



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№2/2014

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



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



ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

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



Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований
по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в систему Российского научного цитирования

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.
ЧУЧАЛИН А. Г. (Россия)
ШОТТ А. В.

Редакционный совет:

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

Со времен Гиппократов общепризнано: нравственная культура врача — это не только заслуживающее уважения свойство его личности, но и качество, определяющее профессионализм. Не устарела ли эта оценка в век современной технологичной медицины?

Сегодня медицина обладает невиданными ранее возможностями, которые могут быть использованы как во благо, так и во вред, причем не только конкретному человеку, но и всему человеческому роду. Врач располагает средствами, с помощью которых осуществляется контроль над поведением человека, рождаемостью, жизнью и смертью. Его действия могут повлиять на демографию, экологию, право и мораль.

Как это ни парадоксально, со второй половины XX века средствами медицины осуществляется не только продление, но и обесценивание человеческой жизни. Развитие трансплантологии приводит к созданию «рынка» человеческих органов с «теневым» бизнесом, уносящим тысячи человеческих жизней. Успехи реаниматологии увеличили интерес к проблеме эвтаназии. Искусственное оплодотворение предполагает уничтожение жизнеспособных, но «лишних» эмбрионов человека.

Генетическое прогнозирование с целью «искусственного отбора» в руках политиков определенного толка может превратиться в орудие массового уничтожения (И. В. Силуянова, 2007).

Что лежит в основе этого явления? Распространение в обществе этического нигилизма и прагматических моральных воззрений. Истоки последних уходят в номинализм XIV века (У. Оккам) и антропоцентризм, который, эволюционировав в XX веке, провозгласил человека самодетерминируемым существом, «творцом» своей жизни и самого себя, способным переустроить не только собственную среду обитания — Землю, — но и Космос — к преобразованию, грозящему уничтожением всего живого (П. А. Флоренский, 1992). Для антропоцентризма характерно удовлетворение естественных потребностей человека при использовании новых этических стандартов — «право на смерть», «убийство из милосердия», «технология деторождения», «искусственный отбор» и т.п. Связующим звеном этих стандартов являются «права человека». При этом понятие «добро» перестает выполнять функцию оценки как высшей точки отсчета регулирования человеческих отношений — «добром» оказывается право каждого. Лишаясь своей нравственной определенности, «добро» превращается в «право как преимущество» и этика вслед за этим сводится к подсчету «прав», «преимуществ», «интересов» и «пользы». Пример — гедонистический принцип «удовольствие — единственное добро».

Антропоцентризм опасен не новыми возможностями управления процессами рождаемости или смертности самими по себе. Опасно забвение подлинной «естественности» человека, с которой связано регулирующее положение традиционных нравственных ценностей в христианской традиции, не предполагающей произвольного манипулирования биологической природой человека. В ее границах доминирует не противопоставление науки этике и религии, а плодотворное согласие познания с чувством ответственности и совести, с пониманием значения различия добра и зла (И. В. Силуянова, 2000).

Сторонники традиционной нравственной культуры вкладывают в понятие «этическое» регуляцию человеческих отношений со сверхзадачей сохранения жизни человека, популяции, культуры. История свидетельствует: некоторые «новейшие» технологии в медицине не так уж и новы. Многие из них зарождались в недрах христианской культуры. Первый опыт искусственного оплодотворения произвел аббат Л. Спалланцани (1729—1799), основателем генетики является монах Г. Мендель (1822—1884). Моральный смысл их научных исследований был определен мощным потенциалом милосердия и святости жизни, который «питал» медико-биологическое знание на протяжении 19 столетий вплоть до середины XX века.

Утрата морального смысла медицинской деятельности равносильна потере ее полноты и цельности. Ф. М. Достоевский, рассуждая о тенденции секуляризации знания, ввел понятие «полунанука», проявляющей себя отсутствием благоразумия — нравственной неполнотой разума. Феномен «полунануки» обнаруживает себя в некоторых современных биомедицинских технологиях. Воля и интеллект человека, не ограниченные нравственным законом и вооруженные новейшими достижениями науки, подобны стихийному бедствию. Забвение этической составляющей медицины равносильно ее распаду.

С уважением

Ю. К. Абаев

Содержание

Клиническая медицина

Гаврусев А. А., Рубаник Л. В., Строчкий А. В., Поleshchuk Н. Н. Особенности клиники хронического уретропростатита при неэффективном лечении урогенитальных инфекций 4

Рябцева Т. В., Талако Т. М., Сорока Н. Ф. Содержание цитокинов у больных ревматоидным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydia trachomatis* 10

Оригинальные исследования

Зубрицкий М. Г., Недзьведь М. К. Морфологические изменения в поджелудочной железе при герпетической инфекции 15

Пивченко П. Г., Самохина А. В. Развитие внепеченочных желчевыводящих путей в эмбриогенезе человека 21

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Дегтярев Ю. Г., Фомин О. Ю., Солтанович А. В., Marzelieze S. Информированное согласие на медицинское вмешательство: медико-правовые аспекты 27

Лагун Л. В., Жаворонок С. В. Этиологическая структура и молекулярно-биологические свойства возбудителей пиелонефрита 39

Круглый стол

Гемофилия. Достижения и проблемы 47

Лекции и обзоры

Ротарь О. П., Могучая Е. В., Костарева А. А., Конради А. О. Теломеры: реальная связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями или чрезмерные надежды? 51

Обмен опытом

Демешко П. Д., Красный С. А., Суслова В. А., Шалковская И. А., Ролевич А. И. Отдаленные результаты спасительной лучевой терапии у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии 59

Солнцева А. В. Показатели состава тела и адипокинов у детей с ожирением в пубертатный период 66

Юбилей

Александр Иванович Борис (к 90-летию со дня рождения) 74

Съезды, конференции, совещания

Карпов И. А., Доценко М. Л. XIV Европейская конференция по проблемам ВИЧ/СПИДа 75

Медицина Беларуси в лицах

Улащик В. С. Михаил Иванович Барсуков (1890—1974) 78

Contents

3

Clinical Medicine

Gavrusev A. A., Rubanik L. V., Strotsky A. V., Poleschchuk N. N. Peculiar clinical features of chronic urethroprostatitis after urogenital infections inefficient management

Ryabtseva T. V., Talako T. M., Soroka N. F. Cytokines concentration in patients suffering from rheumatoid arthritis associated with *Chlamydia trachomatis* infection

Original Investigations

Zubritsky M. G., Nedzved M. K. Morphological changes in pancreas in humans suffering from herpetic infection

Pivchenko P. G., Samokhina A. V. Extrahepatic bile ducts and gallbladder development in human embryogenesis

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Degtyarev Yu. G., Fomin O. Yu., Soltanovich A. V., Marzelieze S. Informed consent for medical interference: Medical and legal aspects

Lagun L. V., Zhavoronok S. V. Etiologic structure and molecular-biological quality of etiologic agents of pyelonephritis

Talking at Round Table

Hemophilia. Achievements and problems

Lectures and Reviews

Rotar O. P., Moguchaya Ye. V., Kostareva A. A., Konradi A. O. Telomeres: Real association with cardiovascular diseases or inflated expectations?

Sharing Experience

Demeshko P. D., Krasny S. A., Suslova V. A., Shalkovskaya I. A., Rolevich A. I. Late results of saving beam therapy in patients having biochemical relapses following radical prostatectomy

Solntseva A. V. Adolescent's body and adipokine composition changing in pubertal period

Anniversaries

Aleksandr Boris (to 90th anniversary)

Congresses, Conferences, Meetings

Karpov A. I., Dotsenko M. L. XIV European conference on HIV / AIDS associated problems

Belarus Medicine in Portraits

Ulashchik V. S. Mikhail Barsukov (1890—1974)



А. А. ГАВРУСЕВ, Л. В. РУБАНИК, А. В. СТРОЦКИЙ,
Н. Н. ПОЛЕЩУК

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ХРОНИЧЕСКОГО УРЕТРОПРОСТАТИТА ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Белорусский государственный медицинский университет, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Установить особенности клинических проявлений заболевания у пациентов с хроническим уретропростатитом (ХУП) и урогенитальными инфекциями (УГИ) в случае неэффективности этиотропного лечения. Оценить чувствительность возбудителей урогенитального хламидиоза и трихомониаза к лекарственным препаратам для прогнозирования и улучшения результатов терапии ХУП.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 150 пациентов с рецидивирующим ХУП и выявленной сочетанной УГИ. Для обследования использованы: метод УЗИ простаты, анкетирование по шкале СОС-ХП. Мазок из уретры, секрет простаты исследованы следующими методами: цитологический, бактериологический, ИФА, РИФ, ПЦР, электронно-микроскопический. Чувствительность трихомонад оценена по методике серийных разведений. Фенотипическая устойчивость *S. trachomatis* определена в культуре клеток McCoу.

Результаты. У 14,7% пациентов выявлена хламидийная моноинфекция, у 46,0% — хламидийно-трихомонадная и у 39,3% — хламидийно-трихомонадно-герпесвирусная инфекция. Пациенты прошли этиотропное лечение, в результате которого у 60,0% удалось элиминировать возбудителей, у 40,0% — нет. Установлено, что неблагоприятными в отношении эффективности лечения ХУП являются следующие факторы: выявление *T. vaginalis* до лечения, терапия нитроимидазолами в анамнезе, отсутствие эффективного лечения партнера, пастозность простаты при пальпации. В 58,7% случаев *T. vaginalis* оказались устойчивыми к метронидазолу, а к тинидазолу, орнидазолу, ниморазолу соответственно в 44,8%, 17,3%, 10,3%. Устойчивость *S. trachomatis* выявлена к доксициклину, азитромицину, офлоксацину в 32,4%, 23,5% и 20,6% случаев соответственно.

Заключение. У пациентов с ХУП при неэффективном лечении УГИ имеются особенности анамнеза и клиники заболевания. Лечение ХУП более эффективно после углубленного обследования пациента у уролога. Рекомендовано шире применять определение чувствительности возбудителей к химиопрепаратам.

Ключевые слова: хронический уретропростатит, хламидиоз, трихомониаз, эффективность лечения простатита, чувствительность возбудителей.

Лечение хронического уретропростатита (ХУП) недостаточно эффективно, частота рецидивов составляет 30—70% и более [1]. Основными причинами рецидива заболевания являются возникновение антибиотикорезистентных штаммов микробов, вызывающих воспаление, снижение иммунорезистентности организма, застойные явления в предстательной железе и т. п. В последние годы появилось много сообщений о значении в этиологии уретропростатита урогенитальных инфекций (УГИ), которые в большинстве случаев выявляются в сочетанной форме [2—4], при этом отмечено повышение резистентности возбудителей УГИ к проводимой терапии [5—7]. Причины данного явления: возрастающая устойчивость микроорганизмов к химиопрепаратам, образование отграниченных очагов инфекции, реинфекции и другие факторы. Отмечено, что при эффективном лечении УГИ при ХУП частота излечения от последнего существенно выше, чем при неэффективном [10].

Целью настоящей работы являлось установление особенностей клинических проявлений заболевания у пациентов с ХУП и УГИ в случае неэффективности этиотропного лечения и оценка чувствительности возбудителей урогенитального хламидиоза и трихомониаза к лекарственным препаратам для прогнозирования и улучшения результатов терапии ХУП.

Материал и методы

В 2008—2012 гг. провели обследование и лечение 150 пациентов с рецидивирующим ХУП и выявленной сочетанной УГИ. Все пациенты страдали ХУП более года и имели в анамнезе неоднократные курсы антибиотикотерапии. Для обследования пациентов использовали инструментальные (УЗИ простаты, уретроскопия по показаниям) и лабораторные методы. Проводили анкетирование по шкале Лорана—Сегала (суммарная оценка симптомов хронического простатита — СОС-ХП), где в баллах учитывали дизурию, боли, патологические выделения из уретры, качество жизни. Мазок из уретры, секрет простаты в каждом случае исследовали с применением комплекса методов: цитологического (окраска по Романовскому—Гимзе),

бактериологического посева, посева на культуру клеток McCoу и СВТ-ж, иммунологических (ИФА сыворотки крови, РИФ), молекулярно-генетического (ПЦР), электронно-микроскопического. Диагноз устанавливали при совпадении результатов 2 и более методов. Чувствительность трихомонад к антипротозойным препаратам оценивали по методике серийных разведений, предложенной Ю. Ф. Захаркиным, на основе оценки лизиса клеток трихомонад, то есть определения минимальной летальной концентрации препарата. Фенотипическую устойчивость изолятов *C. trachomatis* к 12 антибиотикам разных фармакологических групп определяли в культуре клеток McCoу, используя диски с антибиотиками (Научно-исследовательский центр фармакотерапии, Россия). Лабораторное обследование проводили на базе РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь. Статистический анализ осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

У 22 (14,7%) обследованных пациентов выявлена хламидийная моноинфекция, у 69 (46,0%) — хламидийно-трихомонадная и у 59 (39,3%) — хламидийно-трихомонадно-герпесвирусная инфекция. В зависимости от характера выявленной микрофлоры пациентам назначали этиотропную терапию. В качестве противовирусного лечения использовали ацикловир, валацикловир, рекомбинантный α_2 -интерферон. Для противотрихомонадной терапии применяли 5-нитроимидазолы (орнидазол, ниморазол, тинидазол), нитрофураны (фуразолидон, нифуратель). На 2-м этапе лечения после контроля излеченности от трихомониаза назначали противохламидийные антибиотики (кларитромицин, джозамицин, доксициклин), индукторы интерферона. Кроме того, применяли ферментные, протеолитические препараты (вобэнзим, лидаза), витамины, пробиотики, проводили физиотерапию, массаж простаты, инстилляции передней и задней уретры антисептиками.

После проведенного лечения у всех пациентов отмечалось улучшение клинической картины заболевания (уменьшение болевого, дизурического синдромов). Однако лабораторное исследование показало, что только у 90 (60,0%) мужчин удалось элиминировать возбудителей УГИ (1-я группа). У 60 (40,0%) пациентов при

контрольном обследовании вновь были выявлены возбудители урогенитального хламидиоза и трихомониаза (2-я группа). После эффективного лечения значительно снижалась выраженность воспаления (количество лейкоцитов в мазке из уретры и секрете простаты), интенсивность клинических проявлений. У 80,0% пациентов с неудачным этиотропным лечением в течение 12 мес развились рецидивы ХУП. В группе с элиминированными возбудителями рецидив заболевания наступил только у 28,8% пациентов ($P=0,001$).

Для установления характерных данных анамнеза, клинических особенностей заболевания у пациентов группы неэффективного лечения и с рецидивом ХУП проанализировали амбулаторные карты, данные предшествующих обследований и у некоторых пациентов провели исследование чувствительности *C. trachomatis*, *T. vaginalis* к химиопрепаратам.

Анализ результатов микробиологического обследования до лечения показал, что хламидийная инфекция выявлена у 81 (90,0%) пациента 1-й группы, трихомонадная — у 70 (77,7%), герпесвирусная — у 32 (35,5%). Во 2-й группе хламидийная и трихомонадная инфекции выявлены у 58 (96,6%) пациентов, герпесвирусная — у 27 (45,0%). Определена статистически значимая взаимосвязь между неэффективностью этиотропного лечения ХУП и выявлением *T. vaginalis* до лечения ($P=0,001$). В то же время статистически значимая корреляция между эффективностью лечения и выявлением до лечения *C. trachomatis* и вирусов герпеса выявлена не была ($P=0,12$ и $P=0,2$ соответственно). Однако возбудители генитального герпеса всегда выявлялись в составе сочетанной хламидийно-трихомонадной инфекции, что может служить ее маркером (рис. 1).

Отсутствие рецидива ХУП — важнейшее условие эффективного и достаточного лечения этого заболевания. Уточнение связи характерных клинических особенностей ХУП с эффективностью лечения поможет спрогнозировать результаты и выбрать правильную тактику терапии. Среди всех обследованных пациентов у 74 (49,3%) 1-й группы после лечения не было рецидивов ХУП в течение 12 мес, у 76 (50,7%) пациентов 2-й группы развились рецидивы. Корреляция между частотой развития рецидивов и частотой выявления до лечения *C. trachomatis* и вирусов герпеса, как и в группах по элимина-

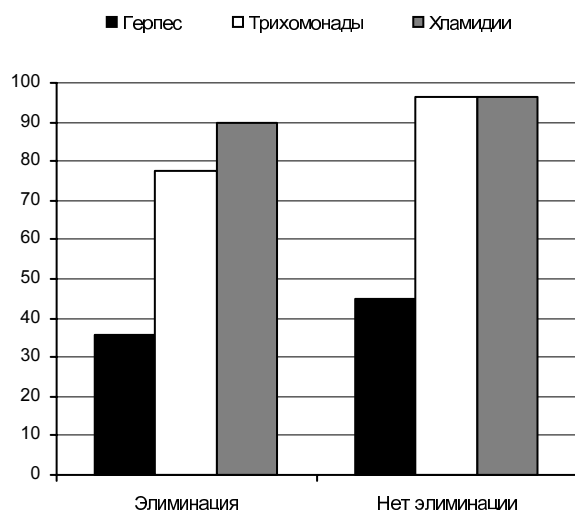


Рис. 1. Выявление хламидийной, трихомонадной и герпесвирусной инфекции до лечения у пациентов с элиминацией возбудителей и без таковой

ции возбудителей, не выявлена ($P=0,8$ и $P=0,19$ соответственно), а корреляция между развитием рецидива ХУП и выявлением *T. vaginalis* до лечения была еще более выраженной ($P=0,006$) (рис. 2).

У пациентов с неэффективным лечением трихомонадный уретрит в анамнезе отмечался почти в 3 раза чаще, чем у лиц с эффективным лечением — 31,6% и 12,2% соответственно ($P=0,003$ — корреляционный анализ Спирмена). Многие пациенты ранее принимали нитроимидазолы в низкой и средней терапевтической дозе короткими курсами. Можно предположить, что эффективность противотрихомонадной терапии при неоднократных стандартных и нера-

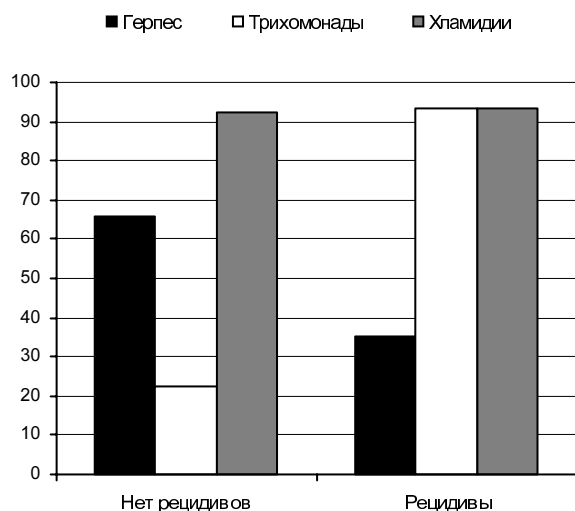


Рис. 2. Выявление хламидийной, трихомонадной и герпесвирусной инфекции до лечения у пациентов с рецидивом и без рецидива ХУП

циональных курсах лечения прогрессивно уменьшается.

Анализ заболеваемости половых партнеров воспалительными заболеваниями женских половых органов показал, что у 35,0% пациентов с ХУП из группы, где не было элиминации возбудителей после терапии, половые партнеры проходили лечение по поводу аднекситов, вульвовагинитов, бесплодия, у пациентов с эффективным лечением — в 54,4% случаев ($P=0,01$). Во многих случаях именно женщины инициировали проведение углубленного обследования и дальнейшего лечения своих партнеров у урологов. Однако нередко пациенты принимали метронидазол, орнидазол самостоятельно либо по рекомендации гинеколога при отсутствии клинических проявлений трихомониаза у мужчин без обследования предстательной железы и осмотра уролога, что снижало эффективность лечения. Приведенные данные могут свидетельствовать, что лечение урогенитального хламидиоза, трихомониаза более эффективно в тех случаях, когда оба партнера гарантированно получают адекватную этиотропную терапию согласно установленному диагнозу.

У пациентов обеих групп провели анализ клинических проявлений и осложнений ХУП. Статистически достоверные различия в выраженности воспалительного процесса в уретре и простате (количество лейкоцитов в мазке из уретры и в секрете железы), наличии суставного синдрома, бесплодия, местных проявлений заболевания (рези и выделения из уретры, клиника баланопостита) до лечения в обеих группах не выявлены.

Анкетирование по шкале СОС-ХП показало, что у пациентов 2-й группы до лечения отмечались более выраженные клинические проявления ХУП, чем у пациентов 1-й группы: индекс симптомов хронического простатита составил $17,5 \pm 7,4$ и $13,9 \pm 7,4$ ($P=0,03$) соответственно.

При ХУП пальцевое ректальное исследование простаты может выявить различные изменения структуры, размеров, формы, плотности паренхимы железы. Условно эти изменения можно разделить на 2 типа. Изменения структуры 1-го типа включают наличие ограниченных или диффузных инфильтратов, кальцинатов, участков фиброматоза, нередко умеренное увеличение объема железы. УЗИ в этих случаях выявляет гиперэхогенные участки в паренхиме желе-

зы, расположенные чаще периуретрально. Простата с изменениями 2-го типа со сниженным тургором часто имеет уплощенную форму с явлениями застоя секрета. Данные УЗИ показывают, что железа при этом с диффузным снижением эхогенности, нередко уменьшена в размерах. Этот тип пальпируемых изменений часто встречается у пациентов с сочетанной трихомонадно-хламидийно-герпесвирусной инфекцией. Некоторые авторы подобные изменения структуры простаты связывают с андрогенным дефицитом и развитием аутоиммунного воспаления в железе [8]. Изменения в ткани простаты могут быть обусловлены продукцией *T. vaginalis* гиалуронидазы [9]. Образование гранулем, фиброматозных изменений в ткани железы может быть связано с наличием хламидийной инфекции [6]. В настоящем исследовании изменения предстательной железы 1-го типа отмечены у 42,2% пациентов, а 2-го типа — у 35,6%.

Анализ результатов пальцевого ректального исследования показал, что уплощенная, пастозная простата при неэффективном этиотропном лечении определялась у 58,3% пациентов, при эффективном лечении — у 33,3% ($P=0,002$). Инфильтративные изменения в предстательной железе более характерны для 1-й группы пациентов с элиминированными возбудителями (66,7%), в то время как при неэффективной терапии эти изменения встречались реже (41,7%).

Таким образом, прогностически неблагоприятными в отношении эффективности лечения и развития рецидивов ХУП являются следующие факторы:

— выявление *T. vaginalis* до лечения;

— указания на трихомонадный уретрит в анамнезе;

— выявление вирусов герпеса в отделяемом мочеполового тракта (свидетельствует о наличии сочетанной инфекции);

— предшествующий курс терапии нитроимидазолами в низкой дозе, которая могла способствовать развитию резистентности возбудителя к лечению. Низкая эффективность противотрихомонадной терапии отмечалась также при самолечении и лечении ХУП врачами других специальностей;

— отсутствие эффективного лечения трихомониаза у партнера, когда применяются максимальные терапевтические дозы и требуется длительная терапия противопротозойными средствами;

— наличие сниженного тургора и уплощения простаты при пальпации и диффузного снижения эхогенности паренхимы железы по данным УЗИ.

Обследовали 29 пациентов с ХУП и неэффективным этиотропным лечением, у которых определяли чувствительность *T. vaginalis* к антипротозойным препаратам. При тестировании их на чувствительность к метронидазолу *in vitro* методом серийных разведений с определением минимальной летальной дозы препарата 17 (58,7%) изолятов оказались устойчивыми к препарату. Изоляты *T. vaginalis* обладали также устойчивостью к другим 5-нитроимидазолам и нитрофуранам. К тинидазолу, орнидазолу, ниморазолу оказались устойчивыми 12 (44,8%), 5 (17,3%) и 3 (10,3%) изолята соответственно, к нифурателю — 2 (6,9%) изолята *T. vaginalis* (рис. 3).

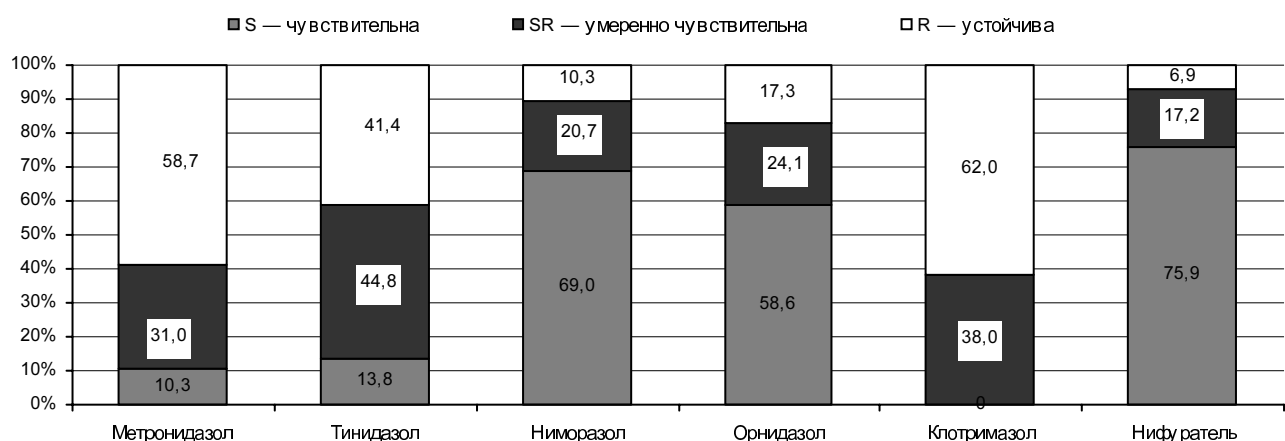
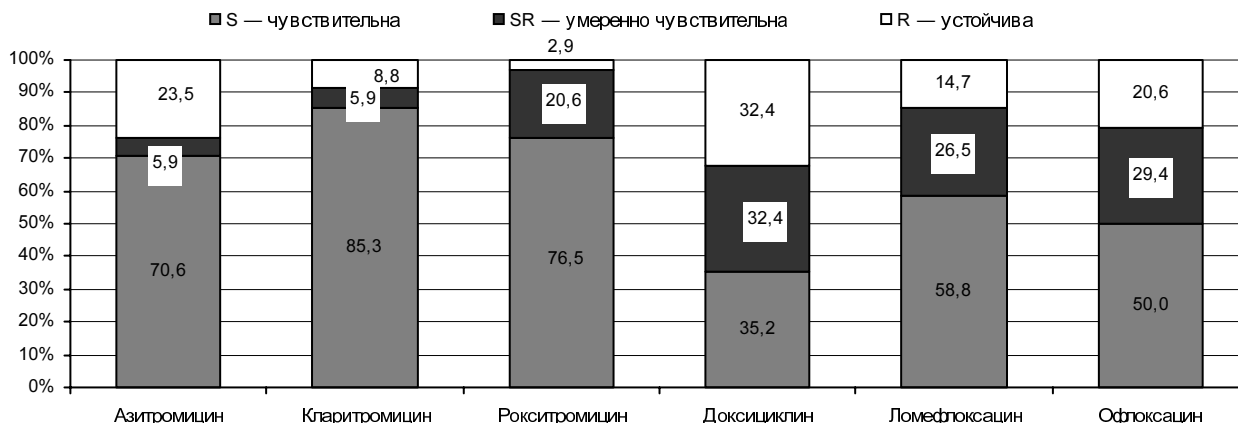


Рис. 3. Чувствительность *T. vaginalis* к химиопрепаратам

Рис. 4. Чувствительность *C. trachomatis* к антибиотикам

В настоящее время 2 активных в отношении *T. vaginalis* препарата (ниморазол и нифуратель) отсутствуют на фармацевтическом рынке Беларуси, а орнидазол представлен только в виде дженерических препаратов. Применение нитрофуранов ограничивается их низкой концентрацией в тканях внутренних органов, а клотримазол может быть использован только в виде комбинированной терапии.

У 34 пациентов с ХУП определили фенотипическую устойчивость изолятов *C. trachomatis* к антибиотикам разных фармакологических групп. В результате наибольшая фенотипическая устойчивость выявлена к доксициклину, азитромицину и офлоксацину у 11 (32,4%), 8 (23,5%) и 7 (20,6%) изолятов *C. trachomatis* соответственно. Наибольшая чувствительность была определена к кларитромицину, рокситромицину — у 29 (85,3%) и 26 (76,5%) изолятов соответственно (рис. 4). Известно, что чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам может различаться в разных регионах, а устойчивость увеличивается к тем препаратам, которые применяются в терапии той или иной инфекции наиболее часто.

После проведенных исследований пациентам назначали этиотропную терапию согласно полученным результатам определения чувствительности возбудителей к химиопрепаратам. Контрольное обследование показало большую эффективность данного лечения (среди 19 пролеченных после обследования пациентов элиминации возбудителей удалось достичь у 13 (68%)), однако результаты требуют дальнейшего изучения и накопления для статистической обработки.

Выводы

1. На вероятную неэффективность лечения хронического уретропростатита (ХУП) могут указывать следующие анамнестические и клинические особенности:

— выявление *T. vaginalis* в мазках из уретры и секрете простаты у пациентов с ХУП до лечения, а также указание на трихомонадный уретрит в анамнезе;

— неоднократное стандартное лечение препаратами нитроимидазола воспалительных заболеваний половых органов у обоих партнеров в анамнезе, а также лечение пациентов с ХУП без обследования у уролога, что может привести к развитию устойчивости возбудителей к препаратам;

— пастозность и уплощение простаты при пальцевом ректальном исследовании и диффузное снижение эхогенности паренхимы железы при УЗИ.

2. Учитывая возрастающую резистентность *T. vaginalis* к противопротозойным препаратам и *C. trachomatis* к антибиотикам, метод определения чувствительности возбудителей необходимо внедрять в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекции, передающиеся половым путем: Учеб.-метод. пособие / Под ред. Н. Г. Короткого, В. Ю. Уджуху.— М., 2006.
2. Мавров И. И. Половые болезни.— Харьков, 2003.
3. Cunningham K. A., Beagley K. W. // Biol. Reprod.— 2008.— Vol. 79.— P. 180—189.
4. Ключарев Г. В. Диагностика и этиопатогенетическая терапия хламидийного простатита у больных болезнью Рейтера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 2001.
5. Захаркив Ю. Ф. Этиологическая структура воспалительных заболеваний уrogenитального тракта

среди социально адаптированных групп населения и роль *Trichomonas vaginalis* в их возникновении в связи с устойчивостью штаммов возбудителя к действию лекарственных препаратов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 2005.

6. Гранитов В. М. Хламидиозы.— М., 2000.

7. Narcisi E. M., Secor W. E. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1996.— Vol. 40, № 5.— P. 1121—1125.

8. Юнда И. Ф. Простатиты.— Киев, 1987.

9. Клименко Б. В., Авазов Э. Р., Барановская В. Б. и др. Трихомониаз мужчин, женщин и детей.— СПб., 2001.

10. Гаврусев А. А. Диагностика и лечение хронического уретропростатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2012.

Поступила 21.11.13.

PECULIAR CLINICAL FEATURES OF CHRONIC URETHROPROSTITIS AFTER UROGENITAL INFECTIONS INEFFICIENT MANAGEMENT

A. A. Gavrusev, L. V. Rubanik, A. V. Strotsky,
N. N. Poleshchuk

Objective. The study was aimed at identifying the disease peculiar clinical manifestations in patients suffering from chronic urethroprostatitis (CUP) and urogenital infections (UGI) when the etiotropic management had turned out to be inefficient and at assessing the urogenital chlamydiosis and trichomoniasis causing pathogenic agents sensitivity to medicinal products in order to predict and improve the CUP therapy outcomes.

Materials and methods. One hundred and fifty patients suffering from recurrent CUP and accompanying UGI were examined and treated. For patients examination the following methods were used: prostate ultrasound investigation, questioning by SOS-CP scale. Urethral

smears, prostate secretion samples were investigated cytologically, bacteriologically, by IFA, RIF, PCR methods, and electron-microscopically. The trichomonads sensitivity was assessed using technique of serial dilutions. The *C. trachomatis* phenotypic resistance was determined in the McCoy cell culture.

Results. Chlamydial monoinfection was found in 14.7% of patients, chlamydial infection combined with mycotic infection was identified in 46.0% of patients and chlamydial infection combined with mycotic and herpetic infections was revealed in 39.3% of patients. Each patient underwent the etiotropic therapy resulted in the causative agent elimination in 60.0% of patients failing to eliminate it in 40% of patients. The following factors were determined to be unfavorable for providing CUP therapy efficiency: *T. vaginalis* detection before the therapy, nitroimidazole preparations administration in the anamnesis, lack of the partner efficient management, pastous prostate while palpating it. *T. vaginalis* were resistant to metronidazole in 58.7% of cases and to tinidazole, ornidazole, nimorazole — in 44.8%, 17.3%, 10.3% of cases, respectively. *C. trachomatis* were found to be resistant to doxycycline, azithromycin, ofloxacin in 32.4%, 23.5%, and 20.6% of cases, respectively.

Conclusion. CUP patients demonstrate the diseases peculiar anamnesis and clinical features when the UGI management is inefficient. The CUP treatment is more efficient after the patient has been examined by an urologist thoroughly. The causative agents' sensitivity to chemotherapeutic preparations is recommended to be determined more often.

Key words: chronic urethroprostatitis, chlamydiosis, trichomoniasis, prostatitis therapy efficiency, causative agents' sensitivity.

Адрес для корреспонденции:

Гаврусев Андрей Александрович.

Белорусский государственный медицинский университет.

220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сп. тел. (8-017) 208-63-59.

ГЕМОФИЛИЯ. ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ

Андреева Т. А. Рекомбинантные препараты и их роль в современном лечении гемофилии / Т. А. Андреева, Е. А. Селиванов // *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.*— 2010.— Т. 9, № 1.— С. 32—41.

Возможности улучшения качества жизни больных гемофилией при эстетической реставрации зубов / И. Н. Халыгина [и др.] // *Стоматология.*— 2012.— Т. 91, № 2.— С. 26—28.

Гепатиты у больных гемофилией в Республике Беларусь / Э. В. Дашкевич [и др.] // *Медицина.*— 2010.— № 2.— С. 53—55.— Библиогр.: 9 назв.

Давыдкин И. Л. Исследование микроциркуляции у больных гемофилией / И. Л. Давыдкин, Ю. А. Косякова // *Терапевт. арх.*— 2012.— Т. 84, № 7.— С. 58—60.

Данилов Д. Е. Вирусный гепатит С у пациентов с гемофилией / Д. Е. Данилов, В. Ф. Еремин, И. А. Карпов // *Мед. журн.*— 2013.— № 2.— С. 79—81.— Библиогр.: 12 назв.

Змачинский В. А. Индукция иммунной толерантности (ИИТ) как метод лечения ингибиторной формы гемофилии / В. А. Змачинский // *ARS medica. Искусство медицины.*— 2012.— № 13.— С. 4—9.— Библиогр.: 24 назв.

Змачинский В. А. Современные подходы к лечению гемофилии / В. А. Змачинский // *Мед. новости.*— 2013.— № 3.— С. 28—30.— Библиогр.: 8 назв.

Змачинский В. А. Эффективность профилактического лечения гемофилии / В. А. Змачинский // *ARS medica. Искусство медицины.*— 2012.— № 13.— С. 10—14.— Библиогр.: 11 назв.

Изменения суставов при гемофилической артропатии по данным магнитно-резонансной томографии / В. Д. Заводская [и др.] // *Мед. визуализация.*— 2011.— № 1.— С. 97—106.— Библиогр.: 7 назв.

Использование информационных технологий для проведения расчетов потребности в факторах свертывания для пациентов с гемофилией А и Б / Э. В. Дашкевич [и др.] // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения.*— 2010.— № 4.— С. 64—68.

Кабаева Е. Н. Влияние физиотерапевтических факторов на процессы гемокоагуляции и возможность их применения у пациентов с гемофилией / Е. Н. Кабаева // *ARS medica. Искусство медицины.*— 2011.— № 5.— С. 9—13.— Библиогр.: 25 назв.

Т. В. РЯБЦЕВА, Т. М. ТАЛАКО, Н. Ф. СОРОКА

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИНФЕКЦИЕЙ *CHLAMYDIA* *TRACHOMATIS*

Белорусский государственный
медицинский университет

Цель исследования. Изучить содержание цитокинов (IL-2, IL-10, IL-4, IL-6, IFN- γ) в периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом (РА), ассоциированным с хламидийной инфекцией.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 97 пациентов с достоверным диагнозом РА. Контрольную группу составили 16 пациентов, у которых отсутствовала хламидийная инфекция. В первую группу вошли 62 пациента с РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией. Вторую группу составили 19 пациентов с РА, у которых хламидийная инфекция встречалась в анамнезе, однако не определялась на момент исследования ни методом ПЦР, ни ИФА.

Результаты. Установлено, что РА, ассоциированный с хламидийной инфекцией, характеризуется высоким содержанием IL-6 и низкой концентрацией IL-2 по сравнению с группой пациентов с РА без *C. trachomatis*. Была также обнаружена разница между группами пациентов с РА и *C. trachomatis* и пациентами с РА, у которых *C. trachomatis* на данный момент не выявлена, однако встречалась в анамнезе. Последняя группа пациентов характеризуется более высокой концентрацией IL-2 и IL-6 по сравнению с пациентами с РА и *C. trachomatis*.

Заключение. РА, ассоциированный с хламидийной инфекцией, имеет определенные лабораторные особенности, кроме того, профиль цитокинов носит характер Th2-ответа, в то время как у пациентов с РА без *C. trachomatis* он имеет Th1-направленность.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хламидийная инфекция, цитокины, интерлейкин-2, интерлейкин-6, интерферон- γ .

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое системное аутоиммунное заболевание невыясненной этиологии, характеризующееся прогрессирующим эрозивным артритом с синовитом и системным поражением внутренних органов [1]. В плане этиологии заболевания длительно обсуждается триггерная роль урогенитальной и кишечной микрофлоры. Эта же инфекция является этиологическим фактором возникновения многих других заболеваний суставов. Среди инфекционных агентов урогенитального тракта важнейшую роль играет *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*).

Распространенность хламидийной инфекции значительно увеличилась во всем мире, в реальной клинической практике часто диагностируется реактивный хламидиоиндуцированный артрит. Установлено, что РА протекает на фоне сопутствующей хламидийной инфекции не реже чем в 15% случаев [2]. Присутствие *C. trachomatis* у пациентов с РА играет существенную роль, придавая артриту своеобразную клиническую симптоматику, оказывая влияние на эффективность традиционно применяемых лекарственных средств, поскольку иммуносупрессивная терапия не может оказать адекватный эффект, способствуя активации хламидийной инфекции в организме. Длительное наблюдение за подобными пациентами, трудности в эрадикации хламидийной инфекции, сохраняющиеся на протяжении ряда лет своеобразия клинических проявлений заболевания указывают на то, что РА у таких пациентов не просто протекает совместно с хламидийной инфекцией, а ассоциирован с ней. В настоящее время проблема хламидийной инфекции у пациентов с РА весьма актуальна и требует дальнейшего изучения для разработки четких критериев диагностики и эффективного метода лечения.

Целью данного исследования являлось изучение содержания цитокинов (IL-2, IL-10, IL-4, IL-6, IFN- γ) в периферической крови у пациентов с РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией.

Материал и методы

Под наблюдением находились 97 пациентов с достоверным диагнозом РА согласно Американской коллегии ревматологов (1987) и классификационным критериям ACR/EULAR (2010). Возраст пациентов составил 25—50 лет, длительность заболевания — 5—11 лет, II—III степень активности РА, II—III стадия развития. Лечение пациентов проводили согласно Протоколам диагностики и лечения ревматических заболеваний, утвержденным приказом Минздрава Республики Беларусь (метилпреднизолон 6—12 мг/сут внутрь, метотрексат 7,5—12 мг/нед, нестероидные противовоспалительные средства). В контрольную группу вошли 16 пациентов, отсутствие хламидийной инфекции у которых подтверждено методом ПЦР при исследовании соскоба из урогенитального тракта и анализе синовиальной жидкости (фрагмент ДНК плазмиды

C. trachomatis методом ПЦР не выявлен). Противохламидийные антитела в сыворотке крови (метод ИФА) у них отсутствовали.

Первую группу исследования составили 62 пациента с РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией. Присутствие инфекционного возбудителя в данной группе пациентов предполагалось в связи с особенностями клинической картины заболевания. Наличие *C. trachomatis* подтверждалось при исследовании соскоба из урогенитального тракта методом ПЦР и/или исследованием синовиальной жидкости: культуральным методом и/или при обнаружении диагностически значимого уровня противохламидийных антител методом ИФА и ПЦР. Возраст пациентов составил 24—60 лет, длительность заболевания — 1—12 лет, II—III степень активности ревматоидного артрита, II—III стадия развития.

Вторая опытная группа включала 19 пациентов с РА, у которых хламидийная инфекция встречалась в анамнезе, однако не определялась на момент исследования ни методом ПЦР, ни ИФА. Возраст пациентов составил 24—60 лет, длительность заболевания — 1—12 лет, II—III степень активности ревматоидного артрита, II—III стадия развития. Медикаментозная терапия пациентов включала сульфасалазин (2 г/сут). При непереносимости сульфасалазина назначали лефлуномид — 20 мг/сут или метилпреднизолон — 8—16 мг/сут.

Клиническое обследование всех пациентов содержало сбор анамнеза, оценку общего состояния, объективного и локального статуса, измерение артериального давления, частоты пульса и дыхания, температуры тела, определение интенсивности боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), степени активности РА по DAS28 (Disease activity score 28).

Лабораторно-инструментальное обследование пациентов включало общий и биохимиче-

ский анализы крови, общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко, определение уровня ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), антинуклеарных антител (АНА), электрокардиографию, рентгенографию суставов кистей и стоп.

Определение IFN- γ , IL-2, IL-4 и IL-6 в сыворотке крови и синовиальной жидкости проводили методом твердофазного «сэндвич»-варианта ИФА с использованием наборов «Гамма-Интерферон-ИФА-Бест», «Интерлейкин-2-ИФА-Бест», «Интерлейкин-4-ИФА-Бест» и «Интерлейкин-6-ИФА-Бест» (Новосибирск, Россия) согласно рекомендациям производителя.

Для установления доминирующего в сыворотке профиля цитокинов рассчитывали отношение Th1/Th2 по формуле: $Th1/Th2 = (IFN-\gamma + IL-2) / (IL-4 + IL-6)$.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли в программах Microsoft Excel 2000, STATISTICA 8.0. Разницу считали статистически достоверной при $P < 0,05$. Все данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25%—75%]. Различия между тремя независимыми группами оценивали методом Краскела—Уоллиса. Корреляционный анализ проводили, используя статистику Спирмена.

Результаты и обсуждение

Результаты определения содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ревматоидным артритом представлены в таблице 1. Согласно полученным данным, между тремя исследуемыми группами пациентов с РА обнаружены достоверные различия в содержании IL-2, IL-6 и IFN- γ .

Анализ научной литературы свидетельствует о том, что в патогенезе РА активное участие принимают цитокины, продуцируемые клетка-

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов с РА

Цитокин, пмоль/мл	РА + <i>C. trachomatis</i> (n=62)	РА + <i>C. trachomatis</i> в анамнезе (n=19)	РА без <i>C. trachomatis</i> (n=16)
IL-2	0,820 [0,000; 7,628]*	7,530 [0,000; 10,960]	7,370 [2,195; 13,993]
IL-4	0,064 [0,000; 2,310]	0,064 [0,064; 0,064]	0,064 [0,032; 0,064]
IL-6	23,660 [3,920; 71,205]*	52,680 [15,420; 109,255]	2,235 [0,000; 13,193]
IFN- γ	0,061 [0,000; 4,383]*	0,061 [0,061; 16,635]	0,061 [0,061; 0,061]
Th1/Th2	0,212 [0,000; 0,697]*	0,570 [0,058; 0,378]	1,648 [0,575; 2,771]

*Достоверность показателей между группами ($P \leq 0,05$; метод Краскела—Уоллиса).

ми Th1 [3]. В первую очередь к таким цитокинам относят IL-2 и IFN- γ [4]. Высокое содержание IL-2 показывает наличие в организме антигенной стимуляции Th1-клеток. IL-2 является фактором роста Т-лимфоцитов и предохраняет активированные клетки от апоптоза. Кроме того, данный цитокин препятствует развитию толерантности и усиливает синтез иммуноглобулинов В-клетками при их стимуляции [5]. Проведенные исследования показали, что у пациентов с РА, ассоциированным с *C. trachomatis*, содержание IL-2 значительно ниже (в 9 раз!), чем у пациентов с РА без нее. Возможно, присутствие микроорганизма ингибирует синтез IL-2 Т-лимфоцитами с целью снижения клеточного иммунного ответа, который является основным при борьбе с внутриклеточной инфекцией. Учитывая функцию IL-2, высокое содержание данного цитокина у пациентов с РА без *C. trachomatis* оказывает разрушительное воздействие, а вот пациентам с РА и наличием хламидийной инфекции необходимо увеличивать концентрацию IL-2 для эффективной борьбы с внутриклеточным микроорганизмом. Существует препарат «Ронколейкин», который представляет собой рекомбинантный IL-2 и с успехом применяется в комплексной терапии хламидийной инфекции [6, 7].

Что касается концентрации IFN- γ у пациентов с РА, то значение медианы во всех трех группах одинаковое. Однако следует обратить внимание на значение 75-й перцентили. У пациентов с РА без *C. trachomatis* данное значение наиболее низкое, у пациентов с РА и наличием инфекции в анамнезе оно максимально и достигает 16,635 пмоль/мл, у пациентов с РА с *C. trachomatis* — 4,383 пмоль/мл. IFN- γ служит стимулятором макрофагов, способствуя выработке цитокинов, генерации активных форм кислорода и азота [5]. Таким образом, данный цитокин является важным звеном в противохламидийном иммунитете.

