib+ВГВ, или пятикомпонентная вакцина +ВГВ	«Инфанрикс Гекса» или «Инфанрикс» + ИПВ+Hib, или четырехкомпонентная вакцина+Hib, или пятикомпонентная вакцина
Дети, не привитые против вирусного гепатита В до 3 мес					
		«Инфанрикс Гекса» или «Инфанрикс»+ИПВ+Hib+ВГВ, или четырехкомпонентная вакцина+Hib+ВГВ, или пятикомпонентная вакцина+ВГВ			
Дети, привитые при рождении, но пропущена профилактическая прививка против гепатита В в 1 мес					
ВГВ		«Инфанрикс Гекса» или «Инфанрикс»+ИПВ+Hib+ВГВ, или четырехкомпонентная вакцина+Hib+ВГВ, или пятикомпонентная вакцина+ВГВ			АКДС («Инфанрикс»)+ИПВ+Hib, или четырехкомпонентная вакцина+Hib, или пятикомпонентная вакцина
Дети, привитые в 1 мес, но пропущена профилактическая прививка против гепатита В при рождении					
	ВГВ	«Инфанрикс Гекса» или «Инфанрикс»+ИПВ+Hib+ВГВ, или четырехкомпонентная вакцина+Hib+ВГВ, или пятикомпонентная вакцина+ВГВ по схеме 0—1—5 мес			АКДС «Инфанрикс»)+ИПВ+Hib, или четырехкомпонентная вакцина+Hib, или пятикомпонентная вакцина
Дети, привитые при рождении и с момента профилактической прививки прошло более 3 мес					
		«Инфанрикс Гекса» или «Инфанрикс»+ИПВ+Hib+ВГВ, или четырехкомпонентная вакцина+Hib+ВГВ, или пятикомпонентная вакцина+ВГВ по схеме 0—1—5 мес			

Примечание. ВГВ — вакцина против вирусного гепатита В; ИПВ — инактивированная полиомиелитная вакцина.

Таблица 3

Состав шестивалентной («Инфанрикс Гекса») и пятивалентной («Пентаксим») комбинированных вакцин

Компонент вакцины	«Инфанрикс Гекса»	«Пентаксим»
Дифтерийный анатоксин	≥30 МЕ	≥30 МЕ
Столбнячный анатоксин	≥40 МЕ	≥40 МЕ
Коклюшный анатоксин	25 мкг	25 мкг
Филаментозный гемагглютинин	25 мкг	25 мкг
Пертактин	8 мкг	—
Поверхностный рекомбинантный антиген вируса гепатита В	10 мкг	—
Инактивированный вирус полиомиелита 1-го типа	40 ЕД	40 ЕД
Инактивированный вирус полиомиелита 2-го типа	8 ЕД	8 ЕД
Инактивированный вирус полиомиелита 3-го типа	32 ЕД	32 ЕД
Вакцина для профилактики Hib-инфекции	10 мкг	10 мкг
Алюминия гидроксид	0,5 мкг	0,3 мкг
Формальдегид	—	12,5 мкг

ляемых инфекций. Это обусловлено рядом факторов. Во-первых, количество антигенов, входящих в состав вакцин, осуществляет защиту от большего числа инфекционных заболеваний. Во-вторых, увеличивается уровень охвата профилактическими прививками за счет вакцинации детей, имеющих нарушения в схемах вакцинации. В-третьих, снижается инъекционная нагрузка на ребенка, способствующая проведению своевременной иммунизации. В-четвертых, многокомпонентные вакцины, произведенные по современным технологиям, отличаются безопасностью и хорошей переносимостью. В-пятых, они имеют экономические преимущества перед моновакцинами за счет сокращения расходов на их транспортировку, хранение

и применение. Всем этим требованиям отвечает вакцина «Инфанрикс Гекса».

Уникальные возможности комбинированных вакцин делают их краеугольным камнем в вакцинопрофилактической практике педиатров. С каждым годом растет число стран, включающих в календарь профилактических прививок комбинированные вакцины: в 39 из 53 стран Европейского региона ВОЗ используют пятивалентную комбинированную вакцину, в 17 — шестивалентную [16]. Внедрение многокомпонентных вакцин в Республике Беларусь является одним из важных направлений в совершенствовании календаря профилактических прививок. Использование комбинированных вакцин, основанное на их безопасно-

сти и хорошей переносимости, является важным элементом в повышении приверженности населения к иммунизации против вакциноуправляемых инфекций, гарантирующей высокий охват профилактическими прививками и своевременную иммунизацию.

Данная статья публикуется при поддержке представительства «ГлаксосмитКлайн Экспорт Лимитед» в Республике Беларусь.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.who.int/features/factfiles/immunization/facts/ru/index.html>.
2. Медуницын Н. В. Вакцинология.— М., 2004.
3. Halsey N. A. // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 2001.— Vol. 20.— P. 40—44.
4. Ball T. M. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 1996.— Vol. 150.— P. 858—861.
5. Luman E. T., Barker L. E., Shaw K. M., et al. // *JAMA.*— 2005.— Vol. 293.— P. 1204—1211.
6. Marshall G. S., Happe L. E., Lunacsek O. E., et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 2007.— Vol. 26.— P. 496—500.
7. Fagnani F., Le Fur C., Durand I., Gibergy M. // *Eur. J. Health Econ.*— 2004.— Vol. 5.— P. 143—149.
8. Meyerhoff A. S., Weniger B. G., Jacobs R. J. // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 2001.— Vol. 20.— P. 57—62.
9. *American Academy of Pediatrics // Pediatrics.*— 1999.— Vol. 103.— P. 1064—1077.
10. Mullany L. // *Am. J. Manag. Care.*— 2003.— Vol. 9.— P. S23—S29.

11. Jefferson T. // *Vaccine.*— 2003.— Vol. 21.— P. 2003—2014.
12. Zepp F., Schmitt H. J., Cleerhout J., et al. // *Exp. Rev. Vacc.*— 2009.— Vol. 8.— P. 663—678.
13. Dhillon S. // *Drugs.*— 2010.— Vol. 70.— P. 1021—1058.
14. *Вакцины против гепатита В: документ по позиции ВОЗ // Ежедневный эпидемиологич. бюл.*— 2009.— № 40.— С. 405—420.
15. Hellwig S. M., Rodriguez M. E., Berbers G. A., et al. // *J. Infect. Dis.*— 2003.— Vol. 188.— P. 738—42.
16. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleResult.cfm

Поступила 11.03.13.

USAGE OF COMBINATION VACCINES FOR CONTROLLING INFECTIOUS DISEASES

V. P. Shymanovich

An increasing number of new and improved vaccines to prevent childhood diseases are being introduced. Combination vaccines represent one solution of the problem of the increasing number of injections during a single clinic visit. Usage of combination vaccines is a practical way to overcome the constraints of multiple injections, especially for starting immunization series in children behind the schedule. The combination vaccines usage might improve the timely vaccination coverage.

Key words: immunization, routine vaccination schedule, combination vaccines.

Адрес для корреспонденции:

Шиманович Вероника Петровна.
Республиканский центр гигиены, эпидемиологии
и общественного здоровья.
220099, г. Минск, ул. Казинца, 50; сп. тел (8-017) 385-99-83.

С. В. ЗЫБЛЕВА, П. Д. НОВИКОВ

НАРУШЕНИЯ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ У ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Витебский государственный медицинский университет

Острые респираторные инфекции занимают лидирующее место среди инфекционных заболеваний в детском возрасте. Дефекты иммунной системы у часто болеющих детей полиморфны. В связи с этим поиск клинико-иммунологических особенностей у детей, часто подверженных острым респираторным заболеваниям, относятся к числу актуальных проблем. Совершенствование профилактики рецидивирующих респираторных заболеваний в раннем возрасте — путь к предотвращению формирования различных видов хронической патологии и улучшению качества здоровья и жизни детей. Это важная медико-социальная проблема, требующая разработки современной технологии ранней диагностики вторичной иммунологической недостаточности, аллергических и инфекционных болезней и научно обоснованной системы мероприятий.

