



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№8/2014

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



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

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:

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

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

**Главный редактор**  
Ю. К. АБАЕВ

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



#### Редакционный совет:

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

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

**Дорогие коллеги!**

Медицинская помощь ненадлежащего качества негативно влияет на показатели смертности, рождаемости, утрату трудоспособности населения, а также на эффективность применения бюджетных средств, выделяемых на развитие здравоохранения. Одним из критериев правильности действий врача являются клинические стандарты (протоколы), которые содержат структурированную информацию по диагностике и лечению заболеваний. Одновременно стандарты — это медико-экономические документы, одна из задач которых — обосновать стоимость медицинской помощи при разных болезнях. В настоящее время Министерством здравоохранения утверждено около 100 клинических протоколов. Для пациента система стандартов — защита от произвола и невежества при оказании медицинской помощи. Для врача причинение вреда больному в результате отклонения его действий от протоколов может быть критерием дефекта его работы и основанием для привлечения к ответственности.

Практика свидетельствует: клинические протоколы имеют двойное значение. С одной стороны, это подсказка, помощь врачу в лечении больного, с другой — каждый пациент индивидуален, и всех невозможно подвести под один шаблон. Врачевание имеет творческий характер, поэтому лечебный стандарт не может содержать универсальных схем и готовых решений. Медицинская помощь должна оказываться скорее не в соответствии со стандартами, а на их основе. Необходимо искать золотую середину, допуская рекомендательный характер протоколов. При этом протоколы не следует рассматривать как нечто неизменное: они нуждаются в регулярном пересмотре и обновлении в связи с появлением новых результатов рандомизированных клинических исследований.

Существуют и некоторые ограничения в стандартизации лечебно-диагностического процесса, которые касаются особенностей медицинской деятельности, где любой даже самый совершенный эталон не может гарантированно рекомендовать, как поступить в той или иной ситуации. Во-первых, протоколы разработаны далеко не для всех заболеваний; во-вторых, действующие стандарты постоянно подвергаются критике со стороны различных научных школ, практикующих иные лечебно-диагностические подходы; в-третьих, не решен вопрос, как трактовать действия медика, которые выполнены в соответствии с протоколом, однако привели к негативным последствиям; и, наконец, в-четвертых — имеются патологические состояния, редкие и комбинированные заболевания, атипичное течение болезни и нестандартные реакции организма, для которых разработка типовых моделей лечения в принципе невозможна.

Стандартизация не является безупречной и в юридическом смысле. Регистрация отклонений от принятой модели в действиях врача является лишь констатацией нарушений технологии лечебного процесса, которые могут иметь различные последствия — от негативных до весьма положительных. Даже при точном соблюдении клинических протоколов вопросы качества оказания врачебной помощи остаются открытыми. Тем не менее стандарты медицинской помощи считаются важной основой для правовой оценки качества и уровня выявления дефектов при ее оказании, установления вида и степени ответственности медика. Особенно актуальны эти вопросы сегодня — в условиях внедрения рыночных механизмов в здравоохранение, когда повышается требовательность населения к качеству и безопасности медицинской помощи и со стороны пациентов возможны необоснованные претензии к врачам.

Юридические нормы, регулирующие деятельность медиков имеют глубокую нравственную основу в виде принципов морали. Несмотря на внешнее различие, они тесно связаны между собой. Нарушение моральных требований влечет за собой вступление в силу правовых норм.

В условиях противоречивых и спорных законодательных актов в медицинском праве морально-этические принципы во взаимоотношении медиков и пациентов, как и ранее, доминируют над юридическими. Чем более ответственно врач выполняет свой профессиональный долг, тем выше уровень медицинской помощи, тем реальнее обеспечиваются законные интересы и права граждан в сфере охраны здоровья, тем более качественно будут исполняться протоколы лечения, даже при их несовершенстве.

«Добрые нравы имеют большее значение, чем хорошие законы» (Тацит).

## Клиническая медицина

**Рябцева Т. В., Талако Т. М., Смольникова В. В., Сорока Н. Ф.** Экспрессия маркеров дифференцировки Т- и В-клеток у пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydia trachomatis* ..... 4

## Оригинальные исследования

**Улащик В. С., Муравьев В. Ф., Александрова Е. Н., Церковский Д. А.** Эффективность лечения злокачественных опухолей высокоинтенсивным магнитным полем, гипергликемией и циклофосфаном у животных ..... 8

## Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

**Переверзев В. А.** О небезопасности эпизодического употребления алкоголя студентами ..... 12

## Лекции и обзоры

**Луцкая И. К., Зиновенко О. Г., Андреева В. А.** Кератозы слизистой оболочки полости рта ..... 18  
**Тагиева Ф. Р.** Посттравматические кровотечения в стоматологической практике ..... 26

## Обмен опытом

**Щербинский А. А., Валаханович О. Е.** Клиническое применение тигециклина у пациентов с ожоговым сепсисом ..... 32  
**Павлив Х. И.** Изменение минерального состава корней постоянных зубов на разных этапах их развития ..... 38  
**Фомина М. П., Дивакова Т. С., Рослик Л. А.** Возможности 3D ультразвуковой диагностики приращения плаценты ..... 43  
**Гальцова О. А.** Математическое прогнозирование постинфарктного ремоделирования у мужчин ..... 51

## В помощь практическому врачу

**Захаревич В. И.** Фармакокинетика и коррекция режима дозирования амикацина у детей с химиоиндуцированной нейтропенией ..... 56

## Съезды, конференции, совещания

Современные возможности диагностики и лечения метастатического рака молочной железы ..... 60

## История медицины

**Павлович Т. П., Пилипцевич Н. Н., Ушакевич И. Г., Халямина И. И.** «Канон врачебной науки» Авиценны ..... 63  
**Герасимович Г. И.** Охрана здоровья матери и ребенка в Белоруссии: роль кафедры акушерства и гинекологии БГМУ ..... 68

## Медицина Беларуси в лицах

**Улащик В. С.** Василий Антонович Леонов (1889—1972) ..... 78

## Clinical Medicine

**Ryabtzeva T. V., Talako T. M., Smolnikova V. V., Soroka N. F.** Expression of differentiation markers on T-and B-cells in patients with rheumatoid arthritis associated with *Chlamydia trachomatis* infection

## Original Investigations

**Ulashchik V. S., Muraviyov V. F., Aleksandrova E. N., Tserkovsky D. A.** Efficiency of treating animal's malignant tumors using high-intensity magnet field, artificial hyperglycemia and cyclophosphane

## Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Pereverzev V. A.** Unsafe episodic alcohol consumption by students

## Lectures and Reviews

**Lutskaya I. K., Zinovenko O. G., Andreyeva V. A.** Oral cavity mucosa keratosis  
**Tagiyeva F. R.** Local post-traumatic bleedings in dental practice

## Sharing Experience

**Shcherbinsky A. A., Valakhanovich O. E.** Clinical application of tigecycline for managing burn sepsis

**Pavliv Kh. I.** Changes of permanent teeth roots mineral composition at various terms of development

**Famina M. P., Divakova T. S., Roslik L. A.** Possibilities of 3D ultrasound to diagnose placenta accreta

**Galtsova O. A.** Mathematical forecasting of post-infarction remote remodeling at men having survived infarction

## Help to Practitioner

**Zakharevich V. I.** Amikacin pharmacokinetics and dosage schedule correction for children with chemically induced neutropenia

## Congresses, Conferences, Meetings

Up-to-date possibilities in metastatic breast cancer diagnosis and management

## History of Medicine

**Pavlovich T. P., Piliptsevich N. N., Ushakevich I. G., Khalyamina I. I.** Avicenna's Cannon of Medical Science  
**Gerasimovich G. I.** Protection of maternal health and child welfare in Belarus: Role of BSMU Chair of Obstetrics and Gynecology

## Belarus Medicine in Portraits

**Ulashchik V. S.** Vasily Leonov (1889—1972)



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

## ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ Т- И В-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИНФЕКЦИЕЙ *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Белорусский государственный  
медицинский университет

Представлены результаты изучения экспрессии маркеров дифференцировки Т-лимфоцитов (CD4, CD8, CD25, CD127) и В-лимфоцитов (CD19+, CD72+, CD21+) в периферической крови пациентов с ревматоидным артритом (РА), ассоциированным с хламидийной инфекцией. Всего под наблюдением находились 106 пациентов. Первую группу составили 63 пациента с РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией, во 2-ю вошли 16 пациентов с РА, у которых хламидийная инфекция была диагностирована ранее и не выявлялась на момент исследования. Контрольную группу (3-я) исследования составили 27 пациентов с диагнозом РА, у которых *C. trachomatis* не была обнаружена. Результаты исследования показали, что ассоциация РА с хламидийной инфекцией приводит к изменениям субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у данных пациентов. Для РА, ассоциированного с *C. trachomatis*, характерно высокое абсолютное число В-клеток CD19+CD21+ по сравнению с пациентами, у которых РА протекал без хламидийной инфекции. Была обнаружена достоверная обратная корреляция DAS 28 с абсолютным числом В-клеток CD19+CD21+.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, маркеры дифференцировки, лимфоциты, *Chlamydia trachomatis*.

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся прогрессирующим эрозивным артритом с синовитом и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. На сегодняшний день широко изучается триггерная роль уrogenитальной и кишечной микрофлоры в развитии данного заболевания. Среди инфекционных агентов уrogenитального тракта важнейшее значение имеет *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*). В клинической практике часто диагностируется реактивный хламидиоиндуци-

рованный артрит. РА протекает на фоне сопутствующей хламидийной инфекции не реже чем в 15% случаев [2]. Наличие *C. trachomatis* у пациентов с РА придает артриту своеобразную клиническую симптоматику, оказывая влияние на эффективность традиционно применяемых лекарственных средств, поскольку иммуносупрессивная терапия в данной ситуации не дает адекватный эффект, способствуя активации хламидийной инфекции в организме. Длительное наблюдение за такими пациентами, трудности в эрадикации хламидийной инфекции, сохраняющееся на протяжении ряда лет своеобразие клинических проявлений РА указывают на то, что это заболевание у таких пациентов не просто протекает параллельно с хламидийной инфекцией, а ассоциировано с ней. В настоящее время проблема хламидийной инфекции у пациентов с РА весьма актуальна и требует дальнейшего изучения с целью разработки четких критериев диагностики и эффективных методов лечения.

Цель данного исследования заключалась в изучении экспрессии маркеров дифференцировки Т-лимфоцитов (CD4, CD8, CD25, CD127) и В-лимфоцитов (CD19+, CD72+, CD21+) в периферической крови у пациентов с РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 106 пациентов (три группы исследования) с достоверным диагнозом РА, согласно критериям Американской коллегии ревматологов (1987) и классификационным критериям ACR/EULAR (2010). Возраст пациентов составил от 25 до 50 лет, длительность заболевания — от 5 до 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 (нестероидные противовоспалительные средства, метилпреднизолон 4—8 мг/сут внутрь, сульфасалазин 2 г/сут или метотрексат 7,5—12 мг/нед). Лабораторную диагностику хламидийной инфекции у обследуемых пациентов проводили при изучении соскоба из уrogenитального тракта и си-



новиальной жидкости методом ПЦР (выполнено в лаборатории диагностики сочетанных бактериально-вирусных инфекций РНПЦ эпидемиологии и микробиологии), противохламидийные антитела в сыворотке крови определяли методом ИФА (в лаборатории «Коллагенозы» НИЧ БГМУ). Степень активности РА оценивали по DAS 28 (Disease activity score 28).

Первую группу исследования составили 63 пациента с РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией. Наличие инфекционного возбудителя в данной группе пациентов предполагалось в связи с особенностями клинической картины заболевания и подтверждалось методами ПЦР и ИФА. Среднее значение DAS 28 в данной группе составило  $5,63 \pm 1,14$ .

Во 2-ю группу вошли 16 пациентов с РА, у которых хламидийная инфекция была диагностирована ранее. Проводили соответствующую терапию. На момент включения пациентов в исследование *S. trachomatis* не определялась у них ни методом ПЦР, ни ИФА. Среднее значение DAS 28 в данной группе составило  $5,87 \pm 1,54$ .

Контрольную группу исследования составили 27 пациентов с диагнозом РА, у которых *S. trachomatis* не была обнаружена. Среднее значение DAS 28 в данной группе составило  $5,05 \pm 1,82$ .

Клиническое обследование всех пациентов состояло из сбора анамнеза заболевания, оценки общего состояния, объективного и локального статуса, определения интенсивности боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Для выявления популяции и субпопуляций лимфоцитов использовали моноклональные антитела к поверхностным рецепторам лимфоцитов человека, меченные флюоресцентными

метками: CD25, CD4, CD8, CD19, CD21, CD72, («Beckton Dickinson», США). Анализ проводили на проточном цитофлюориметре «FACScan» («Beckton Dickinson», США).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли в программах Microsoft Excel 2000 и 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

В табл. 1 представлены результаты определения экспрессии маркеров дифференцировки на лимфоцитах периферической крови у пациентов с РА. Согласно полученным результатам, достоверные различия в содержании субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+, CD4+CD25+CD127–) между пациентами исследуемых групп обнаружены не были.

Однако корреляционный анализ зависимости показателя DAS 28 от абсолютного числа клеток CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты) показал достоверную обратную корреляцию у пациентов с РА, у которых выявлялась *S. trachomatis* в анамнезе (табл. 2). Это означает, что чем меньше в крови пациентов клеток, экспрессирующих CD8, тем выше показатель DAS 28. Важно отметить, что у всех пациентов медиана абсолютного значения клеток CD8+ была ниже (около  $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ), чем данный показатель у здоровых доноров ( $0,5—0,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

Клетки CD8+ называют цитотоксическими лимфоцитами. Основными мишенями данного типа Т-лимфоцитов являются клетки, поражен-

Таблица 1

#### Экспрессия маркеров дифференцировки на лимфоцитах периферической крови у пациентов с РА

Маркер дифференцировки, $\cdot 10^9/\text{л}$	РА + <i>S. trachomatis</i> (n=63)	РА + <i>S. trachomatis</i> в анамнезе (n=16)	РА без <i>S. trachomatis</i> (n=27)
CD4+	0,8925 [0,6830; 1,1118]	1,0097 [0,7574; 1,2427]	0,8926 [0,5304; 1,1520]
CD8+	0,4610 [0,2829; 0,6173]	0,4410 [0,3154; 0,6784]	0,4473 [0,2758; 0,6378]
CD4+CD25+CD127–	0,0132 [0,0079; 0,0186]	0,0144 [0,0071; 0,0228]	0,0110 [0,0067; 0,0216]
CD19+	0,1497 [0,0969; 0,2294]	0,1181 [0,0922; 0,1975]	0,1574 [0,0807; 0,2645]
CD19+CD72+	0,0749 [0,0616; 0,1243]	0,1810 [0,0668; 0,2372]	0,1059 [0,0568; 0,1658]
CD19+CD21+	0,2318* [0,1084; 0,3462]	0,3708 [0,2131; 0,0502]	0,0980 [0,0807; 0,2645]
CD19+CD21+CD72+	1,6017 [1,1842; 2,1848]	1,4134 [1,1693; 1,5375]	1,4662 [0,9373; 1,9870]

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

**Коэффициент корреляции маркеров дифференцировки на лимфоцитах периферической крови у пациентов с РА с DAS 28**

CD		РА + <i>C. trachomatis</i>	РА + <i>C. trachomatis</i> в анамнезе	РА без <i>C. trachomatis</i>
DAS 28	CD4+	R= -0,1122 P=0,4791	R= -0,0928 P=0,5741	R=0,0966 P=0,5807
	CD8+	R= -0,0478 P=0,7637	R= -0,3054* P=0,0587	R= -0,2332 P=0,1775
	CD4+CD25+CD127-	R= -0,2472 P=0,1144	R= -0,4846* P=0,0018	R= -0,0920 P=0,5990
	CD19+	R= -0,1700 P=0,2817	R= -0,0948 P=0,5879	R= -0,1263 P=0,4695
	CD19+CD72+	R= -0,1700 P=0,2817	R= -0,0948 P=0,5879	R= -0,1263 P=0,4695
	CD19+CD21+	R= -0,4727* P=0,0018	R= -0,0887 P=0,6292	R= 0,0459 P=0,7965
	CD19+CD21+CD72+	R= 0,1319 P=0,4111	R= -0,4330* P=0,0133	R= -0,3128* P=0,0517

\*Корреляция значима при  $P \leq 0,05$  по методу Спирмена.

ные внутриклеточными паразитами, к которым относятся вирусы и некоторые виды бактерий, в том числе и *C. trachomatis*, а также опухолевые клетки [3]. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют, что патогенез РА связан с численностью популяции клеток CD8+. Аналогичная зависимость была обнаружена и при изучении популяции Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4+CD25+CD127-. У этих пациентов была также обнаружена достоверная отрицательная корреляция DAS 28 с экспрессией CD25 на поверхности клеток CD4+. Основная функция Т-регуляторных клеток CD4+CD25+CD127- — контролировать силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-хелперов (CD4+) и Т-цитотоксических клеток (CD8+) [4].

Анализ экспрессии маркеров дифференцировки на лимфоцитах показал наличие достоверных различий показателей концентрации клеток, экспрессирующих CD19+CD21+ (В-лимфоциты) в исследуемых группах. Согласно полученным результатам (см. табл. 1), концентрация В-клеток с фенотипом CD19+CD21+ в контроле (у пациентов с РА без *C. trachomatis*) в 2,5 раза ниже, чем у пациентов с РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией, и в 4 раза ниже, чем у пациентов с РА, у которых хламидийная инфекция встречалась в анамнезе. Дифференцировочный маркер CD19 является общим для В-клеток и входит в состав В-клеточного рецептора, участвующего в распознавании антигенов [3]. Кроме CD19 в состав В-клеточного рецептора

входит CD21, который является рецептором к компоненту комплемента C3. CD21 экспрессируется только на зрелых В-клетках, участвует в их активации, а также связывает IFN- $\alpha$  и служит рецептором для вируса Эпштейна—Барр [5, 6]. Существуют публикации, в которых утверждается, что В-клетки, на которых отсутствует CD21, проявляют аутоиммунную активность и имеют более короткий период полужизни [7—9]. Учитывая высокие значения В-клеток CD19+CD21+ у пациентов с хламидийной инфекцией, можно предположить участие данного типа клеток в развитии противохламидийного иммунитета.

Значение В-лимфоцитов с фенотипом CD19+CD21+ в патогенезе РА, ассоциированного с хламидийной инфекцией, подтверждается результатами корреляционного анализа. У пациентов с РА, ассоциированным с *C. trachomatis*, корреляционный анализ показал достоверную обратную корреляцию DAS 28 с абсолютным числом клеток CD19+CD21+ (см. табл. 2). Достоверная обратная корреляция DAS 28 с абсолютным числом В-клеток CD19+CD21+CD72+ обнаружена у пациентов с РА без *C. trachomatis* и у пациентов с РА, у которых *C. trachomatis* была в анамнезе. Очевидно, что применение у пациентов последней группы таких препаратов, как ритуксимаб (моноклональные антитела, специфически связывающиеся с трансмембранным антигеном CD20), которые приводят к снижению содержания В-лимфоцитов, экспрессирующих в том числе и CD19, является нежелательным.

Таким образом, представленные выше результаты исследований свидетельствуют о том, что ассоциация РА с хламидийной инфекцией приводит к изменениям в субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови у данных пациентов. Для РА, ассоциированного с *C. trachomatis*, характерно высокое абсолютное число В-клеток CD19+CD21+ по сравнению с пациентами, у которых РА протекал без хламидийной инфекции. Кроме того, обнаружена достоверная обратная корреляция DAS 28 с абсолютным числом В-клеток CD19+CD21+. Можно заключить, что субпопуляция В-клеток, экспрессирующая маркеры CD19 и CD21, участвует в патогенезе РА, ассоциированного с инфекцией *C. trachomatis*.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Национальное руководство / Под ред. Насонова Е. Л., Насоновой В. А.— М., 2010.
2. Захарова М. М. // Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой.— М., 2008.— С. 62—66.
3. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология.— М., 2000.
4. Kelly K. A., Champion C. I., Jiang J. // *Chlamydia* / Ed. Mihai Mares.— 2012.— Ch. 5.
5. Fingeroth J. O., Weis J. J., Tedder T. F., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1984.— Vol. 81.— P. 4510—4514.
6. Isnardi I., Ng Y.-S., Menard L. // *Blood.*— 2010.— Vol. 115, № 24.— P. 5026—5036.
7. Illges H., Braun M., Peter H. // *Clin. Exp. Immunol.*— 2000.— Vol. 122.— P. 270—276.

8. Fearon D. T., Carroll M. C. // *Ann. Rev. Immunol.*— 2000.— Vol. 18.— P. 393—422.

9. Cherukuri A., Cheng P. C., Pierce S. K. // *J. Immunol.*— 2001.— Vol. 167.— P. 163—172.

Поступила 28.03.14.

#### EXPRESSION OF DIFFERENTIATION MARKERS ON T- AND B-CELLS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTION

T. V. Ryabzeva, T. M. Talako, V. V. Smolnikova,  
N. F. Soroka

**Objective.** Determination of the differentiation markers expression on T-lymphocytes (CD4, CD8, CD25, CD127) and B-lymphocytes (CD19+, CD72+, CD21+) in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis associated with *Chlamydia trachomatis* was the objective of the study.

**Materials and methods.** One hundred and six patients were observed. The first group consisted of 63 patients with rheumatoid arthritis associated with *Chlamydia trachomatis*. The second group consisted of 16 patients with rheumatoid arthritis who have had *Chlamydia* infection earlier and could not be detected at the time of the examination. The control group included 27 patients diagnosed rheumatoid arthritis but lacking *C. trachomatis*.

**Results.** The study findings showed that rheumatoid arthritis association with *Chlamydia* infection led to changes in the lymphocyte subpopulations composition in peripheral blood of those patients. For rheumatoid arthritis associated with *C. trachomatis* higher absolute numbers of CD19+, CD21+-cells as compared with patients with rheumatoid arthritis without that infection were characteristic. In addition, the DAS 28 values and the absolute numbers of CD19+, CD21+-B-cells were found to correlate reliably negatively.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, differentiation markers, lymphocytes, *Chlamydia trachomatis*.

Адрес для корреспонденции:

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



### Уважаемые коллеги!

3 октября 2014 года, в соответствии с планом работы Министерства здравоохранения, в Белорусском государственном медицинском университете состоится юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 90-летию журнала "Здравоохранение".

История журнала — это летопись медицинской науки и здравоохранения Беларуси. Приглашаем вас перелистать страницы истории журнала, вспомнить прошлое, оценить настоящее и попытаться заглянуть в будущее отечественного здравоохранения.

До встречи на конференции!

Редакция



В. С. УЛАЩИК, В. Ф. МУРАВЬЕВ,  
Е. Н. АЛЕКСАНДРОВА, Д. А. ЦЕРКОВСКИЙ

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫМ МАГНИТНЫМ ПОЛЕМ, ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ И ЦИКЛОФОСФАНОМ У ЖИВОТНЫХ

РНПЦ онкологии и медицинской  
радиологии им. Н. Н. Александрова  
Минздрава Республики Беларусь,  
Институт физиологии НАН Беларуси

**Цель исследования.** Изучить влияние высокоинтенсивного импульсного магнитного поля на противоопухолевый эффект гипергликемии и цитостатиков (циклофосфан).

**Материал и методы.** Эксперименты проводили на 86 беспородных крысах с первичными опухолями (саркома М-1 и альвеолярный рак печени РС-1). Всем животным после катетеризации хвостовой вены осуществляли дробное введение растворов глюкозы и циклофосфана. Источником импульсного магнитного поля служил аппарат «Сета-1»: магнитная индукция — 1,25 Тл; частота импульсов — 100 Гц. Для оценки противоопухолевой эффективности воздействий использовали следующие показатели: динамику роста опухоли, изменение ее объема, количество излеченных животных; площадь некроза в опухоли.

**Результаты.** Площадь некроза в срезах саркомы М-1 у животных опытной группы при комплексном лечении с применением импульсного магнитного поля составила  $75,4 \pm 2,08\%$ , без его воздействия —  $39,8 \pm 2,8\%$  ( $P < 0,05$ ), у животных с РС-1 —  $71,4 \pm 3,35\%$  и  $36,41 \pm 2,35\%$  соответственно ( $P < 0,05$ ). Торможение роста саркомы М-1 на 28-е сутки после начала лечения составило 99,9% по сравнению с контролем, полная регрессия опухоли отмечена у 30% животных, для РС-1 — 89,3% и 30% соответственно.

**Заключение.** Использование высокоинтенсивного импульсного магнитного поля повышает противоопухолевое действие искусственно вызванной гипергликемии и циклофосфана.

**Ключевые слова:** злокачественная опухоль, высокоинтенсивное магнитное поле, саркома М-1, альвеолярный рак печени РС-1, гипергликемия, циклофосфан.

Современную онкологию невозможно представить без применения химиопрепаратов, обладающих противоопухолевым действием. В процессе лечения практически каждого больного на том или ином этапе рассматривается вопрос о возможности и целесообразности их

использования. Для достижения противоопухолевого эффекта, как правило, требуется системное введение в организм больших доз препаратов, однако лишь небольшое количество из них попадает в опухоль, тогда как основная часть поступает в здоровые ткани [1]. Одной из основных причин введения в организм больших доз препаратов является их слабая избирательность действия и наличие в опухолях барьера, препятствующего проникновению препаратов из кровеносных сосудов, питающих опухоль, внутрь ее [2].

В связи с этим становится очевидной актуальность поиска путей, обеспечивающих высокий противоопухолевый эффект и основывающихся на применении селективной подачи лекарственных препаратов в кровеносные сосуды солидных злокачественных опухолей с последующим стимулированием проникновения их внутрь опухоли, а затем и внутрь клетки.

Одним из наиболее перспективных путей увеличения избирательности действия противоопухолевых препаратов является применение искусственно вызванной гипергликемии (ИВГ) [3, 4]. В многочисленных исследованиях показано, что опухолевые ткани способны утилизировать глюкозу с большей скоростью и превращать в молочную кислоту значительно больше глюкозы, чем нормальные ткани, что сопровождается снижением рН опухоли.

Имеются экспериментальные и клинические данные об усилении при низких значениях внутриопухолевого рН цитостатической активности ряда рН-зависимых противоопухолевых препаратов, таких как хлорамбуцил, мелфалан, циклофосфамид, флуоурацил, цисплатин, тиофосфамид, митомицин С и др. [5—7]. Все это указывает на возможность управлять внутриопухолевой концентрацией ряда препаратов с помощью агентов, модифицирующих рН вне и внутри клетки с обеспечением усиления их цитостатического действия и ослаблением поражения нормальных тканей.

В последнее время отмечается тенденция к более широкому использованию таких физических факторов, как постоянный электрический ток, магнитные поля, ультразвук, лазерное излучение и др., в качестве компонентов, усили-



вающих эффективность и уменьшающих побочные действия ранее разработанных методов лечения злокачественных опухолей.

Особого внимания заслуживают сообщения о применении переменных магнитных полей в лечении злокачественных опухолей [8—11]. В этих работах показано, что с помощью магнитного поля можно активно воздействовать на опухолевый процесс, в том числе на транспорт заряженных частиц, проницаемость кровеносных сосудов опухоли и клеточных мембран, а также процессы обмена и синтеза в опухолевых клетках.

Среди известных магнитных полей, применяемых в медицине, наибольший интерес представляет воздействие на злокачественную опухоль высокоинтенсивным импульсным магнитным полем (ВИМП) [11].

Доказано, что ВИМП способствует увеличению проницаемости кровеносных сосудов опухоли и клеточных мембран, обеспечивая проникновение лекарств внутрь опухоли, повышает устойчивость организма к неблагоприятным факторам, обладает, при определенных условиях, противоопухолевым действием [10—12].

При этом только в зоне воздействия ВИМП обеспечивается увеличение проницаемости сосудов и усиленный перенос лекарств внутрь опухоли вследствие силового действия магнитного поля и создания направленного потока интерстициальной жидкости, содержащей молекулы лекарств.

Следует особо отметить, что проникающая способность ВИМП превышает 10 см, а индуцированные им токи могут воздействовать равномерно по всему объему на глубоко расположенные структуры и внутренние органы.

Целью настоящей работы явилось экспериментальное исследование влияния ВИМП на противоопухолевый эффект ИВГ и цитостатиков (циклофосфан (ЦФ)).

### Материал и методы

Эксперименты проводили в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова на 86 беспородных крысах с перевитыми опухолями (саркома М-1 и альвеолярный рак печени РС-1). Лечение животных начинали, когда опухоли достигали в диаметре 0,5 см.

Всем животным после катетеризации хвостовой вены осуществляли дробное введение растворов глюкозы («Фармлэнд», Беларусь) и

ЦФ («Белмедпрепараты», Беларусь) по следующей схеме: 1-е внутривенное введение глюкозы 4,5 г/кг, перерыв 20 мин; 2-е внутривенное введение разовой дозы глюкозы, перерыв 10 мин; 1-е внутривенное введение ЦФ 25 мг/кг, перерыв 10 мин; 3-е внутривенное введение раствора глюкозы 4,5 г/кг, перерыв 10 мин; 2-е внутривенное введение ЦФ 25 мг/кг, перерыв 10 мин; 4-е внутривенное введение разовой дозы глюкозы.

Сразу после 2-го внутривенного введения раствора глюкозы на опухоль однократно воздействовали ВИМП (1250 мТл, 100 Гц) в течение 60 мин. Источником импульсного магнитного поля служил индуктор аппарата «Сета-1» («Симпульс», Беларусь). Вышеописанная технология лечения, дозировки и параметры воздействия выбрали на основании предварительно выполненных экспериментов с варьированием условий их проведения.

Для оценки противоопухолевой эффективности комплексного воздействия использовали показатели, принятые в доклинических исследованиях: динамику роста опухоли, торможение роста опухоли (ТРО), площадь некроза в опухоли, количество излеченных животных (полная регрессия опухоли).

Для оценки площади некроза в опухолях спустя 24 ч после окончания воздействия крысам внутривенно вводили 0,6% раствор синьки Эванса из расчета 1 мл на 100 г массы тела животного. Через 2 ч животных выводили из эксперимента под наркозом, опухоль иссекали, фиксировали в 10% растворе формалина в течение 2 ч и замораживали. Затем готовили гистотопографические срезы опухолей (толщиной 2 мм) и фотографировали. Количественную оценку площади некроза в опухолях крыс проводили методом компьютерного сканирования цветовых оттенков их гистотопографических срезов.

Расчет ТРО проводили по формуле:

$$ТРО = \frac{V_{\text{контроль}} - V_{\text{опыт}}}{V_{\text{контроль}}},$$

где  $V_{\text{контроль}}$  и  $V_{\text{опыт}}$  — средний объем опухоли в контрольной и опытной группах соответственно.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы STATISTICA 6.0. Использовали параметрические показатели. Различия считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты различных серий экспериментов представлены в табл. 1, 2 и на рисунке.

Установлено, что площадь некроза в срезах опухолей Са М-1 у животных опытной группы (комплексное лечение с применением импульсного магнитного поля) составила  $75,4 \pm 2,08\%$ , что почти в 2 раза больше, чем у животных контрольной группы (без воздействия импульсным магнитным полем) —  $39,8 \pm 2,8\%$  ( $P < 0,05$ ). Площадь некроза в срезах опухолей РС-1 у животных опытной группы составила  $71,4 \pm 3,35\%$ , в контроле — всего  $36,41 \pm 2,35\%$  ( $P < 0,05$ ) (см. табл. 1).

Таблица 1

**Площадь некроза в опухолях у крыс после комплексного воздействия без и с использованием ВИМП**

Вид опухоли	Воздействие на опухоль	Площадь некроза в срезе, %
Са М-1	ИВГ+ЦФ	$39,8 \pm 2,8$
	ИВГ+ЦФ+ВИМП	$75,4 \pm 2,08$
РС-1	ИВГ+ЦФ	$36,41 \pm 2,35$
	ИВГ+ЦФ+ВИМП	$71,4 \pm 3,35$

Комплексное лечение, включающее внутривенное введение глюкозы, ЦФ и местное (на область опухоли) воздействие ВИМП, вызывает практически полное подавление роста опухоли в течение всего периода наблюдения (см. рисунок). У животных контрольной группы в эти сроки наблюдался прогрессивный рост как саркомы М-1, так и альвеолярного рака печени.

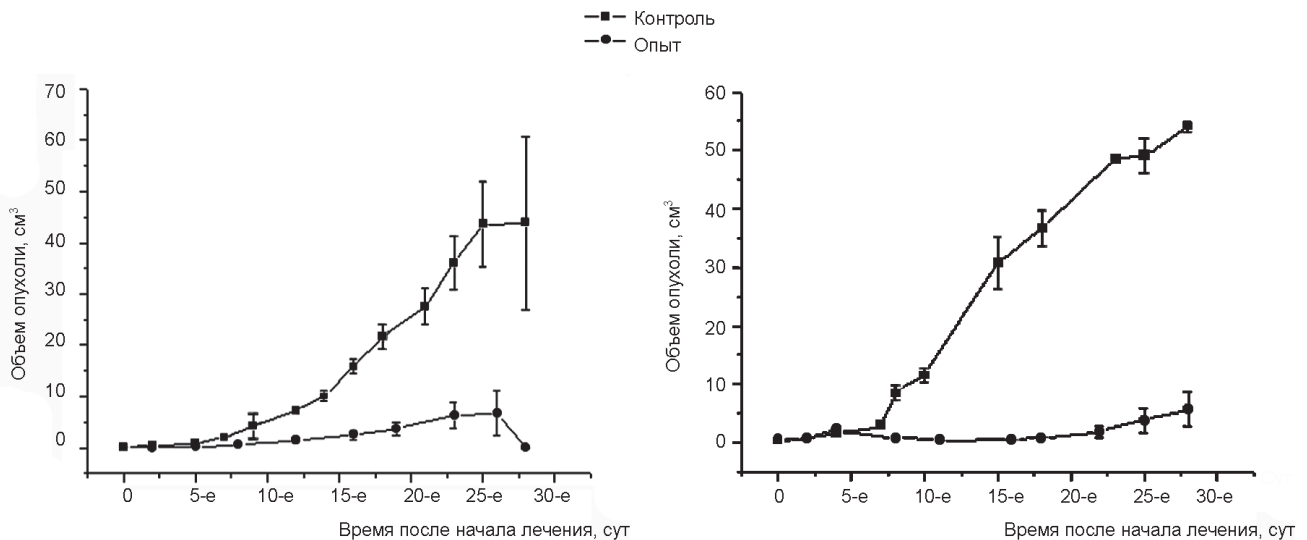
Торможение роста опухоли Са М-1 на 28-е сутки после начала лечения составило  $99,9\%$  по сравнению с контролем (см. табл. 2). В этой опытной группе у 1/3 животных отмечалась полная регрессия опухоли, у остальных — небольшое увеличение средней продолжительности жизни до  $34,6 \pm 1,5$  сут (в контрольной группе отсутствовали случаи регрессии опухоли, а средняя продолжительность жизни животных составила  $33,9 \pm 1,9$  сут).

Торможение роста опухоли РС-1 у животных на 28-е сутки после начала лечения составило  $89,3\%$  по сравнению с контролем. В этой группе полная регрессия опухоли отмечена у 30% животных, у остальных средняя продолжительность жизни составила  $86,6 \pm 3,6$  сут (в контроле не наблюдались случаи регрессии опухоли,

Таблица 2

**Торможение роста опухоли при комплексном лечении с использованием ВИМП**

Вид опухоли	Воздействие на опухоль	Время после лечения, сут		
		8-е	18-е	28-е
Са М-1	ИВГ+ЦФ+ВИМП	82,45%	97,62%	99,91%
РС-1	ИВГ+ЦФ+ВИМП	90,07%	97,62%	89,33%



а б  
Динамика роста Са М-1 (а) и РС-1 (б) у крыс контрольной и опытной групп

а средняя продолжительность жизни животных составила  $44,6 \pm 1,8$  сут).

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют, что использование ВИМП повышает противоопухолевое действие традиционно применяемых в онкологии ИВГ и ЦФ. Усиление противоопухолевого действия использованных терапевтических средств, по-видимому, во многом обусловлено прямым некротическим действием физического фактора на опухоль [8, 10]. Кроме того, ВИМП может ингибировать ангиогенез опухоли [13], влиять на иммунитет животных-опухоленосителей [8, 14], а также потенцировать действие химиопрепаратов и поступление их в опухоль [11, 12].

Полученные данные указывают на целесообразность продолжения исследований для определения оптимальных доз химиопрепаратов и параметров магнитного поля для других типов опухолей, что может содействовать обоснованию проведения клинических испытаний эффективности и места высокоинтенсивной импульсной магнитотерапии в онкологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов Г. А., Васильева О. С. // Бюл. СО РАМН.— 2008.— Т. 131, № 3.— С. 18—22.
2. Осинский С. П., Ваупель П. Микрофизиология опухолей.— Киев, 2009.
3. Ward K. A., Jain R. K. // *Int. J. Hyperthermia*.— 1988.— Vol. 4.— P. 223—250.
4. Жаверид Э. А., Осинский С. П., Фрадкин С. З. Гипертермия и гипергликемия в онкологии.— Киев, 1987.
5. Wong P., Lee C., Tannock L. F. // *Clin. Cancer Res.*— 2005.— Vol. 11.— P. 3553—3557.
6. Atema A., Buurman K. J., Noreboom E., Smets L. A. // *Int. J. Cancer*.— 1993.— Vol. 54.— P. 166—172.
7. Osinsky S. P., Evtushenko G. V., Annin E. A., Vubnovskaya L. N. // *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.*— 1990.— Vol. 7.— P. 249—256.
8. Балицкий К. П., Гринчишин В. П. // *Эксперим. онкология*.— 1980.— Т. 2, № 5.— С. 3—11.
9. Сысоева И. В. // *Мед. новости*.— 2005.— № 4.— С. 21—28.
10. Каплан М. А., Никитина Р. Г., Климанов М. Е. и др. // *Рос. онкологич. журн.*— 1998.— № 5.— С. 34—37.
11. Улащик В. С. // *Здравоохранение*.— 2013.— № 10.— С. 9—17.
12. Улащик В. С. // *Физиотерапевт*.— 2009.— № 2.— С. 30—37.
13. Williams C., Markov M., Hardman W., Cameron I. // *Anticancer Res.*— 2001.— Vol. 20.— P. 3887—3892.
14. Рыбаков Ю. Л. // *Мед. физика*.— 2002.— № 4.— С. 66—83.

Поступила 03.04.14.

#### EFFICIENCY OF TREATING ANIMAL'S MALIGNANT TUMORS USING HIGH-INTENSITY MAGNET FIELD, ARTIFICIAL HYPERGLYCEMIA AND CYCLOPHOSPHANE

V. S. Ulashchik, V. F. Muraviyov,  
E. N. Aleksandrova, D. A. Tserkovsky

**Objective.** Experimental investigation of the high-intensity magnet field influence on the anti-tumor effect of the intravenous artificial hyperglycemia and cytostatic agents (cyclophosphane).

**Materials and methods.** The experiments were performed on 86 mongrel rats having transferred tumors (sarcoma M-1 and alveolar cell carcinoma of the liver PC-1). Each animal was infused intermittently glucose and cyclophosphane solutions after the tail vein had been catheterized. Seta-1 apparatus was used for impulse magnet field generation. Exposure: magnet induction — 1.25 T; impulse rate — 100 Hz. The following variables were used for the anti-tumor effect assessment: the tumor growth dynamics, the tumor volume increase inhibition, the number of cured animals (in percent), the tumor necrosis area (in percent).

**Results.** The necrosis area in the sarcoma M-1 sections was  $75.4 \pm 2.08\%$  in the experimental animals treated complexly and exposed to impulse magnet field and  $39.8 \pm 2.8\%$  in the animals not exposed to the magnet field ( $P < 0.05$ ), the necrosis areas in the PC-1 tumor sections were  $71.4 \pm 3.35\%$  and  $36.41 \pm 2.35\%$  respectively ( $P < 0.05$ ). The sarcoma M-1 growth inhibition on Day 28 was 99.9% comparing with the control animals, the tumors regressed completely in 30% of animals the values being 89.3% and 30% respectively for the PC-1 tumors.

**Conclusion.** Appliance of a high-intensity magnet field was shown to improve the artificial hyperglycemia and cyclophosphane anti-tumor effect.

**Key words:** malignant tumor, high-intensity magnet field, sarcoma M-1, alveolar cell carcinoma of the liver PC-1, hyperglycemia, cyclophosphane.