Следующим цитокином, принимающим участие в элиминации микроорганизма и патогенезе РА, является IL-6. Концентрация провоспалительного цитокина IL-6 в группе пациентов с РА и *C. trachomatis* в анамнезе достигает 52,680 пмоль/мл, что в 23,5 раза превышает его концентрацию в группе пациентов с РА без инфекции и в 2,2 раза выше, чем в группе пациентов с РА и *C. trachomatis*. D. M. Williams и соавт. утверждают, что IL-6 играет важную

роль в устойчивости организма к *C. trachomatis* [8]. Таким образом, высокие концентрации данного цитокина в группе пациентов с РА и *C. trachomatis* по сравнению с группой пациентов с РА без *C. trachomatis* являются патогенетически обоснованными и, по всей видимости, обусловлены наличием инфекции. Учитывая тот факт, что у пациентов, у которых *C. trachomatis* в настоящее время не обнаруживается, содержание IL-6 выше, чем в группе пациентов с *C. trachomatis*, идентифицируемой на данный момент, можно предположить, что его большое содержание приводит к элиминации или прекращению персистенции возбудителя инфекции. С другой стороны, известно, что высокое содержание IL-6 способствует дифференциации «наивных» Т-клеток в Th2-клетки, которые, в свою очередь, активируют дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие антитела [9]. IL-6 является кофактором пролиферации и самостоятельным дифференцировочным фактором В-лимфоцитов. Кроме того, IL-6 обладает мощным провоспалительным потенциалом: стимулирует продукцию хемокинов и адгезивных молекул лимфоцитами, индуцирует синтез белков острой фазы клетками печени, увеличивает содержание нейтрофилов в крови. Участие IL-6 в патогенезе РА обусловлено также активацией остеокластов, участвующих в разрушении хряща [10].

Для лечения РА разработан препарат «Тоцилизумаб», представляющий собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-6. Тоцилизумаб селективно связывает и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы IL-6, что приводит к снижению воспалительной реакции, развивающейся под его действием. Снижение содержания IL-6 происходит также под влиянием препарата «Ритуксимаба», который представляет собой моноклональное антитело к CD20, рецептору на поверхности В-клеток и ингибирует их активацию и пролиферацию [11, 12]. Возможно, пациентам с РА и *C. trachomatis* следует рекомендовать не тоцилизумаб для ингибирования общего IL-6, а именно ритуксимаб с целью снижения концентрации IL-6, продуцируемого В-клетками. Сочетание ронколейкина и ритуксимаба, вероятно, будет приводить к активации клеточного иммунитета и ингибированию гуморального. Именно такой эффект необходим

для элиминации инфекционного агента и снижения воспалительных проявлений при РА.

Подсчет коэффициента Th1/Th2 по вышеприведенной формуле свидетельствует о том, что присутствие *C. trachomatis* изменяет профиль цитокинов. У пациентов с РА без указанного микроорганизма данный коэффициент составляет 1,648, что свидетельствует о превалировании цитокинов Th1-профиля. Этот факт подтверждают данные литературы [13]. У пациентов с РА и *C. trachomatis*, присутствующей в организме в настоящее время или в анамнезе, коэффициент Th1/Th2 равен 0,212 и 0,570 соответственно. Возможно, присутствие *C. trachomatis* в организме пациентов с РА меняет профиль цитокинов на тип Th2.

В рамках данного исследования проведен корреляционный анализ взаимосвязей концен-

трации цитокинов между собой, а также с такими показателями, как DAS28, СОЭ и ЦИК. Полученные результаты представлены в табл. 2—4.

У пациентов с РА, ассоциированным с *C. trachomatis*, статистически значимая положительная корреляция отмечалась между показателем DAS28 и концентрацией IL-2, СОЭ и ЦИК. Кроме того, достоверная положительная взаимосвязь в данной группе наблюдалась между СОЭ и концентрацией IL-6, а также между ЦИК и IL-2, ЦИК и СОЭ; отрицательная корреляция — между IL-4 и IL-2.

У пациентов с РА и *C. trachomatis* в анамнезе статистически значимая положительная корреляция, также как и в предыдущей группе, наблюдалась между показателем DAS28 и концентрацией IL-2, СОЭ и ЦИК. Кроме того, достоверная положительная взаимосвязь в дан-

Таблица 2

Корреляционный анализ содержания цитокинов у пациентов с РА, ассоциированным с *C. trachomatis*

	IL-2	IL-4	IL-6	IFN- γ	DAS 28	СОЭ	ЦИК
IL-2	—						
IL-4	-0,34*	—					
IL-6	-0,11	-0,08	—				
IFN- γ	0,03	0,22	0,06	—			
DAS 28	0,32*	0,12	0,20	0,09	—		
СОЭ	-0,02	-0,07	0,33*	-0,05	0,63*	—	
ЦИК	0,23*	-0,20	0,13	-0,02	0,34*	0,48	—

*Здесь и в табл. 3, 4. Коэффициент корреляции статистически значим ($P \leq 0,05$; метод Спирмена).

Таблица 3

Корреляционный анализ концентрации цитокинов у пациентов с РА и наличием *C. trachomatis* в анамнезе

	IL-2	IL-4	IL-6	IFN- γ	DAS 28	СОЭ	ЦИК
IL-2	—						
IL-4	0,36*	—					
IL-6	0,03	-0,18	—				
IFN- γ	-0,29	-0,11	0,30*	—			
DAS 28	0,37*	0,38	0,14	-0,41*	—		
СОЭ	0,46*	0,46*	-0,22	-0,04	0,68*	—	
ЦИК	-0,33	0,07	-0,06	-0,13	0,37*	0,18	—

Таблица 4

Корреляционный анализ содержания цитокинов у пациентов с РА без *C. trachomatis*

	IL-2	IL-4	IL-6	IFN- γ	DAS 28	СОЭ	ЦИК
IL-2	—						
IL-4	0,02	—					
IL-6	0,30	-0,36	—				
IFN- γ	0,11	-0,30	0,81*	—			
DAS 28	-0,32	0,71*	0,03	0,33	—		
СОЭ	-0,26	0,08	-0,22	0,57	0,18	—	
ЦИК	0,06	0,10	0,02	0,17	0,45*	-0,16	—

ной группе пациентов фиксировалось между СОЭ и концентрацией IL-2 и IL-4, а также между IL-2 и IL-4; отрицательная корреляция — между ЦИК и IL-2, а также DAS28 и IFN- γ .

В отличие от двух предыдущих групп, у пациентов с РА без *C. trachomatis* статистически значимых корреляций было меньше. Достоверная положительная взаимосвязь у них отмечена между DAS28 и концентрацией IL-4 и ЦИК, а также между IL-6 и IFN- γ .

Таким образом, резюмируя представленные результаты исследований, следует отметить, что РА, ассоциированный с хламидийной инфекцией, имеет определенные лабораторные особенности. Так, заболевание, ассоциированное с хламидийной инфекцией, характеризуется высоким содержанием IL-6 и низким IL-2 по сравнению с группой пациентов с РА без *C. trachomatis*. Кроме того, профиль цитокинов носит характер Th2-ответа, в то время как у пациентов с РА без *C. trachomatis* он имеет Th1-направленность. Также обнаружены различия между пациентами с РА и *C. trachomatis* и пациентами с РА, у которых *C. trachomatis* на данный момент не выявлена, однако встречалась в анамнезе. Последняя группа пациентов характеризовалась более высоким содержанием IL-2 и IL-6 по сравнению с группой с РА и *C. trachomatis*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // *Терапевт. архив.*— 2004.— № 5.— С. 5—7.
2. Захарова М. М. // *Ревматология. Национальное руководство* / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой.— М., 2008.— С. 62—66.
3. Kidd P. // *Altern. Med. Rev.*— 2003.— Vol. 8, № 3.— P. 223—246.
4. Rudaitine S., Butrimiene I., Ranceva J. // *Acta medica Lituanica.*— 2001.— T. 8, № 2.— P. 142—146.
5. Ярилин А. А. *Иммунология: учебник.*— М., 2010.
6. Мусалимова Г. Г. // *Здравоохр. Чувашии.*— 2007.— № 2.— С. 12—14.

7. Егорова В. Н., Попович А. М. *Ронколейкин в комплексном лечении инфекционных болезней.*— СПб., 2004.
8. Williams D. M., Grubbs B. G., Darville T., et al. // *Infect. Immun.*— 1998.— Vol. 66, N 9.— P. 4564—4567.
9. Akira S., Taga T., Kishimoto T. // *Adv. Immunol.*— 1993.— Vol. 54.— P. 1—78.
10. Hashizume M., Mihara M. // *Arthritis – Hindawi Publishing Corp.*, 2011.
11. Bower M., Veraitch O., Szydlo R., et al. // *Blood.*— 2009.— Vol. 113, № 19.— P. 126—129.
12. Мещерина Н. С., Князева Л. А., Горайнов И. И. *Электрон. научн. журн. «Современные проблемы науки и образования».* *Мед. науки.*— 2012, № 5.

Поступила 21.11.13.

CYTOKINES CONCENTRATION IN PATIENTS SUFFERING FROM RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTION

T. V. Ryabtseva, T. M. Talako, N. F. Soroka

Objective. To study the peripheral blood cytokines IL-2, IL-10, IL-4, IL-6, IFN- γ) concentrations in patients suffering from rheumatoid arthritis (RA) associated with *Chlamydia trachomatis* infection was the aim of the study.

Materials and methods. Ninety seven patients the RA diagnosis having been confirmed in participated in the study. The control group was formed of 16 patients lacking *Chlamydia* infection. The first group included 62 patients with RA associated with *Chlamydia* infection. The second group consisted of 19 patients having had *Chlamydia* infection in the anamnesis but identified neither by the PCR technique nor by ELISA at the moment of studying.

Results. RA associated with *Chlamydia* infection was determined to be characterized by the IL-6 high level and the IL-2 low level as compared with the values in the RA patients lacking *C. trachomatis*. In addition, differences were found between the RA patients having *C. trachomatis* and the RA patients lacking *C. trachomatis* at the moment of studying though having them in anamnesis. The latter group of patients was characterized by higher IL-2 and IL-6 concentrations as compared with those in RA patients having *C. trachomatis*.

Conclusion. RA associated with *Chlamydia trachomatis* infection has certain laboratory specificities. In addition, the cytokines profile in those patients is characterized by the Th2-like response while the cytokines profile of RA patients lacking *C. trachomatis* is characterized by the Th1 directness.

Key words: rheumatoid arthritis, *Chlamydia* infection, cytokines, interleukin-2, interleukin-6, interferon- γ .

Адрес для корреспонденции:

Рябцева Татьяна Викторовна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83;
сп. тел. (8-017) 272-57-93.



М. Г. ЗУБРИЦКИЙ, М. К. НЕДЗЬВЕДЬ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Гродненское областное патологоанатомическое бюро, Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Определить морфологические изменения структур поджелудочной железы при различных формах герпетической инфекции.

Материал и методы. Изучен аутопсийный материал, протоколы вскрытий (112 случаев), составивших 2 группы: первично генерализованная герпетическая инфекция, хронический герпетический менингоэнцефалит. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, MSB — на фибрин и соединительную ткань, альдегид-фуксином для выявления β -клеток островков Лангерганса. Выявление вируса простого герпеса проводили путем иммуногистохимического окрашивания препаратов с антителами к ВПГ-1. Подсчитывали количество клеток с внутриядерными герпетическими включениями в островках и ацинусах. Оценивали степень выраженности лимфоидной инфильтрации, активность воспаления, склероза, артериосклероза, липоматоза.

Результаты. Поражение поджелудочной железы при генерализованной герпетической инфекции происходит в 60—70% случаев, проявляясь наличием внутриядерных герпетических включений в клетках островков, ацинусов, воспалительной инфильтрацией, уменьшением количества клеток островков Лангерганса. Морфологические изменения поджелудочной железы и особенно островкового аппарата при герпетической инфекции обуславливают развитие гипергликемического синдрома, который в клинике часто расценивают как «впервые выявленный» сахарный диабет.

Заключение. При хроническом герпетическом менингоэнцефалите по сравнению с первично генерализованной герпетической инфекцией обнаружено на 5,2% меньше герпетических включений в ядрах островковых клеток, что может свидетельствовать о том, что в первом случае генерализация процесса произошла на завершающем этапе болезни. Поражение β -клеток островков Лангерганса, уменьшение их количества до 40—50% клеточного состава лежат в основе проявления гипергликемии при различных формах герпетической инфекции у человека.

Ключевые слова: поджелудочная железа, герпетическая инфекция, гипергликемия.

Внимание клиницистов и патологов, которое уделяется в последние 30 лет герпесвирусным

заболеваниям человека, связано с их значительной эпидемиологической ролью и социальной значимостью [1]. Многолетние клинико-морфологические исследования роли вируса простого герпеса (ВПГ) в развитии патологических изменений в организме человека позволили сформировать концепцию генерализованной герпетической инфекции (ГГИ) [1—6]. Концепция ГГИ основана на 2 взаимодополняющих положениях, согласно которым ВПГ обязательно поражает центральную нервную систему и в процесс могут вовлекаться абсолютно все висцеральные органы. При ГГИ встречаются случаи с преимущественным поражением миокарда [7—9], печени [1, 10], почек [11]. Часто поражается поджелудочная железа [11, 12], что клинически проявляется гипергликемией и расценивается как впервые выявленный сахарный диабет.

Морфологические исследования показали, что в клетках различных органов, пораженных ВПГ, образуются внутриядерные включения 2 типов. Включения 1-го типа представляют собой увеличенное в 4—6 раз по сравнению с нормой гиперхромное ядро, в котором ядрышко и хроматин не определяются. Затем в таких крупных ядрах появляются вакуоли, которые впоследствии полностью заполняют ядро. Это свидетельствует о формировании включений 2-го типа, когда увеличенные в размерах ядра представлены пакетом вакуолей. В каждой вакуоли определяется точечная субстанция базофильного или эозинофильного характера. Контур ядерной мембраны становятся неровными. Цитоплазма клеток в таких случаях может лизироваться и исчезать, а измененное ядро с включениями 2-го типа напоминает тутовую ягоду, которая свободно располагается среди элементов ткани [13—15]. Нередко можно встретить пустые ядра, сохранившие только контур ядерной мембраны. Изменения ядер клеток сочетаются в различных пропорциях, что создает впечатление полиморфизма ядер одного типа клеток [15, 16], который имеет большое значение в морфологической диагностике герпетической инфекции. Обнаружение в клетках таких включений на различных стадиях их трансформации является одним из наиболее

значимых признаков морфологической картины герпетической инфекции человека.

Цель исследования — определить морфологические изменения структур поджелудочной железы при различных формах герпетической инфекции.

Материал и методы

Изучили аутопсийный материал, протоколы вскрытий 112 случаев смерти (45 мужчин и 67 женщин в возрасте 16—87 лет, средний возраст — 48 ± 4 года) с патологоанатомическим диагнозом различных форм герпетической инфекции. Использовали клинко-морфологический анализ, гистологический, гистохимический, иммуногистохимический, морфометрический методы исследования поджелудочной железы. Аутопсийный материал разделили на 2 группы: 1-я (47 случаев) — первично генерализованная герпетическая инфекция (ПГГИ); 2-я (65 случаев) — хронический герпетический менингоэнцефалит (ХГМЭ). В качестве групп сравнения исследовали поджелудочную железу у 10 погибших в ДТП (контроль I) и у 10 умерших в стационарах Гродно от заболеваний сердечно-сосудистой системы (контроль II).

Из поджелудочной железы для гистологического исследования брали по 3—4 кусочка из головки, тела и хвоста. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, MSB (марциус алый голубой) — на фибрин и соединительную ткань, альдегид-фуксин по Gabe для выявления β -клеток островков Лангерганса. Выявление вируса простого герпеса проводили с помощью иммуногистохимического окрашивания препаратов стрептавидин-биотиновым методом с антителами к ВПГ-1. Морфометрическое исследование поджелудочной железы проводили на микроскопе «Аxioplan» (ув. 20, ок. 10) с применением программы «Bioscan NT». В каждом случае подсчитывали количество клеток с внутриядерными герпетическими включениями в островках, строме и ацинусах в 50 полях зрения в разных отделах поджелудочной железы.

Основные морфологические изменения оценивали полуколичественно как слабые, умеренные и тяжелые. Выраженность признаков оценивали в баллах: 0 — отсутствие инфильтрации, 1 балл — слабо выраженные, 2 балла — умеренно выраженные, 3 балла — сильно выраженные.

Степень лимфоидной инфильтрации оценивали следующим образом: единичные клетки —

слабо выраженная, мелкоочаговые скопления — умеренно выраженная, диффузная инфильтрация — резко выраженная.

Полученные результаты обрабатывали статистическими методами. Для проверки гипотезы о равенстве средних величин использовали однофакторный дисперсионный анализ (критерий F). Для множественных сравнений средних показателей количественных признаков применяли критерий Ньюмена—Кейлса, порядковых признаков — непараметрический критерий Данна. Взаимосвязь между порядковыми показателями определяли с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s), различия считали достоверными при $P < 0,05$. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ БИОСТАТ и STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Морфологические изменения в поджелудочной железе при ПГГИ. Среди умерших было 22 мужчины и 25 женщин в возрасте 25—87 лет, у 42 человек отмечалось увеличение содержания глюкозы в крови в 3—7 раз по сравнению с нормой. Развитие внутри- и междолькового склероза отмечено у 91,5% умерших. В 24 (51,1%) случаях он был слабо выражен, в 13 (27,7%) — умеренно и в 6 (12,7%) случаях — резко выражен. Артериолосклероз артерий поджелудочной железы выявлен у 83% умерших, причем у лиц старше 49 лет он зафиксирован в 100% случаях. В 17 (36,2%) наблюдениях он был слабо выражен, в 17 (36,2%) — умеренно, в 5 (10,6%) — резко выражен. Липоматоз отмечен в 72,3% наблюдений. В 17 (36,2%) случаях он был слабо выражен, в 15 (31,9%) — умеренно, в 2 (4,2%) — резко выражен.

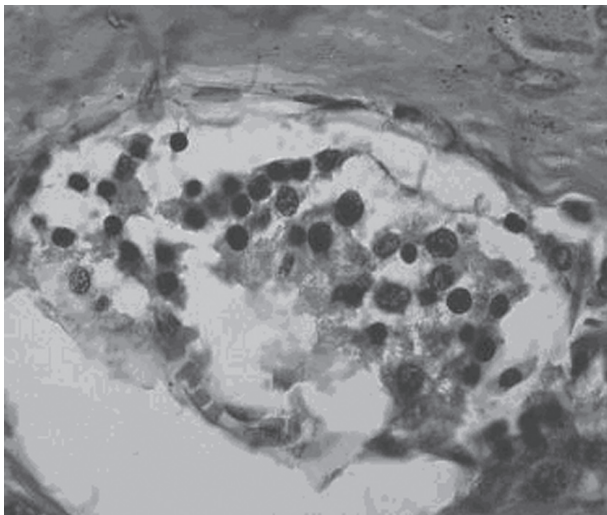
Вышеперечисленные изменения не являются специфичными для герпетического поражения поджелудочной железы, поскольку они обнаруживаются при сахарном диабете, панкреатите негерпетического генеза. Поэтому более пристального внимания заслуживают такие изменения, как внутриядерные герпетические включения в островковых и экзокринных клетках, уменьшение размера и количества островков, воспалительные изменения, панкреонекроз.

Воспалительные изменения обнаружены в 76,6% наблюдений. В 18 (38,3%) случаях признак был слабо выражен, в 16 (34,0%) — умеренно и в 2 (4,3%) — резко выражен. Герпетические включения в ацинарных клетках экзокрино-

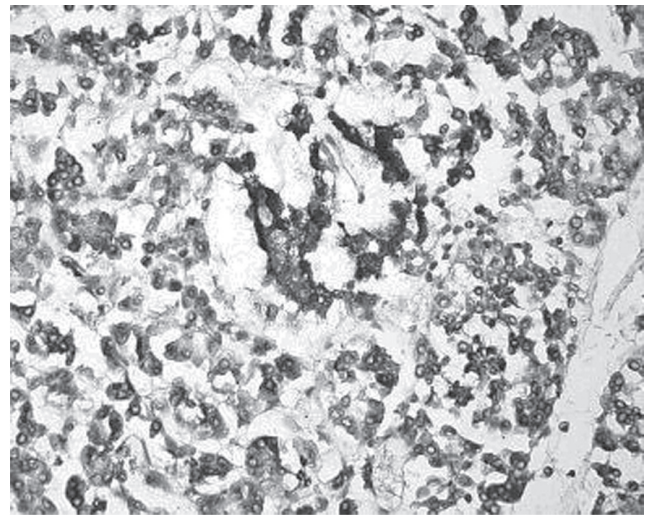
отдела поджелудочной железы обнаружены в 25 (53,2%) случаях, причем в 16 (34,0%) они были слабо выражены и лишь в 9 (19,2%) — умеренно. Более выраженные изменения, отмеченные в островковом аппарате поджелудочной железы, включали уменьшение числа островков (70,2%) и размеров островков (59,6%). Уменьшение числа островков слабо выражено в 15 (31,9%) наблюдениях, в 13 (27,7%) случаях умеренно выражено, и в 5 (10,6%) — резко. Уменьшение размеров островков слабо выражено в 13 (27,7%) наблюдениях, в 12 (25,5%) — умеренно и в 3 (6,4%) — резко выражено.

Герпетические включения в островковых клетках обнаружены в 72,3% случаев. В 12 (25,5%) случаях они слабо выражены, в 15 (31,9%) — умеренно и в 7 (14,9%) — резко выражены (рисунок, а). Особый интерес вызывают 7 (14,9%) случаев панкреонекроза, 4 из которых не были распознаны при жизни.

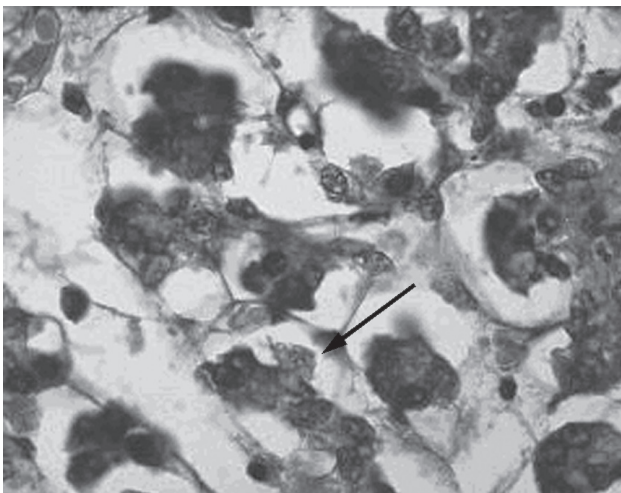
При иммуногистохимическом окрашивании часто отмечалась выраженная экспрессия антигена ВПГ в клетках островков Лангерганса (рисунок, б). Более подробно показатели экспрессии антигена представлены в других публикациях авторов статьи.



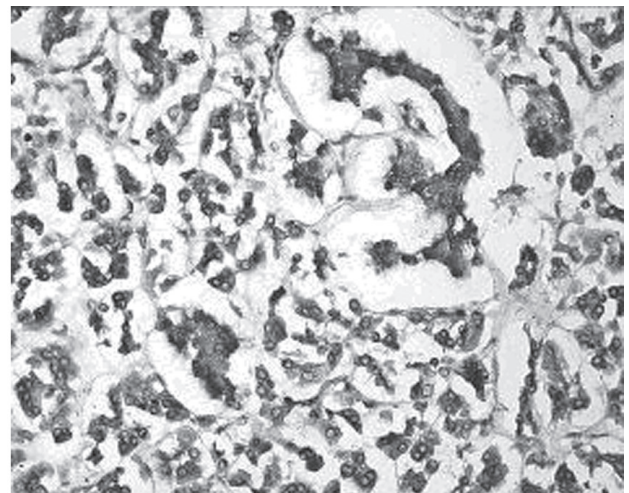
а



б



в



г

Поражение островков Лангерганса вирусом герпеса:

а — островок Лангерганса с большим количеством внутриядерных герпетических включений при ПГГИ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1000; б — экспрессия антигена ВПГ в клетках островка Лангерганса при ПГГИ.

Иммуногистохимическое окрашивание стрептавидин-биотиновым методом с антителами к ВПГ-I. Ув. 400;

в — феномен «тутовой ягоды» при ХГМЭ (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1000;

г — экспрессия антигена ВПГ в клетках островков Лангерганса и ацинусов при ХГМЭ. Иммуногистохимическое окрашивание стрептавидин-биотиновым методом с антителами к ВПГ-I. Ув. 400.

Корреляционный анализ морфологических изменений поджелудочной железы при ПГГИ по Спирмену выявил прямые корреляционные связи между склерозом и липоматозом ($r_s=0,438$; $P<0,005$), склерозом и уменьшением размеров островков ($r_s=0,411$; $P<0,01$), склерозом и воспалительными изменениями ($r_s=0,490$; $P<0,001$), а также между атеросклерозом и склерозом ($r_s=0,514$; $P<0,001$). Установлены прямые корреляционные связи между герпетическими включениями в экзокринных клетках и количеством островков ($r_s=0,480$; $P<0,001$), герпетическими включениями в экзокринных клетках и размером островков ($r_s=0,452$; $P<0,005$), герпетическими включениями в экзокринных клетках и воспалительными изменениями ($r_s=0,512$; $P<0,001$), герпетическими включениями в экзокринных клетках и герпетическими включениями в островковых клетках ($r_s=0,476$; $P<0,001$), уменьшением числа островков и уменьшением размеров островков ($r_s=0,751$; $P<0,001$), уменьшением числа островков и герпетическими включениями в островковых клетках ($r_s=0,411$; $P<0,01$), уменьшением размеров островков и герпетическими включениями в островковых клетках ($r_s=0,347$; $P<0,05$), между панкреонекрозом и герпетическими включениями в островковых клетках ($r_s=0,624$; $P<0,001$).

По сравнению с контрольной группой, в которой не были обнаружены герпетические включения, уменьшение количества островков, уменьшение размеров островков и воспалительные изменения встречались в 30% случаев; все вышеперечисленные признаки отмечены более чем у 50% умерших от ПГГИ. Наблюдался умеренно выраженный склероз стромы поджелудочной железы с лимфоидными инфильтратами, наличием внутридермальных герпетических включений в фибробластах. Встречался некроз островков Лангерганса как сегментарный, так и тотальный, местами панкреонекроз захватывал обширные участки всех структурных компонентов железы.

При окрашивании альдегид-фуксином установлено, что β -клетки, в норме представляющие 60—70% от клеточного состава островка, составляли 45—55% клеток, также отмечено уменьшение количества зимогенных гранул в ацинарных клетках.

Морфологические изменения в поджелудочной железе при ХГМЭ, осложненном генерализацией процесса. Среди 65 наблю-

дений ХГМЭ (23 мужчины и 42 женщины в возрасте 16—87 лет) в 57 случаях отмечалось увеличение уровня глюкозы в крови в 3—6 раз по сравнению с нормой.

Почти в половине наблюдений выявлено уменьшение количества и размеров островков Лангерганса по сравнению с контрольными группами. В 70,8% наблюдений в строме поджелудочной железы обнаружены воспалительные изменения в виде круглоклеточной инфильтрации, представленной лимфоцитами, небольшим количеством плазматических клеток и макрофагов, на фоне отека. В 34 (52,3%) случаях они слабо выражены, в 11 (16,9%) — умеренно и лишь в 1 (1,6%) случае — резко выражены. В 6,2% случаев в поджелудочной железе обнаружены массивные очаги некроза, распространяющиеся на прилежащую жировую клетчатку.

Почти во всех наблюдениях выявлены признаки артериосклероза артерий поджелудочной железы (92,3%) и склероза стромы (90,8%), реже — липоматоза (72,3%). Атеросклероз в 26 (40%) случаях был слабо выражен, в 28 (43,1%) — умеренно и в 5 (7,7%) — резко выражен. Склероз в 23 (35,4%) случаях слабо выражен, в 31 (47,7%) — умеренно и в 5 (7,7%) — резко выражен. Липоматоз в 24 (36,9%) случаях слабо выражен, в 20 (30,8%) — умеренно и в 3 (4,6%) — резко выражен.

В 29 (44,6%) наблюдениях герпетические внутридермальные включения выявлялись в единичных клетках экзокринного отдела поджелудочной железы, признак был умеренно выражен в 9 (13,9%) случаях. Значительно чаще герпетические включения обнаруживались в клетках островков Лангерганса. В 28 (43,1%) случаях признак выражен слабо, в 17 (26,2%) — умеренно, в 4 (6,1%) наблюдениях включения определялись в большом количестве. Даже в случаях аутолиза ткани поджелудочной железы в островковых клетках можно было обнаружить внутридермальные герпетические включения 1-го типа. Воспалительные изменения, проявившиеся в виде групп лимфоидных и плазматических клеток в строме железы и в островках Лангерганса, отмечались в 46 (70,8%) наблюдениях; воспаление в 34 (52,3%) случаях было слабо выражено, в 11 (16,9%) — умеренно и в 1 (1,6%) случае — резко выражено, в 11 (16,9%) случаях оно носило диффузный характер и в 1 (1,6%) сопровождалось выраженным отеком и кровоизлияниями в строме.

В 20 (30,8%) случаях выявлено слабо выраженное уменьшение числа островков Лангерганса, в 17 (26,15%) наблюдениях — умеренное уменьшение числа островков по сравнению с контрольной группой и в 4 (6,2%) — резко выраженное. Уменьшение количества островков Лангерганса в 20 (30,8%) наблюдениях сопровождалось слабо выраженным уменьшением размеров сохранившихся островков, в 17 (26,2%) — умеренно выраженным. В 4 (6,1%) случаях при микроскопическом исследовании обнаружены лишь единичные островки.

Провели корреляционный анализ морфологических изменений поджелудочной железы при ХГМЭ по Спирмену. У умерших установлены прямые корреляционные связи между атеросклерозом и склерозом ($r_s=0,441$; $P<0,001$), герпетическими включениями в экзокринных клетках и уменьшением размеров островков ($r_s=0,328$; $P<0,05$), герпетическими включениями в экзокринных клетках и воспалительными изменениями ($r_s=0,524$; $P<0,001$), герпетическими включениями в экзокринных клетках и герпетическими включениями в островковых клетках ($r_s=0,590$; $P<0,001$), уменьшением числа островков и уменьшением размеров островков ($r_s=0,772$; $P<0,001$), воспалительными изменениями и герпетическими включениями в островковых клетках ($r_s=0,513$; $P<0,001$), между панкреонекрозом и герпетическими включениями в островковых клетках ($r_s=0,445$; $P<0,001$).

В 13 (20%) случаях в эндотелии сосудов также обнаружены внутриядерные герпетические включения.

При окраске препаратов альдегид-фуксином замечено, что β -клетки, в норме представляющие 60—70% от клеточного состава островка, составляли лишь 40—50% клеток, также отмечено уменьшение количества зимогенных гранул.

Диаметр островков при ХГМЭ достоверно ниже, чем в контрольной группе I ($P<0,01$), с

контрольной группой II различия недостоверны. Количество клеток в островке при ХГМЭ достоверно ниже, чем в контрольной группе I ($P<0,001$) и контрольной группой II ($P<0,001$).

По сравнению с контрольными случаями имеется заметное уменьшение размеров островков Лангерганса и количества клеток в каждом островке. Результаты морфометрического исследования свидетельствуют, что в структуре островков Лангерганса при ХГМЭ имеются изменения, которые трудно объяснить возрастной перестройкой органа. Количество внутриядерных герпетических включений на 100 клеток островка при ХГМЭ составляет $65,7\pm 5,69$, то есть почти в 2/3 клеток островков обнаруживаются внутриядерные герпетические включения. Феномен «тутовой ягоды» при ХГМЭ встречается в 5,6% клеток островка Лангерганса (рисунок, в).

При иммуногистохимическом окрашивании отмечена выраженная экспрессия антигена ВПГ в клетках островков Лангерганса и ацинусов (рисунок, г).

Морфологические изменения поджелудочной железы, и в частности островков Лангерганса, несомненно, являются структурной основой гипергликемии, которую при ХГМЭ в клинике нередко расценивают как впервые выявленный сахарный диабет.

Сопоставление морфологических изменений при ПГГИ и ХГМЭ. Сравнение количества внутриядерных герпетических включений в двух группах исследуемого материала представлено в таблице.

При морфометрическом исследовании островкового аппарата обнаружено, что при ПГГИ внутриядерными герпетическими включениями поражено 70,91% клеток, при ХГМЭ — 65,74%. Также при ПГГИ больше количество включений 2-го типа, что свидетельствует о более длительном поражении поджелудочной железы. При статистическом анализе с использованием критерия Ньюме-

Внутриядерные герпетические включения в клетках островков Лангерганса

Количество включений, на 100 клеток	ПГГИ	ХГМЭ	Контроль I	Контроль II
Общее количество герпетических включений	70,9±5,35*	65,7±5,69*	0	0
Количество герпетических включений 1-го типа	10,4±4,07**	12,1±3,30**	0	0
Количество герпетических включений 2-го типа	47,6±16,43**	41,5±19,05*	0	0
Количество зозинофильных включений	3,2±1,48**	3,0±1,59**	0	0
Количество «тутовых ягод»	6,1±2,23**	5,6±2,40**	0	0
Количество пустых ядер	3,6±2,55**	1,8±0,90**	0	0

* $P<0,05$.

** $P<0,001$.

на—Кейлса для множественных сравнений установлены достоверные различия ($P < 0,05$) в количестве герпетических включений 1-го и 2-го типов, эозинофильных включений, «тутовых ягод», пустых ядер при ПГГИ и ХГМЭ.

При однофакторном дисперсионном анализе установлено, что вид патологии поджелудочной железы влияет на общее количество герпетических включений ($F=92,51$; $P < 0,001$), количество включений 1-го типа ($F=102,34$; $P < 0,001$), количество включений 2-го типа ($F=45,48$; $P < 0,001$), количество эозинофильных включений ($F=18,37$; $P < 0,001$), количество «тутовых ягод» ($F=102,34$; $P < 0,001$), количество пустых ядер ($F=102,34$; $P < 0,001$).

Выводы

1. Поражение поджелудочной железы происходит в 60—70% случаев генерализованной герпетической инфекции и проявляется наличием внутриядерных герпетических включений в клетках островкового аппарата, ацинусов; воспалительной инфильтрацией в островках, межуточной ткани и ацинусах; уменьшением количества клеток островков Лангерганса; очажками некроза в островках Лангерганса и в окружающей ткани.

2. При хроническом герпетическом менингоэнцефалите по сравнению с первично генерализованной герпетической инфекцией обнаружено меньше герпетических включений в ядрах островковых клеток (на 5,2%), что может свидетельствовать о том, что при хроническом герпетическом менингоэнцефалите генерализация процесса произошла на завершающем этапе болезни.

3. Поражение β -клеток островков Лангерганса, уменьшение их количества до 40—50% клеточного состава лежат в основе развития гипергликемии при различных формах герпетической инфекции человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коломиец А. Г., Вотяков В. И., Бикбулатов Р. М. и др. // Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепция.— Минск, 1992.
2. Коломиец А. Г. // Здравоохранение.— 1997.— № 6.— С. 48—51.
3. Коломиец А. Г., Ключарева А. А., Коломиец Н. Д. и др. // Здравоохранение.— 1997.— № 9.— С. 24—26.
4. Кудин А. П., Германенко И. Г., Астапов А. А. // Мед. новости.— 2004.— № 9.— С. 3—10.
5. Протас И. И., Коломиец А. Г., Коломиец Н. Д., Недзьведь М. К. Диагностика и принципы терапии герпетических поражений центральной нервной системы: Метод. рекомендации.— Минск, 1990.

6. Фридман М. В., Кулаженко Л. Г., Недзьведь М. К., Петрович Г. Е. // Мед. новости.— 1999.— № 5.— С. 46—47.
7. Брагина З. Н., Руцкая Т. А., Недзьведь М. К. и др. // Здравоохранение.— 1997.— № 11.— С. 50—51.
8. Герасимович А. И., Григорьев Д. Г., Куприянов Д. Б. и др. // Здравоохранение.— 1995.— № 12.— С. 40—42.
9. Raza-Ahmad A., Klassen G. A., Murphy D. A., et al. // Can. J. Cardiol.— 1995.— Vol. 109.— P. 1025—1029.
10. Yaziji H., Hill T., Pitman T. C. // Soth. Med. J.— 1997.— Vol. 3.— P. 347—351.
11. Tashiro T., Shigeno H., Goto J., et al. // Kansenshogaku Zasshi.— 1989.— Vol. 63, № 8.— P. 859—866.
12. Shintaku M., Umehara Y., Iwaisako K., et al. // Arch. Pathol. Lab. Med.— 2003.— Vol. 127, № 2.— P. 231—234.
13. Недзьведь М. К., Протас И. И., Коломиец А. Г., Дракина С. А. // Герпесвирусные инфекции (диагностика и лечение).— М., 1990.
14. Протас И. И., Недзьведь М. К., Коломиец А. Г. и др. // Педиатрия.— 1997.— № 2.— С. 63—65.
15. Sheleg S., Nedzved M., Nedzved A. // Neurosurg.— 2001.— Vol. 28.— P. 721.
16. Dong H., Kumar R. // Biol. Chem.— 1998.— Vol. 124, № 21.— P. 1123—1135.

Поступила 16.08.13.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN PANCREAS IN HUMANS SUFFERING FROM HERPETIC INFECTION

M. G. Zubritsky, M. K. Nedzved

Objective. To determine how the pancreas structures change morphologically in persons suffering from herpetic infection various forms was the objective of the study.

Materials and methods. Autopsy materials, protocols of 112 thanatopsies were studied. The death causes were divided into two groups: primary herpetic infection and chronic herpetic meningoencephalitis. The histological sections were stained by hematoxylin and eosin, MSB for fibrin and connective tissue, aldehyde-fuchsin for Langerhans islet β -cells detection. Herpes simplex virus was detected by the preparations immunohistochemical staining with antibodies to HSV 1. The number of cells containing herpetic inclusions in islets and acini was counted. The lymphoid infiltration pronouncement, inflammation, sclerosis, lipomatosis activities were estimated.

Results. The pancreas has been found to be changed in 60% to 70% of cases when the generalized herpetic infection is present. It is characterized by presence of intranuclear herpetic inclusions in islet, acinus cells, inflammatory infiltration, by reduction of the Langerhans islet cells number. The pancreas morphological changes and those of the islet apparatus observed under herpetic infections cause development of hyperglycemic syndrome often interpreted by clinicians as diabetes mellitus just diagnosed.

Conclusion. In case of chronic herpetic meningoencephalitis herpetic inclusions in the islet cells nuclei were determined by 5.2% rarer than in case of the primary generalized herpetic infection. The fact may evidence about the process generalization at the disease final stage in the first case. Langerhans islet β -cells impairment, their number reduction to 40%—50% of the total cells number form the basis of the hyperglycemia manifestations in persons suffering from herpetic infection various forms.

Key words: pancreas, herpetic infection, hyperglycemia.

Адрес для корреспонденции:

Зубрицкий Михаил Григорьевич.
Гродненское областное патологоанатомическое бюро.
230030, г. Гродно, б-р Ленинского Комсомола, 52;
сп. тел. (8-0152) 43-45-22.

П. Г. ПИВЧЕНКО, А. В. САМОХИНА

РАЗВИТИЕ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Установить закономерности развития внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря в эмбриональный период пренатального онтогенеза человека.

Материал и методы. Изучены 56 серий срезов эмбрионов человека с теменно-копчиковой длиной 4—70 мм (от 23 до 81 суток), предоставленных кафедрой нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета.

Результаты. Выявлены закономерности органогенеза и топографии экстраорганных желчевыводящих путей и желчного пузыря в эмбриогенезе человека, установлено 4 периода: печеночно-пузырного дивертикула; физиологической атрезии желчного пузыря и желчных протоков; реканализации; дефинитивной формы желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков.

Ключевые слова: человек, желчевыводящие пути, желчный пузырь, эмбриогенез.

Важным условием нормальной функции печени и других органов пищеварительной системы является беспрепятственный ток желчи в экстраорганных желчных путях и ее поступление в двенадцатиперстную кишку [1, 2]. Однако некоторые врожденные аномалии развития билиарного тракта нередко являются причинами нарушения дренажной функции внепеченочных желчевыводящих путей с развитием их патологии либо заболеваний других органов гепатопанкреатодуоденальной зоны [3]. Причины врожденных аномалий желчевыводящих путей: наследственные, генетически детерминированные факторы, неблагоприятные внешнесредовые воздействия на развивающийся эмбрион. Существует множество научных работ по изучению морфогенеза печени и желчевыводящих протоков, однако во многих случаях данные фрагментарны и противоречивы и требуют изучения как в фундаментальном аспекте, так и в практическом плане [4—7]. К таким вопросам в первую очередь относятся периодизация эмбрионального развития внепеченочных желчевыводящих путей, их формирование и топография [8]. В связи с этим возникла необходимость детализации в изучении формирования желчевыводящих протоков в эмбриогенезе человека.

Цель настоящего исследования — установить закономерности развития внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря в эмбриогенезе человека.

Материал и методы

Изучено 56 серий срезов эмбрионов человека (37 сагиттальных, 11 горизонтальных и 8 фронтальных) с теменно-копчиковой длиной (ТКД) 4—70 мм (от 23 до 81 суток) из коллекции кафедры нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета. Зародыши фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, окрашивали по методу Бильшовско-Буке или гематоксилином и эозином. Возраст зародышей в сутках определяли по ТКД согласно методике А. П. Амвросьева.

Результаты и обсуждение

Установлено, что закладка печени на 23—25-е сутки эмбрионального развития (зародыши с ТКД 4—6 мм) представлена в виде выпячивания энтодермы вентральной стенки средней кишки в подлежащую мезенхиму с формированием так называемой печеночной бухты, в которой можно выделить 2 части: краниальную и каудальную (рис. 1).

У эмбрионов 26—29 суток пренатального развития (ТКД 7—9 мм) краниальная часть печеночной бухты, представленная скоплением эмбрионального эпителия, подразделяясь на правую и левую порции, дает начало правой и левой долям печени соответственно (рис. 2, а).

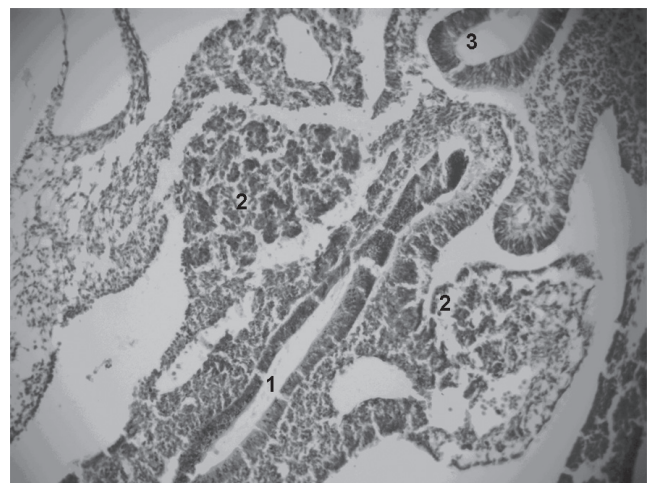


Рис. 1. Эпителиальный вырост средней кишки. Зародыши с ТКД 4 мм: 1 — средняя кишка (закладка двенадцатиперстной кишки); 2 — зачаток печени; 3 — передняя кишка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Каудальная часть печеночной бухты растет как полый орган и является зачатком желчного пузыря и пузырного протока. Интенсивно разрастающаяся печеночная ткань в виде скопления эпителиальных тяжей со всех сторон окружает формирующийся желчный пузырь, отделяясь от него тонким слоем мезенхимы, из которой в последующем сформируются мышечная и серозная оболочки желчного пузыря (рис. 2, б).

Краниальная и каудальная части печеночной бухты, разрастаясь, сохраняют связь с двенадцатиперстной кишкой через общее устье — будущий общий желчный проток. У эмбрионов с ТКД 7 мм его расположение на дорсальной стенке двенадцатиперстной кишки обусловлено ее поворотом вместе с поворотом желудка.

У зародышей на 31—37-е сутки эмбрионального развития (ТКД 11—15 мм) из краниальной

части печеночной бухты наблюдается интенсивное разрастание эпителиальных клеток, которые формируют печеночные балки. Желчный пузырь располагается на нижней поверхности печени (см. рис. 2, а). Слизистая оболочка желчного пузыря и общего желчного протока сначала представлена однослойным цилиндрическим эпителием (см. рис. 2, б), который в результате интенсивного разрастания постепенно полностью заполняет просвет желчного пузыря и желчевыводящих протоков (см. рис. 2, в, г). Такое разрастание эпителия в просвете полых и трубчатых органов обозначается как эпителиальная пробка или физиологическая окклюзия [9]. Ядра эпителиоцитов в ее толще расположены в апикальной части клеток, что свидетельствует об их пролиферативной активности.