Ключевые слова: частые респираторные заболевания, дети, иммунный статус.

Структура дефектов системы иммунитета у часто болеющих детей полиморфна, наблюдаются наруше-

ния различных звеньев врожденного и адаптивного иммунитета [1—8]. В связи с этим поиск клинико-иммунологических особенностей у детей, подверженных частым острым респираторным заболеваниям, относится к числу актуальных проблем. При анализе факторов риска и механизмов формирования нарушений в системе иммунитета у часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей трудно выделить один ведущий фактор. Как правило, на организм ребенка влияют несколько факторов и запускаются разные механизмы, вызывающие иммунные нарушения и усиливающие их тяжесть [6, 7]. С одной стороны, значительная часть исследователей, не найдя грубых изменений в иммунном статусе при частых эпизодах респираторных инфекций, считают, что такой проблемы вообще не существует, а частое рецидивирование их является вариантом физиологической нормы и не требует каких-либо корригирующих вмешательств [9, 10]. С другой стороны, не менее значительная часть исследователей находят те или иные изменения в иммунном статусе и отстаивают позицию о том, что ЧДБ — это не норма, а переходное состояние между здоровьем и болезнью, формирующее хронические воспалительные процессы, и именно это состояние является наиболее оптимальной точкой приложения профилактических воздействий [4—7].

При анализе количества клеточных компонентов, иммуноглобулинов, цитокинов и др. встречаются разноре-

чивые данные от повышенного до пониженного содержания этих компонентов со значительным удельным весом вариантов нормы [11, 12]. Так, по некоторым данным, не найдены существенные различия в содержании Т- и В-лимфоцитов между детьми из группы ЧДБ и здоровыми; лишь у единичных пациентов из группы ЧДБ зарегистрированы нарушения фагоцитоза, содержания иммуноглобулинов, интерлейкинов и т. д. [9, 10]. Подобные результаты зарегистрированы в исследованиях других авторов, однако в их работах сделан следующий шаг — попытка функциональной оценки состояния иммунной системы и здесь получены существенные различия между группами здоровых и ЧДБ [4, 5]. Причем очень важно, что характерные для ЧДБ сдвиги регистрировали как во время обострения, так и на стадии ремиссии. Это свидетельствовало не о транзиторности функциональных дефектов иммунной системы, а о стабильности сдвигов, связанных с состоянием детей из группы ЧДБ, и подтверждало необходимость особого внимания врачей к этой группе как к группе риска формирования самой разнообразной патологии и прежде всего хронических воспалительных заболеваний.

Нарушения фагоцитарного звена

Согласно исследованиям многих авторов, изменения в иммунном статусе, проявляющиеся нарушениями в фагоцитарном звене, отмечены у 45—65% детей из группы ЧДБ на фоне нарушений в системе клеточного звена иммунитета. Процесс фагоцитоза состоит из нескольких этапов: хемотаксиса, адгезии, поглощения, дегрануляции, киллинга и разрушения объекта. Их изучение имеет определенную значимость в оценке фагоцитарного процесса, поскольку существуют иммунодефициты, связанные с наличием поломок практически на каждом этапе [13—15].

Большинство авторов оценивали функционирование фагоцитоза у детей с рецидивирующей респираторной патологией с помощью тестов 1-го уровня: 1) определение абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов; 2) интенсивности поглощения микробов нейтрофилами и моноцитами; 3) способности фагоцитов убивать микробы [15]. Мнение по поводу изучения фагоцитарного звена неоднозначно. Существенных нарушений в нем не находят и это понятно, поскольку функциональные дефекты на завершающем этапе иммунных реакций более характерны для уже сформировавшейся болезни, а не на стадии ее формирования. Однако многие авторы отмечают нарушение кислородозависимого киллинга (НСТ-тест), снижение спонтанной хемилюминесценции и активности миелопероксидазы, снижение фагоцитарного индекса. Эти изменения свидетельствуют в пользу функционального дисбаланса и в этой системе [16—20].

Особенности функциональной активности нейтрофилов продемонстрированы в исследованиях И. В. Карцевой [17]. Отмечено снижение спонтанного НСТ-теста, показателей завершенности и эффективности фагоцитоза не только в период рецидива заболевания, но и в период клинической ремиссии. Хемилюминесцентная реакция на все исследованные стимулы у детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей

в других исследованиях была значительно ниже по сравнению с контролем, что позволило выявить дефект функции гранулоцитов в 93,75% случаев [18]. По данным Н. Л. Доровской, при исследовании кислородозависимого метаболизма фагоцитов у 1/3 детей в группе с частыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей и с частыми инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей выявлено снижение спонтанной микробицидной функции фагоцитарных клеток и их адаптационных возможностей в тестах спонтанной и стимулированной хемилюминесценции. Наряду с этим, при наличии очагов хронической инфекции в носоглотке у детей с частыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей, показатели функциональной активности нейтрофилов были снижены по сравнению с детьми без данной сопутствующей патологии [19, 20].

К тестам 2-го уровня оценки фагоцитоза можно отнести определение интенсивности хемотаксиса фагоцитов; экспрессии молекул адгезии (CD11a, CD11b, CD11c, CD18) на поверхностной мембране нейтрофилов [15].

Прямой контакт и взаимодействие клеток между собой осуществляется большой группой макромолекул — адгезинами. Эти молекулы делятся на несколько суперсемейств: 1) молекулы иммуноглобулинового суперсемейства; 2) селектины; 3) интегрины; 4) прочие молекулы. Различают следующие интегрины: β_1 -молекулы (VLA), β_2 -молекулы (CD18, CD11a, b, c) и β_3 -рецепторы (CD61) [15].

Лейкоцитарные β_2 -интегрины, взаимодействуя со своими лигандами (молекулы ICAM), способствуют миграции лейкоцитов сквозь стенку сосудов в ткани и далее в очаг воспаления. При оценке иммунного статуса у ЧДБ в период ремиссии было установлено повышенное количество нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы адгезии (нейтрофилов, несущие CD11a+ и CD18+) в 66,7%—80% случаев по сравнению с контрольной группой [21—23]. Выявленные изменения схожи с данными, полученными при изучении растворимых форм молекул адгезии (LFA-1, ICAM-1/2/3) при тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астме у детей, увеличиваясь при снижении контроля над течением астмы и с длительностью болезни [24, 25].

По некоторым данным, было отмечено уменьшение количества CD11b-клеток, куда входят гранулоциты, моноциты, натуральные киллеры и макрофаги, экспрессирующие молекулы межклеточной адгезии, а также уменьшение количества эндотелиальных клеток, экспрессирующих межклеточные молекулы адгезии 1-го типа и рецепторы к риновирусам, что во многом объясняет повышение чувствительности детей к повторным респираторным вирусным инфекциям [26].

Изменение фенотипа лимфоцитов при рецидивирующих респираторных инфекциях у детей

Иммунные сдвиги у часто болеющих детей независимо от возраста характеризуются нарушениями клеточного иммунитета со снижением числа CD4+, CD3+, соотношения CD4+/CD8+ клеток, увеличения количества CD3+CD8+ [2, 3, 5, 27—29]. Кроме того,

выявлено, что относительное количество Т-лимфоцитов CD3+CD8+ и относительные и абсолютные величины клеток CD3-CD16+56+ (натуральные киллеры) выше у ЧДБ детей, чем в контрольной группе [16].