Адрес для корреспонденции:

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



В. А. ПЕРЕВЕРЗЕВ

## О НЕБЕЗОПАСНОСТИ ЭПИЗОДИЧЕСКОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ СТУДЕНТАМИ

Белорусский государственный  
медицинский университет

Приведены факты о том, что даже редкое, эпизодическое, употребление алкоголя является небезопасным для молодого человека. Это проявляется в снижении концентрации внимания и более низкой академической успеваемости у студентов, употребляющих алкоголь, по сравнению с аналогичными показателями у трезвенников.

**Ключевые слова:** алкоголь, этанол, молодежь, концентрация внимания, студенты, академическая успеваемость.

Алкоголь является самым распространенным психоактивным веществом, употребляемым молодежью [12, 20, 23]. Алкоголь, в отличие от других психоактивных веществ, наносит огромный вред физическому и психическому здоровью человека, который его употребляет, а также окружающим его людям (семья, друзья и другие) (рис. 1).

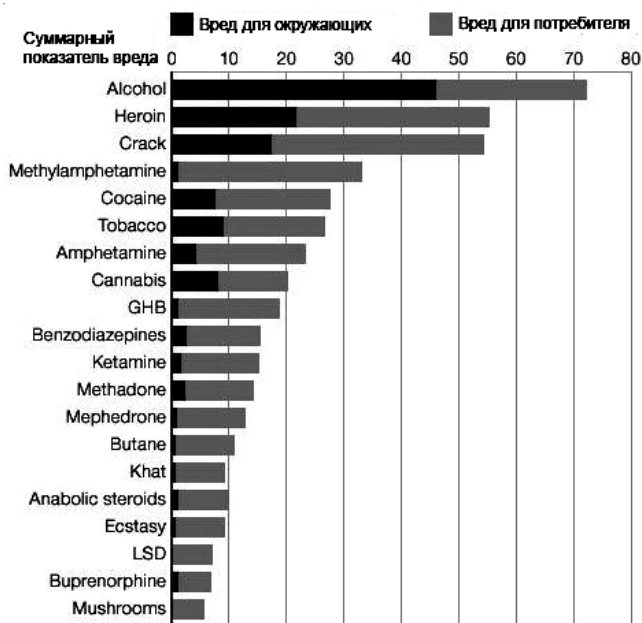


Рис. 1. Вред, наносимый алкоголем и другими психоактивными веществами [27]

Алкоголь влияет на социальную, психологическую, медицинскую, экономическую, конфессиональную сферы жизни человека [12, 15, 27]. Его употребление рассматривается как этиологический фактор возникновения более 60 заболеваний [12, 15, 27]. Наиболее встречаемыми проблемами, связанными с употреблением алкоголя, у молодежи являются социальные и правовые, дополняемые у студентов и школьников еще и снижением академической успеваемости [18, 31]. Проявление вышеперечисленных проблем имеет некоторые особенности и может зависеть от ряда факторов: биологических (генетическая уязвимость, гендерные и физиологические особенности); социальных (традиции, поводы для употребления алкогольных напитков, социальный контроль, доступность алкоголя); психологических и других (вид алкогольного напитка, его доза и частота употребления) [30]. По оценкам ВОЗ, в 2004 г. «...во всем мире от причин, связанных с употреблением алкоголя, умерли 2,5 млн человек, в том числе 320 000 молодых людей в возрасте 15—29 лет» [3]. В связи с этим актуальным является мониторинг распространенности употребления алкоголя учащейся молодежью (студенты) для повышения осведомленности о вреде, который причиняет употребление спиртного уязвимыми группами населения [3].

Вследствие значительного влияния алкоголя на социальную сферу ВОЗ сформировала глобальные стратегии по снижению употребления алкоголя [3]. Подобные стратегии сформированы во многих странах [25, 26]. В Республике Беларусь принята национальная программа действий по предупреждению и преодолению пьянства и алкоголизма [10], которая нацелена на предупреждение пьянства и алкоголизма среди молодежи и женщин. Это обусловлено наибольшей распространенностью употребления алкоголя в данной возрастной группе населения и увеличением алкогольных проблем в женской популяции [12, 20, 23]. В рамках выполнения стратегии закономерно возникает вопрос о безопасном уровне употребления алкоголя молодежью, который требует серьезной коррекции в сторону его существенного снижения [14, 32].

Цель настоящего исследования — изучить распространенность употребления алкогольных



напитков среди студентов, проанализировать последствия его приема с учетом разовой и месячной доз этанола для умственной работоспособности и академической успеваемости респондентов по сравнению с аналогичными показателями у трезвенников.

### Материал и методы

Принять участие в исследовании предлагалось 379 студентам III—VI курсов Белорусского государственного медицинского университета. Среди них 95 студентов отказались от участия. Анкеты 19 респондентов, набравших по тесту «Искренность» 50% и менее, были исключены из обработки. Статистическому анализу подвергнуты данные 265 анкет.

В исследовании принимали участие одновременно от 5 до 15 человек. В течение 1,5 ч респонденты заполняли различные анкеты: «Общая», «Искренность», «MAST», «CAGE», «AUDIT» и другие. Затем в течение 5 мин каждый испытуемый выполнял тест на внимание. Исследование проводилось анонимно.

Анкета «Общая» содержала 53 вопроса для получения общих сведений об испытуемом (пол, возраст, физическая активность, режим труда и отдыха, распорядок дня и длительность сна, пищевой режим, наличие вредных привычек, вероисповедание). В анкете отсутствовали графы «ФИО», «№ группы». Встроенный в анкету «Общая» тест «Искренность» содержал 10 вопросов шкалы «Ложь» из методики «Уровень невротизации — психопатизации» [8]. Результаты анкетирования учитывались, если число правдивых ответов составляло не менее 6 (то есть 60—100%). Правдивые ответы на вопросы дали 265 студентов.

Тесты «AUDIT», «CAGE» и «MAST», предложенные ВОЗ [16, 17] для выявления начальных признаков алкогольных проблем и алкогольной зависимости и рекомендованные для использования в наркологической и общемедицинской практике в Республике Беларусь [2, 11] и других странах [14, 19], применяли по прямому назначению. Признаваемые дозы принятого этанола рассчитывали на основе признаваемого (заявленное в ответе на 2-й вопрос по шкале теста «AUDIT») количества алкоголя. Расчет реальной дозы этанола проводили на основе признаваемого его употребления путем увеличения признаваемой дозы алкоголя в 1,25 раза для пива, в 1,95 раза —

для вина; в 2,0 раза — для водки и других крепких напитков [22].

Оценку функционального состояния человека и степени его утомления проводили по результатам выполнения студентами психометрического теста «САН» (самочувствие, активность, настроение) и его укороченной версии «САН-8» согласно принятым рекомендациям [1, 5]. Состояние нервно-психической адаптации оценивали с помощью метода Гурвича, тревоги и тревожности — по шкале реактивной тревоги и личностной тревожности [13]. Функцию внимания и умственной работоспособности — по результатам выполнения теста «Корректирующая проба» с буквенными таблицами Анфимова [6, 7].

Анкета «Академическая успеваемость» содержала сведения обо всех оценках по всем сданным на день тестирования экзаменам и дифференцированным зачетам (включая передачи). Рассчитывали 2 важных показателя учебной деятельности студентов: средний балл экзаменационных оценок (СБЭО) и эффективность сдачи экзаменов с 1-го раза по каждой сессии. Значимость различий между показателями у студентов разных групп определяли с учетом критерия Стьюдента и  $\chi^2$ -критерия согласия Пирсона.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы EXCEL 2007 и стандартного статистического пакета SPSS16.0 параметрическими и непараметрическими методами [7].

### Результаты и обсуждение

Многочисленные исследования, проведенные нами [12] и во многих других странах [14, 16, 18, 19, 21, 28—30] среди учащихся (студенты и школьники), показывают, что большинство из них употребляют алкоголь эпизодически (1—4 раза в месяц) в малой или средней дозе. Несмотря на это, вызываемые алкоголем проблемы очень существенны. Они проявляются в увеличении риска [18, 21, 28, 29, 31] возникновения вреда физическому (травматизм, ДТП) и психическому здоровью учащихся, употребляющих алкогольные напитки, а также в снижении их академической успеваемости (рис. 2, таблица).

У студентов, употребляющих алкоголь, независимо от пола и количества принимаемого этанола со 2-й по 9-ю сессии включительно СБЭО был ниже, чем у трезвенников, где было 33 мужчины и 16 женщин (см. рис. 2). Среди умеренно

(мало) употребляющих алкоголь студентов (44 мужчины и 127 женщин) средний балл успеваемости (СБУ) по отношению к трезвенникам составлял 0,4—1,1 балла, а у проблемных (много пьющих) студентов (30 мужчин и 15 женщин) — 0,9—2,2 балла (см. рис. 2, таблицу). Выявлены аналогичные достоверные различия между СБЭО у много пьющих (проблемных) респон-

дентов и студентов, умеренно (мало) употребляющих алкоголь: в женской группе и совместной группе юношей и девушек во время 1—6-й и 9-й сессий и в группе молодых мужчин во время 4-й сессии.

Доза и частота употребления алкоголя у умеренно (мало) употребляющих его мужчин составили 49 мл/раз, женщин — 27 мл/раз 1—3 раза

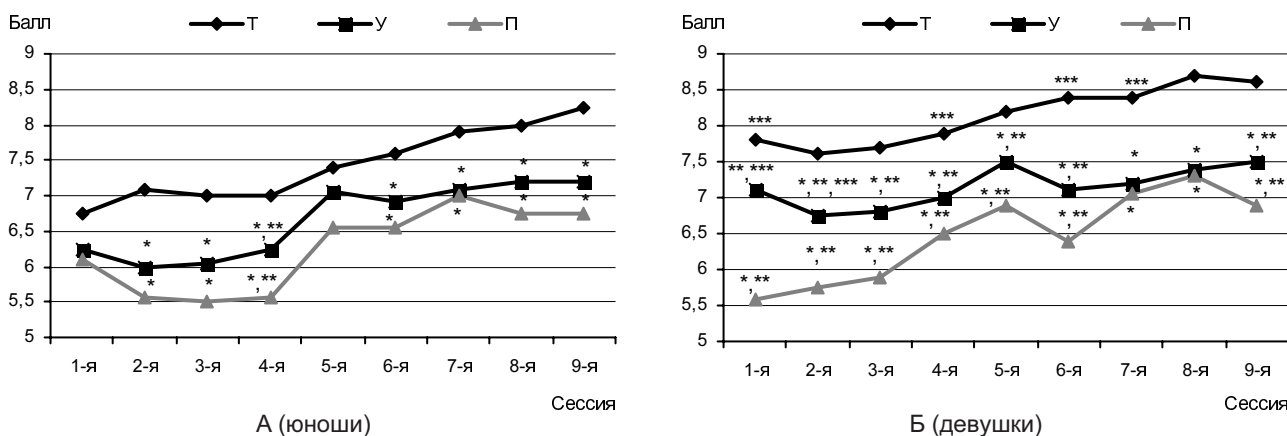


Рис. 2. Изменение СБЭО у студентов с различным отношением к употреблению алкоголя. Здесь и в таблице Т — трезвенники, У — умеренно (мало) употребляющие алкоголь студенты, П — проблемные (много употребляющие алкоголь) респонденты.

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми для студентов-трезвенников (мужчин, женщин) ( $P < 0,02$ ).  
 \*\*Достоверность различий между показателями у проблемных (много употребляющих алкоголь) студентов и умеренно (мало) употребляющих респондентов ( $P < 0,05$ ).  
 \*\*\*Достоверность различий показателей у женщин в сравнении с таковыми для мужчин такой же группы (Т, У или П).

**Характеристика показателей потребления алкоголя студентами и анализ состояния академической успеваемости трезвенников и респондентов, употребляющих алкогольные напитки**

Пол	Группа	AUDIT, средний балл	Потребление этанола		Удельный вес ТС с ТОППА, %	↓СБЭО у ТС к Т, балл min—max	Количество ПЭ на 1 студента		ООРПЭ Т:ТС	Удельный вес студентов, %		
			признаваемое мл/мес	реальное мл/мес			M±m	раз к Т		трезвенники	выпивающие	П по AUDIT
Мужчины (n=107)	У (n=44)	4,1±0,3**	117±21**	193±49**	59,1 (n=26)	-0,7—-1,1***	2,36±0,50	3,11***	1: 2,27**	30,8 (n=33)	69,2*** (n=74)	28,0 (n=30)
	П (n=30)	14,2±1,4	500±91	861±195	73,3 (n=22)	-0,9—-1,5***	3,83±0,98	5,04***	1:4,16***			
	В (n=74)	8,2±0,8			64,9 (n=48)	-0,8—-1,3***	2,96±0,50	3,89***	1:2,94***			
Женщины (n=158)	У (n=127)	2,7±0,1**	52±4**	96±7**	50,4** (n=64)	-0,7—-1,3**	1,28±0,23*	6,73***	1: 6,91**	10,1* (n=16)	89,9*,*** (n=142)	9,5* (n=15)
	П (n=15)	10,4±0,8*	238±58*	353±75*	100,0* (n=15)	-1,3—-2,2***	2,40±0,79	12,63***	1:12,94**			
	В (n=142)	3,5±0,3*			55,6 (n=79)	-0,7—-1,4***	1,40±0,22*	7,37***	1:7,54**			
Мужчины+женщины (n=265)	У (n=171)	3,0±0,1**	69±6**	125±12**	52,6** (n=90)	-0,4—-1,0**	1,56±0,22**	2,74***	1: 2,31**	18,5 (n=49)	81,5*** (n=216)	17,0 (n=45)
	П (n=45)	12,9±1,0	402±64	677±136	82,2 (n=37)	-0,9—-1,7***	3,36±0,71	5,89***	1:5,16***			
	В (n=216)	5,1±0,3			58,8 (n=127)	-0,4—-1,1***	1,88±0,19	3,30***	1:2,86***			

Примечание. В — все употребляющие алкоголь студенты соответствующего пола; ТС — трезвые студенты (У, П, или В); ТОППА — токсико-ориентированный паттерн потребления алкоголя, 5 доз и более для юношей и 4 дозы и более для девушек в течение 2 ч; ↓СБЭО — уменьшение СБЭО со 2-й по 9-ю сессии включительно.

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми для студентов (мужчины) такой же группы (У, П или В) ( $P < 0,05$ ).

\*\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми для проблемных студентов, как для мужчин, так и для женщин (из соответствующей проблемной группы № 1) ( $P < 0,05$ ).

\*\*\*Достоверность различий по отношению к показателям трезвенников того же пола ( $P < 0,05$ ).

в месяц, балл по тесту «AUDIT» —  $4,1 \pm 0,3$  и  $2,7 \pm 0,1$  соответственно. Аналогичные показатели среди проблемных (много употребляющих алкоголь) мужчин и женщин составили 81 мл/раз и 51 мл/раз с частотой от 3 раз в неделю до 4 раз в месяц;  $14,2 \pm 1,4$ , и  $10,4 \pm 0,8$  балла соответственно. У умеренно (мало) пьющих студентов СБУ по результатам экзаменационных сессий был на  $0,6$ — $1,5$  балла выше, чем у их много пьющих коллег (см. рис. 2, таблицу). Установленные факты свидетельствуют о время- и дозозависимом негативном воздействии этанола на академическую успеваемость и психические функции у юношей и девушек.

Существуют разные теории, объясняющие снижение академической успеваемости у учащихся, употребляющих алкоголь: сокращение времени подготовки к занятиям или отсутствие на занятиях [19, 24]; неумение употреблять алкогольные напитки [24] и другие. Однако имеются представления, что снижение академической успеваемости является фактором, вызывающим употребление алкоголя. Действительно, на академическую успеваемость влияют многие факторы, включая стресс. Наши исследования показали, что СБЭО за 1-ю сессию у студентов, начавших эпизодически употреблять алкогольные напитки в университете, не имел отличий от такового у трезвенников (см. рис. 2).

Проведенный регрессионный анализ показал одностороннее отрицательное влияние этанола на академическую успеваемость у студентов обоих полов: средний балл =  $7,079 + (-0,007) \cdot X$ , где  $X$  — признаваемая разовая доза абсолютного этанола (мл). Отрицательный коэффициент регрессии ( $-0,007$  балла/мл этанола,  $P=0,019$ ) позволяет объективно прогнозировать уменьшение среднего балла оценок у студентов, употребляющих алкогольные напитки с учетом их объема и крепости, по отношению к аналогичным показателям у трезвенников. Важным представляется и характер употребления алкоголя, который у 58,8% выпивающих студентов обоих полов является токсико-ориентированным ( $P<0,001$ ) (см. таблицу).

Стоит отметить широко используемые в научной литературе термины: «беспроblemное» (клинически незначимое) или «умеренное употребление» алкоголя и соответствующие группы молодых людей — «беспроblemные» или «умеренно (мало) употребляющие», которые часто используются в научных исследованиях в ка-

честве контрольных групп [9]. Критерием выделения таких групп и «беспроblemного» употребления алкогольных напитков служило количество набранных респондентами баллов от 1 до 7 включительно по шкале «AUDIT» [2, 9, 14, 16, 17]. Действительно, средняя признаваемая разовая доза алкоголя (81 мл) у юношей проблемной группы, набравших по шкале «AUDIT» 8 баллов и более, превышает таковую в 1,7 раза у молодых мужчин беспроblemной группы, набравших по шкале «AUDIT» менее 8 баллов (49 мл) ( $P<0,01$ ), средняя месячная доза у них превышает аналогичный показатель для умеренно пьющих студентов в 4,3 раза (см. таблицу). Более детальное изучение последствий редкого, эпизодического, употребления этанола в малых дозах показывает, что термины «беспроblemные» или «умеренно употребляющие» не означают отсутствие связанных с употреблением алкоголя проблем. Это касается таких показателей, как академическая успеваемость у студентов (см. рис. 2 и таблицу) и школьников [14, 32], состояние психических функций (активное внимание) и механизмов поддержания уровня глюкозы в крови [13].

Проведенный регрессионный анализ показателей СБУ у студентов и набранных баллов по шкале «AUDIT» (в зоне «беспроblemного» уровня от 1 до 7 баллов) установил достоверную отрицательную линейную зависимость между ними. Уже начиная с 1-го балла по «AUDIT» эта зависимость была высоко достоверной.  $СБУ = 7,043 + (-0,065) \cdot Б$  (балл по «AUDIT»,  $Б=1$ ), где  $P<0,001$  для числа «7,043» и  $P<0,001$  для числа « $-0,065$ ». Коэффициенты регрессии при баллах шкалы «AUDIT» от 1 до 7 были высоко достоверными, их величина составляла от  $-0,031$  ( $P=0,002$ ) до  $-0,086$  ( $P<0,001$ ), у малоупотребляющих алкоголь студентов —  $-0,070$  ( $P<0,001$ ). Рассчитанное уменьшение СБУ у студентов, набравших по шкале «AUDIT» 1—7 баллов, составляло от 1,84 ( $P<0,001$ ) до 9,18% ( $P<0,001$ ) по отношению к аналогичному показателю у трезвенников.

Респонденты, употребляющие алкогольные напитки в малых дозах («беспроblemное» потребление), имели в 2,74 раза больше пересдач экзаменов (ПЭ) на одного выпивающего ( $1,56 \pm 0,22$ ) по сравнению с трезвенниками ( $0,57 \pm 0,15$ ), оценочный относительный риск ПЭ у них в 2,31 раза выше, чем у не употребляющих алкоголь студентов. Они же совершали в

среднем в 3 раза ( $P < 0,01$ ) больше ошибок (на одного испытуемого) в тесте «Корректирующая проба», что указывает на снижение концентрации внимания и умственной работоспособности. Достоверное снижение СБУ и увеличение ПЭ у студентов, умеренно потребляющих алкоголь, по сравнению с трезвенниками свидетельствуют об отсутствии безопасной дозы экзогенного этанола при употреблении слабых (пиво), средних (вино) или крепких (водка) алкогольных напитков (см. рис. 2 и таблицу). Причем у умеренно выпивающих девушек количество ПЭ было в 6,73 раза больше ( $P < 0,001$ ), а риск получения неудовлетворительных оценок — в 6,91 раза выше ( $P < 0,001$ ), чем у трезвенниц, что было существенно выше аналогичных показателей у выпивающих юношей (3,11 раза ( $P < 0,01$ ) и 2,27 раза соответственно) по отношению к трезвенникам. Это подтверждает время- и дозозависимый характер негативного действия алкоголя на успеваемость студентов и большую опасность употребления алкоголя девушками.

Снижение академической успеваемости у учащихся, редко употребляющих алкогольные напитки, требует пересмотра порогового балла шкалы «AUDIT» в сторону его уменьшения с 8 до 4 баллов. Данные исследователей Гарвардской школы общественного здоровья указывают на необходимость пересмотра порогового уровня безопасного употребления алкоголя студентами в сторону его существенного снижения, поскольку влияние употребления алкоголя на академическую успеваемость и поведение учащихся более существенно, чем ранее предполагалось [32]. Для учащейся молодежи основой определения беспроблемного потребления алкоголя должна быть взаимосвязь между академической успеваемостью и результатом теста «AUDIT». Проведенный расчет линейной регрессионной зависимости СБЭО у 265 респондентов обоего пола от набранного ими балла по шкале теста «AUDIT» показал, что формула имеет следующий вид:  $СБУ = 7,133 + (-0,065) \cdot Б$ , где Б — балл, набранный по тесту «AUDIT»; для коэффициента регрессии  $-0,065$   $P < 0,001$ ; для числа 7,133 —  $P < 0,001$ . У девушек эта регрессионная зависимость еще более выражена:  $СБУ = 7,615 + (-0,086) \cdot Б$ , поскольку коэффициент регрессии для них составил  $-0,086$  ( $P = 0,002$ ). Следовательно, даже 1 набранный студентками (и студентами) балл по шкале теста «AUDIT»

следует рассматривать как наличие алкогольных проблем.

Актуальность такого подхода подчеркивают результаты анализа частоты ПЭ у выпивающих студентов, набравших по шкале «AUDIT» менее 8 баллов, и рассчитанный для них оценочный относительный риск получения неудовлетворительных оценок на экзаменах (ООРПЭ) (см. таблицу). Этот риск для общей группы студентов, набравших 1, 5 и 6 баллов по «AUDIT», был в 1,80 ( $P < 0,02$ ;  $\chi^2_{\text{Пирсона}} = 6,087$ ), 2,13 ( $P < 0,02$ ;  $\chi^2_{\text{Пирсона}} = 6,621$ ) и 2,17 раза ( $P < 0,05$ ;  $\chi^2_{\text{Пирсона}} = 5,850$ ) выше, чем у трезвенников. Удельный вес успешно сданных сессий студентками, получившими 1, 2 и 5 баллов, и студентами с 1, 4 и 6 баллами по «AUDIT» был меньше на 7,9—26,9% ( $P < 0,05$ ), чем у абстинентов соответствующего пола.

Таким образом, в основу расчета рисков потребления алкогольных напитков с вредными последствиями должны быть положены не только клинически значимые факторы (травматизм и другие), но и результативность производственной (для школьников и студентов — учебной) деятельности. При таком подходе даже 1 балл, набранный студентом (как, вероятно, и учащимся школы или колледжа) по шкале теста «AUDIT», будет указывать на наличие у него большого риска возникновения проблем с академической успеваемостью (снижение СБЭО или повышенный риск ПЭ). Полученные данные также подчеркивают необходимость формирования контрольной группы из числа трезвенников при изучении проблем алкоголизма и/или последствий острой или хронической алкогольной интоксикации и неправомерность термина «беспроблемное» потребление алкоголя (по крайней мере для молодежи).

## Выводы

1. Удельный вес употребляющих алкоголь студентов обоего пола был в 4,41 раза больше, чем трезвенников. У большинства выпивающих студентов отмечены токсико-ориентированный характер употребления алкогольных напитков и ухудшение академической успеваемости по сравнению с трезвенниками. Респонденты, даже редко употребляющие алкогольные напитки и набравшие 1—7 баллов по шкале «AUDIT», имели сниженную концентрацию внимания, более низкий балл успеваемости и большую частоту пересдач экзаменов на одного студента по сравнению с трезвенниками.



2. Установлены достоверные гендерные различия в употреблении алкоголя студентами: по распространенности — выше среди студенток; по удельному весу проблемных респондентов — в 2,95 раза больше среди юношей; по признаваемым и реальным дозам потребленного алкоголя — в 1,78—2,44 раза меньше среди девушек по сравнению с юношами, по риску пересдачи экзаменов — существенно ниже у выпивающих студентов по сравнению со студентками, эпизодически употребляющими алкоголь.

3. Снижение среднего балла экзаменационных оценок, увеличение числа пересдач экзаменов и снижение удельного веса успешно пройденных сессий студентами, эпизодически (редко) употребляющими алкоголь в малых дозах и набравшими 1—7 баллов по шкале теста «AUDIT», свидетельствуют о небезопасности приема даже малых количеств этанола. Это дает основание утверждать, что относительно безопасной разовой и месячной доз этанола в виде алкогольного напитка (пиво, вино, водка или другие) для молодежи (особенно студента, школьника, учащегося) не существует. Следовательно, даже 1 набранный балл по шкале теста «AUDIT» нужно рассматривать как факт наличия алкогольных проблем у молодого человека.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Авиационные правила медицинского обеспечения полетов государственной авиации Республики Беларусь.*— Минск, 2005.
2. Александров А. А. // *Медицина.*— 2007.— № 1.— С. 12—15.
3. *Глобальная стратегия сокращения вредного употребления алкоголя.*— Женева, ВОЗ, 2010.
4. Гурвич И. Н. // *Вестн. гипнологии и психотерапии.*— СПб., 1992.— С. 46—53.
5. Доскин В. А., Лаврентьева Н. А., Мирошников М. П., Шарай В. Б. // *Вопр. психологии.*— 1973.— № 6.— С. 141—145.
6. Загрядский В. П., Сулимо-Самуйлло Э. К. *Методы исследования в физиологии труда.*— Л., 1991.
7. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. *Прикладная медицинская статистика.*— СПб., 2006.
8. Кабанов М. М., Личко А. Е., Смирнов В. М. *Методы психологической диагностики и коррекции в клинике.*— Л., 1983.
9. Копытов А. В., Куликовский В. Л. // *Мед. журн.*— 2012.— № 1.— С. 52—57.
10. *О государственной программе национальных действий по преодолению пьянства и алкоголизма на 2011—2015 годы: Постановление Совета Министров Республики Беларусь № 27 от 11.01.2011 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь.*— 2011.— № 8.— № 5/33 153.
11. Разводовский Ю. Е. *Эпидемиология алкоголизма в Беларуси.* — Гродно, 2004.

12. Велком М. О., Разводовский Ю. Е., Переверзева Е. В., Переверзев В. А. *Состояние когнитивных функций у студентов-медиков Беларуси с различным отношением к алкоголю / Под ред. В. А. Переверзева.*— Минск, 2013.

13. Ханин Ю. Л. // *Вопр. психологии.*— 1978.— № 6.— С. 94—106.
14. Adewuya A. O. // *Alcohol Alcohol.*— 2005.— Vol. 40, № 6.— P. 575—577.
15. Alderazi Y., Brett F. // *Cur. Diag. Pathol.*— 2007.— Vol. 13, № 3.— P. 203—209.
16. Babor T. F., Higgins-Biddle J. C. // *Addiction.*— 2000.— Vol. 95, № 5.— P. 677—686.
17. Babor T. F., Higgins-Biddle J. C., Saunders J. B., Monteiro M. G. *The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT).*— Geneva, 2001.
18. Balsa A. I., Giuliano L. M., French M. T. // *Econ. Educ. Rev.*— 2011.— Vol. 30, № 1.— P. 1—15.
19. Braitman A. L., Kelley M. L., Ladage J., et al. // *J. Alcohol. Drug Educ.*— 2009.— Vol. 53, № 2.— P. 169—188.
20. Cheever A., Weiss J. // *Calif. J. Health Prom.*— 2009.— Vol. 7, Is. 1.— P. 86—98.
21. Ebirim I. C. C., Mayowa M. O. // *BMC Pub. Health.*— 2011.— № 11.— P. 118.
22. Fryer M., Kalafatis E., McMillen P., Shane P. N. *South Wales Health.*— New Zealand, 2004.
23. Gill J. S. // *Alcohol Alcohol.*— 2002.— Vol. 37, № 2.— P. 109—120.
24. Globetti G. // *Prohibition Norms and Teenage Drinking. Drinking Alcohol in American Society Issues and Current Research / Ed. J. A. Ewing, B. A. Rouse.*— Chicago, 1978.— P. 159—170.
25. Humphreys K., Moos R. H. // *Psych. Serv.*— 1996.— Vol. 47, № 7.— P. 709—713.
26. Mortimer D., Segal L. // *Alcohol Alcohol.*— 2005.— Vol. 40, № 6.— P. 549—555.
27. Nutt D. J., King L. A., Phillips L. D. // *Lancet.*— 2010.— Vol. 376, Is. 9752.— P. 1558—1565.
28. Poelen E. A. P., Scholte R. H. J., Engels R. C. M. E., et al. // *Drug Alcohol Depend.*— 2005.— Vol. 79, № 3.— P. 413—421.
29. Prasad R. // *Lancet.*— 2009.— Vol. 373, Is. 9657.— P. 17—18.
30. Rehm J., Gmel G. // *Addiction.*— 1999.— Vol. 94, № 6.— P. 899—912.
31. Singleton R. A. // *J. Stud. Alcohol Drugs.*— 2007.— Vol. 68, № 4.— P. 548—555.
32. Wechsler H., Nelson T. F. // *J. Stud. Alcohol Drug.*— 2008.— Vol. 69, № 4.— P. 481—490.

Поступила 19.02.14.

## UNSAFE EPISODIC ALCOHOL CONSUMPTION BY STUDENTS

V. A. Pereverzev

The paper presents evidence that even a rare episodic consumption of alcohol is unsafe for a young person. This is shown by a reduced attention concentration and lower academic achievements of such students in comparison with those of non-drinkers.

**Key words:** alcohol, ethanol, youth, attention concentration, students, academic performance.

### Адрес для корреспонденции:

Переверзев Владимир Алексеевич.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 207-98-91.



И. К. ЛУЦКАЯ, О. Г. ЗИНОВЕНКО, В. А. АНДРЕЕВА

## КЕРАТОЗЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

*Кератозы — группа заболеваний, в основе которых лежат специфические изменения в эпителии. Физиологическим свойством эпителия слизистой оболочки полости рта является процесс ороговения. Различают несколько состояний, соответствующих нарушению нормального процесса ороговения: паракератоз, кератоз, гиперкератоз, лейкокератоз, акантоз, дискератоз. Подробно описаны элементы поражения, клиническое течение, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение лейкоплакии, плоского лишая, системной красной волчанки при проявлении в полости рта.*

**Ключевые слова:** слизистая оболочка полости рта, кератоз, лейкоплакия, плоский лишай, системная красная волчанка.

Физиологическим свойством эпителия слизистой оболочки полости рта является процесс ороговения. Различают несколько состояний, соответствующих нарушению нормального процесса ороговения: паракератоз, кератоз, гиперкератоз, лейкокератоз, акантоз, дискератоз [6].

*Паракератоз* — неполноценное ороговение, когда в протоплазме клеток поверхностного слоя появляется кератин, но еще присутствуют ядра. Клетки эпителия теряют способность вырабатывать кератогиалин, связь между отдельными клетками нарушена, гистологически определяется разрыхление рогового слоя, частичное или полное исчезновение зернистого слоя. Паракератоз является нормальным состоянием большинства участков слизистой оболочки полости рта и как патологический процесс квалифицируется в ороговевающем плоском эпителии [10].

*Кератоз* — клиническое понятие, объединяющее группу заболеваний кожи и слизистой оболочки невоспалительного характера, характеризующихся утолщением ороговевающего слоя, образованием рогового слоя [5, 6].

*Гиперкератоз* — значительное увеличение рогового слоя по сравнению с толщиной его при кератозе. При этом процессе происходит так-

же развитие зернистого слоя. В литературе встречается термин «лейкокератоз», употребляемый для обозначения участка гиперкератоза белой окраски [4, 6].

*Акантоз* — гистологический термин, характеризующий утолщение эпителия за счет усиленной пролиферации базального и шиповидного слоев. Процесс сопровождается удлинением межсосочковых выростов эпителия и более выраженным их ростом в соединительную ткань [6, 13].

*Дискератоз* — это патологический процесс, при котором происходит дискератинизация и дегенерация клеток шиповидного слоя, наблюдается дисплазия клеток, нарушаются соединения между ними, клетки располагаются хаотично [1, 3, 17].

*Гранулез* — увеличение количества рядов зернистого слоя или появление зернистого слоя там, где его не должно быть [19].

*Папилломатоз* — разрастание межэпителиальных соединительнотканых сосочков, которые могут достигать поверхности рогового слоя [6].

Гиперкератоз, гранулез, акантоз и папилломатоз относят к патоморфологическим процессам пролиферативного характера [8, 9].

### КЕРАТОЗЫ

Кератозы — группа заболеваний, в основе которых лежат специфические изменения в эпителии. Стоматологи диагностируют их в тех случаях, когда они проявляются либо ограниченно в полости рта, либо сочетаются с поражениями кожи. Жалобы могут быть чрезвычайно разнообразными: от ощущения небольшого дискомфорта до появления значительных разрастаний участков слизистой оболочки или, наоборот, дефектов тканей с выраженными болевыми симптомами [11, 12].

При осмотре очага поражения обращают внимание на отличия его от здоровой слизистой оболочки и красной каймы губ. Должны отмечаться следующие признаки: цвет, блеск, рельеф поверхности. Например, цвет участка кератоза бывает белый либо серый с коричневым оттенком; белесоватый вид имеют папулы плоского лишая (ПЛ) [4, 6, 14].

Рельеф слизистой оболочки может изменяться в зависимости от течения заболевания.

Продуктивные формы (бородавчатая лейкоплакия и др.) приводят к возвышению уровня очага; понижение рельефа, втянутость поверхности наблюдаются при развитии трещин, изъязвлений, атрофических рубцов.

Изучение внешнего вида очага поражения сопровождается описанием его протяженности, локализации, размеров и формы. Так, очаги лейкоплакии большей частью строго локализованы. Излюбленным местом расположения ПЛ является слизистая оболочка щеки в ретромолярном пространстве.

Объективным методом исследования пораженного участка слизистой оболочки является его пальпация. Захватив большим и указательным пальцами правой руки ткань щеки, языка или губы вместе с пораженным ее участком, пытаются собрать ее в складку. Не удается взять в складку участок кератоза при инфильтрации ткани, гиперкератозе с акантозом [7].

### ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ

ПЛ относится к заболеваниям кожи с частыми проявлениями в полости рта и является сочетанием воспалительного и дистрофического процессов [15, 16, 18]. Начинается незаметно, длится годами и может быть выявлен случайно специалистом при осмотре кожных покровов или слизистой оболочки. В ряде случаев обилие высыпаний обращает на себя внимание пациента, нередко развивается канцерофобия или страх заразить родственников.

В качестве этиологического фактора рассматриваются психозмоциональный стресс, токсико-аллергическое, вирусное воздействие. Предрасполагающими условиями являются снижение общей и местной резистентности организма на фоне патологии внутренних органов и систем, а также локальная травма, чаще всего связанная с патологией зубов или нерациональным протезированием. Наиболее характерны поражения ПЛ у лиц в возрасте 30—50 лет. Элементы поражения вначале могут появляться на слизистой оболочке, затем переходить на кожу или, наоборот, сыпь на теле предшествует поражению слизистой оболочки полости рта (СОПР). Проявления на коже очень разнообразны, однако основным элементом всегда бывает папула: вначале белесоватая, затем бледно-розовая, далее красноватая, лиловая. Папулы имеют склонность к группированию. Излюбленная

локализация — сгибательные поверхности, на руках — запястья.

Различают несколько клинических форм заболевания, проявляющихся на коже и слизистой оболочке (до 50%) или ограничивающихся полостью рта (до 15% случаев). Вот почему пациенты нередко обращаются за помощью к стоматологу.

На красной кайме губ папулы подвергаются ороговению, соединяются мостиками кератоза, образуют белесоватые участки в виде отдельных возвышающихся узелков, причудливых рисунков или сливающихся участков гиперкератоза с неровными очертаниями. На слизистой оболочке ПЛ встречается чаще, чем на красной кайме губ.

*Типичная форма* ПЛ характеризуется наличием на видимо неизменной слизистой мелких белесоватых папул (диаметром до 2 мм), несколько возвышающихся над уровнем слизистой оболочки, что вызывает у больного дискомфорт, чувство стянутости или ощущение шероховатости. Папулы могут приобретать сероватый или перламутровый оттенок, имеют тенденцию к группированию и слиянию с образованием причудливых рисунков в виде кружев, сетки, дуг, «морозного рисунка» (рис. 1). Излюбленная локализация — слизистая оболочка щек по линии смыкания зубов, ретромолярная область, язык, десневой край. На языке элементы поражения могут сливаться в бляшки, напоминая лейкоплакию, либо распо-

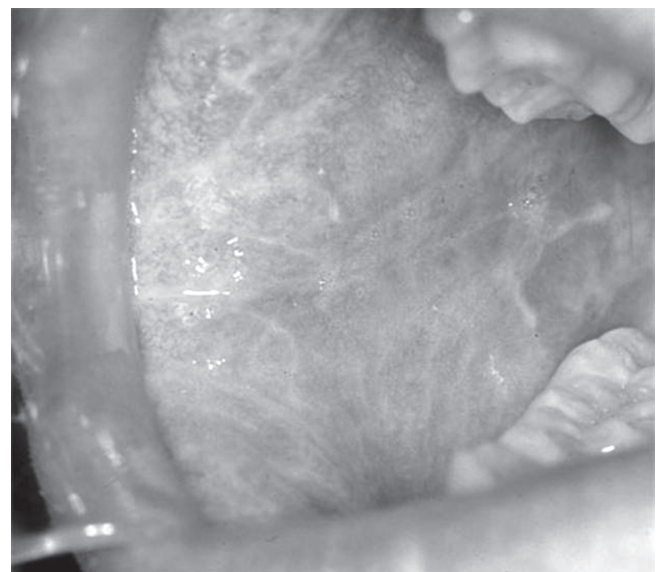


Рис. 1. ПЛ на слизистой оболочке щеки по линии смыкания зубов



лагаться в виде кругов, полудуг, волнистых линий. Папулы при ПЛ безболезненные, при поскабливании белесоватая поверхность не устраняется, что объясняется наличием гиперкератоза и является дифференциальным диагностическим признаком для отличия от элементов высыпания при сифилисе, многоформной эритеме, кандидозе.

*Экссудативно-гиперемическая форма* характеризуется гиперемией, отеком слизистой оболочки, на которой расположены папулы, образующие типичную картину в виде узоров, сети, дуг (рис. 2). На щеках и языке обнаруживаются отпечатки зубов. Присоединяются субъективные ощущения в виде болезненности во время приема пищи (горячей, острой, жесткой).

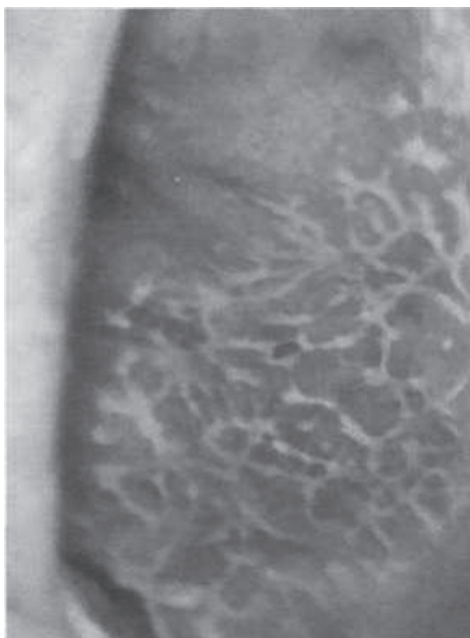


Рис. 2. Экссудативно-гиперемическая форма ПЛ

*Гиперкератотическая форма* ПЛ характеризуется наличием сплошных очагов ороговения. В частности, на губах они могут быть звездчатой формы или в виде полос, напоминая лейкоплакию. Голубоватое свечение в лучах Вуда элементов поражения на красной кайме и белое — на слизистой оболочке позволяет дифференцировать элементы поражения при ПЛ.

*Эрозивно-язвенная форма* ПЛ отличается выраженной болезненностью, особенно во время приема пищи. При локализации очагов поражения на языке, дне полости рта затрудняется речь. Увеличивается скопление зубного налета.

На фоне отечной гиперемированной слизистой оболочки сохраняется сетчатый рисунок, образованный мелкими папулами, в петлях которого появляются эрозии: мелкие или сливающиеся в обширную полигональную эрозированную поверхность, покрытую фибринозным налетом. После насильственного снятия налета или отделения его во время приема пищи появляется кровоточивость. Эрозии могут длительно сохраняться на слизистой оболочке, проявляя резистентность к лечению, а также склонность к рецидивированию.