У эмбрионов с ТКД 16—19 мм (38—40,5 суток развития) в общем желчном протоке в толще

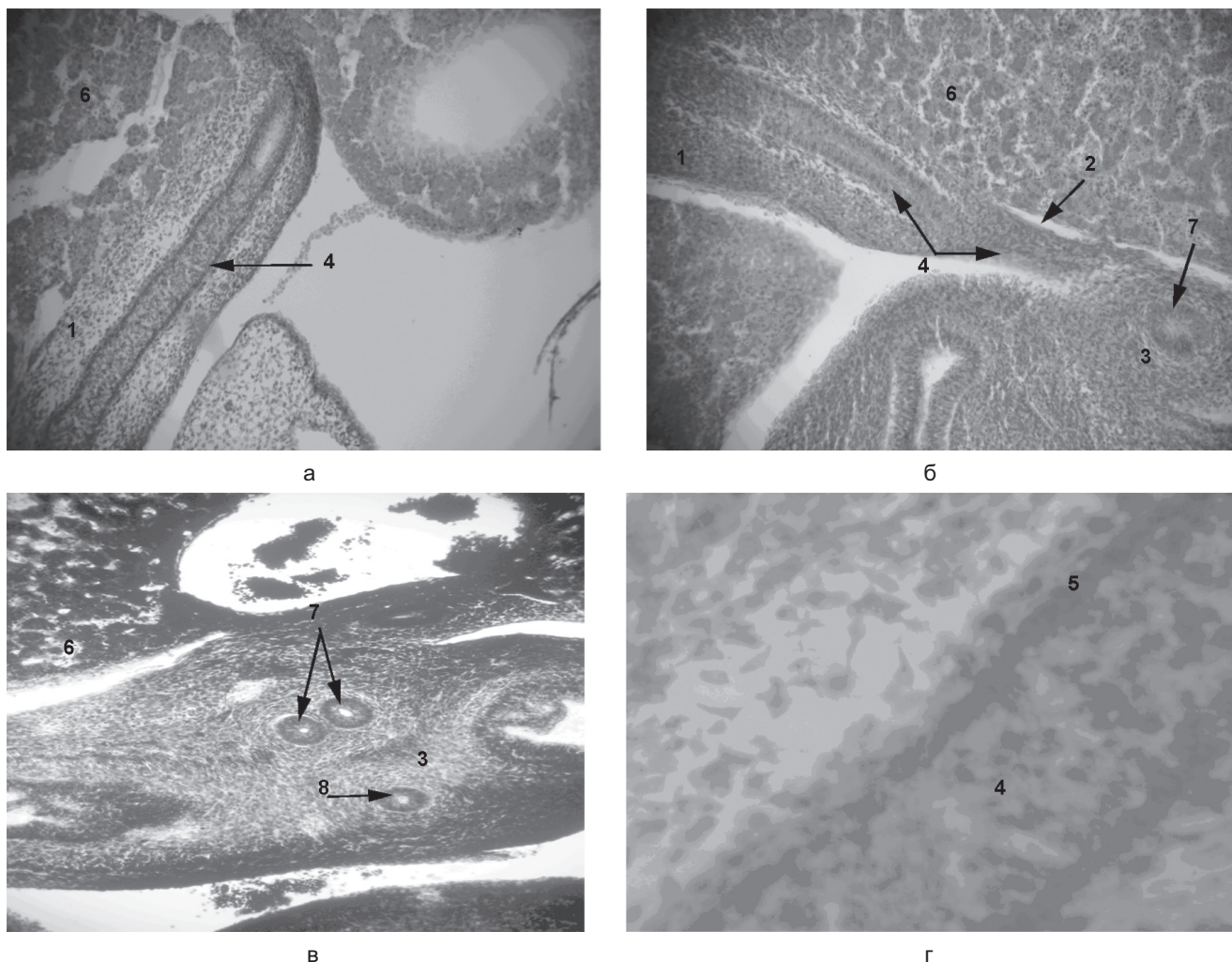


Рис. 2. Желчный пузырь и желчные протоки. Зародыши с ТКД 10,5 (а), 13 (б) и 14 (в, г) мм: 1 — желчный пузырь; 2 — пузырный проток; 3 — двенадцатиперстная кишка; 4 — эпителиальная пробка в просвете; 5 — цилиндрический эпителий слизистой оболочки желчного пузыря; 6 — печень; 7 — общий желчный проток и проток поджелудочной железы; 8 — дополнительный проток поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином (а, б, г) и по Бильшовскому—Буке (в). Ув. 100 (а, б, в), 400 (г)

гомогенного слоя эпителиальных клеток, заполняющих просвет, появляется очаг деструкции эпителиоцитов с формированием полости — то есть начало реканализации (рис. 3, а). В конечном отделе общего желчного протока по-прежнему сохраняется окклюзия (рис. 3, б). Причем эпителиальное сгущение концевого отдела общего желчного протока истончается у зародышей с ТКД 19 мм, и от просвета двенадцатиперстной кишки проток отделяется эпителиальной мембраной (см. рис. 3, б). Рассасывание эпителиальной окклюзии происходит в кранио-каудальном направлении, описанном как кранио-каудальный градиент [9].

На 43—53-е сутки эмбрионального развития (зародыши с ТКД 20—23 мм) в общем желчном протоке появляются множественные очаги просветления, в результате слияния которых в конечном итоге происходит реканализация протока (рис. 4, а). Одновременно в полости желчного пузыря происходит деструкция эпителиальных клеток, заполняющих просвет, и формируется полость желчного пузыря, свободная от пробки, что отчетливо выражено у эмбрионов с ТКД 20—25 мм (рис. 4, б, в).

У зародышей на 56—65-е сутки развития (ТКД 24—34 мм) на значительном участке правый, левый и общий печеночные протоки, общий желчный и пузырьный протоки свободны от окклюзии. Лишь в некоторых отделах исследуемых внепеченочных желчевыводящих путей встречаются эпителиальные перемычки в виде тяжелой эпителиоцитов в состоянии редукции (рис. 5).

У зародышей с ТКД 35—40 мм (65,5—68-е сутки) общий желчный проток проходим, за исключе-

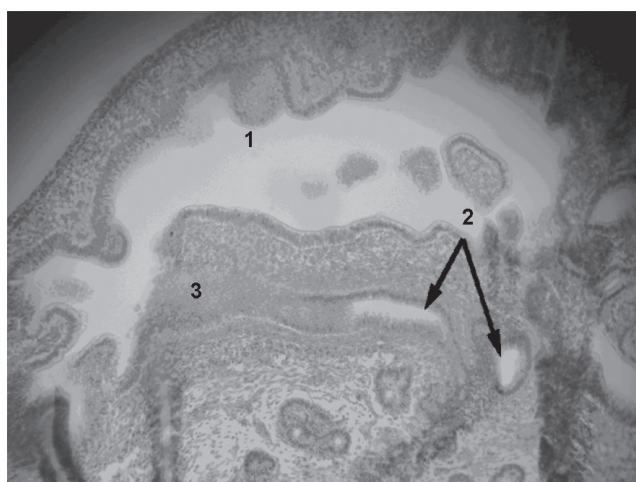
нием места его впадения в двенадцатиперстную кишку, где на отдельных срезах у зародышей с ТКД 39 мм обнаруживаются эпителиальные мембраны (рис. 6, а). Слизистая оболочка желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков выстлана высоким цилиндрическим эпителием, как это отмечается в дефинитивном состоянии (рис. 8, в).

Ядра клеток эпителиального слоя занимают базальное положение, что свидетельствует о завершении пролиферативных процессов эпителиоцитов и, соответственно, об окончании процессов формообразования исследуемых органов.

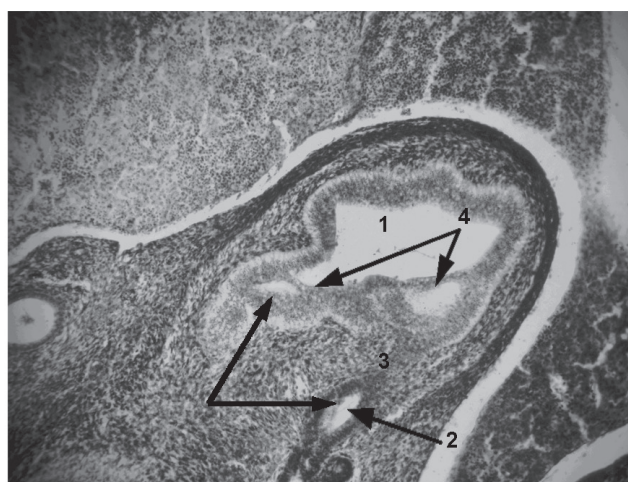
У эмбрионов с ТКД 45—70 мм (70—73-е сутки) общий желчный проток на всем протяжении полностью проходим (рис. 7, а). В желчном пузыре эпителиальные перемычки в некоторых отделах еще сохраняются (рис. 7, б).

Слизистая оболочка желчных протоков и желчного пузыря представлена цилиндрическим эпителием. В желчном пузыре слизистая оболочка образует складчатость за счет подслизистого слоя, как в дефинитивном органе. Процессы морфогенеза завершаются к 81-м суткам внутриутробного развития (эмбрионы с ТКД 70 мм): просвет общего желчного протока наблюдается на всем протяжении, полость желчного пузыря сформирована и свободна от эпителиальной пробки, эпителий внепеченочных желчных протоков однослойный цилиндрический, пролиферативные процессы угасают, о чем свидетельствует выраженность базальной ориентированности ядер эпителиа исследуемых органов (рис. 8).

Таким образом, установлены закономерности органогенеза и топографии экстраорганных желчевыво-



а



б

Рис. 3. Очаги просветления (стрелки) в общем желчном протоке. Эмбрионы с ТКД 16 (а) и 19 (б) мм: 1 — двенадцатиперстная кишка; 2 — общий желчный проток; 3 — эпителиальная пробка; 4 — эпителиальные перегородки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

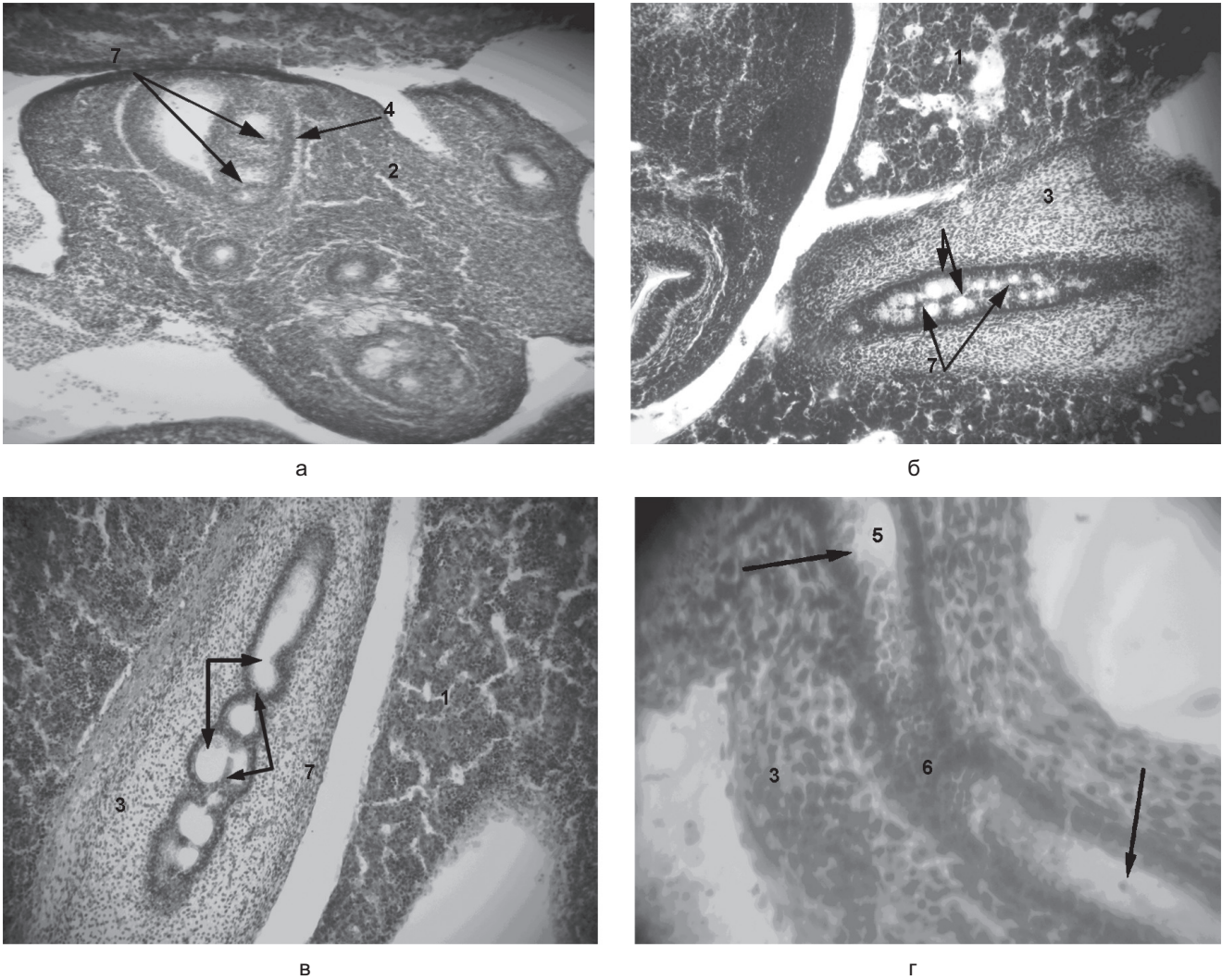


Рис. 4. Очаги просветления (стрелки) в общем желчном протоке и желчном пузыре.

Эмбрионы с ТКД 20 (а), 22 (б, в, г) мм: 1 — печень; 2 — двенадцатиперстная кишка; 3 — желчный пузырь; 4 — общий желчный проток; 5 — цилиндрический эпителий слизистой оболочки; 6 — эпителиальная пробка; 7 — эпителиальные перегородки. Окраска гематоксилином и эозином (а, в), по Бильшовскому—Буке (б, г). Ув. 100 (а, б, в), 400 (г)

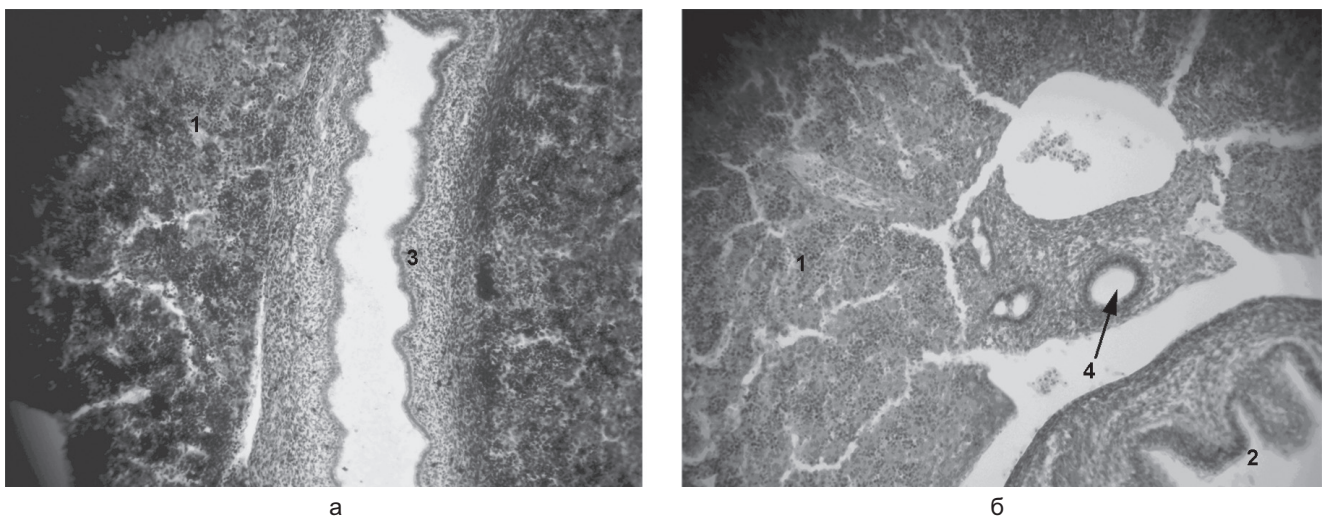
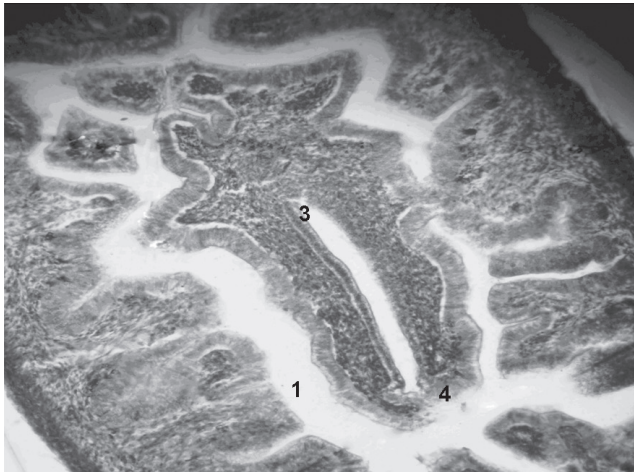
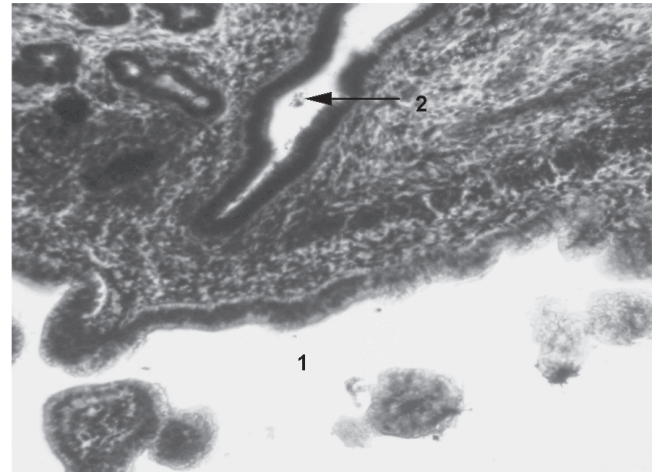


Рис. 5. Желчный пузырь и внепеченочные желчевыводящие пути. Эмбрионы с ТКД 24 (а) и 34 (б) мм: 1 — печень; 2 — двенадцатиперстная кишка; 3 — желчный пузырь; 4 — общий желчный проток. Окраска по Бильшовскому—Буке (а) и гематоксилином и эозином (б). Ув. 100

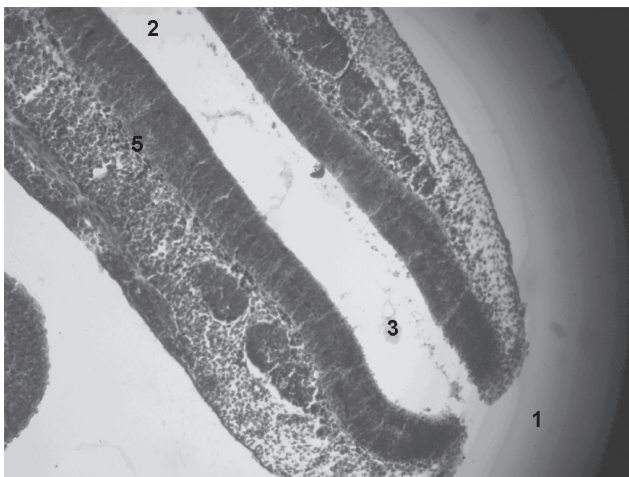


а



б

Рис. 6. Печеночно-поджелудочная ампула и общий желчный проток. Эмбрионы с ТКД 36 (а) и 40 (б) мм: 1 — полость двенадцатиперстной кишки; 2 — общий желчный проток; 3 — печеночно-поджелудочная ампула; 4 — эпителиальная мембрана. Окраска по Бильшовскому—Буке. Ув. 100



а



б

Рис. 7. Общий желчный проток и желчный пузырь. Зародыши с ТКД 45 мм: 1 — просвет двенадцатиперстной кишки; 2 — общий желчный проток; 3 — печеночно-поджелудочная ампула; 4 — желчный пузырь; 5 — цилиндрический эпителий слизистой оболочки общего желчного протока; 6 — эпителиальные перегородки в полости желчного пузыря. Окраска по Бильшовскому—Буке. Ув. 100

дящих путей и желчного пузыря в эмбриогенезе человека. Это позволило выделить четыре периода:

— период печеночно-пузырного дивертикула (эмбрионы с ТКД 4—9 мм, 23—29-е сутки) характеризуется формированием выпячивания эпителиального слоя из передней стенки средней кишки в подлежащую мезенхиму;

— период физиологической атрезии желчного пузыря и желчных протоков (ТКД 10—15 мм, 30—37-е сутки) характеризуется разрастанием эпителиоцитов в просвете желчного пузыря и общего желчного протока с формированием эпителиальной пробки;

— период реканализации (ТКД 16—45 мм, 38—70-е сутки) начинается с появления сна-

чала одиночных, а затем сливных вакуолей, в результате чего просвет протоков и желчного пузыря постепенно восстанавливается, последней редуцируется эпителиальная мембрана, отделяющая общий желчный проток от полости двенадцатиперстной кишки;

— период формирования признаков definitiva строения желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков (ТКД 46—70 мм, 71—81-е сутки) — желчный проток открывается в свободную от окклюзии полость двенадцатиперстной кишки. Полость желчного пузыря сформирована, слизистая оболочка образует характерную для желчного пузыря складчатость.

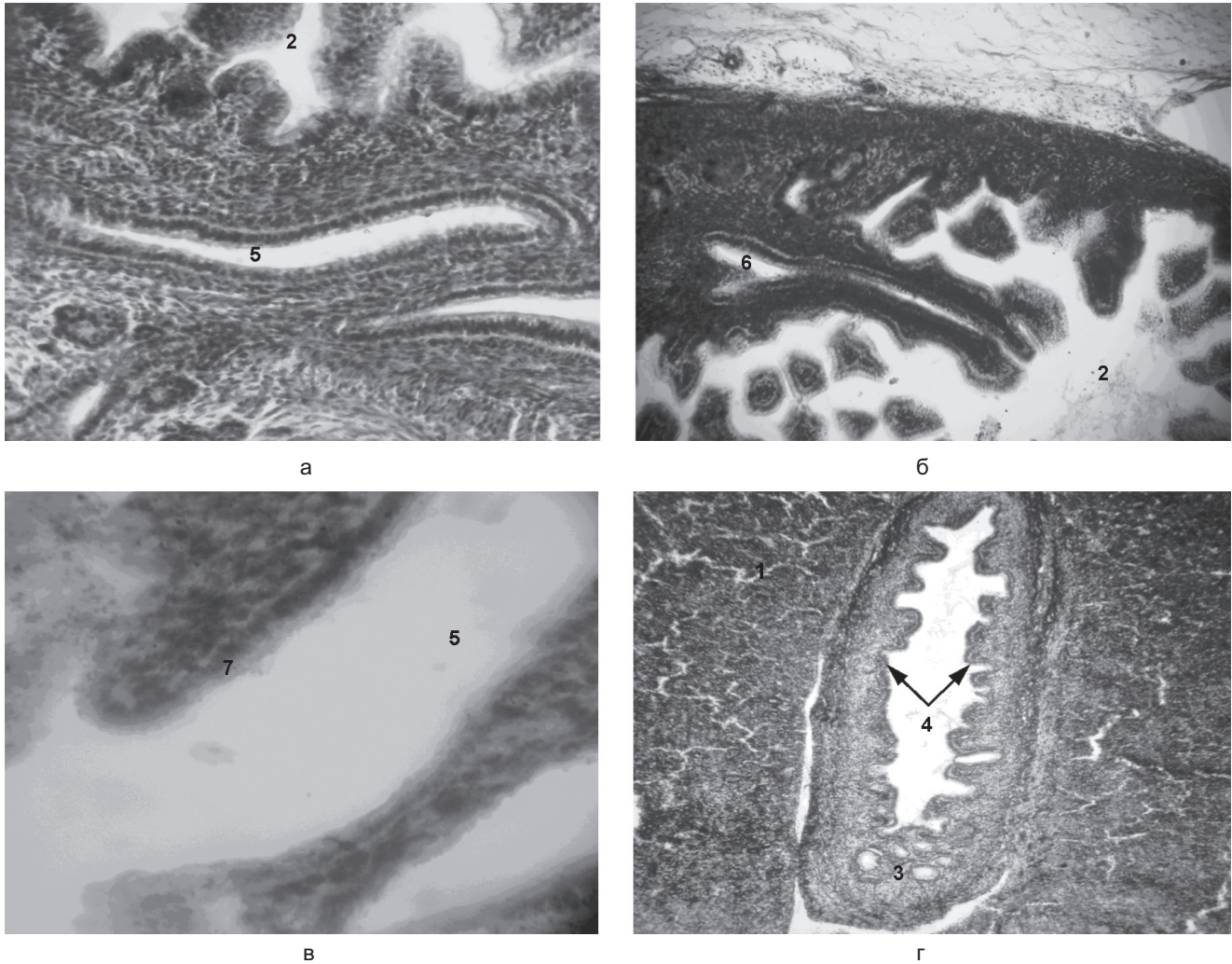


Рис. 8. Признаки дефинитивного строения внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря. Зародыши с ТКД 50 (а, б), 55 (в) и 57 (г) мм: 1 — печень; 2 — двенадцатиперстная кишка; 3 — желчный пузырь; 4 — складки слизистой оболочки; 5 — общий желчный проток; 6 — печеночно-поджелудочная ампула; 7 — цилиндрический эпителий слизистой оболочки общего желчного протока. Окраска по Бильшовскому—Буке. Ув. 100 (а, б, г), 400 (в)

ЛИТЕРАТУРА

1. Баиров Г. А., Эргашев Н. Ш., Матвеев Ю. В. // Хирургия.— 1989.— № 11.— С. 47—50.
2. Запруднов А. М., Мазурин А. В., Филин В. А. // Вопр. охраны материнства и детства.— 1977.— № 9.— С. 41—48.
3. Аюбян В. Г., Муриева З. Д., Туманян Г. Т., Миронов С. П. // Вестн. хирургии.— 1984.— № 3.— С. 54—58.
4. Эйберман А. С. // РМЖ.— 2003.— Т. 11.— № 3.— С. 46—51.
5. Царькова О. Н., Запруднов А. М., Харитонова Л. А. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2005.— Т. XV, № 5.— С. 105.
6. Семенова О. В. // Мед. панорама.— 2007.— № 2.— С. 69—74.
7. Найдина Т. К., Дворяковский И. В., Сугак А. Б., Захарова Е. С. // Ультразвуковая и функциональная диагностика.— 2001.— № 4.— С. 57—63.
8. Desmet V. J., Van Eyken P. // *Bockus Gastroenterology* / Ed. W. S. Haubrich, F. Schaffer, J. E. Berk.— Philadelphia, 1993.— P. 1849—1857.
9. Лобко П. И., Петрова Р. М., Чайка Е. Н. Физиологическая атрезия.— Минск, 1983.

Поступила 28.10.2013.

EXTRAHEPATIC BILE DUCTS AND GALLBLADDER DEVELOPMENT IN HUMAN EMBRYOGENESIS

P. G. Pivchenko, A. V. Samokhina

Objective. The objective of the study was in identification of the extrahepatic bile ducts and gallbladder development regular pattern in human embryonic period of prenatal ontogenesis.

Materials and methods. Fifty six section series of human embryos having 4 mm to 70 mm parieto-coccygeal length (maturity 23 to 81 days) made available by the Chair of Normal Anatomy of Belarus State Medical University have been studied.

Results. Studies resulted in identification of four periods in the extrahepatic bile ducts and gallbladder development regular pattern in human embryogenesis: hepatocystic diverticulum; gallbladder and bile ducts physiological atresia; recanalization; gallbladder and extrahepatic bile ducts definitive forms.

Key words: human being, bile ducts, gallbladder, embryogenesis.

Адрес для корреспонденции:

Пивченко Петр Григорьевич.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83;
сп. тел. (8-017) 278-72-55.



Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ, О. Ю. ФОМИН, А. В. СОЛТАНОВИЧ,
S. MARZELIEZE

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО: МЕДИКО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ

Белорусский государственный медицинский университет, 1-я городская клиническая больница Минска, Научно-практический центр проблем укрепления законности и правопорядка Генеральной прокуратуры Республики Беларусь, Клиника Шарите, Берлин

Показаны роль, формы получения и значение информированного согласия пациента на медицинское вмешательство, принципы правового регулирования этого вопроса по национальному и международным законодательствам.

Ключевые слова: информированное согласие, медицинское вмешательство, пациент.

По мере того, как общество модернизируется и становится более информированным и обеспеченным, меняются представления о том, какие условия существования люди считают желательными. В значительной мере это касается здравоохранения. Меняются ценности и критерии качества медицинской помощи. Доступ к данным об угрозах для здоровья в информационном мире расширяется, знания выходят за пределы сообщества медицинских работников. Люди предъявляют все больше требований к системам безопасности в здравоохранении. В странах Западной Европы и России судебные иски по поводу неправильного лечения участились настолько, что судебному преследованию подвергаются большинство врачей на том или ином этапе своей практики, причем финансовые претензии к ним неуклонно растут [22]. По мнению юристов, лучшей защитой в таких случаях является безупречная документация, письменное согласие больного на выполнение всех врачебных манипуляций, раннее обнаружение осложнений и быстрое их устранение. Вопрос информированного согласия на медицинское вмешательство является одним из основных в системе юридического обеспечения медицинской деятельности [3, 10]. Любое медицинское вмешательство сопровождается рисками осложнений и иных последствий, в отно-

шении которых неизвестно, наступят они или нет. Для каждого воздействия на здоровье такие последствия являются не всегда предотвращаемыми, но прогнозируемыми. Поскольку они доступны прогнозированию, при оказании медицинской помощи предпринимаются меры для их предотвращения. Юридически это звучит так: посягательством на здоровье пациента является охваченная информированным добровольным согласием медицинская помощь, оказанная с отклонениями от медицинских технологий, и любая медицинская помощь, не охваченная информированным добровольным согласием. Не является посягательством медицинская помощь, охваченная информированным добровольным согласием и оказанная без отклонений от медицинских технологий. Таким образом, любые телесные повреждения, не охваченные информированным добровольным согласием, где указываются различные осложнения лечения или обследования, признаются вредом [22].

Концепция информированного согласия вытекает из концепции общих прав человека, сформулированной еще в начале XX века. В ней говорится о праве свободного гражданина (первое и самое главное право) на неприкосновенность своей личности, праве на самого себя, признаваемом бесспорно всеми другими; это право запрещает врачу нарушать без обязательного на то позволения пациента его телесную целостность в целях малой и большой операции [1, 6].

Впервые правовое регулирование новых методов лечения было осуществлено в 1900 г. в Берлине. Министерство здравоохранения Германии обязало университетские клиники проводить все медицинские эксперименты с участием людей с обязательным получением от них письменного согласия и с разрешения начальника департамента здравоохранения Германии. В юридической практике медицинское вмешательство без согласия пациента отражено в решении суда, вынесенном в 1914 г. в Нью-Йорке: «Каждый взрослый человек, находящийся в здравом уме, имеет право определять, что должно быть сделано с его собственным телом; хирург же, оперирующий без согласия пациента, совершает преступление» [19]. Понятие «добровольное согласие» возникло в ходе работы 1-го Военного трибунала в Германии, расследовавшего преступле-

ния фашистов, который в 1947 г. подготовил документ «Нюрнбергский кодекс». Он стал первым международным «Сводом правил о проведении экспериментов на людях». В 1-м пункте данного кодекса впервые применяется понятие «добровольное согласие» лица, вовлеченного в медицинский эксперимент. Впоследствии это понятие начинает применяться в практике судопроизводства США и связывается с определенным порядком судебных разбирательств дел о возмещении вреда, причиненного небрежным лечением [14].

Термин «информированное согласие» (informed consent) появился в США в 1957 г. после судебного процесса Мартина Сальго (M. Salgo) против Стэнфордского университета. Во время проведения транслюмбальной аортографии у пациента возникло осложнение и он остался парализованным. Со слов потерпевшего, если бы его заранее предупредили о возможности такого осложнения, он бы никогда не согласился на проведение указанной манипуляции. Сальго выиграл процесс, после чего термин «информированное согласие» вошел в правовую базу большинства стран. Проведенная в 1962 г. в США оценка законодательства выявила, что ни в одном из штатов не существовало закрепленного законом требования получения информированного согласия пациента на медицинские исследования. В 1972 г. стало известно об эксперименте, проведенном в США: более 40 лет велось наблюдение за естественным течением сифилиса у нескольких десятков афроамериканцев без оказания им какой-либо помощи [15]. Анализ данного случая привел к созданию Национальной комиссии по защите субъектов биомедицинских исследований, а в 1986 г. в Департаменте здравоохранения США были выработаны общие правила получения информированного согласия пациента, которые с 1991 г. начали применять в общей медицинской практике на территории всей страны.

ВОЗ и Всемирная медицинская ассоциация (ВМА) регулируют проблему с помощью международных медико-этических кодексов и соглашений. В 1964 г. на 18-й сессии Генеральной ассамблеи ВМА была принята Хельсинская декларация, которая провозгласила необходимость получения от пациента добровольного информированного согласия перед выполнением хирургических медицинских вмешательств. Из международных документов, касающихся этой проблемы, следует упомянуть о Конвенции о защите прав человека и достоинства человеческого

существа в связи с использованием достижений биологии и медицины (Овьедо, Испания, 1997). Согласно положениям этой Конвенции, вмешательство в сферу здоровья может осуществляться только после того, как лицо, подвергающееся такому вмешательству, даст на то свободное, осознанное согласие, основанное на информированности [4—7].

Принципиальный характер по проблеме информированного согласия носят Лиссабонская декларация о правах пациента (ВМА, 1981) и декларация о политике в области обеспечения прав пациента в Европе (ВОЗ, 1994). Особого внимания заслуживает Европейская хартия прав пациентов (Брюссель, 2002) [5]. В ней указаны 14 прав пациента. Основные положения этого документа легли в основу медицинского законодательства всех стран Западной Европы. Пункт 4 «Право на согласие» гласит: каждый имеет право на получение любого рода информации, которая позволит ему/ей активно участвовать в принятии решений относительно своего здоровья; эта информация является обязательным предварительным условием проведения любой процедуры и лечения, включая участие в научных исследованиях. Медицинские учреждения и специалисты должны предоставлять пациенту всю информацию, касающуюся метода лечения или предстоящей операции, включая сведения о возможных рисках, дискомфорте, побочных эффектах и альтернативах. Такая информация должна быть предоставлена заблаговременно (не менее чем за 24 ч), чтобы пациент мог принять решение относительно выбора метода лечения с учетом состояния своего здоровья. Медицинские учреждения и специалисты должны предоставлять информацию на известном пациенту языке и в такой форме, которая понятна лицу, не являющемуся специалистом в данной области. Во всех случаях, когда для информированного согласия требуется присутствие законного представителя (пациент — несовершеннолетний либо взрослый, неспособный понять происходящее или выразить свою волю), пациент тем не менее должен по мере возможности участвовать в принятии решений, касающихся его/ее здоровья. Пациент имеет право отказаться от лечения либо медицинского вмешательства и изменить свое первоначальное решение в процессе лечения, отказавшись его продолжать. Пациент имеет право отказаться от получения информации о состоянии своего здоровья.

В СССР понятие добровольного информированного согласия получило правовое закрепление после принятия ВЦИК и СНК РСФСР 01.12.1924 Декрета «О профессиональной работе и правах медицинских работников». Согласие пациента на медицинское вмешательство предусматривалось лишь для хирургических манипуляций: «Хирургические операции производятся с согласия больных, а в отношении лиц моложе 16 лет или душевнобольных — с согласия их родителей или опекуна». В случае неотложного состояния больного врач по результатам консультации с другими специалистами либо при невозможности организации консилиума имел право самостоятельно принимать решение об операции. Следующим нормативным актом, развившим вопросы обязанностей медицинских работников по соблюдению прав пациентов, было Постановление СНК СССР № 274 от 15.09.1937 «О порядке проведения медицинских операций». Эти нормативные акты в течение более полувека являлись для врачей СССР основными юридическими документами, своеобразным уставом, регламентирующим врачебную деятельность [12].

В настоящее время впервые в отечественном законодательстве за гражданами закреплено право на добровольное согласие, предвещающее всякое медицинское вмешательство (не только хирургическое), Законом Республики Беларусь «О здравоохранении» (далее — Закон о здравоохранении) (ст. 44) [2]. В нем также провозглашается право пациента на получение в доступной форме информации о состоянии собственного здоровья, применяемых методах оказания медицинской помощи, а также о квалификации лечащего врача, других медицинских работников, непосредственно участвующих в оказании ему медицинской помощи; участие в выборе методов оказания медицинской помощи; отказ от оказания медицинской помощи, в том числе медицинского вмешательства, за исключением случаев, предусмотренных данным Законом (ст. 41).

В законодательстве постсоветских государств достаточно четко содержание «информированного согласия на медицинское вмешательство» определено в ст. 20 Федерального закона Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в которой закреплено, что «необходимым предварительным условием медицинского вмешательства яв-

ляется дача информированного добровольного согласия гражданина или его законного представителя на медицинское вмешательство на основании предоставленной медицинским работником в доступной форме полной информации о целях, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, возможных вариантах медицинского вмешательства, о его последствиях, а также о предполагаемых результатах оказания медицинской помощи» [8].

В Законе о здравоохранении термин «информированное согласие» не определен. В упоминавшейся ст. 44 лишь указывается, что необходимым условием оказания медицинской помощи пациенту является наличие предварительного согласия совершеннолетнего пациента. Представляется, что закрепление в законе термина «информированное согласие» является объективной необходимостью.

Идеальной моделью медицинской деятельности является создание условий для равноправного партнерского сотрудничества между пациентами и медицинскими работниками. Применительно к институту информированного согласия пациента на медицинское вмешательство в медицинской практике сложились два различных подхода информирования пациента.

Суть доктороцентристского подхода заключается в том, что сам факт обращения гражданина в лечебно-профилактическое учреждение свидетельствует о его согласии на тот или иной метод лечения. Речь идет о доверии врачу как специалисту. Многие пациенты вообще не стремятся использовать предоставленное им право на получение информации, а полагаются на знания, умения, навыки и профессионализм врача. Доктороцентристский подход подразумевает такие отношения врач—пациент, когда содержание и достаточность предоставляемых пациенту сведений определяются в зависимости от того, что обычно делается врачами в аналогичных случаях [20]. У пациента в связи с этим возникает две проблемы. Во-первых, вопрос о сущности разъяснений остается полностью в компетенции медиков, а истинная потребность пациента в информации игнорируется. Во-вторых, для пациента существует проблема по привлечению врача-эксперта для оспаривания этого мнения. К недостаткам этого подхода можно отнести определенную отчужденность, возникающую между врачом и пациентом при таком типе общения, что не способствует преодолению

нию препятствий во взаимопонимании. Роли пациента и врача должны быть уравнены, и это, прежде всего, в интересах самого пациента, принимающего на себя всю тяжесть ответственности за свою некомпетентность [21].

В настоящее время применяется другой подход, пациентоцентристский, согласно которому под надлежащим информированием должно пониматься все то, что способный к правильному восприятию пациент захотел бы знать о предлагаемом лечении, его риске, последствиях и др. перед тем, как принять решение. В данном случае на врача ложится обязанность сообщить пациенту все, что может иметь для него существенное значение.

По общему правилу запрещено применять к пациенту то или иное лечение без его согласия. При необходимости дать согласие на проведение какой-либо процедуры пациент должен быть проинформирован о своем состоянии и прогнозе развития заболевания, сущности, назначении и характере процедуры, связанных с ней болевых ощущениях и неудобствах, вероятности благоприятного исхода, возможных рисках, альтернативах и последствиях отказа от лечения, знать имена и квалификацию медицинского персонала. Информированное согласие представляет собой личное письменное свидетельство больного о том, что он понял цель операции, смысл ее этапов и предоперационного обследования, осознал необходимость послеоперационного лечения, соблюдения режима и выполнения рекомендаций врача. В заявлении должно быть выражено согласие на риск, возможные изменения первоначального плана лечения и неприятные ощущения, сопровождающие лечение. Больной также должен иметь возможность получить информацию об альтернативных вариантах лечения, возможных результатах.

Наиболее полно вопросы информированного согласия пациента представлены в разработанном юридическом стандарте информации [18]. Вся обязательная информация, необходимая пациенту для принятия решения о медицинском вмешательстве, условно объединена в 4 блока [18].

1. Информация об исходном состоянии здоровья, прогнозе для здоровья и жизни пациента:

— об основном заболевании, по поводу которого обратился пациент;

— о сопутствующих заболеваниях, общем состоянии, возрасте, переносимости лекарств и реакции организма.

2. Информация о вариантах необходимого и возможного медицинского вмешательства (обследование, лечение, реабилитация):

— о вариантах лечения;

— о предлагаемом методе как наиболее подходящем для этого больного в данной ситуации;

— об эффективности предлагаемого метода, проценте осложнений и неудач;

— о вероятности непредвиденных обстоятельств и действий врача;

— о степени необходимости и срочности оказания медицинского вмешательства.

3. Информация о правах и обязанностях пациента:

— о необходимости обязательного выполнения назначений и рекомендаций медицинского персонала;

— о правах и обязанностях пациента во время и после лечения.

4. Информация об учреждении:

— о медицинском учреждении и лечащем враче (наличие лицензии, сертификата, стаж работы, врачебная категория, ученая степень);

— об обязанностях и ответственности медицинского учреждения и медицинских работников в отношении пациента.

В настоящее время это наиболее полный вариант информирования, который с успехом можно применять и в практике белорусского здравоохранения.

При необходимости медицинского вмешательства, под которым в соответствии со ст. 1 Закона о здравоохранении понимается любое воздействие и (или) иная манипуляция, выполняемые медицинским работником при оказании медицинской помощи, важное значение имеют форма выражения и процедура получения согласия на таковое пациента. Различают устную и письменную формы выражения информированного согласия. В качестве ориентира при оформлении письменного согласия на медицинское вмешательство используется деление медицинских вмешательств на простые и сложные. Согласно Закону о здравоохранении, согласие на простое медицинское вмешательство допустимо оформлять устным информированным согласием пациента, а сложное — письменным.

Простые, как правило, самые обычные, рутинные процедуры, характеризующиеся очень низкой потенциальной способностью давать осложнения, могут проводиться при условии устного согласия пациента. На практике могут возникнуть

затруднения при решении вопроса об отнесении того или иного вида медицинского вмешательства к сложным или простым, однако в законодательстве этот вопрос формально решен.

Перечень простых медицинских вмешательств утвержден Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 49 от 31.05.2011 «Об установлении перечня простых медицинских вмешательств» [9].

Всего в Перечне указано 1104 вида простых медицинских вмешательств, к которым, например, относятся изотопная ренография (в литературе описаны осложнения данного исследования, вплоть до смерти пациента); внутривенное введение лекарственных средств; постановка очистительной клизмы; постановка газоотводной трубки; пеленание новорожденного; инъекционная анестезия; электрокардиостимуляция; электросудорожная терапия; литотрипсия при камнях желчного пузыря; применение пузыря со льдом.

Как видно, список представлен совершенно разнообразными (простые, с использованием сложной медицинской техники, радиоактивных веществ) медицинскими вмешательствами.

Что касается сложных медицинских вмешательств, то их перечень, содержащий 28 позиций, утвержден Указом Президента Республики Беларусь № 619 от 26.12.2005 с последними изменениями в 2013 г. [11]. Этим же указом утвержден перечень высокотехнологичных медицинских вмешательств. Такие вмешательства, несомненно, также необходимо относить к сложным.

В качестве критерия деления медицинских услуг на простые и сложные можно использовать формулы [17]. Простые (неделимые) услуги выполняются по формуле: пациент + специалист = один элемент профилактики, диагностики или лечения. Сложные медицинские услуги — набор простых услуг, которые требуют для своей реализации определенного состава персонала, комплексного технического оснащения, специальных помещений и т. д. — выполняются по формуле: пациент + комплекс простых услуг = этап профилактики, диагностики или лечения.

По рекомендациям международных актов, в тех случаях, когда медицинское вмешательство заведомо сопряжено с причинением физических страданий, разной степени вреда здоровью пациента, информированное согласие должно быть оформлено письменно. Оно может иметь вид соответствующей записи в истории болез-

ни, заверенной подписью самого пациента, отдельной расписки или заявления, подписанных пациентом [13].

Согласно ст. 44 Закона о здравоохранении, обязательным условием проведения сложного медицинского вмешательства является наличие предварительного письменного согласия. Согласие на сложное медицинское вмешательство оформляется записью в медицинской документации и подписывается пациентом либо его законными представителями (в отношении несовершеннолетних и недееспособных), супругом или близкими родственниками (в отношении пациентов, не способных по состоянию здоровья к принятию осознанного решения) и лечащим врачом.

С учетом современной тенденции, выражающейся в увеличении ответственности вследствие требовательности и информированности пациентов, необходимо переходить к письменному получению согласия не только на сложные, но и на простые вмешательства. Это определяется тем, что при устной форме согласия практически невозможно контролировать объем, степень и качество информирования пациента со стороны медицинского персонала. В этой связи возрастает трудность доказывания информирования при судебных разбирательствах [3, 10]. Преимуществами письменной формы отображения информированного согласия на медицинское вмешательство являются:

- юридически более грамотный вариант как для лечебного учреждения, так и для пациента при доказывании своей правоты в ходе возможных судебных разбирательств;

- возможность для пациента без спешки, спокойно принять решение после внимательного изучения формуляра согласия;

- повышение уровня мотивации медицинских работников при составлении формуляра информированного согласия и при проведении лечения;

- дисциплинированность врачей при осуществлении медицинского вмешательства;

- экономия времени врача.

Врач, устно перечисляя все возможные осложнения при проведении, например, аппендэктомии, затратит много времени. В крупные стационары могут поступать одновременно десятки пациентов. Каждый раз новому пациенту все повторять — тяжелая нагрузка, приводящая к временному цейтноту; не объяснять — заведомо лишать пациента информации. Когда текст

добровольного информированного согласия оформлен письменно, врач может не тратить время на его зачитывание. После осмотра пациенту объясняют, что по плану лечения предполагается выполнение операции, в процессе подготовки нужно будет подписать документы, с содержанием которых пациент может ознакомиться самостоятельно (при плановом лечении — заранее, за 24 ч, дома). При необходимости ответить на возникшие вопросы у врача это займет на порядок меньше времени, чем чтение вслух информированного согласия.

При подписании согласия необходима, кроме подписей врача и пациента, и их расшифровка, то есть указание фамилий. Это связано с тем, что почерковедческая экспертиза не всегда идентифицирует только подпись в силу недостаточности содержащихся в ней знаков для исследования. На всех значимых документах необходимо, чтобы собственноручно, кроме подписи, была написана фамилия для облегчения работы, если возникнет необходимость в проведении указанной экспертизы.

В настоящее время существует практика использования в лечебных учреждениях единых, заранее отпечатанных бланков, содержащих текст согласия пациента на медицинское вмешательство. Следует помнить, что стандартный бланк согласия на операцию, в котором пациент соглашается на любое лечение и любую операцию, не соответствует требованию «осознанного согласия» и не представляет собой «неограниченную лицензию» для проведения врачом любого лечения или операции по его усмотрению. Требуется согласие, выражающее знание и понимание вопроса. Для получения такого рода согласия следует разъяснить пациенту все риски, которым человек с адекватным поведением придавал бы значение при принятии решения о согласии на лечение.

Наиболее правильно было бы нормативно закрепить оформление информированного согласия в виде приложения к истории болезни [13]. При этом образец документа для данного вида медицинского вмешательства должен быть единым, представлен в печатной форме, копия документа должна храниться у пациента.