Ключевым в предполагаемом патогенетическом принципе анализа иммунного статуса является концепция позитивной и негативной клеточной активации [30]. Суть ее в том, что позитивная активация представляет собой нормально происходящий процесс активации лимфоцитов, завершающийся осуществлением их эффекторных функций, которым предшествует пролиферация и дифференцировка. Для ее оценки, кроме хорошо известных маркеров, существенное значение оказывает определение экспрессии на Т-клетках CD2, CD28, CD40L (CD154), на В-лимфоцитах — CD23, молекулы HLA II класса, индукция синтеза иммуноглобулина Е. Негативная активация заканчивается апоптозом, поэтому для определения негативной активации основным является анализ апоптозных маркеров на иммунокомпетентных клетках, к которым относятся FAS-антиген (CD95) и лиганд FAS-антигена. Такой подход представляется перспективным, допускается возможность, что иммунодефицитные болезни можно рассматривать как результат гиперактивации за счет негативной активации, и снижение ее за счет позитивной [30—35]. Интересен тот факт, что уровень экспрессии CD95 на активированных лимфоцитах (высокий уровень экспрессии HLA-DR) существенно выше, чем на покоящихся клетках [36], что подтверждает большую чувствительность активированных клеток к процессам программированной клеточной гибели. При изучении изменений апоптоза лимфоцитов и гранулоцитов в периферической крови у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом в период ремиссии содержание CD95+ было обратно пропорционально степени тяжести заболевания, то есть при более тяжелой форме ХОБЛ уровень CD95+ был ниже, чем при средней и легкой формах [37—40]. Похожие результаты получены в работе, проведенной с целью изучения особенностей иммунного статуса у ЧДБ из группы детей, у которых показатели апоптоза Т-хелперов (CD3+CD4+CD95+) были статистически значимо ниже у 50% исследуемых, чем у эпизодически болеющих детей, что может свидетельствовать о нарушении нормального баланса апоптотической гибели иммунокомпетентных клеток и способствовать персистенции воспаления и прогрессированию респираторных заболеваний [21].

Существует и альтернативное мнение: показано, что у 82,5% часто болеющих детей (даже в период клинического благополучия) отмечались иммунные дисфункции, характеризующиеся уменьшением количества активированных клеток (CD8+DR+, CD25+, CD71+, CD20+) при повышении числа клеток, экспрессирующих рецепторы индукции апоптоза (CD95+) [41]. Дополняет картину иммунологических особенностей у детей из группы ЧДБ уменьшение числа Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы главного комплекса гистосовместимости (CD3+HLA-DR+), что может свидетельствовать о нарушении презентации антигена [42].

В норме клетки иммунной системы постоянно контактируют с бактериями в миндалинах, пейеровых

бляшках, других структурах лимфоидной ткани. Важнейшими структурами бактериальной стенки и активаторами иммунной системы являются липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки [43].

В исследованиях иммунного статуса детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей отмечено снижение субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к ЛПС (CD3+LPS+ и CD19+LPS+) в 50% случаев [21, 23]. ЛПС-связывающая способность лимфоцитов является интегральным показателем защиты организма от бактериальной инфекции и может отражать состояние системы иммунитета [20, 43, 44].

При изучении паттернораспознающих и ко-стимулирующих рецепторов моноцитов и нейтрофилов в контрольной группе пациентов с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей выявлена пониженная активность TLR2, комплексного соединения TLR4/CD14 на моноцитах периферической крови, снижение CD14+CD16+, уменьшенная экспрессия CD86+ на дендритных клетках периферической крови и сдвиг цитокинового профиля в сторону Th2 по сравнению со здоровыми детьми [46].

Состояние гуморального иммунитета у детей из группы ЧДБ

Показатели гуморального иммунитета у детей из группы часто и длительно болеющих респираторными инфекциями наиболее часто представляют собой дисиммуноглобулинемию (изменение нормального соотношения иммуноглобулинов) [47]. Изменения при дисиммуноглобулинемиях могут быть следствием как повышения, так и снижения одного или нескольких классов одних иммуноглобулинов на фоне нормального содержания других.

Анализ содержания в крови иммуноглобулинов классов А, М, G выявил, что у часто болеющих в сыворотке крови IgA снижены на 52%, на 48% — IgM, на 39% — IgG по сравнению со здоровыми детьми, в целом отражая состояние гипои иммуноглобулинемии у данной категории больных с более выраженным дефицитом IgA [48]. Похожие изменения выявлены в работе Г. Т. Камашевой, где особенности гуморального иммунитета характеризовались преимущественным уменьшением содержания IgA, М, G независимо от возраста [3]. При этом наибольшее число отклонений в сторону снижения уровня иммуноглобулинов (IgA и IgG) отмечено в старшей возрастной группе, тогда как в младшей снижен уровень IgG, в средней — и IgM. У 23% детей 2—7 лет уменьшено содержание IgG или IgA в сыворотке крови, а в возрасте 7—15 лет — только у 5% детей [5].

А. В. Горенькова показала, что у 36,4% ЧБД были выявлены иммунодефицитные состояния, которые представлены дефектами антителообразования (20,4%) в виде селективного дефицита IgA и гипогаммаглобулинемии у детей раннего возраста, причем более высокая частота гипогаммаглобулинемии у детей раннего возраста отмечалась среди детей с осложненным течением респираторных инфекций (26,5%), тогда как среди детей с неосложненными ОРВИ — лишь у 8,8% [2]. Среди часто болеющих детей ранне-

го возраста с гипогаммаглобулинемией 85% составили дети в возрасте 3 лет. В других исследованиях среди 103 пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей у 17 (16,5%) пациентов диагностированы дефекты в зависимом от антител иммунитете, включая 6 пациентов с дефицитом класса иммуноглобулина (2 общих переменных дефицита и 4 дефицита IgA), 3 — с дефицитом подкласса IgG (2 IgG2 и 1 IgG3), и 8 — со специфическим дефицитом антител против антигенов полисахарида [11].

Многие исследователи указывают на нарушение процессов интерферонообразования (ИФН) у данной группы больных. Индивидуальная способность к синтезу ИФН генетически детерминирована, а резистентность к вирусным инфекциям во многом зависит от выработки ИФН еще до инфицирования [49, 50]. У часто болеющих детей способность клеток к синтезу α -ИФН снижена по сравнению с редко болеющими детьми и менее четко выражены сезонные ритмы синтеза ИФН: он снижен в течение всех сезонов, а у эпизодически болеющих детей синтез ИФН выше осенью и зимой, менее выражен летом и весной [1, 50]. Данные об особенностях интерфероногенеза у часто болеющих детей приводят в своей работе Т. П. Маркова и Д. Г. Чувилов: снижение синтеза интерферона у детей из группы ЧДБ отмечено в течение всего года, в то время как у здоровых осенью и зимой синтез интерферона существенно повышался [5]. Л. С. Намазова помимо выявленных изменений цитокинового статуса, проявляющихся в увеличении содержания ИЛ4 и ИЛ8, установила уменьшение содержания γ -интерферона [54]. Похожие данные приведены в исследованиях З. С. Макаровой, где у часто болеющих детей продукция α -интерферона снижена у 70%, γ -интерферона — у 89% детей [55].

При изучении факторов комплемента — аллотипы C4: C4A и C4B и гены C4A и C4B — у 84 детей и молодых совершеннолетних с рецидивирующим острым средним отитом, синуситом или пневмонией и у 74 здоровых пациентов было выявлено, что генетический дефицит C4A был значительно выше у больных по сравнению с контрольной группой (26% против 14%) [12]. Дефицит C4A — один из дефектов врожденного иммунитета, который может являться предрасполагающим фактором к рецидивирующим инфекциям дыхательных путей у детей и подростков. По мнению авторов, генное тестирование C4 должно быть добавлено к списку исследований причины рецидивирующего острого среднего отита, верхнечелюстного синусита или пневмонии у детей и подростков.

