



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№10/2015

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.
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:

БОЯРСКАЯ Н. И.
ВАСИЛЬКОВ Н. А.
ГАЕВСКИЙ И. В.
ГЕРАСИМЕНКО М. А.
ДЕРКАЧ Ю. Н.
КРАПИВИНА С. В.
КРАСНЫЙ С. А.
ЛОСИЦКИЙ И. Г.
ЛЫЗИКОВ А. Н.

ПИНЕВИЧ Д. Л.
СИКОРСКИЙ А. В.
СНЕЖИЦКИЙ В. А.
СТРИЖАК А. А.
ЧАСНОЙТЬ Р. А.
ШИЛО В. Д.
ШРУБОВ В. И.
ЩАСТНЫЙ А. Т.
ЮРКЕВИЧ И. В.

Дорогие коллеги!

Речь — важнейший фактор восприятия и оценки человека. В нашем языке достаточно красок, чтобы живо отобразить любое событие, его огромный словарный запас позволяет передать самую сложную мысль. Однако всегда ли правильно мы пользуемся своим языком? Языковые стилистические и смысловые ошибки иногда воспринимаются и усваиваются врачами без должной критики, вызывая неблагоприятное впечатление у коллег и пациентов.

Ошибки, допускаемые медиками, можно разделить на две группы. К первой относятся те, которые встречаются в общей печати и выступлениях представителей разных профессий. Это неправильные ударения, манерность, вульгаризмы, канцеляризм, речевые штампы, некритическое отношение к семантике, слова-паразиты (как бы, в смысле, короче, типа, это самое, ну, э-э-э, значит и др.), уродующие любое выступление.

Ко второй группе ошибок относится язык медицинских документов, научных публикаций и выступлений. Среди множества орфографических ошибок некоторые стали типичными: «вследствии», «обоих рук», «в течении». Часто искажаются медицинские термины

«лапоротомия», «инфецировать», «томпон» и др. Встречаются никакими классификациями не предусмотренные «области» — область живота, грудной клетки, сустава и др. Вместо «ранение в живот» говорят «ранение в область живота». Наблюдается вредное многословие: «Принимая во внимание наличие потери эластичности со стороны сосудов». Автор не почувствовал неудобства от «наличия потери», да еще «со стороны». Нередко врачи видят перед собой не больного и даже не человека, а случаи, например: «Вскрытие несчастных случаев показало сильно раздутые легкие». Часто встречаются тавтологии и амплификации — излишнее применение близких по смыслу слов: «Вопрос этот окончательно и абсолютно еще не выяснен». Если в художественной литературе повторением пользуются для усиления значения мысли, то в научном тексте плеоназмы (излишества) не оправданы. Поэтому выражения «весь организм в целом» или «после предшествующего» уместны не более чем «лечение химиотерапией».

Нужно приветствовать стремление обогатить свою речь образными выражениями, метафорами, яркими эпитетами, придающими тексту убедительность, однако выбирать их надо со вкусом и умением. В противном случае получится конфуз. Один врач высказался: «Гегаровские расширители проходили через анальный канал играючи». По мнению другого доктора можно подумывать, что конечность живет отдельно от пациента: «Чрезмерная нагрузка здоровой ноги может вызвать ряд субъективных жалоб со стороны последней». Это же касается неудачных фраз и неправильных оборотов речи. Например, «маскообразное выражение с частичной атрофией мышц предплечья и правой кисти», «инфильтрат в пятом межреберье правого легкого». А чего стоят «разрулить клиническую ситуацию», «свежий пациент», «привезли живот», «поступил недоносок», «недокапали больного», «болеет системным воспалительным ответом». Часто забывают: если в предложении несколько глаголов, их надо согласовывать по виду. «Приходилось приложить...» — автор не почувствовал, что фраза построена по типу «будем посмотреть». Согласно правилам стилистики, не следует ставить подряд несколько существительных в одном и том же падеже. Нельзя писать: «Необходимость изучения влияния присутствия микробов».

В некоторых выступлениях и рукописях обращает на себя внимание бедность словарного запаса и неумение подобрать синонимы. Заладит какой-нибудь автор «наблюдается» или «отмечается» и глагол повторяется с неумолимым, но утомляющим постоянством десятки раз. А ведь можно найти такую форму изложения, при которой одни и те же слова не будут мозолить глаза и уши. Фонетическая сторона также не безразлична для литературной речи. Прочитайте вслух: «Больной был безнадежно болен» (какое-то бульканье). Конечно, медицинский документ и научная статья не поэзия, однако минимальные требования к звуковой организации языка необходимы и здесь. И если не обязательна звфония, не должно быть и какофонии.

Культура речи и навык работы со словом являются важными признаками, характеризующими врача. И дело не только во впечатлении, которое производит речь. Слова — это оболочка мыслей. Если слова выбраны неудачно, самые ценные мысли так и останутся невысказанными. Выдающийся языковед А. М. Пешковский (1878—1933) писал: «Там где нет грамматических знаний, там не человек владеет языком, а язык владеет человеком». Язык — это орудие мышления и пользоваться этим орудием нужно умело.

С уважением

Ю. К. Абеев

Клиническая медицина

Кривенко С. И. Клинико-иммунологическая характеристика ответа на иммуномодулирующую терапию фруглюмином А и фруглюмином Б у пациентов со вторичными иммунодефицитами 4

Круглый стол

Роль нутритивной поддержки пациентов в периоперационном периоде 13

В помощь практическому врачу

Карпова И. С., Колядко М. Г., Кошлатая О. В. Место нитратов и нитратоподобных препаратов в современной терапии хронической ишемической болезни сердца 17

Оригинальные исследования

Коваленко В. В., Денисов С. Д. Особенности гистологического строения стенки двенадцатиперстной кишки у новорожденных 20

Трушель Н. А. Варианты строения артериального круга большого мозга человека 28

Владимирская Т. Э., Швед И. А. Роль апоптоза кардиомиоцитов в ремоделировании миокарда при ишемической болезни сердца 32

Обмен опытом

Таганович А. Д., Кадушкин А. Г. Прогнозирование частых обострений у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких 36

Сивец Н. Ф., Гурко В. Н., Шафалович С. В., Павленко В. Н., Гудов Н. П., Головач Д. И. Хирургическое лечение грыж пищеводного отверстия диафрагмы 43

Силивончик Н. Н. Комбинированные препараты эссенциальных фосфолипидов и глицирризинатов в лечении неалкогольной жировой болезни печени 51

Лекции и обзоры

Еремин В. Ф. Структура генома вируса гепатита С 58

Сорока Н. Ф., Шаруба С. В. Инфекция *Chlamydomphila pneumoniae* при ревматических заболеваниях 69

Юбилей

Воробей Александр Владимирович (к 60-летию со дня рождения) 79

Clinical Medicine

Krivenko S. I. Clinical and immunological characteristics of response to immunomodulatory drug treatment administering Fruglyumin A and Fruglyumin B to patients with secondary immunodeficiency

Talking at Round Table

Role of nutritive support of patients in preoperative period

Help to Practitioner

Karpova I. S., Kolyadko M. G., Koshlataya O. V. Nitrates and nitratelike preparations place in up-to-date therapy for chronic ischemic heart disease

Original Investigations

Kovalenko V. V., Denisov S. D. Specific features of newborn's duodenal wall histological structure

Trushel N. A. Variants of structure of human cerebral arterial circle

Vladimirskaia T. E., Shved I. A. Cardiac myocyte apoptosis role in myocardium remodeling under ischemic heart disease

Sharing Experience

Tahanovich A. D., Kadushkin A. H. Prediction of frequent exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Sivets N. F., Gurko V. N., Shafalovich S. V., Pavlenko V. N., Gudov N. P., Golovach D. I. Experience of gastroesophageal hernias surgical management

Silivonchik N. N. Essential phospholipid and glycyrrhizinate combined drugs for managing non-alcoholic fatty liver disease

Lectures and Reviews

Eremim V. F. Structure of hepatitis C virus genome

Soroka N. F., Sharuba S. V. *Chlamydomphila pneumoniae* infection in rheumatic diseases

Anniversaries

Aleksandr V. Vorobey (to the 60th anniversary)



С. И. КРИВЕНКО

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТВЕТА НА ИММУНОМОДУЛИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ ФРУГЛЮМИНОМ А И ФРУГЛЮМИНОМ Б У ПАЦИЕНТОВ СО ВТОРИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

9-я городская клиническая больница Минска

Представлены результаты клинического применения иммуномодулирующих лекарственных средств «Фруглюмин А» (Фр А) и «Фруглюмин Б» (Фр Б) в комплексной терапии вторичных иммунодефицитных состояний у пациентов с инфекционными (неспецифические острые хирургические инфекции мягких тканей, внебольничная пневмония, туберкулез легких) и онкогематологическими (хронический лимфолейкоз) заболеваниями. Установлено, что применение Фр А и Фр Б обеспечивает нормализацию общего количества лейкоцитов и общего количества лимфоцитов, устраняет дисбаланс между популяциями иммунокомпетентных клеток за счет положительной регуляции Т-клеточного звена иммунной системы (преимущественно Т-хелперов). Кроме того, применение указанных лекарственных средств повышает эффективность базисной терапии за счет стимуляции бактерицидной активности нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и неспецифическую резистентность организма к инфекционным агентам. Примененные иммуномодуляторы указанной патогенетической направленности способствуют ускоренному и полному разрешению синдромов воспаления. Рекомендовано применение Фр А и Фр Б у пациентов с инфекционными и онкогематологическими заболеваниями, сопровождающимися вторичным иммунодефицитом, для нормализации функционирования иммунной системы, повышения эффективности базисной терапии и профилактики осложнений.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, туберкулез легких, неспецифические острые хирургические инфекции мягких тканей, хронический лимфолейкоз, вторичный иммунодефицит, иммуномодулирующие лекарственные средства, фруглюмин.

Иммунологические нарушения, выявляемые при различных заболеваниях, могут развиваться как вследствие воздействия патогенного фактора (инфекция, аллерген, токсин), так и формироваться в ответ на повреждающее действие лекарственных препаратов (антибиотики, цитостатики).