Иногда развитие эрозий вглубь приводит к образованию резко болезненных язвенных поражений. Форма язвы чаще вытянутая или округлая, дно выполнено некротическими массами, края неровные. Увеличены и болезненны лимфатические узлы. Отсутствие эпителизации и заживления язвы является неблагоприятным симптомом. Консервативная терапия в таких случаях малоэффективна. Требуется хирургическое лечение.

*Буллезную (пемфигоидную) форму* характеризует образование пузырьков и пузырей с плотной крышкой. Развивается на фоне отягощенного общего анамнеза (сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и т. д.). Часто выявляются нарушения иммунитета, сенсibilизация организма. Жалобы на общее недомогание. На слизистой обнаруживаются папулы с перламутровым оттенком. Яркая гиперемия предшествует появлению пузырей диаметром от нескольких миллиметров до 1—1,5 см, которые быстро лопаются или удерживаются в течение нескольких часов. Обрывки пузырей располагаются на отечной гиперемированной слизистой. Эрозированная поверхность покрывается налетом (белесым, желтоватым, серым). От пузырьчатки пемфигоидная форма ПЛ отличается болезненностью, гиперемией слизистой оболочки, наличием «перламутровых» папул. При гистологическом исследовании акантолитические клетки (Тцанка) не обнаруживаются.

Дифференциальная диагностика ПЛ в типичных случаях не вызывает особых проблем. Острый кандидоз на ранних стадиях напоминает экссудативно-гиперемическую форму ПЛ, однако налет обычно соскабливается, обнажая гиперемированную поверхность. В налете при кандидозе обнаруживаются нити псевдомицелия. Пленка, покрывающая сифилитические



папулы, также снимается при поскабливании, кроме того, они более крупные, не группируются в кружевные рисунки. Многоформная эритема (МЭ) отличается выраженной воспалительной реакцией, эрозиями с обрывками пузырей вокруг них (вместо папул при ПЛ). Поверхность эрозий покрыта фибринозным налетом, характерны геморрагия, образование кровянистых корок. Длительность течения МЭ на слизистой оболочке — 4—6 нед.

На губах ПЛ напоминает красную волчанку. В последнем случае красная кайма насыщенно-красного цвета, инфильтрирована, покрыта беловато-серыми чешуйками, отделение которых бывает болезненно и сопровождается кровотечением. Часть из них может легко удаляться при поскабливании. Для волчанки характерна также очаговая атрофия и возникновение вторичного glandулярного хейлита (рис. 3).



Рис. 3. Вторичный glandулярный хейлит

Из дополнительных методов исследования используется стоматоскопия, позволяющая на фоне нормальной блестящей слизистой оболочки обнаружить белесоватые с синюшным оттенком папулы. При наличии эрозий определяются дефекты эпителия.

Люминесцентная картина характеризуется голубоватым или голубовато-фиолетовым свечением области поражения. При эрозивной форме появляется коричневая окраска.

Лечение ПЛ зависит от его формы и общего состояния больного.

Этиотропной можно считать седативную терапию, лечение общих заболеваний, в ряде случаев — устранение локальных воздействий. Для приема внутрь назначают бромиды, валериану, пустырник, витамины (никотиновая кислота, тиамин, витамин А). Положительный эффект

оказывают противомаларийные препараты (хингамин, делагил).

Местная терапия заключается в патогенетическом и симптоматическом воздействии. Необходимым условием является санация полости рта (при отсутствии острых явлений), устранение раздражающих факторов.

Авторы настоящей статьи наблюдали пациента с типичными высыпаниями на СОПР в области верхней губы. Папулезный сетчатый рисунок бесследно исчез после замены металлических пломб в зубах композиционными.

Важную роль играет рациональная гигиена полости рта. В целях предупреждения вторичного инфицирования назначают полоскания антисептиками (0,05% раствор хлоргексидина, 1% раствор перекиси водорода, 0,05% раствор перманганата калия, раствор фурациллина 1:100 000, настои ромашки, шалфея, зверобоя, календулы).

Аппликации масляных растворов витаминов А, Е, каротолина, масла шиповника и облепихи, мазей «Репарэф-1», «Репарэф-2» способствуют уменьшению дискомфорта, ускорению эпителизации. Метилурациловая мазь, солкосерил, актовегин, мазь прополиса, холисал также дают положительный противовоспалительный эффект. При болезненности назначают аппликации 5% взвеси анестезина в масле, 1—2% раствора лидокаина, 10% аэрозоля лидокаина, 0,25—0,5% раствора новокаина, 1% раствора дикаина перед едой.

При эрозивно-язвенной форме ПЛ используют кортикостероидные гормоны: 1% крем гидрокортизона ацетата; 0,1% мазь и крем гидрокортизона бутирата; 0,1% мазь и крем мазипредона, 0,5% мазь преднизолон, 0,1% мазь триамцинолона ацетонида, 0,025% мазь и гель фторцинолона ацетонида.

Возможно обкалывание элементов поражения суспензией гидрокортизона (раствор преднизолон) либо хингамина (делагил). Упорно рецидивирующие, устойчивые к лечению эрозии и язвы иссекают хирургическим путем после консервативного противовоспалительного воздействия.

Общее лечение проводит дерматолог.

### СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Кожные проявления системной красной волчанки (СКВ) очень разнообразны. Гиперкератоз обычно умеренный. В большинстве случаев об-

наруживаются неправильные по форме, гиперемированные, шелушащиеся папулы и бляшки, главным образом на участках кожи, подверженных действию света. Характерно изменение кончиков пальцев или ногтевого ложа. Встречаются и другие кожные проявления болезни: волдыри, кровоизлияния, ретикулярный кожный рисунок, подкожные узелковые инфильтраты, а иногда и пузырьковая сыпь. Появление элементов поражения может сопровождаться общими нарушениями. Отмечается повышение температуры или лихорадочное состояние, артриты, эндокардит, плеврит. Более тяжелым проявлением является нефрит. Болезнь иногда протекает без кожных симптомов.

Дисковидная красная волчанка чаще проявляется на красной кайме главным образом нижней губы, которая на большем или меньшем участке становится темно-красной, синюшной, инфильтрированной (рис. 4). Она покрыта сухими прилипающими чешуйками, после снятия которых поверхность приобретает сетчатый вид. В ряде случаев образуются болезненные трещины. Элементы поражения сохраняются несколько месяцев и даже лет, исчезают с образованием рубца. В результате рубцевания губа словно покрыта коллодием.

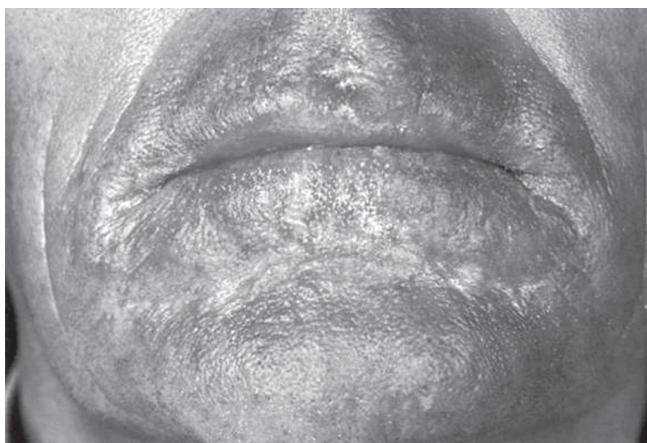


Рис. 4. Дисковидная красная волчанка на красной кайме губ

На слизистой оболочке щек (чаще с двух сторон), на твердом нёбе, реже на языке и под языком могут возникать дисковидные очаги. Поверхность выступающих ярко-красных бляшек вскоре эрозируется или изъязвляется. У краев язв могут встречаться располагающиеся лучеобразно телеангиэктазии. На их поверхности иногда наблюдается белый кератоз или белый линейный рисунок, напоминающий тако-

вой при лишае. На языке волчаночная бляшка бывает синюшно-красная, покрыта трещинами. Нитевидные сосочки атрофируются. Волчаночные узлы в полости рта также заживают, оставляя рубцовые, атрофические участки сероватого цвета.

При СКВ на губах, СОПР, редко на языке могут появляться ярко-красные отечные папулы, бляшки. Пациенты жалуются на жжение. Иногда выраженное ороговение участков поражения придает очагам красной волчанки сходство с лейкоплакией. В острых случаях на губах и СОПР возникают пузырьки с кровянистым содержимым. На месте пузырьков образуются корочки. Элементы поражения на слизистой оболочке при системных процессах также заживают с атрофией.

При типичных кожных симптомах (эритема, гиперкератоз и атрофия) постановка диагноза не затруднена, особенно при наличии дополнительных признаков — телеангиэктазий, пигментации, инфильтрации.

Широко используется люминесцентный метод диагностики: очаги красной волчанки отличаются снежно-белым свечением в лучах Вуда.

Дисковидную красную волчанку иногда клинически трудно дифференцировать от рака или лишая губ. В таких случаях показано проведение гистологического исследования. Для волчанки характерен гиперкератоз, периваскулярный лимфоплазмноклеточный инфильтрат, на поздних стадиях — фибриноидный некроз и атрофия. С помощью прямой РИФ в пораженной слизистой оболочке и красной кайме губ выявляются глыбки и гранулы, содержащие IgG.

Анализ крови указывает на небольшой лейкоцитоз, относительный лимфоцитоз, увеличенную СОЭ, гипергаммаглобулинемию. Специфическим признаком является образование LE-клеток (лейкоциты, фагоцитирующие гомогенное ядерное вещество). Бывает положительной серологическая неспецифическая реакция на сифилис.

Наиболее эффективными в общем лечении являются синтетические противомаларийные средства — хингамин (хлорохин, делагил). Их назначают по 0,25 г 2 раза в сутки. Курсовая доза в среднем составляет 20 г, но она может изменяться в зависимости от клинических проявлений заболевания и переносимости. Эффективность синтетических противомаларийных препаратов значительно возрастает при назна-

чении одновременно небольших доз преднизолона (10—15 мг), триамцинолона (12 мг) или дексаметазона (1,5—2 мг). Хороший эффект дает метод внутриочагового введения растворов хингамина. Для обкалывания очага используют 5—10% раствор препарата, вводя под очаг 1—3 мл через 1—2 сут после стихания острых воспалительных явлений. Для лечения красной волчанки широко применяют комплекс витаминов группы В, особенно никотиновую кислоту в дозе 0,05—0,1 г 3 раза в сутки.

Хороший, но нестойкий терапевтический эффект можно получить при лечении кортикостероидными мазями. При использовании этих мазей уже через 2—4 сут можно добиться эффекта, особенно при выраженных воспалительных явлениях, однако при прекращении смазывания у многих пациентов процесс довольно быстро рецидивирует. Лечение лиц с острой красной волчанкой проводят перманентно.

### ЛЕЙКОПЛАКИЯ

Под влиянием хронических раздражителей физической и химической природы может развиваться воспалительный процесс по типу гиперкератоза — лейкоплакия, которая проявляется локально на СОПР.

Излюбленной локализацией очагов поражения является слизистая оболочка углов рта, щек (по линии смыкания зубов), языка (спинка и боковые поверхности), однако лейкоплакия может встречаться на любых других участках в зависимости от наличия местно-раздражающего фактора. Заболевание представляет собой нарушение ороговения слизистой оболочки и проявляется помутнением эпителия, кератозом, гиперкератозом, гиперплазией, а в ряде случаев — эрозированием [2].

Одним из этиологических факторов является повторяющаяся механическая травма: острые края зуба или пломбы, нерационально изготовленные протезы, расположенные аномально зубы или дефекты зубных рядов, а также посторонние предметы во рту при наличии вредных привычек.

Химические раздражители также способствуют развитию гиперкератоза. Причиной могут стать неблагоприятные факторы производства, в первую очередь соли тяжелых металлов и кислоты, продукты нефтепереработки, минеральные удобрения, пары брома, йода, соединения фтора. Проведенные нами обследова-

ния рабочих ртутного производства практически в 100% случаев выявили те или иные изменения слизистой оболочки: от локализованных, ограниченных белых пятен до распространенных, захватывающих значительные площади участки и различные отделы ротовой полости. Клинические проявления зависели от стажа работы, наличия вредных привычек, состояния зубов и пародонта.

К химическим раздражителям относят воздействие никотина и сопутствующих веществ на слизистую оболочку у курильщиков. Некоторые пищевые пристрастия (пряности, спирт, горячая пища) способствуют возникновению гиперкератозов.

Начальной стадией лейкоплакии является помутнение эпителия, которое обычно не доставляет беспокойства пациентам и выявляется при осмотре на приеме у стоматолога. Очаг поражения отличается матовым опалесцирующим оттенком с очагами ороговения. Устранение местного травмирующего фактора на данной стадии даже без специального лечения приводит к обратному развитию процесса.

Наиболее часто в клинике встречается *плоская форма лейкоплакии*. Жалобы могут отсутствовать или сводиться к ощущению шероховатости слизистой оболочки, дискомфорту, иногда сухости или жжению на участке поражения. При локализации на губах отмечается косметический дефект. При осмотре обнаруживается белесоватое пятно, которое четко отграничено от окружающей слизистой оболочки. Чаще бывает одиночный очаг, реже — 2 и более. Могут встречаться распространенные участки поражения, и тогда больные жалуются на выраженный дискомфорт, чувство стянутости, сухость, неровность поверхности.

Клиническая картина зависит от локализации, распространенности процесса. Так, на слизистой оболочке щеки элементы поражения могут представлять округлой формы пятно серовато-белого цвета, прерывающуюся полоску гиперкератоза вдоль линии смыкания зубов (рис. 5) либо приобретать звездчатую форму в ретромоллярной области. Ближе к углам рта лейкоплакия развивается в виде симметрично расположенных треугольников, обращенных вершинами к задним отделам ротовой полости. На небе очаги поражения бывают в виде широких полос с белой, блестящей, как бы отполированной поверхностью.





Рис. 5. Лейкоплакия в виде прерывающейся полоски гиперкератоза вдоль линии смыкания зубов

На языке лейкоплакия обнаруживается в различных вариантах: от небольших округлых или вытянутых пятен белого цвета на любом участке до широких полос вдоль боковой поверхности языка, обширного гиперкератоза на спинке или распространенного поражения дорсальной, вентральной поверхностей, когда весь язык приобретает белесоватую окраску.

Располагаясь на красной кайме губ, гиперкератоз имеет вид тонкой пленки серовато-белого цвета неправильной формы. Границы четкие, однако неравномерные, с переходом на зону Клейна и слизистую оболочку губ.

Дифференциальная диагностика *плоской лейкоплакии* осуществляется на основе характерных признаков. Элемент поражения — пятно — имеет вид наклеенной пленки или папиросной бумаги. При поскабливании участки гиперкератоза не снимаются. Слизистая собирается в толстую складку, безболезненна при пальпации. Лимфатические узлы не увеличены. Голубовато-фиолетовое свечение при люминесцентном исследовании подтверждает диагноз лейкоплакии.

*Возвышающаяся форма лейкоплакии* клинически соответствует этому названию. Участок гиперкератоза более или менее равномерной толщины выступает над уровнем слизистой оболочки обычно вблизи травмирующего фактора (острый край зуба). Очаг плотный, взять

его в складку не удастся. Поверхность имеет белую, соломенно-желтую окраску. Характерна потеря перламутрового блеска, что свидетельствует о неблагоприятном течении.

*Веррукозная (бородавчатая) форма лейкоплакии* всегда вызывает субъективное ощущение выпячивания участка слизистой оболочки, шероховатость, сухость, подверженность механическому повреждению [2]. При обследовании выявляется элемент, возвышающийся над слизистой оболочкой в виде бородавки на широком основании. Характерно дольчатое строение, причем каждая долька покрыта сплошным слоем кератоза белого, перламутрового, желто-серого цвета. При пальпации определяется плотность очага поражения. Если имеются трещинки или эрозии — присоединяется болезненность от раздражителей. Бородавчатая форма имеет высокую склонность к озлокачествлению.

*Эрозивная форма лейкоплакии* характеризуется болезненностью, особенно при воздействии раздражителей (острое, соленое, прием пищи, разговор). Отдельные или множественные эрозии появляются на фоне плоской или веррукозной лейкоплакии. Эрозивное бородавчатое разрастание свидетельствует о потенциальной малигнизации образования. Возможно также развитие язвы с неровными краями, некротической пленкой на дне и стенках. Резкая болезненность и неприятный запах изо рта — весьма характерные симптомы. Высокий риск перерождения в раковую опухоль.

Отдельную картину представляет *лейкоплакия курильщиков (Таппейнера)*, которая в отличие от других форм может исчезать самостоятельно и довольно быстро при устранении раздражителя (отказ от курения). Клинически, обычно у злостных курильщиков, никотиновый стоматит проявляется изменением слизистой оболочки твердого нёба, которая приобретает белесоватый или серовато-белый вид без выраженного гиперкератоза. Возможна складчатость поверхности, особенно при вовлечении в процесс мягкого нёба. На фоне бледной слизистой оболочки нередко появляются небольшие узелки с красными точками на верхушках — увеличенные мелкие железы с зияющими протоками. Они придают поверхности твердого нёба вид «бульжной мостовой». При курении процесс повышенной кератинизации распространяется также на слизистую оболочку щек



с формированием очагов в передних отделах в виде треугольников, расположенных основанием к углам рта. Поражается язык, преимущественно его спинка. Очаги кератоза вначале белого цвета, могут пигментироваться, приобретая черный оттенок. После прекращения курения такая окраска исчезает через 2—3 нед — срок, необходимый для слущивания пигментированного слоя.

На фоне лейкоплакии курильщики могут развиваться злокачественные новообразования, что требует диспансерного наблюдения за лицами с кератозом Таппейнера. Отказ от курения в данном случае является обязательным условием.

Лечение плоской лейкоплакии заключается в устранении раздражающего фактора, тщательной гигиене полости рта, отказе от курения. Осуществляется диспансеризация. Появление субъективных ощущений при развитии эрозивных и язвенных процессов требует назначения симптоматического, патогенетического лечения. Перед приемом пищи рекомендуется обработка очагов 5—10% анестезиновой болтушкой, пиромекаиновой мазью. В течение дня осуществляется полоскание (3—5 раз) полости рта антисептическими растворами. После очищения поверхности эрозий от налета рекомендуются аппликации эпителизирующих препаратов (витамины, солкосерил). При наличии выраженного воспаления с отеком и развитием язвенного поражения применяют гормональные мази. Тщательная индивидуальная гигиена не отменяется, используется мягкая зубная щетка, паста с растительными ингредиентами, полоскания эликсирами. Лечение веррукозной лейкоплакии — хирургическое.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Борк К., Бургадорф В., Хеде Н. *Болезни слизистой оболочки полости рта и губ. Клиника, диагностика и лечение. Атлас и руководство.*— М., 2011.
2. Александрова Л. Л., Рутковская А. С., Ромейко О. А., Якушев О. О. // *Стоматолог.*— 2013.— № 4.— С. 72—75.
3. Гожая Л. Д., Талалай Т. Ю., Арунов Т. И. // *Кафедра.*— 2011.— № 38.— С. 30—33.

4. Данилевский Н. Ф., Урбанович Л. И. *Кератозы слизистой оболочки полости рта и губ.*— Киев, 1979.

5. Данилевский Н. Ф., Леонтьев В. К., Несин А. Ф., Рахний Ж. И. *Заболевания слизистой оболочки полости рта.*— М., 2001.

6. Луцкая И. К. *Заболевания слизистой оболочки полости рта.*— М., 2014.

7. Морозова С. И., Савельева Н. А. *Заболевания слизистой оболочки рта.*— М., 2012.

8. Герасимова Л. П., Чемикосова Т. С., Вильданов М. Н. и др. // *Практич. медицина.*— 2013.— № 4 (13).— С. 34—39.

9. Педорец А. П. *Клинические особенности течения кератозов слизистой оболочки рта и пути их коррекции на фоне различной реактивности организма: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.*— Киев, 1996.

10. Yarom N. // *Isr. Med. Assoc. J.*— 2007.— Vol. 9, № 5.— P. 370—372.

11. Bai J. // *J. Interferon Cytokine Res.*— 2009.— Vol. 29, № 7.— P. 381—388.

12. Backman K., Jontell M. // *Oral Dis.*— 2007.— Vol. 13, № 4.— P. 402—406.

13. Ben Salem C. // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*— 2008.— Vol. 17, № 7.— P. 722—724.

14. Yarom N. // *J. Dent. Res.*— 2009.— Vol. 88, № 5.— P. 427—432.

15. Colosanto S., Rossi L. // *Minerva stomatol.*— 2000.— Vol. 49, № 9.— P. 393—398.

16. Fujita Y. // *Contact Dermatitis.*— 2003.— Vol. 48, № 5.— P. 285.

17. Jokovic A., Locker D., Stephens M. // *J. Dent. Res.*— 2004.— Vol. 83, № 12.— P. 925—966.

18. Nanda A. // *Вестн. дерматологии и венерологии.*— 2002.— № 5.— С. 69.

19. Yamamoto T., Nakane T., Osaki T. // *J. Clin. Immunol.*— 2000.— Vol. 20, № 4.— P. 294—305.

Поступила 17.02.14.

## ORAL CAVITY MUCOSA KERATOSIS

I. K. Lutskaya, O. G. Zinovenko, V. A. Andreyeva

*Keratosis form a group of diseases based on specific changes in the epithelium. The process of keratinization is a physiological property of the epithelium of the oral mucosa. There are several states corresponding to a disruption of the keratinization normal process: parakeratosis, keratosis, hyperkeratosis, leukokeratosis, acanthosis, dyskeratosis. The elements of destruction, the clinical course, diagnosis, differential diagnosis, and treatment of leukoplakia, lichen planus, systemic lupus erythematosus manifested in the oral cavity are described in detail.*

**Key words:** oral mucosa, keratosis, leukoplakia, lichen planus, systemic lupus erythematosus.

### Адрес для корреспонденции:

Луцкая Ирина Константиновна.  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования.  
220002, г. Минск, ул. Киселева, 32; сп. тел. (8-017) 334-72-86.

Ф. Р. ТАГИЕВА

## ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Белорусский государственный  
медицинский университет

*Проанализированы публикации по проблеме местных кровотечений в деятельности стоматолога в условиях амбулаторий и поликлиник. Отмечен значительный рост числа данных исследований за последние 30 лет. Отражена актуальность проблемы для решения вопросов продолжительности лечения, уменьшения травматичности стоматологических процедур, внедрения новых медицинских технологий, роста качества и доступности стоматологических услуг.*

**Ключевые слова:** стоматология, амбулаторно-поликлиническая помощь, местные посттравматические кровотечения, местные гемостатические средства.

Современная стоматология является одним из активно развивающихся направлений медицинской деятельности, что связано как с ростом востребованности населения в данном виде услуг, так и внедрением современного оборудования, новых технологических приемов, совершенствованием лекарственного обеспечения лечебного процесса, ростом доступности стоматологических услуг. При этом особое внимание уделяется полноте оказания специализированной стоматологической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях, что, в свою очередь, предполагает адаптированность к этим условиям наиболее передовых лечебно-диагностических технологий, а также достаточность фармакотерапевтического действия используемых лекарственных средств.

Одной из ведущих и исторически самых давних проблем стоматологии, как и медицины в целом, является проблема остановки кровотечения. Она равнозначно важна в работе стоматологов всех специальностей — терапевтов, хирургов, ортопедов, ортодонтонтов, пародонтологов. В амбулаторно-поликлинической работе стоматолог практически у каждого второго пациента решает проблему остановки поверхностных (капиллярных, смешанных, наружных, первичных, механических) кровотечений.

Кровотечения классифицируют по источнику (артериальные, венозные, капиллярные,

смешанные), направленности (внутренние, наружные), времени возникновения (первичные — в момент ранения, вторичные — через некоторое время после ранения), механизму возникновения (механические, нейротрофические) [2]. У человека имеются собственные защитно-приспособительные механизмы, направленные на предотвращение (минимизацию) кровопотери — гемостаз. Система гемостаза является высокоорганизованной биологической системой организма. Выделение гемостазиологии в отдельную ветвь медицинских знаний обусловлено ее очень важной ролью [8]. Коагулологическая система крови представляет собой сложный многокомпонентный биокibernетический комплекс, обеспечивающий сохранение целостности организма человека за счет постоянного поддержания жидкого состояния крови, формирования направленного тромбоза по принципу *demand* (по требованию), активации репаративных процессов в местах сосудистых и тканевых повреждений [4, 5, 7]. От функционирования системы гемостаза в значительной степени зависят эффективность кровоснабжения тканей, предупреждение и купирование геморрагий, тромбозов, ишемий, инфарктов органов, защита организма от диссеминации бактерий, токсинов, продуктов протеолиза из очага поражения [10].

В работе стоматологов вопросы остановки кровотечения сказываются на трудоемкости и длительности любой процедуры, влияют на обзор в пределах и так малого операционного поля, иногда ставят под угрозу саму возможность проведения стоматологической процедуры, могут привести к возникновению послеоперационных осложнений: вторичных кровотечений, воспалительных процессов, разгерметизации реставраций и ортопедических конструкций. Кровотечение удлиняет сроки лечения, ведет к дополнительным страданиям пациента, увеличивает трудозатраты и, безусловно, влияет на экономическую эффективность деятельности специалистов.

Для остановки кровотечения исторически применялись различные методы лечения, начиная с наложения повязок и прижигания, заканчивая лигированием сосудов и использованием множества средств местного и системного гемостатического действия [2].

На догоспитальном этапе системные гемостатические средства применяют очень ред-

ко — по показаниям, поскольку они вводятся преимущественно парэнтерально и имеют существенные недостатки. Кроме того, использование гемостатических средств системного действия в условиях поликлиники является дорогостоящей процедурой в силу не только их высокой цены, но и необходимости тщательного лабораторного контроля.

В клинической практике к традиционным способам местного гемостаза относят: механические — тампонада, перевязка или прошивание кровотока сосуда, наложение швов на поврежденный орган; физические — горячий раствор 0,9% натрия хлорида, электрокоагуляция, локальная гипотермия, лазер, плазменный скальпель; химические — цианакрилатные клеи, модифицированная целлюлоза, коллаген, желатин и др.; биологические — подшивание к кровотокающей поверхности органов и тканей, прикладывание экстрактов и эмульсий из органов и тканей [2]. Наиболее распространенной в настоящее время является градация приемов местного гемостаза на механические, термические и химические. Чаще, в том числе и стоматологи, применяют химические способы.

Проблема остановки кровотечения возникает на всех этапах оказания стоматологической помощи: предоперационная оценка и выявление факторов риска развития кровотечения, интраоперационная (периоперационная) остановка кровотечения и управление послеоперационными кровотечениями [31].

Большинство авторов придают большое значение дооперационному этапу, который предусматривает мероприятия первичной профилактики. Они начинаются с планирования оказания помощи каждому конкретному пациенту. Владение основными принципами планирования позволяет врачу выбирать оптимальные методы лечения, дает возможность определить приоритеты в оказании каждого вида помощи и объем необходимых процедур [1]. В хорошо оснащенных стоматологических учреждениях для решения вопросов отдельных трудоемких стоматологических вмешательств применяют компьютерное планирование [13].

В предоперационной профилактике кровотечений на первый план выступают подробный анамнез, сведения об общесоматическом статусе и выявление факторов риска [6]. Очень важным является анамнез, касающийся предшествовавших травм и хирургических

вмешательств. Они сами по себе могут представлять не менее важный тест состояния системы гемостаза, чем лабораторные исследования [26]. Ранее было принято считать, что у женщин в период менструации понижается свертываемость крови, поэтому инвазивные стоматологические процедуры проводить в этот период не рекомендовалось. Исследования последних лет показали, что кровотечения, которые возникают после удаления зуба в период менструации, чаще связаны с местными причинами [23].

При планировании стоматологической услуги, когда существует вероятность возникновения местного кровотечения, должен вызываться настороженность и возраст пациентов. Лица старшего возраста могут быть отнесены к группе риска, поскольку у них достаточно часто наблюдаются изменения физических свойств крови и отмечается незнание или недооценка ими роли лекарственных средств, которые они принимают [30]. Склонность к кровотечению наблюдается у лиц, страдающих гипертонической болезнью, другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени. Особое внимание при сборе анамнеза необходимо уделять выявлению заболеваний, характеризующихся нарушением процесса свертывания крови или повреждениями сосудистой системы. Требуется обязательное уточнение лекарственных средств, которые принимает пациент: антикоагулянты непрямого действия, подавляющие функцию образования протромбина печенью (неодикумарин, фенилин, синкумар), и антикоагулянты прямого действия — гепарин. На возможность развития первичного кровотечения могут повлиять и другие лекарственные средства — ацетилсалициловая кислота и большое число современных препаратов, в состав которых она входит, а также парацетамол, нитроглицерин, диуретики, дигиталис, антибиотики, сульфаниламиды, противомаларийные препараты, снотворные средства, антиэпилептические и психотропные вещества, анальгетики и др. [23, 26].

Сегодня получило широкое распространение применение биологически активных добавок, включающих препараты растительного происхождения (эфедра, имбирь, чеснок, гинкго билоба, женьшень, дон набережный, солодка, кава-кава), которые могут влиять на длительность интра- и послеоперационного кровоте-

ния. Рекомендуется прекращение приема препаратов, содержащих данные вещества, за 2 нед до проведения инвазивных стоматологических процедур [35, 36].

Первичная профилактика заключается также в предотвращении развития (или прогрессирования) воспалительного процесса в зоне операционной травмы, так как раны в большинстве случаев могут быть инфицированы микрофлорой ротовой полости [21, 24, 25, 27]. Для этого пациентам с поражением периодонта и воспалением десен рекомендуют в течение 2 нед до процедуры полоскать полость рта лечебными средствами, обладающими антисептическими свойствами [32].

Первичный осмотр может помочь выявить признаки заболеваний, неизвестных пациенту, поскольку ротовая полость имеет тесную анатомо-физиологическую взаимосвязь с различными системами организма. При нарушениях гомеостаза и общесоматической патологии наблюдаются патогенетически обусловленные локальные поражения слизистой оболочки ротовой полости [6]. Является обязательным измерение артериального давления перед хирургическим вмешательством и проведение мероприятий, уменьшающих психоэмоциональное напряжение.

Для оценки системы свертывания крови следует сделать общий анализ крови и коагулограмму, провести консультацию терапевта или гематолога. Правильная оценка риска возникновения периоперационного кровотечения является важнейшим условием его первичной профилактики.

Второй этап — интраоперационная стоматологическая деятельность — включает меры первичной и вторичной профилактики. Ведущую роль здесь играют достаточный уровень врачебной квалификации, практические навыки специалиста, надлежащая поддержка анестезией, владение механическими и хирургическими методами гемостаза, знание современных гемостатических лекарственных средств, проведение стандартных операционных процедур, техническое оснащение лечебно-профилактического учреждения, организация рабочего места стоматолога [33].

В амбулаторно-поликлинической практике манипуляции, потенциально опасные с точки зрения возникновения кровотечения, не рекомендуется назначать на конец рабочего дня,

чтобы пациент в случае вторичного кровотечения мог вернуться на прием к врачу, оперировавшему его. Не рекомендуется проводить в одно посещение экстракцию нескольких зубов, особенно у лиц пожилого возраста [32].

Первичные кровотечения в основном обусловлены местными причинами (80%), реже — общими (20%). В большинстве случаев первичное кровотечение возникает из легкоповреждающихся сосудов мягких тканей (в области десневого края) и кости вследствие травматично проведенного вмешательства с разрывом или размозжением десны и слизистой оболочки полости рта, из-за травмы альвеолы и альвеолярной перегородки [23]. К числу наиболее частых местных причин, вызывающих кровотечение, относят травматические повреждения десны. Они возникают при профессиональной очистке зубов, снятии зубных отложений, лечении заболеваний периодонта. Основными причинами кровотечений из десневого края являются препарирование зубов под пломбы, коронки, реставрации и ретракция десны, которая является обязательным условием качества стоматологических процедур [12, 14, 18].

Одонтотрепарирование сегодня становится более трудоемкой процедурой, в том числе в связи с формированием различных видов поддесневых уступов. В целях уменьшения травматичности, а, следовательно, и величины кровотечения, при смещении мягких тканей применяют ретракционные нити (скрученные, плетеные, вязаные), которые могут быть носителями гемостатических средств [17, 19, 20].

Кровотечение из корневого канала достаточно часто может возникать в процессе эндодонтического лечения. Оно затрудняет механическую и медикаментозную обработку, не позволяет качественно запломбировать канал, может привести к окрашиванию коронки зуба и создает опасность возникновения в области верхушки корня гематомы, что может стать причиной болей после лечения, развития воспалительных осложнений, ведущих к образованию заапикальных очагов воспаления [16, 28]. Иногда кровотечение может возникнуть в месте введения анестезирующего средства. Возможны ятрогенные причины — механические повреждения во время процедур.

Кровотечение после удаления зуба является нормальной физиологической реакцией, которую следует рассматривать как благопри-



ятный исход операции, так как излившаяся кровь служит субстратом для формирования кровяного сгустка, заполняющего лунку, который выполняет гемостатическую и пластическую функции. Оно наблюдается в 0,25—5,0% случаев, как правило, невелико, поскольку повреждаются сосуды мелкого (до 100 мкм) диаметра, где давление крови незначительно — 30 мм рт.ст. [9, 23]. Врачебная тактика зависит от степени интенсивности луночковых кровотечений. Наиболее сложными являются удаление третьих моляров, поэтому профилактика кровотечения при этой операции является важным условием предотвращения часто встречающихся после нее альвеолярных оститов (1,9—31,2%) [29, 33, 34].

Ортопедическая помощь также должна оказываться в условиях «сухого операционного поля». Кровотечение возможно, так как необходимо качественное препарирование зуба перед снятием оттисков, во время снятия и фиксации ортопедических конструкций. При получении оттисков клинически весьма значимым является эффективное проникновение корригирующего материала в «зубодесневую бороздку» для более точного отображения края уступа на гипсовой модели [20].

В последние годы наблюдается бурное развитие стоматологических технологий и прикладных методик для проведения реставрационных процедур. В качестве обязательного условия для обеспечения качества этого вида деятельности выступает надежный гемостаз. Область препарирования при реставрации практически всегда обширна и, если не решить проблемы остановки кровотечения, это может сказаться на качестве слепков, а затем на полноте припасовки поддесневых краев реставраций. В случаях любых адгезивных реставраций, края которых прилегают к свободному краю десны или находятся под ним, залогом успеха является чистота отпрепарированного зуба, качественный бондинг и, как результат, долговечность реставрированных зубов [11].

В связи с такими значительными требованиями к чистоте операционного поля в стоматологии возникло понятие «активного гемостаза», когда после проведения комплекса процедур не наблюдается кровоточивость при прикосновении к тканям десны или при выполнении стоматологических манипуляций [3].

Эволюция эстетических технологий — это не только прогресс в развитии безметалловой адгезивной керамической реставрации, но и внедрение имплантационных процедур, которые требуют безупречного гемостатического сопровождения. Имплантологическое протезирование меняет возможности современной стоматологии и одновременно предъявляет значительные требования к квалификации врача и качеству оказываемой услуги, в том числе гемостаза [17]. Обеспечение надежного гемостаза связано с наличием препаратов, отвечающих современным требованиям. Мы являемся свидетелями того, как быстро развивается рынок препаратов для местной остановки кровотечения. Практически большая часть применяемых стоматологами всего мира средств предложена в последние три десятилетия.

Основные требования к гемостатическим лекарственным средствам местного действия изложены в работах многих ученых. А. Камон и D. Swantek считают, что идеальное кровоостанавливающее средство должно быть эффективным, безопасным в использовании и доступным [31]. О. Г. Зейтагов и соавт. ввели в данный перечень новые характеристики: короткое время достижения гемостатического эффекта; плотность образовавшегося сгустка; недопустимость присутствия компонентов крови в составе препарата; антибактериальная активность препарата; отсутствие побочных эффектов; простота применения; комфортность и безопасность пациента; налаженное производство препарата и его доступность для широкого применения [15].

Другие исследователи перечень требований к кровоостанавливающим препаратам местного действия значительно расширяют и дополняют рядом медико-биологических и организационно-экономических составляющих:

- универсальность действия, включающая в себя не только быструю остановку кровотечения, но и стимуляцию репаративных процессов и антисептический эффект;
- удобная форма применения для сложных раневых поверхностей;
- удобная форма и легкость применения не только в операционных залах, но и в полевых условиях, при ликвидации чрезвычайных ситуаций и отсутствии достаточной освещенности в момент оказания помощи пострадавшему;
- универсальность хранения и перевозки (компактность, быстрый способ применения,

разрешенный большой температурный диапазон хранения и применения, способность переносить экстремальные воздействия — влагу, удары, запыленность, задымление и др.) для возможности содержания в индивидуальных аптечках первой помощи, в том числе автомобильных;

- биологическая безопасность — отсутствие компонентов крови человека и животного, что полностью предотвращает возможность передачи трансмиссивных заболеваний;

- дешевизна, позволяющая в современных кризисных условиях применять лекарственное средство повсеместно;

- производство препарата в России из отечественного сырья (стратегическая безопасность);

- способность принимать форму раны;

- способность бесследно рассасываться в ране при восстановительных процессах [2].

В настоящее время испытано и введено в клиническую практику большое количество местных гемостатических средств, однако, к сожалению, нельзя назвать препарат, который в полной мере отвечал бы всем предъявляемым требованиям.

Профилактическая деятельность на заключительном, послеоперационном, этапе состоит в предупреждении возникновения вторичных кровотечений и воспалительных процессов, которые могут его спровоцировать. Почти всегда позднее вторичное кровотечение после удаления зуба связано с развитием воспалительного процесса в ране и гнойным расплавлением кровяного сгустка в альвеоле [22]. В амбулаторно-поликлинической практике иногда к возобновлению кровопотери может привести начало приема в послеоперационный период новых лекарственных средств — антибиотиков, противовоспалительных, например индометацина [26].

Таким образом, решение проблемы местных посттравматических кровотечений в стоматологической практике в условиях амбулаторий и поликлиник включает обеспечение следующих основных мероприятий первичной и вторичной профилактики:

- полноценный анамнез;
- рациональное обследование;
- минимализация повреждающего действия на ткани;
- достижение эффективного гемостаза;

- предотвращение развития инфекционных осложнений.

Одновременно с решением проблемы качества и доступности стоматологической помощи населению во всем мире поднимаются вопросы ее экономической составляющей [2, 3]. В настоящее время первостепенной задачей становится уменьшение продолжительности лечения. Возможные пути ее решения лежат не только в профилактике и уменьшении травматичности стоматологических процедур, но и в проведении отдельных лечебных мероприятий «в одно посещение», внедрении «немедленной имплантации» и др. Снижение стоимости лечения без потерь в качестве оказываемых услуг связано и с применением лекарственных средств. Они должны быть не только эффективны, но и доступны. Это в полной мере относится к гемостатическим средствам, которые, как следует из вышесказанного, почти всегда являются непосредственной составляющей лечебного процесса.

Таким образом, приведенный анализ данных литературы показывает, что на всех этапах лечебно-профилактической деятельности стоматолога в условиях амбулаторий и поликлиник должен осуществляться комплексный подход к профилактике и лечению посттравматических кровотечений, который будет способствовать решению данной сложной проблемы и тем самым гарантировать качество оказания помощи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Л. Л., Пустовойтова Н. Н., Юрчук Е. Н. *Планирование лечения в терапевтической стоматологии: Учеб.-метод. пособие.*— Минск, 2008.
2. Болл С. В. // *Справочник врача общей практики.* — 2009.— № 6. — С. 71—77.
3. Бэйли Д. Х., Фишер Д. Е. // *Клинич. стоматология.*— 2004.— № 2.— С. 34—42.
4. Васильев С. А. Воробьев А. И., Городецкий В. М. // *MateriaMedia.*— 1997.— № 1.— С. 23—36.
5. Воробьев П. А. *Актуальный гемостаз.*— М., 2004.
6. Грохольский А. П. *Врачебные ошибки в стоматологии.*— Киев, 1994.
7. Царев В. П. *Гематологические синдромы в стоматологии: Учеб.-метод. пособие.*— Минск, 2010.
8. Камышников В. С. *Гемостазиология в клинической и лабораторной практике: Учеб. пособие для слушателей системы последиплом. мед. образования.*— Минск, 2011.
9. Зильбер А. П. *Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии.* — М., 1984.
10. Зубовская, Е. Т., Светлицкая С. Г. *Система гемостаза. Теоретические основы и методы исследования: Практич. пособие.*— Минск, 2010.