Нарушения в системе местного иммунитета

Важнейшими входными воротами для проникновения патогенов в организм человека являются верхние дыхательные пути. После проникновения возбудителей в организм включаются последовательно 2 защитные системы: мукоцилиарная и иммунная. Цель мукоцилиарной защиты — создание барьера для фиксации возбудителя на слизистой оболочке. Иммунная защита является вторым этапом борьбы с патогенными микроорганизмами и бывает неспецифической и специфической. Неспецифическая защи-

та срабатывает очень быстро и осуществляется главным образом фагоцитирующими макрофагами.

Специфическая защита исходит от локально образующихся антител класса sIgA, препятствующих фиксации и размножению возбудителей, поэтому иммунитет, базирующийся на антителах класса sIgA, препятствует развитию инфекции как на стадии заражения, так и заболевания.

Большое значение в развитии частых респираторных инфекций имеет состояние местного иммунитета (главным образом слизистых оболочек верхних дыхательных путей). Имеются работы, посвященные показателям мукозального иммунитета при хронических бронхолегочных заболеваниях и хронических заболеваниях ротоглотки, где отмечено, что уровень иммуноглобулинов при данных заболеваниях может существенно отличаться от содержания соответствующих изотипов в слюне здоровых детей [56].

При оценке местного иммунитета у часто болеющих детей выявлено снижение содержания секреторного IgA, лизоцима в слюне по сравнению с эпизодически болеющими детьми [48—52].

При анализе показателей иммуноглобулинового профиля слюны у детей из группы часто болеющих Н. Н. Третьякова выявила достоверное увеличение содержания IgG относительно показателей здоровых детей, снижение IgA и sIgA, суммарного секреторного компонента за счет его свободной фракции [48]. Увеличенная концентрация IgG являлась следствием повышения проницаемости эпителиального пласта в условиях воспаления, а уменьшение sIgA свидетельствовало о повышенном расходе этих антител на нейтрализацию патогенов. Показатель отношения IgA/IgG был значительно снижен, что свидетельствовало о разбалансированном составе иммуноглобулинов слюны в группе детей с частыми респираторными инфекциями. В работах других авторов отмечено, что содержание секреторных иммуноглобулинов (IgA, IgG) в слюне у часто болеющих детей различается: имеются и повышенные, и пониженные, и нормальные показатели с преобладанием значительно повышенных показателей sIgA и пониженных показателей IgA [53].

В совокупности эти данные позволяют утверждать, что у детей из группы ЧДБ имеются различные нарушения в системе иммунитета. Изменения в иммунном статусе при состоянии частого рецидивирования острой и в стадии ремиссии, хронической воспалительной патологии, существенны и близки между собой. Это позволяет рассматривать нарушения в системе иммунитета ЧДБ как значимые для формирования хронических заболеваний во взрослом возрасте, а коррекция этих нарушений может быть использована для лечения таких детей в качестве одного из действенных средств профилактики хронических воспалительных заболеваний у взрослых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А., Камаев И. А. и др. *Часто болеющие дети.* — Н. Новгород, 2003.
2. Горенькова А. В. *Клинико-иммунологические особенности часто болеющих детей на Европейском севере: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Архангельск, 1999.

3. Камашева Г. Т. Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей г. Семей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Семей, Республика Казахстан, 2009.
4. Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Чебуркин А. В., Захарова И. Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации (руководство для врачей).— М., 2001.
5. Маркова Т. П., Чувилов Д. Г. // Ремедиум.— 2006.— № 6.— С. 26—28.
6. Беляева Л. М. Профилактические и лечебно-профилактические мероприятия для детей и подростков I и II групп здоровья. Современная тактика ведения часто и длительно болеющих детей: Учеб.-методич. пособие.— Минск, 2006.
7. Василевский И. В. // Медицина.— 2008.— № 2.— С. 93—99.
8. Новиков Д. К., Новиков П. Д. Клинич. иммунопатология.— М., 2009.
9. Таточенко В. К. Практическая пульмонология детского возраста: Справочник.— М., 2001.
10. Ярцев М. Н., Яковлева К. П., Плахтиенко М. В. // Consilium medicum. Прилож. «Педиатрия».— 2006.— № 1.— С. 13—18.
11. Aghamohammadiz A., Moin M., Karimi A., et al. // Am. J. Otolaryngol.— 2008.— Vol. 29, № 6.— P. 385—392.
12. Kainulainen L., Peltola V., Seppänen M., et al. // Hum. Immunol.— 2012.— № 26.— P. 76—92.
13. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // Иммунология.— 2001.— № 4.— С. 4—6.
14. Ярилин А. А. // Иммунология.— 2001.— № 4.— С. 16—20.
15. Хаитов Р. М. // Аллергия, астма и клинич. иммунология.— 2000.— № 2.— С. 3—16.
16. Kendirli T., İkinçiorullari A., Doru F., Babacan E. // Turk. J. Pediatr.— 2008.— Vol. 50, № 1.— P. 63—66.
17. Карцева И. В. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующих респираторных заболеваний у часто болеющих детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Екатеринбург, 2003.
18. Jakubczak B., Demkow U., Wasik M. // Pneumonol. Alergol. Pol.— 2005.— T. 73, № 2.— S. 160—166.
19. Доровская Н. Л. Система реабилитации детей дошкольного возраста с частыми повторными заболеваниями органов дыхания в организованных коллективах на основе коррекции иммунных и метаболических нарушений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2007.
20. Donna M., Ambrosino G., Siber R. // N. Engl. J. Med.— 1987.— Vol. 316, № 13.— P. 790—793.
21. Зыблева С. В., Новиков П. Д. // Мед. новости.— 2012.— № 5.— С. 77—80.
22. Зыблева С. В. // Донозоология—2010: Материалы VII Междунар. науч. конф.— СПб., 2010.— С. 160—161.
23. Зыблева С. В. // Иммунопатология, аллергология, инфектология.— 2012.— № 1.— С. 6—11.
24. Максимова А. В., Кубышева Н. И., Ермолаева Е. В. и др. // Аллергология.— 2005.— № 4.— С. 30—34.
25. Hamzaoui A., Ammar J., Mekki F., et al. // Mediat. Inflamm.— 2001.— Vol. 10, № 6.— P. 339—342.
26. De Martino M., Ballotti S. // Pediatr. Allergy Immunol.— 2007.— Vol. 18.— P. 8—13.
27. Vajarginiene I., Urboniene D., Simoniene G., et al. // Medicina (Kaunas).— 2005.— Vol. 41, № 3.— P. 203—207.
28. Джуралева З. Я. // Аллергология и иммунология.— 2008.— Т. 9, № 1.— С. 132.
29. Towns S., Wong M. // Aust. Fam. Physician.— 2000.— Vol. 29, № 8.— P. 741—746.
30. Караулов А. В. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие.— М., 2002.
31. Chatzigeorgiou A., Lyberis M., Chatzilympis G., et al. // Biofactors.— 2009.— Vol. 35, № 6.— P. 474—483.
32. Elgueta R., Benson M. J., de Vries V.C., et al. // Immunol. Rev.— 2009.— Vol. 229, № 1.— P. 152—172.
33. Kawabe T., Matsushima M., Hashimoto N., et al. // Nagoya J. Med. Sci.— 2011.— Vol. 73, № 3—4.— P. 69—78.
34. Schonbeck U., Libby P. // Cell. Mol. Life Sci.— 2001.— Vol. 58, № 1.— P. 4—43.
35. Yang Y., Wilson J. M. // Science.— 1996.— Vol. 273.— P. 1862—1864.
36. Cortesini R., LeMaoult J., Ciubotariu R., et al. // Immunol. Rev.— 2001.— Vol. 182.— P. 201—206.
37. Караулов А. В., Самойлова Н. Е., Кокушков Д. В. // Иммунология.— 2007.— № 2.— С. 93—95.
38. Vignola A. M., Chanaz P., Chiappara G., et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1999.— Vol. 103, № 4.— P. 563—573.
39. Hodge S. J., Hodge G. L., Reynolds P. N., et al. // Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.— 2003.— Vol. 285, № 2.— P. L492—L499.
40. Mac Closkey T. V., Oyaizi N., Caronezi M., Pahwa S. // Clin. Immunol. Immunopathol.— 2004.— Vol. 71.— P. 14—18.
41. Заплатников А. Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 2003.
42. Котлуков В. К., Кузьменко Л. Г., Блохин Б. М. и др. // Педиатрия.— 2007.— Т. 4, № 86.— С. 25—29.
43. Новиков Д. К., Новиков П. Д. // Клинич. иммунопатология. Руководство / Под ред. Н. П. Базеко, Б. И. Чернин.— М., 2009.— С. 108—109.
44. Rabin R. L., Bieber M. M., Teng N. T. // J. Infect. Dis.— 1993.— Vol. 168.— P. 135—142.
45. Qing G., Howlett S., Bortolussi R. // Infect. Immune.— 1996.— Vol. 64, № 11.— P. 4638—4642.
46. Nikolova M., Stankulova D., Taskov H., et al. // Int. Immunopharmacol.— 2009.— Vol. 4, № 9.— P. 425—432.
47. Рачинский С. В., Таточенко В. К., Волков И. К. // Педиатрия.— 2004.— № 1.— С. 58—62.
48. Третьякова Н. Н. Клинико-патогенетическая характеристика частых респираторных заболеваний у детей из группы часто и длительно болеющих: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Хабаровск, 2010.
49. Самсыгина Г. А. // Consilium medicum. Прилож. «Педиатрия».— 2004.— № 2.— С. 3—10.
50. Титов Л. П. // Иммунология.— 2000.— № 3.— С. 29—33.
51. Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста.— М., 1996.
52. Леонова М. В., Ефременкова О. В. // Качеств. клинич. практика.— 2002.— № 1.— С. 1—3.
53. Параев А. В., Логинова Н. С., Фошина Е. П. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.— 2009.— №2.— С. 80—81.
54. Намазова Л. С. // Детские инфекции.—2007.— № 2.— С. 49—52.
55. Макарова З. С. // Детские инфекции.— 2007.— № 1.— С. 17—22.
56. Кузьменко Л. Г. // Вестн. РУДН. Серия «Медицина».— 1999.— № 2.— С. 73—79.