Патология иммунного статуса пациента является одним из важнейших факторов, определяющих течение и исход заболевания, а применение иммуномодулирующих лекарственных средств (ЛС) патогенетически обоснованным. Так, изменение иммунологической реактивности организма считается одной из ведущих причин осложненного и затяжного течения пневмонии [1, 2]. Использование в качестве компонента комплексной терапии при тяжелых формах пневмонии иммуномодуляторов, способствующих устранению цитокинового дисбаланса, активации фагоцитоза, ЕК-клеток, Т-лимфоцитов, обеспечивает коррекцию показателей иммунной защиты и повышает эффективность антибактериальной терапии [3].

Вторичный иммунодефицит, который имеет место у 80—90% пациентов, в начале заболевания является одним из факторов возникновения туберкулеза, затем усиливается вследствие прогрессирования болезни [4, 5]. Успех проводимой химиотерапии при туберкулезе во многом определяется состоянием иммунной системы пациента. Поступление в биологические жидкости и ткани микобактерий туберкулеза и их антигенов, высвобождение компонентов разрушенных клеток хозяина оказывают повреждающее влияние на иммунокомпетентные клетки пациента. Токсическое действие противотуберкулезных ЛС на клетки иммунной системы пациента также неблагоприятно отражается на течении специфического воспалительного процесса [6, 7]. В основе негативного иммуотропного действия противотуберкулезных ЛС лежит их влияние на антигениндуцированную секрецию про- и противовоспалительных цитокинов, подавление пролиферации и активацию апоптоза лимфоцитов.

Большинство гнойно-септических хирургических осложнений также развиваются и протекают на фоне иммунодефицита, обусловленного преимущественно нарушениями со стороны фагоцитарного и гуморального звеньев иммунитета, наиболее выраженных в терминальной стадии заболевания. Именно поэтому возможность выведения пациента из состояния иммунодефицита в значительной степени определяет успех лечения и позволяет предотвратить развитие полиорганной недостаточности.

ти у пациентов с гнойно-септическими хирургическими заболеваниями [8].

Особенностью хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) является непосредственное вовлечение в опухолевый процесс клеток иммунной системы, сопровождающееся развитием лимфопролиферативного синдрома и вторичного иммунодефицита, при котором подавляется клеточный иммунитет, угнетается способность к антителообразованию, снижается функция Т-хелперов, возрастает активность супрессорных клеток, угнетаются реакции фагоцитоза. Проводимая химиотерапия, направленная на уничтожение опухолевого клона, может усугублять уже имеющиеся нарушения иммунной системы, вызванные самим опухолевым ростом, что также снижает у пациентов способность противостоять инфекциям. Так, цитостатическая терапия хлорбутином и циклофосфаном существенно уменьшает абсолютное количество Т-лимфоцитов (клетки CD3+) и фагоцитарную активность нейтрофилов [9, 10]. Одним из осложнений лечения алемтузумабом является частое развитие вирусных инфекций вследствие подавления активности клеточного иммунитета, обусловленного длительным и значительным уменьшением числа лимфоцитов CD4+ [11].

В таких ситуациях, в частности при инфекционных и онкогематологических заболеваниях, недостаточность иммунной системы пациента определяет необходимость применения иммуномодулирующих ЛС, что в комбинации с препаратами базисной терапии способствует повышению эффективности лечения, препятствует развитию осложнений и затяжному течению основного заболевания.

Фруглюмин А (Фр А) и фруглюмин Б (Фр Б) представляют собой новые ЛС, активными фармацевтическими ингредиентами которых являются соответственно группспецифические полисахариды А и группспецифические полисахариды Б. Фр А и Фр Б, помимо присущей им способности специфически связывать изогемагглютинины α и β плазмы крови человека, обладают способностью умеренно стимулировать лимфоцитопозз, усиливать цитотоксическую активность ЕК-клеток [12] и хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов за счет повышения экспрессии молекул адгезии (CD18) и рецепторов ИЛ-8 преимущественно II типа (CXCR2) [13]. При проведении комплексного медико-биологического исследования свойств

субстанций данных ЛС доказано отсутствие их токсического действия на лимфоциты периферической крови человека [14] и общетоксических свойств даже при их введении беспородным мышам в 5-кратной курсовой терапевтической дозе [15], а также отсутствие мутагенных, канцерогенных, тератогенных и эмбриотоксических свойств. В ходе клинических испытаний установлена эффективность применения Фр А и Фр Б для иммунизации доноров крови с целью повышения титров изогемагглютининов [16].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности иммуномодулирующих ЛС Фр А и Фр Б при их применении в комплексной терапии у пациентов с инфекционными и онкогематологическими заболеваниями, сопровождающимися вторичным иммунодефицитом.

Материал и методы

Для оценки клинической эффективности Фр А и Фр Б проведено проспективное открытое рандомизированное сравнительное исследование у пациентов с вторичными иммунодефицитными состояниями, возникшими вследствие инфекционной или онкогематологической патологии. Опытно-промышленные серии Фр А (с. 010206, с. 010506) и Фр Б (с. 020905, с. 040905, с. 010206) были наработаны в условиях РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, международного этического и научного стандарта качества планирования и проведения исследований на людях (правила GCP) и одобрено комитетами по этике РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, 2-й городской клинической больницы Минска и 9-й городской клинической больницы Минска, на базе которых оно выполнялось.

Критерием включения в исследование являлось наличие как минимум одного из следующих изменений в иммунном статусе: содержание лимфоцитов в общем анализе крови менее 15% либо более 40%; уровень лимфоцитов CD3+ менее 500/мкл, отношение CD4+/CD8+ менее 1,0; уровень общего содержания иммуноглобулинов (IgG+IgM+IgA) менее 200 мг%. Критериями исключения являлись беременность и участие в иных клинических исследованиях менее чем за 10 сут до включения в настоящее.

В исследование вошли 180 пациентов, из них 57 с внебольничной пневмонией (ВП), 60 — с туберкулезом легких, 33 — с неспецифическими острыми хирургическими инфекциями мягких тканей, 30 — с ХЛЛ. Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от получаемой терапии. Обследованные в группах А и В в дополнение к основной терапии получали Фр А и Фр Б внутримышечно по одной из двух использованных схем введения ЛС. В группе С комплексная терапия включала внутримышечное введение 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида по той же схеме, что и исследуемый препарат.

По одной схеме ЛС либо препарат плацебо вводили 5-кратно, начиная с дозы 0,25 мл 1% раствора 1 раз/сут. Каждые 3 сут дозу увеличивали в 2 раза. Максимальная доза составила 2 мл 2% раствора. Данная схема введения применялась у пациентов с туберкулезом легких (30 пациентов), неспецифическими острыми хирургическими инфекциями мягких тканей и ХЛЛ. Другая схема предполагала введение ЛС или препарата плацебо в дозе 1 мл 2% раствора ежедневно в течение 7 сут и была применена в терапии у пациентов с туберкулезом легких (30 пациентов) и с ВП.

Диагноз внебольничной пневмонии основывался на клинических результатах, данных рентгенографии органов грудной клетки и лабораторных исследований (общий анализ крови с развернутой лейкоформулой, микробиологическое исследование мокроты с посевом для идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам).

Группа А включала 20 человек (10 мужчин и 10 женщин), медиана возраста составила 48 [32—59] лет. Тяжелое течение заболевания отмечалось у 6 (30,0%) пациентов, среднетяжелое — у 14 (70,0%). При рентгенологическом исследовании правостороннее поражение легочной паренхимы отмечалось у 8 (40,0%), левостороннее — у 9 (45,0%) и двустороннее — у 3 (15,0%) пациентов. У 11 (55,0%) обследованных клиническое течение сопровождалось развитием дыхательной недостаточности (ДН). Группа В включала 19 человек (11 мужчин и 8 женщин), медиана возраста — 49 [26—56] лет. Тяжелое течение заболевания отмечалось у 5 (26,3%) пациентов, среднетяжелое — у 14 (73,7%). Правостороннее поражение легочной паренхимы имело место у 8 (42,1%), левостороннее — у 8 (42,1%) и двустороннее — у 3

(15,8%) пациентов. Развитие ДН наблюдалось у 11 (52,6%) пациентов. В группу С вошли 18 человек (12 мужчин и 6 женщин), медиана возраста составила 51,5 [31—58] года. Тяжелое течение заболевания отмечалось у 4 (22,2%) пациентов, среднетяжелое — у 14 (77,8%). Правостороннее поражение легочной паренхимы имело место у 9 (50%), левостороннее — у 6 (33,3%) и двустороннее — у 3 (16,7%) пациентов. Развитие ДН наблюдалось у 9 (50,0%) обследованных.

Терапия ВП включала ежедневный прием следующих препаратов в течение 10 сут в указанных дозах: цефтриаксон 2 г внутримышечно, сумамед 500 мг 3 сут внутривенно и 7 сут внутрь, амброксол 90 мг внутрь, зуфиллин 45 мг внутрь.

Диагноз туберкулеза легких устанавливали на основании клинической картины заболевания, данных рентгенологического исследования легких, результатов микроскопического и бактериологического исследований мокроты.

В группу А вошли 20 человек (15 мужчин и 5 женщин), средний возраст — $42,8 \pm 2,4$ года, в том числе: 16 пациентов с диагнозом «инфильтративный туберкулез легких, фаза распада»; 2 — с диссеминированным туберкулезом легких; 1 — с очаговым туберкулезом; 1 — с туберкулезом плевры, осложненным экссудативным плевритом. У 10 пациентов этой группы отмечалось выделение микобактерий туберкулеза (МБТ+), у 1 — множественная лекарственная устойчивость (МЛУ). Группа В включала 20 человек (14 мужчин и 6 женщин), средний возраст составил $42,2 \pm 2,6$ года, в том числе: 18 пациентов с диагнозом «инфильтративный туберкулез легких, фаза распада»; 1 — с очаговым туберкулезом; 1 — с туберкулезом плевры, осложненным экссудативным плевритом. Из 20 пациентов МБТ+ и МЛУ установлены у 12 и 3 человек соответственно. В группу С вошли 20 человек (15 мужчин и 5 женщин), средний возраст — $34,3 \pm 2,3$ года, в том числе: 17 пациентов с диагнозом «инфильтративный туберкулез легких, фаза распада»; 2 — с двухсторонней казеозной пневмонией; 1 — с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. В данной группе у 13 пациентов диагностировали МБТ+, у 3 — МЛУ.