11. Шебеко Л. В. // Организация, профилактика, новые технологии и реабилитация в стоматологии: Материалы IV съезда стоматологов Беларуси.— Витебск, 2000.— С. 432—434.
12. Казеко Л. А. // Здоровоохр. Беларуси. — 1993. — № 2. — С. 30—32.
13. Stachulla S. // Новое в стоматологии.— 2012.— № 5.— С. 14—26.
14. Мальцева М. В. Коррекция слизистой оболочки десневого края при пломбировании зубов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1999.
15. Зейтагов О. Г. // Стоматология для всех.— 1999.— № 2/3.— С. 28—29.
16. Петрикас А. Ж., Захарова Е. Л. // Стоматология.— 2004.— № 2.— С. 17—18.
17. Ушаков А. И. // Стоматология.— 2012.— Том 91, № 1.— С. 48—53.
18. Полозова О. А. Ретракция и коррекция десневого края при реставрации зубов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Тверь, 2006.
19. Полонейчик Н. М. // Совер. стоматология.— 2003.— № 2.— С. 10—13.
20. Ряховский А. Н., Мурадов М. А. // Маэстро стоматологии.— 2003.— № 2.— С. 4—7.
21. Гудкова Е. И. // Бел. мед. журн.— 2005.— № 2.— С. 33—35.
22. Стоматология: Учебник / Под ред. Т. Г. Робустовой.— М., 2008.
23. Тимофеев А. А. Челюстно-лицевая хирургия: Учебник для студентов высших мед. учеб. заведений.— Киев, 2010.
24. Ушаков Р. В., Царев В. Н. // Рос. стоматол. журн.— 2003.— № 6.— С. 40—44.
25. Ушаков Р. В., Царев В. Н., Чувилкин В. И. // Стоматология для всех.— 1999.— № 1.— С. 24—27.
26. Фермилен Ж., Ферстате М. Гемостаз.— М., 1984.
27. Филипчук Д. Г., Ядченко В. Н., Тимашкова Л. И. // Организация, профилактика, новые технологии и реабилитация в стоматологии: Материалы IV съезда стоматологов Беларуси.— Витебск, 2000.— С. 143—145.
28. Чистякова Г. Г., Лазарева И. С. // Стоматол. журн.— 2007.— № 4.— С. 321—323.
29. Osborn T. P. // J. Oral. Maxillofac. Surg.— 1985.— Vol. 43, № 10.— P. 767—769.
30. Canigral A. // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.— 2010.— Vol. 15, № 6.— P. 863—868.
31. Kamoh A., Swantek J. // Dent. Clin. North. Am.— 2012.— Vol. 56, № 1.— P. 17—23.
32. McBee W. L., Koerner K. R. // Dent. Today.— 2005.— Vol. 24, № 3.— P. 62—65.
33. Goldman D. R. // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.— 1973.— Vol. 35, № 4.— P. 472—474.
34. Julius L. L. // J. Oral. Maxillofac. Surg.— 1982.— Vol. 40, № 5.— P. 285—286.
35. Pribitkin E. D., Boger G. // Arch. Facial. Plast. Surg.— 2001.— Vol. 3, № 2.— P. 127—132.
36. Spolarich A. E., Andrews L. // J. Dent. Hyg.— 2007.— Vol. 81, № 3.— P. 67.

Поступила 23.12.13.

#### LOCAL POST-TRAUMATIC BLEEDINGS IN DENTAL PRACTICE

F. R. Tagiyeva

Publications considering the problem of local bleedings in the dentist's activities under the dentist clinical and outpatient practice have been analyzed. A significant increase in the number of these studies over the past 30 years is observed. Urgency of addressing the problem of the treatment duration, of the traumatic dental procedures number reduction, of new medical technologies introduction, of the quality increase, and of the dental services availability is reflected in this review.

**Key words:** dentistry, outpatient care, local post-traumatic bleeding, local hemostatic agents.

#### Адрес для корреспонденции:

Тагиева Фариды Рауфовна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83;  
сл. тел. (8-017) 226-50-92.



А. А. ЩЕРБИНСКИЙ, О. Е. ВАЛАХАНОВИЧ

## КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТИГЕЦИКЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖГОВЫМ СЕПСИСОМ

Могилевская больница № 1

*Рассматривается клиническое применение тигециклина в условиях ОИТР у пациентов с ожоговым сепсисом.*

*Установлено, что тигециклин более эффективно контролирует течение инфекционного процесса, чем альтернативный антибактериальный режим. Отмечено, что тигециклин является эффективным препаратом для монотерапии осложненных инфекций кожи и мягких тканей, которые могут иметь полимикробную этиологию и/или вызываться мультирезистентными патогенами.*

**Ключевые слова:** тигециклин, ожоговый сепсис, ОИТР, пациенты.

Антибактериальная терапия занимает ведущее место в лечении сепсиса. По данным ряда исследований, до 30% пациентов получают неадекватную антибактериальную терапию [1, 2]. При этом летальность среди таких пациентов в 2 раза выше, чем у пациентов с правильным выбором антибиотика (61,9% и 28,8% соответственно) [2, 3].

Неадекватная антимикробная терапия тяжелых инфекций ведет к увеличению летальности. Правильный выбор антибиотика является первоочередной задачей и, в то же время, представляет определенные трудности. Основной критерий, ограничивающий врача в выборе антимикробного агента, — высокий уровень устойчивости возбудителей, особенно при нозокомиальных инфекциях.

В соответствии с данными Американского центра по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention), около 2 млн американцев ежегодно сталкиваются с нозокомиальными инфекциями, и примерно у 90 000 из них отмечается неблагоприятный исход. Приблизительно 70% этих инфекций устойчивы по крайней мере к одному антибиотику [4]. Известно, что терапия внутрибольничных инфекций, особенно в условиях ОИТР, связана с увеличением расходов на ведение

этих пациентов, где не последнюю роль играют затраты на выбор адекватного антибактериального режима. Следовательно, правильный выбор антибиотика на ранних этапах лечения может способствовать снижению стоимости терапии у таких пациентов. Вот почему выбор оптимального препарата для эмпирической и целенаправленной антибактериальной терапии сепсиса является актуальной проблемой как для практического врача, так и для здравоохранения в целом.

В условиях ОИТР Могилевской больницы № 1 характерными внутрибольничными патогенами, согласно данным бактериологического паспорта, являются представители рода *Acinetobacter* и *Pseudomonas aeruginosa* (28% и 16% соответственно). Именно эти микроорганизмы чаще сопровождают и усугубляют течение инфекционного процесса при длительном пребывании пациентов в ОИТР. Несмотря на раннюю идентификацию и определение чувствительности к антибактериальным препаратам, успешное лечение стандартными антимикробными агентами затрудняется в связи с уменьшением чувствительности к используемым препаратам. Активность антибиотиков в отношении конкретного возбудителя является обязательным фактором, который следует учитывать при составлении режима целенаправленной антибактериальной терапии. Для назначения эмпирического стартового лечения знание локальной эпидемиологии поможет быстрее сориентироваться в выборе антибиотика.

Резистентность микробов к антибиотикам — это серьезная проблема, имеющая локальные особенности и глобальные последствия. Темпы ее распространения опережают возможности разработки новых антибактериальных препаратов. Такая ситуация диктует необходимость искать и использовать новые антибактериальные решения, позволяющие успешно контролировать инфекционный и, соответственно, воспалительный процесс у пациентов специфического профиля (в нашем случае ожогового) с характерным микробным пейзажем.

Тигециклин под торговым названием «Тигацил» зарегистрирован в Республике Беларусь и, согласно официальной информации произво-



дителя, разрешен для применения при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, осложненных интраабдоминальных инфекциях, а также внебольничной пневмонии [5]. Тигециклин является представителем нового класса антибиотиков — глицилциклинов. Глицилциклины являются дальнейшим развитием тетрациклинов. Благодаря структурным особенностям, тигециклин способен преодолевать основные механизмы резистентности к тетрациклинам («защита рибосом» и эффлюкс). Тигециклин сохраняет активность против бактерий, резистентных к тетрациклину, и обладает несравнимо большим потенциалом для эффективного применения в современной клинической практике. Также препарат не подвержен воздействию большинства механизмов, обеспечивающих резистентность микробов к другим классам антибиотиков (модификация мишени, нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, ферментативная инактивация). Таким образом, к тигециклину не развивается перекрестная резистентность, ассоциированная с другими классами антибиотиков. Более того, тигециклин сохраняет активность против штаммов *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacteriaceae*, продуцирующих карбапенемазы и, соответственно, устойчивых к карбапенемам [6].

Особое значение имеет активность тигециклина против панрезистентных штаммов *Acinetobacter spp.* При реальной возможности значительной распространенности резистентности к карбапенемам среди штаммов *A. baumannii* в некоторых клиниках к тигециклину чувствительны более 90% изолятов ацинетобактера [7]. По данным сравнительного исследования, среди 215 штаммов *Acinetobacter baumannii*, обладающих множественной устойчивостью к различным антибиотикам, резистентность к тигециклину не превышает 6% [8]. Препарат также сохраняет активность в отношении штаммов ацинетобактера, устойчивых к карбапенемам и полимиксину [9, 10].

Целями настоящей статьи явились: описание опыта применения тигециклина в условиях ОИТР при лечении пациентов с тяжелой ожоговой инфекцией (ожоговым сепсисом) и подтвержденной культурой рода *Acinetobacter*; определение роли и места тигециклина в лечении гнойно-септических осложнений у пациен-

тов ожогового профиля при наличии резистентности к другим группам антибактериальных средств; сравнительный анализ применения тигециклина и альтернативного антибактериального режима, которые назначались с целью коррекции неэффективной стартовой эмпирической терапии.

### Материал и методы

Проанализированы результаты лечения и наблюдения пациентов ОИТР Могилевской больницы № 1.

Критериями включения в исследование явились: ожоговый профиль с термической травмой, осложненной развитием ожогового сепсиса; микробиологическое подтверждение наличия *Acinetobacter* у пациентов.

Критерии исключения: возраст моложе 18 лет; беременность или кормление грудью; наличие выраженных нарушений функции печени исходно (класс «С» по Чайльд-Пью); наличие септического шока; терминальное состояние.

Пролечено и обследовано 14 пациентов с термической травмой, осложненной ожоговым сепсисом. Основную группу составили 8 пациентов с указанной патологией. Средний возраст составил  $41 \pm 7$  лет. Контрольная группа состояла из 6 пациентов, сопоставимых по возрасту ( $44 \pm 6$  лет) и тяжести состояния. Диагноз устанавливали на основании критериев диагностики сепсиса с учетом классификации АССР/SCCM [11]. Обе группы характеризовались наличием микробиологически подтвержденного возбудителя рода *Acinetobacter*. Всем пациентам проводили адекватную хирургическую санацию очагов инфекции, патогенетическую и симптоматическую терапию. Базисную терапию сепсиса осуществляли в соответствии с протоколом Surviving Sepsis Campaign [12]. Характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Исходные клинические данные (возраст, тяжесть поражения в соответствии с индексом Франка, тяжесть состояния по данным прогностических шкал) не имели значимых различий в обеих группах. У всех пациентов проводили микробиологический мониторинг различных сред (кровь, мокрота, раневое отделяемое) до начала лечения антибиотиками, а также регулярно во время терапии в реанимационном отделении.

Таблица 1

**Основные показатели  
обследованных пациентов**

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Индекс тяжести поражения	91±6	88±9
Возраст, лет	41±7	44±6
APACHE II, балл	19±5	18±6
SOFA, балл	10±5	10±4

Пациенты основной группы получали антибактериальную монотерапию тигециклином путем внутривенной инфузии по 50 мг каждые 12 ч после использования нагрузочной дозы 100 мг препарата. Пациентам контрольной группы проводили комбинированную терапию в виде карбапенемов (имипенем/циластатин) в комбинации с аминогликозидами (амикацин) в дозах, рекомендованных для терапии тяжелых инфекций. Указанная антибактериальная схема являлась результатом замены предшествующей стартовой схемы антибиотикотерапии. Стартовая антимикробная терапия у всех обследованных пациентов носила эмпирический характер и представляла собой комбинацию цефалоспоринов III поколения и метронидазола. Замену стартового антибактериального режима проводили после выявления микробов рода *Acinetobacter* в исходно стерильных биологических средах (кровь, мокрота, раневое отделяемое) во время лечения в реанимационном отделении. Причиной смены антибактериальной терапии являлось формирование нозокомиальной инфекции, опосредованной *Acinetobacter*. Последующий целенаправленный выбор антибактериальных препаратов основывался на данных микробиологического мониторинга биологических сред и выявлении чувствительности микробного агента (в нашем случае *Acinetobacter baumannii*). Пациенты как основной, так и контрольной группы имели подтвержденную чувствительность микробных агентов к исследуемым антибиотикам, а также микробиологически доказанную резистентность к препаратам стартовой терапии.

Регулярно оценивали показатели АД, ЧСС, ЧД, температуры тела, SaO<sub>2</sub>; ежедневно проводили контроль лабораторных показателей (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, коагулограмма, контроль маркеров воспаления (С-реактивный белок), КЩС, микробиологиче-

ский мониторинг); проводили инструментальные исследования в динамике (ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, ЭХО-КС, рентгенография органов грудной клетки).

Оценку эрадикации возбудителя и эффективности терапии осуществляли путем регулярного контроля биологических сред на стерильность, анализа температурной кривой, маркеров воспаления (С-реактивный белок), длительности проведения ИВЛ, длительности нахождения в ОИТР. Комплексную оценку эффективности терапии проводили на основании баллов прогностических шкал APACHE II, SOFA. В качестве первичного конечного критерия эффективности рассматривали клинический ответ на терапию у пациентов, у которых проводился микробиологический мониторинг.

**Результаты и обсуждение**

Динамический анализ течения воспаления показал, что в 1-е сутки показатели С-реактивного белка достоверно не отличались в обеих группах и составляли 196±10 мг/л и 190±11 мг/л в основной и контрольной группе соответственно. На фоне лечения эти показатели стали заметно отличаться на 5-е сутки наблюдения и составили 80±12 мг/л и 112±10 мг/л соответственно (P<0,01). Отмеченная тенденция сохранялась и к 10-м суткам: 48±8 мг/л в основной группе и 72±7 мг/л в контрольной. Средние значения за учетный период составили в основной группе 108±11 мг/л и 138±14 мг/л. Динамика изменения этого показателя представлена на рис. 1.

В начале наблюдения показатели температуры тела в обеих группах не различались (рис. 2). В основной группе отмечено более выраженное

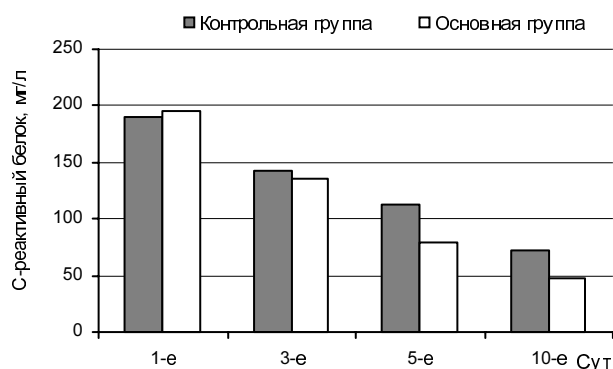


Рис. 1. Изменение показателей С-реактивного белка у обследованных пациентов

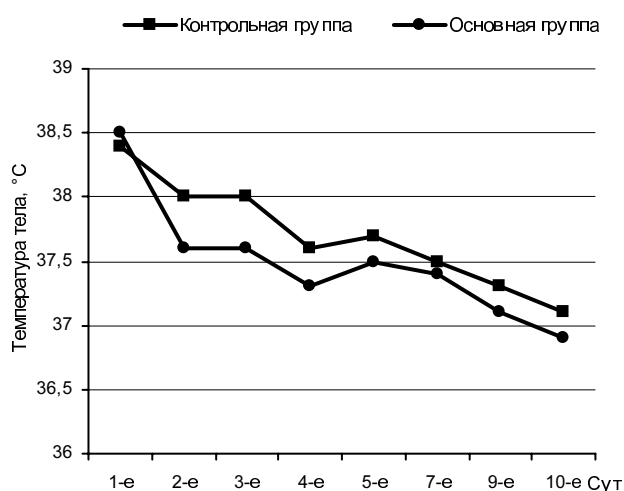


Рис. 2. Динамика показателей температуры тела у пациентов с ожоговым сепсисом

снижение температуры тела в первые 4 сут и стойкая тенденция к сохранению субфебрильных значений. С 5-х суток эти изменения достоверно не различались в обеих группах. Средние показатели в основной группе составили  $37,55 \pm 1,1^\circ\text{C}$ , в контрольной —  $37,65 \pm 1,0^\circ\text{C}$ .

Комплексную оценку состояния пациентов проводили на основании результатов прогностических шкал. Итоговые значения представлены в табл. 2.

Результаты по шкале APACHE II имели несколько меньшие значения в основной группе по сравнению с контрольной:  $12,4 \pm 6,1$  балла и  $14,2 \pm 5,1$  балла соответственно. В обеих группах достоверные отличия по шкале SOFA не выявлены. Результаты по шкале SOFA, полученные в обеих группах, связаны, скорее всего, с меньшей чувствительностью данной прогностической шкалы из-за меньшего числа оцениваемых показателей.

Установлено, что на 5-е сутки от начала терапии в основной группе отмечалась более заметная положительная динамика, которая выражалась в увеличении индекса оксигенации, улучшении показателей нутритивного статуса, более устойчивым субфебрилитетом. Также в основной группе отмечалось более быстрое

восстановление толерантности к глюкозе. Содержание глюкозы в крови составило  $7,2 \pm 2,4$  ммоль/л, в контрольной группе —  $8,0 \pm 3,1$  ммоль/л, что связано с ухудшением утилизации глюкозы на фоне менее контролируемого инфекционного процесса.

Длительность нахождения пациентов основной группы в ОИТР составила  $12,2 \pm 4,1$  сут, контрольной —  $14,6 \pm 3,8$  сут. Общая длительность проведения ИВЛ —  $6,1 \pm 2,7$  сут и  $7,1 \pm 3,4$  сут соответственно.

Установлено, что эффективность тигециклина не уступает таковой при использовании комбинации карбапенема с аминогликозидом, а по отдельным параметрам показывает лучшие результаты. По данным бактериального мониторинга биологических сред, микробиологическая эффективность препарата составила 100% в основной группе (микробиологическая эрадикация подтверждена у всех пациентов данной группы), тогда как в контрольной группе альтернативного антибактериального режима она составила 66,7% (микробиологическая эрадикация отмечалась у 4 из 6 пациентов).

Воспалительная реакция — «ключевой» общепатологический процесс, обеспечивающий реализацию защитно-приспособительных функций в ответ на инфекционную агрессию. Одним из механизмов, обеспечивающих эту реакцию, является усиление продукции цитокинов и активация кислородного метаболизма макрофаговых нейтрофилов. Избыточная активация может стать причиной развития неадекватного воспалительного ответа, ведущего к дополнительному повреждению тканей [13, 14]. Таким образом, должное подавление инфекционного начала препятствует развитию чрезмерной воспалительной активности, предупреждая дальнейший патологический каскад. Краеугольным камнем терапии бактериального сепсиса является адекватная антибиотикотерапия. Согласно рекомендациям европейского протокола лечения сепсиса (Surviving Sepsis Campaign, 2012), стартовая эмпирическая терапия тяжелого сепсиса и септического шока должна вклю-

Таблица 2

#### Комплексная оценка состояния пациентов по шкалам APACHE II и SOFA

Группа	APACHE II			SOFA		
	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
Основная	$19 \pm 5$	$13 \pm 4$	$8 \pm 4$	$10 \pm 5$	$7 \pm 3$	$4 \pm 1$
Контрольная	$18 \pm 6$	$15 \pm 4$	$9 \pm 5$	$10 \pm 4$	$7 \pm 4$	$4 \pm 1$

чать одно лекарство или более, активное против всех вероятных возбудителей и проникающее в адекватных концентрациях в ткани предполагаемого источника сепсиса [12]. Безусловно, необходимо учитывать профиль безопасности препарата и оптимальное соотношение стоимости и эффективности. Следующий этап терапии должен проводиться по принципу деэскалации, с учетом полученных данных микробиологического мониторинга спектра возбудителей и их чувствительности к антибиотикам.

В подобных ситуациях тигециклин можно рассматривать как антибиотик выбора в случае выявления тяжелых инфекций, вызванных ацинетобактером. Ряд исследований подтверждают, что тигециклин соответствует указанным требованиям, в том числе для пациентов с ожогами. Так, за 2004—2007 гг. в 24 странах Европы было протестировано 24 748 изолятов наиболее распространенных грамположительных и грамотрицательных возбудителей [15]. Наиболее активными препаратами в отношении энтеробактерий и ацинетобактера, включая резистентные к различным антибиотикам штаммы, были карбапенемы и тигециклин. Однако за 4-летний период наблюдения у изученных штаммов не было выявлено повышения значений минимальной подавляющей концентрации только для тигециклина, в то время как такое явление было отмечено для ряда других антимикробных препаратов [15]. До недавнего времени большинство клинических изолятов *Acinetobacter baumannii* были чувствительны к карбапенемам. Именно карбапенемы рассматривались в качестве препаратов выбора для лечения тяжелых инфекций, вызванных указанным патогеном [16]. Однако терапевтические методы лечения инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами *Acinetobacter baumannii*, сегодня существенно ограничены [17].

Микробы рода *Acinetobacter* входят в число основных возбудителей нозокомиальных инфекций и затрудняют выбор антибактериального режима. Опыт клинического применения тигециклина в нашем отделении показал, что препарат эффективно подавляет *Acinetobacter*. При этом не выявлены случаи его резистентности к тигециклину.

Данный анализ не ставит перед собой цель позиционировать использование тигециклина как единственно возможного и бескомпромиссного варианта антибактериального лечения ин-

фекций, вызванных представителями рода *Acinetobacter*. В то же время нельзя не отметить, что в современных условиях, когда наблюдается тенденция к появлению резистентных к «проверенным» антибиотикам штаммов, тигециклин является разумным и оправданным решением для лечения подобных инфекций. Тигециклин на данный момент действительно демонстрирует существенный «запас прочности» для лечения нозокомиальной инфекции в отделениях, где основными возбудителями являются патогены рода *Acinetobacter*. Также необходимо помнить, что антибактериальная терапия именно с учетом чувствительности микробных агентов к конкретным антибактериальным препаратам в конкретных условиях является самым логичным и проверенным десятилетиями выбором.

### Выводы

1. Тигециклин можно рассматривать как препарат выбора для эмпирической стартовой и целенаправленной терапии тяжелой ожоговой инфекции, когда предполагаются или верифицированы резистентные возбудители. Возможны режимы моно- или комбинированной терапии.
2. Тигециклин более эффективно контролирует течение инфекционного процесса, чем альтернативный антибактериальный режим.
3. Использование тигециклина представляется целесообразным в ОИТР с микробным пейзажем, устойчивым к карбапенемам и комбинированному антибактериальному режиму.
4. Тигециклин является эффективным препаратом для монотерапии осложненных инфекций кожи и мягких тканей, которые могут иметь полимикробную этиологию и/или вызываться мультирезистентными патогенами.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Gross P. A., Barrett T. L., Dellinger E. P., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 1994.— Vol. 18.— P. 428—430.
2. Ibrahim E. N., Sherman G., Ward S., et al. // *Chest.*— 2000.— Vol. 118, № 1.— P. 146—155.
3. Alvarez-Lerina F. // *Intens. Care Med.*— 1996.— Vol. 22.— P. 387—394.
4. Peterson L. R., Noskin G. A. // *Em. Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 7, № 2.— P. 285—291.
5. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Тигацил/ Tygacil.
6. Tafur J. D., Torres J. A., Correa A. // *Abstr. of 48<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC).*— Washington DC, 2008.



7. Pachon-Ibanez M. E., Jimenez-Mejias M. E., Pichardo C. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2004.— Vol. 48.— P. 4479—4481.

8. Seifert H., Stefanic D., Wisplinghoff H. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2006.— Vol. 58, № 5.— P. 1099—1100.

9. Scheetz M. H., Qi C., Warren J. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2007.— Vol. 51, № 5.— P. 1621—1626.

10. Souli M., Kontopidou F. V., Koratzanis E. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2006.— Vol. 50, № 9.— P. 3166—3169.

11. Bone R. C., Sibbald W. J., Sprung C. L. // *Chest.*— 1992.— Vol. 101, № 6.— P. 1481—1483.

12. Marik P. E. // *Crit. Care Med.*— 2013.— Vol. 41, № 10.— P. e292—e293.

13. Adams J. M., Hauser C. J., Livingston D. N., et al. // *Trauma.*— 2001.— Vol. 51, № 3.— P. 452—457.

14. Patrick D. A., Moore F. A., Moore E. E., et al. // *N. Horiz.*— 1996.— Vol. 4.— P. 194—210.

15. Norkov-Lauritsen N., Marchandin H., Dowzicky M. J. // *Int. J. Antimicrob. Agents.*— 2009.— Vol. 34, № 2.— P. 121—130.

16. Sheng W. H., Liao C. H., Lauderdale T. L., et al. // *Int. J. Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 14, № 9.— P. e764—e769.

17. Горбич Ю. Л., Карпов И. А. // *Здравоохранение.*— № 6.— 2013.— С. 68—73.

Поступила 09.06.14.

#### CLINICAL APPLICATION OF TIGECYCLINE FOR MANAGING BURN SEPSIS

A. A. Shcherbinsky, O. E. Valakhanovich

*Clinical application of tigecycline for managing burn sepsis under ICU conditions is being discussed. Tigecycline has been found to control the infectious process course more efficiently than the alternating anti-bacterial scheme. Tigecycline is stated to be an efficient drug for monotherapy of complicated infections of skin and soft tissues that can be of a polymicrobial etiology and/or be caused by multiresistant pathogenic agents.*

**Key words:** tigecycline, burn sepsis, ICU, patients.

#### Адрес для корреспонденции:

Щербинский Алексей Александрович.  
Могилевская больница № 1.  
212018, г. Могилев, ул. Академика Павлова, 2;  
сл. тел. (8-0222) 42-83-60.

Х. И. ПАВЛИВ

## ИЗМЕНЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА КОРНЕЙ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ИХ РАЗВИТИЯ

Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого

**Цель исследования.** Определить минеральный состав корней постоянных зубов на разных этапах их формирования и развития.

**Материал и методы.** Изучали содержание минерального компонента в твердых тканях корней 28 постоянных зубов с использованием атомно-абсорбционного спектрального анализа, позволившего количественно определить элементный состав исследуемых тканей.

**Результаты.** Средние показатели  $K$  и  $Fe$  на стадии несформированной и незакрытой верхушки увеличиваются. На стадии стабилизации в период формирования постоянного прикуса данные показатели уменьшаются, а на стадии сформированного зуба после 16 лет резко уменьшаются. Средняя концентрация  $Na$  и  $Zn$  снижается на протяжении стадии роста корня в длину, несформированной и незакрытой верхушки и сформированного зуба в период формирования постоянного прикуса и существенно увеличивается на последней стадии. Среднее содержание  $Mg$  снижается на стадии несформированной и незакрытой верхушки с последующим увеличением. На протяжении всего исследуемого периода самый большой удельный вес среди макроэлементов принадлежит  $Ca$ , среди микроэлементов —  $K$ .

**Заключение.** Все исследуемые макро- и микроэлементы содержатся в твердых тканях корней постоянных зубов на протяжении всего исследуемого периода в достаточном количестве. Содержание макро- и микроэлементов в твердых тканях корней постоянных зубов различается на всех стадиях развития корня.

**Ключевые слова:** макроэлементы, микроэлементы, твердые ткани зубов, корни постоянных зубов.

Согласно данным литературы и официальной статистики ВОЗ, распространенность кариеса зубов постоянно увеличивается, что обусловлено в первую очередь научно-техническим прогрессом [1, 2], который приводит к стремительному ухудшению условий окружающей среды, снижению употребления здоровых и экологически чистых продуктов, а следовательно, нарушению внутреннего состояния и снижению защитных функций организма. По данным Минздрава Украины, в то время как в развитых странах распространенность кариеса зубов составляет 5%, в Украине она дости-

гает 98%. Следовательно, в Украине существует огромная потребность в разработке новых, более эффективных и широкодоступных методов лечения и профилактики стоматологических заболеваний, в первую очередь развивающихся вследствие нарушений минерального обмена в организме в целом и в минерализованных тканях зубов в частности. С этой целью проведено определение содержания минеральных элементов в корнях постоянных зубов на разных этапах их формирования и развития, а также исследование возрастных изменений этих показателей. В изученных литературных источниках авторы исследовали только количественные показатели макро- и микроэлементов без определения их возрастных изменений [3—5] или же изучали динамику отдельных, преимущественно — макроэлементов [6—8]. И только единичные исследования посвящены комплексному изучению возрастной динамики макро- и микроэлементов в тканях зубо-челюстной системы человека [9]. По нашему мнению, такой комплексный подход позволит разработать более эффективные методы профилактики заболеваний твердых тканей зубов в разные периоды их развития и формирования [10]. Выделены следующие этапы развития корней зубов: 1-й — рост корня в длину; 2-й — несформированная и незакрытая верхушка; 3-й — период сформированного корня зуба (период стабилизации) до 16 лет; 4-й — период сформированного корня зуба (период стабилизации) после 16 лет.

Цель настоящего исследования — определение содержания минеральных элементов в корнях постоянных зубов на разных этапах их формирования и развития.

### Материал и методы

Изучили минеральный состав твердых тканей корней 28 постоянных зубов на разных этапах их формирования (по 7 корней в каждой исследуемой группе).

Содержание минерального компонента в твердых тканях корней постоянных зубов определяли с помощью атомно-абсорбционного спектрального анализа [11], позволившего количественно определить элементный состав вещества, изучаемого по атомным спектрам поглощения.

Принцип метода основан на измерении величины поглощения луча света, который про-

ходит сквозь атомный пар изучаемой пробы. Для превращения исследуемого вещества в атомный пар используется атомизатор. Атомный пар представлен атомами исследуемого объекта (95% от общего содержания), образованными путем термической диссоциации молекул при 2000—3000°C, которые находятся в невозбужденном состоянии и способны поглощать излучение определенной длины волны, что отвечает переходу их в первое возбужденное состояние (резонансный переход). В качестве источника света используют специальную лампу с полым катодом. После прохождения сквозь атомный пар исследуемой пробы луч света поступает на монохроматор, а далее на фотодетектор, с помощью которого регистрируется его интенсивность.

Определяли состав макро- и микроэлементов в твердых тканях корней постоянных зубов, предварительно отсепарированных от коронок техническим диском. Каждый корень имел свой номер, характеризующий степень его развития. Состав минеральных элементов определяли в мг/г.

## Результаты и обсуждение

Проведение атомно-абсорбционного спектрального анализа позволило определить содержание макро- (P, Ca, Mg и Na) и микроэлементов (K, Fe, Zn) в твердых тканях корней постоянных зубов на разных этапах их формирования (табл. 1, 2).

Анализ содержания Ca и P в твердых тканях корней постоянных зубов позволил не только определить их средние значения, но и установить соотношение между данными элементами на разных этапах развития корней зубов (табл. 3, рис. 1).

Анализ изменений средних показателей содержания Ca и P, а также их соотношения показал, что на этапах роста корня в длину, несформированной и незакрытой верхушки и на стадии стабилизации в период завершения формирования постоянного прикуса достоверных различий между исследуемыми показателями нет — на всех этапах развития корней постоянных зубов содержание Ca составляет 152,88—169,31 мг/г, P — 101,94—111,66 мг/г,

Таблица 1

### Показатели содержания макроэлементов в твердых тканях корней постоянных зубов

Макроэлемент, мг/г	Незавершенный рост корня	Несформированная и незакрытая верхушка корня	Сформированный зуб до 16 лет	Сформированный зуб после 16 лет
Ca	163,50±2,99 95% ДИ (160,51—166,49)	160,83±10,52 95% ДИ (152,88—168,78)	162,03±7,28 95% ДИ (154,74—169,31)	212,6±7,32 95% ДИ (206,62—218,58)
Mg	4,81±0,31 95% ДИ (4,49—9,92)	4,72±0,29 95% ДИ (4,50—4,94)	5,31±0,33 95% ДИ (4,98—5,64)	7,21±0,69 95% ДИ (6,64—7,77)
Na	4,67±0,33 95% ДИ (4,34—5,00)	4,64±0,28 95% ДИ (4,43—4,85)	4,57±0,14 95% ДИ (4,43—4,70)	9,74±1,91 95% ДИ (8,18—11,29)
P	108,70±1,17 95% ДИ (107,53—109,87)	106,8±6,43 95% ДИ (101,94—111,66)	107,20±1,66 95% ДИ (105,54—108,86)	114,87±1,95 95% ДИ (113,27—116,46)

Таблица 2

### Показатели содержания микроэлементов в твердых тканях корней постоянных зубов

Макроэлемент, мг/г	Незавершенный рост корня	Несформированная и незакрытая верхушка корня	Сформированный зуб до 16 лет	Сформированный зуб после 16 лет
K	0,30±0,07 95% ДИ (0,23—0,36)	0,37±0,11 95% ДИ (0,29—0,45)	0,26±0,11 95% ДИ (0,14—0,37)	0,05±0,01 95% ДИ (0,05—0,06)
Fe	0,09±0,01 95% ДИ (0,08—0,10)	0,12±0,01 95% ДИ (0,11—0,13)	0,11±0,01 95% ДИ (0,10—0,12)	0,04±0,02 95% ДИ (0,02—0,06)
Zn	0,14±0,03 95% ДИ (0,12—0,17)	0,12±0,02 95% ДИ (0,11—0,13)	0,11±0,01 95% ДИ (0,10—0,12)	0,32±0,16 95% ДИ (0,18—0,45)

Таблица 3

## Соотношение показателей Ca и P на разных этапах развития корней постоянных зубов

Соотношение	Незавершенный рост корня	Несформированная и незакрытая верхушка корня	Сформированный зуб до 16 лет	Сформированный зуб после 16 лет
Ca/P	1,50±0,02 95% ДИ (1,49—1,52)	1,51±0,04 95% ДИ (1,47—1,54)	1,51±0,05 95% ДИ (1,46—1,56)	1,85±0,06 95% ДИ (1,80—1,90)

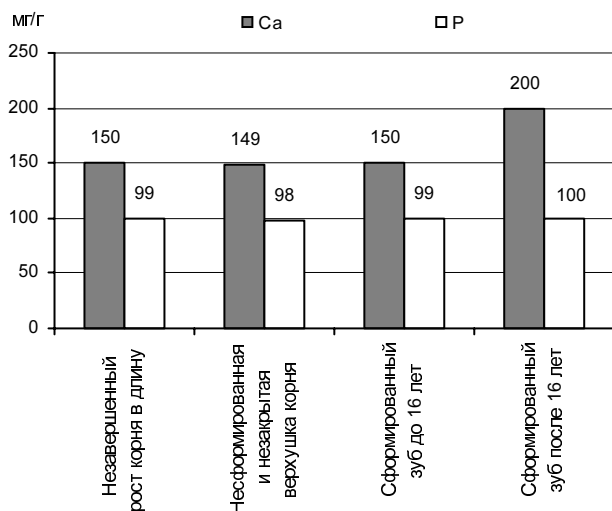


Рис. 1. Изменение содержания Ca и P на разных этапах развития корней постоянных зубов

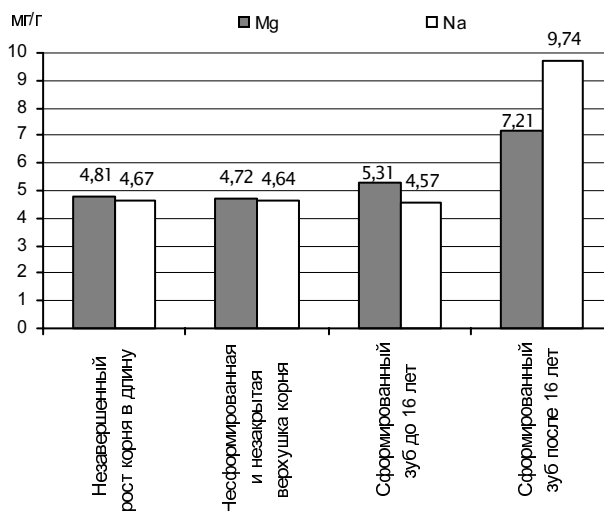


Рис. 2. Изменение содержания Mg и Na на разных этапах развития корней постоянных зубов

а их соотношение — 1,46:1:56. Достоверные различия между средними показателями содержания Ca, P, а также между их соотношением наблюдаются только при сравнении с показателями в группе со сформированными корнями зубов на этапе завершения формирования постоянного прикуса (после 16 лет).

При изучении средних показателей содержания Mg и Na в твердых тканях корней постоянных зубов наблюдались их изменения на разных этапах формирования (рис. 2). Содержание Mg в исследуемых тканях постепенно увеличивалось от стадии роста корня в длину до стадии сформированного зуба у лиц до 16 лет (стадия формирования постоянного прикуса), на последней стадии наблюдалось резкое увеличение данного показателя на 35,65%. Содержание Na оставалось стабильным на всем протяжении роста корня в длину, а также в период несформированной и незакрытой верхушки. На стадии стабилизации (период формирования постоянного прикуса) наблюдалось уменьшение содержания Na на 1,71% с последующим его резким увеличением на 113,29% после 16 лет.

При анализе содержания Fe, Zn и K на разных этапах формирования и развития корней

постоянных зубов наблюдались возрастные изменения (рис. 3). Содержание Fe в твердых тканях корней постоянных зубов увеличилось на 38% на стадии несформированной и незакрытой верхушки (0,12±0,01 мг/г) по сравнению со стадией роста корня в длину (0,09±0,01 мг/г). На этапе сформированного зуба (период формирования постоянного прикуса) его содержание

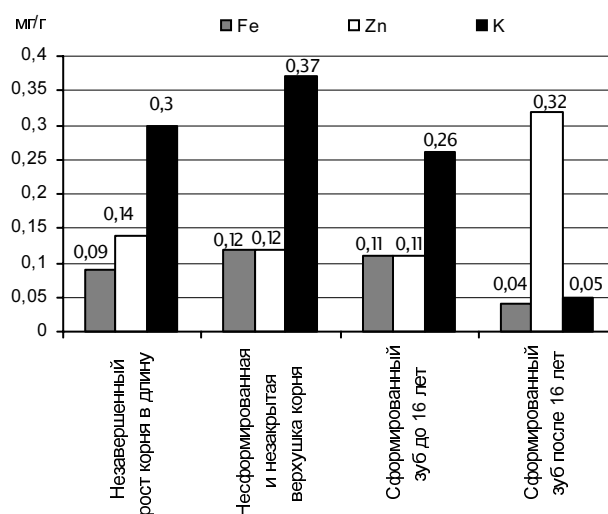


Рис. 3. Изменение содержания Fe, Zn и K на разных этапах развития корней постоянных зубов



снизились до  $0,11 \pm 0,01$  мг/г. На этапе сформированного зуба в период сформированного постоянного прикуса содержание Fe резко уменьшилось до  $0,04 \pm 0,02$  мг/г. На стадии роста корня в длину, несформированной и незакрытой верхушки и на стадии сформированного зуба до 16 лет содержание Zn оставалось стабильным с незначительной тенденцией к снижению, но после 16 лет наблюдалось резкое увеличение концентрации Zn в 2 раза. Содержание К при переходе от стадии роста корня в длину к стадии несформированной и незакрытой верхушки увеличивалось на 23%, затем резко снижалось. Самое низкое содержание К наблюдалось на стадии стабилизации в период сформированного постоянного прикуса —  $0,05 \pm 0,01$  мг/г.

Анализ удельного веса минерального состава корней постоянных зубов на стадии роста корня в длину показал, что самая большая доля среди макроэлементов принадлежит Са — 57,93% (табл. 4). Затем следует Р — 38,52%, Mg — 1,71% и Na — 1,65%. Среди микроэлементов самый большой удельный вес имеет К — 0,10%, Fe и Zn — 0,04% и 0,05% соответственно.

На стадии несформированной и незакрытой верхушки отмечалось незначительное уменьшение содержания исследуемых макроэлементов и Zn. Противоположная тенденция наблюдалась при исследовании содержания микроэлементов. При этом удельный вес К и Fe значительно увеличился — на 22,93% и 38,10% соответственно, а доля Zn уменьшилась на 15,14%.

В результате анализа показателей содержания минеральных компонентов в твердых тканях сформированных корней постоянных зубов у лиц младше 16 лет по сравнению с предыдущей стадией установлено, что содержание Са оставалось самым высоким на всех стадиях развития корней постоянных зубов — 57,60—57,93%, уровень Mg увеличился на 12,59%, а доля Na снизилась на 1,71%. Содержание Р

оставалось практически без изменений на протяжении всего исследуемого периода: прирост этого показателя составил всего 0,37%. Содержание микроэлементов снизилось — уровень К уменьшился на 29,59%, Fe и Zn — на 11,49% и 12,09% соответственно.