Поступила 13.03.13.

IMMUNE SYSTEM FUNCTIONING DISORDERS IN FREQUENTLY AND CHRONICALLY ILL CHILDREN

S. V. Zybleva, P. D. Novikov

Acute respiratory infections are absolute leaders in the structure of infectious sickness rate in children. The immune system defects in frequently ill children are polymorphic. Therefore, searching of clinical and immunological characteristics in children often prone to acute respiratory diseases is among the actual problems. Improving of the recurrent respiratory infections prophylaxis at an early age can prevent different types of chronic diseases development and improve health and quality of children's life. It is an important medical and social problem that requires development of modern technologies for early diagnosis of secondary immune deficiency, allergic and infectious diseases, and science-based system of activities.

Key words: recurrent respiratory infections, children, immune status.

Адрес для корреспонденции:

Зыблева Светлана Валерьевна.
Республиканский научно-практический центр радиационной
медицины и экологии человека.
246040, г. Гомель, ул. Ильича, 290; сл. тел. (8-0232) 38-97-08.

Н. Н. КОЛЯДКО, В. В. ДМИТРИЕВ, В. И. ПРОХОРОВА,
С. А. КРАСНЫЙ, Л. Н. СУСЛОВ

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ТРОМБОГЕННОГО СТАТУСА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова Минздрава Республики Беларусь,
РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии
Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Создать систему лабораторных прогностических критериев тромbogenного риска для онкологических пациентов с гнойно-септическими осложнениями.

Материал и методы. В исследование включили онкологических пациентов с тромboэмболическими осложнениями ($n=23$) и развившимися в послеоперационный период гнойно-септическими осложнениями ($n=55$). Созданы группы сравнения. Изучены следующие лабораторные показатели: активированное частичное тромboпластиновое время, активность факторов протомбинового комплекса, международное нормализованное отношение, тромбиновое время, содержание фибриногена, Д-димеров, антитромбин III, протейн С, тест генерации тромбина, степень торможения генерации тромбина, уровень С-реактивного белка.

Результаты. На основании данных, полученных у онкологических пациентов с тромboэмболическими осложнениями, разработана логистическая модель оценки тромbogenного риска с использованием показателей концентрации Д-димеров, степени торможения генерации тромбина для антитромбина III и протейна С. Диагностическая эффективность модели составляет 86,9%. Выявлено, что в течение осложненного послеоперационного периода в группу высокого тромbogenного риска попадает 45,5% онкологических пациентов в 1-е сутки, 41,8% — 3-и сутки, 32,7% — 7-е сутки после развития осложнения. В неосложненный послеоперационный период к группе высокого тромbogenного риска можно отнести лишь 16,4% прооперированных.

Заключение. Разработанный подход позволит выявить онкологических пациентов, относящихся к группе высокого тромbogenного риска, индивидуализировать антикоагулянтную профилактику в послеоперационный период у данной категории больных.

Ключевые слова: гемостаз, рак, тромбоз, гнойно-септические осложнения, степень торможения генерации тромбина.

Риск развития венозных тромboэмболических осложнений (ВТЭО) значительно варьирует между подгруппами онкологических пациентов, у отдельных лиц — во времени [1, 2]. Идентификация больных с наиболее высоким риском ВТЭО имеет решающее значение для предупреждения тромboэмболии легочной артерии путем проведения антикоагулянтной профилактики (АКП) [3].

Дополнительным фактором риска развития ВТЭО могут быть состояния, сопровождающиеся воспалительным процессом. По данным ряда исследователей, для онкологических пациентов, умерших от тромboэмболии легочной артерии, характерна высокая частота послеоперационных осложнений, особенно воспалительного характера. Поэтому авторы пуб-

ликаций рассматривают гнойно-воспалительные осложнения у лиц со злокачественными новообразованиями в качестве дополнительных предикторов тромботических осложнений, особенно в ранний послеоперационный период [4, 5]. В литературе отсутствуют четкие рекомендации, регламентирующие выбор прогностических признаков развития тромботических осложнений и объем АКП в ранний послеоперационный период в случае развития гнойно-воспалительных осложнений у онкологических пациентов.

Системный воспалительный ответ организма на повреждение и распространение бактерий в средах, в норме являющихся стерильными, индуцирует ускоренную генерацию тромбина, угнетение физиологических антикоагулянтных механизмов и ингибирование фибринолиза [6, 7]. М. Levi представил результаты нескольких десятков исследований, подтверждающих взаимосвязь воспалительных, инфекционных заболеваний с высоким риском развития ВТЭО [8]. На фоне воспалительных и гнойно-септических осложнений снижается функция антитромбина III (АТ III) и протейна С (РС) [8]. Ряд экспериментальных исследований указывают на несколько патофизиологических механизмов, обеспечивающих связь между инфекцией, воспалением и тромboобразованием [9—12]. Введение экспериментальным животным интерлейкина-6, медиатора воспаления, в кровотока ведет к усилению процессов генерации тромбина, а назначение рекомбинантного фактора некроза опухоли индуцирует активацию фактора свертывания X, что в последующем также вызывает генерацию тромбина [13, 14]. Исследователи убедительно показали, что повышенный уровень С-реактивного протейна, интерлейкина-6 и иных медиаторов воспаления связан с риском развития ВТЭО [15—17]. Имеются данные о том, что С-реактивный белок является центральным звеном во взаимосвязи воспаления и свертывания крови [18—21]. По данным некоторых авторов, развитие воспалительных и гнойно-септических осложнений сопровождается снижением функции АТ III и РС [22—26]. Однако до сих пор единого мнения по этому вопросу не существует, так как недостаточно клинических данных [27]. Исследования, посвященные изучению состояния свертывания крови у онкологических пациентов с осложненным послеоперационным периодом, практически отсутствуют.