Базисная химиотерапия включала назначение следующих противотуберкулезных антибактериальных ЛС: рифампицин 0,6 г внутрь + изо-

ниазид 0,5 г внутримышечно + пиразинамид 2,0 г внутрь + этамбутол 1,2 г внутрь ежедневно в течение 3—4 мес.

Диагноз неспецифической острой хирургической инфекции мягких тканей устанавливали на основании анализа данных анамнеза, оценки местных и общих клинических проявлений инфекции, а также результатов лабораторных и инструментальных методов исследования (по показаниям).

Группа А (пациенты, получавшие Фр А) включала 10 человек (8 мужчин и 2 женщины), медиана возраста — 45 [25—56] лет. В группу В вошли 11 человек (9 мужчин и 2 женщины), медиана возраста — 54 [22—62] года. Группу С составили 12 пациентов (5 мужчин и 7 женщин), медиана возраста — 53 [25—62] года.

Базисная терапия у пациентов с неспецифической острой хирургической инфекцией мягких тканей включала ежедневное на протяжении 7—10 сут назначение: 1—2 антибактериальных ЛС (с учетом чувствительности патогенной микрофлоры — цефазолин 4 г внутримышечно; амикацин 0,5 г внутримышечно; гентамицин 1 г внутримышечно; цiproфлоксацин 1 г внутрь; метронидазол 1 г/сут внутрь), а также 50% раствора анальгина 4 мл внутримышечно и 1% раствора димедрола 2 мл внутримышечно.

Для установления диагноза ХЛЛ стандартное обследование пациентов включало аспирационную биопсию костного мозга с цитологическим исследованием мазков костного мозга, иммунофенотипирование клеток костного мозга, общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. Стадирование проводилось с использованием классификации L. L. Binet и соавт. [17].

Группу А составили 10 человек (3 мужчины и 7 женщин), медиана возраста — 51,5 [43—65] года. Группа В включала 10 человек (6 мужчин и 4 женщины), медиана возраста — 57 [42—60] лет. В группу С вошли 10 человек (5 мужчин и 5 женщин), медиана возраста — 51 [44—61] год.

Предшествующая терапия ХЛЛ включала лейкеран в дозе 8 мг/сут, длительность приема ограничивалась достижением уровня лейкоцитов менее $50 \cdot 10^9$ /л. Периодичность курсов обуславливалась состоянием пациента и наличием признаков прогрессирования заболевания.

Динамику клинических симптомов учитывали и анализировали при проведении балльной оценки общего состояния пациентов (субъек-

тивная оценка пациентом и объективная оценка врачом по 7-балльной системе).

Для гематологического исследования крови у пациентов использовали анализатор крови «Coulter®A^cTdiff™Analyzer» («Beckman», США). Биохимические показатели крови изучали с помощью автоматического биохимического анализатора «EOS Bravo» («Hospitex Diagnostics», Италия). Определение субпопуляций иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD25, CD16, CD56,) проводили на проточном цитофлюориметре «FACScan» («Becton Dickinson», США), уровень иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и циркулирующих иммунных комплексов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием фотометрического микроплащечного анализатора со светофильтрами 405—492 нм типа «Мультискан».

Статистическую обработку результатов проводили с помощью непараметрических методов. Для определения статистической значимости различий между сравниваемыми величинами для зависимых и независимых групп использовали Т-критерий Уилкоксона и U-критерий Манна—Уитни соответственно. Средние величины, а также данные о ранговой оценке динамики клинической симптоматики представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [25—75 процентиля]. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты исходно имели признаки обусловленного основным заболеванием вторичного иммунодефицита с преимущественным нарушением функции Т-клеточного звена (табл. 1).

Развитие острой пневмонии сопровождалось нарушением регуляторных и эффекторных функций иммунокомпетентных клеток с дисбалансом соотношения CD4⁺/CD8⁺ и превалированием супрессорного эффекта, уменьшением показателей спонтанной пролиферативной активности лимфоцитов, нарушением синтеза иммуноглобулинов [18]. При тяжелых формах ВП с лейкопеническим синдромом переход фазы микробной агрессии в фазу начала стабилизации процесса воспаления сопровождается снижением абсолютного количества лимфоцитов, функциональной активности и количества Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов, фагоцитарной активности гранулоцитов [1, 2]. Иммунный статус пациентов с ВП, включенных

Таблица 1

Динамика иммунологических показателей у пациентов на фоне проводимой терапии

Показатель	Фр А		Фр Б		Плацибо (контроль)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Пациенты с ВП						
Лейкоциты, $\cdot 10^9$	18,9 [15,2—19,6]	7,2*,** [6,4—8,3]	15,1 [14,6—15,5]	7,6*,** [6,0—8,5]	16,3 [15,8—18,6]	15,9 [15,1—16,6]
Лимфоциты, %	14,0 [11,0—18,0]	29,0*,** [27,0—30,0]	12,0 [12,0—14,0]	28,0*,** [26,0—29,0]	12,0 [11,0—13,0]	20,0** [17,0—21,0]
Лимфоциты, $\cdot 10^9$	1,2 [0,9—1,4]	2,0*,** [1,8—2,2]	1,3 [1,0—1,4]	2,11*,** [1,74—2,20]	1,2 [1,0—1,4]	1,4 [1,3—1,6]
CD3+, %	31,0 [28,0—42,0]	59,0*,** [57,0—63,0]	33,0 [31,0—42,0]	56,0*,** [54,0—68,0]	29,0 [27,0—36,0]	40,0 [38,0—44,0]
CD3+/мкл	634 [586—796]	1208*,** [1048—1363]	672 [384—784]	1263*,** [1033—1408]	844 [499—943]	905 [704—1007]
CD4+, %	25,0 [15,0—32,0]	47,0*,** [42,0—48,0]	30,0 [22,0—30,0]	40,0*,** [38,0—41,0]	27,0 [17,0—30,0]	30,0 [28,0—33,0]
CD8+, %	25,0 [15,0—42,0]	24,0 [19,0—26,0]	24,0 [18,0—33,0]	20,0 [16,2—30,0]	28,0 [21,0—34,0]	18,0 [15,0—20,0]
CD4+/CD8+	0,96 [0,36—1,47]	2,56** [1,67—4,46]	0,92 [0,91—1,67]	2,45** [1,97—2,50]	0,87 [0,65—0,99]	1,44 [1,02—2,0]
Концентрация ЦИК, усл. ед.	3,0 [2,0—3,0]	9,0 [6,0—11,0]	2,8 [2,0—8,0]	4,0 [2,0—11,0]	12,0 [8,0—18,0]	5,0 [2,0—11,0]
Пациенты с туберкулезом легких						
Лейкоциты, $\cdot 10^9$	5,9 [4,8—8,7]	6,6 [5,0—7,6]	5,6 [3,8—6,7]	4,8 [4,3—5,2]	5,3 [4,8—8,6]	6,2 [4,8—9,6]
Лимфоциты, %	18 [16—21]	37*,** [27—46]	17 [13—21]	31*,** [17—43]	17 [15—25]	22 [15—26]
Лимфоциты, $\cdot 10^9$	1,2 [0,9—1,5]	2,4** [1,6—3,0]	1,0 [0,7—1,1]	1,4 [1,3—1,8]	1,0 [0,7—1,8]	1,4 [0,9—1,7]
CD3+, %	29 [23—31]	31* [29—43]	27 [24—28]	37** [27—42]	25 [22—26]	28 [25—30]
CD3+/мкл	348 [259—478]	737*,** [545—846]	275 [217—319]	508** [406—567]	309 [155—405]	375 [216—632]
CD4+, %	23 [19—26]	27* [24—30]	22 [20—25]	27*,** [24—31]	22 [21—25]	19 [15—23]
CD8+, %	15 [12—26]	18 [17—21]	22 [18—25]	20 [18—22]	21 [16—24]	18 [16—20]
CD4+/CD8+	1,63 [0,95—1,75]	1,41 [1,29—1,65]	0,98 [0,95—1,06]	1,33** [1,28—1,41]	1,10 [0,95—1,40]	1,10 [0,94—1,28]
Концентрация ЦИК, усл. ед.	78,2 [59,0—88,2]	45,4** [26,4—58,9]	34,5 [27,5—62,5]	33,0 [32,5—36,5]	37,0 [23,0—47,5]	50,3 [42,0—57,0]
Фагоцитарный показатель, %	39 [31—47]	62*,** [54—67]	38 [33—45]	64** [39—75]	43 [34—50]	44 [40—47]
Пациенты с неспецифическими острыми хирургическими инфекциями мягких тканей						
Лейкоциты, $\cdot 10^9$	15,1 [13,2—21,6]	8,0*,** [7,4—9,3]	18,2 [15,8—21,6]	7,6*,** [6,6—10,1]	15,7 [13,2—19,0]	16,5 [8,0—17,7]
Лимфоциты, %	12,0 [11,0—13,0]	29,0*,** [25,0—31,0]	12,0 [9,0—14,0]	28,0*,** [23,0—28,0]	13,0 [10,0—14,0]	19,0** [14,0—21,0]
Лимфоциты, $\cdot 10^9$	1,8 [1,3—2,1]	2,3** [2,2—2,8]	2,38 [1,34—2,53]	2,13 [1,72—2,91]	2,19 [1,46—2,45]	3,02 [1,37—3,58]
CD3+, %	41,0 [33,0—45,0]	69,0*,** [68,0—71,0]	37,0 [32,0—46,0]	62,0*,** [62,0—70,0]	36,0 [31,0—40,0]	38,0 [37,0—45,0]
CD3+/мкл	575,0 [435,0—755,0]	1563,0*,** [1465,0—1775,0]	712,0 [377,0—942,0]	1325,0** [1201,0—1805,0]	707,0 [529,0—823,0]	1106,0 [487,0—1488,0]
CD4+, %	24,0 [23,0—30,0]	52,0*,** [40,0—59,0]	28,0 [22,0—31,0]	42,0*,** [40,0—52,0]	26,0 [21,0—30,0]	26,0 [20,0—28,0]
CD8+, %	17,0 [13,0—30,0]	16,0 [16,0—21,0]	25,0 [14,0—28,0]	21,0 [18,0—22,0]	21,0 [14,0—34,0]	19,0 [16,0—23,0]
CD4+/CD8+	1,39 [1,07—1,86]	3,29*,** [2,38—3,38]	1,24 [0,94—1,43]	1,92*,** [1,82—2,89]	1,41 [0,88—1,55]	1,17 [1,08—1,65]
Концентрация ЦИК, усл. ед.	48,0 [46,0—51,0]	20,0*,** [18,0—28,0]	48,0 [44,0—52,0]	16,0*,** [12,0—24,0]	47,0 [29,0—49,0]	43,0 [32,0—48,0]
Пациенты с ХПЛ						
Лейкоциты, $\cdot 10^9$	35,4 [28,2—40,1]	20,0*,** [16,0—24,1]	26,5 [26,0—44,5]	17,1*,** [12,1—19,1]	37,6 [22,6—39,5]	34,1 [33,1—42,6]
Лимфоциты, %	81,3 [77,0—82,0]	59,0*,** [56,0—60,0]	58,0 [51,0—76,0]	39,0*,** [38,0—49,0]	71,0 [65,0—81,0]	81,0** [71,0—94,0]
CD3+, %	47,5 [36,4—48,6]	66,3*,** [57,1—67,8]	43,5 [39,4—46,1]	51,2*,** [49,2—59,6]	47,1 [43,5—51,2]	41,9** [36,1—42,1]
CD3+, $\cdot 10^9$	26,4 [25,3—30,9]	19,6** [16,2—24,6]	36,5 [28,7—38,2]	24,2** [16,1—27,4]	38,8 [23,7—46,5]	34,5** [19,8—37,1]
CD4+, %	28,2 [27,4—31,9]	44,5*,** [34,2—48,2]	24,4 [24,2—26,2]	44,3*,** [38,7—44,7]	25,1 [24,6—27,1]	27,4 [25,1—31,2]
CD4+, $\cdot 10^9$	6,1 [5,8—7,9]	4,5** [4,1—5,9]	7,1 [6,8—8,2]	5,1** [4,6—6,4]	6,0 [5,2—8,5]	6,8 [4,1—12,5]
CD8+, %	25,4 [22,3—28,3]	26,5 [24,9—27,5]	25,2 [24,2—25,7]	24,8 [24,5—27,5]	24,5 [23,1—28,2]	24,1 [23,9—25,1]
CD8+, $\cdot 10^9$	0,6 [0,5—0,7]	0,6 [0,6—0,8]	0,4 [0,4—0,6]	0,6 [0,5—0,7]	0,6 [0,6—0,8]	0,5 [0,4—0,6]