Наиболее существенные изменения в удельном весе минеральных элементов наблюдались на завершающей стадии — в период полностью сформированного постоянного прикуса по сравнению с предыдущей стадией. На этой стадии резко увеличился уровень Са, его удельный вес составил 31,07%. Содержание Mg, Na и P увеличилось на 35,65%, 113,29% и 7,15% соответственно. Среди микроэлементов на стадии сформированного зуба удельный вес К и Fe снизился на 79,09% и 67,73% соответственно, прирост доли Zn составил 198,44%.

Таким образом, твердые ткани зубов, в частности дентин и цемент корня, как и все минерализованные ткани в организме, являются основным депо неорганических элементов, играя роль буфера, стабилизирующего ионный состав внутренней среды организма.

Способность минерализоваться — одна из основных особенностей твердых тканей, придающая им определенные механические и физические качества — прочность, твердость, сохранение разной степени эластичности.

По мнению ряда авторов, минеральные элементы твердых тканей делятся на группы: 1) определяющие форму и физические качества органа (в нашем исследовании — корня зуба), содержание которых увеличивается по мере его формирования вплоть до периода стабилизации (до завершения данного процесса); 2) играющие роль катализаторов или активаторов метаболических процессов в организме (в нашем исследовании — процессов, направленных на рост, формирование и минерализацию твердых тканей корня зуба). С нашей точки зрения, именно поэтому динамика содержания каждого из исследуемых минеральных эле-

Таблица 4

**Удельный вес (%) макро- и микроэлементов в твердых тканях корней постоянных зубов на разных этапах их формирования и развития**

Этапы развития корней зубов	Са	Mg	Na	К	Р	Fe	Zn
Незавершенный рост корня в длину	57,93	1,71	1,65	0,10	38,52	0,04	0,05
Несформированная и незакрытая верхушка корня	57,60	1,69	1,66	0,13	38,25	0,04	0,04
Сформированный зуб до 16 лет	57,64	1,89	1,63	0,09	38,14	0,04	0,04
Сформированный зуб после 16 лет	61,32	2,08	2,81	0,01	34,00	0,01	0,09

ментов является различной и характерной на протяжении всех периодов формирования корня зуба.

### Выводы

1. Все исследуемые макро- и микроэлементы встречаются в твердых тканях корней постоянных зубов на разных этапах их формирования и развития в достаточных для определения количества. Динамика содержания макро- и микроэлементов в твердых тканях корней постоянных зубов различная на всех стадиях развития корня и характерна для каждого отдельного элемента.

2. При анализе среднего содержания Са и Р на протяжении всего исследуемого периода установлена четкая взаимосвязь — при увеличении удельного веса Са увеличивался и удельный вес Р. Соотношение Са и Р остается стабильным на протяжении первых 3 стадий развития корней зубов, а на стадии стабилизации в период сформированного постоянного прикуса этот показатель увеличивается от 1,5 до 1,85.

3. Содержание К и Fe увеличивается на стадии несформированной и незакрытой верхушки, на стадии стабилизации в период формирования постоянного прикуса данные показатели незначительно снижаются, а на стадии сформированного зуба после 16 лет резко уменьшаются.

4. Концентрация Na и Zn уменьшается на протяжении стадии роста корня в длину, несформированной и незакрытой верхушки и сформированного зуба в период формирования постоянного прикуса и существенно увеличивается на последней стадии.

5. Содержание Mg снижается на стадии несформированной и незакрытой верхушки с последующим увеличением. Самый большой удельный вес среди макроэлементов на протяжении всего исследуемого периода принадлежит Са, среди микроэлементов — К.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Безвушко Е. В., Гутор Т. Г. // *Новини стоматології*.— 2008.— № 3.— С. 42—46.
2. Бебешко В. Г., Дарчук Л. О., Завербна Л. В. // *Лікарська справа*.— 2000.— № 3—4.— С. 21—25.
3. Антонишин Б. В., Наконечна О. М. // *Укр. стомат. альманах*.— 2001.— № 6.— С. 5—8.

4. Кодола Н. А. *Микроэлементы в профилактике кариеса зубов*.— К., 1979.

5. Біда В. І. // *Одеський мед. журн.*— 2001.— № 3.— С. 81—82.

6. Ковач І. В. // *Вісн. стоматології*.— 2008.— № 2.— С. 7—10.

7. Каськова Л. Ф. // *Проблеми екології та медицини*.— 2001.— Т. 5, № 5—6.— С. 27—29.

8. Хоменко Л. О., Антонишин Б. В. // *Укр. стоматол. альманах*.— 2001.— № 3.— С. 13—14.

9. Масна З. З. *Актуальні питання клінічної медицини та післядипломної освіти: тези доп. наук.-практ. конф. до 25-річчя факультету післядипломної освіти Кримського держ. мед. ун-ту ім. С. І. Георгіївського*.— Ялта, 2004.— С. 121—122.

10. Новицька І. К. *Розробка та оцінка проти каріозної ефективності засобів та методів цілеспрямованої дії на мінеральний склад емалі зубів (клініко-лабораторне дослідження)*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Київ, 2003.

11. *Атомно-абсорбційні методи визначення макро- та мікроелементів у біологічних середовищах при порушенні їх обміну в організмі людини: Метод. рек.* / Укл. В. Ф. Демченко, І. М. Андрусишина, О. Г. Лампека, І. О. Голуб.— Київ, 2010.

Поступила 25.02.14.

### CHANGES OF PERMANENT TEETH ROOTS MINERAL COMPOSITION AT VARIOUS TERMS OF DEVELOPMENT

Kh. I. Pavliv

**Objective.** The study was aimed at determination of the permanent teeth mineral composition at various stages of their formation and development as well as of age-dependent changes of those values.

**Materials and methods.** Mineral component levels were studied in hard tissue of eight permanent teeth roots by atom-absorption spectral analysis allowing quantify the element composition of those tissues.

**Results.** The K and Fe mean values are shown to increase at the stage when the root apex has not formed and has not closed. At the stabilization stage when the permanent occlusion is formed those values are reducing and when the tooth has been formed — after 16 years of age — they reduce sharply. The Na and Zn mean concentrations are reducing when a tooth root is becoming longer, the root apex has not formed and has not closed and the permanent occlusion is being formed increasing evidently at the last stage. The Mg mean level is reducing when the permanent occlusion is formed followed by its increase. During the whole period studied Ca prevailed among the macroelements composition and K — among the microelements composition.

**Conclusion.** Sufficient quantities of each studied macro- and microelement were present in the permanent teeth roots during the whole period of studies. The macro- and microelements compositions of the permanent teeth roots hard tissues were shown to differ at different stages of root development.

**Key words:** macroelements, microelements, teeth hard tissue, permanent teeth roots.

#### Адрес для корреспонденции:

Павлів Христина Ігорівна.  
Львівський національний медичинський  
університет ім. Д. Галицького.  
79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; сл. тел. (8-032) 272-26-60.

М. П. ФОМИНА, Т. С. ДИВАКОВА, Л. А. РОСЛИК

## ВОЗМОЖНОСТИ 3D УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИРАЩЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Витебский государственный  
медицинский университет,  
Витебский областной клинический родильный дом

**Цель исследования.** Определить информативность 3D ультразвукового исследования в диагностике приращения плаценты во время беременности.

**Материал и методы.** Основную группу составили 6 беременных с приращением плаценты, контрольную — 30 женщин с физиологическим течением беременности, родов и послеродового периода. В 8—12 нед, 18—24 нед и 32—36 нед гестации беременным выполняли 3D энергетическое доплеровское картирование плацентарного кровотока.

**Результаты.** Определены оптимальные гестационные сроки и значения плацентарных индексов васкуляризации и кровотока по данным 3D доплерометрии, соответствующие высокому риску приращения плаценты.

**Заключение.** Высокий риск приращения плаценты, по данным 3D доплерометрии плацентарного кровотока, определяет необходимость осуществления быстрого перехода к радикальному хирургическому лечению при неэффективности органосохраняющих подходов в случае возникновения кровотечения при кесаревом сечении, в последовом или раннем послеродовом периоде.

**Ключевые слова:** приращение плаценты, 3D энергетическое доплеровское картирование, плацентарный кровоток.

Приращение плаценты является клиническим состоянием, при котором вся плацента или ее часть врастает в стенку матки. Приращение плаценты классифицируют по степени ее инвазии в миометрий, выделяя *placenta accreta vera* (ворсины проникают в субмукозную зону миометрия), *placenta increta* (ворсины проникают в миометрий) и *placenta percreta* (инвазия миометрия и серозы матки, прилежащих органов — мочевого пузыря и др.) [1]. Приращение плаценты может спровоцировать спонтанный разрыв матки во время беременности или родов, вызвать массивное акушерское кровотечение (3—5 л) во время кесарева сечения, в последовом и послеродовом периодах в результате отсутствия отделения плаценты от матки, что запускает патогенетические механизмы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, респираторного ди-

стресс-синдрома взрослых, электролитного дисбаланса, почечной недостаточности, синдрома Шихана [2]. Приращение плаценты — потенциально угрожающее жизни состояние, ассоциированное с перинатальной и материнской смертностью (7,4—10%), требует мультидисциплинарного подхода и длительной госпитализации, поскольку сопровождается постгеморрагическими, посттрансфузионными, тромбоэмболическими (2,1%) и гнойно-септическими (28%) осложнениями, ятрогенным повреждением прилежащих органов при гистерэктомии (цистотомия — 15,4%, повреждение мочеточников — 2,1—5%, кишечника, повреждение нейроваскулярных структур ретроперитонеума и стенок таза) [2—5].

Этиопатогенез приращения плаценты в настоящее время остается не совсем изученным. Согласно одной из гипотез, врастание плацентарной ткани в стенку матки происходит в результате дефектной децидуализации (отсутствие *decidua basalis*, неполноценное развитие фибриноидного слоя), аномального гравидарного ремоделирования маточных сосудов, избыточной инвазии трофобласта вследствие хирургических вмешательств на матке [6, 7]. Ранее было выяснено, что иммунофенотип вневорсинчатого трофобласта при приращении плаценты идентичен таковому при нормальной плацентации, что позволило считать отсутствие децидуальной оболочки важным компонентом патогенеза врастания ворсин в миометрий, тогда как гиперактивности инвазии трофобласта не придавали значения [8]. Недавние исследования *in vitro* позволили установить, что цитотрофобласт секретирует факторы инвазии трофобласта, в то время как децидуальная оболочка не играет значимой роли в регуляции этого процесса [9]. Напротив, данные некоторых исследователей объясняют, что инвазия трофобласта в более крупные сосуды глубоких слоев миометрия при приращении определяется доступом к ним, а не патологической неконтролируемой инвазией трофобласта в глубокие слои миометрия [7]. P. Tantbirojn и соавт. предположили, что *placenta increta* и *percreta* возникают из-за расхождения краев рубца, обеспечивающего трофобласту доступ к крупным глубоким сосудам миометрия [7]. G. Garmi и соавт. показали, что индуцированный *in vitro* острый разрез децидуальной оболочки, имитирующий кесарево сечение *in vivo*, увеличивает инвазию

клеток трофобласта [6]. Авторы выяснили, что полное сближение резаных краев децидуальной оболочки *in vitro* снижает степень ее инвазии, заставляя вести себя подобно интактной, а изменение анатомии децидуальной оболочки повышает инвазивный потенциал клеток трофобласта [6].

Основным фактором риска приращения плаценты является ее предлежание при наличии рубца на матке после кесарева сечения [10]. При этом каждое последующее кесарево сечение увеличивает риск приращения плаценты при вновь наступившей беременности (табл. 1).

На встречаемость приращения плаценты влияет вариант наложения швов на разрез матки при кесаревом сечении. Переход с традиционного 2-рядного шва на однорядный в нижнем сегменте матки позволил сократить время операции, но такое изменение техники операции повлекло ряд отдаленных осложнений: разрыв матки по рубцу, приращение плаценты [12].

К группе высокого риска приращения плаценты также относятся женщины с операциями на матке (кюретаж матки, гистерорезектоскопия с удалением субмукозной миомы, полипов эндометрия, синехий, метропластика при пороках развития, консервативная миомэктомия с проникновением в полость матки, эндоваскулярная эмболизация узлов миомы) [13—15]. Факторы риска приращения плаценты включают случаи наступления беременности при наличии болезней матки (хронический эндометрит, синдром Ашермана, аномалии развития) и ее опухолей, деформирующих полость (субмукозная и интерстициальная миома), гипертензия, ассоциированная с беременностью, возраст женщины старше 35 лет, курение, наличие в анамнезе 5 и более беремен-

ностей, ручное отделение и выделение последа при предыдущих родах [16].

Исследование распространенности приращения плаценты показало, что за последние 60 лет частота этой патологии возросла в десятки раз [12, 17]. В 50-х годах XX века приращение плаценты встречалось с частотой 1 случай на 30 000 родов, тогда как в 70-е годы эта цифра увеличилась до 1 случая на 4027—7000 родов, в 80-е годы — 1 случай на 2510 родов и в 90-е годы — 1 случай на 533 родов [18—21]. В настоящее время средняя частота приращения плаценты составляет 1 случай на 1000—2500 родов [22]. Учитывая тенденцию к росту частоты кесарева сечения во всем мире, прогнозируют параллельное возрастание встречаемости приращения плаценты [23].

На данный момент не существует 100% антенатальной диагностики приращения плаценты [24]. Верифицировать этот диагноз обычно можно только после прерывания беременности или родоразрешения, выполнив гистологическое исследование удаленной матки, которое продолжает оставаться золотым стандартом диагностики данной патологии [7]. Опыт ведущих патоморфологов свидетельствует, что для установления диагноза приращения плаценты достаточно выявить несколько ворсин, находящихся в глубоких бухтах базальной пластинки или в прилежащем эндо- и миометрии плацентарного ложа [25].

Заподозрить приращение при предлежании плаценты до родов позволяет клиническая картина (микро- или макрогематурия при прорастании в мочевой пузырь, острый живот с признаками внутрибрюшного кровотечения при прорастании за пределы серозной оболочки матки, влагалищное кровотечение во II—III триместрах) в сочетании с данными 2D и 3D сонодоплерографии при наличии анамнеза операций на матке (кесарево сечение, миомэктомия и т. д.) [4]. Ряд исследователей определили, что 2D УЗИ обладает высокой чувствительностью (89%) и специфичностью (98%) в диагностике приращения плаценты [26]. По данным J. C. Shih и соавт., 3D энергетическое доплеровское картирование повышает чувствительность (до 97%) и специфичность (до 92%) сонодоплерографии в диагностике приращения плаценты [27]. Однако задача диагностики приращения осложняется его скудной клинической картиной и отсутствием специфических ультразвуковых

Таблица 1

**Частота приращения плаценты в зависимости от количества кесаревых сечений в анамнезе и наличия предлежания плаценты [11]**

Количество кесаревых сечений	Частота приращения плаценты, %	
	с предлежанием плаценты	без предлежания плаценты
1	3,3	0,03
2	11,0	0,2
3	40,0	0,1
4	61,0	0,8
5	67,0	0,8
6 и более	67,0	4,7



признаков при нормальной локализации и неглубокой инвазии плаценты в миометрий [4]. При этом помощь может оказать магнитно-резонансная томография, проведение которой сопровождается внутривенным введением беременным контраста гадолиния, что крайне нежелательно [17]. Биохимически приращение плаценты проявляется ростом уровней  $\alpha$ -фетопротеина ( $\alpha$ -ФП более 2,5 МоМ) и  $\beta$ -хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ более 2,5 МоМ) в крови беременных во II триместре гестации [28, 29]. Высокое содержание  $\alpha$ -ФП и  $\beta$ -ХГЧ в крови наблюдается также при хромосомных аномалиях плода, что резко снижает специфичность биохимической диагностики приращения плаценты [28].

Сталкиваясь во время кесарева сечения, в последовом или послеродовом периодах с неожиданным массивным маточным кровотечением в результате антенатально недиагностированного приращения плаценты, особенно при отсутствии видимых дефектов последа, акушеры-гинекологи могут предпринимать неэффективные при данной патологии попытки медикаментозной и хирургической этапной остановки кровотечения, используя управляемую баллонную тампонаду матки, гемостатические компрессионные швы на матку, лигирование маточных, яичниковых, подвздошных артерий. Это приводит лишь к увеличению кровопотери и запоздалому принятию решения о гистерэктомии. Поэтому возникает необходимость дальнейшей разработки диагностических критериев приращения плаценты с помощью неинвазивных, безопасных для матери и плода методов. Проблема становится актуальной в условиях появления консервативных органосохраняющих подходов к лечению женщин с приращением плаценты (введение метотрексата и/или эмболизация маточных артерий после оставления плаценты *in situ*, варианты метропластики). Желательно, чтобы методы диагностики позволяли установить верный диагноз до родов, даже при неглубокой инвазии плаценты в миометрий, оптимизируя тем самым тактику ведения беременных с применением мультидисциплинарного подхода к их родоразрешению и дальнейшему наблюдению [30].

Цель настоящей работы — определение информативности 3D УЗИ в диагностике приращения плаценты во время беременности.

## Материал и методы

Настоящее исследование проводили на базе Витебского областного клинического родильного дома с 2009 г. по 2013 г. (11 652 родов). В исследование включили 36 женщин с одноплодной маточной беременностью. Основную группу составили 6 беременных с частичным приращением плаценты. Верификация диагноза «приращение плаценты» была выполнена на основании морфологического исследования удаленной матки. Средний возраст беременных основной группы составил  $31,5 \pm 3,1$  года, все женщины были родоразрешены в сроке 37,7 [36,6—39,7] нед, вес новорожденных составил 3420 [2540—3775] г (17—74% для данного срока гестации). В контрольную группу вошли 30 женщин в возрасте  $26,4 \pm 5,7$  года с физиологическим течением беременности, родов и послеродового периода, родившие здоровых доношенных детей весом 3430 [3048—3812] г (56—60% для данного гестационного возраста) в сроке 39,1 [37,2—41,0] нед.

Всем пациенткам на протяжении беременности проводили общеклиническое обследование, 2D УЗИ плода с определением локализации плаценты, плацентометрией, оценкой количества околоплодных вод и структуры стенки матки, 2D и 3D доплерометрией маточно-плацентарного кровотока на аппарате «Voluson 730 Expert» («GE Medical Systems», Австрия) трансабдоминальным (AB2-7) и трансвагинальным (IC5-9H) датчиками. У 18 женщин 3D энергетическое доплеровское картирование плацентарного кровотока в 8—12 нед гестации выполняли трансвагинальным датчиком (RIC2-5H), у 29 беременных в 18—24 нед и у 35 женщин в 32—36 нед гестации — трансабдоминальным датчиком (RAB2-5L). 3D доплеровское исследование плацентарного кровотока в I триместре беременности проводили во всем объеме плацентарной ткани. Во II и III триместрах выбирали доступные для 3D сканирования зоны плаценты (центральные, парacentральные и краевые), уделяя особое внимание местам, расположенным над областью рубцов на матке. Постпроцессинговую обработку сканированных объемов ткани плаценты осуществляли в программе «VOCAL» (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) с измерением объема плацентарной ткани, получением гистограммы ее сосудистого компонента и расчетом индекса васкуляризации (VI, процентное

содержание сосудистых элементов в объеме плацентарной ткани) и индекса кровотока (FI, средняя интенсивность кровотока, то есть перфузии).

Статистический анализ выполняли с использованием программ STATISTICA, v 6.0, и Microsoft Excel 2003 методами параметрической и непараметрической статистики. Данные описывали с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ), медианы и межквартильного размаха ( $Me [25\%—75\%]$ ). Сравнение данных в основной и контрольной группах выполняли с использованием U-критерия Манна—Уитни. При анализе таблиц сопряженности двух качественных признаков и установлении факта наличия уровня значимости для малых выборок использовали двусторонний точный критерий Фишера. ROC-анализ выполняли для оценки метода диагностики приращения плаценты по данным 3D доплерометрии плаценты путем расчета оптимального порога отсечения для индексов васкуляризации и кровотока. Различия показателей между группами считали достоверным при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Частота приращения плаценты, по результатам нашего исследования, составила 1 случай на 1942 родов, что согласуется с данными литературы [22]. Доля первобеременных в основной и контрольной группах не различалась (33,3% и 16,7% соответственно,  $P=0,71$ ). В основной группе 1/2 женщин имели прерывания беременности в анамнезе (50,0% против 16,7%,  $P=0,14$ ). Анализ течения настоящей беременности в основной группе показал, что предлежание плаценты при наличии рубца на матке после кесарева сечения в анамнезе встречалось у 2 женщин ( $P=0,02$ ). У беременных основной группы отмечалась высокая частота гестационных осложнений: гестоз (33,3%,  $P=0,02$ ), многоводие (33,3%,  $P=0,02$ ), задержка роста плода (33,3%,  $P=0,02$ ). У 1 женщины основной группы беременность протекала на фоне артериальной гипертензии и миомы матки ( $P=0,36$ ).

В основной группе 5 беременных были родоразрешены путем кесарева сечения по показаниям: предлежание плаценты — 2 женщины, первичная родовая слабость — 2, гестоз тяжелой степени — 1 беременная. У всех женщин во время операции развилось маточное кровоте-

чение, отсутствовал эффект от медикаментозной и этапной хирургической остановки кровотечения, что определило выбор тактики — экстирпация матки без придатков. Роды через естественные родовые пути имели место у 1 женщины основной группы. Массивное маточное кровотечение развилось через 30 мин после самостоятельного отделения и выделения последа. Неэффективные попытки медикаментозной и этапной хирургической остановки кровотечения обусловили также выполнение экстирпации матки без придатков. При осмотре последа дефекты не были обнаружены. Однако при гистологическом исследовании плацентарного ложа удаленной матки были выявлены элементы синцитиотрофобласта в поверхностных участках миометрия (*placenta accreta*). Гистологическое исследование плацентарного ложа удаленных маток у женщин с приращением плаценты показало, что в основной группе встречались 3 степени врастания ворсин плаценты в миометрий: в 4 случаях — *placenta accreta*, в 1 — *placenta increta*, в 1 — *placenta percreta*. Перинатальные исходы в основной группе характеризовались гипоксически-ишемической энцефалопатией у 2 новорожденных. С асфиксией родился 1 недоношенный ребенок с экстремально низкой массой тела (890 г). У 2 новорожденных подтвердилась гипотрофия, диагностированная антенатально.

2D УЗИ матки и плодного яйца в 8—12 нед гестации в основной группе позволило обнаружить у 1 женщины цервико-истмическую имплантацию плодного яйца с его локализацией в нижнем маточном сегменте, истончением миометрия в области рубца и асимметрией стенок матки (рис. 1). Такую ультразвуковую картину, выявленную в 8 нед гестации, можно интерпретировать как ранний признак приращения плаценты только после родоразрешения этой беременной в 36—37 нед и появления описаний подобных единичных случаев в литературе [31]. При наблюдении данного случая в сроке гестации 21—22 нед диагностировали краевое предлежание плаценты, которая перекрывала область рубца на матке после предшествующего кесарева сечения (3 года назад оперирована по поводу тяжелого гестоза в 34—35 нед беременности). С 21—22-й недели беременная продолжала наблюдаться в стационаре вплоть до срока родоразрешения. В 36 нед гестации при УЗИ выявлены экзофит-



Рис. 1. 3D ультразвуковая мультипланарная реконструкция беременной матки. Прогрессирующая маточная беременность 8 нед с локализацией плодного мешка в нижнем сегменте матки (указана стрелкой). Оперативное родоразрешение в 36—37 нед гестации: *placenta praevia percreta*

ные массы плаценты, деформирующие контур наполненного мочевого пузыря (признак врастания плаценты в миометрий) и задержка роста плода. В 36—37 нед гестации беременная была родоразрешена с помощью кесарева сечения. Интраоперационно на передней стенке матки в области нижнего сегмента определялась зона выпячивания диаметром 10 см, которая имела синюшный цвет, избыточную васкуляризацию и распространялась к правому ребру матки (*placenta percreta*). Извлечение плода весом 2310 г и неудавшаяся попытка удаления частично врастшей в матку плаценты вызвали массивное маточное кровотечение. Отсутствие технической возможности выполнения органосохраняющей операции на матке для остановки кровотечения в данной ситуации (*placenta percreta* с инвазией плацен-

тарной тканью области правого ребра матки) определило необходимость гистерэктомии.

В основной группе при проведении 2D УЗИ с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) и доплерометрией в 18—24 нед и 32—36 нед гестации были обнаружены признаки приращения плаценты у 2 из 6 женщин (табл. 2).

По нашим данным, применение 3D энергетического доплеровского картирования при сканировании матки и плаценты позволяет заподозрить приращение плаценты по качественным признакам: сеть множественных кровеносных сосудов с хаотическим ветвлением и шунтированием кровотока в нижнем сегменте передней стенки матки, гипervasкуляризация плаценты, неразделенный котиледонный и межворсинчатый кровоток (рис. 2, а, б).

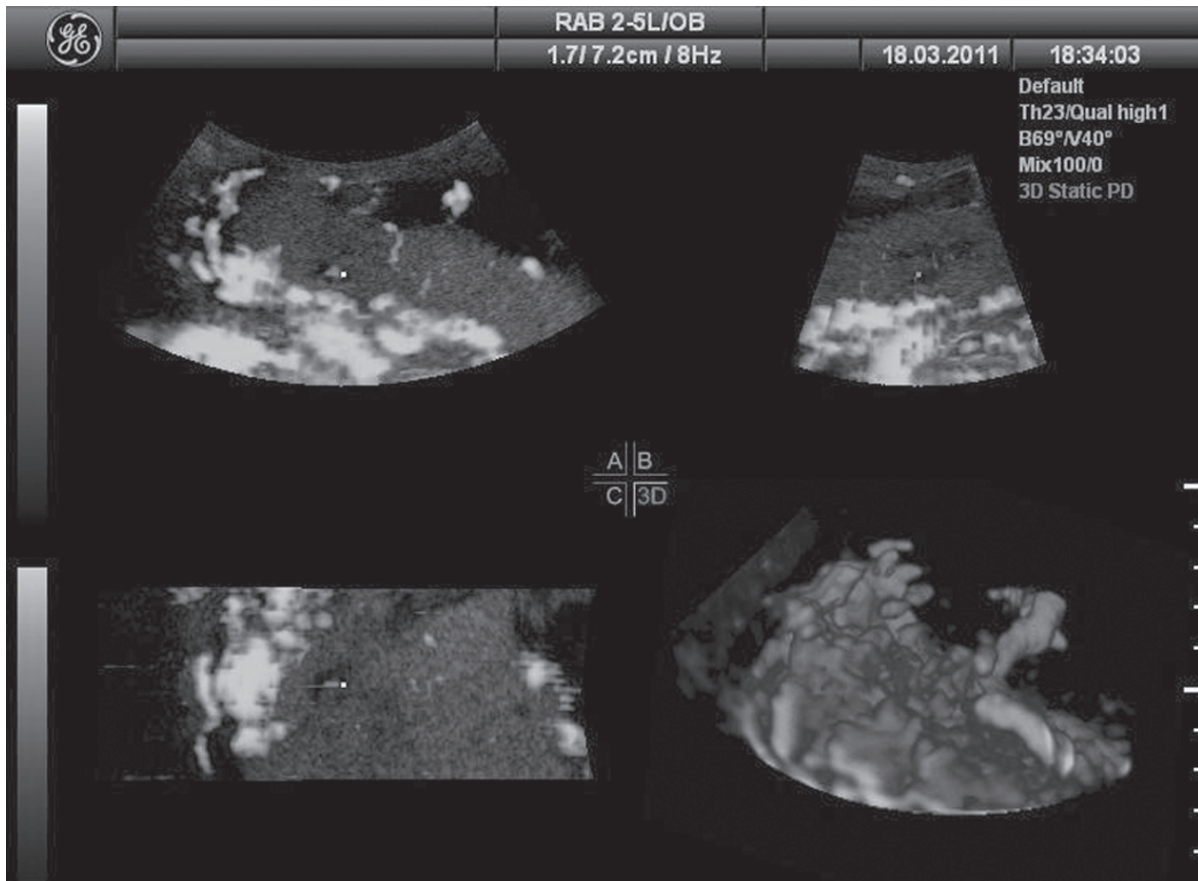
3D доплерометрия плаценты с оценкой индексов VI и FI позволила провести количественный анализ кровотока в I, II и III триместрах беременности в исследуемых группах (табл. 3).

Достоверно высокие индексы VI и FI в основной группе в 18—24 нед гестации по сравнению с контролем позволяют определить наиболее оптимальный срок беременности для диагностики приращения плаценты по данным 3D доплерометрии кровотока. Применение ROC-анализа при диагностике приращения в 18—24 нед гестации, по данным 3D доплерометрии плацентарного кровотока, позволило определить оптимальный порог отсечения для индекса VI (32,0%), значение которого соответствовало наилучшему сочетанию чувствительности (91,7%) и специфичности (81,3%) метода. Показатель площади под ROC-кривой 0,89 ( $P=0,0002$ ) свидетельствовал о высокой прогностической силе и клинической значимости данного метода (рис. 3, а). При этом оптималь-

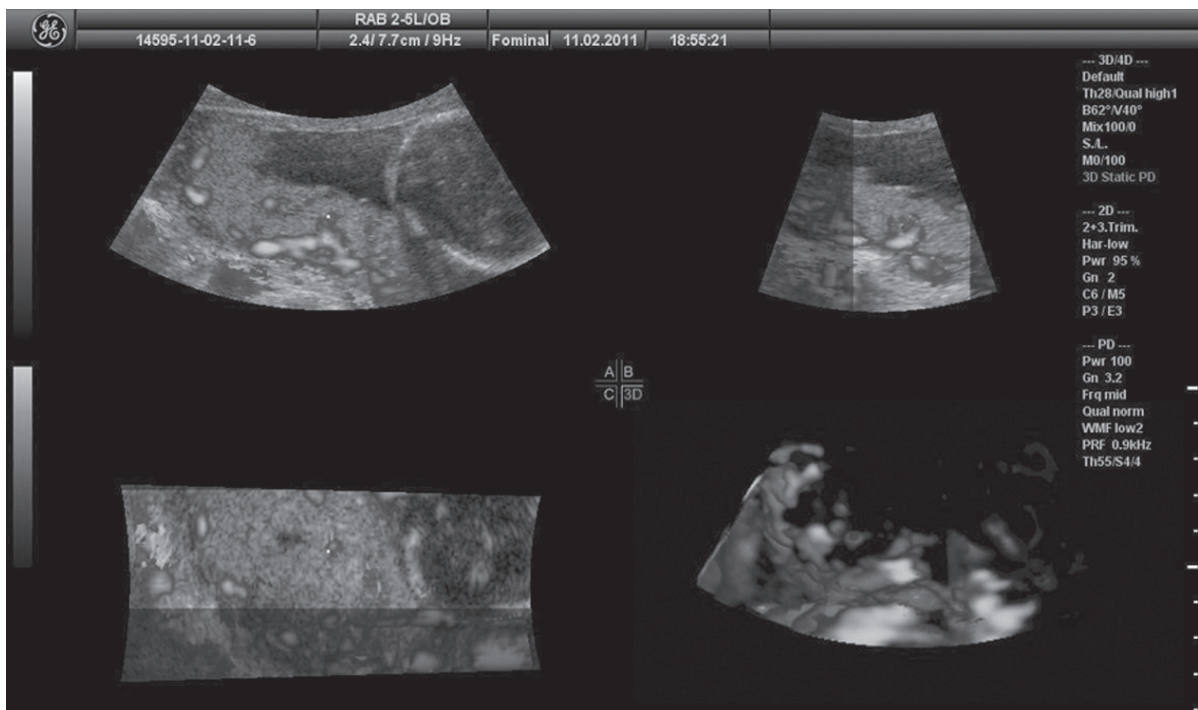
Таблица 2

### Частота выявления признаков приращения плаценты при 2D УЗИ с ЦДК и доплерометрией в основной группе

Критерий приращения плаценты	Число женщин основной группы	
	18—24 нед	32—36 нед
Истончение гипозоногенной зоны между миометрием и плацентой (менее 2 мм)	1	2
Дилатация сосудов над периферической субплацентарной зоной	0	1
Множественные сосудистые лакуны в плаценте с турбулентным кровотоком (скорость более 15 см/с)	0	0
Деформация наружного контура матки в зоне плацентации	0	1
Прерывание гиперэхогенной границы между мочевым пузырем и миометрием с гипervasкуляризацией	0	2
Экзофитные массы плаценты, деформирующие контур наполненного мочевого пузыря	0	1
Отсутствие миграции плаценты при ее предлежании во II—III триместрах	2	2



а



б

Рис. 2. 3D энергетическое доплеровское картирование кровотока в центральной и парацентральной зонах плаценты у беременной из основной группы в 18—19 нед гестации:  
 а) VI=61,4%, FI=52,3. Роды через естественные родовые пути в 40 нед гестации. Массивное маточное кровотечение через 30 мин после выделения последа. Гистологическое исследование удаленной матки: *placenta accrete*;  
 б) VI=25,7%, FI=45,6. Роды через естественные родовые пути без особенностей в 39—40 нед гестации



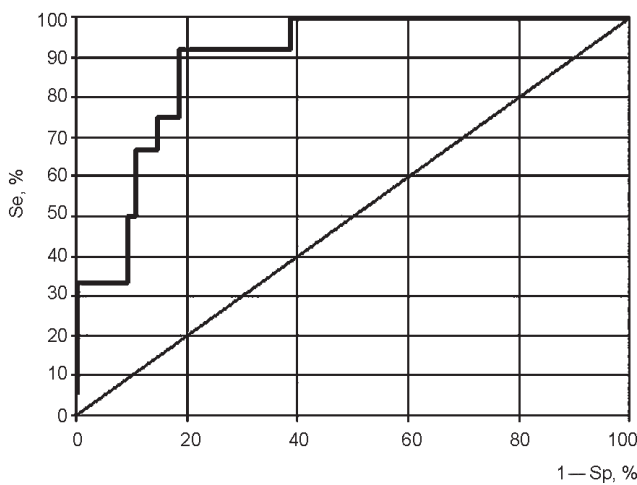
Таблица 3

**Значения индексов васкуляризации и кровотока, по данным 3D энергетической доплерометрии плаценты, во время беременности**

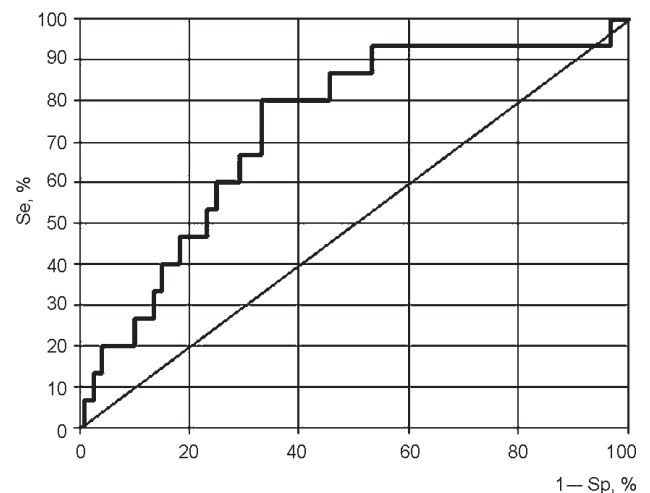
3D доплерометрия плаценты	Срок беременности					
	8—12 нед		18—24 нед		32—36 нед	
	основная группа (n=3)	контрольная группа (n=15)	основная группа (n=5)	контрольная группа (n=26)	основная группа (n=6)	контрольная группа (n=30)
VI, %	32,8 [23,4; 42,2]	24,8 [18,9; 29,7]	40,0 [34,6; 54,8]*	20,2 [11,5; 30,0]	13,8 [11,0; 16,2]	14,2 [9,8; 20,8]
FI	43,9 [41,6; 46,2]	42,5 [37,0; 45,1]	54,7 [50,9; 59,2]**	47,6 [42,7; 53,8]	46,4 [42,7; 55,3]	44,7 [40,6; 48,0]

\*Достоверность различий показателей в сравнении с контрольной группой (P<0,001).

\*\*Достоверность различий показателей в сравнении с контрольной группой (P<0,01).



а



б

Рис. 3. ROC-кривая для метода диагностики приращения плаценты в 18—24 нед гестации, по данным 3D доплерометрии плацентарного кровотока, на основе применения: а) индекса васкуляризации; б) индекса кровотока (Se — чувствительность, Sp — специфичность)

ный порог отсечения для индекса FI (50,8%) соответствовал наилучшему сочетанию чувствительности (80,0%) и специфичности (66,7%) метода, показателю площади под ROC-кривой 0,73 (P=0,02) (рис. 3, б).

### Выводы

1. Информативным методом диагностики приращения плаценты во время беременности является 3D доплерометрия плацентарного кровотока в сроке 18—24 недели гестации на основе оценки индекса васкуляризации плаценты (чувствительность 91,7%, специфичность 81,3%).

2. Значения индекса васкуляризации более 32,0% и индекса кровотока более 50,8%, по данным 3D доплерометрии плацентарного кровотока, в 18—24 нед гестации соответствуют высокому риску приращения плаценты, вы-

зывают необходимость осуществления быстрого перехода к радикальному хирургическому лечению при неэффективности органосохраняющих подходов в случае возникновения кровотечения при кесаревом сечении, в послеродовом или раннем послеродовом периоде.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Konijeti R., Rajfer J., Askari A. // *Reviews in urology*.— 2009.— Vol. 11, № 3.— P. 173—176.
2. *Placenta accreta. Committee Opinion No. 529. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol.*— 2012.— Vol. 120.— P. 207—211.
3. Baughman W. C., Corteville J. E., Shah R. R. // *Radio Graphics*.— 2008.— Vol. 28, № 7.— P. 1905—1916.
4. Comstock C. H. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*— 2005.— Vol. 26.— P. 89—96.
5. Russo M., Krenz E. I., Hart S. R., Kirsch D. // *The Ochsner J.*— 2011.— Vol. 11.— P. 84—88.
6. Garmi G., Goldman S., Shalev E., Salim R. // *Obstet. Gynecol.*— 2011.— Vol. 117, № 1.— P. 55—59.

7. Tantbirojn P., Crum C. P., Parast M. M. // *Placenta*.— 2008.— Vol. 29, № 7.— P. 639—645.
8. Earl U., Bulmer J. N., Briones A. // *Placenta*.— 1987.— Vol. 8, № 3.— P. 273—282.
9. Cohen M., Wullemin C., Irion O., Bischof P. // *Neuroendocrinol. Letters*.— 2010.— Vol. 31, № 2.— P. 193—197.
10. Usta I. M., Hobeika E. M., Musa A. A., et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2005.— Vol. 193.— P. 1045—1049.
11. Silver R. M., Landon M. B., Rouse D. J., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 2006.— Vol. 107, № 6.— P. 1226—1232.
12. Курцер М. А., Бреслав И. Ю., Лукашина М. В. и др. // *Акуш. гин.*— 2011.— № 4.— С. 118—122.
13. Sivan E., Spira M., Achiron R., et al. // *Am. J. Perinatol.*— 2010.— Vol. 27, № 6.— P. 455—461.
14. Pron G., Mocarski E., Bennett J., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 2005.— Vol. 105.— P. 67—76.
15. Bonduki C. E., Feldner P. C., da Silva J., et al. // *Clinics*.— 2011.— Vol. 66, № 5.— P. 807—810.
16. Al-Serehi A., Mhoyan A., Brown M., et al. // *J. Ultrasound Med.*— 2008.— Vol. 27.— P. 1623—1628.
17. Cheung C. S., Chan B. C. // *Int. J. Women's Health*.— 2012.— Vol. 4.— P. 587—594.
18. Breen J. L., Neubecker R., Gregori C. A., Franklin J. E. Jr. // *Obstet. Gynecol.*— 1977.— Vol. 49, № 1.— P. 43—47.
19. Read J. A., Cotton D. B., Miller F. C. // *Obstet. Gynecol.*— 1980.— Vol. 56, № 1.— P. 31—34.
20. Miller D. A., Chollet J. A., Goodwin T. M. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1997.— Vol. 177, № 1.— P. 210—214.
21. Wu S., Kocherginsky M., Hibbard J. U. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2005.— Vol. 192.— P. 1458—1461.
22. Eller A. G., Porter T. F., Soisson P., Silver R. M. // *BJOG*.— 2009.— Vol. 116, № 5.— P. 648—654.
23. Sinha P., Mishra M. // *J. Obstet. Gynaecol.*— 2012.— Vol. 32, № 7.— P. 621—623.
24. Benirschke K., Burton G. J., Baergen R. N. *Pathology of the Human Placenta*.— New York, 2012.
25. Милованов А. П. *Патологоанатомический анализ причин материнских смертей*.— М., 2003.
26. Wong H. S., Cheung Y. K., Zuccollo J., et al. // *J. Clin. Ultrasound*.— 2008.— Vol. 9.— P. 551—559.
27. Shih J. C., Palacios Jaraquemada J. M., Su Y. N., et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*— 2009.— Vol. 33, № 2.— P. 193—203.
28. Zelop C., Nadel A., Frigoletto F. D., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 1992.— Vol. 80, № 4.— P. 693—694.
29. Mazouni C., Gorincour G., Juhan V., et al. // *Placenta*.— 2007.— Vol. 28, № 7.— P. 599—603.
30. Grobman W. A., Gersnoviez R., Landon M. B., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 2007.— Vol. 110, № 6.— P. 1249—1255.
31. Moschos E., Wells C. E., Twickler D. M. // *J. Ultrasound Med.*— 2014.— Vol. 33, № 3.— P. 475—481.