Целью настоящей работы являлось создание системы лабораторных прогностических критериев тромbogenного риска для онкологических пациентов с гнойно-септическими осложнениями.

Материал и методы

В группу 1а включили 23 онкологических пациента, у которых в период пребывания в стационаре наблюдали ВТЭО. Сформирована группа сравнения (1б), сопоставимая с представителями группы 1а по полу, возрасту, локализации и распространенности опухолевого процесса и проводимому лечению (без развития ВТЭО в послеоперационный период).

В группу 2а вошли 55 пациентов (46 (83,6%) мужчин и 9 (16,4%) женщин), у которых в послеопераци-

онный период зарегистрированы воспалительные и/или гнойно-септические осложнения.

Средний возраст составил $62 \pm 8,5$ года. Все включенные в исследование пациенты получили хирургическое лечение (пластика пищевода, гастроэктомия, субтотальная дистальная или проксимальная резекция желудка, обходной гастроэнтероанастомоз, панкреатодуоденальная резекция, радикальная цистэктомия с различными методами отведения мочи, резекция толстой кишки) (табл. 1).

В послеоперационный период наблюдали следующие осложнения:

- некрозы анастомозов и трансплантатов с развитием гнойно-септических осложнений (с нагноением послеоперационной раны и эвентрацией, с эмпиемой плевры и медиастинитом, с пневмонией, медиастинитом и сепсисом, с несостоятельностью анастомоза, с перитонитом) — у 9 человек;

- несостоятельность анастомозов — у 12, в том числе с развитием перитонита — у 4, кишечной непроходимости — у 2;

- нагноение послеоперационной раны (в сочетании со спаечной кишечной непроходимостью, эвентрацией и нагноением лимфокист, эвентрацией кишечника и некрозом анастомоза, эвентрацией кишечника и пневмонией, а также с эмпиемой плевры) — у 7 пациентов;

- абсцессы различных локализаций — у 6, в том числе у 2 — в сочетании с перитонитом;

- тонкокишечная непроходимость — у 6;

- перитонит в результате абсцесса, спаечной непроходимости, несостоятельности и некроза мочеочника — у 5;

- пневмония в сочетании с перитонитом, эвентрацией, медиастинитом, сепсисом — у 5;

- панкреатит, панкреонекроз/холецистопанкреатит — у 5;

- эмпиема плевры — у 3 пациентов.

В 32 (58,2%) случаях развитие послеоперационных осложнений потребовало повторного хирургического вмешательства. Все пациенты в периоперацион-

ный период получали АКП низкомолекулярными гепаринами. Среди представителей группы 2а тромботических осложнений не было.

Сформирована группа сравнения (2б), сопоставимая с пациентами группы 2а по полу, возрасту, массе тела, локализации и распространенности опухолевого процесса, проводимому хирургическому вмешательству (без осложнений в послеоперационный период).

В группах 2а и 2б коагуляционный статус пациентов регистрировали до операции, на 3-и, 7-е, 10-е сутки послеоперационного периода. В группе 2а дополнительный лабораторный контроль осуществляли на 1-е, 3-и, 7-е сутки после выявления осложнения.

В группе 1а коагуляционные свойства крови исследовали в день регистрации тромбоза до введения лечебной дозы гепарина. В группе 1б коагуляционный статус оценивали на этапах лечения, сопоставимых со сроками, на которых произошло развитие тромбоза у пациентов из группы 1а.

Материалом исследования служила сыворотка крови для определения концентрации С-реактивного белка, а также цитратная плазма для регистрации коагуляционных параметров крови. Показатели коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активность факторов протромбинового комплекса (АФПК), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), фибриноген, Д-димеры, АТ III, РС) определяли с помощью автоматического анализатора «Sta Compact» фирмы «Stago». Оценивали процесс генерации тромбина методом Calibrated Automated Thrombogram на микроплашечном флуориметрическом анализаторе «Fluorocan Ascent» фирмы «Thermo». Определяли следующие параметры: Лаг-фаза (ЛФ) — время до появления минимального количества тромбина; Тмах — время до образования максимального количества тромбина; Пик — максимальное количество тромбина; эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ). Оценивали функциональную активность РС — степень торможения генерации тромбина по РС (СТГТ_{РС}) — с помощью метода, основанного на регистрации ЭПТ исследуемой плазмы после добавления в пробу активатора РС, выделенного из яда змеи *Agkistrodon contortrix* [28, 29]. Способ определения функциональной активности АТ III, то есть степени торможения генерации тромбина по АТ III (СТГТ_{АТ III}), основан на измерении ЭПТ с помощью ТГТ до и после добавления к исследуемому образцу плазмы *in vitro* активатора АТ III, в качестве которого используют синтетический пентасахарид, способный влиять только на АТ III [30].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 8.0. Использовали непараметрические методы статистики, корреляционный анализ по Спирмену, логистическую регрессию, ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

Выявление факторов прогноза развития ВТЭО и использование установленных критериев возникновения тромбоза для выделения группы повышенного риска тромботических осложнений среди пациентов

Таблица 1

Локализация опухолевого процесса у пациентов группы 2а

Локализация опухолевого процесса	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество (%)
Колоректальный рак	13	23,64
Рак желудка	10	18,18
Рак пищевода	8	14,55
Рак мочевого пузыря	8	14,55
Гастрозофагеальный рак	7	12,72
Рак мочевого пузыря + рак простаты	4	7,26
Неходжкинская лимфома с поражением желудка	2	3,64
Рак Фатерова соска	1	1,82
Карциноид головки поджелудочной железы	1	1,82
Рак простаты	1	1,82

с осложненным послеоперационным периодом составили дизайн исследования.

Для разработки математической модели прогнозирования вероятности развития тромботических осложнений проанализированы данные, полученные в группах 1а и 1б (табл. 2).

Наиболее тесно с фактом тромбоза связаны такие показатели, как концентрация Д-димеров ($r=0,62$; $P<0,001$), $СТГТ_{AT\ III}$ ($r=-0,5$; $P=0,002$), $СТГТ_{PC}$ ($r=-0,67$; $P=0,0001$), величина АФПК ($r=-0,37$; $P=0,045$), МНО ($r=0,37$; $P=0,5$), VRI ($r=0,47$; $P=0,005$), активность PC ($r=-0,5$; $P=0,015$), AT III ($r=-0,34$; $P=0,005$). Для распознавания ситуации, при которой возможны тромботические осложнения из числа проанализированных выбраны независимые признаки, обладавшие наибольшей специфичностью и чувствительностью, на что указывал такой интегральный показатель, как площадь под характеристической ROC-кривой. Показатель СТГТ в присутствии активатора PC (AUC=0,94), AT III (AUC=0,8) и концентрация Д-димеров (AUC=0,82). Диагностические возможности активности AT III (AUC=0,74) и PC (AUC=0,74) были хуже.

Прогнозирование развития тромботических осложнений представляет нелинейную модель. Для создания непараметрической модели оценки тромбогенного риска использовали метод бинарной логистической регрессии (табл. 3).

Полученное уравнение имеет следующий вид:

$$Z = \exp(2,48 + 0,33a - 0,03b - 0,09c) / 1 + \exp(2,48 + 0,33a - 0,03b - 0,09c),$$

где Z — вероятность развития тромботических осложнений;

a — концентрация Д-димеров, мкг/мл;

b — $СТГТ_{AT\ III}$, %;

c — $СТГТ_{PC}$, %.