Примечания. ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.

* Достоверность показателей по сравнению с таковыми в группе плацебо ($P < 0,05$).

** Достоверность показателей по сравнению с таковыми до лечения ($P < 0,05$).

в исследование, до терапии характеризовался лейкоцитозом на фоне депрессии клеточного звена иммунной системы с выраженным снижением количества лимфоцитов CD3+ и CD4+. При нормальных показателях относительного содержания В-лимфоцитов сокращение популяции Т-лимфоцитов сопровождалось выраженным уменьшением относительного количества субпопуляции Т-хелперов при сохранении нормального уровня относительного содержания Т-супрессоров. Соответственно, был снижен и иммунорегуляторный индекс.

На фоне терапии Фр А у пациентов с ВП к 10—14-м суткам показатель СОЭ снизился с 32 [20—40] до 18 [14—22] мм/ч ($P < 0,05$), уменьшились проявления лейкоцитоза и лимфопении. За счет увеличения субпопуляции хелперных Т-клеток до нормальных значений повысилось количество Т-лимфоцитов (см. табл. 1). Положительная динамика показателей иммунного статуса у пациентов данной группы дополнялась достоверным увеличением исходно низких показателей абсолютного количества клеток CD3+ и нормализацией соотношения CD3+/CD4+. Курсовое введение Фр Б по той же схеме также обеспечило коррекцию Т-клеточного звена иммунитета у пациентов с ВП, что выражалось в увеличении относительного содержания Т-лимфоцитов преимущественно за счет повышения доли субпопуляции хелперных Т-клеток. У пациентов с ВП, получавших препарат плацебо, в процессе терапии к 10—14-м суткам при сохранении высокого уровня лейкоцитоза отмечалась положительная динамика показателей абсолютного и относительного содержания лимфоцитов на фоне увеличения доли Т-клеток за счет субпопуляции CD4+. Однако все перечисленные иммунологические показатели оставались ниже нормальных значений.

Улучшение иммунного статуса пациентов с ВП, получавших Фр А и Фр Б, сопровождалось положительной клинической динамикой, а именно сокращением длительности лихорадочного периода и более ранней нормализацией температуры, уменьшением проявлений дыхательной недостаточности и интоксикационного синдрома, четкой положительной рентгенологической динамикой к 14—16-м суткам.

Основным проявлением вторичного иммунодефицита при туберкулезе является уменьшение относительного и абсолютного количества

Т-клеток и их субпопуляций, снижение пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на митогены, нарушение функциональной активности моноцитов, дисбаланс в цитокиновой системе. Наличие иммунодепрессии и сопряженность степени ее выраженности с тяжестью патологического процесса являются показанием к назначению иммунокорректирующих препаратов и диктуют необходимость поиска эффективных средств иммунокоррекции как важного компонента комплексного лечения туберкулеза [19—21].

У пациентов с туберкулезом легких исходно лимфопения развивалась за счет уменьшения численности Т-лимфоцитов (преимущественно за счет Т-хелперов) со снижением иммунорегуляторного индекса. На фоне нарушенной функциональной активности моноцитов и снижения фагоцитарного показателя регистрировалось увеличение концентрации ЦИК.

Применение Фр А и Фр Б в комплексной терапии у пациентов с туберкулезом легких, изначально имевших изменение иммунного статуса, к окончанию курса обеспечило положительную динамику основных иммунологических показателей по сравнению с их значениями до начала лечения. На фоне терапии иммуномодулирующими ЛС уменьшились проявления воспалительного ответа, что сопровождалось нормализацией показателей процентного содержания лимфоцитов и концентрации ЦИК. До нормальных значений восстанавливались основные показатели, характеризующие Т-клеточное звено иммунной системы, такие как абсолютное содержание лимфоцитов CD3+, процентное содержание лимфоцитов CD4+, соотношение CD4+/CD8+. Кроме того, иммуномодулирующее действие ЛС обеспечивало восстановление функциональной активности моноцитов, сопровождавшееся увеличением фагоцитарного показателя до нормальных значений. При оценке динамики иммунного статуса внутри группы плацебо в процессе терапии к 10—14-м суткам у пациентов статистически значимых отличий от аналогичных показателей до начала терапии не выявлено. При сравнении с группой плацебо было установлено, что применение Фр А и Фр Б обеспечило к 10—14-м суткам наблюдения восстановление до нормальных значений показателей процентного содержания лимфоцитов преимущественно за счет субпопуляции Т-хелперов (CD4+), способство-

вало повышению продукции IgG и активировало фагоцитоз, что подтверждает наличие у иммуномодулирующих ЛС Фр А и Фр Б целевых фармакотерапевтических свойств, проявляющихся в иммунокоррекции нарушений клеточного иммунитета, наиболее страдающего при деструктивных формах туберкулеза.

Установленная динамика иммунологических показателей сопровождалась достоверными положительными клинико-рентгенологическими изменениями, являющимися следствием рациональной иммунокоррекции и повышения эффективности базисной противотуберкулезной терапии за счет ее дополнения ЛС иммуномодулирующего действия. Уменьшилась степень выраженности интоксикации и интенсивность кашля, рентгенологически регистрировалось уменьшение полостей распада легочной ткани, у 4 пациентов зафиксировано прекращение бактериовыделения, тогда как у пациентов, получавших плацебо, в тот же период наблюдения не отмечено достоверное улучшение общего состояния.

Возникновение гнойно-септического воспалительного процесса во многом обусловлено наличием у пациентов различных состояний, приводящих к общему и местному снижению уровня противoinфекционной резистентности, в том числе нарушения нормального функционирования и взаимодействия различных звеньев иммунной системы [22, 23]. Неспецифическая острая хирургическая инфекция мягких тканей у пациентов сопровождалась развитием лимфопении на фоне лейкоцитоза. Наблюдалось выраженное уменьшение абсолютного числа Т-лимфоцитов и увеличение концентрации ЦИК, которое связано с тем, что в организме вследствие проникновения и размножения инфекционного агента происходит накопление антигена при недостаточности выработки антител либо при функциональном дефекте фагоцитарной системы.

К окончанию курса терапии Фр А и Фр Б у данной категории пациентов нормализовалось количество лимфоцитов CD3+ за счет увеличения субпопуляции Т-хелперов, которые играют важную роль в запуске реакций фагоцитоза, обеспечивающих элиминацию бактерий. Уменьшение концентрации ЦИК является косвенным подтверждением иммунологической коррекции фагоцитарного и, возможно, гуморального звеньев иммунной системы.

Известно, что для возникновения гнойно-септического воспалительного процесса наиболее значимыми являются нарушения фагоцитарного и гуморального звеньев иммунитета, однако по мере прогрессирования заболевания патологические изменения затрагивают и клеточное звено иммунной системы. Поэтому достигнутая при применении Фр А и Фр Б коррекция клеточного звена, по-видимому, оказала положительное влияние на течение заболевания в целом и способствовала повышению эффективности комплексной антибактериальной и противовоспалительной терапии, что нашло отражение в динамике клинических симптомов. У пациентов, получавших в комплексной терапии один из иммуномодулирующих препаратов, по сравнению с группой плацебо период гипертермии был меньше, в более ранние сроки уменьшались проявления общей интоксикации и местные признаки воспаления, сокращался период заживления раневой поверхности и период госпитализации в целом.