Поступила 13.05.14.

#### POSSIBILITIES OF 3D ULTRASOUND TO DIAGNOSE PLACENTA ACCRETA

M. P. Famina, T. S. Divakova, L. A. Roslik

**Objective.** Detection of the 3D ultrasound accuracy for the placenta accreta antenatal diagnosis was the objective of the study.

**Material and methods.** The study group consisted of 6 pregnant women with placenta accreta, the control group was formed of 30 women with physiological pregnancy, childbirth and the postpartum period. 3D power Doppler examinations of the placental blood flow were performed at 8—12, 18—24, and 32—36 weeks' gestation.

**Results.** The optimal gestational age and values of vascularization index and blood flow index in placenta using 3D Doppler were determined for identifying pregnant women at risk of placenta accreta.

**Conclusion.** A high risk of placenta accreta determined by the findings of 3D Doppler of placental blood flow causes the need for a rapid transition to radical surgery in cases of bleeding with failure of organ protective approaches during caesarean section, at the afterbirth period, and at the early postpartum period.

**Key words:** placenta accreta, 3D power Doppler, placental blood flow.

#### Адрес для корреспонденции:

Фомина Марина Петровна.

Витебский государственный медицинский университет.

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27; сл. тел. (8-212) 27-23-51.

О. А. ГАЛЬЦОВА

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У МУЖЧИН

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

*Проведен анализ развития постинфарктного ремоделирования в отдаленный период у мужчин, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) и реперфузионную терапию (тромболитическая терапия или чрескожные коронарные вмешательства). Разработан метод прогнозирования постинфарктного ремоделирования в отдаленный период после перенесенного ОИМпST.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, прогнозирование постинфарктного ремоделирования.

Вне зависимости от применяемых способов реперфузии после развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) происходят структурные и функциональные изменения в миокарде. Эти процессы называют ишемическим ремоделированием [1]. Развитие патологического ремоделирования происходит под действием различных факторов: гемодинамической нагрузки, нейрогуморальных и других показателей, значение которых до сих пор выясняется [2, 3].

По данным некоторых авторов, ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) после развития инфаркта миокарда является важным предвестником развития сердечной недостаточности и предиктором смерти у таких больных [4]. У пациентов после перенесенного ОИМпST происходит структурная перестройка миокарда. Изучение процессов, направленных на развитие ремоделирования миокарда, играет огромную роль [5—7].

После острой коронарной окклюзии, начиная с 72 ч в сердце происходят изменения, которые характеризуются непропорциональным растяжением и истончением миокарда, дилатацией и сферификацией ЛЖ, что называется ранним постинфарктным ремоделированием, происходит дегградация межклеточных коллагеновых мостиков сериновыми протеазами и активированными матриксными металлопротеазами,

освобождающимися из макрофагов, нейтрофилов и моноцитов [4, 8, 9].

Ремоделирование миокарда возникает как за счет повреждения, так и в ответ на снижение коронарного кровотока. Происходит вовлечение в процесс ремоделирования не только области инфаркта, но и непораженных областей, на которые приходится функциональная компенсация, изменяется кривизна стенки ЛЖ. Кроме того, желудочковое ремоделирование может усугублять уже имеющуюся систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ, что оказывает отрицательное влияние на прогноз заболевания и качество жизни [10—12].

Как ответ на миокардиальное повреждение возникает дилатация пораженной зоны с сопутствующей дилатацией желудочка в целом. Нарушение геометрии ЛЖ предшествует уменьшению фракции выброса, нарушению центральной гемодинамики и клиническим проявлениям сердечной недостаточности [13, 14].

В настоящее время существует много методов прогнозирования развития патологического ремоделирования у пациентов, перенесших ОИМпST. Однако у этих способов имеются недостатки: невозможность использования в случаях неудовлетворительной визуализации полостей сердца при эхокардиографии, регистрации полной блокады левой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме, при наличии гемодинамически значимых клапанных пороков сердца. Кроме того, к критериям исключения относятся кардиогенный шок, наличие противопоказаний к системному тромболизису. При разработке данных методов в исследование не включены пациенты, перенесшие чрескожные вмешательства (ЧКВ) (однако в настоящее время известно, что пациентам с ОИМпST необходимо выполнять диагностическую коронароангиографию для решения вопроса о возможных методах и сроках коронарной реваскуляризации).

### Материал и методы

Проведено обследование в отдаленный период 121 мужчины, перенесшего ОИМпST и реперфузионную терапию. ЧКВ было проведено 65 (53,7%) пациентам (средний возраст —  $53,8 \pm 1,1$  года), тромболитическая терапия (ТЛТ) — 56 (46,3%) (средний возраст —  $51,1 \pm 1,0$  года). После проведения ЧКВ пациентов обследовали через  $17,2 \pm 1,2$  мес, после ТЛТ — через  $28,8 \pm 2,2$  мес.

Критериями включения в исследование явились: симптомы ОИМпST (ангинозная боль, одышка и т. д.); изменения на ЭКГ (подъем сегмента ST более 1 мм по крайней мере в двух смежных отведениях или островозникающая полная блокада левой ножки пучка Гиса).

Критериями исключения были: возникшие около 1 мес назад ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака; тяжелые заболевания внутренних органов (тяжелая дыхательная, почечная и печеночная недостаточность), онкологические заболевания.

Всем пациентам проводили эхокардиографическое исследование, тест 6-минутной ходьбы. Определение уровня натрийуретического пептида (NT-proBNP) осуществляли с помощью метода иммунофлуоресцентного анализа на аппарате «Mini-VIDAS» с помощью реактивов «Mini-VIDAS» («BioMerieux», Франция). Нормальными считали показатели менее 125 пг/мл у пациентов моложе 75 лет и менее 450 пг/мл у пациентов старше 75 лет [15, 16].

Эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковой установке «VIVID-7 PRO» («GeneralElectric»), после ЧКВ или ТЛТ (примерно на 5—7-е сутки) и в отдаленный период при повторной госпитализации. Исследовали динамику важнейших показателей, связанных с ремоделированием ЛЖ: конечнодиастолический объем (КДО, мл), конечносистолический объем (КСО, мл), индекс конечносистолического объема (ИКСО, мл/м<sup>2</sup>), индекс конечнодиастолического объема (ИКДО, мл/м<sup>2</sup>), фракция выброса ЛЖ (ФВ, %), конечнодиастолический размер (КДР, мм), конечносистолический размер (КСР, мм), переднезадний размер левого предсердия (ЛП, мм), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП, мм), толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСЛЖ, мм), индекс относительной толщины ЛЖ (ИОТ, мм) — (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР. Исходные показатели рассчитывали в М-режиме с использованием доплер-эхокардиографии.

Статистический анализ проводили при помощи программы STATISTICA 6.0. Значения непре-

рывных переменных представляли в виде среднего и стандартной ошибки среднего. Для анализа нормальности распределения в группах использовали тест Колмогорова—Смирнова. При нормальном распределении использовали t-критерий для сравнения независимых и зависимых групп, при отличном от нормального распределении — тест Манна—Уитни. При построении модели прогнозирования применяли метод регрессионного анализа. Статистически значимыми считали различия при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Показатель NT-proBNP является более точным предиктором для прогнозирования постинфарктного ремоделирования в отдаленный период. В этой связи статистическую группировку респондентов по данному признаку проводили с учетом следующих положений: уровень NT-proBNP менее 125 условно соответствует «хорошему состоянию» (аналог фракция выброса-1 (ФВ-1) принимает значения более 45%), значение NT-proBNP более 125 условно соответствует «плохому состоянию» (аналог ФВ-1 принимает значения менее 45%).

Принятые коды: NT-proBNP > 125 — «1», NT-proBNP < 125 — «2».

Поскольку данные по BNP в отдаленный период представлены не по всем пациентам, что связано с достаточной сложностью и дороговизной указанного вида анализа, для исследования приняли показатели 108 респондентов. Данные о группировке пациентов приведены в табл. 1.

Используя показатель NT-proBNP, можно предположить, что принятое в настоящее время граничное значение ФВ-1, равное 45%, должно быть скорректировано в целях более объективного отражения состояния пациента. Так, предлагается принять граничное значение ФВ-1 на уровне от 55 до 60.

Логистический регрессионный анализ применяется для построения статистической модели, позволяющей прогнозировать вероятность наступления исхода (группы NT-proBNP) по выделенным факторам риска.

Таблица 1

#### Показатели ФВ-1 у обследованных пациентов

Группа по NT-proBNP	Количество наблюдений	Показатель ФВ-1	Среднее значение ФВ-1
«1»	44	50,5 [43,0—58,5]	50,41
«2»	64	61,0 [58,0—63,0]	60,20
Всего...	108	58,5 [50,5—62,0]	56,21



Зависимый признак является бинарным, то есть принимает только 2 значения: 1 — NT-proBNP > 125 и 2 — NT-proBNP < 125.

В результате вычислительных процедур получены следующие результаты:

— построены 2 модели логистической регрессии, обладающие примерно одинаковой предсказательной способностью;

— в качестве информативных признаков в модели были включены наличие заболеваний у родственников, КСР, КСО, КДР, размер ЛП, количество баллов согласно критериям TIMI, класс стенокардии, а также количество установленных стентов.

Расшифровка признаков для корректного описания модели:

NT-proBNP: 1 — >125, 2 — <125 (в модели интерпретация следующая: NT-proBNP > 125 — группа «0»; NT-proBNP < 125 — группа «1», что связано с особенностью расчета логистической регрессии).

Значения  $\chi^2=30,29$  и  $\chi^2=31,84$  для двух построенных моделей и  $P=0,0000 < 0,05$  свидетельствуют, что отмеченные признаки существенно влияют на процесс прогнозирования при отнесении пациента к одной из групп по показателю NT-proBNP.

Оценка признаков показала, что заболевания у родственников, высокие баллы по TIMI,

высокие показатели КСР, КСО, размер ЛП оказывают отрицательное влияние на вероятность исхода NT-proBNP более 125, то есть с увеличением значений признаков вероятность NT-proBNP более 125 возрастает (табл. 2).

Предсказательная сила моделей представлена в табл. 3.

Несмотря на примерно одинаковую предсказательную способность, каждая из представленных моделей имеет специфические особенности, позволяющие верно классифицировать тех респондентов, которые не были определены другой моделью. Учитывая особенность логистических уравнений, было предложено неординарное решение по совместному применению разработанных моделей, что позволит несколько улучшить прогностическую ценность. Так, имея 2 уравнения  $F1=f(x_i)$  и  $F2=f(x_i)$ , принимающих округленные значения 0 либо 1, можно предположить, что произведение  $F1$  и  $F2$  позволит существенно улучшить уровень прогноза, особенно для 1-й группы. Предсказательная сила предлагаемой модели представлена в табл. 4.

Чувствительность (Se), или доля истинно положительных случаев (NT-proBNP более 125), определяется по формуле:

$$Se = \frac{a}{a+b} \cdot 100\% = \frac{33}{33+11} \cdot 100\% = 75,0\%.$$

Таблица 2

### Результаты оценки коэффициентов первой логистической модели

Показатель	Свободный член	Заболевания у родственников	КСР, мм	КСО, мл	Размер ЛП, мм	Балл по TIMI
Значения коэффициентов	9,6193	-0,4797	-0,0220	-0,0267	-0,1289	-0,2335
Стандартная ошибка	2,9942	0,4850	0,0563	0,0142	0,0692	0,1145
t-критерий (df=102)	3,2126	-0,9891	-0,3903	-1,8780	-1,8633	-2,0382
P	0,0018	0,3250	0,6971	0,0632	0,0653	0,0441
Отношение шансов	15 052,170	0,619	0,978	0,974	0,879	0,792

Примечание. Заболевания у родственников — наличие сердечно-сосудистых заболеваний у родственников.

Таблица 3

### Классификация случаев для моделей прогнозирования группы по NT-proBNP

Предсказанные значения при NT-proBNP > 125	Предсказанные значения при NT-proBNP < 125	Верно классифицированные, %
1-я модель		
26	18	59,09
7	57	89,06
2-я модель		
28	16	63,64
9	55	85,94

## Классификация случаев для предложенной логистической модели

По модели логит-регрессии (на основе исходных данных)	Фактически (по результатам обследования)	
	NT-proBNP > 125 (код события — 1)	NT-proBNP < 125 (код события — 2)
Наблюдаемые значения при NT-proBNP > 125 (код события — 1)	33 (a)	11 (b)
Наблюдаемые значения при NT-proBNP < 125 (код события — 2)	11 (c)	53 (d)

Специфичность (Sp), или доля истинно отрицательных случаев (NT-proBNP менее 125), которые были правильно идентифицированы моделью, определяется по формуле:

$$Sp = \frac{d}{b+d} \cdot 100\% = \frac{53}{11+53} \cdot 100\% = 82,8\%.$$

Уравнение логистической регрессии будет иметь следующий вид:

$$K = \left[ \frac{\exp(9,62 - 0,48 \cdot \text{Заболевания} - 0,022 \cdot \text{КСР} - 0,027 \cdot \text{КСО} - 0,13 \cdot \text{ЛП} - 0,23 \cdot \text{TIMI})}{1 + \exp(9,62 - 0,48 \cdot \text{Заболевания} - 0,022 \cdot \text{КСР} - 0,027 \cdot \text{КСО} - 0,13 \cdot \text{ЛП} - 0,23 \cdot \text{TIMI})} \right] \times$$

$$\times \left[ \frac{\exp(11,24 - 0,14 \cdot \text{Заболевания} - 0,049 \cdot \text{КДР} - 0,13 \cdot \text{ЛП} - 0,29 \cdot \text{TIMI} - 0,52 \cdot \text{Стенты} - 0,38 \cdot \text{Стенокардия})}{1 + \exp(11,24 - 0,14 \cdot \text{Заболевания} - 0,049 \cdot \text{КДР} - 0,13 \cdot \text{ЛП} - 0,29 \cdot \text{TIMI} - 0,52 \cdot \text{Стенты} - 0,38 \cdot \text{Стенокардия})} \right],$$

где K — прогностический индекс постинфарктного ремоделирования;

exp — экспонента (2,72);

есть сердечно-сосудистые заболевания у родственников — 1 балл, нет — 0 баллов;

стенты — количество стентов;

стенокардия: есть — 1 балл, нет — 0 баллов.

При K менее 0,5 прогнозируют неблагоприятное ремоделирование ЛЖ.

*П а ц и е н т П., 40 лет. Госпитализирован в связи с развитием острого инфаркта миокарда (ИМ) нижней стенки ЛЖ 17.07.12. Пациенту выполнена коронароангиография (КАГ) по экстренным показаниям, по результатам которой выявлен тромбоз 3-го сегмента правой коронарной артерии (ПКА), субокклюзия передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) — стенозирование в 1-м сегменте до 60%. Одномоментно выполнена ангиопластика и стентирование 3-го сегмента ПКА. Имплантированы 4 стента. Контрольная КАГ: стояние стента правильное, кровоток по TIMI III.*

*По данным анамнеза: у родственников пациента были заболевания сердечно-сосудистой системы, в прошлом он перенес ИМ, количество стентов — 4, количество баллов по критериям группы TIMI — 6, класс по Killip — 1.*

*По данным эхоКГ, на 5-е сутки ИМ выявлены следующие значения: КСР — 47 мм, КДР — 61 мм, КСО — 104 мл, КДО — 184 мл, ЛП — 41 мм. В дальнейшем течение ИМ без рецидивирования, сердечная недостаточность I функционального класса.*

*Коэффициент рассчитан по формуле:*

$$K = \left[ \frac{2,72(9,62 - 0,48 \cdot 1 - 0,022 \cdot 47 - 0,027 \cdot 104 - 0,13 \cdot 41 - 0,23 \cdot 6)}{1 + 2,72(9,62 - 0,48 \cdot 1 - 0,022 \cdot 47 - 0,027 \cdot 104 - 0,13 \cdot 41 - 0,23 \cdot 6)} \right] \times$$

$$\times \left[ \frac{2,72(11,24 - 0,14 \cdot 1 - 0,049 \cdot 61 - 0,13 \cdot 41 - 0,29 \cdot 6 - 0,52 \cdot 4 - 0,38 \cdot 1)}{1 + 2,72(11,24 - 0,14 \cdot 1 - 0,049 \cdot 61 - 0,13 \cdot 41 - 0,29 \cdot 6 - 0,52 \cdot 4 - 0,38 \cdot 1)} \right].$$

*K=0,03, что свидетельствует о высоком риске развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ у данного пациента.*

*При повторном осмотре через 1 год у пациента на фоне приема рекомендованной терапии, по данным эхоКГ, отмечается прогрессирование патологического ремоделирования миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ 42% — систолическая дисфункция ЛЖ).*

Таким образом, данный метод позволяет оценить вероятность развития патологического ремоделирования миокарда в отдаленный период у пациентов мужского пола, перенесших ОИМпST

и получавших реперфузионную терапию, и предотвратить развитие указанного осложнения путем проведения лечебно-профилактических мероприятий (оптимизация медикаментозной терапии, открытие хронических коронарных окклюзий, установка кардиоресинхронизирующих устройств и т. д.).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Sharpe N., Murphy J., Smith H., et al. // *Lancet*.— 1988.— № 1.— P. 225—229.
2. Арипов М. А., Бережинский И. В., Иващенко А. А. Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения / Под ред. Л. А. Бокерия и др.— М., 2002.
3. Swynghedauw B. // *Physiol. Rev.*— 1999.— Vol. 15.— P. 215—262.
4. Pfeffer M. A., Braunwald E. // *Circulation*.— 1990.— Vol. 81.— P. 1161—1172.
5. Белов Ю. В., Вараксин В. А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца: от концепции к хирургическому лечению.— М., 2002.
6. Olivettiet G. // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336.— P. 1131—1141.
7. Kramer C. M. // *Circulation*.— 1996.— Vol. 94.— P. 660—666.
8. Нечесова Т. А., Коробко И. Ю., Кузнецов Н. И. // *Мед. новости*.— 2008.— № 11.— P. 7—13.
9. Cleutjens, J. P. M., Kandala J. S., Guarda E., et al. // *J. Moll. Cell. Cardiol.*— 1995.— Vol. 27.— P. 1281—1292.
10. Eng C., Zhao M., Factor S. M., Sonnenblick E. H. // *Eur. Heart J.*— 1993.— Vol. 14.— P. 27—32.
11. Hutchins G. M., Buckley B. H. // *Am. J. Cardiol.*— 1978.— Vol. 41.— P. 1127—113.
12. Francisco F. A., Alonso J., Gonzalo P., et al. // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28, № 8.— P. 949—960.
13. Sabbah H. N., Kono T., Stein P. D., et al. // *Am. J. Physiol.*— 1992.— Vol. 263.— P. 266—270.
14. Бокерия П. А. Ишемическое ремоделирование левого желудочка.— М., 2002.
15. European Society of Cardiology. *Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (update 2005)*.
16. Valli N., Gobinet A., Bordenave L. // *J. Lab. Clin. Med.*— 1999.— Vol. 134.— P. 437—444.

Поступила 28.05.14.

### MATHEMATICAL FORECASTING OF POST-INFARCTION REMOTE REMODELING AT MEN HAVING SURVIVED INFARCTION

O. A. Galtsova

The post-infarction remodeling at men having survived STEMI and administered reperfusion therapy (thrombolytic therapy or percutaneous coronary interventions) was analyzed. Basing on the analysis findings a method for forecasting the remote post-infarction remodeling after STEMI had been developed.

**Key words:** chronic heart failure, STEMI, forecasting of post-infarction remodeling.

#### Адрес для корреспонденции:

Гальцова Ольга Анатольевна.  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования.  
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сл. тел. (8-017) 290-98-38.



В. И. ЗАХАРЕВИЧ

## ФАРМАКОКИНЕТИКА И КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ АМИКАЦИНА У ДЕТЕЙ С ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ НЕЙТРОПЕНИЕЙ

РНЦП детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь

**Цель исследования.** Изучить фармакокинетику и определить принципы коррекции суточной дозы амикацина для парентерального введения у детей с химиоиндуцированной нейтропенией.

**Материал и методы.** У 21 пациента с химиоиндуцированной нейтропенией (9 в группе с сепсисом, 12 в контрольной группе без сепсиса) определена фармакокинетика амикацина. Концентрацию амикацина определяли методом поляризационной иммунофлюоресценции. Для выявления минимальных ингибирующих концентраций амикацина использовали метод E-test.

**Результаты.** Максимальная концентрация амикацина  $C_{max}$  в опытной группе достигла 74,1 мг/л, в контрольной — 50,0 мг/л ( $P=0,058$ ). Частота достижения целевых значений фармакодинамического индекса  $C_{max}/MIC$  была крайне низка при  $MIC$  более 8, ее имели 19,05% изолятов *E. coli*, 70% изолятов *K. pneumoniae*, 60% изолятов *E. cloacae*. Разработана номограмма, позволяющая прогнозировать  $C_{max}$  амикацина в зависимости от суточной дозы антибиотика.

**Заключение.** Для детей с фебрильной нейтропенией оптимальным способом введения суточной дозы амикацина 15 мг/кг следует признать однократное внутривенное введение. Целевые значения индекса  $C_{max}/MIC$  могут быть достигнуты для микроорганизмов с  $MIC$  амикацина, не превышающей 8 мг/л.

**Ключевые слова:** дети, фармакокинетика, фармакодинамика, амикацин, сепсис, нейтропения.

Увеличение числа случаев инфекционных осложнений, вызванных госпитальными штаммами *E. coli*, *K. pneumoniae* и *E. cloacae*, обладающими множественной лекарственной устойчивостью к большинству антибактериальных лекарственных средств, представляет серьезную проблему для пациентов любого профиля, особенно в состоянии фебрильной нейтропении [1, 2]. Амикацин является представителем группы аминогликозидов, активен преимущественно в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов и зачастую сохраняет свою активность в отношении штаммов, резистентных к другим классам антибактериальных

препаратов (цефалоспорины, карбапенемы). Традиционное, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства «Амикацин», использование фиксированной суточной дозы антибиотика по 5 мг/кг каждые 8 ч или по 7,5 мг/кг через 12 ч не всегда предотвращает и купирует инфекционные осложнения. По своим фармакодинамическим свойствам аминогликозиды относят к концентрационно-зависимым антибиотикам, то есть их эффективность определяется соотношением максимальной концентрации и минимальной ингибирующей концентрации  $C_{max}/MIC$  с целевым значением данного индекса более 10 [3—7]. Высокая минимальная концентрация ( $C_{min}$ ) и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) тесно коррелируют с доказанными нефро- и ототоксическими эффектами [3, 8, 9]. При критических состояниях, особенно на фоне массивной инфузионной терапии, часто происходит увеличение объема распределения (Vd) препаратов, распределяющихся преимущественно во внеклеточной жидкости (к таковым относятся и аминогликозиды), что может привести к снижению максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) и, как следствие, эффективности терапии [11, 12]. Кроме того, у пациентов в критическом состоянии зачастую может наблюдаться гиперфункция почек (гиперфильтрация), существенно увеличивающая клиренс препаратов с преимущественно почечным путем элиминации, в том числе амикацина [13]. Вариабельность фармакокинетики и высокий потенциал побочных эффектов свидетельствуют в пользу проведения мониторинга концентрации аминогликозидов в плазме. Идеальным подходом остается режим дозирования с большими интервалами (введение суточной дозы однократно), мониторингом концентрации и определением  $MIC$  возбудителя. Публикации, отражающие принцип коррекции суточной дозы и фармакокинетику амикацина у пациентов с химиоиндуцированной нейтропенией и сепсисом, отсутствуют. Необходимость коррекции дозы с учетом фармакокинетических особенностей определила актуальность исследования.

Целью исследования является изучение фармакокинетики и определение принципов коррекции суточной дозы амикацина для парен-



терального введения у детей с химиоиндуцированной нейтропенией.

### Материал и методы

После получения информированного согласия родителей в исследование были включены дети в возрасте от 3 до 18 лет (11 мальчиков и 10 девочек) как с солидными злокачественными новообразованиями, так и с гемобластозами на различных этапах лечения. У всех пациентов на момент исследования зарегистрирована индуцированная химиотерапией нейтропения (уровень нейтрофилов менее 500 кл./мкл). Развитие фебрильной нейтропении у 9 пациентов с сепсисом и у 12 пациентов контрольной группы определило показания для проведения антибактериальной терапии, включая эмпирическое назначение амикацина. Для внутривенного введения использовали лекарственное средство амикацина сульфат производства СОАО «ФЕРЕЙН» (Республика Беларусь). Введение суточной дозы, разрешенной инструкцией по медицинскому применению амикацина, осуществляли путем 60-минутной инфузии в среднем 15 мг/кг каждые 24 ч. Фармакокинетическое исследование проводили через 36—48 ч после первого введения лекарственного средства по достижении им стационарной концентрации. Взятие крови из центрального венозного катетера для определения концентрации амикацина в крови пациентов проводили в определенные временные интервалы: перед очередным введением препарата; непосредственно после завершения инфузии препарата (0 ч); через 1 ч после завершения инфузии препарата (ч+1); через 2 ч после завершения инфузии (ч+2); через 4 ч после завершения инфузии (ч+4); через 8 ч после завершения инфузии (ч+8). Непосредственно после взятия крови сыворотку в объеме не менее 1 мл в пластиковых пробирках типа эппендорф помещали в холодильную камеру с температурой +4—6°C, где хранили до момента выполнения исследования, но не более 24 ч.

Концентрацию амикацина определяли методом поляризационной иммунофлюоресценции (FPIA — Fluorescence Polarization Immunoassay) с помощью оригинальных коммерческих наборов реагентов на аппарате «TDXFLX» («Abbott Laboratories Diagnostics Division», США). На протяжении 24 ч от начала фармакокинетического исследования дополнительно определяли кли-

ренс эндогенного креатинина (КЭК) методом Реберга—Тареева с использованием технических нормативно-правовых актов, регламентирующих процесс, и средств измерения, разрешенных для применения в организациях здравоохранения.

MIC амикацина по отношению к изолятам *E. coli* (21 изолят), *K. pneumoniae* (30 изолятов) и *E. cloacae* (20 изолятов), выделенным из крови пациентов с сепсисом в течение 2003—2013 гг., определяли методом E-test. Методику выполняли согласно стандарту CLSI M100-520 (Американский стандарт определения антибиотикочувствительности 2010 г.). Питательная среда «Muller Hinton Agar» («Becton Dickinson», США). MIC — «Test Strip» («LIOFILCHEM», Италия).

Методы статистической обработки включали определение в каждом вариационном ряду средних значений и величин  $\pm 95\%$  доверительного интервала. Достоверность различий определяли по критерию Манна—Уитни (U-test), для попарно связанных вариантов — по критерию Вилкоксона (T-test) с помощью программного обеспечения STATISTICA 6.0. Расчеты фармакокинетических параметров проводили для однокамерной модели с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 с использованием трапезоидального правила. Рассчитаны фармакокинетические параметры амикацина: площадь под фармакокинетической кривой (AUC), видимый объем распределения (Vd), общий клиренс (Cl), период полувыведения ( $T_{1/2}$ ). Фармакокинетическое моделирование проводили с помощью пакета программного обеспечения R.

### Результаты и обсуждение

Площадь под фармакокинетической кривой амикацина (AUC), представленная в виде среднего ( $\pm 95\%$  доверительный интервал), составила в опытной группе 346,34 [68,73—623,95] мг·сут/л, в контрольной — 130,65 [95,67—165,64] мг·сут/л ( $P=0,0539$ ). Режим дозирования, определявшийся назначениями лечащего врача, в обеих группах не имел достоверных различий (суточная доза 15,23 [14,48—15,97] мг/кг/сутки и 14,32 [13,68—14,96] мг/кг/сут в опытной и контрольной группах соответственно;  $P=0,053$ ). Период полувыведения  $T_{1/2}$  имел статистически достоверные различия: 3,18 [2,14—4,23] ч в опытной, 1,85 [1,62—2,08] ч —

в контрольной группе ( $P=0,002$ ). Объем распределения амикацина в опытной группе составил 0,32 [0,26—0,39] л/кг, в контрольной — 0,32 [0,22—0,43] л/кг ( $P=0,99$ ). Общий клиренс имел существенные различия в исследуемых группах: в опытной — 2,64 [1,86—3,41] мл/кг/ч, в контрольной — 5,26 [4,04—6,47] мл/кг/ч ( $P=0,0014$ ). Минимальная остаточная концентрация амикацина через 24 ч после предыдущего введения в контрольной группе составила 0,59 [0,36—0,82] мг/л, что не отличалось от аналогичного показателя у пациентов опытной группы 1,71 [0,1—3,57] мг/л ( $P=0,1$ ).

$C_{\max}$  амикацина в опытной группе достигла 74,1 [48,7—99,4] мг/л, в контрольной — 50,0 [36,2—63,9] мг/л;  $P=0,058$ . Целевой фармакодинамический параметр —  $C_{\max}/MIC$  для соответствующего патогена, определяющий клиническую эффективность амикацина, составлял более 10 [14]. Исходя из данного положения, целевая концентрация амикацина определяется по формуле:  $C_{\max \text{ цель}} \geq 10 MIC$ . Несмотря на применение режима дозирования амикацина с однократным введением суточной дозы, частота достижения целевых значений фармакодинамических параметров была крайне низка при  $MIC \geq 8$  ( $MIC \geq 8$  мг/л имели 19,05% изолятов *E. coli*, 70% изолятов *K. pneumoniae*, 60% изолятов *E. cloacae*), так как  $C_{\max}$  амикацина превышала 80 мг/л лишь у 1 (8,3%) пациента

контрольной группы и у 2 (20%) больных с сепсисом. Для повышения эффективности антибактериальной терапии представляется целесообразным индивидуальный подбор режима дозирования амикацина на основании определения  $MIC$  возбудителя и  $C_{\max}$ .

Для описания фармакокинетики амикацина использована однокамерная модель. С помощью программного обеспечения R (John Chambers and colleagues, «Lucent Technologies») построена модель, позволяющая прогнозировать  $C_{\max}$  в зависимости от дозы. С учетом нормального распределения  $C_{\max}$  модель имеет следующее математическое выражение:

$$C_{\max} = 3,42375 + 0,04210 \times \text{Dose},$$

где Dose — суточная доза амикацина.

Благодаря использованию данной модели была рассчитана номограмма, позволяющая прогнозировать  $C_{\max}$  амикацина в крови пациентов с сепсисом в состоянии нейтропении в зависимости от суточной дозы амикацина. Данные модели представлены в таблице.

Из полученных данных фармакокинетического моделирования видно, что даже при использовании дозы амикацина 25 мг/кг, целевые значения индекса  $C_{\max}/MIC$  достигаются лишь для микроорганизмов с  $MIC$  амикацина, не превышающей 8 мг/л ( $88/10=8,8$ ). Однако 4,8% изолятов *E. coli*, 40% изолятов *E. cloacae* и 43,3%

#### Прогнозируемая $C_{\max}$ амикацина в зависимости от суточной дозы

Доза амикацина, мг/кг/сут	$C_{\max}$ , мг/л	Доверительный интервал для концентрации амикацина, -95%	Доверительный интервал для концентрации амикацина, +95%
10	43,5	29,8	57,2
11	46,5	34,6	58,4
12	49,5	39,2	59,8
13	52,5	43,4	61,6
14	55,5	47,0	63,9
15	58,5	50,0	66,9
16	61,5	52,4	70,6
17	64,5	54,1	74,8
18	67,5	55,6	79,4
19	70,5	56,7	84,2
20	73,4	57,7	89,2
21	76,4	58,6	94,3
22	79,4	59,5	99,4
23	82,4	60,2	104,6
24	85,4	61,0	109,9
25	88,4	61,7	115,2

изолятов *K. pneumoniae* имели MIC амикацина более 8. Это объясняет отсутствие клинического эффекта и делает бессмысленной терапию данных инфекций амикацином, поскольку требует повышения доз свыше 25 мг/кг, что может привести к токсичности. Последнее обстоятельство обосновывает целесообразность замены амикацина на антимикробные препараты других групп или необходимость проведения комбинированной антибактериальной терапии.

Таким образом, для детей в состоянии фебрильной нейтропении оптимальным способом введения суточной дозы амикацина сульфата 15 мг/кг следует признать однократное внутривенное введение. Целевые значения индекса  $C_{max}/MIC$  могут быть достигнуты для микроорганизмов с MIC амикацина, не превышающей 8 мг/л. При выделении возбудителя с MIC амикацина более 8 мг/л необходима замена амикацина на антимикробные препараты других групп или показана комбинированная антибактериальная терапия. Разработанная номограмма позволяет прогнозировать  $C_{max}$  в зависимости от суточной дозы антибиотика.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Giamarellou H., Antoniadou A. // *Med. Clin. N. Am.*— 2001.— Vol. 85.— P. 19—42.
2. Evans M. E., Feola D. J., Rapp R. P. // *Ann. Pharmacother.*— 1999.— Vol. 33.— P. 960—967.
3. Olsen K. M., Rudis M. I., Rebuck J. A., et al. // *Crit. Care Med.*— 2004.— Vol. 32.— P. 1678—1682.
4. Roosendaal R., Bakker-Woudenberg I. A., van den Berghe-van Raffe M., et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol. 8.— P. 878—887.
5. Vogelmann B. S., Craig W. A. // *J. Pediatr.*— 1986.— Vol. 108.— P. 835—840.
6. Vogelmann B. S., Gudmundsson S., Leggett J., et al. // *J. Infect. Dis.*— 1988.— Vol. 158.— P. 831—847.
7. Vogelmann B. S., Craig W. A. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1985.— Vol. 15 (Suppl. A).— P. 37—46.
8. Ali M. Z., Goetz M. B. // *Clin. Infect. Dis.*— 1997.— Vol. 24.— P. 796—809.
9. Bailey T. C., Little J. R., Littenberg B., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 1997.— Vol. 24.— P. 786—795.
10. Bitner-Glindzicz M., Rahman S. // *Br. Med. J.*— 2007.— Vol. 335.— P. 784—785.
11. Bracco D., Landry C., Dubois M. J., et al. // *Burns.*— 2008.— Vol. 34.— P. 791—796.
12. Buijk S. E., Mouton R. P., Gyssens I. C., et al. // *Intens. Care Med.*— 2002.— Vol. 28.— P. 936—942.
13. Russell J. A. // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 355.— P. 1699—1713.
14. Lacy M. K., Nicolau D. P., Nightingale C. H., Quintiliani R. // *Clin. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 27.— P. 23—27.

Поступила 18.03.14.

### PHARMACOKINETICS AND AMIKACIN DOSAGE SCHEDULE CORRECTION FOR CHILDREN WITH CHEMICALLY INDUCED NEUTROPENIA

V. I. Zakharevich

**Objective.** Pharmacokinetics investigation and principles of the amikacin day dose correction for parenteral administration to children with chemically induced neutropenia were the objectives of the study.

**Materials and methods.** The amikacin pharmacokinetics was determined in 21 patients with chemically induced neutropenia (including nine patients with sepsis and twelve patients having no sepsis). The amikacin concentrations were measured by polarized immunofluorescence. The E-test technique was used for detecting the amikacin minimal inhibitory concentrations.

**Results.** The amikacin maximal concentration  $C_{max}$  in the experimental group achieved 74.1 mg/l, in the control group — 50.0 mg/l ( $P=0.058$ ). The pharmacodynamic index  $C_{max}/MIC$  target values occurrence was extremely low the MIC value being over 8—19,05% of the *E. coli* isolates, 70% of the *K. pneumoniae* isolates 60% of the *E. cloacae* isolates. A nomogram was designed for predicting the amikacin  $C_{max}$  value depending on the antibiotic day dose.

**Conclusion.** The amikacin day dose equal to 15 mg/kg administered intravenously once a day should be adopted as the optimal dose for children with febrile neutropenia. The  $C_{max}/MIC$  target values could be achieved for microorganisms with amikacin MIC not exceeding 8 mg/l.

**Key words:** children, pharmacokinetics, pharmacodynamics, amikacin, sepsis, neutropenia.

#### Адрес для корреспонденции:

Василий Иосифович Захаревич.

Республиканский научно-практический

центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.

223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43;

сл. тел. (8-017) 265-42-22.



## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

23 мая 2014 г. в Минске состоялась Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные возможности диагностики и лечения метастатического рака молочной железы».

Обширная программа позволила участникам форума обсудить вопросы улучшения диагностики и результаты лечения рака молочной железы. Особое внимание было уделено перспективным методам химио- и лучевой терапии.

Как отметила в своем выступлении Е. В. Шаповал, главный внештатный онкоммаммолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, зав. отделом онкоммаммологии с онкогинекологической группой РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, «Сегодня метастатический рак молочной железы, к сожалению, по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. По данным мировой литературы, средняя продолжительность жизни пациенток с момента выявления метастазов составляет 2—3,5 года, при этом 25—35% пациенток живут более 5 лет и только 10% — свыше 10 лет. В Республике Беларусь IV стадия рака молочной железы диагностируется у 6% пациенток, пятилетняя выживаемость при IV стадии составляет 15,9%.

Основными задачами лечения пациенток с диссеминированными формами рака молочной железы являются продление жизни и максимально длительное сохранение ее качества. Понятие «метастатический рак молочной железы» неоднородно. Оно включает как первично-метастатический процесс, так и прогрессирование заболевания после проведенного ранее радикального лечения. Расширение наших знаний о структуре опухоли молочной железы, особенностях развития опухолевого процесса отразилось на подходах к лече-

нию данной патологии, которые затронули все компоненты — хирургический, лучевой, химиогормонотерапевтический, — отметила Е. В. Шаповал. Тактика лечения определяется рядом факторов, которые можно условно разделить на три группы, связанные со структурой опухоли (наличие гормонорецепторов, *HER2/neu*-рецепторов, степень дифференцировки опухоли и др.); со степенью распространенности опухолевого процесса и характером ранее проведенного лечения, с особенностями пациентки (возраст, менопаузальный статус, наличие сопутствующей патологии и др.). При

наличии у женщины гормоночувствительной опухоли и отсутствии «терапевтического пожара» целесообразно начинать лечение с гормонотерапии.

Гормонотерапия должна проводиться длительно, в случае прогрессирования опухолевого процесса необходимо пере-

ходить на последующие линии гормональных препаратов. При гормононегативных опухолях лечение начинают с химиотерапии. В настоящее время для лечения рака молочной железы в арсенале врачей широкий спектр химиопрепаратов, которые могут быть использованы как в монорежиме, так и в различных комбинациях. Новые перспективы открылись с внедрением в клиническую практику таргетных препара-

тов, таких как трастузумаб, лапатиниб. Совсем недавно в Республике Беларусь зарегистрирован новый препарат — пертузумаб, который расширяет возможности врачей противостоять болезни.

Произошли некоторые изменения и в подходах к хирургическому лечению пациенток, страдающих метастатическим раком молочной железы. Выделяют хирургические вмешательства на первичном очаге и на отдаленных метастазах. До недавнего времени операции на первичном очаге выполняли только по симптоматическим или санитарным показаниям (угроза кровотечения, инфицированная рана и т. д.). В настоящее время эти позиции пересматриваются. Появился целый ряд работ, в которых указывается, что при удалении первичного очага у пациенток с метастатическим раком молочной железы при достигнутом контроле над болезнью выживаемость выше.



Е. В. Шаповал



Л. Г. Жукова



При этом исследуется вопрос значимости хирургического компонента лечения в отношении улучшения показателей выживаемости. Что касается вмешательств по поводу отдаленных метастазов, то их целью является улучшение качества жизни данной категории пациенток.

В литературе также появились интересные работы, касающиеся теории стволовых клеток рака молочной железы. По мнению авторов, результаты исследований помогут в понимании механизмов развития рака груди и в создании более эффективной противораковой терапии. Теория стволовых клеток может стать подтверждением целесообразности проведения оперативного вмешательства на первичном очаге при метастатическом раке молочной железы».