Особенности получения согласия. Согласно ст. 44 Закона о здравоохранении, в случае, если сложное медицинское вмешательство должно быть выполнено срочно (неотложно), а лица, указанные в ч. 2 ст. 18 данного Закона,

отсутствуют или установить их местонахождение невозможно, решение принимается врачебным консилиумом, а при невозможности его проведения — лечащим врачом с оформлением записи в медицинской документации. Лечащий врач (врачебный консилиум), принявший решение и осуществивший неотложное сложное медицинское вмешательство, при первой возможности должен уведомить об этом руководителя организации здравоохранения, а также лиц, указанных в ч. 2 ст. 18 Закона о здравоохранении.

Довольно часто в медицинской практике возникает ситуация, когда врач вынужден выйти за рамки дозволенного пациентом вмешательства, если возникает непредвиденное осложнение, — это так называемый «принцип расширенного вмешательства». В международной судебной практике классический случай произошел в 1956 г.: в США врач, производивший аппендэктомию, обнаружил и удалил у пациентки кисту яичника. Лица, которое могло бы представлять интересы больной, в этот момент не оказалось. Пациентка подала в суд на врача, выполнявшего операцию. Верховный суд штата Северная Каролина поддержал решение врача и разъяснил, что это было не только правом, но и обязанностью хирурга [19].

Информированное согласие на медицинское вмешательство в отношении несовершеннолетних, как правило, дается их родителями или законными представителями. Такой подход закреплен в ст. 6 Конвенции о правах человека и биомедицине, принятой Советом Европы. По общему правилу, родители не могут отказаться от лечения ребенка, жизнь которого находится в опасности. В европейских странах (Нидерланды, Норвегия, Финляндия, Франция) законодательство требует от врачей выяснения воли несовершеннолетних, способных понимать информацию медицинского характера. Законодательство некоторых стран признает за несовершеннолетними, начиная с определенного возраста (12—14 лет), право обращаться за медицинской помощью без согласия родителей в тех случаях, когда это бесспорно соответствует их интересам [13]. В национальном законодательстве подобное положение отсутствует.

Участие несовершеннолетнего пациента в решении вопроса о необходимости и возможности медицинского вмешательства должно быть не основным, но обязательным, если со-

стояние и развитие ребенка позволяют ему осмыслить медицинскую информацию, как того требуют международные соглашения. А. Н. Пицита указывает, что несовершеннолетнему должна быть предоставлена возможность выразить свое мнение по поводу медицинского вмешательства, предлагаемого лечения как непосредственно, так и через законных представителей либо через государственные органы опеки и попечительства [18]. По достижении ребенком 14-летнего возраста согласие на медицинское вмешательство должно оформляться за подписью законного представителя и самого несовершеннолетнего. Сложной в этическом и правовом аспекте представляется ситуация, когда ребенок отказывается от применения мер медицинского характера, а родители или медицинское учреждение настаивают на этом, особенно если речь идет о спасении жизни ребенка. Логичным было бы признать за несовершеннолетним, которому предоставлено право давать согласие на лечение, также и право отказываться от лечения. Обратившись к международному опыту, следует отметить, что английская судебная практика исходит из того, что даже в случае, когда ребенок признан дееспособным, его согласие на лечение может быть преодолено запретом родителей, равно как отказ от лечения — их согласием, если они действуют в наилучших интересах ребенка и налицо угроза серьезного и неизгладимого вреда его умственному или физическому здоровью [14].

Пациенты пожилого возраста в силу психологических и физических особенностей не всегда способны осознать свое положение и оценить угрожающие здоровью риски. У многих таких пациентов наблюдается ослабление памяти, снижение скорости психических реакций, что вместе с грузом накопленных хронических заболеваний не способствует усвоению незнакомой медицинской информации. Лица старческого возраста, поступающие в медицинское учреждение, не всегда могут осознать свое положение и оценить угрожающие риски. Пациентов пожилого и старческого возраста необходимо рассматривать как уязвимую группу населения, требующую представительства своих интересов третьими лицами в силу их неспособности самостоятельно реализовывать свои права и защищать законные интересы [12]. В соответствии с международным законодательством, если пациент не в

состоянии выразить свою волю, а медицинское вмешательство необходимо по неотложным показаниям, следует предполагать, что согласие на такое вмешательство есть; исключением может являться случай, когда пациент ранее заявил, что не согласится на медицинское вмешательство в ситуации, подобной той, в которой он оказался.

Согласие на медицинское вмешательство может быть в любой момент отозвано, за исключением случаев, когда врачи уже приступили к такому вмешательству и его прекращение либо возврат к первоначальному состоянию невозможны или связаны с угрозой для жизни либо здоровья пациента. Эти положения закреплены в ст. 45 Закона о здравоохранении. Отзыв согласия оформляется записью в медицинской документации и подписывается пациентом либо его законными представителями. Пациент либо его представители имеют право отказаться от госпитализации, медицинского вмешательства или потребовать их прекращения. В таком случае указанным лицам в доступной форме должны быть разъяснены возможные последствия отказа. Отказ от медицинского вмешательства, а также от госпитализации с указанием возможных последствий оформляется записью в медицинской документации и подписывается пациентом либо его представителями, а также медицинским работником. Признание автономии пациента, права отказываться от лечения подразумевает и признание за ним права распоряжаться своей жизнью, то есть отказываться от мер, направленных на поддержание жизни.

Детальная документация — надежное средство защиты от необоснованных претензий. В этой связи следует обратить внимание на правило, отраженное в руководстве по медицинскому праву («Legal Medicine»): «Степень усилий, затрачиваемых на документальное оформление согласия пациента, всегда должна оцениваться пропорционально риску возможной претензии» [25]. Изложенное действительно позволяет убедиться, что информированное добровольное согласие — это больше, чем правовая доктрина и ловушка для специалистов. Это одно из основных понятий в идеологии личных прав и надлежащих отношений между врачом и пациентом.

В настоящее время отсутствие стандарта информирования пациента и единого механизма регулирования вопросов, связанных с его

получением и оформлением, препятствует как полноценной реализации соответствующего права гражданина, предусмотренного ст.ст. 44—45 Закона о здравоохранении, так и защите медицинских работников в случае возникновения конфликтных ситуаций.

Проблему можно решить, разработав определенный стандарт информирования пациента относительно каждого вида медицинского вмешательства с учетом имеющихся медицинских стандартов на оказание различных видов помощи. Только дальнейшее развитие принципа добровольного информированного согласия пациента на медицинское вмешательство, его широкое применение в деятельности медицинских учреждений позволит обеспечить защиту прав и законных интересов как пациентов, так и медицинских работников.

Германия, известная своими успехами в области медицины и социально ориентированной государственной медицинской системой, по праву занимает одно из ведущих мест в мире. По данным ежегодных исследований независимого Института качества и эффективности здравоохранения, система здравоохранения Германии — одна из лучших в мире [24]. Ежегодно в здравоохранение вкладываются миллиардные средства. Многие немецкие медицинские учреждения являются известными мировыми лечебно-диагностическими и научно-исследовательскими центрами. Безопасность пациентов в этих клиниках стоит на первом месте. В Германии с 1 января 2013 г. действует новый закон в области здравоохранения «О правах пациентов». Правовая медицинская информация более не распылена по десяткам судебных решений, инструкций, распоряжений, а сведена в единый закон, который регулирует отношения между врачами и пациентами. Ключевыми моментами, отраженными в законе, являются возможность ознакомления пациента с историей болезни, получения разъяснений врача, договор о лечении, разрешение конфликта, вызванного врачебными (лечебными) ошибками, сроки рассмотрения запросов больничными кассами. Врачи обязаны в личной беседе давать подробное разъяснение применяемого лечения или обследования, а также сообщать о вероятности риска и расходах, не оплачиваемых больничной кассой. Согласно данному закону, все пациенты смогут полностью и в доступной форме получать разъяснения по поводу назначаемого лечения или обследования и обязательно от вра-

ча. Все вышеназванные меры: подробное документирование процесса лечения и обследования, расширение прав пациента на доступ к записям в истории болезни, повышение требований к подробному и понятному разъяснению врачом медицинской ситуации, заключение лечебного договора — направлены, прежде всего, на уменьшение лечебных (врачебных) ошибок и облегчение действий пациента в тех случаях, когда ошибки врачом все-таки допущены. Новеллой является записанная в законе обязанность больничных касс оказывать активную помощь пациентам в спорах с врачом, в обосновании требований возмещения нанесенного ущерба с привлечением медицинской экспертизы и ее оплатой. Больницы обязали собирать мнения (в том числе претензии и жалобы) пациентов и их родственников и учитывать собранный материал при организации работы [24].

В качестве примера приводим вариант информированного согласия на анестезиологическое обеспечение в клинике детской хирургии Шарите (Берлин). В связи с большим количеством иностранных пациентов текст согласия в клинике предлагается на немецком, английском, турецком и русском языках. Для сохранения его объективности с правовой точки зрения текст приводится в полном объеме.

Разъяснительная информация и анкета по анамнезу для детского наркоза.

Пожалуйста, прочтите и заполните анкету в ближайшее время!

Наркоз предусмотрен для операции, назначенной на _____ (число/время)

Дорогие родители (дорогой юный пациент)!

Разъяснительный информационный лист, который Вы держите в руках, призван проинформировать Вас (и Вашего ребенка) о различных методах наркоза (методах анестезии). Это поможет Вам подготовиться к беседе с анестезистом (далее называемым просто врачом). Он обсудит с Вами наиболее подходящий для Вашего ребенка метод анестезии и подробно разъяснит Вам преимущества и недостатки, а также риск и побочные действия, сопутствующие запланированному методу анестезии. Во время беседы врач объяснит Вашему ребенку (если он уже достиг соответствующего возраста) простыми и доступными словами процедуру наркоза.

В разъяснительной беседе, которая проводится, как правило, накануне операции, должен уча-

ствовать как минимум один из родителей, который должен будет заявить врачу, что он действует с полного согласия отсутствующего родителя.

Какие методы существуют и как они применяются

Обезболивание при проведении обследований и процедур, как правило, осуществляется при помощи различных методов наркоза (анестезии), которые в соответствующих случаях могут комбинироваться друг с другом.

Общая анестезия (общий наркоз). С целью снижения страха и стресса у детей за 1/2 часа до операции им обычно дается успокоительное средство (премедикация): чаще всего в виде жидкости, особенно маленьким детям, или в виде таблетки и иногда уколком. После премедикации и ввода иглы для инфузий наркоз начинают, в зависимости от возраста ребенка, с помощью маски (ингаляционный наркоз) или впрыскиванием быстродействующего снотворного. Наркоз может быть иницирован и введением снотворного в прямую кишку (ректальная инициация наркоза). Наркоз продолжается посредством дачи последующих медикаментов. Этим достигается состояние, подобное глубокому сну, при котором сознание болевосприятости во всем теле отключается. Это состояние поддерживается с помощью медикаментов в течение всей операции. При коротких и несложных операциях для осуществления анестезии необходимой продолжительности часто бывает достаточно впрыскивания наркотического средства в вену (внутривенный наркоз). При более длительных и сложных операциях используют дополнительные вспомогательные средства:

- мягкая дыхательная трубка, которая вводится в трахею (эндотрахеальный наркоз);
- дыхательная маска, накладываемая на рот и нос, или гортанная маска — наркоз с помощью маски.

С помощью дыхательной трубки и маски вводят кислород и, возможно, газообразные наркотические препараты.

Во время наркоза анестезиолог следит за такими важными функциями, как пульс, давление, дыхание и др.

После завершения операции подача наркотических препаратов прекращается и Ваш ребенок просыпается после наркоза, как после глубокого сна. В специальной послеоперацион-

ной палате, где проводится наблюдение за пробуждением от наркоза, Ваш ребенок будет находиться до перевода его в обычную палату под наблюдением персонала, специализированного на анестезии, пока он окончательно не проснется и все функции органов не придут в норму и не стабилизируются.

Иногда, особенно при длительных и сложных операциях, необходимы наблюдение и уход в отделении интенсивного наблюдения или в реанимационном отделении. Если существует такая вероятность, Вы будете более подробно проинформированы об этом перед операцией.

Местная/региональная анестезия (обезболивание области проведения операции). В некоторых случаях достаточно провести обезболивание области тела, в которой будет осуществляться операция, путем местного наркоза (локальная или региональная анестезия). При местной анестезии медикамент (местно-анестезирующее средство) вводится уколком непосредственно в область проведения операции. Наркотический медикамент вводится на удалении от места хирургического вмешательства путем впрыскивания вблизи нервов, проходящих через оперируемый регион. В таком случае восприятие боли блокируется на длительное время. В отличие от общего наркоза, Ваш ребенок при этом остается в бодрствующем и сознательном состоянии, однако не чувствует при проведении операции никакой боли. По желанию, ребенку можно дать легкое успокоительное или снотворное. Если Вашему ребенку планируется проведение операции под местным наркозом, Вы получите особые разъяснения.

Перед наркозом учтите, пожалуйста, следующее:

Вы и Ваш ребенок можете своим поведением в значительной степени содействовать успешному проведению анестезии. Анестезия проводится натоцак, то есть ребенок должен не пить и не есть перед наркозом, иначе может произойти случайное попадание содержимого желудка в легкое. Если не были даны иные указания, то, начиная с полуночи или как минимум за 6 ч до операции, Вашему ребенку нельзя ничего есть, пить, нельзя жевать жевательную резинку, сосать сосательные конфеты или курить (более взрослые дети).

Грудных детей нельзя кормить в последние 4 ч перед наркозом. Кроме того, Ваш ребенок

может принимать медикаменты, которые он должен принимать постоянно, только после согласования с анестезиологом.

Вставные зубы (корректирующие скобки/брекеты), очки, контактные линзы, слуховой аппарат, украшения, кольца и серьги должны остаться на время операции в палате. Мягкие игрушки и т. п., напротив, в большинстве случаев разрешается брать с собой в предоперационное помещение. Пожалуйста, обратите внимание на то, что вышеуказанные предписания касаются и тех случаев, если операцию Вашему ребенку запланировано проводить под региональным или местным наркозом.

Перед некоторыми операциями — в особых случаях и для детей — необходима сдача собственной крови (или разведение крови), благодаря чему часто удается избежать использования чужой крови. Узнайте у Вашего врача, имеет ли смысл и возможно ли это для Вашего ребенка.

Какие могут возникнуть осложнения и побочные действия?

Любое медицинское вмешательство несет с собой определенный риск!

Вид и степень тяжести основного заболевания, возможные сопутствующие заболевания, возраст, а также образ жизни и прочие факторы оказывают свое влияние на степень риска. Серьезные осложнения во время наркоза возникают, как правило, очень редко. Благодаря непрерывному контролю за функциями организма врач может немедленно установить любые отклонения и принять соответствующие меры.

Общие побочные действия и осложнения:

- на месте ввода канюлей, катетеров иногда образуются гематомы или возникают ложные ощущения из-за повреждения нервов кожи. Они являются обычно совершенно безобидными и через некоторое время проходят сами собой или легко поддаются лечению;

- инфекции в месте ввода иглы или катетеров, которые в большинстве случаев хорошо поддаются медикаментозному лечению. Чрезвычайно редко возможно попадание в кровообращение бактерий (бактериемия), которые могут привести к общей инфекции с заражением крови (сепсис) или к воспалению внутренней оболочки сердца (эндокардит), что требует интенсивной медицинской терапии. Из-за использования чужой крови или органического тканевого клея (фибрин) в ред-

ких случаях возможно заражение, например, вирусами гепатита (последствия: воспаление печени) или, в чрезвычайно редких случаях, ВИЧ (позднейшее последствие: СПИД);

- повреждения кожи и мягких тканей (абсцессы в местах уколов, отмирание тканей, раздражение нервов и вен) как результат проводимых перед, во время или после операции уколов. В большинстве своем они хорошо поддаются лечению, могут, однако, при плохом стечении обстоятельств, повлечь за собой долговременные нарушения (шрамы, боли);

- в очень редких случаях вследствие надавливания или растяжения при приведении в необходимое для операции положение возможно повреждение нервов, сопровождаемое нарушениями чувствительности и явлениями паралича, которые, как правило, проходят сами собой через некоторое время;

- в очень редких случаях возможно подташнивание и рвота, вызываемые использованием обезболивающих препаратов (опиоидов). Переход содержимого желудка в легкое с развитием воспаления легких и возможными длительными повреждениями легочной ткани особенно вероятен в тех случаях, когда не соблюдаются указания о заблаговременном прекращении приема пищи и жидкости и т. п. или курения перед наркозом;

- в редких случаях возможны легкие аллергические реакции (повышенная чувствительность) на медикаменты, выражающиеся, например, тошнотой, зудом или высыпаниями на коже, и в большинстве своем проходящие сами собой или легко поддающиеся лечению;

- в очень редких случаях возможны сильные аллергические реакции, сопровождающиеся отеком слизистой оболочки гортани, отказом сердца и системы кровообращения, нарушениями дыхания и судорогами, что требует интенсивной/реанимационной/медицинской терапии и может привести к пожизненным повреждениям в связи с недостаточным кровообращением в органах (например, повреждения мозга, отказ почек);

- в чрезвычайно редких случаях могут образоваться сгустки крови (тромбы) в венах или возникнуть непроходимость сосудов из-за движения тромбов (например, эмболия легких, инсульт), что может повлечь за собой недостаточное кровоснабжение отдельных участков организма с последующим повреж-

дением органов. Использование медикаментов, снижающих свертываемость крови (профилактика тромбоза) может вызвать повышенное позднее кровотечение (например, образование гематом);

Специфические побочные действия и осложнения при местной анестезии (наркозе):

- боли при глотании, хрипота и повреждение голосовых связок из-за повреждения гортани или трахеи дыхательной трубкой, как правило, не требующие особого лечения;

- в процессе интубации возможны повреждение зубов, корректирующих брекетов или протезов, вплоть до потери зуба, в особенности при шатающихся зубах или парадонтозе. Возможна необходимость зубоврачебного лечения;

- чрезвычайно редко возможны отказ дыхательного аппарата, сердца, системы кровообращения и неожиданное экстремальное повышение температуры (злокачественная гипертермия), вызванные действием примененных наркотических средств и других медикаментов. Это может вызвать повреждение важных органов (например, мозг) и требует интенсивной/реанимационной/медицинской терапии.

После наркоза учитывайте, пожалуйста, следующее:

После общей анестезии совершенно нормально, когда Ваш ребенок в зависимости от вида наркоза остается усталым и сонным еще несколько часов и пробуждается от наркоза после покидания послеоперационной палаты наблюдения. Это не является поводом для волнений.

По-возможности Вы должны находиться рядом с ребенком, когда он после операции будет доставлен обратно в свое отделение. Если позволяет вид проведенной операции, Ваш ребенок может спустя некоторое время после наркоза осторожно начать пить и принимать небольшое количество пищи. Пожалуйста, проконсультируйтесь сначала по этому поводу с ответственным врачом. Если Ваш ребенок достаточно взрослый, он не должен курить и принимать алкоголь в течение первых 24 ч.

Указания для амбулаторных операций: если Ваш ребенок может покинуть клинику в течение первых 24 ч после операции, то его обязательно должны забрать (сопровождать) взрослые. Обеспечьте постоянный домашний уход на протяжении рекомендуемого врачом времени.

В связи с остаточным действием использованных медикаментов (например, функциональные ограничения при региональной анестезии) Ваш ребенок может только через 24 ч снова активно участвовать в уличном движении или сам управлять транспортными средствами.

Вопросы для разъяснительной беседы: во время разъяснительной беседы с врачом Вам следует задать ему все интересующие Вас и все неясные Вам вопросы. Пожалуйста, запишите вопросы, которые Вы хотите задать врачу: _____.

Вопросы по анамнезу. Внимательно и точно ответив на нижеследующие вопросы, Вы можете нам составить наиболее четкое представление о состоянии здоровья Вашего ребенка на данный момент, предусмотреть возможные факторы риска и избежать осложнений. Прилагается большой список, состоящий из 26 вопросов, касающихся наследственности, семейного, аллергологического анамнеза.

В случае отказа от анестезии.

Присутствующий родитель (родители) отклоняет после подробной разъяснительной беседы предложенный метод проведения наркоза, о возможных отрицательных последствиях отказа он/они были проинформированы.

Я (мы) не желаю (-ем) ни в коем случае (в том числе и в случае крайней необходимости) переливания крови/составных частей крови.

Я (мы) подтверждаю (-ем), что ознакомился (-ись) с указаниями для амбулаторных операций и заверяю (-ем), что смогу (-жем) обеспечить их выполнение. В случае нарушения здоровья я (мы) немедленно проинформирую (-ем) врача.

Город/число/время. Подпись врача.

Подпись обоих родителей/возможно свидетеля.

Подпись обоих родителей/лица, наделенного правами попечения.

Официальное согласие. О запланированном методе проведения наркоза, а также о действиях по расширению и усилению запланированных мер, необходимость в которых может возникнуть, меня (нас) в разъяснительной беседе подробно проинформировал доктор_____. При этом я (мы) смог (-ли) задать все кажущиеся мне (нам) важными вопросы о виде и значении предложенного метода проведения наркоза, об имеющихся

специфических для моего ребенка факторах риска и связанных с этим осложнениях, а также о сопутствующих мерах.

У меня (нас) больше нет вопросов, я (мы) считаю (-ем), что получил (-и) достаточно разъяснений, и после тщательного обдумывания выражаю (-ем) настоящим свое согласие на проведение оговоренного необходимого вида наркоза для запланированной операции. Я (мы) также выражаю (-ем) свое согласие с изменением, в случае необходимости, метода проведения наркоза.

Мое (наше) согласие распространяется также и на необходимое с медицинской точки зрения переливание составных частей крови.

Принципиально необходимы подписи обоих родителей. Если ставится подпись только одного из родителей, то подписывающийся заверяет одновременно, что он действует с согласия второго родителя, или что только он (она) имеет родительские права на ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конституция Республики Беларусь 1994 года (с изменениями и дополнениями, принятыми на Республиканских референдумах 24 ноября 1996 г. и 17 октября 2004 г.).— Минск, 2005.
2. О здравоохранении: Закон Республики Беларусь, 18 июня 1993 г., № 2570-XII; в ред. Закона Респ. Беларусь от 10.07.2012 // КонсультантПлюс. Технология Проф [Электронный ресурс].— Минск, 2013.
3. Уголовный кодекс: Кодекс Республики Беларусь, 9 июля 1999 г. № 275-3; в ред. Закона Республики Беларусь от 26.10.2012 // КонсультантПлюс. Технология Проф [Электронный ресурс].— Минск, 2013.
4. Декларация о принципах проведения научных исследований с участием человека в качестве объекта // Международные акты о правах человека: Сборник документов / Сост. В. А. Карташкин, Е. А. Лукашева.— М., 2002.— С. 253—267.
5. Европейская хартия прав пациентов (Брюссель, 2002) / Public Organization Health-rights.— Режим доступа: <http://cop.health-rights.org/ru/teaching/51/European-charter-of-patient-s-rights>.— Дата доступа: 17.06.2013.
6. Конвенция о защите прав человека и достоинства человеческого существа в связи с использованием достижений биологии и медицины: конвенция о правах человека и биомедицине // Международные акты о правах человека: Сборник документов / Сост. В. А. Карташкин, Е. А. Лукашева.— М., 2002.— С. 745.
7. Конвенция о правах ребенка // Международные акты о правах человека: Сборник документов / Сост. В. А. Карташкин, Е. А. Лукашева.— М., 2002.— С. 316—333.
8. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон Российской Федерации, 21 ноября 2011 г., № 323-ФЗ (в ред. Федеральных законов от 25.06.2012 № 89-ФЗ, от 25.06.2012 № 93-ФЗ) // КонсультантПлюс. Технология Проф [Электронный ресурс].— Минск, 2013.
9. Об установлении перечня простых медицинских вмешательств: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 31 мая 2011 г., № 49 // КонсультантПлюс. Технология Проф [Электронный ресурс].— Минск, 2013.
10. О защите прав потребителей: Закон Республики Беларусь, 9 января 2002 г., № 90-3; в ред. Закона Республики Беларусь от 02.05.2012 // КонсультантПлюс. Технология Проф [Электронный ресурс].— Минск, 2013.
11. О совершенствовании материального стимулирования отдельных категорий врачей и медицинских сестер: Указ Президента Республики Беларусь от 26 декабря 2005 г. № 619 (в ред. Указов Президента Республики Беларусь от 13.06.2008 № 328, от 24.09.2009 № 467, от 16.01.2012 № 29, от 08.01.2013 № 8, от 28.02.2013 № 94) // КонсультантПлюс: Беларусь. Технология Проф [Электронный ресурс].— Минск, 2013.
12. Акопов В. И. Медицинское право: книга для врачей, юристов и пациентов.— М., Ростов н/Д, 2004.— С. 132—133.
13. Афанасьева Е. Г. // Современное медицинское право в России и за рубежом: Сборник науч. трудов.— М., 2003.— С. 142—161.
14. Гончаров Н. Г., Пищита А. Н., Стеценко С. Г. Очерки медицинского права.— М., 2004.
15. Громов А. П. Закон на страже здоровья.— М., 1976.
16. Ерофеев С. В., Ерофеева И. С. // Медицинское право.— 2006.— № 3.— С. 42—48.
17. Кралько А. А. // Мед. новости.— 2009.— № 12.— С. 41—45.
18. Пищита А. Н. Согласие на медицинское вмешательство. Медико-правовой анализ. Юридические стандарты. Практика реализации.— М., 2006.— С. 13—30.
19. Стеценко С. Г. Медицинское право: Учебник.— СПб., 2004.— С. 209.
20. Силуянова И. В. // Медицинское право.— 2005.— № 2.— С. 10.
21. Сергеев Ю. Д. Профессия врача: Юридические основы.— Киев, 1988.
22. Тихомиров А. В. Медицинская услуга: Правовые аспекты.— М., 1996.
23. Фоменко А. Г. // Мед. новости.— 2011.— № 10 // [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=257>.— Дата доступа: 22.06.2013.
24. Lisson M. Das müssen Ärzte nun beachten.— *Arztzeitung*.— 05.02.2013.— S. 8—9.
25. Birchard R. *Legal Medicine*.— C. V. Mosby Company, 2006.
Поступила 01.04.13.

INFORMED CONSENT FOR MEDICAL INTERFERENCE: MEDICAL AND LEGAL ASPECTS

Yu. G. Degtyarev, O. Yu. Fomin, A. V. Soltanovich, S. Marzelieze

The role, form of obtaining and significance of a patient's informed consent to be exposed to a medical interference were analyzed, the aspects of legal regulation by the national and international legislations are discussed.

Key words: informed consent, medical interference, patient.

Адрес для корреспонденции:

Дегтярев Юрий Григорьевич.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Независимости, 64; сп. тел. (8-017) 292-41-43.

Л. В. ЛАГУН, С. В. ЖАВОРОНОК

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПИЕЛОНЕФРИТА

Гомельский государственный медицинский университет, Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Оценить этиологическую структуру и молекулярно-биологические свойства возбудителей острых и хронических пиелонефритов в современных условиях.

Материал и методы. В исследование включено 273 клинических изолята, выделенных в 2005—2010 гг. из мочи пациентов с острым и хроническим пиелонефритом. Проведен ретроспективный анализ этиологической структуры пиелонефритов за 2000—2003 гг. и 2008—2010 гг. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам осуществлялось методом серийных разведений в агаре. С использованием метода «двойных дисков» выполнен фенотипический скрининг продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) для исследуемых штаммов. Геноиндикация БЛРС различных классов у возбудителей пиелонефритов проведена с использованием ПЦР. Определение интенсивности пленкообразования выполнено путем окрашивания сформированных биопленок кристаллическим фиолетовым с последующей экстракцией красителя и измерением его концентрации в отмывочном растворе.

Результаты. В этиологической структуре пиелонефритов преобладали штаммы *E. coli* и *P. aeruginosa*. Оценена устойчивость микроорганизмов — возбудителей пиелонефритов — к антибактериальным препаратам различных групп за 2005—2008 гг. и 2009—2010 гг. Изучены механизмы антибиотикорезистентности энтеробактерий. Выявлена высокая распространенность продуцентов БЛРС, относящихся к группе СТХ-М. Среди возбудителей пиелонефритов максимальной пленкообразующей способностью обладали изоляты *P. aeruginosa*. Штаммы, выделенные от пациентов с хроническим пиелонефритом и пиелонефритом, протекающим на фоне мочекаменной болезни, по способности формирования биопленок значительно превосходили штаммы, выделенные от больных с острым пиелонефритом. У штаммов *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* с максимальной пленкообразующей активностью отмечена более высокая устойчивость к антимикробным препаратам.

Заключение. Полученные данные об этиологической структуре пиелонефритов, способности возбудителей формировать биопленки, уровнях и механизмах устойчивости уропатогенов к антибактериальным препаратам можно использовать для разработки алгоритма микробиологической диагностики и ра-

циональной антибактериальной терапии пиелонефритов.

Ключевые слова: острые и хронические пиелонефриты, возбудители пиелонефритов, резистентность к антибиотикам, бета-лактамазы расширенного спектра, биопленки.

Инфекции мочевыводящих путей относятся к числу наиболее распространенных заболеваний у человека и широко встречаются как в амбулаторной практике, так и в стационаре. Среди болезней почек первое место по частоте занимает пиелонефрит. Это заболевание широко распространено среди взрослых и детей, но чаще ему подвержены девочки раннего возраста, молодые женщины, особенно во время беременности, а также пожилые люди [1—5]. Наиболее частыми возбудителями пиелонефритов являются энтеробактерии, главным образом — *Escherichia coli*, на долю которой приходится до 85% от всех случаев заболевания, а также *Proteus spp.* и *Klebsiella pneumoniae*. Достаточно большой удельный вес в структуре уропатогенов занимает *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [4—6]. Вид и характер инфекции имеют большое значение в этиопатогенезе пиелонефрита. В последнее время этот фактор недооценивают, следствием чего является нерациональное применение антибактериальных препаратов в терапии пиелонефритов. Это приводит к широкому распространению резистентных форм микроорганизмов, персистенции инфекции в организме в виде L-форм, что способствует затяжному течению заболевания и хронизации процесса [3, 6].

Одним из факторов патогенности микроорганизмов является образование биопленок. Все представители нормальной микрофлоры в организме человека существуют в составе биопленок. С их образования также начинается развитие инфекции любой локализации, в том числе и мочевыделительной системы [7—9]. Для практической медицины особенно важно, что бактерии в биопленках обладают повышенной выживаемостью в присутствии факторов иммунной защиты организма и антибиотиков. Таким образом, в связи с наличием биопленок при инфекциях требуются новые подходы к диагностике и лечению инфекции.

В настоящее время важно не только установить диагноз пиелонефрита, но и провести этиологическую диагностику и назначить рацио-

нальную антибактериальную терапию. От того, насколько правильно выбрана стартовая антибиотикотерапия пиелонефритов, зависят в конечном итоге эффективность лечения и прогноз болезни. В последнее время резистентность энтеробактерий ко многим антибиотикам, особенно бета-лактамам, приобретает все большее распространение, что является серьезной проблемой здравоохранения. Постоянный контроль за изменением уровней чувствительности патогенов к антибактериальным препаратам — часть стратегии сдерживания распространения антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в условиях лечебно-профилактического учреждения [6, 10—13]. Продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) — один из наиболее распространенных и клинически значимых механизмов резистентности энтеробактерий к современным бета-лактамам антибиотикам. Однако эффективность выявления устойчивости, связанной с продукцией БЛРС, с помощью традиционных методов оценки чувствительности остается очень низкой. Распространение бета-лактамаз часто носит эпидемический характер, при этом доминируют определенные штаммы или ферменты в масштабах как отдельных центров, так и обширных географических зон [14—17]. Для проведения эффективной эмпирической антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей, в частности пиелонефрита, необходима информация о распространенности антибиотикорезистентности и ее основных механизмах.

Цель настоящего исследования — оценка этиологической структуры и молекулярно-биологических свойств возбудителей острых и хронических пиелонефритов в современных условиях.

Материал и методы

В исследование включили 273 клинических изолята (102 — *Escherichia coli*, 83 — *Pseudomonas aeruginosa*, 63 — *Proteus spp.*, 15 — *Staphylococcus aureus*, 10 — *Klebsiella pneumoniae*), выделенных в 2005—2010 гг. из мочи пациентов с острым и хроническим пиелонефритом. Все пациенты находились на стационарном лечении в урологическом и детском нефрологическом отделениях Гомельской областной клинической больницы. Дополнительно изучили первичную медицинскую документацию 345 пациентов с пиелонефритами за 2000—2003 гг. и 297 больных — за 2008—2010 гг. Про-

вели ретроспективный анализ этиологической структуры возбудителей пиелонефритов в Гомельской областной клинической больнице.

Методом серийных разведений в агаре определяли минимальные подавляющие концентрации (МПК) амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, ампициллина/сульбактама, имипенема, цефотаксима, цефтазидима, цефепима, цiproфлоксацина, гентамицина, амикацина для 49 штаммов *E. coli*, 35 штаммов *Proteus spp.*, выделенных из мочи в 2005—2008 гг., и для 32 штаммов *E. coli*, 28 штаммов *Proteus spp.*, выделенных из мочи в 2009—2010 гг. Также данным методом определяли МПК цефтазидима, цефепима, цiproфлоксацина, гентамицина, амикацина, имипенема, меропенема для 47 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из мочи пациентов в 2005—2008 гг., и 36 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из мочи в 2009—2010 гг. Суточные культуры разводили в изотоническом растворе натрия хлорида до стандарта мутности 0,5 по Мак-Фарланду и наносили с помощью штампов-репликаторов на чашки Петри с агаром Мюллера—Хинтона («HiMedia Laboratories», Индия) с различными концентрациями антибактериальных препаратов. Диапазон разведений антибиотиков составил 0,25—128 мкг/мл. При учете и интерпретации результатов руководствовались «Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [18], рекомендациями и критериями CLSI. Контроль качества определения антибиотикочувствительности проводили с использованием контрольных штаммов *E. coli* ATCC 25922 и *P. aeruginosa* ATCC 27853.

С помощью метода «двойных дисков» выполняли фенотипический скрининг продукции БЛРС для 65 штаммов *E. coli*, 35 штаммов *Proteus spp.*, 10 штаммов *K. pneumoniae* с различными профилями резистентности к антибиотикам. Метод «двойных дисков» представляет собой вариант классического диско-диффузионного метода определения чувствительности. Особенностью такого метода является то, что через 10 мин после инокуляции бактериальной взвеси на поверхность агара Мюллера—Хинтона накладывают диски с антибиотиками: в центр — диск, содержащий клавулановую кислоту (амоксициллин/клавуланат 20/10 мкг), по бокам от него на расстоянии 20 мм и 30 мм между центрами дисков — диски с цефтазидимом (30 мкг) и цефо-

таксимом (30 мкг). Параллельно исследовали контрольные штаммы: *E. coli* ATCC 25922 — отрицательный контроль (БЛРС–); *K. pneumoniae* ATCC 700603 — положительный (БЛРС+). Расширение зоны подавления роста между одним или несколькими дисками с цефалоспорином и диском, содержащим клавулановую кислоту, указывало на наличие БЛРС.

Для выявления генов БЛРС различных классов (TEM, OXA, SHV, CTX-M) провели ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации. Определяли групповую принадлежность БЛРС классов TEM, SHV и CTX-M в мультиплексной ПЦР в реальном времени с последующей оценкой температур плавления зондов, позволяющей выявлять точечные мутации, придающие расширенный спектр β-лактамазной активности в соответствующих кодонах генов. Для ПЦР-тестирования отобрали 49 культур энтеробактерий с подтвержденным БЛРС-фенотипом (*E. coli* — 29 штаммов, *K. pneumoniae* — 5 штаммов, *Proteus spp.* — 15 штаммов).

Для количественной оценки интенсивности формирования микробных биопленок уропатогенами в исследование включили 150 штаммов (69 — *E. coli*, 56 — *P. aeruginosa*, 15 — *S. aureus*, 10 — *K. pneumoniae*). Среди 69 клинических изолятов *E. coli* 27 выделены у больных с острым пиелонефритом и 42 изолята — у пациентов с хроническим пиелонефритом, из 56 изолятов *P. aeruginosa* — 15 и 41 соответственно, среди 15 изолятов *S. aureus* — 8 и 7, из 10 изолятов *K. pneumoniae* — 4 и 6 соответственно. У 55 (36,7%) пациентов пиелонефрит протекал на фоне мочекаменной болезни и был вызван энтеробактериями (25 человек), синегнойной палочкой (28 человек) и золотистым стафилококком (2 человека). Для количественного учета интенсивности пленкообразования из суточных культур готовили суспензии с оптической плотностью 0,5 по Мак-Фарланду, вносили в пробирки эппендорф с бульоном. После инкубации культуру удаляли, добавляли по 1 мл 1% раствора генцианвиолета (ГЦВ). Удалив раствор ГЦВ из эппендорфов, для экстракции краски из биопленки добавили по 1 мл 96% этанола. Далее готовили контрольные образцы (спиртовые растворы ГЦВ с концентрацией 2, 10, 25 и 50 мг/л). Контрольные и опытные образцы вносили в лунки 96-луночного планшета; измерение концентраций ГЦВ проводили на иммуноферментном анализаторе АИФ-М/340, длина волны 570 нм.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Применяли методы описательной статистики. Для определения статистической значимости различий между группами использовали критерий значимости Стьюдента (t), вероятность значений разницы (P). Для оценки различий частоты встречаемости признаков применяли χ^2 — критерий Пирсона (для малых выборок — точный критерий Фишера) и соответствующий ему уровень значимости. Статистически значимыми считали результаты при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении ретроспективного анализа этиологической структуры возбудителя пиелонефритов в Гомельской областной клинической больнице установлено, что в структуре уромикробиоты у больных пиелонефритом в 2000—2003 гг. и 2008—2010 гг. доминировали представители семейства *Enterobacteriaceae* (эшерихия, протей, энтеробактер, клебсиелла, цитробактер, морганелла), среди которых 1-е место по частоте встречаемости занимала *E. coli* (рис. 1).

Установлено, что в 2008—2010 гг. частота выделения штаммов *E. coli* ($P=0,0001$) и *P. aeruginosa* ($P=0,034$) увеличена в 1,5 раза по сравнению с таковой в 2000—2003 гг. Удельный вес штаммов *Enterobacter spp.* ($P < 0,0001$) и *Staphylococcus spp.* ($P=0,0001$) в 2008—2010 гг. снижен в сравнении с таковым в 2000—2003 гг., а штаммов *Proteus spp.*

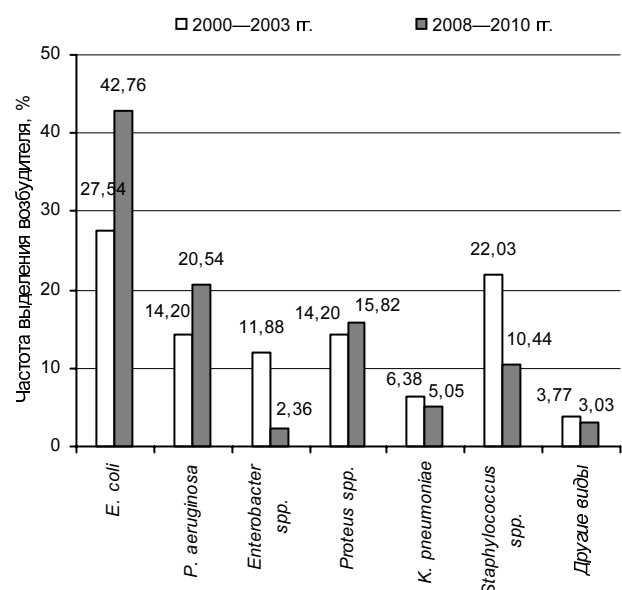


Рис. 1. Сравнительный анализ этиологической структуры возбудителей пиелонефритов

и *K. pneumoniae* на протяжении 10 лет изменялся незначительно ($P>0,05$).

При использовании метода серийных разведений в агаре на основе полученных данных провели анализ динамики антибиотикочувствительности возбудителей пиелонефритов, выделенных в 2005—2008 гг. и 2009—2010 гг. Сравнительные характеристики чувствительности клинических изолятов *E. coli*, *Proteus spp.* и *P. aeruginosa* к антибиотикам представлены на рис. 2—4.

При сравнении данных по чувствительности штаммов *E. coli* за 5 лет отмечено значительное увеличение частоты чувствительности к цефепиму на 28,3% ($P=0,0097$), сохранение чувствительности к имипенему (93,9—100%), амикацину (93,8%), цефепиму (81,3%), ципрофлоксацину (75,0%) ($P>0,05$). Защищенные пенициллины, цефалоспорины III поколения и гентамицин незначительно уступают по активности этим препаратам. Практически неактивным против штаммов *E. coli* был амоксициллин.

Выявлена тенденция к росту чувствительности *E. coli* к цефтазидиму, но в исследуемой выборке статистически значимые различия не установлены. Более высокий удельный вес устойчивых к цефтазидиму *E. coli* отмечен в 2005—2008 гг. по сравнению с 2009—2010 гг., что, возможно, связано с тем, что в 2005—2008 гг. цефтазидим крайне широко применяли в клинике для лечения грамотрицательных инфекций. К восстановлению чувствительности *E. coli* к цефтазидиму могло привести использование других антибактериальных препаратов с 2009 г. На протяжении 5 лет отмечено незначительное изменение чувствительности штаммов *E. coli* к амоксициллину/клавуланату, ампи-

циллину/сульбактаму, цефотаксиму, ципрофлоксацину, гентамицину ($P>0,05$).

С 2005—2008 гг. по 2009—2010 гг. отмечено снижение чувствительности *Proteus spp.* к цефалоспорином III—IV поколения (на 10,0—22,2%) (см. рис. 3). Однако статистически значимые различия выявлены только в активности цефепима (82,9% штаммов *Proteus spp.*, чувствительных к цефепиму в 2005—2008 гг., в сравнении с 60,7% штаммов в 2009—2010 гг., $P=0,049$). Также в 2009—2010 гг. отмечено сни-

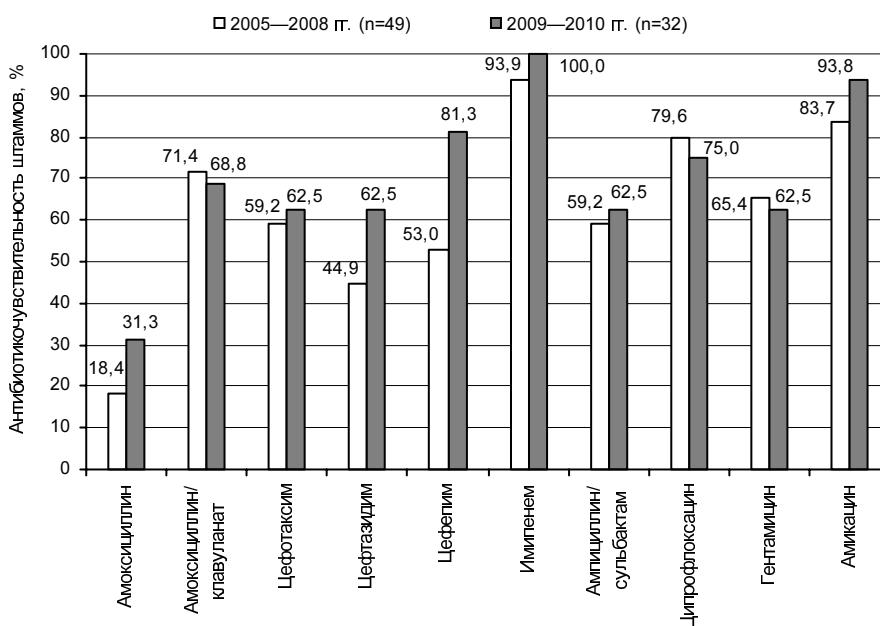


Рис. 2. Сравнительная характеристика антибиотикочувствительности штаммов *E. coli*

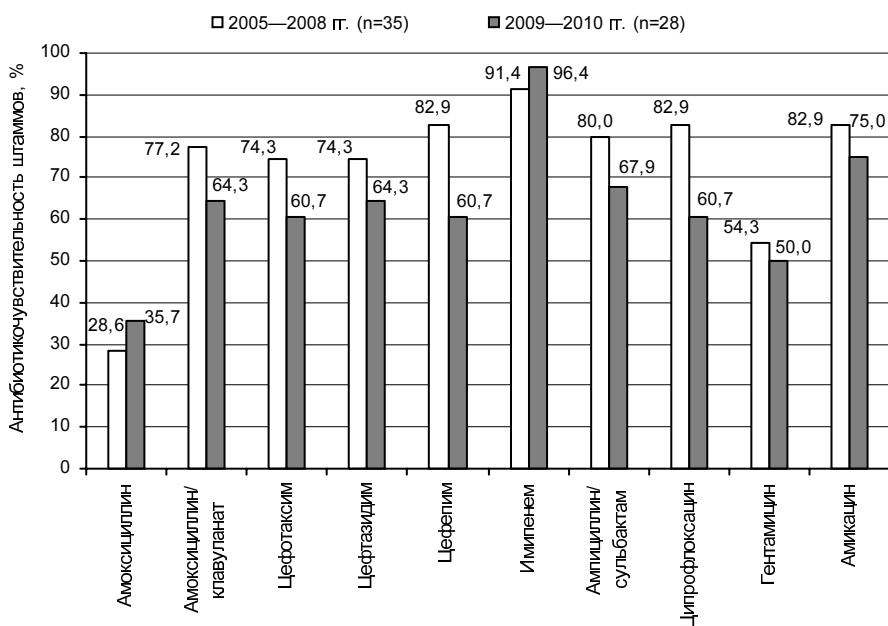


Рис. 3. Сравнительная характеристика антибиотикочувствительности штаммов *Proteus spp.*

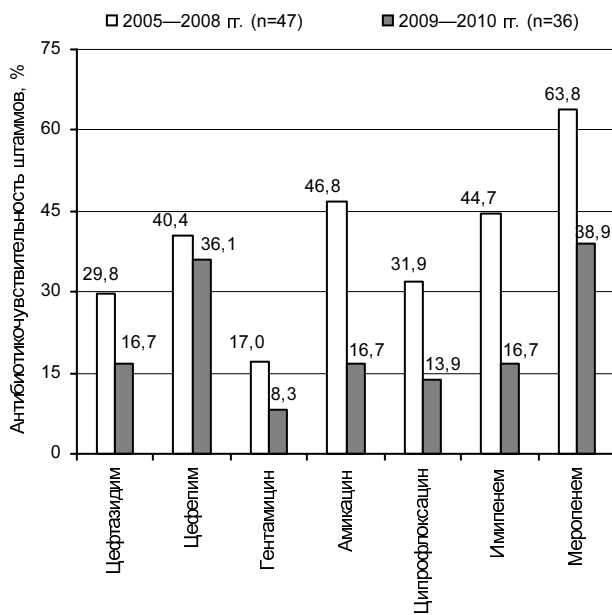


Рис. 4. Сравнительная характеристика антибиотикоустойчивости штаммов *P. aeruginosa*

жение чувствительности *Proteus spp.* к аминогликозидам (на 4,3—7,9%) и ингибиторозащитным бета-лактамам (на 12,1—12,9%) ($P>0,05$). Удельный вес ципрофлоксацинчувствительных штаммов *Proteus spp.* уменьшился с 82,9 до 60,7% ($P=0,049$). Показано, что штаммы *Proteus spp.* за 5-летний период сохранили чувствительность к имипенему.