Субстратом опухоли при ХЛЛ являются клональные В-лимфоциты, продуцирующие неполноценные иммуноглобулины и, как следствие, приводящие к снижению активности гуморального иммунитета [24]. Однако прежде всего возникают нарушения клеточного звена иммунной системы, что проявляется в уменьшении количества лимфоцитов CD3+ [10, 25, 26]. Также наблюдается ослабление функции ЕК-клеток, причем, как отмечает ряд исследователей, оно может происходить и при сохранении количества этих клеток [27, 28]. Дефект в системе клеточного иммунитета и функциональная неполноценность ЕК-клеток обуславливают развитие инфекционных осложнений у пациентов с ХЛЛ. Кроме того, многообразие клинических проявлений иммунодефицитного состояния при данном лимфопролиферативном заболевании связывают с нарушениями цитокинового статуса [29, 30].

Несмотря на то что опухолевым субстратом ХЛЛ являются В-клетки, наиболее существенные изменения у пациентов с данной патологией до начала терапии иммуномодулирующими ЛС регистрировали в клеточном звене иммунной системы. Высокие значения общего количества лейкоцитов и Т-лимфоцитов (преимущественно субпопуляции Т-хелперов) сопровождались выраженным дисбалансом между популя-

циями иммунокомпетентных клеток. Процентное содержание лимфоцитов CD3+ в целом и субпопуляции CD4+ в частности было снижено при нормальном содержании субпопуляции Т-супрессоров. Показатели относительного содержания В-лимфоцитов и ЕК-клеток при этом оставались в норме.

Применение Фр А и Фр Б в комплексной терапии у пациентов с ХЛЛ обеспечивало к 10—14-м суткам снижение уровней лейкоцитоза и лимфоцитоза, а также уменьшало дисбаланс между популяциями иммунокомпетентных клеток на фоне достоверного уменьшения абсолютного количества клеток CD3+ и CD4+. Указанные изменения сопровождались положительной клинико-лабораторной динамикой: глубина и продолжительность цитопении в ответ на химиотерапию, частота инфекционных осложнений были ниже у пациентов с ХЛЛ, получавших в дополнение к базисной терапии Фр А или Фр Б, по сравнению с группой плацебо. Достигнутая при применении Фр А и Фр Б иммунокоррекция оказала, по-видимому, положительное влияние на течение заболевания в целом, способствовала повышению эффективности комплексной терапии ХЛЛ за счет снижения частоты развития инфекционных осложнений.

Введение Фр А и Фр Б пациентам изучаемых нозологических форм не вызывало статистически значимые изменения основных показателей общего и биохимического анализов крови по сравнению с показателями в соответствующих группах плацебо. Исключение составили показатели абсолютного числа лейкоцитов, относительного количества лимфоцитов и СОЭ, изменения которых отражали уменьшение воспалительных явлений на фоне комплексной терапии, включающей иммуномодулирующие ЛС.

Общая оценка эффективности применения Фр А и Фр Б, а также плацебо у пациентов с инфекционными и онкогематологическими заболеваниями, сопровождающимися вторичным иммунодефицитом, включала анализ динамики показателей общего, биохимического и иммунологического анализов крови, а также данных клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и представлена в виде балльной оценки в табл. 2. Данный показатель оказался достоверно выше у пациентов, получавших в комплексной терапии иммуномодулирующие средства Фр А и Фр Б.

Полученные в ходе проведения I—II фазы клинических испытаний новых отечественных иммуномодулирующих ЛС Фр А и Фр Б результаты свидетельствуют об их фармакотерапевтической эффективности в комплексной терапии у пациентов с инфекционными и онкогематологическими заболеваниями, сопровождающимися вторичным иммунодефицитом.

Применение данных ЛС обеспечивает нормализацию общего количества лейкоцитов и общего количества лимфоцитов, устраняет дисбаланс между популяциями иммунокомпетентных клеток за счет положительной регуляции Т-клеточного звена иммунной системы (преимущественно Т-хелперов). Кроме того, использование данных ЛС повышает эффективность базисной терапии за счет стимуляции бактерицидной активности нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и неспецифическую резистентность организма к инфекционным агентам. Применение иммуномодуляторов указанной патогенетической направленности способствует ускоренному и полному разрешению синдромов воспаления.

Таким образом, результаты исследований позволяют рекомендовать применение Фр А и

Таблица 2

Эффективность применения Фр А, Фр Б и плацебо (балл) в комплексной терапии основного заболевания

Диагноз	Фр А		Фр Б		Плацебо (контроль)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ВП	0 [0—0]	2 [2—2]*	0 [0—0]	2 [2—2]*	0 [0—0]	1 [1—2]
Туберкулез легких	0 [0—0]	1,5 [1—2]*	0 [0—0]	2 [2—2]*	0 [0—0]	0 [0—0]
Неспецифические острые хирургические инфекции мягких тканей	0 [0—1]	2 [2—2]*	0 [0—1]	2 [2—2]*	0 [0—1]	1 [1—1]
ХЛЛ	0 [0—0]	2 [1—2]*	0 [0—0]	2 [2—2]*	0 [0—0]	1 [0—1]

Примечания. 0 — общее состояние больных без перемен; 1 — незначительное улучшение; 2 — улучшение.

*Достоверность показателей по сравнению с таковыми в группе плацебо ($P < 0,05$).

Фр Б у пациентов с инфекционными и онкогематологическими заболеваниями, сопровождающимися вторичным иммунодефицитом, для нормализации функционирования иммунной системы, повышения эффективности базисной терапии и профилактики осложнений.

Полученные данные вошли в инструкцию по применению оригинального лекарственного средства «Фруглюмин А», зарегистрированного Министерством здравоохранения Республики Беларусь в Реестре лекарственных средств (регистрационное удостоверение № 14/12/2319 от 23.12.2014).

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаева Л. Ф., Никуличева В. И., Козырева Л. С. // *Успехи совр. естествознания*.— 2010.— № 2.— С. 71.
2. Боровская Т. Ф., Козут Е. П., Курпас Э. Х. // *Бюл. физиологии и патологии дыхания*.— 2004.— Вып. 17.— С. 77.
3. Егорова В. Н., Трофимов В. И. // *Рецепт*.— 2012.— № 2 (82).— С. 90—103.
4. Кочеткова Е. Я., Литвинов В. И., Мейснер А. Ф. // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*.— 2007.— № 10.— С. 43—47.
5. Свирицкая Е. В., Митрофанов В. С., Шендеров Р. И. и др. // *Проблемы мед. микологии*.— 2005.— Т. 7, № 1.— С. 3—13.
6. Воронкова О. В., Уразова О. И., Новицкий В. В., Стрелис А. К. *Имунопатология туберкулеза легких*.— Томск, 2007.
7. Новицкий В. В., Стрелис А. К., Серебрякова В. А. и др. // *Имунология*.— 2007.— Т. 28, № 1.— С. 27—30.
8. Boomer J. S., Green J. M., Hotchkiss R. S. // *Virulence*.— 2014.— Vol. 5, № 1.— P. 45—56.
9. *Клиническая онкогематология: Руководство для врачей* / Под ред. М. А. Волковой.— М., 2007.
10. Рукавицын О. А., Поп В. П. *Хронические лейкозы*.— М., 2004.
11. Dumont F. J. // *Expert Rev. Anticancer Ther.*— 2002.— P. 23—25.
12. Гапанович В. Н., Кривенко С. И., Мельнова Н. И. и др. // *Мед. журнал*.— 2005.— № 4.— С. 37—38.
13. Кривенко С. И., Белевцев М. В., Гапанович В. Н. // *Изв. НАН Беларуси. Сер. мед. наук*.— 2007.— № 3.— С. 49—51.
14. Кривенко С. И., Гапанович В. Н., Старцева А. Ю. и др. // *Мед. журнал*.— 2006.— № 1.— С. 58—60.
15. Кривенко С. И., Мельнова Н. И., Гапанович В. Н., Бычко Г. Н. // *Мед. журнал*.— 2012.— № 3.— С. 73—78.
16. Кривенко С. И., Гапанович В. Н., Гольдинберг Б. М. // *ARS medica*.— 2012.— № 13 (68).— С. 36—40.
17. Binet J. L., Auquier A., Dighiero G., et al. // *Cancer*.— 1981.— Vol. 48.— P. 2198—2064.
18. Парахонский А. П. // *Современные наукоемкие технологии*.— 2005.— № 1.— С. 116—117.
19. Захарова М. В., Стаханов В. А., Мезенцева М. В. // *Вестн. РУДН*.— 2009.— № 4.— С. 297—301.
20. Barnes P. F. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2003.— Vol. 168.— P. 142—143.
21. Pirofski L. A., Casadevall A. // *Curr. Opin. Microbiol.*— 2006.— Vol. 9.— P. 489—495.
22. Гришина Т. И. // *Андрология и генитальная хирургия*.— 2000.— № 2.— С. 35—38.
23. Weber G. F., Swirski F. K. // *Arch. Surg.*— 2014.— Vol. 399, № 1.— P. 1—9.
24. Ляликова Г. В., Виноградова Ю. Е. // *Терапевт. архив*.— 1986.— № 9.— С. 77—80.
25. Хоробрых М. Н., Загоскина Т. П., Шардаков В. И. и др. // *Мед. иммунология*.— 2010.— Т. 12, № 4—5.— С. 447—452.
26. Christopoulos P., Pfeifer D., Bartholome K., et al. // *Blood*.— 2011.— Vol. 117, № 14.— P. 3836—3846.
27. Palmer S., Hanson C. A., Zent C. S., et al. // *Br. J. Haematol.*— 2008.— Vol. 141, № 5.— P. 607—614.
28. Zhang L., Zhu L., Wang H. W., et al. // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*.— 2009.— Vol. 17, № 1.— P. 36—39.
29. Бережная Н. М. *Система интерлейкинов и рак*.— Киев, 2000.
30. Грачева Л. А. *Цитокины в онкогематологии*.— М., 1996.