Вопросы диагностики были освещены в нескольких докладах. О возможностях магнитно-резонансной томографии в диагностике первичного и метастатического рака молочной железы подробно рассказал С. А. Хоружик, врач-рентгенолог РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, доцент кафедры лучевой диагностики БелМАПО. В докладе Е. И. Субоч, зав. лабораторией клинической молекулярной генетики и иммунологических методов диагностики РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, были освещены возможности молекулярно-генетической диагностики и оценки экспрессии протоонкогена *HER2/neu* при раке молочной железы.

Современные возможности и направления лучевой терапии рака молочной железы были представлены И. И. Минаило, ведущим научным сотрудником группы лучевой терапии РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Врач онкологического химиотерапевтического отделения РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова С. П. Козловская выступила с докладом «Использование препаратов белорусского производства в онкологии. Паклитаксел в повышении безрецидивной и общей выживаемости больных раком молочной железы промежуточной и высокой групп риска с микрометастазами в костном мозге».

Ведущий научный сотрудник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина Российской академии медицинских наук (Москва) Л. Г. Жукова в своем докладе осветила новые возможности первой линии терапии *HER2*-позитивного метастатического рака молочной железы. Она отметила, что использование в качестве первой линии лечения таргетных препаратов позволяет практически вдвое увеличить частоту полной и частичной регрессии опухоли, а женщинам, ответившим на лечение, — сохранить качество жизни и увеличить ее продолжительность.

Л. Г. Жукова доложила о результатах исследования CLEOPATRA, в котором была оценена эффектив-

ность применения комбинации препаратов «Перьета» (пертузумаб), «Герцептин» (трастузумаб) и доцетаксела в первой линии терапии больных *HER2*-позитивным метастатическим раком молочной железы в сравнении с лечением комбинацией герцептина, химиотерапии и плацебо. Исследование показало, что применение режима, содержащего препарат «Перьета», значительно увеличивает показатели выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости, снижает риск смерти на 34% и хорошо переносится пациентами. В заключение Л. Г. Жукова сделала вывод, что данные, полученные в исследовании CLEOPATRA, свидетельствуют, что Перьета является новым лекарственным препаратом, эффективным в лечении пациенток, страдающих *HER2*-позитивным метастатическим раком молочной железы.



В докладе «Лекарственное лечение метастатического рака молочной железы: сегодняшний день и перспективы развития» к. м. н. Н. Б. Ермаков, зав. химиотерапевтическим отделением РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, представил современные возможности и перспективы использования химиотерапии, гормонотерапии и таргетной терапии в лечении метастатического рака молочной железы.

Вопросы современных требований к биоаналогам моноклональных антител были подробно освещены в докладе зав. лабораторией клинических исследований научного отдела РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, к. м. н., доцента Т. А. Угловой «Биоаналоги моноклональных антител. Современные требования к регистрации и использованию в клинической практике».

Проблемы, поднятые на данной конференции, вызвали живой интерес у всех участников. Применение на практике полученных знаний позволит улучшить результаты лечения пациенток, страдающих метастатическим раком молочной железы.

*Подготовила Татьяна Ясевич  
Фото автора*

В июне 2012 г. на основании результатов исследования CLEOPATRA Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) разрешило применение **Перьета** в комбинации с **Герцептином** и химиотерапией (доцетаксел) для лечения пациенток с *HER2*-позитивным метастатическим раком молочной железы (МРМЖ), которые ранее не получали анти-*HER2* терапию или химиотерапию по поводу метастатического заболевания. В августе 2012 г. **Перьета** была зарегистрирована в Швейцарии Агентством по лекарственным средствам (Swissmedic), в марте 2013 г. — Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для терапии ранее не получавших лечения больных *HER2*-позитивным МРМЖ. В апреле 2014 г. **Перьета** была зарегистрирована в Республике Беларусь.

**Перьета** — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к экстрацеллюлярному домену *HER2* — была специально разработана для предотвращения образования пар (димеризации) между *HER2*-рецептором и другими рецепторами семейства *HER* на поверхности клеток (*EGFR/HER1*, *HER3* и *HER4*). Считается, что процесс димеризации рецепторов играет важную роль в предотвращении гибели опухолевых клеток и росте злокачественного новообразования. Комбинация **Перьеты** и **Герцептина** обеспечивает более полную блокаду рецепторов семейства *HER*, так как механизмы действия препаратов дополняют друг друга. Каждый из них связывается с разными участками *HER2*-рецептора: **Герцептин** связывается с субдоменом IV и ингибирует лиганднезависимый сигнальный каскад, **Перьета** — с субдоменом II и препятствует димеризации рецепторов, ингибируя лигандзависимые сигналы. Оба препарата, связываясь с *HER2*-рецептором, помечают опухолевые клетки для воздействия иммунной системы, что приводит к их последующему уничтожению.

Исследование CLEOPATRA (CLinical Evaluation Of Pertuzumab And TRAstuzumab) — это международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование III фазы. В ходе исследования оценивали эффективность и безопасность **Перьеты** в комбинации с **Герцептином** и доцетакселом в сравнении с таковой при использовании терапии **Герцептином** и доцетакселом. В исследование включено 808 больных *HER2*-позитивным МРМЖ, которые ранее не получали лечение по поводу данного заболевания или у которых рецидив выявлен после предыдущей адъювантной или неoadъювантной терапии. Исследование достигло своей первичной конечной точки — повышения выживаемости без прогрессирования (ВБП) на определенную величину — и продемонстрировало выраженную тенденцию в повышении общей выживаемости (ОВ).

У пациенток, которые получали комбинацию, включавшую **Перьету**, **Герцептин** и доцетаксел, наблюдалось статистически значимое (на 38%) снижение риска прогрессирования заболевания (ВБП; HR=0,62, p-value=<0,0001) в сравнении с теми, кто получал только **Герцептин** и доцетаксел<sup>2</sup>. Исследование показало увеличение медианы ВБП на 6,1 месяца: с 12,4 месяца у тех, кто получал **Герцептин** и доцетаксел, до 18,5 месяца у тех, кто получал **Перьету**, **Герцептин** и доцетаксел<sup>2</sup>. Риск развития смерти был значимо ниже (на 34%) у женщин, получавших комбинацию **Перьета**, **Герцептин** и доцетаксел, в сравнении с таковым у пациенток, получавших только **Герцептин** и доцетаксел (ОВ, HR=0,66; p=0,0008)<sup>1</sup>. У получавших **Герцептин** и химиотерапию медиана ОВ составила 37,6 месяца (более 3 лет)<sup>1</sup>. На время проведения анализа у женщин, получавших комбинацию **Перьеты**, **Герцептина** и химиотерапии, медиана ОВ не была достигнута, так как более половины пациенток из этой группы были живы. Токсичность режима терапии, содержащего **Перьету**, управляема, наблюдались нежелательные явления, преимущественно I—II степени, и, как правило, не требовалось изменение режима лечения.

1. Swain S., et al. Confirmatory overall survival analysis of CLEOPATRA: A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with *HER2*-positive first-line metastatic breast cancer. Poster presentation at the 2012 CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract # P5-18-26.

2. Baselga J., Cortes J., Sung-Bae K., et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer.— N. Engl. J. Med.— 2012.— Vol. 366. — P. 109—119.



Т. П. ПАВЛОВИЧ, Н. Н. ПИЛИПЦЕВИЧ,  
И. Г. УШАКЕВИЧ, И. И. ХАЛЯМИНА

## «КАНОН ВРАЧЕБНОЙ НАУКИ» АВИЦЕННЫ

Белорусский государственный медицинский университет

*В декабре 2013 г. в Республике Беларусь проведена Международная конференция, посвященная 1000-летию создания Авиценной «Канона врачебной науки». Признавая значимость вклада Авиценны в науку, ЮНЕСКО учредила специальную премию в его честь — «Премия Авиценны за этику в науке», которую поддерживает Исламская Республика Иран. Одним из организаторов конференции был Белорусский государственный медицинский университет.*

**Ключевые слова:** Авиценна, Ибн Сина, «Канон врачебной науки», Иран, история медицины, здоровье.

...Здоровье сохранять — задача медицины,  
Болезней суть понять и устранить причины...

*Авиценна*

Тысячу лет назад в Бухаре жил гениальный человек — Абу Али Хусейн ибн Абдаллах (Авиценна). На протяжении многих столетий благодарные потомки преклоняются перед его умом, прозорливостью, способностью осмысливать знания и делать выводы, которые и в настоящее время являются актуальными. Специалисты из разных стран обращаются к творческому наследию Авиценны, восхищаются им и задаются вопросом — кем он был? Врачи говорят, что он великий врач! Математики считают его известным астрономом и математиком! Литераторы — поэтом и писателем! Геологи — теоретиком геологии! Музыканты — теоретиком музыки! Философы — великим мыслителем!

На протяжении многих столетий Авиценну сопровождали почетнейшие титулы как дань глубокого уважения и признания. На Востоке его называли «аш-Шейх» — Мудрец, Духовный Наставник, «ар-Раис» — Глава, Правитель, «Худжат аль-Хак» — Авторитет Истины; на Западе — «князь философов», «князь врачей». В наши дни американский ученый Г. Хавзер называл Авиценну «Солнцем медицинского мира».

Признание заслуг Авиценны в разных отраслях знаний символично запечатлено в памятнике-мавзолее над его могилой в г. Хамадане (Иран). Памятник представляет собой 12 устре-

мившихся ввысь колонн, соединенных вверху куполом. Они символизируют 12 основных отраслей знаний того времени, которыми в совершенстве владел великий ученый. Авиценна оставил потомкам богатейшее творческое наследие: более 450 трудов, из которых сохранилось около 240. Философским, мировоззренческим проблемам посвящено 150 книг, 40 — медицине, 50 — остальным наукам. До наших дней многие стороны его учения до конца еще не раскрыты и не получили должной оценки.

Медицинские труды Авиценны по направленности можно разделить на 3 группы: работы общего характера, общие и теоретические вопросы медицины; труды о патологии отдельного органа или об одной конкретной болезни; труды по лекарствоведению. Среди них специалисты выделяют 2 главных труда — «Кита аш-шифа» («Книга исцеления»), посвященная достижениям науки того времени в области естествознания, психологии, астрономии и теории музыки, а также медицине, и «Ал-канун-фит-тибб» («Канон врачебной науки») — вершина медицинской мысли средневековья.

Судьба творческого наследия Авиценны в разные исторические периоды была различной. Через 100 лет после его смерти были сожжены его философские книги. А в XII веке «Канон врачебной науки» был переведен с арабского языка на латинский и разошелся во множестве рукописей. Когда был изобретен печатный станок, «Канон врачебной науки» оказался среди первых печатных книг и по числу изданий соперничал с Библией. Впервые латинский текст «Канона врачебной науки» был издан в 1473 г., а на арабском языке — в 1593 г. За период с XV века по XVIII век в Европе вышло 29 изданий «Канона врачебной науки».

В «Каноне врачебной науки» собраны и обобщены с учетом взглядов и опыта того времени медицинские знания, накопленные греческими, римскими, индийскими и среднеазиатскими врачами. Авиценна, работая с материалами своих предшественников, преследовал цель избежать их ошибок и заблуждений. Не ограничиваясь пересказом прошлого, он подверг их наследие критическому разбору и пересмотру. Благодаря этому «Канон врачебной науки» стал поистине новым этапом в развитии медицины, послужил основой для ее быстрого расцвета, начавшегося в XVI—XVII веках.

«Канон врачебной науки» — один из крупнейших в истории медицины трудов, заслуженно получивший статус медицинской энциклопедии. В нем рассматривается все, что относится к здоровью и болезням человека. Почти 5 веков он являлся основным руководством для изучения медицины в университетах.

«Канон врачебной науки» — обширный труд в 5 книгах.

Первая книга посвящена теории медицины и представлена в 4 частях. В них последовательно рассматриваются определение медицины, понятия «о болезнях», сохранении здоровья, способах лечения.

Во 2-й книге излагается учение Авиценны о «простых» лекарствах, их природе и их испытаниях. По алфавиту расположены 811 средств растительного, животного и минерального происхождения с указанием их действия, способов применения, правил сбора и хранения.

Книга 3-я, самая обширная, посвящена патологии и терапии — описанию отдельных болезней и их лечению. Каждый раздел снабжен анатомо-топографическим введением.

Книга 4-я посвящена хирургии, лечению вывихов и переломов, общему учению о лихорадке (кризисах при болезнях). В ней говорится об опухолях, гнойных воспалениях, заразных болезнях.

Книга 5-я содержит описание «сложных» лекарств, а также ядов и противоядий.

Материалы о лекарственных средствах изложены также в произведениях: «Книга о лекарствах при сердечных болезнях», «О свойствах цикория», «О свойствах уксусомеда», «Поэма о медицине». Авиценна, обобщив опыт предшественников, добавил в обращение новые виды лекарственных средств растительного, животного и минерального происхождения, ввел в медицинскую практику препараты, полученные химическим путем: «Знай, что у тебя могут возникнуть четыре потребности, и ты не найдешь для них природного лекарства, а только искусственное».

Из 2600 лекарственных средств, описанных в «Каноне врачебной науки», 1400 имеют растительное происхождение. Рекомендуемые к применению лекарственные препараты разнообразны, многие из них позднее вошли в научную фармакологию. Среди 3 основных орудий врача, признаваемых Авиценной, — слово, травы и нож; лечение растительными средствами он считал наиболее предпочтительным. Шведский естествоиспытатель, врач, создатель единой системы классификации растительного и животного мира К. Линней для увековечения имени Авицен-

ны назвал род растений семейства Акантовых Авиценнией.

В медицине, наряду с клиникой, значителен вклад Авиценны в профилактику. Он указывал, что «самое главное в режиме сохранения здоровья есть занятия физическими упражнениями, а затем режим пищи и режим сна». Ибн Сина описал восстановительный и лечебный массаж, дал рекомендации по закаливанию, проведению водных процедур, которые и сегодня являются составной частью оздоровительной физической культуры.

Исходя из собственных наблюдений, осмысления высказываний древних ученых, он создал гипотезу о факторах заражения инфекционными заболеваниями и разработал рекомендации по их предупреждению. Ему первому принадлежит предположение о существовании мельчайших невидимых существ, играющих решающую роль в передаче и распространении инфекции. Пройдет более 800 лет и великий Л. Пастер подтвердит гипотезу Авиценны. Авиценна первым описал чуму, холеру, желтуху, проанализировал причины, симптомы и способы лечения таких тяжелых болезней, как менингит, язва желудка и многих других.

Авиценна предлагал лечить не болезнь, а больного, рассматривать нарушения, возникающие в организме, во взаимодействии с окружающей средой, поскольку лучший терапевтический эффект достигается при создании благоприятной окружающей среды. При рассмотрении любого заболевания он обязательно указывал на условия, способствующие его возникновению, а также на возможные пути предупреждения. Первичными этиологическими факторами болезни Авиценна считал воздух, характер местности, время года. Такая направленность позволяла ему искать меры профилактики для многих заболеваний. Применительно к каждому времени года он разработал рекомендации по качеству и количеству пищи. В процессе лечения он придавал значение мобилизации внутреннего потенциала больного, защитных сил его организма, при трактовке состояния больного исходил из наличия тесной связи причины и следствия.

В искусстве сохранения здоровья Авиценна рекомендовал уделять основное внимание 7 факторам: уравновешенности натуры; выбору пищи; очистке тела от излишков; сохранению правильного телосложения; улучшению того, что вдыхается через нос; приспособлению одежды; уравновешенности физического и душевного движения. Все это соответствует современным представлениям о здоровом образе жизни.



Важным фактором сохранения здоровья, по мнению Авиценны, является рациональное питание. Наряду с его разнообразием существенную роль играет режим приема пищи в теплое и холодное время года, возраст людей: «Для принятия пищи имеется определенный порядок, которого должен придерживаться каждый берегущий свое здоровье». Ценными являются рекомендации рассматривать пищевые продукты как лекарства, а при лечении придерживаться определенного режима питания. Выдающиеся врачи Древнего мира оставили потомкам завещание: «Пища должна быть лекарством, лекарство — пищей».

Столь же пристальное внимание уделялось качеству воды, ее очистке. Авиценна высказал предположение в отношении благоприятного воздействия солнца на качество воды. В то время еще не было известно о существовании ультрафиолетовых лучей и их бактерицидном действии. Вместе с тем «хорошая вода текущих ручьев открыта для солнца, ... течение воды должно быть направлено к солнцу, особенно в летний период».

На состояние здоровья оказывает влияние место жительства: «Тому, кто себе выбирает место жительства, следует знать, какова там почва, насколько земля возвышена или низменна, открыта или закрыта, какова там вода...».

В сохранении здоровья значимая роль принадлежит физической активности: «умеренно и своевременно занимающийся физическими упражнениями человек не нуждается ни в каком лечении, ... но упражнения должны быть соответствующими для каждого человека, ... организм поддается воспитанию, ... бросивший заниматься физическими упражнениями часто чахнет, ибо сила его органов слабеет вследствие отказа от движений».

Многие позиции великого мыслителя о медицине звучат удивительно современно, пережили века и сохранили практическое значение в настоящее время. Важно, что Авиценна при определении диагностического значения симптома рассматривал его в комплексе с другими проявлениями болезни. Распознавание и правильная оценка различных признаков болезни, считал он, дают врачу возможность точно выбрать лечение, установить прогноз и добиться у больного глубокого доверия к своим действиям.

Не потеряли ценность указания Авиценны о необходимости различать признаки по их значению: признаки ли это основного заболевания, сопутствующего ли («соучастующего») или осложнения. В каждом конкретном случае они и определяют терапевтическую тактику врача.

Рассуждая о развитии заболеваний, Авиценна указывал на роль нервной системы, считая ее взаимосвязанной с окружающей средой. Такие действия, как «действие рассудка», активные движения, сон и бодрствование, характер ответной реакции на внешние факторы (тепло, холод и др.) он рассматривал в связи с различными отклонениями «мизаджа». Под «мизаджем» («смешением») подразумевается темперамент, конституция, «натура». «Мизадж» бывает 4 степеней — горячий, холодный, сухой и влажный. Авиценна придерживался основного терапевтического принципа древних врачей «лечить противоположным». Среди лекарств для «урегулирования мизаджа» он называл растворяющие, разогревающие, обжигающие, охлаждающие, разъединяющие, разжижающие, заживляющие, общеукрепляющие, очищающие, успокоительные и др. Знания о «мизадже» он применял и для инактивации ядовитых свойств лекарств.

Представленные в трудах Авиценны вопросы развития, воспитания и лечения детей позволили историкам медицины считать его одним из основоположников педиатрии. В «Каноне врачебной науки» говорится о необходимости всестороннего воспитания ребенка, чтобы из него вырос добрый, умный, умелый и физически здоровый человек.

Прежде всего Авиценна определил особенности анатомического строения и физиологических функций детского организма. Он придавал особое значение внутриутробному развитию плода, указывал на возможные нарушения в организме будущего ребенка при воздействии причин, возникающих в начале его формирования, уделял пристальное внимание правильному ведению родов, так как они в значительной степени определяют дальнейшее развитие младенца.

Авиценна представил возрастную периодизацию человеческой жизни. Был выделен возраст роста или юности — до 30 лет, который он также разделил на 3 этапа. Первый — младенчество, когда органы новорожденного не подготовлены для движения и вставания. Второй — детство, после вставания и укрепления органов, когда зубы еще не полностью выпали и не выросли. Третий именовался собственно возрастом роста или подростковым. Он предшествовал половой зрелости. С точки зрения такого деления знаменитый врач рассматривал развитие и болезни детей.

Воспитанию здорового ребенка Авиценна посвящал особые главы «Канона врачебной науки»: «О режиме ребенка с момента его рождения и до того, как он встанет на ноги», «О режиме корм-

ления грудью и отнятии от груди», «О заболеваниях грудных детей и их лечении», «О режиме детей при переходе в отрочество». Многие суждения поражают своей глубиной, а разумные советы не утратили актуальности. Среди них, например, — о вскармливании новорожденных.

Описывая вскармливание новорожденных, Авиценна подчеркивал преимущество грудного молока: оно «походит на ту пищу, которую ребенок получил внутриутробно». Писал он и о том, что «практикой установлено предотвращение различных страданий у ребенка при сосании соска матери». При малом количестве либо отсутствии грудного молока рекомендовал улучшить питание матери или же нанять кормилицу. Авиценна подробно описывал требования к кормилице (возраст, внешность, характер), качеству молока, необходимый режим питания. Он считал, что с ростом и развитием грудного ребенка одного молока будет недостаточно и с 5—6 месяцев следует давать легкоусваиваемую пищу. С появлением первых зубов рекомендовал более плотную пищу — «хлеб с водой и молоком». «Отнимать ребенка от груди нужно постепенно». Естественным периодом кормления в «Каноне врачебной науки» назван срок 2 года. Эти воззрения великого врача нашли отражение в трудах российских и белорусских педиатров А. Ф. Тура, Г. Н. Сперанского, И. В. Коршун.

С особенностями физиологических функций детского организма Авиценна связывал необходимость специального режима и ухода, утверждая, что они могут устранить даже те изъяны, которые «получены при (самом) зарождении». Также отмечал необходимость оберегать детей от падений и ударов, прежде чем члены окрепнут и станут сильными, убирать колющие и режущие предметы с тех мест, где дети находятся. Он обращал внимание на полезность физических упражнений, способствующих нормальному росту и развитию. Предостерегал от чрезмерных физических воздействий, оказывающих нередко обратное действие.

Авиценна описывал ряд патологических состояний и лечение больных детей грудного возраста. Диагностика должна опираться на объективные данные — опрос, результаты осмотра, определение пульса, влажность или сухость кожи, данные о физиологических выделениях.

Как исследователь Авиценна всегда стремился раскрыть причины болезни и в соответствии с ними построить лечение. Нужно отметить, что при любых заболеваниях детей Авиценна рекомендовал назначать количество лекарственных средств соразмерно весу ребенка. В «Каноне врачебной науки» описаны наиболее

часто встречаемые у грудных детей проблемы: прорезывание зубов, диарея, расстройства дыхания, лихорадка, кожные сыпи, грыжи и др.

Авиценна первым описал признаки глистной инвазии у детей. Он указывал: «В животе у детей иногда появляются черви, которые беспокоят их. Большею частью они находятся в области заднего прохода. Появляются также и длинные черви, но плоские образуются очень редко. При появлении длинных червей детей лечат малым количеством настоя цитварной полыни, давая его пить соразмерно с силами ребенка». Только в 1830 г. Калер и Альмс из надземных частей растения цитварной полыни выделили вещество сантонин, обладающее глистогонным эффектом. Интересным с точки зрения истории является тот факт, что цитварная полынь (дармина) — ядовитое лекарственное растение, которое в 1884 г. привлекло внимание купцов Н. Савинкова и Н. Иванова. В долине реки Арысь они построили Шимкентский завод по выработке сантонина — в то время дорогого антигельминтного средства. Строительство завода было важной вехой развития фармацевтической промышленности в царской России.

Великий врач описывал симптомы, методы лечения ряда болезней нервной системы у детей, уделяя особое внимание профилактике заболеваний. Это клиника менингита, менингоэнцефалита, гидроцефалии, эпилепсии, функциональных расстройств нервной системы (неврозов). О глубине практических знаний свидетельствует и тот факт, что он знал о прогностическом значении каждого симптома. Так, к неблагоприятным признакам при менингите Авиценна относил появление косоглазия, уменьшение одного глаза.

Ученый указывал на возможность возникновения судорог у детей при острых лихорадках, испуге. Он писал: «Вообще дети быстро впадают в спазмы вследствие слабости сил их мозга и органов и слабости мышц, но столь же легко выходят из этого состояния». Тем самым он указывал на анатомо-физиологическую незрелость организма ребенка.

Успех «Канона врачебной науки» был вызван ясностью, убедительностью, простотой описания клинической картины болезней, точностью терапевтических и диетических предписаний. Эти особенности быстро создали «Канону врачебной науки» огромную популярность, а его автору обеспечили «самодержавную власть в течение пяти столетий во всем медицинском мире средних веков».

Для пропаганды передовых достижений медицины среди народных масс средневековые ученые часто прибегали к стихотворной форме на-

писания своих произведений. «Поэма о медицине» («Урджуза») — медицинский трактат Авиценны, которому специалисты отводят второе по значимости место после «Канона врачебной науки».

В «Поэме о медицине» Авиценна ответил на вопросы о назначении и сущности медицины, указал на единство науки и практики, описал функциональные обязанности врачей. «...А в практике все так разделено: хирургом исцеляется одно, подчинено другое терапевту: лекарство назначать или диету...».

В трактате рассматривались элементы медицинской этики и деонтологии:

«...Больной, который только встал с постели,  
Себя напоминает еле-еле...  
Врач, помни, назначая что-нибудь,  
Вдвойне к нему внимательнее будь...  
Заботой щедрой окружи его,  
Не говори плохого ничего.  
Входи с улыбкой доброю к нему...  
Все назначай с особенным вниманьем,  
Следи за организма состояньем...».

В произведении автор дает разъяснения естественным компонентам и элементам природы, мужскому и женскому началу, возрасту, телесным натурам, пище. В поэме Авиценна объяснял значимость и пропагандировал необходимость соблюдения режима бодрствования и сна, питья и питания. Практические части «Медицинская практика, осуществляемая с помощью диеты и лекарств», «Хирургическая практика — три раздела хирургии» содержат описание причин болезней, их симптомы, стадии кризиса, методы лечения, признаки выздоровления.

Арсенал рекомендуемых Авиценой средств велик. Поэтому в своих произведениях он подробно останавливался на правилах, которыми следует руководствоваться врачу при назначении лекарства. Требовал от врача отчетливого понимания, почему он прописывает именно это, а не другое лекарство. Ученый настаивал на необходимости производить расчет дозировки. Рекомендовал врачу определяться со временем употребления лекарственного препарата — часы и дни. Предписывал соблюдение строгого режима приема веществ. Делал акцент на способах и месте введения лекарственных средств. Поражает количество различных форм препаратов, готовившихся тысячу лет назад:

«Одни принять вовнутрь лекарства нужно,  
Другие применяются наружно ...  
Средь них пилюли, порошки, облатки.  
Припарки, травы против лихорадки.  
Сиропы, мази, зубочистки, пудры  
И палочка мисвака зубы чистить утром,  
Татуировки, крашенья, бандаж,  
а также обмыванья и массаж ...  
Окуривания, пластыри ...».

На протяжении всего периода лечения неотъемлемой функцией врача Авиценна называл наблюдение за изменениями в состоянии больного. Разъяснял, что лекарственные вещества в организме претерпевают изменения, инактивируются и/или задерживаются в различных органах и вследствие этого вызывают различный терапевтический эффект. Ученый писал о возможности усиления направленного терапевтического эффекта лекарства.

Во время первого посещения Хамадана был написан трактат «Лекарственные средства» («Ал-Адвият ал калбия»). В произведении подробно описана роль сердца в возникновении и проявлении «пневмы», особенности диагностики и лечения заболеваний сердца.

Авиценна создал учение о пульсе («Трактат о пульсе» — «Рисолайи набзийя»): «пульс может быть волнообразный и веретенообразный, двухударный, долгий, дрожащий, короткий, малый, медленный, муравьиный, мягкий, напряженный нервный, низкий, пилообразный, полный, пустой».

Завершенность и логичность выводов и умозаключений Авиценны — великого мыслителя, ученого, гуманиста — сделали его учителем для всех последующих поколений. Мысли и идеи Авиценны продолжают служить современности, помогают глубже и шире изучать мир. Его учение вечно, имя — бессмертно!

## ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Абу Али Ибн Сина. Его медицинские и некоторые философские воззрения: Материалы Республ. науч. конф., посвящ. 1000-летию Абу Али Авиценны.— Ташкент, 1980.
2. Абу Али Ибн Сина. К 1000-летию со дня рождения.— Ташкент, 1980.
3. Абу Али Ибн Сина. Канон врачебной науки: Избранные разделы. В 3 ч.— М., 1994.
4. Петров Б. Д. Ибн Сина (Авиценна).— М., 1980.
5. Сагадеев А. В. Ибн Сина (Авиценна).— М., 1980.

Поступила 18.02.14.

## AVICENNA'S CANON OF MEDICAL SCIENCE

**T. P. Pavlovich, N. N. Piliptsevich,  
I. G. Ushkevich, I. I. Khalyamina**

*An International Conference addressed to the 1000th anniversary of Avicenna's Canon of Medical Science writing took place in the Republic of Belarus in December of 2013. In recognition of Avicenna contribution in science UNESCO has created a special award in his honor — Avicenna's Award for Ethics in Science supported by the Islamic Republic of Iran. Belarus State Medical University was one of the organizers of the conference.*

**Key words:** Avicenna, Ibn Sina, Canon of Medical Science, Iran, history of medicine, health.

### Адрес для корреспонденции:

Павлович Татьяна Петровна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220030, г. Минск, ул. Ленинградская, 6; сл. тел. (8-017) 328-58-94.

Г. И. ГЕРАСИМОВИЧ

## ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА В БЕЛОРУССИИ: РОЛЬ КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ БГМУ

Белорусский государственный медицинский университет

*Представлен материал об охране здоровья матери и ребенка в Республике Беларусь.*

**Ключевые слова:** охрана здоровья матери, кафедра акушерства и гинекологии БГМУ.

В сентябре 2013 года исполнилось 90 лет кафедре акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета. Эта дата знаменательна не только для коллектива кафедры и университета, но и для всей акушерско-гинекологической службы и здравоохранения Республики Беларусь. Спустя год вышел в свет первый номер журнала «Белорусская медицинская мысль», положивший начало официальной периодической медицинской печати в Беларуси [15].

После немецкой (1918) и польской (1919—1920) оккупации в Белоруссии появилась возможность создания в 1921—1923 гг. государственной системы здравоохранения. VII Всебелорусский съезд Советов (1925) определил пути развития здравоохранения республики и плановую подготовку национальных медицинских кадров. Созданный в 1920 г. Народный Комиссариат здравоохранения БССР с сентября 1924 г. возглавил доцент М. И. Барсуков, выпускник медицинского факультета Московского университета, принимавший активное участие в формировании высшей медицинской школы в республике. Он также являлся членом комиссии при Президиуме Совета национальностей ЦИК СССР по выработке проекта мероприятий, касавшихся вопросов улучшения организации здравоохранения в национальных республиках. Одновременно М. И. Барсуков был Председателем Высшего Совета физической культуры БССР и заведующим кафедрой социальной гигиены медицинского факультета БГУ. Под его руководством осуществлялись мероприятия по созданию единой системы организации здравоохранения в республике. Возглавляя Народный Комиссариат здравоохранения БССР (1924—1930), М. И. Барсуков принимал активное участие в развитии сельского здравоохранения, охране здоровья женщин и

детей, диспансерного обслуживания населения, основании и укреплении высшего медицинского образования. В 1924 г. он создал и руководил Государственным ученым медицинским советом Наркомздрава БССР. По инициативе М. И. Барсукова открыто 6 научно-исследовательских институтов, создан ряд лечебно-профилактических учреждений, начато строительство клинического городка медицинского факультета БГУ (ныне 1-я клиническая городская больница Минска). Михаил Иванович основал первый медицинский периодический журнал «Белорусская медицинская мысль» и был его главным редактором до 1929 г. Большое внимание уделял совершенствованию управленческого аппарата здравоохранения, которое завершилось Постановлением ЦИК и СНК БССР от 01.03.1928 «Об утверждении положения о Народном Комиссариате здравоохранения БССР». В нем четко обозначены все стороны руководства охраной здоровья населения страны, относящиеся к компетенции комиссариата. В структуре Наркомата определены инспектора по лечебно-профилактическому и санитарно-эпидемиологическому делу, по охране материнства и младенчества, охране здоровья детей и подростков [11, 16].

В республике впервые создавалась и совершенствовалась стройная система охраны материнства и детства, в работе по созданию которой активное участие принимали сотрудники кафедры акушерства и гинекологии, организованной в сентябре 1923 г. на базе медицинского факультета БГУ. Активная работа сотрудников кафедры при существенной поддержке управления Наркомата здравоохранения республики позволила подготовить и провести в 1929 г. I съезд акушеров-гинекологов Белоруссии. На нем рассматривались вопросы организации акушерско-гинекологической помощи жительницам сельской местности и оказания неотложной помощи при гинекологических заболеваниях. Проведение съезда сыграло большую роль в повышении качества обслуживания женского населения республики [1, 3].

Большую помощь в организации БГУ и клинических кафедр, создании материально-технической, учебной и научной базы оказали ведущие научные центры страны. К работе в университете были привлечены воспитанники отечественных школ Московского, Санкт-Петербургского, Киевского, Казанского, других университетов страны. Основателем кафедры акушерства и гинекологии и ее бессменным руководителем в течение 27 лет был Максим



Львович Выдрин, представитель Московской школы акушеров-гинекологов. С первых дней существования кафедры началось интенсивное развитие ее материально-технической базы. На первых порах в штате кафедры было лишь 4 человека, располагалась она на базе 2-й клинической больницы, где имелось 45 акушерских и 60 гинекологических коек. Дальнейшая история развития кафедры неразрывно связана с открытием первой объединенной клинической больницы Минска. Ее строительство обусловлено необходимостью улучшения лечебно-профилактической помощи населению и создания клинической учебной базы для медицинского факультета БГУ. Решение и проект архитектора Г. Л. Лаврова о строительстве первого клинического городка были приняты в 1928 г. Совнаркомом Белорусской ССР. Правительство БССР уделяло большое внимание этому строительству, что способствовало быстрому введению больницы в строй. Торжественное открытие клинического городка на 370 коек как базы медицинского факультета было приурочено к 10-летию БГУ. Американский ученый, доктор Блюм, посетивший клинический городок, отметил, что клиники Минска не хуже лучших заграничных клиник и что такие огромные медицинские учреждения он мало где видел. Как отмечала медицинская общественность страны, Белорусский клинический городок был оборудован по последнему слову медицинской техники, представлял собой учреждение, соответствующее всем требованиям медицинской науки [4, 8, 12, 14].

Клинический городок, где сконцентрировалось преподавание многих клинических дисциплин, за короткое время превратился в одну из крупнейших больниц Советского Союза и стал центром лечебно-профилактического обслуживания населения, развития медицинской науки и подготовки врачебных кадров для Белоруссии. В 1932 г. кафедра акушерства и гинекологии переехала в новый корпус 1-й клинической больницы, где насчитывалось 175 акушерских и 100 гинекологических коек, а также увеличился и штат кафедры. Это положительно сказалось на подготовке врачей и улучшении медицинской помощи населению. Акушерско-гинекологическая клиника к этому времени располагала хорошо оборудованной аудиторией, учебными комнатами, клинической лабораторией, что позволило проводить учебно-педагогический процесс на высоком уровне. Вскоре клиника становится научным и практическим центром подготовки врачей, специализации и усовершенствования акушеров-гинекологов, а также цен-

тром высококвалифицированной помощи женскому населению республики [14].

Рост числа студентов и преподавательского состава, подготовка педагогических кадров через аспирантуру потребовали расширения базы кафедры, которое было осуществлено в 1937—1938 г. путем надстройки 3-го этажа в акушерско-гинекологическом корпусе. Кроме того, была организована дополнительная база кафедры в 3-й клинической больнице с выделением курса по гинекологии. Заведовать ею стал профессор кафедры МГМИ Е. В. Клумов (1934—1941). Ему в 1935 г. была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук, в 1938 г. — ученое звание профессора. Таким образом, перед Великой Отечественной войной на кафедре работали 2 профессора, 4 доцента, 7 ассистентов. Большой вклад в развитие акушерско-гинекологической службы республики внесли такие выдающиеся специалисты, как И. С. Легенченко, Л. И. Канторович, И. М. Старовойтов и др. Акушерско-гинекологическое отделение 1-й городской клинической больницы было основной базой кафедры. К началу Великой Отечественной войны отделение было одним из виднейших родовспомогательных учреждений Советского Союза [4, 5, 13, 14].

Благодаря открытию медицинского факультета БГУ началась подготовка национальных врачебных и научных кадров. Этот факультет лег в основу Минского медицинского института (1930). Вскоре были открыты Белорусский институт усовершенствования врачей (1931), при котором с 1945 г. начала функционировать кафедра акушерства и гинекологии под руководством доцента И. С. Легенченко; Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества (1931); кафедра акушерства и гинекологии Витебского медицинского института (1935). Перед Великой Отечественной войной в республике была создана необходимая материально-техническая база, подготовлены врачебные и научные кадры, чтобы полностью обеспечивать медицинской помощью женское население городов и сельской местности [1, 2, 5].

Все это позволило с честью выдержать тяжелые испытания, выпавшие на долю республики в годы Великой Отечественной войны и тяжелые первые послевоенные годы. Тысячи врачей и средних медицинских работников ушли на фронт, включились в партизанскую борьбу, работали в подполье. Часть сотрудников кафедры ушли в ряды Советской Армии, другие эвакуировались в тыл, продолжая работать в клиниках и госпи-

талях. Под руководством профессора М. Л. Выдрин были организованы кафедры акушерства и гинекологии в Киргизском (1941—1943) и Белорусском медицинских институтах в Ярославле (1943—1944), в которых часть сотрудников работала до возвращения в освобожденный Минск. Среди акушеров-гинекологов Минского медицинского института участниками Великой Отечественной войны были Е. В. Клумов, И. С. Легенченко, Л. И. Канторович, И. М. Старовойтов, Л. С. Персианинов, З. В. Дробеня, П. П. Сердюк, Б. Я. Сенкевич, Л. О. Емельянич, П. И. Касько, И. А. Макаренко, В. Т. Каминская, Т. И. Акулич. Многие из них непосредственно участвовали в боевых действиях на фронтах и в партизанских отрядах. Другие работали в госпиталях, отдавая все свои силы и знания для спасения раненых воинов. Их труд и боевая доблесть отмечены правительственными орденами и медалями [16, 17].

Особенно активно в годы Великой Отечественной войны помогал партизанским отрядам и подпольщикам профессор Е. В. Клумов, который работал хирургом-гинекологом больницы для гражданского населения в Минске и являлся активным участником подпольного движения под кличкой «Самарин». Снабжал партизанские отряды перевязочным материалом, медикаментами. Лечил раненых и больных партизан, полностью оборудовал 2 полевых госпиталя. Патриот Отечества Е. В. Клумов отказался от сотрудничества с оккупантами. В марте 1944 г. гитлеровские оккупанты казнили Евгения Владимировича и его жену. В 1965 г. Указом Президиума Верховного Совета СССР Е. В. Клумову посмертно присвоено звание Героя Советского Союза. Его именем названа 3-я клиническая больница и улица в Заводском районе Минска [8].

В первые дни Великой Отечественной войны в 1-й клинический городок госпитализировали раненых бойцов и командиров Советской Армии, а также жителей города, пострадавших от воздушных налетов вражеской авиации. Во время оккупации немцы использовали клинический городок для лечения своих раненых солдат. Совет Народных Комиссаров Белорусской ССР 15 августа 1944 г. вынес постановление о возобновлении работы 1-й клинической больницы Минска в качестве республиканской клинической больницы на 600 мест. К началу 1948 г. 1-я клиническая больница была почти полностью восстановлена. Клинические отделения оснащены новейшим лечебным и диагностическим оборудованием и аппаратурой, лабораториями и кабинетами.

После освобождения Минска от немецких оккупантов с 1 ноября 1944 г. возобновились занятия на всех курсах мединститута. В тяжелейших условиях в разоренной 1-й клинической больнице часто без освещения и воды, при постоянных работах по восстановлению корпуса приходилось проводить обучение студентов и оказывать акушерско-гинекологическую помощь женщинам города и районов. Клиника являлась единственным специализированным учреждением в Минске. Не хватало педагогов для обучения студентов и врачей, для помощи в родах и больным. Ассистенты часто направлялись в районы республики для оказания плановой и экстренной помощи. Благородное, патриотическое стремление сотрудников клиники и персонала больницы помогло в кратчайшие сроки ликвидировать последствия войны. Их неутомимый труд обеспечил достойную подготовку медицинских кадров и оказание помощи женщинам. В течение первых 5 послевоенных лет в клинике было принято 23 366 родов. В 50-х годах полностью закончилось восстановление здания клиники, из армии возвратились опытные педагоги, состав кафедры пополнился молодыми преподавателями [2, 5].