На протяжении 2005—2010 гг. отмечалась невысокая активность антибактериальных препаратов в отношении *P. aeruginosa* (см. рис. 4). В основном тенденция к увеличению количества резистентных штаммов зарегистрирована к 2009—2010 гг. Активность карбапенемов в отношении *P. aeruginosa* традиционно считалась высокой. Однако наблюдается достоверное снижение доли чувствительных штаммов *P. aeruginosa* к имипенему с 44,7 в 2005—2008 гг. до 16,7% в 2009—2010 гг. ($P=0,007$), меропенему — с 63,8 до 38,9% ($P=0,024$). Разница в активности ципрофлоксацина также статистически значима (31,9% штаммов *P. aeruginosa*, чувствительных к ципрофлоксацину в 2005—2008 гг., в сравнении с 13,9% штаммов в 2009—2010 гг., $P=0,047$). Причины увеличения резистентности в обоих случаях связаны с широким применением этих препаратов в клинике. Отмечено снижение чувствительности *P. aeruginosa* к амикацину с 46,8 до 16,7% к 2009—2010 гг. ($P=0,004$). В то же время значимых различий в частоте встречаемости чувствительных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в 2005—2008 гг. и 2009—2010 гг.,

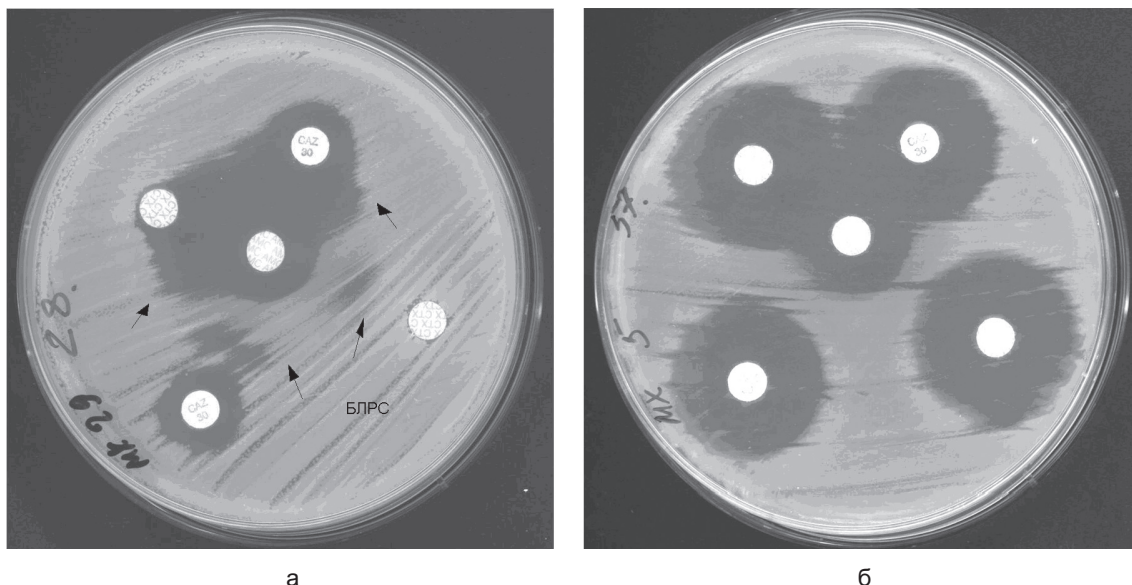
к цефтазидиму (29,8% против 16,7%), цефепиму (40,4% против 36,1%) и гентамицину (17,0% против 8,3%) не выявлено ($P>0,05$).

Методом «двойных дисков» продукция БЛРС выявлена у 29 из 65 ($44,6\pm 6,2\%$) штаммов *E. coli*. В предыдущих испытаниях, выполненных с помощью стандартного диско-диффузионного метода [19], устойчивость к цефотаксиму и цефтазидиму обнаруживалась только у 17 из 29 ($58,6\pm 9,1\%$) БЛРС-продуцирующих штаммов, устойчивость только к цефотаксиму — у 6 ($20,7\pm 7,5\%$), устойчивость только к цефтазидиму — у 4 ($13,8\pm 6,4\%$). Два штамма *E. coli* ($6,9\pm 4,7\%$) с подтвержденной продукцией БЛРС при предварительном исследовании диско-диффузионным методом отнесены к категории чувствительных к цефотаксиму и цефтазидиму.

Продукция БЛРС выявлена у 5 ($50,0\pm 15,8\%$) штаммов *K. pneumoniae*. Из них 2 штамма ранее были охарактеризованы как чувствительные к цефотаксиму и цефтазидиму при использовании стандартного диско-диффузионного метода [19]. Продукция БЛРС выявлена у 15 ($42,9\pm 8,4\%$) штаммов *Proteus spp.* (у 2 из них использование стандартного диско-диффузионного метода не позволило обнаружить устойчивость к цефтазидиму и цефотаксиму).

Для всех штаммов с подтвержденной продукцией БЛРС отмечено увеличение диаметров зон подавления роста при добавлении хлоридной кислоты (синергизм) в отношении обоих цефалоспоринов (рис. 5).

При проведении геноиндикации БЛРС ни у одного из 49 исследуемых штаммов не обнаружено энтеробактерий БЛРС класса ОХА. У 38 из 49 штаммов амплифицировался участок гена bla_{TEM} , однако нуклеотидные замены в 104 позиции, придающих БЛРС-активность, выявлены не были (WT, дикий тип). У всех исследованных штаммов *Proteus spp.* и *E. coli* (независимо от наличия или отсутствия фенотипически определяемой БЛРС-активности) гены bla_{SHV} не детектировались. Анализ кривых плавления зондов не выявил точечные мутации в анализируемых кодонах (179, 238-240) bla_{SHV} -генов исследуемых штаммов клебсиелл. Таким образом, обнаружены bla_{SHV} -гены у изолятов *K. pneumoniae*, относящиеся к генетической группе SHV-1 (плазмидно-кодируемые пенициллиназы SHV-1) и не обладающие расширенным спектром активности в отношении бета-лактамовых антибиотиков.



а

б

Рис. 5. Выявление продукции БЛРС методом «двойных дисков»: а — положительные результаты (БЛРС+); б — отрицательные результаты (БЛРС-).

Стрелками обозначены расширения границ зон подавления роста (синергизм в участке пересечения зон диффузии дисков с цефалоспорином и амоксициллином/клавуланатом).

У 14 штаммов *E. coli*, 8 штаммов *P. mirabilis* и 5 штаммов *K. pneumoniae* обнаружен продукт амплификации длиной около 97 п. н. с температурой плавления 82,8—83,0°C. Аналогичный ПЦР-продукт амплифицировался для позитивного контроля *E. coli* (СТХ-М-3, генетическая группа СТХ-М-1). У 2 штаммов *E. coli* обнаружен продукт амплификации длиной 518 п. н. с температурой плавления 91°C. Аналогичный ПЦР-продукт амплифицировался для позитивного контроля *E. coli* (СТХ-М-14, генетическая группа СТХ-М-9).

При проведении количественной оценки интенсивности формирования биопленок уропатогенами выявлено, что все клинические изоляты *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus* обладали выраженной способностью к образованию биопленок. Для изолятов *E. coli* концентрации кристаллического фиолетового в отмывочных растворах составляли 3,35—17,11 мг/л, *K. pneumoniae* — 4,45—18,79 мг/л, *P. aeruginosa* — 3,36—56,0 мг/л, *S. aureus* — 4,21—7,74 мг/л.

Среди возбудителей острых и хронических пиелонефритов максимальной пленкообразующей способностью обладали штаммы *P. aeruginosa*, которая в 2—3 раза превосходила способность к формированию биопленок у штаммов энтеробактерий и стафилококков. У изолятов, выделенных у больных хроническими пиелонефритами, обнаружено значительное преобладание пленкообразующей активности по сравнению с микроорганизмами, выделенными у лиц с острыми пиелоне-

фритами. Различия статистически значимы для штаммов *E. coli* ($P < 0,0001$), *P. aeruginosa* ($P < 0,0001$), *K. pneumoniae* ($P = 0,0222$), *S. aureus* ($P = 0,0279$).

При проведении сравнительного анализа пленкообразующей способности микроорганизмов возбудителей пиелонефритов в зависимости от сопутствующей мочекаменной болезни установлено, что возбудители, выделенные у больных пиелонефритами с сопутствующей мочекаменной болезнью, в целом отличались большей способностью к пленкообразованию по сравнению с возбудителями инфекций, протекающих без уролитиаза. Различия статистически значимы для энтеробактерий ($P = 0,0011$), отсутствие статистически значимых различий для штаммов *P. aeruginosa* и *S. aureus*, возможно, связано с небольшим объемом выборки.

На основе данных пленкообразующей активности возбудителей пиелонефритов определены средние значения массы красителя для исследуемых микроорганизмов: *E. coli* — $6,50 \pm 0,34$ мкг, *K. pneumoniae* — $9,49 \pm 1,5$ мкг, *P. aeruginosa* — $18,25 \pm 1,15$ мкг. Выявлен ряд штаммов *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* с максимальной и минимальной биопленкообразующей способностью. У исследуемых штаммов проанализировали профили антибиотикорезистентности для определения взаимосвязи между способностью штаммов *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* к пленкообразованию и антибиотикорезистентностью (табл. 1, 2).

Таблица 1

Профили антибиотикорезистентности штаммов *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* с максимальной биопленкообразующей способностью

<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
масса красителя, сорбированного биопленкой, мкг	профиль	масса красителя, сорбированного биопленкой, мкг	профиль	масса красителя, сорбированного биопленкой, мкг	профиль
17,11	ASCFGP	18,79	ACFG	56,0	ZFGPIR
16,16	ACZFGP	14,13	AKCG	38,83	ZFGMPI
13,21	AKCZGMP	13,65	ASZP	34,95	ZGPIR
11,38	ACZG			29,58	ZFGMPIR
				27,81	ZFGMPI

Примечание. Здесь и в табл. 2 буквами обозначены резистентные или умеренно устойчивые штаммы: А — амоксициллин, К — амоксициллин/клавуланат, S — ампициллин/сульбактам, С — цефотаксим, Z — цефтазидим, F — цефепим, G — гентамицин, М — амикацин, Р — ципрофлоксацин, I — имипенем, R — меропенем.

Таблица 2

Профили антибиотикорезистентности штаммов *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* с минимальной биопленкообразующей способностью

<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
масса красителя, сорбированного биопленкой, мкг	профиль	масса красителя, сорбированного биопленкой, мкг	профиль	масса красителя, сорбированного биопленкой, мкг	профиль
3,35	A	4,45	AG	3,36	GMP
3,41	ACG	5,06	AC	3,32	ZFG
3,42	AG	5,20	A	5,40	GP
3,49	ACZ			7,19	ZGPI
3,53	AZ				
3,73	AKCGP				
3,81	—				
3,87	—				
4,07	P				
4,10	ACZ				

Штаммы *E. coli* и *P. aeruginosa* с максимальной биопленкообразующей способностью обладают сочетанной устойчивостью ко многим, чаще 6—7 антибиотикам. В отношении штаммов *K. pneumoniae* с максимальной пленкообразующей способностью антибактериальные препараты более активны — профили резистентности отмечены только к 4 антибиотикам. Клинические изоляты *E. coli* с минимальной биопленкообразующей способностью зачастую устойчивы к 1—3 антибиотикам, реже — к 4; в некоторых случаях такие штаммы *E. coli* не имели устойчивости к антибактериальным препаратам. Штаммы *K. pneumoniae* с минимальной биопленкообразующей способностью обладали устойчивостью к 1—2 антибиотикам, *P. aeruginosa* — к 2—4.

Выводы

1. В современных условиях спектр выделяемых возбудителей пиелонефритов кардинально не изменился, однако отмечено увеличение ча-

стоты выделения штаммов *E. coli*, *P. aeruginosa* и снижение количества штаммов *Enterobacter spp.* и *Staphylococcus spp.* Частота выделения штаммов *Proteus spp.* и *K. pneumoniae* на протяжении 10 лет изменилась незначительно.

2. Установлена широкая распространенность устойчивости энтеробактерий к бета-лактамам и не-бета-лактамам антибиотикам. На протяжении 2005—2010 гг. отмечена невысокая активность антибиотиков в отношении *P. aeruginosa* с тенденцией к увеличению количества резистентных штаммов к 2009—2010 гг.

3. У 44,6% штаммов *E. coli*, 50% штаммов *K. pneumoniae* и 42,9% штаммов *Proteus spp.* с использованием фенотипического метода выявлена продукция бета-лактамаз расширенного спектра. Причем 12,2% этих штаммов ранее были определены как чувствительные к цефотаксиму и цефтазидиму при использовании стандартного диско-диффузионного метода. В связи с этим для тестирования таких штаммов показано использование дополнительных

фенотипических тестов (метод «двойных дисков»), выявляющих устойчивость к антибиотикам, опосредованную продукцией бета-лактамаз расширенного спектра. Установлено, что у исследуемых штаммов *E. coli*, *P. mirabilis* и *K. pneumoniae* она опосредована наличием генов СТХ-М.

4. Среди возбудителей пиелонефритов максимальной пленкообразующей способностью обладали изоляты *P. aeruginosa*. Преобладание пленкообразующей активности обнаружено у штаммов *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, выделенных у больных с хроническими пиелонефритами и у лиц с сопутствующей мочекаменной болезнью. Способность к формированию биопленки определяется как видом возбудителя, так и характером инфекционного процесса.

5. Установлено, что *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* с максимальной пленкообразующей активностью более устойчивы к антибиотикам, чем штаммы с минимальной способностью формировать биопленки. Поскольку способность к формированию биопленки обеспечивает возбудителям пиелонефритов повышение устойчивости к антибиотикам, требуется пересмотр принципов терапии хронических инфекций мочевыделительной системы с внедрением методов, направленных на предотвращение формирования или разрушение уже сформированной биопленки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bishop M. C. // *EAU Updated Series*.— 2004.— № 2.— P. 143—150.
2. Foxman B. // *Am. J. Med.* — 2002.— Vol. 113 (Suppl. 1).— P. 5—13.
3. Перепанова Т. С. // *Фарматека*.— 2004.— № 3/4.— С. 16—22.
4. Чиж А. С. *Практическое руководство по нефрологии*.— Минск, 2001.
5. Ronald A. // *Dis. Mon.*— 2003.— Vol. 49.— P. 71—82.
6. Яровой С. К., Максимов В. А., Шимановский Н. Л., Кареев Е. Н. // *Урология*.— 2010.— № 2.— С. 21—27.
7. Романова Ю. М., Гинцбург А. Л. // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*.— 2011.— № 3.— С. 99—109.
8. Hatt J. K. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*— 2008.— Vol. 322.— P. 163—192.
9. Tenke P., Koves B., Nagy K., et al. // *World J. Urol.*— 2012.— Vol. 30.— P. 51—57.
10. Wilcox M. H. // *Int. J. Antimicrob. Agents*.— 2009.— Vol. 34.— P. 6—10.
11. Рафальский В. В., Страчунский Л. С., Кречикова О. И. и др. // *Урология*.— 2004.— № 2.— С. 13—17.
12. Lautenbach E. // *Clin. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 47.— P. 1159—1161.
13. Schito G. C., Naber K. G., Botto H., et al. // *Int. J. Antimicrob. Agents*.— 2009.— Vol. 34.— P. 407—413.
14. Страчунский Л. С. // *Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия*.— 2005.— Т. 7, № 1.— С. 92—96.
15. Chaudhary U., Aggarwal R. // *Ind. J. Med. Microbiol.*— 2004.— Vol. 22, № 2.— P. 75—80.
16. Cornaglia G., Garau J., Livermore D. M. // *Clin. Microbiol. Infect.*— 2008.— Vol. 14 (Suppl. 1).— P. 1—2.
17. Paterson D. L., Bonomo R. A. // *Clin. Microbiol. Rev.*— 2005.— Vol. 18, № 4.— P. 657—686.
18. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2 1890 — 2004 г.) // *Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия*.— 2004.— Т. 6, № 4.— С. 306—359.
19. Лагун Л. В., Тапальский Д. В. // *Проблемы здоровья и экологии*.— 2012.— № 4.— С. 62—69.

Поступила 30.09.13.

ETIOLOGIC STRUCTURE AND MOLECULAR-BIOLOGICAL QUALITY OF ETIOLOGIC AGENTS OF PYELONEPHRITIS

L. V. Lagun, S. V. Zhavoronok

Objective. Assessment of the etiologic structure and molecular-biological quality of causative agents of acute and chronic pyelonephritis in current conditions was the purpose of the study.

Materials and methods. Two hundred and seventy three clinical strains of microorganisms isolated from urine of patients with acute and chronic pyelonephritis in 2005—2010 were included into the research. A retrospective analysis of the pyelonephritis etiologic structure for 2000—2003 and for 2008—2010 had been performed. The microorganisms susceptibility to antibacterial agents had been determined by agar dilution. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) production was carried out by the double disk diffusion method. ESBL of various groups of the etiologic agents causing pyelonephritises were indicated genetically by polymerase chain reaction (PCR). The biofilm-formation intensity was determined by crystal violet staining of the formed biofilms followed by the stain extraction and its concentration in the washing solution measuring.

Results. *E. coli* и *P. aeruginosa* strains prevailed in the pyelonephritis etiologic structure. Resistance of the etiologic agents causing pyelonephritises to antibiotics of various groups was assessed for 2005—2008 and for 2009—2010. The mechanisms of enterobacteria resistance to antibiotics were studied. ESBL producers of the CTX-M group were revealed to be widely spread. Among the etiological agents causing pyelonephritis the *P. aeruginosa* isolates were characterized by the maximum film-forming ability. The strains isolated from patients with chronic pyelonephritis and pyelonephritis proceeding with urolithiasis had surpassed the strains isolated from patients with acute pyelonephritis by the film-forming ability. A higher resistance to antibacterial agents was revealed to be characteristic for the *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* strains with the maximum intensity of biofilm formation.

Conclusion. The data obtained in relation to the pyelonephritis etiologic structure, the causative agents ability to form biofilms, levels and mechanisms of the uropathogens resistance to antibacterial preparations may be used for developing an algorithm for microbiological diagnosis and a rational antibacterial therapy for pyelonephritis.

Key words: acute and chronic pyelonephritis, pyelonephritis causative agents, resistance to antibiotics, extended-spectrum beta-lactamases, biofilms.

Адрес для корреспонденции:

Лагун Людмила Васильевна.
Гомельский государственный медицинский университет.
246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сп. тел. (8-0232) 74-41-21.



ГЕМОФИЛИЯ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ

В редакции журнала «Здравоохранение» за круглым столом собрались организаторы здравоохранения и практические врачи, представители общественной организации, а также фармацевтических компаний, производителей антигемофильных препаратов, чтобы обсудить проблему гемофилии с различных точек зрения, определить дальнейшую тактику развития специализированной помощи.

В. А. Змачинский, *руководитель Республиканского гематофилического центра, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии БелМАПО, доктор медицинских наук:*

— Гемофилия — генетическое заболевание, обусловленное мутацией гена, кодирующего VIII либо IX фактор свертывания крови, что приводит к нарушению гемокоагуляции и возникновению кровотечений. Заболевание до сих пор является неизлечимым. Есть возможности проведения заместительной терапии, правда, она не позволяет полностью нормализовать систему гемостаза. Как показывает собственный опыт, подтвержденный данными зарубежных коллег, 90% пациентов с гемофилией в возрасте 30—40 лет имеют осложнения в виде артропатий, а выполнение хирургических манипуляций сопровождается большими кровопотерями.

Нужно отметить, что гемофилия — очень «затратное» заболевание: в странах с развитой экономикой на 1 пациента в среднем приходится от 50 тыс. до 1,5 млн долларов в год. Но кроме материальных затрат важна четкая организация оказания медицинской помощи, с помощью которой можно в 2—3 раза увеличить продолжительность жизни человека с гемофилией.

Т. Ф. Мигаль, *зам. начальника Главного управления организации медицинской помощи Минздрава Республики Беларусь:*

— Сегодня за круглым столом собрались люди, которые помогают обеспечить оказание медицинской помощи не только взрослым пациентам с гемофилией, но и детям, сохранить их качество жизни. Совершенствование нормативно-правовой базы, сотрудничество с Белорусской ассоциацией больных гемофилией, каждодневная работа специалистов на амбулаторно-поликлиническом, стационарном и догоспитальном этапах определяет эффективность оказания помощи.

А. Л. Усс, *главный внештатный гематолог Минздрава Республики Беларусь, руководитель Республиканского гематологического центра, зам. главврача 9-й ГКБ Минска, доктор медицинских наук:*

— За последние 15—20 лет радикально поменялось качество оказания помощи пациентам с гемофилией и гемостазиопатиями в целом. Вспоминаю те времена, когда кроме криопрципитата мы ничего не знали, не было речи о выполнении оперативных вмешательств таким пациентам, оказывали исключительно экстренную помощь. Сегодня в числе достижений следует упомянуть тот факт, что Беларусь идет впереди многих стран по обеспеченности населения факторами свертывания крови. Вместе с тем есть проблемные вопросы, требующие решения.

Крайне важен уровень организации медицинской помощи. Слова признательности адресую всем врачам, принимающим участие в решении проблемы, в первую очередь благодаря сотрудникам кафедры гематологии и трансфузиологии БелМАПО, которая является базой Республиканского гематофилического центра. Сегодня в Минске консультативная помощь гематологов по экстренным показаниям вышла на первое место в структуре всех специальностей.

Несколько слов о перспективах. Во-первых, крайне актуальным является вопрос развития рынка лекарственных препаратов белорусского производства, так как импортозамещение позволит значительно сэкономить финансовые ресурсы, которые сможем направить на повышение качества оказания помощи пациентам с гемофилией.

Во-вторых, до сих пор юридически не существует учреждение здравоохранения республиканского подчинения (сегодня он работает на функциональной основе). Отмечу, что министр здравоохранения Республики Беларусь и мэр Минска подписали концепцию, согласно которой предстоит создание гематологического модуля, отвечающего европейским стандартам.

В. А. Змачинский:

— Какие изменения произошли в ведении пациентов с гемостазиопатиями, в каких нормативных документах это нашло отражение?

Э. В. Дашкевич, *главный внештатный специалист по гемостазиопатиям Минздрава Республики Беларусь, зав. лабораторией трансфузиологии РНПЦ трансфузиологии и медицинских технологий, кандидат медицинских наук:*

— Ключевым моментом явился приказ Минздрава Республики Беларусь № 756 (2009) в котором обозначены необходимые лечебно-диагностические мероприятия для пациентов с гемофилией А и В на различных уровнях оказания помощи. Этот же документ определил порядок проведения первичной профилактики детей первых лет жизни (заместительная терапия на ранних этапах позволяет предотвратить развитие опорно-двигательной патологии и инвалидности). Обозначен комплекс углубленных лабораторных обследований, включающих изучение свертывающей системы, концентрации фибриногена, уровня фактора и ингибитора, а также реабилитационных мероприятий по восстановлению пораженного сустава или органа.

Документ, датированный 2011 г., позволил увеличить объем оказываемой медицинской помощи пациентам с гемофилией А. Если раньше для домашнего лечения на руки выдавали только 2500 МЕ VIII фактора свертывания крови в квартал, то в настоящее время дозу препарата значительно увеличили — до 10 000 МЕ. Также расширили группу пациентов, находящихся на первичной профилактике (до 7 лет включительно). Утверждены протоколы реабилитации, согласно которым кроме врача-гематолога и реабилитолога подключились специалисты других профилей. Появились возможности проведения психологического тестирования, необходимого рентгенологического обследования, физиотерапевтического воздействия.

В 2013 г. подписан приказ о дальнейшем совершенствовании помощи пациентам с гемофилией А и В, объем фактора для домашнего лечения пациентам с гемофилией В увеличили до 10 000 МЕ в квартал и ввели первичную профилактику детям. В соответствии с приказом № 1232 утверждена инструкция о назначении и проведении вторичной профилактики геморрагических проявлений у детей до 18 лет с гемофилией А и В.

Требуют внимания вопросы, связанные с определением эффективности, в том числе экономической, проводимых профилактических мероприятий, что позволит определить перспективы оказания помощи пациентам с гемофилией.

В. А. Змачинский:

— Позволю себе дополнить коллег, рассказать о современных тенденциях развития оказания помощи пациентам с гемофилией. Она включает три основные части: работа с пациентами (золотым стандартом лечения признана профилактика: 2—3 раза в неделю вводим VIII или IX фактор свертывания крови, что позволяет искусственно перевести заболевание в менее тяжелую форму и минимизировать риск разви-

тия тяжелых осложнений в виде артропатий); домашнее лечение (выдаем фактор свертывания крови пациентам, которые могут самостоятельно ввести препарат на ранних этапах развития кровотечения, что позволит уменьшить количество осложнений); образовательные программы (очень важно, чтобы пациенты знали о своем заболевании, могли оказать себе помощь (остановить кровотечение, внутривенно ввести фактор), были мотивированы проводить профилактику, терапию индукции иммунной толерантности). По данным европейских специалистов, отсутствие мотивации приводит к тому, что необходимость профилактического лечения осознают только 17% взрослых пациентов, 54% родителей детей с гемофилией, 3—5% подростков. Очень важно, чтобы они активно принимали участие в общественной жизни, что способствует улучшению самочувствия и здоровья.

Сегодня в Республиканском гемофилическом центре работают гематологи, хирурги, ортопеды, генетики. Для оказания профессиональной специализированной помощи необходим стоматолог, знающий нюансы ведения пациентов с гемофилией, организация референс-лаборатории по гемостазиопатиям, также крайне важно создание отечественного антигемофильного препарата, безопасного, активного и удобного для использования в домашних условиях.

И. В. Наумчик, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава Республики Беларусь, зам. директора РНПЦ «Мать и дитя», кандидат медицинских наук:

— Сегодня в республике осуществляется пренатальная диагностика. Работают 5 областных медико-генетических центров и служба генетики на базе РНПЦ «Мать и дитя», куда ежегодно в среднем обращаются 5—10 семей. Пренатальная диагностика обычно включает в себя консультирование, обследование семьи для уточнения носительства, выполнение инвазивной процедуры в I или II триместре беременности по акушерским показаниям, проведение молекулярно-генетического исследования для установления поражения плода и определения дальнейшей тактики ведения беременности. Окончательное решение, сохранять или прерывать беременность, принимает семья (такая практика принята генетическими службами практически во всех странах).

В. А. Змачинский:

— Будет разумно дать слово пациентам, на вопросы которых смогут ответить практикующие врачи.

Л. И. Галицына, член правления Белорусской ассоциации больных гемофилией:

— Отдельно остановлюсь на достижениях (есть все основания говорить о положительных сдвигах в последние 3—5 лет), скажу и о проблемах. Неоспоримым достижением является постепенное, ежегодное увеличение количества закупаемых концентратов фактора свертываемости крови, эта тенденция заслуживает хороших отзывов.

В нашей стране работает группа прекрасных специалистов (В. А. Змачинский, В. В. Дмитриев, Л. И. Волкова, О. Л. Эйсмонт, И. Э. Шпилевский, Б. В. Малюк и др.), благодаря которым пациентам с гемофилией стали доступны современные методы лечения и реабилитации, высокотехнологичные операции по замене суставов.

Пугает проблема ранней детской инвалидности, обусловленная несвоевременностью оказания экстренной помощи, отсутствием на периферии квалифицированных специалистов и недоступностью профилактического лечения для детей до 12 лет. Очень надеюсь, что Минздрав сдержит свои обещания и все дети смогут почувствовать себя здоровыми.

Хочется, чтобы квалифицированная и современная помощь была доступна всем без исключения пациентам. Это возможно при условии создания полноценного центра, который возьмет на себя функции главного координатора служб, задействованных в диагностике, лечении и реабилитации, снабжении препаратами, который будет готовить высокопрофессиональных специалистов и заниматься профилактикой.

Болевой точкой также является вопрос закупки препаратов. Централизованные закупки лекарственных средств и

факторов свертывания крови позволят врачам планировать работу, а гражданам — рассчитывать на полноценное лечение, не зависеть от местных бюджетов. Вызывает опасения обоснованность строительства завода плазматических препаратов. Страны с большим народонаселением считают, что закупать плазму дешевле, чем производить самим (учитывая малые объемы сдачи плазмы и платное донорство).

В. В. Сенчук, зам. генерального директора Белорусско-голландского совместного предприятия «Фармлэнд»:

— Производство препаратов плазмы уже давно перестало быть проблемой частной компании. Фармацевтическое предприятие «Фармлэнд» побеждало в двух тендерах на право строительства завода, необходимого для службы крови. Мы выступили с предложением при участии зарубежных партнеров построить завод полностью за счет собственных средств, который перерабатывал бы 100 000 л плазмы крови, увеличив в последующем объемы до 300 000 л. После длительного обсуждения рабочей комиссии не только на уровне Минздрава, но и на уровне Правительства Республики Беларусь 30 июля 2013 г. одобрен и подписан инвестиционный договор между СП ООО «Фармлэнд» и Республикой Беларусь в лице Министерства здравоохранения. В рамках данного договора Минздрав обязуется обеспечить завод плазмой крови человека, соответствующей европейским требованиям качества, и гарантирует потребление выпускаемой продукции. «Фармлэнд» взял на себя обязательства по инвестированию 23 млн долларов США в строительство и запуск завода для производства лекарственных средств из плазмы крови человека. Уже построено здание, обустроены помещения, проведены инженерные коммуникации, после установки технологического оборудования в октябре 2014 г. будет запущено производство альбумина, иммуноглобулина для внутривенного применения, VIII и IX факторов свертывания крови, соответствующих европейским требованиям качества.

Совершенно верно было замечено, что сегодня в Беларуси небольшой объем доступной плазмы (реально до 40 т). По нашей оценке, цена белорусской плазмы сформирована в корне неправильно: затраты, которые государство несет на получение 1 л плазмы, составляют около 350 долларов США, средняя же цена на спотовом рынке в Европе и Америке — 100 евро и (110 долларов). Сегодня найдено решение, обоснованное с точки зрения экономики, инвестированы финансы в развитие государственных плазмацентров, на базе которых планируется открыть хозрасчетные отделения. Специалистам РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий предоставили возможность перенять передовой опыт коллег из Германии, где в городе со 150-тысячным населением легко заготавливают 100 т плазмы в год. Переход на заготовку плазмы методом автоматического плазмафереза вместо заготовки крови, удешевление диагностики за счет использования отечественных тест-систем, производимых СП ООО «Фармлэнд», снижение стоимости систем для ручного и автоматического плазмафереза, также выпускаемых нашим предприятием, уменьшение компенсации донорам в итоге приведут к экономии средств и новым возможностям.

Таким образом, в результате выполнения инвестиционного договора впервые в истории нашей страны с 2015 г. будет реализована эффективная промышленная переработка белорусской плазмы по передовым технологиям и запущено валютосберегающее и импортозамещающее производство современных высококачественных лекарственных препаратов из плазмы, полностью обеспечивающих потребность республики.

В. А. Змачинский:

— Не пугает ли такая радужная перспектива конкурентов? Есть ли альтернатива?

И. А. Лукашевич, зам. директора компании «Трайпл-Фарм»:

— Нет, нас не пугает перспектива конкурентов, поскольку быстро реализовать подобные проекты с высокотехнологичными препаратами, которые применяют пациентам в крити-

ческих состояниях (особое значение в таких случаях имеет эффективность и безопасность лекарственных средств), не просто. У нас уже есть определенный опыт в этом деле. Понимая всю ответственность перед пациентами и врачами, мы предпочитаем реализовывать проект по выпуску препаратов крови поэтапно. Около 3 лет занимаемся реализацией данного проекта. За этот период зарегистрированы и освоены в производстве четыре продукта: «Коагуляционный фактор VIII», «Коагуляционный фактор IX», «Протромбиновый комплекс», «Фактор Виллебранда». Производственная лаборатория оснащена оборудованием, необходимым для осуществления контроля качества балк-продукта и готовых лекарственных средств. Персонал прошел обучение методам контроля качества на базе европейской лаборатории. Установлен двойной контроль качества балк-продукта до его поступления на производственную площадку «ТрайплФарм» (образцы каждой серии проходят проверку не только в лаборатории завода-производителя, но и дополнительно в Европейской независимой лаборатории, аккредитованной ВОЗ).

В результате компания «ТрайплФарм» вот уже 3 года поставляет препараты крови на рынок Беларуси, за это время не забраковано ни одной серии балк-продукта, не было рекламаций от потребителей и на готовые лекарственные средства.

Также следует отметить, что мы не намерены останавливаться на достигнутом, в ближайшем будущем планируем углубление в технологию производства препаратов крови и перенос дополнительных технологических стадий на производственную площадку компании «ТрайплФарм». Также планируется расширение линейки выпускаемых препаратов крови и реализация проекта по контрактному фракционированию. Данный проект подразумевает переработку плазмы крови человека, которая заготавливается государственной службой крови, нашим предприятием с участием иностранного субподрядчика. Такая схема самообеспечения препаратами крови широко развита во многих европейских государствах с небольшим населением и позволяет получать препараты высокого качества по более низким ценам в ассортименте и количестве, необходимых для каждой конкретной страны. Сейчас данный проект находится на рассмотрении в Минздраве Республики Беларусь.

В. А. Змачинский:

— Также хочу предоставить слово представителю компании Ново Нордиск в Беларуси, производителя ведущего препарата для пациентов с ингибиторной формой гемофилии.

А. Ю. Холодов, глава представительства компании Ново Нордиск:

— Участие компании Ново Нордиск в заседании круглого стола, в рамках которого сегодня состоялся содержательный и деловой разговор, — скорее, социальный проект, который, будем надеяться, даст практические результаты для пациентов с гемофилией.

В первую очередь не могу не отметить, что в последние годы с помощью препарата «Новосвевен» в нашей стране спасены сотни жизней в ситуациях, которые ранее считались безнадежными. Если говорить о перспективах, то в настоящее время проходит регистрацию VIII фактор свертывания крови третьего поколения. Однако всегда первоочередным вопросом является доступность препарата. Это подтвердили и результаты исследования «Гемофилия: практика, последствия и шансы», организованного компанией Ново Нордиск в 11 странах (1300 участников). Так, в США проблема доступности лечения актуальна для каждого четвертого пациента с гемофилией, в Канаде, Западной Европе — для 17% опрошенных, в Китае — для 97%.

Необходимо активно работать, чтобы обеспечить максимальную доступность лечения в нашей стране, в том числе с помощью производства отечественных лекарственных средств. У нас есть успешный опыт сотрудничества с местным производителем препаратов для диабетологии: в рамках поручения Главы государства в 2004 г. компанию Ново

Нордиск пригласили в качестве основного партнера по организации производства генно-инженерного инсулина в Беларуси. Сегодня с удовлетворением могу доложить, что генно-инженерный инсулин белорусского производства занимает ведущее место в лечении сахарного диабета, его получают 80% пациентов на инсулинотерапии, а это десятки тысяч человек...

Вместе с тем оказание качественной помощи пациентам с гемофилией не сводится только к вопросам обеспечения лекарственными препаратами, важен также психологический, социальный аспект (эти люди должны чувствовать себя полноценными членами общества), возможность обучения, организация школ больных гемофилией и школ гемостаза, которые наша компания активно поддерживает. С 2005 г. существует международный фонд гемофилии Ново Нордиск, который создан для помощи развивающимся странам. Возможно, и для белорусских коллег будет актуально экспертное сопровождение организации республиканского центра, обучение и помощь в создании образовательных программ.

О. Л. Эйсмонт, зам. директора по научной работе РНПЦ травматологии и ортопедии, доктор медицинских наук:

— Сотрудники РНПЦ травматологии и ортопедии также участвуют в проведении различных обучающих семинаров, школ пациентов с гемостазиопатиями. Оказывают травматолого-ортопедическую помощь людям с гемофилией, в случаях экстренной травмы — выезжают в регионы, где не только консультируют, но и проводят хирургическое вмешательство.

У пациентов с гемостазиопатиями чаще всего наблюдаются артропатии, деформации и другие заболевания опорно-двигательного аппарата. Мы помогаем разрешить возникшие проблемы. Актуален вопрос по эндопротезированию суставов: сегодня выполнено 13 операций эндопротезирования коленного сустава и 4 — эндопротезирования тазобедренного сустава. Пациентов с гемостазиопатиями оперируют вне очереди, по показаниям и после согласования с гематологами. Но есть и проблемные моменты: взаимодействие по обеспечению операций (факторы свертывания крови, реактивы), ведение пациентов после хирургического вмешательства и реабилитация. Отдельные возникшие осложнения (нагноение, ограниченный объем движений) — результат неорганизованного послеоперационного периода. Следует акцентировать внимание на этих моментах, все вопросы решаемы, мы в состоянии обеспечить полноценную травматологическую и ортопедическую помощь данной категории пациентов.

В. А. Змачинский:

— Как организована помощь пациентам с гемостазиопатиями в Минской области?

С. И. Алещик, главный внештатный гематолог Минской области, зав. гематологическим отделением Минской областной клинической больницы:

— Мы стараемся обеспечить максимально комфортные условия для проведения лечебных мероприятий данной категории пациентов. В приемном покое Минской областной клинической больницы вывешены списки пациентов с тяжелой формой гемофилии, на столах у врачей лежат памятки оказания помощи. Всегда есть запас фактора свертывания крови, который используем для оказания экстренной помощи и дальнейшей транспортировки пациента в гематологическое отделение (клиника расположена неподалеку от горнолыжных комплексов, очень часто за медицинской помощью обращаются люди из других областей и ближнего зарубежья).

Пациенты проводят минимум времени в приемном покое и регистратуре: амбулаторные карточки находятся в кабинете врача-гематолога (обычно пациенты созваниваются с доктором, приезжают в удобное время, а в аптечном киоске на территории больницы они могут получить медикаменты, выписанные по льготным рецептам). В клинике также круглосуточно работает кабинет УЗИ, лабораторная служба...

Согласно приказу Минздрава, в каждой районной больнице в приемном покое запасы фактора свертывания крови для

оказания экстренной помощи должны составлять не менее 3000 МЕ, но не все районы одинаково финансово обеспечены, что однажды может стать проблемой.

Пациенты с гемофилией стараются психологически адаптироваться в обществе, выбирая активную жизненную позицию (они учатся, работают, путешествуют), поэтому не всегда могут приехать сами за очередной дозой препарата — отправляют вместо себя родителей (использованные флаконы сдают врачу-гематологу, который регистрирует в журнале учета препаратов, указывает серию и отправляет на утилизацию, а взамен выдает новые). Хотелось бы на законодательном уровне увеличить количество фактора свертывания крови, выдаваемого на амбулаторную помощь.

В. А. Змачинский:

— Какие существуют особенности ведения пациентов на амбулаторном этапе?

Т. А. Рачкова, и. о. зав. консультативным отделением Минского городского клиничко-диагностического центра:

— Гематологическая консультативная помощь — это, в первую очередь, диагностическая, лечебная помощь, которая заключается в проведении заместительной терапии, в роддоме — инструментальная помощь.

Нужно отметить, что наблюдается несколько одностороннее взаимодействие: пациенты не всегда выполняют свои обязательства, в том числе игнорируют прохождение ежегодного диспансерного обследования. Существует предварительная запись на прием: например, к врачу-гематологу диагностического центра можно записаться на неделю вперед, в том числе с помощью интернета.

В соответствии с приказом Министра здравоохранения, подписанным в декабре 2013 г., мы должны пользоваться нормативной базой, выписывать препарат для самостоятельного профилактического введения на основании учета предъявленных израсходованных флаконов с отметкой в медицинской документации их количества и серии. Хотелось бы, чтобы врачи и пациенты нашли взаимопонимание в этом вопросе.

П. С. Удот, зам. главного врача Городской станции скорой медицинской помощи Минска:

— Организация и оказание помощи больным гемофилией на догоспитальном этапе регламентируется документами Минздрава. Существует принципиальная разница: мы разделяем понятия оказание экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам с гемофилией. В случае, когда оказание помощи на догоспитальном этапе невозможно, пациента с гемофилией доставляем в стационар, затем отвозим домой, чтобы предупредить возможность получения повторных травм.

По статистике, бригады скорой медицинской помощи Минска в среднем 1300–1400 раз за год выезжают к пациентам с гемофилией. Радует тот факт, что все больше людей имеют на руках свой фактор свертывания крови, что значительно облегчает задачу бригаде скорой помощи. Мы знаем нюансы работы с данной категорией пациентов, да и они идут на встречу, отдельные люди самостоятельно приезжают на станцию, чтобы получить первую неотложную помощь.

В. А. Змачинский:

— День гемофилии объединяет интересы пациентов с гемофилией и с приобретенными гемостазиопатиями.

Д. Г. Цвирко, доцент кафедры клинической гематологии и трансфузиологии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Гематологи, работающие на всех уровнях оказания помощи пациентам, занимаются диагностикой и лечением приобретенных гемостазиопатий, самой частой из которых является идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Сегодня мы уже имеем все возможности оказывать помощь пациентам с идиопатической тромбоцитопенией на уровне международных стандартов (разработан и подан для утверждения Минздравом клинический протокол диагностики и лечения). Мы располагаем необходимыми лекарственными средствами, начиная от кортикостероидов и внутривенного иммуноглобулина, применяемых в первой линии терапии, и за-

канчивая препаратами агонистов рецепторов тромбopoэти-на для лечения резистентных пациентов.

Серьезную проблему представляют геморрагические и тромботические осложнения у пациенток акушерско-гинекологического профиля, в том числе обусловленные развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. В свое время сотрудниками кафедры клинической гематологии и трансфузиологии БелМАПО и республиканских гематологического и гемофилического центров подготовлен клинический протокол по диагностике и лечению этого грозного осложнения, сегодня мы продолжаем его совершенствовать на основе результатов новых исследований в этой области и информируем заинтересованных специалистов в ходе уже ставших регулярными обучающих семинаров в регионах. Помощь пациентам с данным осложнением оказывается на высоком международном уровне, в распоряжении медиков имеются все необходимые препараты: антикоагулянты, прежде всего низкомолекулярные гепарины, компоненты и препараты крови (концентраты факторов протромбинового комплекса, тромбоконцентрат), препараты гемостатического действия. Без ложной скромности могу сказать, что гематологи также внесли вклад в снижение материнской смертности.

С недавнего времени по решению Минздрава гематологи курируют пациенток с первичным антифосфолипидным синдромом, осложненным привычным невынашиванием беременности, оказывают консультативную помощь акушерам-гинекологам в назначении и контроле эффективности антикоагулянтной профилактики этого осложнения. Предстоит еще решить вопрос доступности лабораторной диагностики данной патологии. Уже сегодня расширяется перечень лабораторий, способных диагностировать антифосфолипидный синдром, но они по-прежнему сосредоточены в основном в Минске.

Т. Ф. Мигаль:

— Все изданные документы, клинические протоколы лечения и диагностики гемофилии были результатом коллективного труда. Взаимодействие Министерства здравоохранения и Белорусской ассоциации больных гемофилией — пример эффективного двустороннего сотрудничества, причем замечания и предложения представителей общественной организации помогают организаторам здравоохранения настроиться на работу, решить насущные для пациентов вопросы.

Сегодня мы делаем ставку на производство отечественных лекарственных препаратов, увеличиваем мощности лабораторной диагностики. Гемофилия — социально значимое заболевание, на группу неинфекционных заболеваний сегодня приходится 70–80% бюджета здравоохранения. Учитывая высокую стоимость госпитализации пациентов, все наши усилия мы направляем на профилактику: внедрена практика медико-генетического консультирования, активно используем возможности реабилитационных центров, которые успешно функционируют в каждом регионе, применяем современные технологии для производства лекарственных средств, расходных материалов... В настоящее время совместно с наркологами отстраиваем алгоритм действий, готовим нормативно-правовой документ, позволяющий отследить эффективность оказания скорой помощи и стационарного лечения, уровень обеспеченности и доступности лекарственными средствами.

Жизнь ставит свои задачи. Думаю, что в скором времени будет решен вопрос оказания стоматологической помощи данной группе пациентов. Такие важные аспекты, как социальная адаптация и интеграция в общество, продолжим обсуждать совместно со специалистами из Министерства труда и социальной защиты, а также психологами. Сотрудничество и работа в команде дают свои результаты, позволяют детально изучить проблему и найти пути ее решения. Пользуясь случаем, выражаю благодарность коллегам за качественный труд и трепетное отношение к делу.

Подготовила Татьяна Ясевич.

Фото автора



О. П. РОТАРЬ, Е. В. МОГУЧАЯ, А. А. КОСТАРЕВА,
А. О. КОНРАДИ

ТЕЛОМЕРЫ: РЕАЛЬНАЯ СВЯЗЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ИЛИ ЧРЕЗМЕРНЫЕ НАДЕЖДЫ?*

ФГБУ «Федеральный центр сердца,
крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова,
Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

Цель обзора. Ознакомить клиницистов с накопленными в последние годы данными, свидетельствующими о решающей роли биологии теломер как потенциального маркера биологического возраста и предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета.