Поступила 17.07.15.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RESPONSE TO IMMUNOMODULATORY DRUG TREATMENT ADMINISTERING FRUGLYUMIN A AND FRUGLYUMIN B TO PATIENTS WITH SECONDARY IMMUNODEFICIENCY

S. I. Krivenko

The outcomes of the clinical use of immunomodulatory drugs Fruglyumin A (Fr A) and Fruglyumin B (Fr B) in managing secondary immunodeficiency states in patients with infectious diseases (non-specific acute surgical soft tissue infections, community-acquired pneumonia, pulmonary tuberculosis) and hematological (chronic lymphocytic leukemia) diseases are presented. Administration of Fr A and Fr B has been shown to provide normalization of the total number of leukocytes and of the total lymphocyte count and eliminate the imbalance between the populations of immune cells thanks to up-regulation of T-cell immunity (mainly T-helper cells). Furthermore, administration of the above mentioned drugs increases the basic therapy efficiency through stimulation of the bactericidal activity of neutrophils enhancing the phagocytosis and non-specific organism resistance to infectious agents. Use of immunomodulators with the abovementioned pathogenic orientation promotes the accelerated and complete resolution of the inflammation syndromes. Results obtained in clinical trials allow recommend administration of Fr A and Fr B to patients with hematologic and infectious diseases accompanied by secondary immunodeficiency for normalizing the immune system functioning, improving the basic therapy efficiency and preventing complications.

Key words: community-acquired pneumonia, pulmonary tuberculosis, acute surgical soft tissue infections, chronic lymphocytic leukemia, secondary immunodeficiency, immunomodulatory drugs, Fruglyumin.

Адрес для корреспонденции:

Кривенко Светлана Ивановна.
9-я городская клиническая больница.
210045, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 271-33-63.



РОЛЬ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

В 2014 г. проходила конференция, посвященная вопросам нутритивной поддержки, в которой принимали участие не только белорусские специалисты, но и российские коллеги. В ходе выступлений делились опытом, подчеркивая актуальность проблемы энтерального питания: основательные доклады прозвучали о применении энтероскопических гастростом, были представлены теоретические основы нутритивной поддержки. В резолюции конференции указали на необходимость подготовки отечественных клинических протоколов по энтеральному питанию. Сегодня уже готов черновой вариант документа, который представлен в Министерство здравоохранения Республики Беларусь.

Прошел год, но тема не потеряла своей актуальности... В редакции журнала «Здравоохранение» состоялось заседание круглого стола, посвященное вопросам нутритивной поддержки.

И. И. Пикиреня, зав. кафедрой трансплантологии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Несмотря на принимаемые усилия, проблема энтерального питания далека от разрешения в нашей стране. Сегодня предстоит обсудить, какие действия необходимо предпринять, чтобы этот метод лечения получил более широкое распространение в учреждениях здравоохранения республики.

Ни у кого из специалистов не возникает сомнения в эффективности и необходимости применения энтерального питания. Если учесть экономическую составляющую, то проблема сразу же приобретает другую окраску. Стоимость ведения одного пациента с помощью парентерального питания равноценна стоимости использования энтерального питания у 2—3 пациентов. При условии, что энтеральное питание начато своевременно, пациент значительно быстрее восстанавливается, меньше возникает осложнений, более активно проходит реабилитация.

Сейчас я коснулся применения энтерального питания только в хирургических и анестезиолого-реанимационных отделениях, хотя проблема эта намного шире (нельзя сбрасывать со счетов пациентов неврологического профиля и других, которые в домашних условиях могут получать энтеральное питание). Хочется услышать мнение коллег: что нужно предпринять, чтобы такой метод лечения стал доступен нашим пациентам, как в лучших зарубежных клиниках.

С. В. Зарецкий, главный хирург Министерства здравоохранения Республики Беларусь:

— Абсолютно все понимают необходимость такого вида питания для ведения пациентов после операции. Уже убедились, что выполнение высокотехнологичной хирургической манипуляции — это всего лишь 30%

успеха выздоровления. В число важных составляющих успешного лечения входит анестезиологическая, реанимационная и медикаментозная помощь, в том числе и использование энтерального и парентерального питания. Чтобы широко внедрить энтеральное питание в практику клиник, необходимы клинические протоколы, утвержденные Министерством здравоохранения, тогда все пункты будут выполняться безоговорочно. Правда, это длительный процесс...

И. И. Пикиреня:

— Больница скорой медицинской помощи (БСМП) Минска оказывает неотложную помощь пациентам широкого спектра, в плане хирургической активности это одна из самых крупных клиник в Беларуси — здесь функционирует более 100 анестезиолого-реанимационных коек. Коллектив БСМП имеет большой опыт применения как парентерального, так и энтерального питания различными питательными смесями. Какие вопросы сегодня стоят на повестке дня?

О. И. Светлицкая, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Следует выделить два блока проблем: информационные и организационные. Главная трудность заключается в том, что в Беларуси отмечается дефицит информации. Если в педиатрической службе более-менее представлено раннее энтеральное питание, то во взрослой практике нет ни одного отечественного учебника, ни национальных методических рекомендаций по использованию питательных смесей для энтерального питания. Протокол, который сейчас готовится нами совместно со специалистами 9-й городской клинической больницы Минска (ГКБ) и Минской областной клинической больницы, станет первым узаконенным юридическим актом по энтеральному питанию в нашей стране.

Все понимают, что сам по себе факт наличия протокола не гарантирует знание врачами особенностей энтерального питания. Например, протокол содержит международные, унифицированные названия препаратов, в то время как в мире сегодня насчитывается около 300 коммерческих наименований энтеральных смесей. Во время лекций по нутритивной поддержке на курсе анестезиологии-реаниматологии часто спрашиваю, к какой группе препаратов относится та или иная питательная смесь, и, к сожалению, лишь 2—3 человека в зале могут ответить.

Мне видится, что помимо создания и утверждения протоколов, нужно учить специалистов на местах... Пользуясь случаем, хотела бы предложить главному хирургу Министерства здравоохранения Республики Беларусь рассмотреть возможность проведения мастер-классов или организации школ в областях, чтобы ведущие специалисты в области энтерального питания выезжали в регионы и делились опытом с коллегами.

Второй момент, который хотела бы отметить. В 9-й ГКБ и БСМП Минска уже решен вопрос о недопустимости перевода пациента в отделение или палату интенсивной терапии только для организации проведения парентерального или другого вида питания. Как, впрочем, и длительное пребывание (это дорогостоящие койко-места, и в зависимости от вида реанимационного отделения стоимость пребывания одного пациента в сутки сегодня может составлять 2—3 млн рублей). На практике мы зачастую встречаемся с тем, что специалисты профильных отделений (хирургические, травматологические) настаивают на необходимости задержки пациента в анестезиолого-реанимационных отделениях для проведения нутритивной поддержки, мотивируя это отсутствием специализированной подготовки. На нашей кафедре мы попытались решить этот вопрос: в курс «Интенсивная терапия критических состояний» дополнительно ввели лекции по нутритивной поддержке и официально дали возможность врачам-хирургам, терапевтам, травматологам пройти обучение на подобном курсе повышения квалификации.

Собственно, в БСМП мы запустили программу раннего энтерального питания около 4 лет назад. Тогда специалисты из Израиля провели у нас мастер-класс: тяжелейшего пациента с тотальным панкреонекрозом, находящегося на искусственной вентиляции легких, с явлениями динамической непроходимости кишечника, начали кормить, установив зонд за связку Трейтца. Пациенту на глазах становилось лучше, опал живот, заработал кишечник и спустя сутки его экстубировали.

С того времени мы стали активно использовать раннее энтеральное питание, используя гастроинтестинальные зонды (силиконовые или полиуретановые), которые устанавливаем в тонкую кишку независимо от остаточного объема застойного содержимого в желудке. Начинаем кормление пациентов практически сразу после выполнения хирургического вмешательства. Правда, наша служба столкнулась с некоторыми организационными проблемами. Например, чтобы устанавливать гастроинтестинальные зонды, нужна помощь врачей-эндоскопистов, а это нерегламентированная дополнительная нагрузка на специалистов данного профиля... Юридический документ, регламентирующий участие врачей-эндоскопистов в процессе перевода пациента на раннее энтеральное питание, значительно облегчит проведение этой манипуляции.

Необходимо обратить внимание на теоретическую подготовку врачей: многие не понимают разницы между стандартными и олигомерными смесями, а неправильный выбор вида питательной смеси может привести к развитию серьезных осложнений. Некорректно подобранная смесь может стать причиной возникновения диареи, которая просто дестабилизирует работу отделения. Например, стандартные смеси не подходят пациентам с повреждениями панкреатобилиарной зоны. У этой категории пациентов необходимо использовать олигомерные смеси, у нас на рынке представлена линейка данных энтеральных смесей

(Пептамен и Пептамен АФ). На практике же в клинику закупаются в основном стандартные смеси. Используя неподходящую питательную смесь у пациентов с патологией панкреатобилиарной зоны и в раннем послеоперационном периоде, врачи, конечно же, не получают желанного результата и быстро отказываются от практики раннего энтерального питания.

Поэтому в клиниках должны быть и стандартные, и олигомерные смеси, даже если нет отечественных аналогов. Использование методики раннего энтерального питания позволит значительно быстрее и экономичнее поставить пациента на ноги.

И. И. Пикиреня:

— Это очень важный аспект. На кафедре трансплантологии мы уже провели курс повышения квалификации по интенсивной терапии для врачей-хирургов, на котором были лекции по энтеральному питанию.

С. В. Зарецкий:

— Вы подняли вопрос информационного голода. Абсолютно доказана низкая эффективность проведения семинаров республиканского масштаба... Как правило, приезжают 1—2 человека из области или отдельного лечебного учреждения, которые не всегда могут донести информацию до коллег на местах. Действительно, сегодня несколько меняется подход к процессу обучения: входит в практику проведение выездных семинаров, когда группа лекторов выезжает в каждую область, где 80% практикующих врачей составят аудиторию слушателей, что значительно повысит эффективность проведения мастер-класса или лекции.