Предсказательная эффективность модели оценена методом переклассификации на обучающей выборке (пациенты групп 1а и 1б). Вероятность развития тромботических осложнений в диапазоне 0,5—1,0 определена как высокая, 0,49 и менее — низкая. В группе 1а у 19 человек высказано предположение о возможности развития тромбоза, вероятность ВТЭО отвергнута у 4, в группе 1б возможность развития тромботических осложнений отвергнута у 21, высказано предположение о вероятности развития ВТЭО у 2 пациентов.

Специфичность регрессионной логистической модели составила 91,3%, чувствительность — 82,6%. Диагностическая эффективность модели составила 86,9%, то есть 86,9% пациентов были правильно отнесены в группу риска развития (или исключения) тромбозов.

В качестве «экзаменационной» выборки выступила группа 2а. Для анализа использовали данные, полученные в 1-е сутки развития гнойно-воспалительного осложнения в послеоперационный период. В результате применения модели 25 (45,5%) пациентов отнесли к группе высокого тромбогенного риска. Уровень С-реактивного белка на момент подтверждения послеоперационного осложнения составил 17,85 [14,6; 26,8] мг/100 мл, что превышало значение дан-

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия ВТЭО

Показатель	Группа 1а (n=23)	Группа 1б (n=23)	P
АЧТВ, с	35,1 [32,8; 37,2]	36,4 [33,2; 39,4]	0,04
АФПК, %	95 [87; 100]	71,5 [65; 81,5]	<0,001
МНО, ед	1,03 [1; 1,1]	1,22 [1,14; 1,35]	<0,001
Фибриноген, г/л	3,84 [3,24; 5,47]	4,18 [3,14; 7,9]	0,04
Д-димеры, мкг/мл	0,54 [0,43; 1,62]	12,67 [4,82; 20]	<0,001
Активность AT III, %	104 [95,9; 111,4]	86 [76,5; 105,5]	0,051
Активность PC, %	118 [104; 136]	92 [78; 103,4]	0,001
$СТГТ_{AT\ III}$, %	60 [45,8; 90,1]	19,9 [10,2; 55,1]	0,003
$СТГТ_{PC}$, %	83,5 [64,9; 90,3]	13,5 [3,07; 43,5]	<0,001
ЛФ, мин	3,61 [3,28; 4,67]	2,71 [2; 4,58]	0,26
ЭГТ, нмоль·мин	1780 [1555; 2062,3]	1408,5 [1221,5; 1564]	0,08
Пик, нмоль	294,4 [202,3; 333,1]	312,3 [280; 317,5]	0,26
Tmax, мин	7,17 [6,16; 8,35]	4,71 [3,67; 6,86]	0,03
VRI, нмоль/мин	82,7 [70,2; 90,6]	155,8 [167,9; 183,0]	0,02

Таблица 3

Коэффициенты независимых признаков для расчета вероятности развития тромбоза методом регрессионного анализа

Сравниваемый статистический показатель	Анализируемый признак и его коэффициент			
	константа	Д-димеры, мкг/мл	$СТГТ_{AT\ III}$, %	$СТГТ_{PC}$, %
Коэффициент	2,48	0,33	-0,03	-0,09
Стандартная ошибка	0,15	0,02	0,003	0,004
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
95% доверительный интервал	2,19—2,76	0,29—0,37	-0,03—0,02	-0,1—0,08
Коэффициент Вальда	286,02	252,91	83,64	449,62
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Отношение шансов	11,91	1,39	0,97	0,91
95% доверительный интервал	8,9—15,86	1,33—1,45	0,97—0,98	0,90—0,92

ного показателя у 30 пациентов из группы низкого тромбогенного риска (12,7 [9,1; 20,9] мг/100 мл, $P=0,039$). Определена достоверная статистическая связь между уровнем С-реактивного белка и наличием высокого тромбогенного риска ($r=0,35$; $P=0,03$).

На 3-и сутки после развития осложнения к группе высокого тромбогенного риска отнесли 23 (41,8%) пациента, на 7-е сутки — 18 (32,7%) человек.

С помощью разработанной модели провели анализ в группе 2б, взяв для расчетов лабораторные данные, полученные на 7-е сутки после операции (сроки сопоставимы с таковыми в группе 2а, поскольку осложнения в среднем развивались на $6,7 \pm 3,5$ сут). В результате в группе 2б лишь 9 из 55 пациентов были отнесены к группе высокого тромбогенного риска, что составило 16,4%.

Выводы

1. Разработана логистическая модель оценки тромбогенного риска с использованием следующих показателей: концентрация Д-димеров, степени торможения генерации тромбина для антитромбина III и протеина С. Диагностическая эффективность модели составляет 86,9%.

2. Выявлено, что в течение осложненного послеоперационного периода в группу высокого тромбогенного риска попадает 45,5% онкологических пациентов в 1-е сутки после развития осложнения, 41,8% — 3-и, 32,7% — 7-е сутки. В то же время в неосложненный послеоперационный период, в частности на 7-е сутки после операции, к группе высокого тромбогенного риска можно отнести лишь 16,4% человек.

3. Данный подход позволит скорректировать антикоагулянтную профилактику (увеличить дозу либо длительность введения препарата) в зависимости от степени тромбогенного риска для каждого конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khorana A. A. // *J. Clin. Oncol.*— 2009.— Vol. 27.— P. 4839—4847.
2. Blom J. W., Doggen C. J., Osanto S., Rosendaal F. R. // *JAMA.*— 2005.— Vol. 293, № 6.— P. 715—722.
3. Khorana A. A. // *Thromb. Res.*— 2012.— Vol. 129.— P. 10—15.
4. Касюк А. А. // *Онкол. журн.*— 2010.— Т. 4, № 2.— С. 39—45.
5. Касюк А. А. // *Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: Материалы VII региональной конф.— Томск, 2012.— С. 78—79.*
6. Levi M., Keller T. T., van Gorp E., ten Cate H. // *Cardiovasc. Res.*— 2003.— Vol. 60.— P. 26—39.
7. Levi M. // *Semin. Immunopathol.*— 2012.— Vol. 34.— P. 167—179.
8. Levi M. // *Semin. Thromb. Hemost.*— 2012.— Vol. 38, № 5.— P. 506—514.
9. Cermak J., Key N. S., Bach R. R., et al. // *Blood.*— 1993.— Vol. 82.— P. 513—520.
10. Bhagat K., Moss R., Collier J., Vallance P. // *Cardiovasc. Res.*— 1996.— Vol. 32.— P. 822—829.
11. Riewald M. // *Crit. Care.*— 2003.— Vol. 7.— P. 123—129.
12. Van Aken B., Reitsma P., Rosendaal F. R. // *Br. J. Haematol.*— 2002.— Vol. 116.— P. 173—177.
13. Stouthard J., Levi M., Hack C. E., et al. // *Thromb. Haemost.*— 1996.— Vol. 76.— P. 738—742.
14. Van der Poll T., Buller H.R., ten Cate H., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol. 322.— P. 1622—1627.