В самые трудные довоенные и послевоенные годы становления и развития акушерско-гинекологической службы в республике кафедрой руководил М. Л. Выдрин, который был всесторонне образованным врачом и педагогом, высококвалифицированным акушером-гинекологом, прекрасным организатором. М. Л. Выдрин вел большую общественную работу, был бессменным председателем Республиканского и членом правления Всесоюзного общества акушеров-гинекологов, членом Совета по родовспоможению, избирался депутатом республиканского совета депутатов трудящихся. Его плодотворная работа высоко оценена правительством. Ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки БССР», он награжден орденом Ленина, двумя орденами Трудового Красного Знамени и медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне». Основные научные направления касались борьбы с послеродовыми заболеваниями. Сотрудниками кафедры изучены биологические и биохимические защитные факторы влажной флоры, ее влияние на течение послеродового периода и роль в патогенезе воспалительных заболеваний половых органов (Г. Л. Дозорцева); доказано преимущество инструментального обследования послеродовой матки (М. Л. Выдрин). Широко исследованы свойства плацентарной крови, разработана методика ее

забора, обоснованы рекомендации по применению этой крови не только в качестве стимулирующего гемостатического, но и заместительного средства (Л. И. Канторович). Коллектив кафедры предложил и внедрил в практику открытый способ ведения пупка новорожденных (М. Л. Выдрина), физиологический метод оживления новорожденных, родившихся с асфиксией (И. С. Легенченко), трубчатый метрейринтер и его применение в акушерстве (И. М. Старовойтов). Максим Львович создал школу акушеров-гинекологов с ее традициями доброты и гуманности, школу воспитания врачебных кадров [8].

С 1951 г. по 1958 г. кафедрой заведовал профессор Л. С. Персианинов [8, 10]. Кроме того, Леонид Семенович выполнял большую общественную работу. Он был членом Минского городского Совета депутатов трудящихся, главным акушером-гинекологом Министерства здравоохранения БССР и председателем Ученого совета Министерства здравоохранения БССР, членом редколлегии журнала «Здравоохранение Белоруссии», соредактором Большой медицинской энциклопедии. В это время в Белоруссии отмечался высокий материнский травматизм, перинатальная, материнская и младенческая смертность. Перед разрушенным войной здравоохранением стояло множество задач. За короткий промежуток времени Леонид Семенович создал белорусскую школу акушеров-гинекологов, которая вышла на всесоюзный уровень и считалась одной из лучших среди Советских республик.

Под руководством Л. С. Персианинова оживилась научно-исследовательская работа на кафедре. Большое внимание он уделял рациональному ведению родов, профилактике осложнений и разрывов матки (монография «Разрывы матки», 1952); научно обосновал и применил внутриартериальное переливание крови при шоке от острой кровопотери (монография «Внутриартериальное переливание крови в акушерско-гинекологической практике», 1955); стал применять оригинальные и эффективные методы диагностики, профилактики и лечения асфиксии плода и новорожденного (монография «Асфиксия плода и новорожденного», 1961, 1967); ввел в практику местную инфильтрационную анестезию по Вишневскому для обезболивания гинекологических и акушерских операций («Местная анестезия по Вишневскому при акушерских и гинекологических операциях», 1955). Вместе с сотрудниками кафедры написал книгу «Женская консультация» (1958). Многочисленные ученики

Л. С. Персианинова (И. В. Ильин, В. Т. Каминская, В. С. Ракуть, К. И. Малевич, П. И. Касько, В. К. Зубович, К. Н. Саватеев, С. Ф. Автюхович, В. В. Шилина, Б. Я. Сенкевич, Н. М. Матусова, В. П. Рудая, Е. П. Бич и др.) успешно проводили научные исследования на кафедре, защитили кандидатские и докторские диссертации, работали и работают на передовых рубежах родовспоможения. Годы работы Л. С. Персианинова в Минском медицинском институте характеризовались резким взлетом всех показателей работы кафедры акушерства и гинекологии. Повышение квалификации врачей, научные исследования его учеников, имеющие прямую связь с практикой, новые методы диагностики и лечения способствовали росту уровня акушерско-гинекологической помощи в республике. Его планы очередных задач по улучшению акушерской помощи были изложены в журнале «Здравоохранение Белоруссии» (1956). Он подготовил 5 докторов и 18 кандидатов медицинских наук. Ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки БССР».

В 1958 г. профессора Л. С. Персианинова перевели в Москву, где он работал заведующим кафедрой 2-го Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова, а затем 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова и являлся директором Всесоюзного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии МЗ СССР. В Москве его необыкновенный талант проявился с еще большей силой. Он стал блистательным представителем акушерской науки нашей страны, ученым с мировым именем. Л. С. Персианинов был избран академиком АМН СССР, почетным членом Чехословацкого медицинского общества, национальных обществ акушеров-гинекологов Болгарии, Югославии, Венгрии, Польши, вице-президентом Международной федерации акушеров-гинекологов. В 1973 г. был президентом VII Международного конгресса акушеров-гинекологов. Л. С. Персианинов был удостоен премии им. Снегирева АМН СССР и Государственной премии СССР (1968).

Заслуги академика Л. С. Персианинова высоко оценены правительством. Он награжден орденами Ленина, Октябрьской Революции, Красной Звезды и 8 медалями. В 1977 г. за большие заслуги в развитии советского здравоохранения, медицинской науки и подготовке кадров Л. С. Персианинову присвоено звание Героя Социалистического Труда.

Сотрудники кафедры акушерства и гинекологии БГМУ, акушеры-гинекологи республики и вся

медицинская общественность гордятся тем, что работали вместе и были учениками крупнейшего представителя медицинской науки, выдающегося ученого, талантливого организатора и педагога — Леонида Семеновича Персианинова.

В 1958 г. кафедру возглавил доктор медицинских наук, профессор И. М. Старовойтов [8, 9], представитель белорусской школы акушеров-гинекологов, впитавший лучшие традиции русских акушеров-гинекологов и своих учителей М. Л. Выдрина и Л. С. Персианинова. Вместе с сотрудниками кафедры И. М. Старовойтов продолжал работать над актуальными научными проблемами акушерства и гинекологии, внедрением результатов исследований в практику здравоохранения. Под его руководством и при непосредственном участии разрабатывались оперативные методы лечения воспалительных процессов женских половых органов, осуществлялись профилактика и лечение маточных кровотечений, невынашивания беременности, доброкачественных опухолей женской половой системы, ранняя диагностика предраковых и злокачественных новообразований, изучались социальные и медицинские аспекты аборт. Его умелая умеренно-консервативная тактика без лишнего радикализма при ведении патологических родов позволяла достигать успехов даже в сложнейших акушерских ситуациях. Под его руководством проведен II съезд акушеров-гинекологов Белоруссии (Минск, 1973), на котором обсуждались вопросы организации и перспективы развития акушерско-гинекологической помощи в Белоруссии; невынашивания беременности. На съезде было отмечено, что по основным показателям родовспоможения Белоруссия входит в число передовых республик Советского Союза.

Упорный труд, высокая эрудиция и большая работоспособность выдвинули И. М. Старовойтова в ряд виднейших акушеров-гинекологов страны. Под его руководством защищены 2 докторские и 27 кандидатских диссертаций, опубликовано более 110 научных работ, в том числе 4 монографии, 2 учебных пособия по акушерству и гинекологии. Его ученики работают во многих уголках нашей республики практическими врачами, руководителями родовспомогательных учреждений, ассистентами, доцентами и профессорами кафедр.

Многогранную лечебную и научно-педагогическую работу он успешно сочетал с активной общественной работой. В течение 18 лет был председателем Республиканского научного общества акушеров-гинекологов БССР; возглавлял

проблемную комиссию по акушерству, гинекологии и педиатрии; был заместителем председателя Ученого совета МЗ БССР; членом Всесоюзного научного общества акушеров-гинекологов, редколлегии журналов «Акушерство и гинекология» и «Здравоохранение Белоруссии». Неоднократно избирался депутатом городского и районного Совета народных депутатов Минска. За большую и плодотворную научно-педагогическую, врачебную и общественную деятельность И. М. Старовойтов в 1966 г. удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки БССР». За заслуги перед Родиной правительство наградило И. М. Старовойтова орденами Красной Звезды и «Знак Почета», многими медалями и 3-мя почетными грамотами Президиума Верховного Совета БССР.

В 1976 г. И. М. Старовойтов передал руководство кафедрой своему ученику — профессору Г. И. Герасимовичу [6, 8]. К заведованию кафедрой Г. И. Герасимович подошел вполне подготовленным и высококвалифицированным специалистом, защитив диссертации на соискание ученой степени кандидата (1964) и доктора (1974) наук, успешно освоив процветавшее в то время классическое акушерство и оперативную технику.

В клинике был выделен родильный блок для принятия патологических родов, которые в основном велись через естественные родовые пути. Частота кесарева сечения составляла 1%, выполнять его могли не все акушеры. Кесарево сечение, в основном классическое, проводилось по строгим показаниям под местной инфильтративной анестезией или масочным ингаляционным эфирным наркозом. Г. И. Герасимович был для Ивана Матвеевича одним из надежных помощников. Он ставил его на самые сложные операции, привлекал к родоразрешению при тяжелой акушерской патологии. Г. И. Герасимович освоил технику выполнения кесарева сечения под эндотрахеальным наркозом в нижнем сегменте матки и научил этому других, делал внутренний поворот плода на ножку и его извлечение, плодоразрушающие операции, применял различные методы остановки кровотечения, успешно пользовался акушерскими щипцами и вакуум-экстракцией плода. Г. И. Герасимович часто выезжал в областные и районные центры для оказания экстренной и плановой помощи — выполнял обязанности борт-акушера-гинеколога.

Г. И. Герасимович заведовал кафедрой 21 год (1976—1997). В 1978 г. ему было присвоено звание профессора. В 1979 г. на III съезде акушеров-гинекологов Белорусской ССР Г. И. Герасимович



ча избрали председателем Правления Белорусского республиканского научного медицинского общества акушеров, гинекологов и неонатологов. С 2002 г. по 2007 г. он являлся председателем Белорусской научно-практической общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов» (БелНПООААГН). Он подготовил 5 докторов медицинских наук и 35 кандидатов медицинских наук.

Будучи опытным хирургом, Г. И. Герасимович постоянно совершенствовал технику хирургических вмешательств и осваивал новые методы оперативного лечения гинекологических больных. Он внедрил в практику влагалищную экстирпацию матки, манчестерскую операцию, ликвидацию пузырно-влагалищных и ректовагинальных свищей, операции при аномалиях развития половых органов, создание искусственного влагалища из тазовой брюшины, а также путем бужирования и последующей вульвовагинопластики; разработал специфическую и неспецифическую профилактику тромбоэмболической болезни в акушерстве и гинекологии, внедрил современные методы диагностики в акушерско-гинекологическую практику, одним из первых в стране ввел метод лазеротерапии в акушерстве и гинекологии, метод низкочастотного внутриполостного магнитного воздействия для лечения воспалительных процессов женских половых органов. Г. И. Герасимович руководил научной группой по изучению влияния радиационного фактора на организм женщины.

Научные интересы Г. И. Герасимовича чрезвычайно широки. Они касаются не только совершенствования хирургических методов лечения, но и консервативной терапии гинекологических больных, восстановления менструальной и детородной функции репродуктивной системы при таких гормонально-зависимых заболеваниях, как миома матки, эндометриоз половой сферы, дисфункциональные маточные кровотечения. Большое внимание уделял профилактике акушерского травматизма, снижению числа осложнений беременности и родов, гнойно-септических заболеваний в акушерстве и гинекологии. Г. И. Герасимович разработал тактику ведения послеродового эндометрита путем опорожнения матки от гнойного содержимого с последующим проведением лаважа антибактериальными растворами, что явилось профилактикой генерализации инфекции и, следовательно, материнской смертности. В настоящее время такая тактика применяется во всех родо-вспомогательных учреждениях Белоруссии и за

ее пределами. Большое внимание уделялось развитию специализированной амбулаторной и стационарной помощи в акушерстве и гинекологии, чему способствовала организация базовых женских консультаций и открытие специализированных стационаров. В базовых консультациях организованы специализированные консультативные приемы по профилактике и лечению невынашивания беременности, бесплодию, эндокринным нарушениям, гинекологии детского возраста и др. Большим подспорьем для врачей женских консультаций была книга «Справочник врача женской консультации» под редакцией профессора Г. И. Герасимовича, которая дважды издавалась (1983, 1988) и стала настольной книгой врачей женских консультаций и учебным пособием для студентов. Были открыты специализированные стационары для беременных с эндокринной патологией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, для преждевременных родов с отделением для выхаживания недоношенных детей, родильниц с послеродовыми септическими осложнениями, что способствовало более полному использованию современных методов диагностики и лечения гинекологических заболеваний, акушерских осложнений, что значительно улучшило показатели и качество акушерско-гинекологической помощи. Научные исследования, проводимые Георгием Игнатьевичем, были направлены на улучшение охраны здоровья матери и ребенка. Они изложены более чем в 370 научных работах, в том числе 7 монографиях, учебнике «Акушерство», 28 методических рекомендациях по различным лечебным и педагогическим вопросам. Он также является автором 6 свидетельств на изобретение и 24 рационализаторских предложений.

Под руководством Г. И. Герасимовича проведено 5 республиканских съездов акушеров-гинекологов с изданием трудов съезда. III съезд (Минск, 1979) посвящался организации специализированной акушерско-гинекологической службы в Белоруссии и профилактике абортот. На научной сессии БелНИИ ОМД и Пленума правления Белорусского научного общества акушеров-гинекологов (Пинск, 1983) по предложению Г. И. Герасимовича принято важное решение — включить врачей-неонатологов на добровольных началах в состав республиканского научного общества акушеров-гинекологов, что было одобрено всеми участниками форума и способствовало совместному решению проблем охраны здоровья матери и ребенка. IV съезд (Витебск, 1985) касался совершенствования организации аку-

шерско-гинекологической помощи женщинам, проживающим в сельской местности, а также факторам риска и профилактике септических осложнений в акушерстве и гинекологии; на съезде избрано новое Правление Белорусского медицинского общества акушеров-гинекологов и неонатологов (председатель Г. И. Герасимович). На V съезде (Брест, 1991) рассматривались вопросы организации акушерско-гинекологической службы в условиях нового хозяйственного механизма, а также клиники, диагностики и профилактики септических осложнений в акушерстве и гинекологии. Отдельная секция касалась интенсивной терапии плода и новорожденного. На VI съезде (Гомель, 1997) подведены итоги научных исследований репродуктивной системы женщин Белоруссии в современных экологических условиях. VII съезд (Гродно, 2002) посвящался охране репродуктивного здоровья, профилактике и снижению материнской и младенческой смертности.

Кафедра постоянно поддерживала тесные научно-практические связи с кафедрами акушерства и гинекологии Москвы, Санкт-Петербурга, Киева, Свердловска, Вильнюса и др. Для участия в работе съездов и конференций, организуемых в Белоруссии, приглашались ученые ведущих клиник. Обмен опытом и новейшие достижения медицинской науки регулярно доводились до сведения акушеров-гинекологов республики, что способствовало активному внедрению научных достижений в практику родовспоможения. Большую роль в плане информации, теоретических основ и практических достижений в медицине, в том числе в акушерстве и гинекологии, играл журнал «Здравоохранение Белоруссии».

Преподавание акушерства и гинекологии имело практический уклон: субординаторы и врачи дежурили в акушерской клинике, присутствовали при разборе патологии беременности и родов, обследовали беременных и гинекологических больных, ассистировали при операциях и сами оперировали под руководством старших специалистов. Подготовка врачей и педагогических кадров была одной из основных задач кафедры. В связи с увеличением числа студентов штат преподавателей в разные годы составлял от 18 до 30 человек. Кроме основной базы, использовались дополнительные — в 3-й, 5-й, 6-й и 8-й клинических больницах Минска, где также проводилась активная лечебно-консультативная и организационная работа. На базах кафедры проходили повышение квалификации в клинической ординатуре от 10 до 15 врачей из всех

областей республики. Постоянно через аспирантуру готовились педагогические кадры. Кафедра всегда являлась головной в республике, ей было доверено планирование и контроль над ходом выполнения научных исследований, внедрением результатов научных исследований в практику родовспоможения. Она принимала и принимает активное участие в аттестации врачей и научных кадров. Сотрудники кафедры проводили апробацию кандидатских и докторских диссертаций не только соискателей нашей республики, но и стран Прибалтики, осуществляли рецензирование научных статей, учебных пособий, методических рекомендаций.

Кафедра выполняла поставленные перед ней задачи, имея поддержку со стороны органов здравоохранения БССР. Важной являлась работа в тесном контакте с коллективами кафедр Витебского медицинского института, возглавляемого профессорами Н. Ф. Лызиковым, Л. Я. Супруном, С. Н. Занько; кафедрой Гродненского медицинского института, основанного в 1958 г., во главе с профессором В. С. Ракуть, доцентом Т. Ю. Егоровой, Л. В. Гутиковой; сотрудниками кафедры Гомельского медицинского института во главе с доцентом Д. В. Введенским и профессором Е. И. Барановской. Создание Гомельского института в 1990 г. было обусловлено острой потребностью в медицинских кадрах в Гомельской и Могилевской областях, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС, и необходимостью проведения научных исследований по изучению медицинских последствий Чернобыльской катастрофы и поиску путей их преодоления. Осуществлялось сотрудничество с кафедрами БелГИУВ во главе с их заведующими доцентом И. С. Легенченко, профессорами Н. А. Шилко, В. Р. Линкевич, К. И. Малевичем, И. В. Дудой, С. Л. Воскресенским, С. И. Михалевич, О. А. Пересадой; с БелНИИ ОМД во главе с директором А. К. Устиновичем и профессором Г. Г. Шишко, а также с другими кафедрами медицинских институтов, научно-исследовательскими институтами, с главными врачами клинических больниц и родовспомогательных учреждений, со всей медицинской общественностью [13].

Наряду с многогранной научно-педагогической, лечебной и воспитательной работой Г. И. Герасимович выполнял и выполняет большую общественную работу. Он исполнял обязанности члена правления Всесоюзного общества акушеров-гинекологов, научного совета при АМН СССР, Центральной проблемной комиссии при АМН СССР, Европейской ассоциации акушеров-

гинекологов, Центральной учебно-методической комиссии при Министерстве здравоохранения СССР. Постоянно работает в Советах по защите докторских и кандидатских диссертаций в Минске и Витебске. С 1990 г. по 2004 г. Георгий Игнатьевич являлся председателем, а затем членом экспертного совета ВАК при Совете Министров Республики Беларусь, председателем проблемной комиссии по акушерству и гинекологии и детским болезням при Минздраве Республики Беларусь, членом комиссии по аттестации врачебных кадров Минздрава Беларуси. Является членом редколлегии журнала «Здравоохранение», редакционного совета журналов «Акушерство и гинекология», «Охрана материнства и детства», «Медицина», «Репродуктивное здоровье», «Медицинский журнал».

В 1990 г. Георгию Игнатьевичу присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Белорусской ССР», в 1996 г. он избран действительным членом (академиком) Белорусской академии медицинских наук. Он награжден медалью «Ветеран труда», почетной грамотой Верховного Совета Республики Беларусь, ганаровай граматай Нацыянальнага сходу Рэспублікі Беларусь, ганаровай граматай вышэйшай атэстацыйнай камісіі Рэспублікі Беларусь, почетной грамотой Министерства здравоохранения СССР (1981), а также почетными грамотами Министерства здравоохранения БССР, нагрудным знаком «Ветеран» Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения, почетными грамотами Белорусского государственного медицинского университета, Минского городского комитета по здравоохранению и других учреждений Республики Беларусь.

В 1997 г. Г. И. Герасимович передал руководство кафедрой своему ученику профессору Ю. К. Малевичу, а затем профессору Л. Ф. Можейко, однако остался научным консультантом и руководителем БелНПОААГН, активно участвует в руководстве научными исследованиями и оказывает лечебно-консультативную помощь больным.

Профессор Ю. К. Малевич заведовал кафедрой акушерства и гинекологии БГМУ с 1997 г. по 2003 г. Он принял кафедру в тяжелое для страны время, когда шла перестройка не только экономики всей страны, но и здравоохранения. Перед ним стояла очень сложная задача — сохранить лучшие традиции кафедры и приумножить ее достижения. Его научные исследования касались профилактики и лечения инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии, пре-

имущественно вирусной этиологии, он изучал влияние гипербарической оксигенации на течение беременности, родов и послеродового периода. Ю. К. Малевич был членом Совета по защите диссертаций, принимая активное участие в его работе.

В 2003 г. на должность заведующего кафедрой акушерства и гинекологии БГМУ назначена доктор медицинских наук Л. Ф. Можейко. В 2005 г. ей присвоено ученое звание профессора. В настоящее время Л. Ф. Можейко успешно руководит кафедрой акушерства и гинекологии БГМУ, совершенствуя учебный процесс, обновляя лекционный материал и методику преподавания практических навыков на основании результатов научных достижений и современных требований. Большое внимание уделяет подготовке квалифицированных акушеров-гинекологов и научных кадров. Под ее руководством защищено 1 докторская и 8 кандидатских диссертаций. Л. Ф. Можейко является председателем Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности «Акушерство и гинекология» и «Педиатрия», членом комиссии по аттестации врачебных кадров.

Научные направления кафедры касаются внедрения инноваций в лечебно-диагностический процесс, проведения органосохраняющих оперативных вмешательств на половых органах у женщин молодого возраста, широкого использования эндоскопических методов для диагностики и лечения гинекологических больных.

Кроме научной, педагогической и лечебно-консультативной работы Л. Ф. Можейко имеет большую общественную нагрузку. Она является членом общего совета университета и педиатрического факультета, главным редактором журнала «Репродуктивное здоровье», членом редколлегии журналов «Охрана материнства и детства», «Медицинский журнал». Заслугой Людмилы Федоровны является и то, что она сохраняет лучшие традиции Белорусской школы акушеров-гинекологов.

Под руководством Минздрава Республики Беларусь с активным участием Белорусской республиканской «Ассоциации акушеров-гинекологов и неонатологов» в Минске (2012) проведен IX съезд акушеров-гинекологов и неонатологов «Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии». На нем рассматривались вопросы, касающиеся совершенствования организации службы по охране материнства и детства, демографических проблем, дальнейшего развития амбулаторной и стационарной акушерско-гинеколо-

гической и неонатологической помощи, информационных и телемедицинских технологий в акушерстве-гинекологии и неонатологии, медицинской генетики. Была дана высокая оценка работе акушеров-гинекологов и неонатологов республики. Многие из них удостоены правительственных наград. Отмечено, что в Беларуси выстроена надежная разноуровневая система оказания помощи женщинам, матерям и детям. В результате в настоящее время показатели материнской, младенческой и перинатальной смертности у нас в стране — лучшие в СНГ.

Обращалось внимание на наличие резервов, которые могут и должны быть использованы для дальнейшего улучшения акушерско-гинекологической и неонатологической помощи матерям и детям. Инновации предусматривают не только открытие и внедрение новых технологий и организацию труда, но и трансформацию идей, исследований, разработок, их новое научное медицинское и социальное усовершенствование с целью улучшения качества работы акушерско-гинекологической и неонатологической служб. Подтверждена необходимость повышения рождаемости для сохранения наметившейся позитивной демографической ситуации в республике. Сделан акцент на планирование семьи. Обращено внимание на сохранение репродуктивного здоровья, предупреждение незапланированной беременности и аборт, применение новых технологий лечения бесплодия (микрохирургия, ЭКО, суррогатное материнство), необходимость оснащения всех женских консультаций и стационаров современным диагностическим, лечебным и хирургическим оборудованием для качественного ведения беременности и родов с целью рождения не только живого, но и здорового ребенка, а также для выполнения малоинвазивных хирургических вмешательств и органосохраняющих операций преимущественно у молодых женщин с сохранением репродуктивных функций. Большое внимание обращено на здоровье подростков, проведение среди них воспитательной работы с привлечением для этой цели социальных работников.

При создании медицинского факультета при БГУ с целью решения насущных задач медицинской службы в республике начало функционировать единое общество врачей. В 1930 г. из него выделилось Белорусское научное медицинское общество акушеров-гинекологов, существовавшее до 1954 г. как единое республиканское. В 1954 г. с целью приближения работы общества к периферии и охвата всех акушеров-гинеколо-

гов активной деятельностью организованы 6 областных филиалов общества и филиал в Минске. В 1983 г. в состав общества на добровольных началах включили врачей-неонатологов, работа которых непосредственно связана с акушерской службой. В 2002 г. общество преобразовано в общественную организацию БелНПООААГН и получило юридический статус.

С первых дней существования общества вся его работа связана с общим политическим и экономическим развитием республики. Она направлена на воплощение научных достижений в практику здравоохранения с целью снижения гинекологических заболеваний и осложнений беременности. Служба акушерства и гинекологии всегда считалась приоритетной. Работа общества тесным образом связана с деятельностью Министерства здравоохранения Республики Беларусь и других институтов и учреждений страны. Организационно-методическая работа общества осуществлялась путем организации плановых выездов ученых и ведущих акушеров-гинекологов в прикрепленные области для оказания консультативной и организационно-методической помощи на местах по вопросам профилактики, диагностики и лечения гинекологических больных и беременных с патологией. Формы работы были разнообразными: проведение республиканских съездов и тематических конференций, областных и межрайонных конференций и семинаров, организация и проведение советов по родовспоможению и перинатологии.

Многогранная работа головной кафедры акушерства и гинекологии БГМУ явилась генератором новых идей, которые внедрялись в повседневную жизнь родовспомогательных и гинекологических учреждений через республиканские форумы и средства массовой информации. Огромную роль в плане освещения медицинских идей и внедрения их в практику играл и играет наш научно-практический ежемесячный журнал «Здравоохранение» — орган Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 90-летний юбилей которого практически совпадает с юбилеем кафедры акушерства и гинекологии.

В Республике Беларусь последовательно проводится работа по реализации Концепции охраны репродуктивного здоровья, сформулированной на Международной каирской конференции в разделе «Репродуктивное здоровье: проблемы и возможности». Концепция предусматривает: содействие безопасному и ответственному поведению, особенно в подростковом возрасте; снижение числа аборт и обеспечение условий



для их безопасного проведения; профилактику, своевременное выявление и лечение ИППП; охрану прегравидарного здоровья и обязательную прегравидарную подготовку; лечение бесплодия; обеспечение эффективной антенатальной охраны плода и безопасного материнства; создание службы планирования семьи; вовлечение мужчин в процесс охраны репродуктивного здоровья.

С учетом сложившейся демографической ситуации в стране и прогнозируемых демографических тенденций 11 августа 2011 г. Президентом утверждена «Национальная программа демографической безопасности Республики Беларусь на 2011—2015 годы». Концепция программы предполагает увеличение количества семей, воспитывающих детей, стимулирование рождения второго и третьего ребенка. Государственная поддержка семьи включает в себя также меры жилищного стимулирования, кредитные и налоговые льготы. Планируется увеличение единовременных и ежемесячных пособий, предоставление большей помощи при погашении льготных кредитов молодым и многодетным семьям. Внедрение этих мероприятий в практику, очевидно, будет способствовать росту рождаемости, повышению качества жизни семей с детьми; улучшению показателей здоровья населения, увеличению ожидаемой продолжительности жизни [7, 17].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анищенко К. Н. // *Здравоохранение Республики Беларусь*.— 1974.— № 5.— С. 43—47.
2. Анищенко К. Н., Герасимович Г. И. // *Акушерство и гинекология*.— 1982.— № 10.— С. 3—5.
3. Герасимович Г. И. // *Акушерство и гинекология*.— 1981.— № 9.— С. 59—61.
4. Герасимович Г. И. *К 60-летию кафедры акушерства и гинекологии Минского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института. Регуляция родовой деятельности / Под ред. Г. И. Герасимовича.*— Минск, 1984.— С. 3—10.
5. Герасимович Г. И., Лысенко В. К., Лукашевич Г. А. // *Акушерство и гинекология*.— 1987.— № 8.— С. 3—5.
6. Доктор медицинских наук, профессор, академик Белорусской академии медицинских наук, заслуженный деятель науки Республики Беларусь *Георгий Игнатьевич Герасимович: к 80-летию со дня рождения: Библиографический указатель / сост. А. Г. Григорьева, Г. М. Ждан, Г. Г. Чеботарь.*— Минск, 2010.
7. Жарко В. И. // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*.— 2011.— № 1.— С. 4—18.
8. Змачинская Н. Ф., Мальковец М. В., Пересада А. Н. *Заведующие кафедрами и профессора Минского медицинского института (1921—1996 гг.).*— Минск, 1999.
9. Иван Матвеевич Старовойтов (1903—2002) // *Охрана материнства и детства*.— 2003.— № 3.— С. 13—14.
10. Каминская В. Т. *Воспоминание об учителе (К столетию со дня рождения академика Л. С. Персианинова).*— Минск, 2008.
11. Крючок Г. Р. *Очерки истории медицины Белоруссии.*— Минск, 1976.
12. Осмоловский М. С. *Минск.*— М., 1950.
13. *Руководители, заведующие кафедрами, профессора и доктора наук Белорусской медицинской академии последипломного образования (1931—2006) / Ред.-сост. Г. Я. Хулуп.*— Минск, 2006.
14. Старовойтов И. М. *К истории кафедры акушерства и гинекологии МГМИ // Вопросы истории медицины и здравоохранения.*— Минск, 1968.— С. 173—175.
15. Шишко Е. И. *Развитие и деятельность Минского государственного медицинского института.*— Минск, 1971.
16. Шишко Е. И., Ключарев А. А., Кубарко А. И. *Минский ордена Трудового Красного Знамени государственный медицинский институт (к 70-летию).*— Минск, 1991.
17. Щавелева М. В., Глинская Т. Н., Гулицкая Н. И. // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*.— 2011.— № 2.— С. 26—30.

Поступила 29.11.13.

## PROTECTION OF MATERNAL HEALTH AND CHILD WELFARE IN BELARUS: ROLE OF BSMU CAIR OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

G. I. Gerasimovich

Information concerning protection of maternal health and child welfare in the Republic of Belarus is presented.

**Key words:** protection of maternal health and child welfare, Chair of Obstetrics and Gynecology of BSMU.

### Адрес для корреспонденции:

Герасимович Георгий Игнатьевич.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220013, г. Минск, пр. Независимости, 64; сл. тел. (8-017) 331-69-26.



**«Дар воскрешать прошедшее  
столь же изумителен и драгоценен,  
как и дар предвидеть будущее».  
А. Франс**

**В. С. УЛАЩИК**

## **ВАСИЛИЙ АНТОНОВИЧ ЛЕОНОВ (1889—1972)**

Институт физиологии НАН Беларуси

Медицина Беларуси богата именами ученых, оставивших заметный след в ее истории. В ряду таких ученых достойное место занимает академик В. А. Леонов, 125-летие со дня рождения которого недавно отметили педиатры республики и с именем которого неразрывно связаны развитие и успехи педиатрической науки и практики республики в 1920—1970 гг.

Василий Антонович Леонов родился 24 (11) апреля 1889 г. в Воронеже в семье рабочего. В 1909 г. он окончил с золотой медалью Воронежскую гимназию и поступил в Санкт-Петербургскую Военно-медицинскую академию. После завершения учебы с дипломом I степени в 1914 г. служил военным врачом в русской армии на фронтах первой мировой войны. С 1918 г. В. А. Леонов — ординатор, а затем ассистент детской клиники Воронежского университета, руководимой учеником И. П. Павлова профессором Н. И. Красногорским. Под его руководством В. А. Леонов выполнил и блестяще защитил в 1921 г. докторскую диссертацию на тему: «Материалы к изучению условных следовых рефлексов у детей». Эта работа В. А. Леонова стала научным фундаментом создания режимов для детей и построения воспитательной работы, имела важное значение в изучении возрастной физиологии головного мозга.

После защиты докторской диссертации В. А. Леонов избран заведующим кафедрой детских болезней Смоленского государственного медицинского института, где проработал до 1924 г. В этот период ему было присвоено ученое звание профессора.

С апреля 1924 г. вся жизнь и многогранная деятельность ученого связана с Белоруссией. Он создал и возглавил кафедру детских болезней на медицинском факультете Белорусского государственного университета, а затем Минского медицинского института. Кафедрой и клиникой детских болезней В. А. Леонов бесценно руководил

почти 46 лет (1924—1941 и 1943—1970). Одновременно был деканом педиатрического факультета (1933—1935), заместителем директора медицинского института по научно-учебной работе (1935—1940), научным руководителем Института охраны материнства и детства Наркомздрава БССР (1932—1941).

Сразу после приезда в Белоруссию В. А. Леонов с огромной энергией и большим энтузиазмом взялся за организацию высококвалифицированной помощи детям в республике, за научную разработку важных для страны проблем педиатрии и здравоохранения в целом. Благодаря его трудолюбию и таланту, умению прививать своим сотрудникам любовь к профессии врача и научной работе довольно быстро в Белоруссии начала формироваться одна из наиболее крупных научно-педагогических медицинских школ, обеспечившая успешное решение задач педиатрической службы и развитие научных исследований по наиболее актуальным проблемам детского здравоохранения.

В 1931 г. в Минском медицинском институте был открыт факультет охраны материнства и младенчества, его первым деканом стал В. А. Леонов. На факультете функционировало два отделения: акушеров и гинекологов; врачей охраны материнства и младенчества. В организации подготовки врачей на этом факультете во всей полноте проявились талант, мудрость и опыт Василия Антоновича как клинициста, педагога и декана. При обучении студентов большое значение придавалось овладению практическими навыками, а также особому отношению к маленьким пациентам — гуманизму, состраданию и милосердию. Клинические обходы профессора В. А. Леонова являлись для студентов замечательной школой, способствовавшей формированию клинического мышления, заставляли постоянно учиться, думать и читать. В. А. Леонов был прекрасным образцом педагога, интеллигента, он хорошо разбирался в музыке, искусстве и литературе. Талантливый клиницист и блестящий лектор, обладающий огромной эрудицией, умением четко, ясно и просто излагать сложный материал, насыщать его новыми мыслями, а также его большой врачебный, научный и жизненный опыт всегда привлекали не только студентов, но и вра-



чей, способствовали вовлечению в научные исследования талантливой молодежи.

В 1932 г. по инициативе В. А. Леонова образовано Белорусское научное медицинское общество детских врачей (с 1928 г. общество детских врачей функционировало в Минске). Василий Антонович был его первым председателем и успешно руководил в течение 38 лет. Общество сыграло большую роль в организации охраны здоровья детей, пропаганде достижений отечественной и зарубежной медицинской науки.

В 1940 г. профессор В. А. Леонов избран членом-корреспондентом, а в 1941 г. — академиком АН БССР, многие годы работал вице-президентом АН БССР.

В период Великой Отечественной войны Василий Антонович работал профессором кафедр детских болезней Горьковского и Новосибирского медицинских институтов (1941—1943). В 1943 г. он возглавил кафедру детских болезней Белорусского (в Ярославле), а после возвращения в Минск — Минского медицинского института (1943—1970).

После возвращения в Минск, освобожденный от гитлеровских оккупантов, Василий Антонович активно участвовал в восстановлении медицинского института, Академии наук, органов здравоохранения, педиатрической службы, детской кли-

ники, кафедры и педагогического процесса, много внимания уделял быстрой ликвидации последствий Великой Отечественной войны. Понимая запросы практического здравоохранения, Василий Антонович неоднократно поднимал в различных инстанциях вопрос об организации (восстановлении) в мединституте педиатрического факультета. Одновременно он прилагал немало усилий для возобновления масштабных научных исследований на кафедре, что удалось осуществить в сжатые сроки.

Весьма разносторонней и плодотворной была научная деятельность В. А. Леонова. Первые научные исследования, выполненные под руководством профессора Н. И. Красногорского, посвящены изучению формирования, угасания и дифференцировке условных рефлексов у детей раннего возраста. Кроме докторской диссертации, по этой проблеме он опубликовал две монографии: «Материалы к изучению условных следовых рефлексов у детей» (1926) и «Условные рефлексы у детей-рахитиков» (1928).

Он работал над вопросами эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения эпидемического церебрального менингита. Результаты проведенных исследований легли в основу программного доклада «Клиника, специфическая терапия и профилактика эпидемического церебрального менингита» на V Всесоюзном съезде детских врачей (1935). Предложенные В. А. Леоновым методы лечения способствовали значительному снижению летальности и осложнений при менингите у детей.

Ряд работ В. А. Леонов посвятил изучению роли гематоэнцефалического барьера в сопротивляемости детского организма токсическим воздействиям. Он впервые доказал, что у детей раннего возраста проницаемость мозговых оболочек и сосудистого сплетения резко повышена (1927). В руководимой им клинике в этот период, а также в первые послевоенные годы исследовали патогенез, клинику и лечение ревматизма, расстройства питания, гельминтозы, пневмонии, туберкулез и туберкулезный менингит, геморрагические диатезы и другие заболевания.

Одним из первых в стране (1939) В. А. Леонов начал заниматься изучением роли микроэлементов в организме здорового и больного ребенка. Особенно активизировались эти работы с 1947 г. Исследования велись широким фронтом: изучением этой проблемы занимались кафедра и клиника детских болезней МГМИ, отдел возрастной биохимии АН БССР, сотрудники ряда других кафедр мединститута, Белорусского НИИ охраны материнства и детства, научные сотруд-



ники из других республик и практические врачи. Академик В. А. Леонов был главным консультантом по этой проблеме в СССР. Результаты проведенных исследований, опубликованные в многочисленных журнальных статьях, монотематических сборниках и книге «Цинк в организме человека и животных», имели не только научное, но и практическое значение. Важным шагом исследований по проблеме микроэлементов явилось обоснование практического применения ряда микроэлементов с профилактической и лечебной целью (в том числе и в продуктах питания). На Всесоюзном съезде педиатров (1957) научные исследования В. А. Леонова и его учеников по микроэлементам у детей получили высокую оценку научной общественности страны.

Впервые в республике Василий Антонович с учениками начал изучать обмен естественных радиоактивных элементов в организме детей с лейкозами, была выдвинута концепция о развитии спонтанного лейкоза у человека вследствие нарушения содержания и метаболизма этих элементов.

Весьма примечательно, что академик В. А. Леонов, являясь детским врачом, начал активно разрабатывать проблемы геронтологии. По его инициативе в 1958 г. на базе отдела возрастной биохимии АН БССР был создан сектор геронтологии, который В. А. Леонов возглавлял на общественных началах. Под его руководством изучались молекулярные основы старения, нейрогуморальная регуляция стареющего организма, возрастные изменения в различных органах и системах организма.

Огромны заслуги академика В. А. Леонова и в подготовке научно-педагогических кадров. Он подготовил 11 докторов и 67 кандидатов медицинских наук. Многие его ученики работали профессорами, возглавляли или возглавляют кафедры педи-

атрии и другие кафедры в медицинских институтах (университетах) страны (Р. Э. Мазо, И. Н. Усов, М. П. Павлова, Н. В. Бондарева, Б. М. Розенман, Е. Е. Кацман, А. С. Левин, К. Ф. Попов, В. М. Шостко, Е. П. Сушко, К. Ф. Ширяева, М. И. Легенченко, В. А. Кувшинников, Е. С. Гордей, И. В. Василевский, М. В. Чичко и др.).

Многогранна и плодотворна общественная деятельность академика В. А. Леонова, в которой проявились его организаторский талант, принципиальность и доброжелательность, умение сплотить и вдохновить подчиненных, широкий кругозор и др. Он дважды избирался депутатом Верховного Совета СССР, на протяжении многих лет был руководителем республиканского общества детских врачей, членом правления Всесоюзного общества детских врачей, являлся председателем Ученого медицинского совета Минздрава БССР, членом редколлегий журналов «Здравоохранение Белоруссии», «Педиатрия» и др.

Плодотворная научная, педагогическая и общественная деятельность В. А. Леонова высоко оценена государством: он дважды был награжден орденом Ленина, тремя орденами Трудового Красного Знамени, медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.», почетными грамотами Верховного Совета БССР и др.

Василий Антонович Леонов ушел из жизни 4 сентября 1972 г. на 84-м году жизни, оставив добрую и светлую память о себе. Похоронен на кладбище по Московскому шоссе. Однако он жив не только в делах и памяти своих многочисленных учеников, но и в спасенных жизнях своих маленьких пациентов. Памятником ему служат и успехи педиатров республики в деле охраны материнства и детства, достигнутые при непосредственном участии педиатрической школы академика В. А. Леонова.

#### ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

© «Здравоохранение» (Минск), № 8 2014 г.

Рецензируемый научно-практический журнал

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

**Регистрирующий орган:**

Министерство информации Республики Беларусь

**Учредитель**

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

#### Главный редактор

Абаев Юрий Кафарович

#### Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Здоровикова И. А., Лоскутова С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

#### Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912,

**Цена:** свободная

Подписано в печать 29.07.2014.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,5 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,5

Тираж 1859 экз. Зак. 2147

#### 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](http://www.zdrav.by)

#### Типография:

Республиканское унитарное предприятие

«Издательство «Белорусский Дом печати»

ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.

Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.