И. И. Пикиреня:

— Сколько бы мы ни рассказывали об успешной операции, сколько ни смотрели в Интернете, понятно, что никакая онлайн-конференция не сможет заменить личного присутствия на операции. Только в момент, когда ты сам ассистируешь, заинтересованно следишь за ходом операции, формируется мышление, приходит осознание того, что делаешь.

Нельзя также забывать о том, что большую роль играет и администрация больницы. Если у руководства клиники нет информации и понимания необходимости, то никакие современные методики, в том числе и раннее энтеральное питание, не будут внедрены. Лет 5—7 назад на пути внедрения данного метода, казалось, стоял непреодолимый административный барьер, сказывалось непонимание всей серьезности вопроса. Когда Министерство здравоохранения вместе с экономистами разъяснили, по какой статье бюджета будут идти расходы, питательные смеси начали активно внедряться в клиническую практику.

Владимир Игоревич, как в детской службе реализован данный метод?

В. И. Волков, зав. анестезиолого-реанимационным отделением № 2 РНПЦ детской хирургии:

— Питание в лечебной схеме ребенка занимает центральное место. Сегодня появляется англоязычная и русскоязычная литература по энтеральному и парентеральному питанию, представлены разные методики, но раннее энтеральное питание в нашей стране внедряется достаточно недавно. Почему-то хирурги до сих

пор склоняются к мысли, что пациент должен начинать питаться на 3—5-е сутки после операции (необоснованно боятся за сохранность анастомоза).

Порядка 30% от всех детей, находящихся в реанимации РНПЦ детской хирургии, — это пациенты после оперативного вмешательства по поводу врожденного порока развития желудочно-кишечного тракта. Насчитывается достаточно много патологий, которые требуют введения специальных смесей. В нашем центре нет проблем с введением зонда для проведения энтерального питания, врачи-эндоскописты всегда идут навстречу и ставят зонд по первому требованию.

Какая питательная смесь самая лучшая? На первом месте — грудное молоко. К сожалению, в нашей республике нет банка донорского грудного молока. Из роддомов столицы в РНПЦ зачастую госпитализируют новорожденных с осложнениями, в таком случае грудное молоко просто незаменимо, поскольку обладает иммуногенными и питательными свойствами... Следует поднимать вопрос об организации банка донорского грудного молока (можно позаимствовать опыт работы роддомов).

Нельзя сбрасывать со счетов использование полезных микробов... К примеру, в Израиле в качестве профилактики всем недоношенным новорожденным вводят лактобактерии. Взрослые также нуждаются в такой помощи (полезные микроорганизмы достаточно широко представлены: энтеробактерии, энтерококки)... Это очень важный вопрос. Чем дольше пациент с кишечной непроходимостью живет до операции, тем меньше он живет после хирургического вмешательства... Это связано с транслокацией: чем раньше мы «заведем» кишечник, заставим его работать, тем быстрее пациент поправится.

Согласен с коллегами, что нужно организовать промежуточное отделение: в таком случае пациент, нуждающийся в проведении активной терапии, не будет занимать дорогостоящее койко-место в отделении реанимации. Ведь именно из-за дефицита свободных мест в реанимационном отделении иногда откладываются операции. Палаты интенсивной терапии изменили бы ситуацию, позволили бы разгрузить отделение реанимации...

И. И. Пикирня:

— Во взрослой практике уже начали использовать такой принцип: те же неврологические, кардиологические отделения имеют палаты интенсивной терапии. Взять, к примеру, опыт БСМП Минска (теперь в 10-й ГКБ): отделение желудочно-кишечных кровотечений имело свои палаты интенсивной терапии, где пациенты находились под активным наблюдением и лечением врачей-хирургов, то есть не занимали место в реанимации, освобождая место для других пациентов хирургического профиля.

К принятию такого решения нужно подготовить и хирургов, и администрацию клиники, поскольку необходимо выделить палаты, обеспечить мониторинговое наблюдение, системы доставки, инфузоматы, возможность катетеризации центральных вен, соблюдение правил ухода за энтеральными зондами. Создание таких палат позволит интенсифицировать и оптимизировать работу клиники в целом. Ведь пациенты после любой операции, а не только после транспланта-

ции органов, в равной степени требуют наблюдения, интенсивной терапии, ухода. Вопрос об открытии таких палат необходимо поднимать, обсуждать на уровне Министерства здравоохранения.

Представлю слово О. С. Богушевичу, который имеет большой опыт работы в палатах интенсивной терапии хирургического профиля, а также административной работы. Раздел его диссертации посвящен вопросам нутритивного статуса (методика оценки, разработка отечественного средства для энтерального питания, использование энтерального питания после операций на желудочно-кишечном тракте).

О. С. Богушевич, зав. отделением экстренной хирургии 9-й ГКБ Минска, главный хирург Комитета по здравоохранению Мингорисполкома, кандидат медицинских наук:

— Сегодня Минск в каких-то вопросах является флагоманом, но хотелось бы иметь несколько иную ситуацию по энтеральному питанию. С 2003 г. в столице начали развивать это направление. Изначально делался акцент на научной составляющей, сегодня рассматриваются практические аспекты жизнедеятельности. Да, не скрою, есть проблемы, но они решаются, пусть даже медленно. Следует отметить основные моменты, которые становятся преградой на пути внедрения раннего энтерального питания: это косность мышления, нежелание что-то менять и непонимание со стороны ряда врачей.

В 9-й ГКБ Минска уже активно используют энтеральное питание и технологии «фаст-трак», направленные на максимально быструю реабилитацию пациента после операции, минимизацию длительности ограниченной трудоспособности пациента. Это новое направление для нашей страны, составной частью этих мероприятий является периоперационное питание, что способствует скорейшей адаптации пациента, выздоровлению и отстройке организма после выполнения всех видов операций, включая высокотравматичные хирургические вмешательства.

Независимо от характера операции (плановая, экстренная) в 9-й ГКБ прогнозируется процесс отстройки моторной активности желудочно-кишечного тракта. По умолчанию пациенту ставят зонд для питания, который заводится за связку Трейтца (анестезиолог фиксирует зонд должным образом, чтобы после операции пациент случайно не извлек его). После постановки зонда вводим раствор Рингера или глюкозы, чтобы посмотреть проходимость зонда, оценить, как реагирует желудочно-кишечный тракт на это введение. Энтеральное зондовое питание начинаем в большинстве случаев в первые сутки после операции. Основным продуктом для питания являются олигомерные смеси (Пептамен). Дозу вводимого питания высчитывает анестезиолог-реаниматолог исходя из потребностей пациента и его возможностей усваивать питательные смеси.

Длительность энтерального зондового питания определяется состоянием пациента: при адекватном усвоении питания через зонд на 3—4-е сутки переводим на смешанный тип питания (зондовое и естественное, то есть пероральное). При стабилизации состояния пациент незамедлительно переводится из отделе-

ния реанимации в профильное хирургическое отделение (порой с поставленным зондом), где продолжается зондовое питание. Есть опыт проведения гастростомии на современном уровне путем использования стандартных наборов, что делается в операционной с участием врача-эндоскописта.

Сегодня мы имеем самый большой опыт ведения пациентов с синдромом суперкороткой кишки. Это очень сложная группа пациентов. Подбор питательной поддержки проводится индивидуально для каждого пациента с учетом его особенностей, показателей трофологического статуса, характера сопутствующей патологии, возможности сосудистого доступа, длины и уровня сохраненного кишечника и т. д. Современному врачу-хирургу и врачу-реаниматологу необходимо знать все нюансы питательной поддержки и коррекции пациента хирургического профиля, чтобы правильно подобрать смесь, рассчитать дозировку, кратность приема. Врачи и пациенты должны работать в одной команде.

О. И. Светлицкая:

— Все верно. Правильно сбалансированное энтеральное питание, содержащее определенный комплекс нутриентов, на протяжении 7 дней до операции, еще столько же — после операции способствует восстановлению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Как показывает практика, передовые технологии и современные методики, в том числе раннее энтеральное питание, быстро развиваются в 9-й ГКБ, БСМП Минска и Минской областной клинической больнице.

О. С. Богушевич:

— Мы подошли к вопросу о рациональности оказания хирургической помощи. На мой взгляд, абсолютно правильное решение перенаправлять для дальнейшего лечения тяжелых пациентов хирургического профиля из районных больниц в областные или республиканские центры. Одним словом, специализированную помощь следует оказывать в многопрофильной больнице, то есть в учреждении здравоохранения, которое способно обеспечить оказание не только адекватной хирургической помощи пациентам, а располагает всеми необходимыми лечебно-диагностическими возможностями и должным кадровым потенциалом.

И. И. Пикиреня:

— Организация такой помощи требует четкого соблюдения протоколов. Администрации учреждений здравоохранения должны пересмотреть вопросы организации как экстренной, так и плановой хирургической помощи: коллектив больницы должны работать на одну цель, а не обособливаться исключительно на своих участках работы, необходимо четкое взаимодействие всех служб и специалистов больницы. Примерами для подражания могут быть коллективы БСМП, 9-й ГКБ Минска, которые работают в режиме постоянной готовности.

Одним из пунктов резолюции заседания круглого стола должно быть ускорение подготовки клинических протоколов (над этим вопросом работают сотрудники кафедр анестезиологии и реаниматологии, хирургии БелМАПО, кафедры трансплантологии, совместно с врачами 9-й ГКБ, БСМП Минска и Минской областной клинической больницы). Клинические про-

токолы — это необходимый элемент оказания квалифицированной медицинской помощи всем пациентам хирургического профиля.

Какой вопрос еще нужно вынести на рассмотрение?

О. С. Богушевич:

— В России официально в штатное расписание введена должность врача-нутрициолога. Он занимается не только вопросами ведения интенсивной терапии, но и консультирует пациентов, которые испытывают те или иные дефициты, затруднения с компенсацией своих потребностей. Возможно, и в нашей стране необходимо рассмотреть возможность введения в штат такого специалиста.