15. Mahemuti A., Abudurehman K., Aihemaiti X., et al. // *Chin. Med. J.*— 2012.— Vol. 125, № 22.— P. 3997—4002.
16. Zacho J., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B. G. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2010.— Vol. 30.— P. 1672—1678.
17. Zee R. Y., Glynn R. J., Cheng S., et al. // *Circ. Cardiovasc. Genet.*— 2009.— № 2.— P. 57—62.
18. Gabay C., Kushner I. // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 340.— P. 448—454.
19. Szalai A., Agrawal A., Greenhough T. J., Volanakis J. E. // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 1999.— Vol. 37.— P. 265—270.
20. Pepys M. B., Hirschfield G. // *J. Clin. Invest.*— 2003.— Vol. 111.— P. 1805—1812.
21. Bisoendial R., Kastelein J. J., Levels J. H., et al. // *Circ. Res.*— 2005.— Vol. 96.— P. 714—716.
22. Lowry S. F., Awad S., Ford H., et al. // *Surg. Infect.*— 2004.— Vol. 5, № 3.— P. 261—268.
23. Kinasewitz G. T., Yan S. B., Basson B., et al. // *Crit. Care.*— 2004.— Vol. 8, № 2.— P. 82—90.
24. Vail G. M., Xie Y. J., Haney D. J., Barnes C. J., et al. // *Infection.*— 2009.— Vol. 37, № 4.— P. 358—364.
25. Vary T., Kimball S. // *Am. J. Physiol.*— 1992.— Vol. 262.— P. 445—452.
26. Seitz R., Wolf M., Egbring R., Havemann K. // *Eur. J. Haematol.*— 1989.— Vol. 43.— P. 22—28.
27. Liu Y.G., Li C. S. // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.*— 2004.— Vol. 43, № 2.— P. 94—97.
28. Hezard N., Bouaziz-Borgi L., Remy M. G., et al. // *Thromb. Haemost.*— 2007.— Vol. 97.— P. 165—166.
29. Колядко Н. Н., Липай Н. В., Дмитриев В. В., Прохорова В. И. // *Здравоохранение.*— 2011.— № 4.— С. 10—14.
30. Колядко Н. Н., Дмитриев В. В., Прохорова В. И. // *Международ. мед. журн.*— 2012.— Т. 18, № 2.— С. 89—94.

Поступила 11.03.13.

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF PURULENT-SEPTIC CHARACTER AS RISK FACTOR OF ONCOLOGIC PATIENT THROMBOGENIC STATUS

N. N. Kolyadko, V. V. Dmitriyev, V. I. Prokhorova, S. A. Krasniy, L. N. Suslov

Objective. Development of thrombogenic risk laboratory prognostic criteria for oncologic patients suffering from purulent-septic complications was the aim of the study.

Materials and methods. Oncologic patients suffering from thromboembolic complications (n=23) and persons having purulent-septic complications developed in the postoperative period (n=55) were enrolled into the study. Groups of comparison were formed. The following laboratory values were studied: APTT, AFPB, INR, fibrinogen, D-dimer concentrations, antithrombin III, protein C, thrombin generation test, degree of the thrombin generation inhibition, C-reactive protein.

Results. Basing on the data obtained in oncologic patients having thromboembolic complications a logistic model was developed for assessing the thrombogenic risk using values of the D-dimer concentration, degree of the thrombin generation inhibition of antithrombin III, protein C. the model diagnostic efficacy is 86.9%. When the postoperative course was accompanied by complications on the 1st day after the complication had been diagnosed 45.5% of oncologic patients were found to enter the group of a high thrombogenic risk, on the 3rd day — 41.8% of patients, on the 7th day — 32.7% of patients operated on. In case the postoperative period lacked complications only 16.4% of patients operated on could be referred to the group of a high thrombogenic risk.

Conclusion. The approach developed makes possible detection of the oncologic patients at a high thrombogenic risk, individualization of the anticoagulant therapy of those patients in the postoperative period.

Key words: hemostasis, cancer, thrombosis, purulent-septic complications, degree of thrombin generation inhibition.

Адрес для корреспонденции:

Колядко Наталья Николаевна.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.
223040, Беларусь, Минский р-н, п. Лесной; сп. тел. (8-017) 287-95-61.

Уважаемые коллеги! Друзья!

Приглашаем Вас принять активное участие в работе Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию образования кафедры кожных и венерических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», которая состоится 6 сентября 2013 г. в г. Минске.

Учредители и организаторы конференции: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Белорусская общественная организация дерматовенерологов и косметологов.

Кафедра кожных и венерических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» была образована в 1923 г. Это первая профилированная кафедра по дерматовенерологии в нашей стране. Ее становление и укрепление во многом предопределило развитие дерматовенерологической службы Республики Беларусь. На кафедре была сформирована ведущая научная школа отечественной дерматовенерологии, которая впоследствии завоевала широкую известность и признание благодаря высокому уровню исследований. В разные периоды на кафедре работали выдающиеся деятели науки и практики: академик А.Я. Прокопчук, профессора В.Ю. Мранговичус, И.И. Богданович, О.П. Комов, А.Т. Сосновский, доценты Е.С. Певзнер, П.В. Дыло, Б.С. Ябленик, С.А. Еременко, Л.Г. Федорова, Ф.А. Хомич, Э.И. Федорович, А.Д. Целищева и др. Преемственность в воспитании новых поколений научной школы обеспечивает жизнеспособность и поступательное развитие кафедры, она и сегодня является одним из ведущих центров по подготовке научных кадров в стране.

Приоритетными направлениями деятельности кафедры на современном этапе являются учебно-воспитательная, учебно-методическая, научно-исследовательская, лечебно-консультативная работа. По инициативе и при непосредственном участии сотрудников кафедры организуются и проводятся съезды, научно-практические конференции и семинары, круглые столы и проблемные дискуссии по актуальным вопросам дерматовенерологии и косметологии. Сотрудники кафедры являются членами международных научных обществ и ассоциаций, имеют широкую научную аудиторию и известность.

Республиканская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 90-летию образования кафедры кожных и венерических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» – уникальная возможность обмена опытом для работников практического и научного направлений здравоохранения нашей страны и зарубежья. Мы будем рады видеть врачей других специальностей, чьи профессиональные интересы связаны с вопросами дерматологии, косметологии и инфекций, преимущественно передаваемых половым путем.

Вниманию участников будет предложена разнообразная научная, практическая и социальная программы. Работа конференции будет проводиться в рамках трех секций – «Дерматология», «Венерология», «Косметология», по следующим направлениям:

- ✓ организация дерматовенерологической помощи населению;
- ✓ папуло-сквамозные и экзематозные дерматозы;
- ✓ патология придатков кожи;
- ✓ кожные проявления иммунных, аутоиммунных и ревматических заболеваний;
- ✓ новообразования, пороки развития, нарушения пигментации кожи;
- ✓ везикуло-буллезная патология кожи;
- ✓ инфекционно-паразитарные дерматозы;
- ✓ эндокринная, метаболическая, генетическая патология кожи;
- ✓ инфекции, передаваемые преимущественно половым путем;
- ✓ организация и совершенствование методов коррекции возрастных и косметических недостатков кожи.

Планируются электронное издание материалов конференции на CD-ROM, проведение выставки медицинской литературы, медицинской техники и косметических средств, лекарственных препаратов и реагентов различных производителей.

Предстоящая конференция, участниками которой станут лучшие ученые, практикующие врачи и организаторы здравоохранения, по праву будет являться одним из основных мероприятий в отечественном здравоохранении в этом году. Мы надеемся, что пленарные и секционные заседания, которые будут проведены в рамках данной конференции, позволят участникам не только повысить свой образовательный уровень, но и наметить пути дальнейшего развития специальности.

Подробную информацию можно получить на сайте УО «Белорусский государственный медицинский университет»: www.bsmu.by, а также обратившись с вопросами по e-mail: vener@bsmu.by.

*Заведующий кафедрой
кожных и венерических болезней УО БГМУ,
Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения Республики Беларусь
по дерматовенерологии*

А.М. Лукьянов

© «Здравоохранение», 2013

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:

для организаций – **749122**,

для индивидуальных подписчиков – **74912**

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Здоровикова И. А., Лоскутова С. А., Ясевич Т. В. (редакторы)

Подписано в печать 23.04.2013.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 12,2

Тираж 2033 экз. Зак. 1294

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Республиканское унитарное предприятие

«Издательство «Белорусский Дом печати»

ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.

Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.