Основные положения. При изучении человека и животных установлены более высокая активность теломеразы и большая длина теломер у женщин, а также отмечено, что эстрогены могут способствовать формированию этих гендерных различий, обуславливая тем самым большую продолжительность жизни женщин. Уменьшение длины теломер в периферических лейкоцитах ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, а также сахарного диабета, что, возможно, является следствием повышенной нагрузки из-за оксидативного стресса и воспаления. Некоторые авторы исследовали влияние психосоциального стресса у матерей во время беременности на длину теломер у их детей в зрелом возрасте. Повышение активности теломеразы характерно для опухолевых клеток, что определяет актуальность изучения длины теломер у онкологических больных для прогнозирования исходов, рецидивов и раннего скрининга.

Заключение. В связи с неоднозначностью полученных результатов необходимы унификация методов определения длины теломер и проведение длительных проспективных исследований.

Ключевые слова: длина теломер, теломераза, сердечно-сосудистые заболевания, биологический возраст.

Существенное старение населения экономически развитых и развивающихся стран в конце XX века, то есть увеличение в его структуре доли лиц пожилого возраста [1, 2], закономерное и значительное возрастание интереса к геронтологии прежде всего привели к активному изучению первичных механизмов старения орга-

низмов и популяций, а также факторов, определяющих продолжительность жизни. В течение последних десятилетий наблюдается внедрение методов молекулярной биологии в изучение живой природы, определившее кардинальные изменения в представлениях о механизмах старения.

Быстро увеличивающееся количество эмпирических доказательств подтверждает, что восприимчивость ко многим общим, возрастзависимым нарушениям, которые обуславливают развитие большей части заболеваний, может быть следствием влияния различных факторов во время внутриутробного периода жизни. Развивающийся плод отвечает на воздействие условий внутренней и внешней среды во время уязвимых периодов клеточной пролиферации, дифференциации и созревания. В свою очередь эти ответы могут привести к структурным или функциональным изменениям в клетках, тканях и системах органов, что обуславливает важные долгосрочные последствия для здоровья и восприимчивости к болезням [3]. Влияние психосоциального или биологического стресса в гестационном периоде позиционируется как один из значимых факторов, лежащих в основе долгосрочных программирующих эффектов внутриутробного состояния [4].

Накопленные в последние годы данные свидетельствуют о решающей роли биологии теломер как потенциального механизма взаимодействия психосоциального стресса и риска развития заболеваний [5]. Теломерами называют специализированные концевые места линейной хромосомной ДНК, состоящие из многократно повторяющихся коротких нуклеотидных последовательностей в комплексе с белками.

Существование специальных структур на концах хромосом было постулировано в 1938 г. классиками генетики, лауреатами Нобелевской премии Б. Мак-Клинток и Г. Меллером. Независимо друг от друга они установили, что фрагментация хромосом (под действием рентгеновского облучения) и появление у них дополнительных концов ведут к хромосомным перестройкам и деградации хромосом. В сохранно-

*Обзор подготовлен в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 годы.

сти остаются лишь области хромосом, прилегающие к их естественным концам. Лишенные концевых теломер, хромосомы начинают сливаться с большей частотой, что ведет к формированию тяжелых генетических аномалий. Следовательно, пришли к заключению ученые, естественные концы линейных хромосом защищены специальными структурами. Г. Меллер предложил называть их теломерами (от греч. «telos» — конец и «meros» — часть).

Теломерные повторы — весьма консервативные последовательности, например повторы всех позвоночных состоят из шести нуклеотидов (TTAGGG), повторы всех насекомых — из пяти (TTAGG), повторы большинства растений — из семи (TTTAGGG). Благодаря наличию в теломерах устойчивых повторов клеточная система репарации не путает теломерный участок со случайным разрывом. Таким путем обеспечивается стабильность хромосом: конец одной хромосомы не может соединиться с разрывом другой [6]. Для обеспечения активной пролиферации клеток теломерные последовательности не должны становиться короче определенного порогового размера.

Теломераза — это фермент-«удлинитель», его функция — достраивать концевые участки линейных молекул ДНК, «пришивая» к ним повторяющиеся нуклеотидные последовательности. Клетки, в которых функционирует теломераза (пролиферирующие: половые, раковые), бессмертны. В обычных (соматических) клетках, из которых в основном и состоит организм, теломераза «не работает», поэтому теломеры при каждом делении клетки укорачиваются, что в конечном итоге приводит ее к состоянию «ареста» (cell senescence — старение, дряхление клетки), когда клетка больше не способна делиться. Нарушения в системе поддержания баланса теломеры/теломераза могут играть решающую роль в процессе старения или быть его биомаркером [7].

Наиболее часто длину теломер у человека изучают в лейкоцитах периферической крови, так как их относительно легко получить и обработать. Главным недостатком использования лейкоцитов является их принадлежность к иммунной системе, на основании чего можно предположить, что длина теломер зависит не только от процесса старения, но и от уровня воспаления.

В основе теории о роли длины теломер лейкоцитов периферической крови как биомар-

кера старения человека лежат следующие постулаты: оксидативный стресс и воспаление являются ключевыми элементами биологии старения и возрастзависимых нарушений; динамика длины теломер отражает накопительную нагрузку от воздействия оксидативного стресса и воспаления в течение всей жизни индивидуума [8, 9].

Предположительно, оксидативный стресс усиливает изнашивание теломер при репликации, а воспаление ускоряет деление лейкоцитов, в результате чего увеличивается укорочение теломер лейкоцитов с возрастом. Эта концепция подтверждает принцип, согласно которому укорочение теломер лейкоцитов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями является следствием повышенной нагрузки оксидативным стрессом и воспалением [10].

Индивидуальные, гендерные и расовые различия длины теломер

Индивидуальные различия длины теломер у человека подтверждают предположение, что данный параметр генетически детерминирован и эти различия можно определить уже при рождении [11]. Некоторые исследователи предполагают, что длина теломер может передаваться от родителей и частота наследования длины теломер достигает примерно 82%. Наследование отцовского варианта является более частым феноменом, чем наследование материнского, причем передача отцовского варианта по направленности отец—сын проявляется с большим постоянством, чем по направленности отец—дочь [12]. Данные эффекты позволяют рассматривать длину теломер как объект изучения эпигенетики.

Более того, при изучении человека и животных установлены более высокая активность теломеразы и большая длина теломер у женщин, а также отмечено, что эстрогены могут способствовать формированию этих гендерных различий [13]. Эстрогены индуцируют теломеразу посредством стимуляции промотора, что приводит к снижению скорости возрастзависимого расходования теломер по сравнению с таковой у мужчин. Данный биологический эффект может быть объяснением более высокой продолжительности жизни женщин.

В недавно проведенных исследованиях установлено, что у афроамериканцев длина теломер больше, чем у представителей белого

населения. В рамках исследования Bogalusa Heart Study проводили исследование динамики длины теломер в двухрасовой популяции (65% белокорые и 35% чернокорые участники) в течение 10 лет. Результаты продемонстрировали, с одной стороны, большую длину теломер у афроамериканцев, с другой — более высокую скорость возрастзависимого укорочения теломер.

Теломеры и психосоциальный стресс

В нескольких поперечных исследованиях, проведенных в популяции человека, продемонстрирована связь между биологией теломер и повышенным уровнем психосоциального стресса или биомаркеров стресса [14]. Согласно результатам экспериментальных исследований, при высоком уровне кортизола (потенциальный гормон стресса) снижается активность теломеразы в лейкоцитах. Вмешательства, направленные на уменьшение выраженности поведенческих реакций в ответ на стресс, способствуют повышению активности теломеразы. Так, в одном из исследований при использовании интенсивной программы по изменению образа жизни, состоявшей из диеты, психологического консультирования и управления стрессом, отмечено повышение активности теломеразы [15].

S. Entringer и соавт. [16] исследовали влияние психосоциального стресса у матерей во время беременности на длину теломер у их потомков во взрослой жизни. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что независимо от влияния сопутствующих факторов, таких как возраст, пол, индекс массы тела, масса тела при рождении, влияние негативных факторов в детском возрасте, психосоциальный стресс у матерей во время беременности приводил к статистически значимому укорочению теломер у их детей в молодом возрасте.

Представляют интерес результаты обследования большой когорты (4441 участник) в рамках исследования UK European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk Study. В исследовании установлено, что негативный опыт в детском возрасте может приводить к укорочению теломер и эта связь носит дозозависимый характер: при увеличении количества проблем в детстве уменьшается среднее значение длины теломер, однако не достигает уровня статистической значимости [17]. На ос-

новании результатов многочисленных исследований, посвященных изучению различий в состоянии здоровья в разных социальных группах населения, было сделано предположение о связи социального статуса при старении с длиной теломер. L. F. Cherkas и соавт. [18] продемонстрировали связь социально-экономического класса с длиной теломер в исследовании, включавшем 1552 пары близнецов женского пола. Данное исследование получило широкий общественный резонанс, но при этом вызвало критику со стороны других специалистов в области геронтологии.

Теломеры и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) — один из самых важных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Y. Сао и соавт. [19] установили, что у спонтанно гипертензивных крыс еще до развития АГ экспрессия и активность теломеразы повышены в аорте, но не в других органах. Авторы предполагают, что избирательная активация теломеразы и последующее удлинение теломер в гладкомышечных клетках среднего слоя стенки аорты являются факторами, стимулирующими дисбаланс между пролиферацией и апоптозом клеток и приводят к ремоделированию сосудов при генетически обусловленной АГ.

В исследовании, выполненном E. Jeanclous и соавт. [20] на 49 парах близнецов (38 мужчин и 60 женщин в возрасте от 18 до 44 лет), установлена положительная корреляция длины теломер в лейкоцитах периферической крови с диастолическим *артериальным давлением* (АД) и отрицательная — с систолическим, что подтверждает отрицательную связь между длиной теломер и пульсовым давлением. Более того, корреляция длины теломер и пульсового давления была независима от пола, то есть с высокой вероятностью можно предположить, что оба параметра имеют наследуемый характер.

A. Venetos и соавт. [21] во Франции также исследовали длину теломер в лейкоцитах периферической крови и АД, которые были ассоциированы с показателями жесткости сосудистой стенки (пульсовое давление и скорость распространения пульсовой волны) у пациентов, которые не принимали антигипертензивные препараты (120 мужчин и 73 женщины, средний возраст 56 ± 11 лет). Согласно результатам многочисленных ранее проведенных исследо-

ваний, жесткость стенок крупных артерий (с оценкой пульсового давления и скорости распространения пульсовой волны) является фенотипом биологического старения артериальной системы. Несмотря на отрицательную корреляцию длины теломер с возрастом независимо от пола, при мультивариантном анализе установлено, что уменьшение длины теломер значительно способствует увеличению пульсового давления и скорости распространения пульсовой волны только у мужчин [21].

Оба исследования продемонстрировали наличие более длинных теломер у женщин независимо от возраста, что свидетельствует о более выраженном биологическом старении мужчин.

Представляется интересным тот факт, что в китайской популяции субъекты с нормальным АД и короткими теломерами более расположены к развитию АГ, а пациенты с АГ и короткими теломерами — к развитию атеросклероза [22].

Теломеры и ремоделирование сердечно-сосудистой системы

Один из основных маркеров поражения органов-мишеней при АГ — *гипертрофия левого желудочка* (ГЛЖ), которая является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Согласно результатам экспериментальных исследований, динамика длины теломер связана с размером кардиомиоцитов и репликационным потенциалом: короткие теломеры снижают пролиферацию и увеличивают апоптоз.

Т. Kuznetsova и соавт. [23] провели исследование с целью определения влияния длины теломер на *массу миокарда левого желудочка* (ММЛЖ) в общей популяции Бельгии (рандомизированы 334 участника, средний возраст 46,5 года). Установлено, что более длинные теломеры ассоциированы с увеличенной ММЛЖ, особенно у пациентов с нормальным АД. Эта связь может быть биологической основой роли теломер в определении репликации кардиомиоцитов и развитии *хронической сердечной недостаточности* (ХСН). Недостатком исследования является отсутствие данных о корреляции длины теломер в лейкоцитах периферической крови и кардиомиоцитах.

Другие исследователи предположили, что ММЛЖ является биомаркером длительного воздействия факторов риска развития сердечно-

сосудистых заболеваний, и провели исследование Framingham Heart Study для установления связи длины теломер с ММЛЖ, в которое включили 850 человек (средний возраст 58 лет, 58% женщин). После проведения регрессионного анализа с учетом возраста, пола, антропометрических данных, систолического АД, антигипертензивного лечения и курения была установлена положительная корреляция длины теломер с ММЛЖ, особенно у пациентов с АГ. Это позволило авторам предположить, что длинные теломеры являются маркером предрасположенности к развитию ГЛЖ [24].

В рамках изучения длины теломер у пациентов с АГ и уже зарегистрированной ГЛЖ в исследовании Lifestyle Interventions and Independence for Elders (LIFE) study (1271 участник) было продемонстрировано, что соотношение теломер с короткой (менее 5 kbp) и нормальной длиной ассоциировалось с риском, согласно Фрамингемской шкале, цереброваскулярными событиями и *сахарным диабетом* (СД) 2-го типа у мужчин. Длина теломер была предиктором возникновения стенокардии напряжения и суммарного количества сердечно-сосудистых заболеваний, но не позволяла предсказать развитие инфаркта миокарда, инсульта или смерти по отдельности [25].

Помимо уже освещенной темы увеличения жесткости сосудистой стенки при укорочении теломер, одной из областей изучения заболеваний сосудов является патология аорты: аневризмы и расслоение аорты. Основными факторами риска развития расслоения аорты являются пожилой возраст, АГ, атеросклероз и наследственные заболевания соединительной ткани. В исследовании, проведенном китайскими учеными, у 72 пациентов с расслоением аорты выявлены более короткие теломеры в лейкоцитах периферической крови, чем у обследованных контрольной группы, сопоставимых по полу и возрасту. Значимая связь сохранялась после проведения многофакторного анализа и исключения влияния других факторов риска. Поскольку расслоение и аневризма аорты встречаются не только у лиц пожилого возраста, авторы данной статьи рекомендуют проводить определение длины теломер у пациентов молодого и среднего возраста, у которых установлены перечисленные выше факторы риска, для своевременного выявления этой патологии [26].

Теломеры и атеросклероз

Эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, которые наиболее предрасположены к развитию атеросклероза, имеют высокий уровень пролиферации и подвержены воздействию таких агрессивных факторов, как повышение АД, высокий уровень холестерина и оксидативный стресс. Все это обуславливает повышенную предрасположенность эндотелиальных клеток к старению. Действительно, эндотелиальные клетки с признаками старения можно найти в любой атеросклеротической бляшке, и связь коротких теломер с развитием атеросклеротических бляшек установлена [27]. В 2001 г. проведены первые клинические исследования с целью установления связи *ишемической болезни сердца* (ИБС) и длины теломер, в которых было установлено, что у пациентов с ИБС теломеры на 300 bp короче, чем у обследованных контрольной группы. Авторы определили, что такая разница может соответствовать примерно 9 годам жизни [28].

Дальнейшие исследования подтвердили эти находки, на основании чего было высказано предположение о связи наличия коротких теломер с преждевременным развитием атеросклероза и ишемической сердечной недостаточности. Так, в исследовании West of Scotland Primary Prevention Study (WOSCOPS) было установлено, что у пациентов, у которых длина теломер находилась в средней или нижней трети, риск развития ИБС был выше по сравнению с таковым у пациентов с теломерами нормальной длины. В данном исследовании также было установлено, что статины более эффективны при лечении пациентов с укороченными теломерами [29]. На молекулярном уровне влияние статинов на процессы старения клетки может быть опосредовано путем взаимодействия с системой теломер/теломеразы. Согласно последним данным, антивозрастной эффект статинов обусловлен их способностью ингибировать укорочение теломер посредством как уменьшения оксидативного повреждения ДНК теломер прямым и непрямым путем, так и протекции белков в составе теломер. F. Olivieri и соавт. [30] продемонстрировали положительную динамику длины теломер у пациентов пожилого возраста с острым инфарктом миокарда на фоне терапии статинами.

Теломеры и хроническая сердечная недостаточность

В процессе физиологического старения в сердце происходят функциональные и морфологические изменения, однако восприимчивость, возраст развития сердечной недостаточности и скорость прогрессирования высоко вариабельны. Старение само по себе не ведет к развитию сердечной недостаточности, а наличием общепринятых факторов риска нельзя полностью объяснить эту вариабельность.

Поиск других механизмов связи возраста с развитием ХСН позволил установить, что пациенты с ХСН имели более короткие теломеры по сравнению со здоровыми субъектами, сопоставимыми по возрасту и полу. Длина теломер определяла не только выраженность ХСН и ее исходы, но и ухудшение функции почек, что является значимым предиктором неблагоприятных исходов ХСН, и напрямую не связана с состоянием сосудов. У относительно здоровых людей пожилого возраста уменьшение длины теломер на одно стандартное отклонение было ассоциировано с уменьшением фракции выброса ЛЖ на 5%, а у пациентов с дилатационным вариантом ХСН теломеры были на 25% короче, чем у здоровых обследованных из контрольной группы [31].

Однако в определении связи длины теломер и сердечной недостаточности наиболее важным остается вопрос о направленности причинно-следственных взаимоотношений: являются ли короткие теломеры непосредственной причиной возникновения и развития ХСН или какой-либо неизвестный фактор, обуславливающий возникновение сердечной недостаточности, влияет на теломеры, укорачивая их? Безусловно, самое заманчивое объяснение состоит в том, что дисфункция теломер является общим патофизиологическим механизмом действия факторов риска на процесс старения и дисфункцию кардиомиоцитов.

При изучении связи структурного ремоделирования с длиной теломер в рамках сердечно-сосудистого континуума и развития ХСН были обследованы субъекты самой старшей возрастной группы (в англоязычной литературе обозначаемые термином «the oldest older» — пациенты старше 85 лет). Механизмы развития ХСН в пожилом возрасте отличаются от таковых у более молодых пациентов: реже развивается систолическая дисфункция миокарда и даже

предполагают наличие специфической возрастобусловленной кардиомиопатии, которая характеризуется выраженным укорочением теломер, «дряхлением» и смертью клеток [32].

В рамках исследования Newcastle 85+ Study проводили забор крови, клиническое обследование пациентов и эхокардиографию на дому (с помощью портативного эхокардиографа). Результаты свидетельствовали о значимой связи между длиной теломер и любым параметром функции ЛЖ, особенно фракцией выброса. Стоит отметить, что связь длины теломер и функции ЛЖ в настоящем исследовании была независима от наличия инфаркта миокарда и других факторов риска. Такая выборка пациентов представляет собой «группу выживших», у которых, вероятнее всего, не было выраженного раннего атеросклероза, что позволяет наиболее достоверно оценить связь длины теломер с функцией ЛЖ независимо от влияния атеросклероза. Результаты подтверждают, что кумулятивный возрастобусловленный биологический стресс может влиять на функцию миокарда у пожилых людей независимо от специфических сердечно-сосудистых состояний (особенно инфаркта миокарда и АГ), которые часто встречаются в старческом возрасте [33].

У пациентов с ХСН и сопутствующими заболеваниями часто ухудшается качество жизни, отмечается склонность к депрессии. Ухудшение ментального статуса и депрессивное состояние обуславливают прогрессирование заболевания и более неблагоприятный исход. J. Huzen и соавт. [34] на основании результатов обследования 890 пациентов с ХСН II—IV функциональных классов предположили, что снижение ментального статуса, оцененного по опроснику RAND-36, было связано с укорочением теломер. Хронический стресс ускоряет старение человека, так как усиливает нейрогормональную активацию с повышением АД, а также может быть связан с повышенным уровнем оксидативного стресса.

Теломеры и сахарный диабет

Исследования в области диабетологии не только продемонстрировали связь уменьшения длины теломер с возникновением СД 2-го типа, но и дали основание выдвинуть гипотезу о влиянии этого биомаркера на прогрессирование осложнений СД, которую в настоящее время проверяют. Результаты исследований свиде-

тельствуют об ассоциации длины теломер с возникновением, а также количеством осложнений СД 2-го типа; предполагаемым механизмом является активация оксидативного стресса [35].

В одном из исследований установлено, что доля наиболее коротких теломер является более точным предиктором прогрессирования поражения почек у пациентов с СД 1-го типа, чем среднее значение длины теломер. Более того, антигипертензивная терапия может изменить предикторную ценность длины теломер: отмечено, что у пациентов с АГ и СД 1-го типа, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, были более длинные теломеры, чем у пациентов, получавших β -блокаторы или блокаторы кальциевых каналов [36].

Обсуждение

Обсуждая важный вопрос о старении человека, мы должны осознавать не только важную роль длины теломер, но и ограничение применения этого маркера. Как и сам феномен старения, длина теломер может зависеть от многих генов, которые взаимодействуют с внешней средой. Соответственно связь между определенным показателем и длиной теломер может быть установлена в одной популяции и не выявлена в другой, причем не столько из-за различий в использованных методах статистического анализа и методик определения, сколько вследствие различий между популяциями и условиями их обитания [37]. Так, результаты когортного исследования Cardiovascular Health Study, проведенного в 1989—1990 гг. для установления связи сердечно-сосудистой смертности и одиночных полинуклеотидных полиморфизмов генов, связанных с длиной теломер (BFC1 и TERC), в которое был включен 3271 пациент в возрасте 65 лет и более, продемонстрировали наличие такой связи только у женщин [37].

Кроме того, в исследованиях выявлено значительное повышение активности теломеразы, характерное для опухолевых клеток, что служит физиологическим маркером их злокачественного перерождения. При обследовании женщин после хирургического лечения рака молочной железы установлено, что более длинные теломеры были неблагоприятным прогностическим признаком и ассоциировались со сни-

женной выживаемостью и большей частотой рецидивов [38]. В связи с этим в качестве одного из видов терапии опухолей рассматривают подавление активности теломераз, функционирование которых, как полагают, необходимо для иммортализации клеток и роста опухолей.

Таким образом, теломераза остается главным кандидатом на звание «эликсир бессмертия», и в то же время этот фермент — один из главных факторов, вызывающих злокачественное перерождение клеток. Раковые клетки бессмертны, потому что в них «работает» теломераза [39]. Однако такой взгляд в онкологии неоднозначен: последние исследования по изучению рака яичников показали, что укорочение теломер может увеличивать риск развития рака яичников при значимом влиянии возраста: риск был выше у молодых женщин и снижался с возрастом. Максимальный риск зарегистрирован у женщин в возрасте 30 лет, что указывает на возможное значение длины теломер как фактора риска раннего развития рака яичников [40].

В связи с этим в настоящее время ажиотаж вокруг нового маркера старения и бессмертия сменяется разумными высказываниями и комментариями о необходимости унификации метода определения длины теломер, поиска других тканей — возможных кандидатов для изучения теломер и сравнения с уже изученными лейкоцитами периферической крови, а также проведения длительных проспективных многоцентровых исследований в области дисфункции теломер. Как написал в своем обзоре один из главных экспертов в этой области А. Авив, «... для того, чтобы выяснить роль теломер, нужно наблюдение длиной в целое столетие» [41].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ebrahim S., Kalache A. K. // *BMJ Publ. Group.*— 1996.— Vol. 436.— P. 110—115.
2. Christensen K., Doblhammer G., Rau R., Vaupel J. W. // *Lancet.*— 2009.— Vol. 374.— P. 1196—1208.
3. Gluckman P. D., Hanson M. A. // *Science.*— 2004.— Vol. 305.— P. 1733—1736.
4. Entringer S., Buss C., Wadhwa P. D. // *Curr. Opin. Endocrin. Diabet. Obes.*— 2010.— Vol. 17.— P. 507—516.
5. Epel E. S. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.*— 2004.— Vol. 101.— P. 17312—17315.
6. Альбертс Б., Брей Б., Льюис Дж. и др. *Молекулярная биология клетки.*— Т. 1—3.— М., 1994.
7. Serrano A. L., Andres V. // *Care Res.*— 2004.— Vol. 94.— P. 575—584.
8. Aviv A., Chen W., Gardner J. P., et al. // *Am. J. Epidemiol.*— 2009.— Vol. 169.— P. 323—329.
9. Aviv A. // *J. Gerontol.*— 2006.— Vol. 61.— P. 871—873.
10. Harrison D., Griendling K., Landmesser U., et al. // *Am. J. Cardiol.*— 2003.— Vol. 91.— P. 7A—11A.
11. Takubo K., Izumiyama-Shimomura N., Honma N., et al. // *Exp. Gerontol.*— 2002.— Vol. 37.— P. 523—531.
12. Njajou O. T., Cawthon R. M., Damcott C. M., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.*— 2007.— Vol. 104.— P. 12135—12139.
13. Benetos A., Okuda K., Lajemi M., et al. // *Hypertension.*— 2001.— Vol. 37.— P. 381—385.
14. Parks C. G. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*— 2009.— Vol. 18.— P. 551—560.
15. Ornish D. et al. // *Lancet Oncol.*— 2009.— № 9.— P. 1048—1057.
16. Acrtinger S., Epelb E. S., Kumstac R., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.*— 2011.— Vol. 108.— P. 513—518.
17. Surtees P. G., Wainwright N. W., Pooley K. A., et al. // *Gerontology.*— 2011.— Vol. 66.— P. 1152—1162.
18. Cherkas L. F., Aviv A., Valdes A. M., et al. // *Aging Cell.*— 2006.— № 5.— P. 361—365.
19. Cao Y., Li H., Mu F. T., et al. // *FASEB J.*— 2002.— Vol. 16.— P. 96—98.
20. Jeanclos E., Schork N. J., Kyvik K. O., et al. // *Hypertension.*— 2000.— Vol. 36.— P. 195—200.
21. Benetos A., Okuda K., Lajemi M., et al. // *Hypertension.*— 2001.— Vol. 37.— P. 381—385.
22. Yang Z., Huang X., Jiang H., et al. // *Hypertension.*— 2009.— Vol. 53.— P. 639—645.
23. Kuznetsova T., Codd V., Brouillette S., et al. // *Am. J. Epidemiol.*— 2010.— Vol. 172.— P. 440—450.
24. Vasan R. S., Demissie S., Kimura M., et al. // *Circulation.*— 2009.— Vol. 120.— P. 1195—1202.
25. Fyhrquist F., Silventoinen K., Saijonmaa O., et al. // *J. Hum. Hypertens.*— 2011.— Vol. 25.— P. 711—718.
26. Jiangtao Yan, Yan Yang, Chen Chen, et al. // *Intern. Med.*— 2011.— Vol. 50.— P. 2871—2875.
27. Ogami M., Ikura Y., Ohsawa M., et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2004.— Vol. 24.— P. 546—550.
28. Samani N. J., Boulby R., Butler R., et al. // *Lancet.*— 2001.— Vol. 358.— P. 472—473.
29. Brouillette S. W., Moore J. S., McMahon A. D., et al. // *Lancet.*— 2007.— Vol. 369.— P. 107—114.
30. Olivieri F., Mazzanti I., Abbatecola A. M., et al. // *Curr. Vasc. Pharmacol.*— 2012.— Vol. 10.— P. 216—224.
31. Van der Harst P., van der Steege C., de Boer R. A., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2007.— Vol. 49.— P. 1459—1464.
32. Chimenti C., Kajstura J., Torella D., et al. // *Circ. Res.*— 2003.— Vol. 93.— P. 604—613.
33. Collerton J., Martin-Ruiz C., Kenny A., et al. // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28.— P. 172—176.
34. Huzen J., van der Harst P., de Boer R. A., et al. // *Age Ageing.*— 2010.— Vol. 39.— P. 223—227.
35. Testa R., Olivieri F., Sirolla C., et al. // *Diabet. Med.*— 2011.— Vol. 28.— P. 1388—1394.
36. Fyhrquist F., Tiitu A., Saijonmaa O., et al. // *J. Intern. Med.*— 2010.— Vol. 267.— P. 278—286.
37. Burnett-Hartman A. N., Fitzpatrick A. L., Kronmal R. A., et al. // *Mech. Ageing Dev.*— 2012. [Epub ahead of print].
38. Svenson U., Nordfjall K., Stegmayr B., et al. // *Cancer Res.*— 2008.— Vol. 68.— P. 3618.
39. Богданов А. А. *Теломеры и теломераза // Соревновательный образоват. журн.*— 1998.— № 12.— С. 12—18.

40. Martinez-Delgado B., Yanowsky K., Inglada-Perez L., et al. // *J. Med. Genet.*— 2012.— [Epub ahead of print].

41. Aviv A. // *J. Gerontol.*— 2008.— Vol. 63A.— P. 979—983.

TELOMERES: REAL ASSOCIATION WITH CARDIOVASCULAR DISEASES OR INFLATED EXPECTATIONS?

O. P. Rotar, Ye. V. Moguchaya, A. A. Kostareva, A. O. Konradi

Objective. To acquaint clinicians with the recent data testifying the main role of the telomere biology as a potential marker of the biological age and a predictor of cardio-vascular morbidity and diabetes mellitus was the objective of the publication.

Conceptual issues. During human and animals studies a higher activity of telomerase and the telomere larger length were revealed

in females as well as the fact that estrogens could promote gender differences development thus causing longer lifetime of females was established. Decreasing of the telomere length of peripheral leukocytes was associated with a higher risk of cardiovascular diseases and complications as well as of diabetes mellitus probably resulting from the higher load due to the oxidative stress and inflammation. Some authors studied the psychosocial stress effect observed in women during pregnancy on the telomere length in the children at the mature age. The telomerase activity elevation was found to be typical for tumor cells, the fact was considered to require future studying of the telomere length significance for neoplastic diseases progress to predict outcomes and relapses and to make early screening diagnosis.

Conclusion. Due to the mixed results obtained the methods of the telomere length estimation need being unified and long-term prospective studies are essential.

Key words: telomere length, telomerase, cardiovascular diseases, biological age.

Опубликовано в журнале

«Российские медицинские вести».— 2012.— Т. XVII, № 3.— С. 4—12.

Печатается с разрешения О. П. Ротарь.

ГЕМОФИЛИЯ. ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ

Кабаева Е. Н. Коррекция клинических проявлений дезадаптации больных гемофилией и возможность их преодоления с помощью методов электро- и криотерапии / Е. Н. Кабаева // *Экологическая антропология: ежегодник.*— Минск, 2011.— С. 279—281. (Шифр 584127).

Кабаева Е. Н. Лечение острых гемартрозов у пациентов с гемофилией с применением методов электрофизиотерапии / Е. Н. Кабаева // *ARS medica. Искусство медицины.*— 2012.— № 13.— С. 15—18.— Библиогр.: 6 назв.

Лендзина И. Ю. Эффективность химической синовиэктомии у пациентов с гемофилией / И. Ю. Лендзина, С. И. Кириленко // *Здравоохранение.*— 2010.— № 3.— С. 60—64.— Библиогр.: 19 назв.

Морфофункциональные характеристики аутоэритроцитов при предоперационной заготовке у больных гемофилией / С. А. Морозов [и др.] // *Гематология и трансфузиология.*— 2010.— № 6.— С. 23—29.— Библиогр.: 18 назв.

Общие положения оказания стоматологической помощи больным гемофилией / И. Н. Халявина [и др.] // *Стоматология.*— 2012.— Т. 91, № 2.— С. 9—11.

Оптимизация заместительной гемостатической терапии гемофилии А у детей: значение фармакокинетики препаратов фактора VIII / П. В. Свиринов [и др.] // *Педиатрия.*— 2011.— Т. 90, № 4.— С. 47—52.

Подклассы IgG у больных ингибиторной формой гемофилии, инфицированных и не инфицированных вирусами гепатитов / С. В. Игнатъев [и др.] // *Клинич. и лаб. диагностика.*— 2013.— № 3.— С. 20—22.— Библиогр.: 5 назв.

Результаты применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b у детей с сопутствующими заболеваниями / Н. Ф. Снегова [и др.] // *Вопр. современ. педиатрии.*— 2011.— Т. 10, № 1.— С. 115—118.

Румянцев А. Г. Гемофилия в практике врачей различных специальностей / А. Г. Румянцев, С. А. Румянцев, В. М. Чернов.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.— 132 с. (Шифр 589575).

Совершенствование специализированной помощи больным гемофилией (по материалам симпозиума Конгресса гематологов России и совещания совета экспертов по гемофилии, Москва, 3 июля 2012 г.) // *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.*— 2012.— Т. 11, № 4.— С. 41—45.— Библиогр.: 9 назв.

Современные подходы к реабилитации опорно-двигательного аппарата у пациентов с гемофилией / Е. Н. Кабаева [и др.] // *ARS medica. Искусство медицины.*— 2012.— № 13.— С. 19—24.— Библиогр.: 14 назв.

Суворова Н. М. Ранняя диагностика клинических проявлений гемофилии и нарушений гемостаза у новорожденных / Н. М. Суворова, А. В. Федоров // *Сибир. мед. журн.*— 2010.— Т. 25, № 1.— С. 17—19.

Суворова Н. М. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у детей, больных гемофилией / Н. М. Суворова, А. В. Федоров // *Рос. мед. вести.*— 2010.— Т. 15, № 3.— С. 52—55.— Библиогр.: 12 назв.

Тарасова И. С. Новые возможности профилактики осложнений гемофилии у детей и взрослых. Итоги совещания экспертов, Москва, 30 авг. 2010 г. / И. С. Тарасова // *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.*— 2010.— Т. 9, № 3.— С. 41—48.



П. Д. ДЕМЕШКО, С. А. КРАСНЫЙ, В. А. СУСЛОВА,
И. А. ШАЛКОВСКАЯ, А. И. РОЛЕВИЧ

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СПАСИТЕЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С БИОХИМИЧЕСКИМ РЕЦИДИВОМ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова
Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Изучение отдаленных результатов лучевой терапии у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии в зависимости от различных прогностических факторов.

Материал и методы. Исследовали данные о 77 пациентах, получивших лучевую терапию по поводу биохимического рецидива в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в 2007—2012 гг.

Результаты. Медиана выживаемости до последующего биохимического прогрессирования в общей когорте пациентов составила 19,9 мес, 1- и 3-летняя безрецидивная выживаемость составила $63,8 \pm 6,5\%$ и $24,7 \pm 8,5\%$ соответственно. Выявлена статистически значимая зависимость показателей выживаемости до биохимического прогрессирования от возраста пациентов, состояния зоны пузырно-уретрального анастомоза по результатам пальцевого ректального исследования, наличия инвазии семенных пузырьков по данным послеоперационного морфологического исследования, а также от уровня простатоспецифического антигена на момент проведения лучевой терапии и его кинетики.

Заключение. Выявленные прогностические факторы следует учитывать при определении индивидуальной тактики лечения пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биохимический рецидив, спасительная лучевая терапия.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является одним из наиболее эффективных методов лечения как локализованного, так и местнораспространенного резектабельного рака предстательной железы (РПЖ) [1, 2]. Данный вид лечения обладает высокой эффективностью, позволяя достичь долгосрочной выживаемости пациентов [3]. Однако у 15—40% пациентов в течение 5 лет после хирургического лечения разви-

вается рецидив заболевания [4, 5], обычно проявляющийся бессимптомным увеличением содержания простатоспецифического антигена (ПСА) — биохимический рецидив (БР) РПЖ. В таких случаях при наличии изолированного местного рецидива лучевая терапия (ЛТ) (спасительная ЛТ) является потенциально излечивающим методом. Однако если проводить ЛТ локально на зону ложа удаленной простаты каждому пациенту с БР, то только примерно у половины из них будет отмечен положительный клинический эффект [6], что обуславливает необходимость поиска факторов, способных прогнозировать результаты ЛТ у таких пациентов.

Целью настоящего ретроспективного исследования явилось изучение отдаленных результатов ЛТ у пациентов с БР после РПЭ в зависимости от различных прогностических факторов.

Материал и методы

Для оценки выживаемости без признаков биохимического прогрессирования (ВБП) после спасительной ЛТ провели анализ данных 105 пациентов с БР, получивших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в 2007—2012 гг. Критериями включения в исследование являлись: повышение уровня ПСА после РПЭ более 0,2 нг/мл, зафиксированное в 3 последовательных анализах; отсутствие гормонального лечения после РПЭ; наличие данных об уровне ПСА после операции, его кинетике и патологической стадии заболевания; отсутствие клинически определяемых регионарных и отдаленных метастазов.

Всем пациентам проводили ЛТ локально на зону ложа предстательной железы и семенных пузырьков по стандартной методике в условиях 3D-планирования в разовой очаговой дозе 2 Гр (медиана суммарной очаговой дозы составила 66 Гр) с последующим контролем ПСА (не ранее чем через 1 мес после окончания ЛТ, далее — каждые 3 мес).

В дальнейшем 28 мужчин исключили из исследования из-за отсутствия данных о наблюдении после окончания ЛТ. Таким образом, проанализировали данные о 77 пациентах.

Первичной конечной точкой исследования являлось развитие биохимического прогресси-

рования после ЛТ, которое констатировали в следующих случаях: продолжение роста уровня ПСА после окончания ЛТ; снижение уровня ПСА после ЛТ до минимального значения (надир) с последующим его повышением относительно надира на 0,2 нг/мл или более, подтвержденное при последующих анализах; необходимость проведения длительной гормонотерапии после однократного повышения уровня ПСА относительно надира на 0,2 нг/мл или более.

Возраст пациентов составил 65 [47—78] лет, значения уровня ПСА на момент проведения обследования — 1,6 [0,2—13,0] нг/мл. Согласно результатам пальцевого ректального исследования (ПРИ), патологические изменения в зоне анастомоза (уплотнение или узловое образование) обнаружены у 25 (32,5%) мужчин. У 52 (67,5%) пациентов клинические данные о местном рецидиве не были выявлены. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Перед проведением ЛТ 64 (83,1%) пациентам дополнительно выполняли мультифокальную биопсию зоны пузырно-уретрального анастомоза под контролем трансректального УЗИ.

На основании данных о содержании ПСА в 1-м патологическом анализе после РПЭ вычисляли РПЭ-БР. Два смежных анализа, взятых с интервалом не менее 1 мес, позволили рассчитать СП-ПСА; ВУ-ПСА вычисляли по формуле:

$$\text{ВУ-ПСА} = t \cdot \log(2) / \log(\text{ПСА}_2 - \text{ПСА}_1),$$

где ПСА_1 и ПСА_2 — показатели ПСА, взятые с интервалом не менее 1 мес;

t — временной интервал между анализами (мес) [4].

Содержание ПСА, СП-ПСА и ВУ-ПСА, а также возраст пациентов на момент выявления БР дихотомизировали: уровень ПСА $\leq 2,0$ и $> 2,0$ нг/мл; ВУ-ПСА $\leq 6,0$ и $> 6,0$ мес; СП-ПСА $\leq 0,1$ и $> 0,1$ нг/мл в месяц; возраст ≤ 65 лет и старше.

Безрецидивную выживаемость оценивали по методу Каплана—Мейера, рассчитывали ее медиану, статистические различия оценивали с использованием log-rank теста. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$. Для статистического анализа использовали программный комплекс STATISTICA 7.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Количество случаев	77
Патологическая стадия после РПЭ, абс. (%):	
pT2:	41 (53,2)
pT2a	8
pT2b	6
pT2c	27
pT3:	36 (46,8)
pT3a	19
pT3b	17
pТлюбая pN1	1 (1,3)
Медиана возраста, лет	65 [47; 78]
Сумма баллов по Глиссону после РПЭ, абс. (%):	
≤ 6	33 (42,9)
7	36 (46,8)
≥ 8	8 (10,3%)
Уровень ПСА до РПЭ, нг/мл, абс. (%):	
≤ 20	55 (71,4)
> 20	22 (28,6)
Медиана ПСА на момент проведения ЛТ по поводу БР, нг/мл	1,6 [0,2; 13,0]
Медиана времени РПЭ-БР, мес	12,7 [1,1; 114,0]
Медиана ВУ-ПСА, мес	8,2 [1,6; 100,0]
Медиана СП-ПСА, нг/мл в месяц	0,04 [0,01; 2,3]
Результат ПРИ, абс. (%):	
отсутствие пальпируемых изменений в области анастомоза	52 (67,5)
наличие пальпируемого уплотнения или узлового образования в области анастомоза	25 (32,5)
Медиана суммарной очаговой дозы, Гр	66 [44; 70]

Примечание. РПЭ-БР — временной интервал между РПЭ и выявлением БР; ВУ-ПСА — время удвоения ПСА; СП-ПСА — скорость прироста ПСА.

Результаты и обсуждение

Медиана наблюдения после спасительной ЛТ составила 17,2 [1,4; 56,9] мес. За указанный период у 7 пациентов уровень ПСА повышался, несмотря на проведенное лечение. У 27 человек было зафиксировано уменьшение содержания ПСА с последующим его повторным увеличением более 0,2 нг/мл (в том числе у 19 мужчин зафиксирован повторный подъем содержания ПСА, 8 пациентам после однократного увеличения уровня ПСА потребовалось проведение гормональной терапии, на фоне которой отмечено его снижение). Таким образом, биохимическое прогрессирование было выявлено в 34 (44,2%) случаях.

Медиана ВБП в общей когорте пациентов составила 19,9 мес, 1- и 3-летняя безрецидивная выживаемость — $63,8 \pm 6,5\%$ и $24,7 \pm 8,5\%$ соответственно (рис. 1).

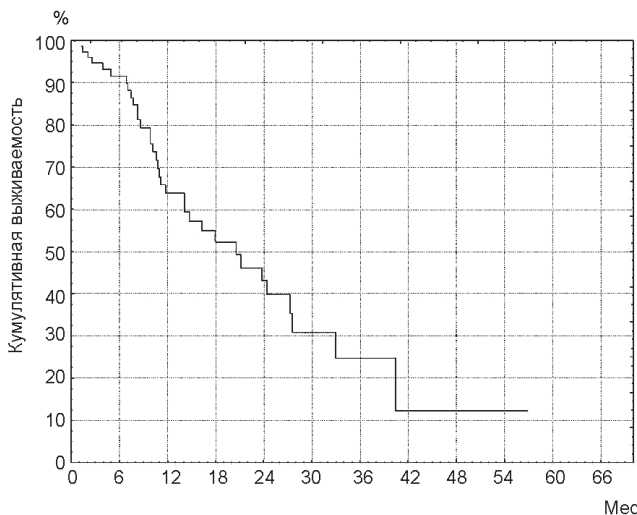


Рис. 1. Показатели ВБП у обследованных пациентов

Показатели ВБП у пациентов в зависимости от возраста имели статистически значимые различия (рис. 2). Медиана выживаемости мужчин 65 лет и менее составила 10,1 мес, старше 65 лет — 27,5 мес ($P_{\text{log-rank}} < 0,0001$). Среди пациентов более старшего возраста без биохимического прогрессирования 12 мес прожили $85,3 \pm 6,8\%$ пациентов, 3-летняя выживаемость составила $32,5 \pm 16,0\%$. Показатели ВБП у мужчин 65 лет и моложе оказались статистически значимо ниже. Однолетняя ВБП составила $41,4 \pm 9,4\%$, 3 года после ЛТ без биохимического прогрессирования прожили всего $14,5 \pm 7,4\%$ пациентов.

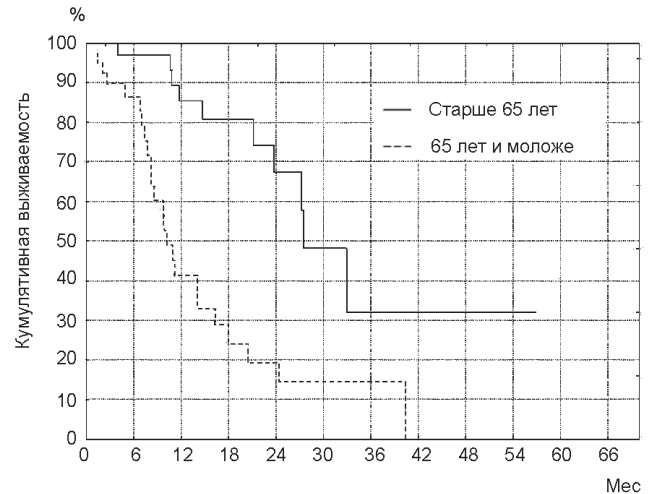


Рис. 2. Показатели ВБП у пациентов в зависимости от возраста

Установлено, что отдаленные результаты лечения зависят от распространенности опухолевого процесса по системе TNM на момент выполнения операции (рис. 3, табл. 2).

Выживаемость пациентов после спасительной ЛТ, свободная от биохимического прогрессирования, в случаях локализованного (pT2)

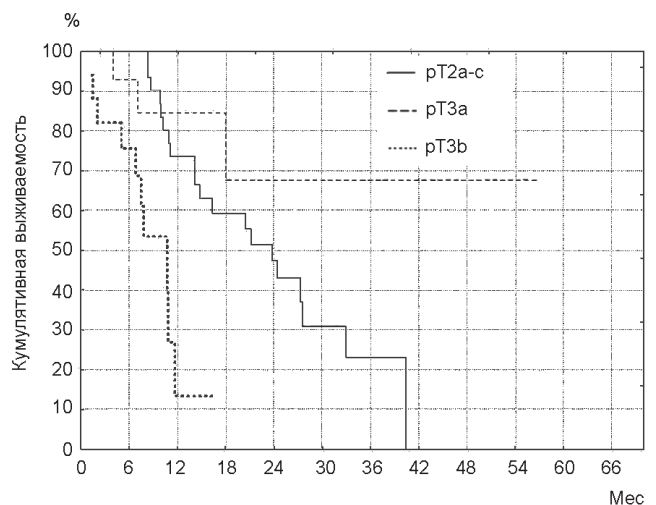


Рис. 3. Показатели ВБП в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса

Таблица 2
Показатели ВБП у пациентов в зависимости от степени распространенности РПЖ по данным послеоперационного гистологического исследования

Степень распространенности РПЖ	Медиана ВБП, мес	P
pT2a-c	22,1	—
pT3a	Не достигнута	0,4*
pT3b	8,5	0,01**

* Достоверность различий показателей в сравнении с pT2a-c.

** Достоверность различий показателей в сравнении с pT3a.

и таковая при местнораспространенном РПЖ с инвазией за капсулу органа (pT3a) статистически значимо между собой не различались. При наличии прорастания опухоли в семенные пузырьки медиана ВБП составила всего 8,5 мес ($P < 0,05$).

Существенное влияние на биохимический контроль после спасительной ЛТ оказал также уровень ПСА на момент проведения ЛТ и его кинетика. Медиана ВБП у пациентов с содержанием ПСА $\leq 2,0$ и $> 2,0$ нг/мл составила 25,8 мес и 14,1 мес соответственно (рис. 4).

В начале ЛТ 1- и 3-летняя выживаемость пациентов с содержанием ПСА $\leq 2,0$ нг/мл составила $68,7 \pm 7,8\%$ и $33,3 \pm 13,9\%$ соответственно. При уровне маркера более 2 нг/мл биохимический контроль в течение 12 мес был достигнут у $56,8 \pm 9,4\%$ мужчин, 3-летняя ВБП составила всего $12,1 \pm 9,8\%$ ($P_{\log\text{-rank}} = 0,03$).

Подобная статистически значимая закономерность наблюдалась у показателей ВУ-ПСА и СП-ПСА (рис. 5, 6).

Медиана, 1- и 3-летняя выживаемость без признаков биохимического прогрессирования при ВУ-ПСА более 6,0 мес составили 21,1 мес, $87,5 \pm 5,3\%$ и $42,5 \pm 13,1\%$ соответственно. У пациентов с ВУ-ПСА $\leq 6,0$ указанные показатели выживаемости равнялись 10,0 мес и $27,8 \pm 9,6\%$ соответственно, биохимический контроль в течение 3 лет не был достигнут ни у одного пациента ($P_{\log\text{-rank}} < 0,001$).

При СП-ПСА $\leq 0,1$ нг/мл в месяц биохимический контроль в течение 1 и 3 лет выявлен у $80,1 \pm 6,9\%$ и $43,0 \pm 13,1\%$ пациентов соответственно, медиана ВБП составила 29,4 мес. При увеличении СП маркера более 0,1 нг/мл в ме-

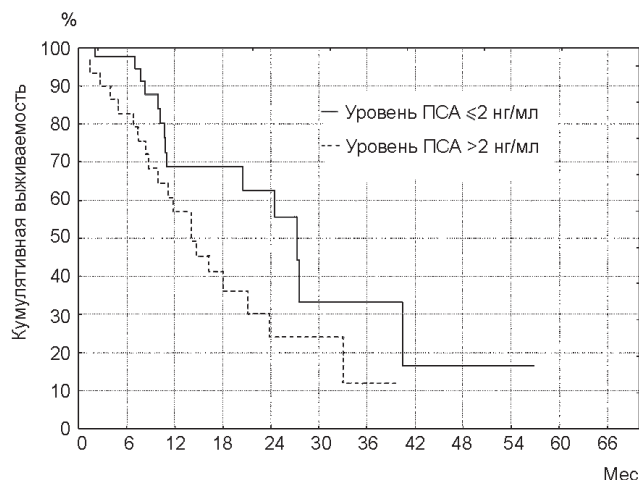


Рис. 4. Показатели ВБП у пациентов в зависимости от уровня ПСА на момент проведения ЛТ

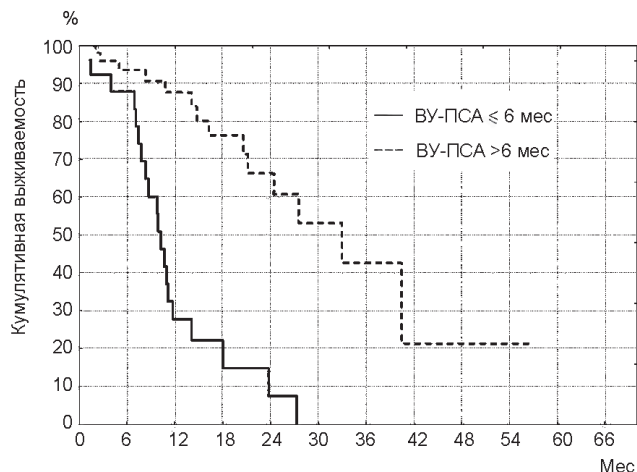


Рис. 5. Показатели ВБП у пациентов в зависимости от ВУ-ПСА

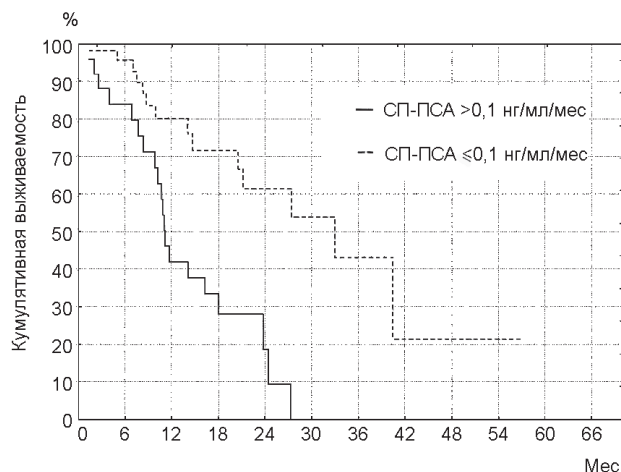


Рис. 6. Показатели ВБП у обследованных в зависимости от СП-ПСА

сяц медиана выживаемости составила всего 11,0 мес; 1 год без биохимического прогрессирования прожили $41,9 \pm 10,0\%$ мужчин, через 2 года после окончания лучевого лечения ВБП составила $9,3 \pm 10,1\%$ ($P_{\log\text{-rank}} = 0,0002$).

При изучении у пациентов зависимости ВБП от степени злокачественности опухоли выявлено, что выживаемость мужчин с суммой баллов по Глисону 6 и менее и 7 и более после РПЭ статистически значимо не различалась ($P_{\log\text{-rank}} = 0,2$). При этом медиана выживаемости составила 23,7 мес и 14,5 мес соответственно.

У 25 (32,5%) пациентов ПРИ выявило уплотнение тканей или узловое образование в области пузырно-уретрального анастомоза. Установлено, что данный фактор статистически значимо влияет на ВБП после локальной ЛТ (рис. 7).

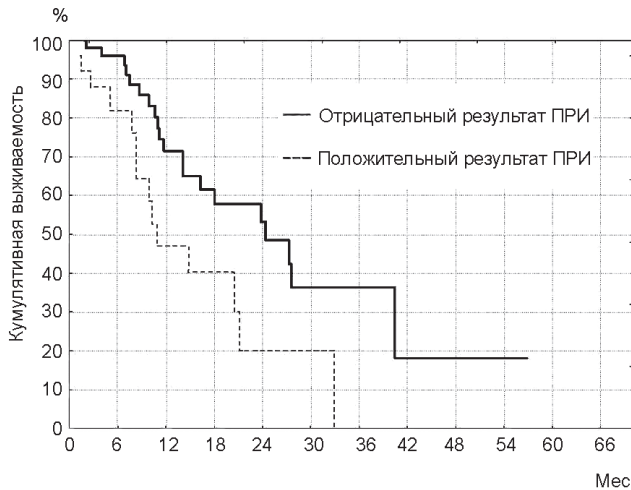


Рис. 7. Показатели ВБП у обследованных в зависимости от результатов ПРИ

Медиана выживаемости до биохимического прогрессирования в случае клинически определяемого местного рецидива составила 10,5 мес, 1- и 3-летняя ВБП — $46,8 \pm 11,8\%$ и $20,0 \pm 11,7\%$ соответственно. При отрицательных результатах ПРИ показатели эффективности ЛТ оказались существенно выше — медиана ВБП составила 24,2 мес, биохимический контроль в течение 12 мес и 36 мес — $71,4 \pm 7,4\%$ и $36,3 \pm 10,2\%$ случаев соответственно.

Отдельно проанализировали результаты ЛТ у 64 пациентов, которым была выполнена биопсия зоны пузырно-уретрального анастомоза (рис. 8).

Морфологическую верификацию местного рецидива удалось получить у 31 (48,4%) пациента, медиана ВБП составила 19,9 мес, 1- и 3-летняя выживаемость — $62,9 \pm 10,0\%$

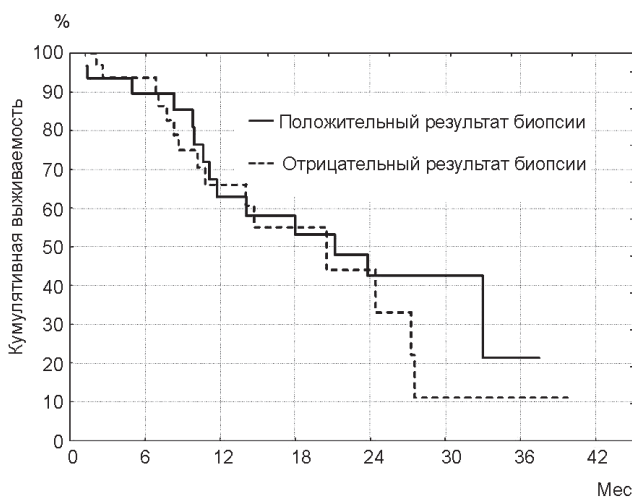


Рис. 8. Показатели ВБП у пациентов в зависимости от результатов биопсии зоны пузырно-уретрального анастомоза

и $21,3 \pm 16,0\%$ соответственно. Статистически значимая разница в анализируемых показателях в случаях отрицательного результата биопсии отсутствовала: медиана ВБП — 17,4 мес, 1- и 3-летняя выживаемость составила $66,1 \pm 9,4\%$ и $11,0 \pm 10,0\%$ соответственно ($P_{\log\text{-rank}}=0,5$).

Вероятность развития отдаленных метастазов у пациентов с увеличенным содержанием ПСА после РПЭ составляет 60%, причем риск смерти от РПЖ в течение 10 лет — около 20% [4, 7]. Критическим моментом в выборе тактики лечения пациентов с БР является определение причины увеличения содержания ПСА, поскольку при наличии местного рецидива последний потенциально может быть излечен с помощью ЛТ. До 50% пациентов с увеличенным уровнем ПСА после радикального лечения могут иметь изолированный местный рецидивный процесс и, соответственно, являются кандидатами на проведение спасительной ЛТ, в противном случае показана гормональная терапия [8]. Однако диагностические возможности современных методов медицинской визуализации не являются удовлетворительными для проведения подобного отбора пациентов, в связи с чем актуальным является вопрос изучения зависимости результатов спасительной ЛТ от различных прогностических факторов с целью индивидуализации лечебного подхода.

Одними из наиболее значимых предикторов, влияющих на вероятность развития системного прогрессирования процесса у пациентов с БР и, соответственно, низкой эффективности местной терапии являются уровень ПСА на момент начала лечения и его кинетика. Проведение спасительной ЛТ при уровне ПСА 2 нг/мл или менее приводило к статистически значимому повышению раково-специфической выживаемости пациентов (относительный риск составил 0,27), в то время как эффект от лечения, начатого при более высоком содержании ПСА, был значительно ниже [9]. Данные настоящего исследования показали, что указанный фактор статистически значимо влиял на результаты ЛТ: медиана выживаемости до биохимического прогрессирования у пациентов с уровнем ПСА 2,0 или менее и более 2,0 нг/мл составила 25,8 мес и 14,1 мес соответственно ($P_{\log\text{-rank}}=0,03$), что свидетельствует о необходимости раннего начала лечения пациентов с БР, поскольку выжидательная тактика может приводить к ухудшению результатов терапии.

Об этом также свидетельствует существенно худший прогноз в плане достижения биохимического контроля у пациентов с клинически определяемым (по данным ПРИ) местным рецидивом: медиана ВБП у мужчин с пальпируемым образованием в области пузырно-уретрального анастомоза (или подозрением на местный рецидив) составила 10,5 мес против 24,2 мес при отсутствии клинически определяемого местного рецидивного процесса ($P_{\log\text{-rank}}=0,02$).

Изучение кинетики ПСА является эффективным способом прогнозирования течения заболевания у пациентов с БР. Отмечено, что короткое ВУ-ПСА (менее 3 мес) ассоциировано с высоким риском системного прогрессирования и смерти от РПЖ [10, 11]. Согласно данным А. J. Stephenson и соавт. [6], в мультивариантном анализе ВУ-ПСА менее 6 мес явилось независимым неблагоприятным в отношении безрецидивной выживаемости фактором прогноза после спасительной ЛТ. В настоящем исследовании ВУ-ПСА также явилось фактором, существенно влияющим на результаты ЛТ. Медиана выживаемости при ВУ-ПСА менее 6 мес составила всего 10,0 мес против 21,1 мес в случае ВУ-ПСА более 6 мес ($P_{\log\text{-rank}}=0,00001$). Аналогичная статистически значимая закономерность наблюдалась и при анализе показателя СП-ПСА. Таким образом, выявлен высокий риск развития системного прогрессирования процесса при неблагоприятном паттерне кинетики ПСА и, соответственно, недостаточная эффективность локальной терапии. Улучшения отдаленных результатов лечения можно достичь при помощи комплексного подхода с применением гормональной терапии и ЛТ.

В данном исследовании не были получены статистически значимые различия в показателях ВБП при локализованном (pT2) и местнораспространенном РПЖ с инвазией за капсулу (pT3a): медиана выживаемости в 1-м случае составила 22,1 мес, во 2-м — отсутствовала. При наличии прорастания опухоли в семенные пузырьки медиана ВБП была равна всего 8,5 мес, что может быть связано с разными причинами развития БР у таких пациентов. Возможно, при распространенности опухолевого процесса, соответствующей pT2-3a, и развитию БР последний связан в первую очередь с местным рецидивом РПЖ, обусловленным положительными хирургическими краями (данный фактор в настоящем исследовании отдельно не

анализировали). В указанной ситуации спасительная ЛТ позволяла добиться долгосрочного местного и, соответственно, биохимического контроля. Напротив, как было показано ранее [13], инвазия семенных пузырьков является существенным фактором системного прогрессирования РПЖ. Таким образом, выявленные различия в выживаемости могут быть обусловлены наличием у пациентов со стадией pT3b субклинических метастазов в лимфатических узлах и/или костях скелета (в ряде случаев в сочетании с местным рецидивом), с чем и была связана низкая эффективность ЛТ с облучением только ложа простаты и семенных пузырьков.

Степень злокачественности опухоли у пациентов с суммой баллов по Глисону 8—10 ассоциирована с повышенным риском смерти от РПЖ при развитии БР [13]. По мнению других авторов, данный показатель не имеет дополнительного предиктивного значения по сравнению с ВУ-ПСА относительно прогнозирования метастатического поражения [14]. Статистически значимая разница в показателе ВБП в зависимости от суммы баллов по Глисону отсутствовала, тем не менее медиана выживаемости мужчин с суммой баллов 6 или менее и 7 и более после РПЭ составила 23,7 мес и 14,5 мес соответственно.

Необходимость выполнения биопсии зоны везикоуретрального анастомоза при подозрении на местный рецидив является дискуссионной [15]. В настоящем исследовании среди 64 пациентов, которым выполняли биопсию, местный рецидивный процесс удалось верифицировать только у половины, при этом данный фактор не влиял на результаты лечения: медиана выживаемости при наличии и отсутствии гистологического подтверждения местного рецидива составила 19,9 мес и 17,4 мес соответственно ($P_{\log\text{-rank}}=0,5$). Отрицательный результат биопсии не исключает наличие местного рецидива, а положительный — системного распространения процесса, что свидетельствует о необходимости разработки более четких показаний для ее проведения.

Выводы

1. Медиана, 1- и 3-летняя выживаемость до биохимического прогрессирования после спасительной лучевой терапии по поводу биохимического рецидива после радикальной простат-

эктомии среди пациентов составили 19,9 мес, $63,8 \pm 6,5\%$ и $24,7 \pm 8,5\%$ соответственно.

2. Выживаемость без биохимического прогрессирования статистически достоверно коррелировала с возрастом пациентов, состоянием зоны пузырно-уретрального анастомоза по данным пальцевого ректального исследования, наличием инвазии семенных пузырьков по данным послеоперационного морфологического исследования, а также с уровнем простатоспецифического антигена на момент начала лучевой терапии и его кинетикой.

3. Раннее проведение лучевой терапии статистически значимо улучшает отдаленные результаты лечения пациентов: 1- и 3-летняя выживаемость до биохимического прогрессирования при содержании простатоспецифического антигена 2 нг/мл или менее составила $68,7 \pm 7,8\%$ и $33,3 \pm 13,9\%$ соответственно, при отсутствии клинически определяемых изменений в ложе простаты — $71,4 \pm 7,4\%$ и $36,3 \pm 10,2\%$ соответственно.

4. Время удвоения простатоспецифического антигена менее 6 мес и скорость его прироста более 1 нг/мл в месяц ассоциированы с неудовлетворительными результатами локальной терапии: медиана выживаемости до биохимического прогрессирования после спасительной лучевой терапии составила 10,0 мес и 11,0 мес соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Partin A. W., Mangold L. A., Lamm D. M., et al. // *Urology*.— 2001.— Vol. 58.— P. 843—848.
2. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352.— P. 1977—1984.
3. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 364.— P. 1708—1717.
4. Pound C. R., Partin A. W., Eisenberger M. A., et al. // *JAMA*.— 1999.— Vol. 281.— P. 1591—1597.
5. Bolla M., van Poppel H., Collette L., et al. // *Lancet*.— 2005.— Vol. 366.— P. 572—578.
6. Stephenson A. J., Shariat S. F., Zelefsky M. J., et al. // *JAMA*.— 2004.— Vol. 291.— P. 1325—1332.

7. Bianco F. J., Scardino P. T., Eastham J. A. // *Urology*.— 2005.— Vol. 66.— P. 83—94.

8. Stephenson A. J., Slawin K. M. // *Nat. Clin. Pract. Urol.*— 2004.— Vol. 1.— P. 90—96.

9. Trock B. J., Han M., Freedland S. J., et al. // *JAMA*.— 2008.— Vol. 299.— P. 2760—2769.

10. D'Amico A. V., Chen M. H., Roehl K. A., Catalona W. J. // *J. Clin. Oncol.*— 2005.— Vol. 23.— P. 4975—4979.

11. D'Amico A. V., Moul J. W., Carroll P. R., et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.*— 2003.— Vol. 95.— P. 1376—1383.

12. Демешко П. Д., Красный С. А. // *Онкоурология*.— 2013.— № 1.— С. 24—30.

13. Freedland S. J., Humphreys E. B., Mangold L. A., et al. // *JAMA*.— 2005.— Vol. 294.— P. 433—439.

14. Okotie O. T., Aronson W. J., Wieder J. A., et al. // *J. Urol.*— 2004.— Vol. 171.— P. 2260—2264.

15. De Luca S., Role D. F. // *Urologia*.— 2009.— Vol. 76.— P. 69—72.

Поступила 06.08.13.

LATE RESULTS OF SAVING BEAM THERAPY IN PATIENTS HAVING BIOCHEMICAL RELAPSES FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY

P. D. Demeshko, S. A. Krasny, V. A. Suslova,
I. A. Shalkovskaya, A. I. Rolevich

Objective. Analysis of late results of beam therapy in patients demonstrating biochemical relapses following radical prostatectomy depending on various prognostic factors was the aim of the study.

Materials and methods. Data of 77 patients having been exposed to beam therapy for biochemical relapses at the Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Aleksandrov in 2007—2012 was analyzed.

Results. Survival median up to the next biochemical progressing in the total cohort of patients was 19.9 months, 1- and 3-year relapse-free survivals were $63.8 \pm 6.5\%$ and $24.7 \pm 8.5\%$ respectively. The survival time elapsing to biological progressing was revealed to depend reliably on the patient's age, the vesico-urethral anastomosis state according the digital rectal investigation data, the seminal capsules invasion shown by the data of the post-operative morphologic examination as well as on the prostate-specific antigen level at the time of beam therapy and its kinetics.

Conclusion. The prognostic factors determined should be taken into account when the patient's individual treatment policy is being developed.

Key words: prostate carcinoma, biochemical relapse, saving beam therapy.

Адрес для корреспонденции:

Демешко Павел Дмитриевич.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.
223040, Минский р-н, п. Лесной; сл. тел. (8-017) 287-95-05.

А. В. СОЛНЦЕВА

ПОКАЗАТЕЛИ СОСТАВА ТЕЛА И АДИПОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ В ПУБЕРТАТНЫЙ ПЕРИОД

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучить гендерные изменения показателей состава тела и адипокинов у детей с ожирением в пубертатный период и определить взаимосвязи данных параметров с компонентами метаболического синдрома.

Материал и методы. Обследовали 711 детей в возрасте от 6,6 до 17,4 года. Контрольную группу составил 261 ребенок с нормальной массой тела, в основную группу вошли 450 детей с ожирением.

Результаты. Выявлены изменения антропометрических и инструментальных показателей количественного и качественного содержания жировой ткани, составляющих метаболического статуса и концентрации адипокинов у детей с ожирением в пубертатный период. Отмеченные изменения носят достоверные гендерные различия. Установлено, что пубертатный период явился независимым предиктором формирования метаболических нарушений при детском ожирении. Показано, что у мальчиков содержание инсулина в крови достоверно связано с компонентами метаболического синдрома. Показатели адипонектина можно рассматривать в качестве маркера метаболического дисбаланса, связанного с ожирением, только у девочек.

Заключение. Выявление у детей с ожирением в пубертатный период увеличения содержания лептина и уменьшения уровня адипонектина может служить ранним признаком, подтверждающим риск формирования метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений в детской популяции.

Ключевые слова: детское ожирение, метаболический синдром, адипонектин, лептин, состав тела, двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

О большой медико-социальной значимости проблемы избыточной массы тела и ожирения среди детей свидетельствуют данные эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований. Эта проблема обусловлена не только значительной распространенностью ожирения в детской популяции, но и доказанным риском развития осложненных и морбидных форм заболевания. Ключевым моментом в формировании осложнений ожирения рассматривают характер распределения жировой ткани в организме ребенка. Увеличение коли-

чества абдоминального жира ассоциировано с метаболическими нарушениями, включая инсулинорезистентность (ИР), патологию углеводного обмена вплоть до развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, дислипидемию с повышением уровня общего холестерина (ОХ) и его атерогенных фракций, гиперурикемию, микроальбуминурию, гиперандрогению, изменения в системе гомеостаза [1—4]. У детей с ожирением часто обнаруживают основные патогенетические признаки метаболического синдрома (МС): ИР, нарушения метаболизма глюкозы, дислипидемию и ожирение, что является ведущим фактором риска раннего развития атеросклеротических изменений сосудов, тромбогенных и диабетогенных осложнений [5].

Согласно современной концепции генеза ожирения, жировая ткань — гормонально активный орган, вырабатывающий ряд хемокинов, цитокинов и пептидов, которые являются связующим звеном между ожирением и сопутствующими метаболическими нарушениями [6—8]. К ним в первую очередь относятся лептин и адипонектин. Лептин является важным компонентом в цепи долговременной регуляции массы тела. Его содержание пропорционально количеству жировой массы ребенка [9]. Установлена взаимосвязь типа распределения жировой ткани (висцеральный или подкожный) с концентрацией лептина в организме [10]. В исследовании A. Bottner и соавт. показано уменьшение содержания адипонектина у детей с ожирением в сравнении со сверстниками с нормальной массой тела ($P < 0,01$) [12]. Эти различия отмечают с допубертатного периода и более выражены у подростков. Существуют данные о взаимосвязи содержания адипонектина и компонентов МС у детей. S. Araki и соавт. установили отрицательную взаимосвязь уровня адипонектина с возрастом, ростом, массой, окружностью талии (ОТ), площадью висцеральной жировой ткани у пациентов с ожирением [13]. Отмечены корреляции содержания адипонектина и индексов МС у детей с ожирением: отрицательные — с индексом ИР ($\text{НОМА}_{\text{ИР}}$) ($P < 0,001$), показателями С-пептида ($P < 0,001$), пиком инсулиновой секреции на фоне глюкозотолерантного теста ($P < 0,001$), концентрацией мочевой кислоты ($P < 0,001$); положительные — с индексом чувствительности к инсулину (QUICKI) ($P < 0,001$), значениями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($P < 0,01$). Результаты иссле-

дования Z. Punthakee и соавт. свидетельствуют об отсутствии непосредственного влияния адипонектина на маркеры ИР (базальные уровни инсулина, $\text{НОМА}_{\text{ИР}}$) [11].

В качестве одного из точных методов измерения количества жировой массы у детей применяют оценку состава тела при помощи двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии. Опубликованы результаты исследования влияния показателей состава тела на величину ИР при детском ожирении [14]. Показана более значимая роль лептина в качестве предиктора ИР у детей с ожирением по сравнению с антропометрическими индексами [15].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении пубертатных и половых изменений показателей состава тела и адипокинов и определении взаимосвязи данных параметров с компонентами МС у детей с ожирением.

Материал и методы

В исследование включили 711 детей в возрасте от 6,6 до 17,4 года, проходивших в 2010—2013 гг. обследование на базе амбулаторного отделения эндокринологии 2-й городской детской клинической больницы Минска. Контрольную группу составил 261 пациент с нормальной массой тела, основную — 450 детей с ожирением. Обследованных разделили на подгруппы согласно полу и стадии полового созревания: допубертатная (Т1 стадия по Таннеру), раннего пубертата (Т2—3 стадии по Таннеру), позднего пубертата (Т4—5 стадии по Таннеру).

Оценивали антропометрические данные (рост, масса, ОТ), показатели систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД). Рассчитывали ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) с последующей оценкой степени ожирения в соответствии с возрастом и полом ребенка [16].

Содержание составляющих липидного спектра — ОХ, триглицеридов (ТГ), ЛПВП, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — определяли ферментативным методом с помощью наборов реагентов фирмы «Olympus Life» (Германия), глюкозу в цельной крови — ферментативным методом на автоматическом анализаторе глюкозы «Biosen 5030» (Германия). Концентрацию инсулина исследовали радиоиммунным методом с использованием наборов фирмы «ХОП ИБОХ НАНБ» (Беларусь). Содержание адипонектина и лептина определяли с помощью метода иммуносорбентного анализа с фермент-

ной меткой (ELISA) наборами «DRG Diagnostics» (США).

На базе Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения проводили изучение состава тела методом двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометр «PRODIGY LUNAR» фирмы «General Electric Medical Systems», США) с расчетом общей жировой массы (ОЖМ) (кг, %); свободной жировой массы (СЖМ) (кг); индекса жировой массы (ИЖМ) = общая жировая масса (кг)/рост² (м^2), индекса свободной жировой массы (ИСЖМ) = свободная жировая масса (кг)/рост² (м^2), индекса центрального ожирения (ИЦО) = жировая масса туловища (кг)/ жировая масса нижних конечностей (кг); коэффициента соотношения абдоминального (андроидное) (АР) и гиноидного (ГР) типов распределения (АР/ГР).

Для определения диагностических критериев МС использовали рекомендации консенсуса Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation) [5]. В качестве показателя оценки степени риска развития МС выбрали индекс Z-скор. [17], расчет которого проводили сложением значений ЛПВП, ТГ, глюкозы в крови натощак, САД+ДАД/2, ИМТ и ОТ после нормализации каждого параметра (Z-скор. = (показатель—среднее значение показателя)/стандартное отклонение). Рассчитывали индексы: $\text{НОМА}_{\text{ИР}}$ = уровень инсулина натощак ($\text{мкЕД}/\text{мл}$) \times уровень глюкозы натощак ($\text{ммоль}/\text{л}$)/22,5.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы SPSS 16.0 с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова—Смирнова. Распределение исследуемого признака считали нормальным при $P < 0,05$. При отсутствии нормального распределения частот в выборке для описательной статистики категориальных переменных применяли медиану (Me) и межквартильный размах [LQ; UQ]. Для сравнения различий средних использовали U-критерий Манна—Уитни и H-критерий Краскела—Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$. Для оценки степени выраженности связи между параметрами использовали множественный линейный регрессионный анализ. Независимые переменные, включенные в начальную регрессионную

модель, анализировали методом последовательного исключения со степенью достоверности $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных детей в зависимости от стадии пубертата представлена в табл. 1—3. В пубертатный период у детей обеих групп отмечено достоверное увеличение показателей ИМТ и ОТ, более выраженное у мальчиков и девочек с ожирением. Не установлены гендерные различия значений ИМТ у детей всех подгрупп с нормальной массой тела при достоверно больших показателях ОТ у мальчиков. Гендерные различия показателей ИМТ отмечены только у детей с ожирением в допубертатный период ($P = 0,004$). Увеличение показателей ОТ установ-

лено у мальчиков с ожирением в допубертатный ($P = 0,001$) и поздний пубертатный ($P = 0,0001$) период по сравнению со сверстниками. Показатели ОТ, коэффициент соотношения АР/ГР и ИЦО у детей с ожирением вне зависимости от пола и возраста указывали на абдоминальный тип распределения жировой массы.

У девочек обеих групп в поздний пубертатный период по сравнению с девочками допубертатного возраста установлено увеличение ОЖМ. У мальчиков обеих групп выявлено уменьшение ОЖМ в период полового созревания ($P < 0,05$). Зарегистрировано достоверное увеличение показателей ИЖМ в поздний пубертатный период у детей основной и девочек контрольной группы по сравнению с таковыми у обследованных с Т1 стадией по Таннеру. Вы-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных детей в допубертатный период в зависимости от пола

Показатель	Девочки				Мальчики			
	основная группа (n=77)	контрольная группа (n=77)	P ₁	P ₂	основная группа (n=136)	контрольная группа (n=39)	P ₃	P ₄
Возраст, лет	8,33 [7,12; 9,33]	8,55 [7,19; 9,69]	>0,05	>0,05	9,08 [7,75; 10,25]	8,72 [6,58; 10,08]	>0,05	>0,05
ИМТ, кг/м ²	23,42 [21,58; 27,37]	15,25 [14,50; 16,52]	0,0001	0,004	24,97 [23,26; 8,24]	15,78 [14,87; 16,61]	0,0001	>0,05
ОТ, см	74,00 [67,00; 81,75]	55,00 [50,50; 57,00]	0,0001	0,001	79,25 [72,00; 86,63]	57,50 [56,00; 61,00]	0,0001	0,004
ОЖМ, %	45,35 [43,18; 48,43]	20,20 [18,35; 25,85]	0,0001	>0,05	42,25 [38,55; 47,00]	13,75 [12,70; 15,45]	0,0001	0,002
АР/ГР	1,00 [0,94; 1,06]	0,60 [0,55; 0,66]	0,0001	>0,05	1,00 [0,95; 1,04]	0,47 [0,42; 0,56]	0,0001	0,01
ИЖМ, кг/м ²	11,57 [10,78; 12,94]	3,24 [2,62; 3,68]	0,0001	>0,05	10,62 [9,30; 12,66]	1,96 [1,70; 2,45]	0,0001	0,001
ИСЖМ, кг/м ²	14,14 [13,30; 15,64]	11,42 [10,69; 13,27]	0,003	0,01	15,07 [14,29; 16,17]	12,27 [11,88; 14,17]	0,0001	>0,05
ИЦО	1,23 [1,09; 1,49]	0,66 [0,58; 0,92]	0,0001	>0,05	1,22 [1,09; 1,37]	0,58 [0,54; 0,71]	0,0001	>0,05
НОМА _{ИР}	2,88 [2,03; 4,56]	1,23 [0,80; 2,03]	0,001	>0,05	3,30 [2,21; 5,11]	1,10 [0,52; 4,37]	0,03	>0,05
ТГ, ммоль/л	0,90 [0,68; 1,20]	Не определялись	—	>0,05	0,77 [0,55; 1,10]	0,90 [0,52; 1,00]	>0,05	—
ОХ, ммоль/л	4,65 [3,96; 5,22]	4,71 [4,28; 4,85]	>0,05	>0,05	4,66 [4,13; 5,01]	4,65 [4,15; 5,00]	>0,05	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,31 [1,13; 1,50]	1,75 [1,48; 2,03]	>0,05	>0,05	1,46 [1,19; 1,62]	1,60 [1,43; 2,18]	>0,05	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,33 [2,38; 4,14]	3,06 [2,38; 3,72]	0,0001	>0,05	3,05 [2,57; 3,81]	3,25 [2,81; 3,77]	>0,05	>0,05
Лептин, нг/мл	24,04 [16,04; 31,87]	4,45 [2,13; 4,94]	0,0001	>0,05	22,41 [13,80; 38,10]	4,69 [3,09; 7,39]	0,0001	>0,05
Адипонектин, нг/мл	17,47 [12,34; 23,40]	18,81 [16,35; 23,80]	>0,05	>0,05	15,33 [10,65; 19,64]	16,87 [10,86; 29,07]	>0,05	>0,05
Z-скор. МС	-1,81 [-3,22; -0,56]	-3,80 [-4,49; -0,81]	0,01	0,02	-0,94 [-2,60; -0,47]	-2,99 [-3,77; -0,92]	0,001	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3. P₁ — достоверность различий показателей у девочек основной и контрольной групп; P₂ — достоверность различий показателей у девочек и мальчиков основной группы; P₃ — достоверность различий показателей у мальчиков основной и контрольной групп; P₄ — достоверность различий показателей у девочек и мальчиков контрольной группы.

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных детей в ранний пубертатный период в зависимости от пола

Показатель	Девочки				Мальчики			
	основная группа (n=22)	контрольная группа (n=25)	P ₁	P ₂	основная группа (n=63)	контрольная группа (n=31)	P ₃	P ₄
Возраст, лет	11,33 [11,08; 12,01]	12,00 [11,35; 12,55]	>0,05	0,0001	13,00 [12,04; 14,50]	13,18 [12,56; 14,47]	>0,05	0,0001
ИМТ, кг/м ²	28,09 [25,51; 31,24]	17,30 [16,25; 19,71]	0,0001	>0,05	29,27 [26,69; 33,20]	18,28 [17,10; 19,25]	0,0001	>0,05
ОТ, см	88,00 [83,00; 95,25]	61,25 [59,25; 64,13]	0,0001	>0,05	91,00 [87,38; 101,08]	66,00 [66,00; 70,00]	0,0001	0,01
ОЖМ, %	44,80 [43,05; 0,45]	22,60 [18,95; 29,55]	0,0001	>0,05	43,50 [39,60; 7,40]	13,45 [9,85; 20,63]	0,0001	0,01
АР/ГР	1,04 [1,01; 1,12]	0,63 [0,52; 0,82]	0,0001	>0,05	1,09 [1,03; 1,13]	0,56 [0,46; 0,67]	0,0001	>0,05
ИЖМ, кг/м ²	13,40 [11,07; 4,48]	3,67 [2,95; 5,43]	0,0001	>0,05	12,55 [11,36; 14,57]	2,57 [1,61; 3,91]	0,0001	0,02
ИСЖМ, кг/м ²	16,40 [14,99; 16,95]	13,10 [12,61; 13,78]	0,0001	0,01	17,86 [16,50; 19,96]	15,06 [13,83; 15,82]	0,0001	0,001
ИЦО	1,41 [1,16; 1,66]	0,87 [0,65; 1,16]	0,002	>0,05	1,28 [1,15; 1,54]	0,87 [0,65; 1,16]	0,0001	>0,05
НОМА _{УИР}	4,78 [2,67; 6,61]	1,98 [1,16; 2,59]	0,01	>0,05	3,50 [2,46; 6,17]	1,22 [0,73; 2,74]	0,004	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,20 [0,80; 1,80]	Не определялись	—	>0,05	1,00 [0,71; 1,40]	Не определялись	—	>0,05
ОХ, ммоль/л	4,68 [3,70; 5,46]	4,39 [3,69; 4,62]	>0,05	>0,05	4,44 [3,80; 5,09]	4,22 [3,61; 4,93]	>0,05	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,28 [1,15; 1,39]	1,64 [1,37; 1,99]	0,01	>0,05	1,16 [1,08; 1,30]	1,80 [1,64; 2,05]	0,001	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,50 [2,80; 4,26]	3,02 [2,38; 4,00]	>0,05	>0,05	3,09 [2,03; 3,47]	3,22 [2,46; 4,04]	>0,05	>0,05
Лептин, нг/мл	32,79 [27,97; 3,55]	9,30 [5,67; 18,18]	0,0001	>0,05	30,53 [20,39; 2,28]	3,80 [1,19; 7,65]	0,0001	>0,05
Адипонектин, нг/мл	13,12 [7,12; 19,58]	21,31 [13,10; 32,53]	>0,05	>0,05	10,22 [7,44; 13,77]	12,58 [10,39; 15,08]	0,04	>0,05
Z-скор. МС	0,98 [-0,41; 1,89]	-2,53 [-4,03; -0,87]	0,0001	0,02	1,46 [0,53; 2,91]	-2,09 [-3,76; -0,46]	0,0001	>0,05

явлено выраженное увеличение ИСЖМ у детей пубертатного возраста во всех подгруппах.

Биохимические и гормональные показатели указывали на наличие метаболической дисфункции у девочек основной группы (см. табл. 1—3): у лиц с Т1 стадией по Таннеру зарегистрированы более высокие показатели ЛПНП (P=0,0001) и глюкозы (P=0,05); у обследованных с Т2—Т3 стадиями по Таннеру — достоверное снижение показателей ЛПВП; у пациентов с Т4—Т5 стадиями сохранялись более низкие уровни ЛПВП (P=0,0001) и повышенное содержание тощаковой глюкозы (P=0,0001).

Достоверные гендерные различия в уровнях адипонектина установлены только у детей позднего пубертатного возраста с более низкими значениями у мальчиков (см. табл. 3). Полученные результаты совпадают с данными A. Bottner, Z. Punthakee, L. Xu [11, 12, 15], которые выявили уменьшение уровней адипонектина у мальчиков по сравнению с девочками в

период полового созревания. У мальчиков как основной, так и контрольной группы отмечено уменьшение содержания данного гормона с началом полового созревания (P<0,05) (рис. 1). Установленная закономерность связана с увеличением концентрации тестостерона у детей в пубертатный период и отрицательным влиянием увеличенного содержания тестикулярных андрогенов на продукцию адипонектина. Только у девочек с ожирением уровни адипонектина снижались при переходе от допубертатного к позднему пубертатному возрасту (P<0,05) (см. рис. 1), что согласуется с результатами исследований Z. Punthakee и L. Xu [11, 15].

У мальчиков основной группы установлено увеличение содержания лептина с началом полового созревания (P<0,05) и последующее достоверное его уменьшение в пубертатный период, что обусловлено отрицательным влиянием повышенного уровня андрогенов на продукцию лептина (рис. 2). У мальчиков конт-

Таблица 3

Клиническая характеристика обследованных детей в поздний пубертатный период в зависимости от пола

Показатель	Девочки				Мальчики			
	основная группа (n=61)	контрольная группа (n=95)	P ₁	P ₂	основная группа (n=91)	контрольная группа (n=38)	P ₃	P ₄
Возраст, лет	16,00 [14,49; 16,67]	15,71 [14,83; 17,17]	>0,05	>0,05	15,83 [14,92; 16,58]	16,25 [14,47; 17,35]	>0,05	>0,05
ИМТ, кг/м ²	31,25 [29,13; 34,79]	19,14 [17,51; 20,03]	0,0001	>0,05	32,65 [29,41; 35,74]	18,59 [17,26; 20,42]	0,0001	>0,05
ОТ, см	91,00 [85,00; 97,75]	65,00 [63,50; 69,00]	0,0001	0,0001	100,50 [94,00; 108,00]	76,00 [71,00; 88,50]	0,0001	0,001
ОЖМ, %	48,55 [45,55; 51,00]	26,65 [23,30; 30,88]	0,0001	0,0001	40,50 [37,20; 42,90]	10,90 [9,60; 13,60]	0,0001	0,0001
АР/ГР	1,02 [0,99; 1,05]	0,67 [0,60; 0,79]	0,0001	0,03	1,09 [1,01; 1,16]	0,62 [0,47; 0,72]	0,0001	>0,05
ИЖМ, кг/м ²	15,46 [13,07; 16,86]	4,64 [4,09; 5,34]	0,0001	0,01	13,44 [10,02; 15,11]	1,95 [1,68; 2,55]	0,0001	0,0001
ИСЖМ, кг/м ²	17,44 [16,24; 18,98]	13,61 [12,73; 14,13]	0,0001	0,0001	20,72 [19,30; 21,33]	16,41 [15,90; 17,54]	0,0001	0,0001
ИЦО	1,31 [1,14; 1,54]	0,92 [0,81; 1,02]	0,0001	>0,05	1,22 [1,02; 1,29]	0,70 [0,62; 0,83]	0,0001	0,001
НОМА _{ИР}	3,95 [2,98; 5,93]	1,53 [1,09; 2,11]	0,001	>0,05	4,25 [2,47; 6,12]	1,21 [1,12; 1,30]	0,03	>0,05
ТГ, ммоль/л	0,85 [0,60; 1,35]	Не определялись	—	0,002	1,19 [0,80; 1,60]	1,17 [0,43; 1,90]	>0,05	—
ОХ, ммоль/л	4,20 [3,70; 4,80]	4,23 [3,91; 4,62]	>0,05	>0,05	4,24 [3,82; 4,77]	4,29 [3,93; 4,73]	>0,05	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,20 [1,02; 1,54]	2,01 [1,72; 2,08]	0,0001	>0,05	1,10 [1,00; 1,39]	1,85 [1,02; 2,07]	>0,05	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,56 [1,86; 3,58]	3,39 [2,76; 3,91]	>0,05	>0,05	2,86 [2,43; 3,41]	2,65 [1,96; 4,11]	>0,05	>0,05
Лептин, нг/мл	47,24 [33,46; 76,86]	10,21 [6,14; 17,01]	0,0001	0,0001	22,63 [15,00; 32,80]	1,94 [1,04; 2,68]	0,0001	0,0001
Адипонектин, нг/мл	12,95 [9,24; 17,46]	19,76 [16,74; 25,45]	0,0001	0,0001	8,89 [6,92; 11,61]	12,37 [7,39; 13,80]	>0,05	0,0001
Z-скор. МС	1,63 [0,10; 2,55]	-1,79 [-2,57; -0,46]	0,0001	0,0001	3,41 [1,77; 5,15]	0,15 [-1,67; 1,51]	0,0001	0,01

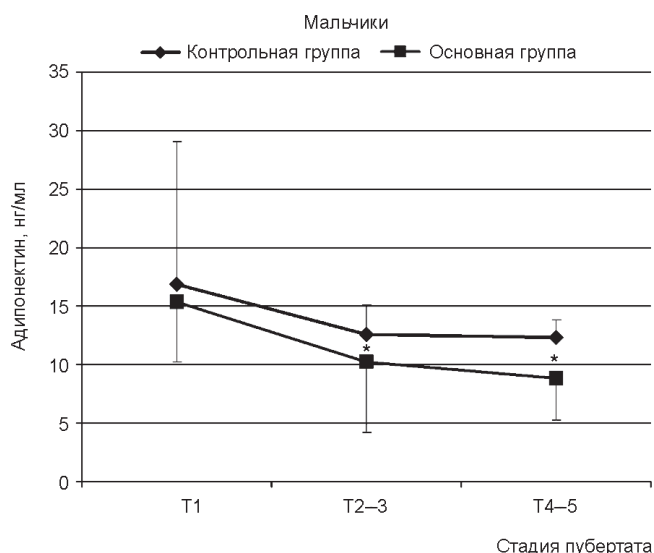
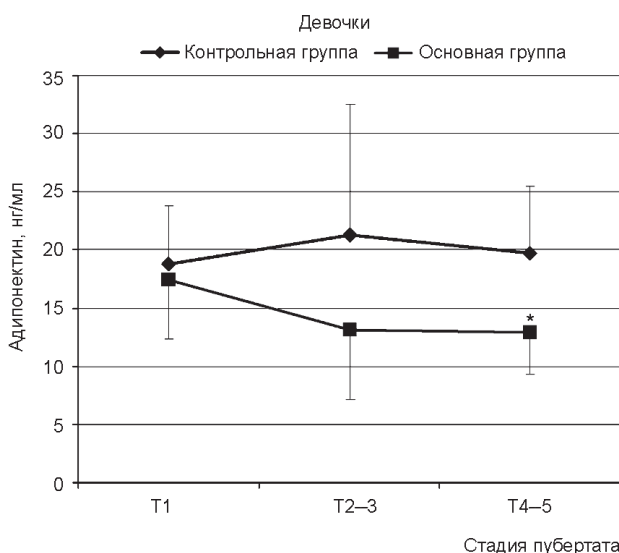


Рис. 1. Показатели адипонектина у обследованных пациентов в зависимости от стадии пубертата *Достоверность показателей в сравнении с таковыми в T1 стадии пубертата по Таннеру (P<0,05)

рольной группы зарегистрировано уменьшение уровня данного гормона в начальный пубертатный период. Достоверное его уменьшение

(P<0,05) сохранялось и в последующем (см. рис. 2). У девочек обеих групп в период полового созревания отмечено достоверное уве-

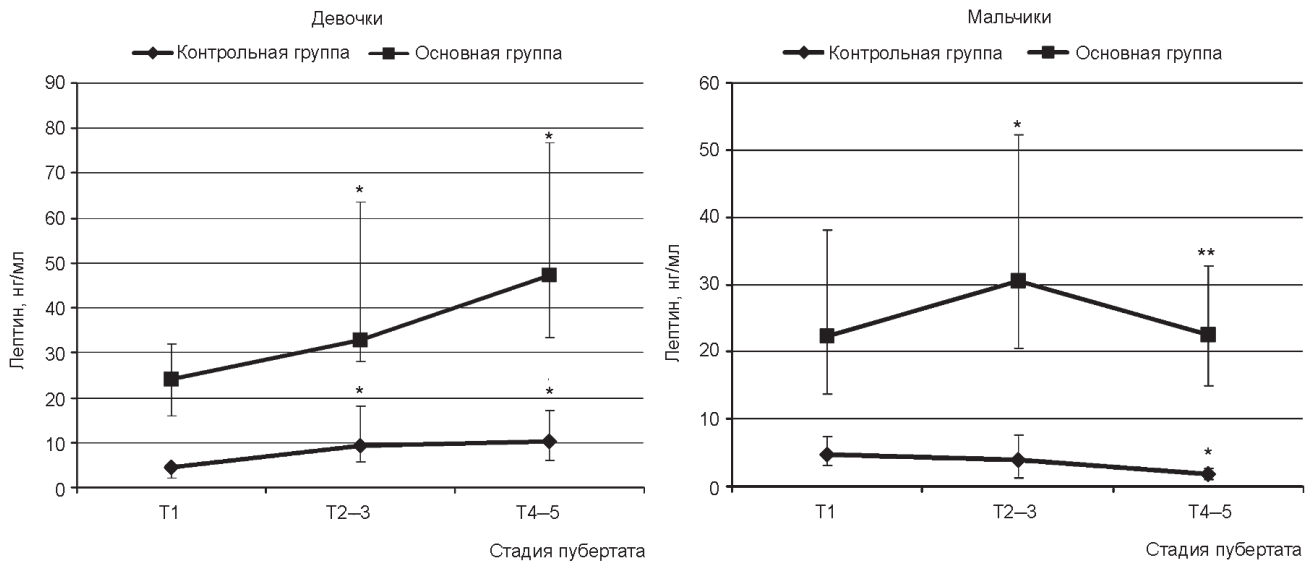


Рис. 2. Показатели лептина у обследованных детей в зависимости от стадии пубертата

*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в T1 стадии пубертата по Таннеру ($P < 0,05$).

**Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в T2—3 стадиях пубертата по Таннеру ($P < 0,05$)

личение содержания лептина, начиная со стадии T2—3 по Таннеру (см. рис. 2). Полученные результаты совпадают с особенностями пубертатных изменений лептина, отмеченными L. Xu и С. М. А. Brandao при изучении когорты здоровых, с избыточной массой тела и страдающих ожирением детей [15, 19].

Установлено, что в обеих группах у детей допубертатного возраста лептинемия не имела достоверных гендерных различий (см. табл. 1). Разница в содержании гормона отмечена только у пациентов в поздний пубертатный период с регистрацией более высоких значений у девочек ($P = 0,0001$). Полученные данные указывают на половой диморфизм показателей лептина у детей в пубертатном возрасте и совпадают с данными других исследователей [15, 18].

Показатели индекса $\text{НОМА}_{\text{ИР}}$ увеличивались у мальчиков и девочек обеих групп при достижении раннего пубертатного возраста. У детей контрольной и девочек основной группы отмечено уменьшение значений индекса в поздний пубертатный период. У мальчиков основной группы установлено максимальное увеличение показателей $\text{НОМА}_{\text{ИР}}$ в T4—T5 стадиях по Таннеру ($P < 0,05$). Гендерные различия величин индекса у обследованных детей всех возрастов обеих групп не выявлены. У детей основной группы показатели $\text{НОМА}_{\text{ИР}}$ были достоверно выше таковых у сверстников контрольной группы ($P < 0,05$).

Окончательная модель множественного линейного регрессионного анализа показала, что адипонектин является независимым предиктором повышения ИЦО у мальчиков ($P = 0,02$) и девочек ($P = 0,03$) основной группы (табл. 4). Установлено, что лептин представляет собой прямой и независимый маркер количественного и качественного содержания жировой массы независимо от пола ребенка, о чем свидетельствуют ОЖМ ($P = 0,004$ у мальчиков, $P = 0,001$ у девочек), ИЖМ ($P = 0,0001$ у детей обоего пола), распределение по гиноидному типу ($P = 0,002$ у мальчиков, $P = 0,009$ у девочек). Лептинемия у мальчиков основной группы указывает на абдоминальный тип распределения жировой массы ($P = 0,001$). Выявлено, что стадия пубертата является независимым маркером повышения ИЖМ у детей обоего пола ($P = 0,006$ у мальчиков и $P = 0,002$ у девочек).

Линейный регрессионный анализ индекса Z-скор. и метаболических параметров у детей основной группы показал, что стадию пубертата можно отнести к независимым предикторам формирования метаболических нарушений ($P = 0,0001$) (табл. 5). Лептинемия явилась прямым и независимым маркером развития МС ($P = 0,0001$). Показатели инсулина у мальчиков достоверно связаны с компонентами МС ($P = 0,027$). Содержание адипонектина явилось слабым предиктором метаболического дисбаланса у девочек ($P = 0,01$).

Таблица 4

Взаимосвязь показателей состава тела, метаболических параметров и стадии пубертата у детей основной группы

Зависимая переменная	Независимая переменная	Девочки				Мальчики			
		начальная модель		окончательная модель		начальная модель		окончательная модель	
		β	P	β	P	β	P	β	P
ИЦО	Лептин, нг/мл	-0,204	0,23			0,138	0,3		
	Адипонектин, нг/мл	-0,379	0,02	-0,348	0,03	-0,347	0,02	-0,302	0,02
	Инсулин, мЕД/мл	0,179	0,3			0,131	0,373		
	Стадия пубертата	-0,032	0,9			-0,233	0,092		
ОЖМ, %	Лептин, нг/мл	0,42	0,01	0,518	0,001	0,341	0,023	0,375	0,004
	Адипонектин, нг/мл	-0,004	0,98			-0,009	0,95		
	Инсулин, мЕД/мл	0,075	0,599			-0,081	0,586		
	Стадия пубертата	-0,205	0,207			0,078	0,575		
ИЖМ, кг/м ²	Лептин, нг/мл	0,599	0,0001	0,6	0,0001	0,627	0,0001	0,648	0,0001
	Адипонектин, нг/мл	-0,144	0,147			-0,089	0,402		
	Инсулин, мЕД/мл	0,013	0,895			0,034	0,763		
	Стадия пубертата	0,314	0,006	0,352	0,002	0,242	0,024	0,277	0,006
Распределение жировой массы по андроидному типу, %	Лептин, нг/мл	0,255	0,153	0,292	0,064	0,397	0,006	0,419	0,001
	Адипонектин, нг/мл	-0,191	0,144			-0,098	0,471		
	Инсулин, мЕД/мл	-0,017	0,918			0,055	0,701		
	Стадия пубертата	0,023	0,899			-0,207	0,127		
Распределение жировой массы по гиноидному типу, %	Лептин, нг/мл	0,394	0,017	0,386	0,009	0,355	0,007	0,365	0,002
	Адипонектин, нг/мл	0,167	0,261			0,225	0,074		
	Инсулин, мЕД/мл	-0,288	0,053	-0,289	0,047	0,021	0,869		
	Стадия пубертата	0,032	0,845			-0,367	0,004	-0,366	0,004

Таблица 5

Взаимосвязь Z-скор. МС, метаболических параметров и стадии пубертата (линейная регрессия, метод последовательного исключения)

Зависимая переменная	Независимая переменная	Девочки		Мальчики	
		β	P	β	P
Z-скор. МС	Лептин, нг/мл	0,309	0,0001	0,204	0,0001
	Адипонектин, нг/мл	-0,170	0,01	-0,094	0,082
	Инсулин, мЕД/мл	0,114	0,081	0,117	0,027
	Стадия пубертата	0,433	0,0001	0,600	0,0001

Выводы

1. Антропометрические и инструментальные показатели количественного и качественного содержания жировой ткани, показатели метаболического статуса и адипокинов динамически изменяются у детей с ожирением в период полового созревания. Эти изменения имеют достоверные гендерные различия.

2. Увеличение содержания лептина является прямым независимым предиктором развития метаболических нарушений при детском ожирении. Показатели адипонектина можно рассматривать в качестве связанного с ожирением маркера метаболического дисбаланса только у девочек. Выявление у детей пубертатного возраста с ожирением увеличения концентрации лептина и уменьшения

уровня адипонектина может служить ранним признаком, подтверждающим риск формирования метаболического синдрома, и иметь прогностическое значение при детском ожирении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Orgen C. L., Carroll M. D., Curtin L. R., et al. // JAMA.— 2006.— Vol. 295.— P. 1549—1555.
2. Lobstein T., Baur L., Uauy R., et al. // *Obes. Rev.*— 2004.— Vol. 5 (Suppl. 1).— P. 4—104.
3. Weiss R., Dziura J., Burgert T. B., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 350.— P. 2362—2374.
4. Sen Y., Kandemir N., Alikasifoglu A., et al. // *Eur. J. Pediatr.*— 2008.— Vol. 167.— P. 1183—1189.
5. Zimmet P. // *Pediatr. Diabet.*— 2007.— Vol. 8.— P. 299—306.
6. Gaillard S., Gaillard R. // *Obes. Metabol.*— 2007.— Vol. 3.— P. 191—205.
7. Ogawa Y., Kikuchi T., Nagasaki K., et al. // *Hypertens. Res.*— 2005.— Vol. 14.— P. 51—57.

8. Abbasi F., Chu J. W., Lamendola C., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 53.— P. 585—590.
9. Blum W. F., Englaro P., Hanitsch S. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1997.— Vol. 82.— P. 2904—2910.
10. Martin L. J., Mahancy M. C., Almasy L. J., et al. // *Obes. Res.*— 2002.— Vol. 10.— P. 14—21.
11. Punthakee Z., Delvin E. E., O'Loughlin J., et al. // *Clin. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 91.— P. 2119—2125.
12. Bottner A., Kratzsch J., Muller G., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89.— P. 4053—4061.
13. Araki S., Dubashi K., Kubo K., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 91.— P. 5113—5116.
14. Brufani C., Tozzil A., Fintini D. // *Eur. J. Endocrinol.*— 2009.— Vol. 160.— P. 769—775.
15. Xu L., Li M., Yin J. // *Int. J. Endocrinol.*— 2012.— Article ID 389108, 10 pages doi:10.1155/2012/389108.
16. Ляликов С. А., Сукало А. В., Кузнецов О. Е. Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период: Инструкция по применению.— Гродно, 2010.
17. Brage S. // *Diabet. Care.*— 2004.— Vol. 27.— P. 2141—2148.
18. Johnson W. D. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 2009.— Vol. 163.— P. 371—377.
19. Brandao C. M. A., Lombardi M. T., Nishida S. K., et al. // *Braz. J. Med. Biol. Res.*— 2003.— Vol. 36.— P. 1293—1296.

Поступила 04.10.13.

ADOLESCENT'S BODY AND ADIPOKINE COMPOSITION CHANGING IN PUBERTATE PERIOD

A. V. Solntseva

Objective. Study of gender dependent changes of obese adolescent body and adipokine composition and determination of those characteristics association with the metabolic syndrome components were the purpose of the research.

Materials and methods. 611 children aged 6.6 to 17.4 years were examined. The control group was formed of 261 children having the body normal mass and the basic group enrolled 452 obese children.

Results. The fat quantitative and qualitative structure anthropometric and instrumental characteristics, the metabolic status and adipokines levels were found to be changed in obese adolescents. The changes revealed were evidently gender dependent. The adolescent period was determined to be an independent predictor of the metabolic disorders development in obese children. The insulin levels were proved to be associated the metabolic syndrome components in boys. Only girl's adiponectin values may be considered as the metabolic imbalance associated with obesity.

Conclusion. Identification of leptin level elevation and of adiponectin level reduction in obese adolescents may serve an early symptom substantiating risk for the metabolic syndrome and cardiovascular complications development in the childish population.

Key words: childish obesity, metabolic syndrome, adiponectin, leptin, body composition, double energetic X-ray absorptiometry.

Адрес для корреспонденции:

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

ГЕМОФИЛИЯ. ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ

Тарасова И. С. Медицинская помощь больным с ингибиторными формами гемофилии (Национальный семинар, Москва, 10—12 нояб. 2010 г.) / И. С. Тарасова // *Вопр. гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии.*— 2011.— № 1.— С. 39—45.

Тарасова И. С. Новый отечественный рекомбинантный препарат для лечения гемофилии А (по итогам презентации препарата «Октофактор», Москва, 11 нояб. 2012 г.) / И. С. Тарасова // *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.*— 2013.— № 1.— С. 13—17.

Таратухин Е. О. Гемофилия: современный взгляд на болезнь королей / Е. О. Таратухин // *Вопр. врач. практики.*— 2011.— № 15.— С. 66—70.

Терапия острой массивной кровопотери у больного гемофилией: клинический случай / А. Ю. Буланов [и др.] // *Терапевт. арх.*— 2011.— Т. 83, № 8.— С. 70—73.— Библиогр.: 15 назв.

Федоров К. П. Эффективность профилактической программы у больных гемофилией с компенсированной и декомпенсированной формами кариеса зубов / К. П. Федоров, Л. Р. Сарап // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.*— 2011.— Т. 56, № 6.— С. 140—142.

Хирургические аспекты лечения детей с гемофилией / И. В. Поддубный [и др.] // *Гематология и трансфузиология.*— 2011.— № 1.— С. 27—31.— Библиогр.: 46 назв.

Ходулева С. А. Факторы риска развития ингибиторной формы гемофилии / С. А. Ходулева, А. А. Хотеева // *Пробл. здоровья и экологии.*— 2011.— № 4.— С. 92—95.— Библиогр.: 7 назв.

Эффективность и безопасность препарата «Октофактор» при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II—III фазы) / И. Л. Давыдкин [и др.] // *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.*— 2013.— Т. 12, № 3.— С. 29—37.— Библиогр.: 11 назв.

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



АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ БОРИС (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Александр Иванович родился 1 февраля 1924 г. в г. Воложине (Западная Беларусь) в крестьянской семье. В 7 лет пошел в школу, где преподавание велось на польском языке. В 1932 г. его взял на воспитание дядя, Федор Станиславович, в г. Вилейку. После окончания 6 классов начальной школы поступил в гимназию, хотя это было крайне сложно для белорусов. В 1939 г. Западная Беларусь была освобождена от панской Польши, но вскоре началась Великая Отечественная война и учеба прервалась на долгие годы из-за оккупации, а затем, после освобождения от фашизма, мобилизации в Советскую Армию. А. И. Борис воевал в составе войск 2-го и 3-го Белорусского фронтов. Награжден орденом Отечественной Войны, медалями «За отвагу», «За взятие Кенигсберга» и другими.

После демобилизации в 1947 г. Александр Иванович работал и продолжал учиться в вечерней школе рабочей молодежи. В 1949 г. поступил в Минский государственный медицинский институт. Трудовую врачебную деятельность начал заведующим сельской больницей в д. Вязынь, а через год был назначен заведующим хирургическим отделением в д. Илья. Из-за недостатка врачей А. И. Борису часто приходилось выполнять обязанности акушера-гинеколога, ЛОР-врача, накладывать искусственный пневмоторакс больным туберкулезом. В 1958 г. Александр Иванович поступил в аспирантуру на кафедру госпитальной и военно-полевой хирургии, которой руководил известный хирург директор мединститута доцент Иван Моисеевич Стельмашонок, который одним из первых разработал и внедрил в практику пластику пищевода при его рубцовом сужении после химических ожогов. Заняться этой проблемой было поручено А. И. Борису, в результате чего была защищена кандидатская, а в 1973 г. докторская диссертация на тему «Функциональные и морфологические изменения органов пищеварения и почек при химических ожогах пищевода и их лечение в остром периоде». Под таким же названием было издано методическое письмо, а в 1975 г. — монография (совместно с Г. Г. Захаровым).

В 1976 г. по приказу Минздрава БССР Александр Иванович Борис назначен главным хирургом Минской области, в 1978 г. переведен на должность главного хирурга Врачебно-санитарной службы

Управления Белорусской железной дороги. Наряду с лечебной пришлось заниматься и административной работой, решать проблемы организации новых специализированных отделений хирургического профиля, анестезиологической и эндоскопической служб, внедрять новые средства диагностики и исследования, заниматься усовершенствованием медицинских кадров.

После выхода на пенсию (после обширного инфаркта миокарда) с 1991 г. по 1996 г. А. И. Борис работал редактором журнала «Здравоохранение Белоруссии». В свободное время занимался научно-литературной деятельностью. Александр Иванович опубликовал более 100 журнальных статей, 9 книг и сборников, являлся соавтором и ответственным редактором. Среди книг — «Справочник фельдшера и акушера», «Домашняя медицинская энциклопедия», пособие для медицинских сестер «Хирургия», «Атлас анатомии человека». В 2012 г. в свет вышла уникальная по содержанию книга А. И. Бориса «Выдающиеся деятели медицины и естествознания в истории и филателии», в которой автор изложил краткую биографию 650 ученых разных стран (в том числе 150 отечественных), начиная с 27 века до н.э. с изображением ученых на красочных почтовых марках.

Коллектив сотрудников редакции журнала «Здравоохранение» сердечно поздравляет Александра Ивановича Бориса с юбилеем, желает крепкого здоровья и благополучия.



И. А. КАРПОВ, М. Л. ДОЦЕНКО

XIV ЕВРОПЕЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ПРОБЛЕМАМ ВИЧ/СПИДА

Белорусский государственный
медицинский университет

Предсталено краткое сообщение о XIV Европейской конференции по проблемам ВИЧ/СПИДа, прошедшей 16—19 октября 2013 г. в Брюсселе.

Ключевые слова: конференция, проблемы ВИЧ/СПИДа, вирус гепатита С.

16—19 октября 2013 г. в Брюсселе прошла XIV Европейская конференция по проблемам ВИЧ/СПИДа. Это была юбилейная конференция. В 1987 г. в Брюсселе проводилась 1-я Европейская конференция, а Европейскому клиническому обществу по ВИЧ/СПИДу (ЕАКС) исполнилось 25 лет. Традиционно, как и все предыдущие, настоящая конференция была посвящена вопросам клиники и лечения ВИЧ-инфекции, новым лекарственным препаратам для лечения ВИЧ. В течение 4 дней на конференции обсуждались наиболее актуальные проблемы ВИЧ-инфекции.

На пленарном заседании, посвященном открытию конференции, делегаты узнали о том, что уровень заболеваемости ВИЧ, туберкулезом и гепатитом С, а также использование инъекционных наркотиков продолжают расти быстрыми темпами.

Уполномоченный представитель Генерального секретаря ООН по проблемам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии профессор М. Казачкин во время своего выступления на пленарной сессии открытия XIV Европейской конференции по проблемам ВИЧ/СПИДа отметил, что заболеваемость ВИЧ продолжает увеличиваться в Восточной Европе и Центральной Азии — регионах, где смертность от СПИДа все еще остается большой. В то же время только 30% лиц, нуждающихся в антиретровирусной терапии, имеют к ней доступ.

Известно, что использование инъекционных наркотиков является одной из главных причин передачи ВИЧ-инфекции. В некоторых государствах среди их потребителей доля лиц, инфицированных гепатитом С, довольно высока и составляет от 60 до 80%. Однако лечение гепатита С практически не доступно. При этом лица зачастую подвергаются тюремному заключению по причине правонарушений в сфере наркопотребления, обуславливая повышение риска инфицирования ВИЧ и предрасположенность к заражению туберкулезом (ТБ) среди заключенных. В этом регионе отмечается самое высокое число случаев ТБ в мире, среди которых, как никогда ранее, отмечается увеличение числа ВИЧ-инфицированных лиц. В 40% новых случаев ВИЧ-инфекции в этом регионе источник заражения неизвестен. Считается, что это количество включает большое число случаев инфицирования среди мужчин, практикующих секс с мужчинами. Даже относительно небольшое расширение программ по обмену шприцев и игл, заместительная терапия при наркотической зависимости и антиретровирусная терапия могут значительно снизить количество случаев ВИЧ-инфекции при условии, что все эти подходы используются совместно.

Профессор М. Казачкин призвал Европейский Союз обратить внимание на сложившуюся ситуацию, подчеркнув, что для ее улучшения необходимы немедленные действия.

Второй важный аспект, который был освещен на конференции по проблемам ВИЧ/СПИДа, касался антиретровирусной терапии и оказания специализированной помощи. Он выражается в виде новых подходов к лечению с акцентом на улучшении качества жизни и снижении риска возникновения нежелательных эффектов терапии.

Современная антиретровирусная терапия очень эффективна. Благодаря доступу к специализированной помощи и лечению продолжительность жизни многих ВИЧ-инфицированных людей стала сравнима с нормальной.

И все же проблемы остаются, особенно в отношении приверженности к лечению и побочных эффектов, возникающих при продолжительном приеме некоторых препаратов.

На конференции прозвучало, что в настоящее время разрабатываются новые антиретровирусные препараты, включая препараты группы НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), имеющие меньшее число нежелательных эффектов.

Препараты группы ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), разрабатываемые в настоящее время, проявляют эффективность в отношении штаммов ВИЧ, которые развили резистентность к применяемым сегодня препаратам. В стадии испытаний находится препарат для орального приема из группы ингибиторов слияния, применяемый только в виде инъекций.

Исследователи надеются, что доступность пролонгированных инъекционных препаратов поможет улучшить приверженность к лечению и позволит использовать их для доконтактной профилактики.

Стратегия лечения также, скорее всего, будет изменена. Большинство схем антиретровирусной терапии базируются на применении 2 препаратов из группы НИОТ. Однако препараты этого класса вызывают множество хронических побочных эффектов у лиц с ВИЧ. Некоторые схемы без применения препаратов класса НИОТ показывают многообещающие результаты.

Кроме этого, схемы терапии, включающие эфавиренз (суфтива, или стокрин, также входящий в состав комбинированного препарата «Атрипла»), возможно, недолго будут оставаться схемами лечения 1-го выбора. Эфавиренз — очень эффективный препарат, но он может вызывать нежелательные эффекты, отражающиеся на центральной нервной системе. Более новые комбинированные препараты с фиксированной дозировкой, включающие альтернативные лекарственные средства, выглядят более предпочтительным вариантом, чем препараты, в состав которых входит эфавиренз.

Только 20—25% ВИЧ-инфицированных лиц в Европе достигли неопределяемого уровня вирусной нагрузки. Необходимо вести более интенсивную работу в направлении как раннего выявления ВИЧ, так и улучшения качества оказываемой помощи и поддержки пациентов с целью достижения лучших результатов лечения.

На конференции отметили увеличение заболеваемости ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков. Наблюдается вспышка эпидемии ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков в Тель-Авиве (Израиль), которая связана с употреблением более дешевых запрещенных наркотиков. Высказываются опасения о возможности возникновения таких вспышек инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков в европейских странах. Так, делегаты были проинформированы о вспышках ВИЧ-инфекции среди этого контингента в Греции и Румынии.

Совместное потребление наркотиков и использование нестерильного инструментария предрасполагают потребителей инъекционных наркотиков к высокому риску инфицирования ВИЧ и другими инфекциями, передающимися инъекционным путем (через кровь), например гепатитом В и С.

На протяжении последних 10 лет программы обмена инъекционного инструментария, как и программы заместительной терапии, способствовали удержанию стабильного уровня заболеваемости ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков в Тель-Авиве. Однако с июня 2012 г. отмечается увеличение числа новых случаев инфекции, многие из которых были диагностированы при госпитализации лиц с признаками тяжелой бактериальной инфекции из среды «закоренелых» (хронические) потребителей героина, прибегающих к услугам программ обмена шприцев и игл. Все они стали употреблять более дешевый инъекционный препарат, известный под названием «хагитат» («hagitat») и доступный в Израиле. Препарат является производным наркотиков катинонового ряда и также известен под названием «солевые ванны», используется в виде инъекций вместе с бупренорфином, применяемым в качестве заместительной терапии при опиоидной (наркотической) зависимости. Не были выявлены новые случаи ВИЧ-инфекции среди лиц, продолжающих употреблять героин.

Этот новый более дешевый инъекционный наркотик включает психотропные стимуляторы, ассоциируемые с эйфорией, повышенным либидо и непредсказуемым поведением. Средство относится к препаратам короткого действия, что вызывает необходимость в его более частом использовании, которое зачастую носит групповой характер и сводится к совместному использованию инъекционного инструментария.

Для предотвращения вспышки инфекции в Тель-Авиве теперь используют новые методы профилактики.

Еще один важный вопрос, затронутый на конференции, — новые препараты для лечения вирусного гепатита С. Даглас Дитерих в своем докладе представил результаты нескольких исследований, свидетельствующие о том, что новый противовирусный препарат прямого действия приведет к революционным изменениям в лечении вирусного гепатита С, которое применяется в случаях ко-инфекции ВИЧ и гепатита С.

Заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, является основной причиной смерти пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С. Стандартная схема лечения пациентов с гепатитом С включает использование пегилированного интерферона и рибавирина, целью терапии является полное излечение (в литературе часто используется термин «стойкий вирусологический ответ на лечение»). Однако лечение не всегда успешно и может вызывать серьезные побочные эффекты.

За счет добавления ингибитора протеазы вируса гепатита С удалось добиться лучших результатов лечения. В этой группе в настоящее время доступны 2 препарата: теллапревир (инсиво, инсивек) и боцепревир (виктрелис). Однако их использование связано с возникновением серьезных побочных эффектов, схема приема является сложной, также эти препараты могут взаимодействовать с некоторыми антиретровирусными препаратами.

В настоящее время проводится разработка нескольких малотоксичных и более эффективных противовирусных препаратов прямого действия, включая ингибитор протеазы — симепревир. Результаты исследований, представленных на конференции, показали эффективность препарата в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином как среди пациентов, впервые начинающих лечение против гепатита С, так и среди лиц, у которых предшествующие курсы лечения были безуспешными.

Существует несколько генотипов вируса гепатита С, которые по-разному отвечают на лечение. Инфекция, вызванная генотипами 1 и 4, обычно намного труднее поддается лечению. По результатам проведенных исследований, среди лиц с ко-инфекцией ВИЧ и гепатита С генотипа 1 по прошествии 12 нед после завершения лечения терапевтический эффект сохранялся у 79% участников, кому лечение проводилось впервые, и у 57% среди лиц, пролеченных в прошлом безуспешно (участники с «нулевой» ответной реакцией).

Препарат оказался малотоксичным и имел хорошую переносимость у пациентов. Наиболее часто встречающимися нежелательными эффектами были усталость, тошнота, сыпь и кожный зуд, а также нарушения кроветворения.

Другое исследование показало, что схемы лечения с использованием симепревира также были эффективны у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 4. Через 4 нед после завершения курса лечения достигнутый терапевтический эффект сохранялся у 90% участников, впервые прошедших лечение, и у 67% участников с рецидивом инфекции (лица, у кого в прошлом был достигнут терапевтический эффект, но после прекращения терапии вирусная нагрузка стала снова определяемой).

Выступление Ергена Рокстроха из Боннского университета было посвящено новым препаратам для лечения вирусного гепатита С, в частности фалдапревиру.

Пересмотренные Европейские рекомендации по лечению ВИЧ/СПИДа, опубликованные Европейским клиническим обществом по ВИЧ/СПИДу (EACS), были обсуждены на XIV Европейской конференции по проблемам ВИЧ/СПИДа.

Было внесено несколько поправок в предыдущий выпуск Рекомендаций, опубликованный в 2011 г. Рекомендуемый уровень CD4-лимфоцитов для начала антиретровирусной терапии остается для большинства лиц 350 кл./мм³. Однако новые рекомендации акцентируют свое внимание на том, что во многих случаях более важным аспектом является раннее обсуждение и принятие во внимание врачом и пациентом возможности начала антиретровирусной терапии вместо одностороннего предписания терапии врачом.

Пациентам с ко-инфекцией ВИЧ и вирусного гепатита В или гепатита С рекомендуется начинать антиретровирусную терапию при более высоком уровне CD4-лимфоцитов — около 500 кл./мм³. Начало лечения при более высоком уровне CD4-лимфоцитов также рекомендуется пациентам с острой стадией ВИЧ-инфекции (диагностированной вскоре после инфицирования), лицам с туберкулезом и некоторыми видами злокачественных опухолей.

Согласно Рекомендациям, антиретровирусная терапия должна быть принята во внимание и активно обсуждаться специалистом и пациентом.

Рекомендации направлены на поиск баланса между индивидуальным подходом и целями общественного здравоохранения, расценивающего терапию в качестве метода по снижению риска передачи инфекции.

Также был пополнен список рекомендуемых антиретровирусных препаратов.

Новый препарат группы ННИОТ — рилпивирин (эдурант, также входящий в состав эвилпера/комплера) — добавлен в качестве рекомендуемого препарата для пациентов, начинающих антиретровирусную терапию при вирусной нагрузке менее 100 000 копий/мл.

Новый комбинированный препарат стрибилд (в состав которого включены элвитагравир/тенофовир/эмтрицитабин/кобицистат) включен в список альтернативных схем терапии.

Рекомендуется регулярное обследование пациентов на наличие взаимодействия между принимаемыми препаратами и признаков остеопороза с риском перелома костей. Более подробная информация предлагается в разделах Рекомендаций по

наблюдению и ведению пациентов с признаками депрессии, а также по сексуальному и репродуктивному здоровью.

Терапия с применением 3 препаратов против вируса гепатита С рекомендуется для лечения пациентов с вирусом гепатита С генотипа 1 и фиброзом печени II или более тяжелой степени.

Профессор Йенс Лундгрэн из Копенгагенского университета отметил, что в Европе только 5-я часть ВИЧ-инфицированных лиц имеют неопределяемый уровень вирусной нагрузки.

Также отмечается значительно высокий уровень смертности от ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии. Даже в Западной Европе в 2011 г. было зарегистрировано 7600 случаев смерти по этой причине — частично вследствие поздней диагностики.

По подсчетам ЮНЭЙДС, только 4-я часть ВИЧ-инфицированных лиц получают антиретровирусную терапию, и 20% при лечении достигают неопределяемого уровня вирусной нагрузки.

Наилучшие показатели охвата населения антиретровирусной терапией и наилучшие результаты от ее проведения отмечаются в странах Северной Европы, где выявлено 3/4 от всех случаев ВИЧ-инфекции, 50% из них получают терапию и 45% удалось достичь неопределяемой вирусной нагрузки.

На конференции прозвучало, что в Европе между регионами существует значительная разница в показателях длительности удержания неопределяемой вирусной нагрузки у лиц с момента начала антиретровирусной терапии. Лучшие результаты отмечаются в странах Северной Европы, худшие — в южном и восточном регионах Европы. Исследователи считают, что причиной этого являются различия в уровне предоставляемой помощи, в частности лучший уровень проведения регулярного наблюдения за пациентами, что позволяет осуществлять более быстрый переход на другую схему при неэффективности предыдущей.

Эффективное ведение пациентов с другими факторами риска и сопутствующими заболеваниями должно стать важным звеном оказания специализированной помощи для ВИЧ-инфицированных лиц, которая включает контроль артериального давления, помощь по прекращению курения и необходимое лечение гепатита С.

Лучшие результаты по лечению лиц с ВИЧ/СПИДом отмечались среди лиц, наблюдаемых у врача-специалиста. Однако возможно и «перераспределение функций в сторону среднего персонала» (с поручением выполнения некоторых из них наиболее опытному и высококвалифицированному персоналу) без снижения качества оказываемой помощи или компрометирования результатов лечения пациентов. Например, пациенты со стабильным хорошим состоянием могут проходить мониторинг реже, а также могут быть осведомлены о результатах регулярно проводимых анализов по электронной почте.

С практической точки зрения интересен вопрос терапии с применением 2 препаратов — калетры и ЗТС, чему был посвящен доклад Пэдро Кана (Аргентина).

Результаты исследования показали, что 2-препаратная терапия с использованием калетры (лопинавир/ритонавир) и ЗТС (ламивудин, эпивир) является эффективной среди пациентов, впервые начинающих терапию, независимо от начального уровня вирусной нагрузки.

Стандартная антиретровирусная терапия состоит из комбинации 3 препаратов из 2 различных классов. Но большинство препаратов класса НИОТ ассоциируются со значительными нежелательными эффектами. Исследователи хотели убедиться: возможно ли исключить один из препаратов этого класса из схемы с целью снижения риска возникновения нежелательных эффектов и упрощения схемы терапии, а также уменьшения стоимости лечения. Для этого было смо-

делировано исследование, включившее около 400 человек, начинающих антиретровирусную терапию.

Особо важное внимание уделяли вопросам резистентности: в Европе увеличивается число лиц с резистентным ВИЧ.

Резистентность — явление, когда отдельный препарат или класс препаратов утрачивает свою эффективность в отношении отдельного штамма ВИЧ, — может возникнуть вследствие приема неэффективных препаратов. Также возможно инфицирование штаммом ВИЧ, который уже резистентен к одному или нескольким препаратам.

Необходимы новые стратегии лечения и более широкий выбор антиретровирусных препаратов для обеспечения новых вариантов терапии для лиц с ограниченным ее выбором. Одной из причин этого является то, что лица могут быть инфицированы штаммом вируса, резистентным к существующим антиретровирусным препаратам.

Анна Шульц (Англия) в своем докладе отметила, что, несмотря на то, что общая пропорция лиц с резистентным ВИЧ в Европе остается на том же уровне на протяжении последних 10 лет, новые подсчеты предполагают, что число людей, инфицированных резистентным штаммом вируса, увеличилось с 2003 г. приблизительно на 35%.

Резистентность к антиретровирусным препаратам может привести к нескольким проблемам. Репликация вируса будет не полностью угнетена, вирусная нагрузка увеличится, что, в свою очередь, приведет к развитию резистентности к другим препаратам. Это особенно актуально в условиях, когда варианты терапии уже ограничены.

Во избежание этого большинство рекомендаций по лечению (в том числе опубликованные Европейским клиническим обществом по ВИЧ/СПИДу) до начала антиретровирусной терапии советуют провести тестирование пациентов на наличие у них резистентного штамма вируса. Однако это не всегда соблюдается, особенно в странах Восточной Европы, где пациенты до начала лечения не всегда подвергаются тестированию, несмотря на наличие высокого уровня резистентности.

Раньше при подсчете уровня резистентности в Европе обращали внимание главным образом на пропорцию лиц, инфицированных резистентным штаммом вируса, по отношению ко всей популяции ВИЧ-инфицированного населения без учета того факта, что действительное число лиц с резистентностью продолжает увеличиваться. Это означает, что популяция людей, к лечению которых необходимо подходить более осторожно, увеличивается.

Вся информация, представленная на XIV Европейской конференции по проблемам ВИЧ/СПИДа, была очень полезной практическим врачам, многие новые подходы к лечению и оказанию помощи ВИЧ-инфицированным пациентам, озвученные на конференции, будут использованы в лечебной практике.

Поступила 31.10.13.

XIV EUROPEAN CONFERENCE ON HIV/AIDS ASSOCIATED PROBLEMS

I. A. Karpov, M. L. Dotsenko

A short report about XIV European Conference on HIV/AIDS associated problems hold in October 16—19, 2013 in Brussels is presented.

Key words: conference, HIV/AIDS associated problems, hepatitis C virus.

Адрес для корреспонденции:

Карпов Игорь Александрович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220002, г. Минск, ул. Кропоткина, 76; сп. тел. (8-017) 334-95-64.



**«Дар воскрешать прошедшее
столь же изумителен и драгоценен,
как и дар предвидеть будущее».**
А. Франс

В. С. УЛАЩИК

МИХАИЛ ИВАНОВИЧ БАРСУКОВ (1890—1974)

Институт физиологии НАН Беларуси

Один из виднейших организаторов советского здравоохранения М. И. Барсуков родился 11 (23) января 1890 г. в Москве в семье служащих, увлекавшихся историей. Детство и юность Михаила Ивановича прошли в Петербурге, куда семья переехала вскоре после рождения сына. Учась в гимназии, он принимал активное участие в социал-демократическом движении. После ее окончания он поступил в университет на естественно-математический факультет, где, однако, проучился недолго: через год перешел на медицинский факультет Московского государственного университета, который закончил в 1914 г.

Обучаясь на медфаке, он принимал активное участие в деятельности молодежных марксистских групп, революционном студенческом движении. Михаил Иванович намеревался после окончания университета стать земским врачом, однако все сложилось по-другому. В июле 1914 г. молодой врач был мобилизован и отправлен на фронт, где оказывал помощь раненым на передовой. Февральская революция 1917 г. застала М. И. Барсукова на Северо-Западном фронте, в районе Двинска (Даугавпилс). Солдаты одного из полков избрали его председателем полкового комитета. Он установил связь с Двинским комитетом РСДРП, а в марте 1917 г. стал членом партии большевиков.

Во время Великой Октябрьской революции М. И. Барсуков был одним из инициаторов организации первого в истории советского здравоохранения государственного органа — медико-санитарного отдела Военно-революционного комитета в Петрограде. Он был первым его руководителем (главным комиссаром), председателем коллегии Главного военно-санитарного управления, заместителем председателя Совета врачебных коллегий. При встрече с



В. И. Лениным в Смольном М. И. Барсуков рассказал об организации помощи раненым в Октябрьские дни и внес предложение о создании народного комиссариата здравоохранения, которое Владимир Ильич счел преждевременным. И лишь 16 июня 1918 г. на I Всероссийском съезде медико-санитарных отделов Советов было принято решение об организации Народного комиссариата здравоохранения РСФСР. Кстати, М. И. Барсуков стоял у истоков и Всеукраинской комиссии по охране народного здоровья.

В годы гражданской войны Михаил Иванович создал и возглавил санитарную службу Восточного, Южного, Юго-Западного фронтов и Западного военного округа. Во многом благодаря энтузиазму и энергии М. И. Барсукова, его нововведениям в тактике медицинского обслуживания красноармейцев на полях сражений военная медицина выдержала испытания гражданской войны.

С 1921 г. он работал в ЦК Все-медикосантруда, а затем был командирован в Читу и назначен заведующим Дальневосточным отделом здравоохранения. Наряду с созданием на Дальнем Востоке новой, советской, медицины М. И. Барсуков положил начало курортному строительству в этом регионе. Летом 1923 г. вблизи Владивостока, в Океанском, был открыт санаторий им. В. И. Ленина, а в Садгороде — грязелечебница. Были учреждены дома отдыха во Владивостоке, Благовещенске и Чите, а недалеко от Верхнеудинска — кумысолечебница. В Забайкалье начали функционировать старые курорты — Дарасун, Олентуй, Горячинск, Ямаровка. Недалеко от Читы на грязевом озере была построена грязелечебница и открыт курорт Угдан, а у горячих сернистых источников Приамурья — курорт Кульдур. Доклад М. И. Барсукова о курортах Дальнего Востока с интересом восприняли участники IV Всесоюзного съезда по курортному делу (1924).

Следующий этап в жизни и деятельности Михаила Ивановича связан с Белоруссией. 19 сентября 1924 г. ЦИК Белорусской ССР назначил его Народным комиссаром здравоохранения республики. В течение 6 лет (1924—1930) он работал наркомом здравоохранения БССР, заведующим кафедрой социальной гигиены медицинского факультета БГУ (1924—1930), директором Института организации здравоохранения

и социальной гигиены (1924—1930) и редактором журнала «Белорусская медицинская мысль» (1924—1929). Его деятельность в Белоруссии была достаточно активной и весьма плодотворной. М. И. Барсуков, по сути, стоял у истоков советской государственной системы охраны здоровья белорусского народа. Под его непосредственным руководством расширилась и получила свое организационное укрепление санитарно-эпидемиологическая служба и вся лечебно-профилактическая сеть, внедрялись новые формы медицинской помощи населению. О значении санитарного строительства в республике Михаил Иванович говорил следующее: «Костяком всего здравоохранения должна быть крепкая, сплоченная, ясная в своем принципиальном обосновании санитарная организация. Если все советское здравоохранение строится на профилактической основе, то, безусловно, базой этой профилактики должна быть санитарная организация». Много внимания он уделял развитию сельского здравоохранения, созданию государственной аптечной сети, изучению заболеваемости и смертности населения, оказанию помощи на дому и скорой медицинской помощи. Под его руководством Наркомздрав стал внедрять диспансерный метод и профилактику. На I съезде санитарных врачей в 1926 г. М. И. Барсуков подчеркивал, что «... профилактика, будучи основой здравоохранения, должна свою методику перенести и на лечебное дело». Михаил Иванович принимал активное участие в становлении высшей медицинской школы БССР, постоянно заботился об улучшении подготовки и повышении квалификации врачей, овладении ими во время учебы практическими навыками. Большое внимание он уделял созданию в республике научно-исследовательских институтов и использованию их в качестве базы для специализации врачей. Под его руководством были открыты институты физиотерапии (1924), социальной гигиены (1925), санитарно-гигиенический (1927) и одонтологический (1927). Для координации научных исследований М. И. Барсуков создал Ученый медицинский совет БССР и, чтобы придать ему наибольший авторитет, Нарком здравоохранения сам возглавил его. В состав Ученого медицинского совета вошли наиболее известные ученые — профессора М. Б. Кроль, С. М. Рубашов, С. М. Мелких, Б. Я. Эльберт, В. А. Леонов, И. Т. Титов и др. Их биографии будут представлены в ближайшее время на страницах журнала.

Инициатива М. И. Барсукова в вопросах повышения квалификации медицинского персонала республики нашла свое организационное решение в создании при медицинском факультете БГУ курсов повышения квалификации участковых и зубных врачей, фельдшеров и фармацевтов.

При участии Михаила Ивановича создан журнал «Белорусская медицинская мысль», правопреемник которого — журнал «Здравоохранение» — отмечает нынче свое 90-летие. Используя журнал как форму повышения знаний врачей и обмена опытом работы, он регулярно выступал на его страницах с оригиналь-

ными статьями, посвященными актуальным вопросам здравоохранения, подготовке и использованию медицинских кадров, принципам строительства и перспективам развития здравоохранения в БССР.

Прославленный латышский поэт Ян Райнис, приезжавший в те годы в Минск из буржуазной Латвии, в беседе с М. И. Барсуковым выражал искреннее восхищение успехами здравоохранения, которые были достигнуты в Белоруссии уже в первые годы советской власти. И действительно, за короткий период число врачей и количество больничных коек по сравнению с дореволюционным периодом удвоилось, значительно снизилась заболеваемость, особенно инфекционными болезнями, детская смертность уменьшилась в 2 раза.

После отъезда из Белоруссии Михаил Иванович в течение 10 лет работал в Госплане СССР, возглавляя сектор здравоохранения. В написанной им вместе с А. П. Жуком книге «За социалистическую реконструкцию здравоохранения» Наркомздравам союзных республик были даны четкие установки по переустройству медицины на ближайшие годы. Под его руководством были разработаны социалистические принципы планирования в здравоохранении, воплощенные в конкретных планах развития отрасли в стране и республиках во 2-й и 3-й пятилетках. Многие из предложенных им в тот период показателей деятельности медицинских учреждений и состояния здоровья населения сохранили свое значение до настоящего времени.

В годы Великой Отечественной войны М. И. Барсуков в 3-й раз надел военную шинель: он был начальником эвакуационных пунктов Калининского и 1-го Прибалтийского фронтов, где проявил себя активным и деятельным организатором. В 1944 г. он был откомандирован в распоряжение Военного медицинского музея и во многом способствовал превращению его в крупный научный центр советской военной медицины.

С 1945 г. Михаил Иванович занимался научной работой: возглавлял отдел истории советского здравоохранения во Всесоюзном научно-исследовательском институте социальной гигиены и организации здравоохранения (директор — академик АМН и АПН, первый Народный комиссар здравоохранения Н. А. Семашко). Здесь в 1946 г. он защитил кандидатскую диссертацию, в 1950 г. — докторскую. Во время работы в институте Михаил Иванович совместно с группой ученых (Г. А. Баткис, К. М. Быков, С. М. Багдасарьян, П. Е. Заблудовский, И. Д. Страшун, Е. И. Смирнов, Д. М. Российский и др.) выступил с инициативой организовать Всесоюзное научное общество историков медицины (ВНОИМ). 1 ноября 1946 г. состоялось учредительное собрание общества, на котором были избраны председатель (И. Д. Страшун), заместители (Е. И. Смирнов, Д. М. Российский) и секретарь (М. И. Барсуков), а также утвержден устав общества, разработанный М. И. Барсуковым. С 1955 г. по 1973 г. Михаил Иванович являлся председателем ВНОИМ, а также членом Международного общества историков. Под его

руководством проходили 1-я (1959), 2-я (1963) и 3-я (1967) Всесоюзные историко-медицинские конференции. Эту большую общественную работу Михаил Иванович блестяще совмещал с активной и успешной научно-исследовательской работой, опубликовав около 200 научных работ.

Основные научные труды М. И. Барсукова посвящены теории и истории здравоохранения, истории военной медицины, Красного Креста и др. Наиболее крупным и ценным является его капитальный труд «Великая Октябрьская социалистическая революция и организация советского здравоохранения» (октябрь 1917 г. — июль 1918 г.), изданный в Москве в 1951 г. В нем показано, что советское здравоохранение создавалось в процессе героической революционной борьбы рабочего класса и всех трудящихся России. В книге раскрыт процесс зарождения советского здравоохранения, дана точная хронологическая последовательность в развитии организационных форм руководства здравоохранением от медико-санитарного отдела Военно-революционного комитета через Совет врачебных коллегий до Наркомздрава РСФСР. Он являлся автором, редактором и соавтором таких историко-медицинских научных трудов, как «Вопросы профилактики в трудах З. П. Соловьева» (1955), «Очерки истории здравоохранения СССР» (1957), «Всесоюзные научные съезды врачей и их значение для практики советского здравоохранения» (1962), «Очерки историографии советского здравоохранения» (1965). Он под редакцией известного историка медицины еще в 1945 г. издал книгу «Красный Крест и Красный Полумесяц СССР. Краткий исторический очерк». Это был серьезный научный труд, посвященный истории развития советского Красного Креста.

При написании книг и статей М. И. Барсуков использовал огромное количество источников. Среди них были книги, сборники трудов и другие литературные, а также архивные материалы, различные рукописи и воспоминания деятелей советской медицины различных лет. Все это придавало научным трудам Михаила Ивановича живость, достоверность, высокую идейность, реальное воплощение исторического метода в изложении материала. В них успешно решалась важная задача — поставить на службу настоящему критически обобщенный опыт прошлого, помочь выявлению новых закономерностей в укреплении здоровья населения, в развитии советского здравоохранения и медицинской науки.

М. И. Барсуков вместе с руководством историко-медицинского общества выполнял и другую большую общественную работу: был депутатом Моссовета, членом исполкома Союза Обществ Красного Креста и Красного Полумесяца, членом ЦК профсоюза медицинских работников, членом президиума Совета научных медицинских обществ Минздрава СССР и др.

Плодотворная государственная, научная и общественная деятельность М. И. Барсукова высоко оценена: он награжден двумя орденами Ленина, орденом Отечественной войны I степени, орденом Трудового Красного Знамени, орденом Красной звезды, орденом «Знак почета» и многими медалями СССР.

М. И. Барсуков, заложивший вместе с Н. А. Семашко и З. П. Соловьевым фундамент советской медицины, умер 4 апреля 1974 г. на 85-м году жизни. Деятельность и жизнь Михаила Ивановича представляет собой замечательный пример служения отечественной медицине.

© «Здравоохранение», 2014

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., Чапковская У. Л. (редакторы)

Подписано в печать 29.01.2014.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,75 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,0

Тираж 2138 экз. Зак. 188

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.