И. И. Пикиреня:

— Полностью поддерживаю. Вспомните, как 15 лет назад мы говорили о необходимости введения должности клинического фармаколога, многие рассматривали такую возможность с некоторым скептицизмом, сегодня клинический фармаколог есть практически в каждой крупной клинике. Думаю, вполне реально поднять вопрос о подготовке врачей-нутрициологов и введении такой должности в клиниках.

С. В. Зарецкий:

— В качестве альтернативы можно использовать возможности врачей-диетологов. Они остались без работы, когда сократили такую должность... Врачи-диетологи могут заниматься вопросами энтерального и парентерального питания. Главное, нужно продумать, кто их будет готовить.

И. И. Пикиреня:

— Подготовкой специалистов по нутрициологии должны заниматься, кроме кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии, сотрудники кафедры анестезиологии и реаниматологии БелМАПО. Вопросы применения энтерального питания должны отрабатываться на практических занятиях.

Как приложение к протоколу следует подготовить методические пособия (отечественные руководства позволят повысить информированность и подготовку врачей). Нужно подчеркнуть необходимость организации палат интенсивной терапии в хирургических стационарах. Да и не только в хирургических, но и в терапевтических, и в неврологических... В таких палатах могут быть сконцентрированы пациенты, находящиеся в состояниях, которые не требуют помощи специалистов отделения анестезиологии и реанимации.

Следует также активизировать врачей: специалисты, имеющие опыт лечения пациентов с использованием энтерального и парентерального питания, должны активно публиковать результаты своих наблюдений, причем эту информацию следует адресовать не только врачам, но и администрации учреждений здравоохранения. Такую информацию необходимо публиковать и на страницах сборников и материалов съездов, а также активно информировать население, выступая в средствах массовой информации. Этот метод лечения значительно улучшает состояние пациентов, способствует скорейшей реабилитации и экономически эффективен.

Подготовила Татьяна Ясевич
Фото автора



И. С. КАРПОВА, М. Г. КОЛЯДКО, О. В. КОШЛАТАЯ

МЕСТО НИТРАТОВ И НИТРАТОПОДОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

РНПЦ «Кардиология» Минздрава
Республики Беларусь

Представлено место органических нитратов в лечении хронической ишемической болезни сердца в свете современных знаний и аспекты клинического применения нового нитратоподобного препарата «Нитаргал» при стенокардии.

Ключевые слова: стенокардия, эндотелиальная функция, органические нитраты, нитаргал.

Органические нитраты и нитратоподобные препараты являются антиангинальными и антиишемическими средствами лечения ишемической болезни сердца (ИБС), они способны предотвращать появление ишемии миокарда или снижать ее выраженность. Однако в последнее время после выхода Рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии их место было сформулировано с большей определенностью. Конечно, быстродействующие нитраты (нитроглицерин, спрей изосорбида динитрата) должны быть рекомендованы всем пациентам для купирования приступов стенокардии. Однако большие изменения произошли при использовании пролонгированных нитратов.

Основным патогенетическим компонентом развития ИБС и многих ее клинических симптомов является дисфункция эндотелия, проявляющаяся недостаточной продукцией вазодилатирующих (оксид азота — NO) и антитромботических (простациклины) эндотелиальных факторов и избыточным образованием вазоконстрикторных, протромботических факторов из группы эндотелинов. Продуцируемый эндотелием NO не только влияет на тонус гладкомышечных клеток, но и участвует в подавлении различных проатерогенных процессов, включая пролиферацию гладкомышечных клеток и их миграцию, агрегацию тромбоцитов, окисление липопротеинов низкой плотности, адгезию моноцитов и тромбоцитов и синтез провоспалительных

цитокинов. Кроме того, NO, вступая во взаимодействие со свободными радикалами кислорода, способен оказывать противовоспалительный и антиоксидантный эффекты.

Нитраты и нитратоподобные препараты могут оказывать вазодилатирующий эффект, несмотря на прогрессирующий атеросклероз, и препятствуют агрегации тромбоцитов. Благодаря высвобождению NO и активации гуанилатциклазы нитраты и нитратоподобные препараты оказывают и некоторое антитромбоцитарное действие, уменьшая агрегацию и адгезию тромбоцитов. Кроме того, исследования свидетельствуют, что эндогенный NO устраняет последствия ишемии миокарда, а прием фармакологических средств — донаторов NO — ускоряет этот процесс. NO также участвует в регуляции сосудистого тонуса, влияет на адгезию лейкоцитов и пролиферацию гладкомышечных элементов.

Органические нитраты могут частично восполнить недостаток NO, образуемого из L-аргинина под влиянием NO-синтетазы при наличии эндотелиальной дисфункции. Улучшение коронарного кровотока под действием нитратов происходит в результате нормализации тонуса коронарных артерий, снижения тонуса периферических вен, а значит, и диастолического давления и способствует перераспределению кровотока от эпикарда в пользу наиболее уязвимых субэндокардиальных слоев. Расширение экстрамуральных и субэпикардиальных коронарных артерий повышает кровоток через коллатерали и стенозированные участки сосуда вследствие уменьшения степени динамического стеноза, спазмолитического действия, увеличения количества функционирующих капилляров.

Общепризнанным нитратоподобным препаратом для лечения ИБС является диласидом. Новым препаратом подобного действия является «Нитаргал» производства УП «Белмедпрепараты». Действующим веществом в таблетках «Нитаргал» является L-аргининовая соль нитроэфира карбоксикрахмала — новое оригинальное вещество, отличающееся от аналогов по источнику сырья и технологии изготовления [1, 2]. Таблетки «Нитаргала» выпускаются в дозировках 20 мг и 40 мг.

«Нитаргал» также относится к группе препаратов миотропного действия, венозным вазодилататорам. Механизм действия связан с высвобождением из исходной молекулы NO,

вызывающего активацию гуанилатциклазы и повышение содержания цГМФ, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов. «Нитаргал» является эндотелий-независимым вазодилататором, поскольку денудация эндотелия в эксперименте практически не изменяет вазодилататорный эффект препарата ($R_{\max} = 78 \pm 1,9\%$, $EC_{50} = 7,1 \pm 0,6$ мг/л).

«Нитаргал» оказывает положительный инотропный эффект на сердце (увеличение максимальной скорости нарастания внутрижелудочкового давления, dP/dt_{\max} , до 20,9%, $EC_{50} = 2,0 \pm 0,3$ мг/л) и повышает коронарный поток (объемная скорость коронарного потока максимально возросла на 14,6%, $EC_{50} = 2,7 \pm 0,4$ мг/л). Уменьшение диастолического напряжения миокарда косвенно способствует улучшению коронарного кровообращения, особенно в субэндокардиальных отделах миокарда, испытывающих наибольшую потребность в кислороде и получающих его в недостаточном количестве. Показано влияние «Нитаргала» на структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у пациентов со стенокардией напряжения [3].

В экспериментах *in vitro* показано, что «Нитаргал» обладает антиагрегантным действием, подавляя скорость агрегации тромбоцитов [4]. При этом концентрация, вызывающая пятидесятипроцентное ингибирование агрегации тромбоцитов (IC_{50}), составляла: для АДФ-индуцированной агрегации $0,94 \pm 0,124$ мг/мл и для ристоцетин-индуцированной агрегации — $0,028 \pm 0,0179$ мг/мл.

«Нитаргал» *in vitro* и в экспериментах *in vivo* при внутривенном введении обладает прямым антикоагулянтным действием с внутренней активностью (определенной по увеличению АПТВ по сравнению со стандартным гепарином) 0,58 ЕД/мг.

Таким образом, нитраты и нитратоподобные препараты являются в первую очередь венодилататорами. Вследствие такого действия наблюдается депонирование крови в венах и снижается ее приток к сердцу (уменьшается так называемая преднагрузка на сердце). Это приводит к уменьшению давления внутри сердца в период диастолы, снижению напряжения стенки миокарда, в результате чего уменьшается потребность миокарда в кислороде. Кроме дилатации вен, эти препараты способствуют умеренному расширению артериолы в большом и малом круге кровообращения, что снижает постнагрузку на оба желудочка сердца. Наконец, они уменьшают степень вазоконстрикции и устраняют спазм коронарных артерий.

Вазодилатирующим действием обладают не сами нитраты, а продукты их метаболизма. Конечным продуктом превращения нитратов в организ-

ме является NO, образующийся в норме в клетках эндотелия сосудов. Он стимулирует фермент — растворимую гуанилатциклазу, которая вызывает увеличение уровня гуанозин-3-5-циклического монофосфата в гладкомышечных клетках сосуда и оказывает релаксирующее действие.

Окись азота идентична так называемому эндотелийзависимому релаксирующему фактору (ЭРФ) эндогенного происхождения. Открытие ЭРФ показало клиническую значимость NO-содержащих препаратов (в первую очередь нитратов). Стало ясно, что вазодилатирующие эффекты нитратов и нитратоподобных препаратов не зависят от целостности эндотелия. Поэтому эти препараты можно рассматривать в качестве фармакологических заместителей ЭРФ у пациентов с эндотелиальной дисфункцией.

Наиболее типичным побочным эффектом органических нитратов является головная боль. Отмечалось, что частота развития этого симптома не зависит от того, какой именно нитрат используется, — головная боль появляется более чем у половины пациентов после первого приема препарата. При продолжении терапии выраженность головной боли, как правило, уменьшается, иногда она исчезает. Однако у некоторых пациентов интенсивность головной боли при продолжении терапии нитратами не снижается, что и заставляет врача прекратить лечение.

При регулярном применении нитратов их эффект может существенно ослабевать вплоть до развития толерантности к ним. Последняя в среднем прямо пропорциональна длительности нахождения препарата в организме. Для предупреждения развития толерантности к нитратам необходимо обеспечить прерывистый прием органических нитратов в течение суток. Он заключается в том, что создаются свободные от действия нитрата периоды (безнитратный интервал 8—10 ч). При наличии стенокардии во всех случаях, когда это возможно, нитраты назначают прерывисто, чтобы максимально уменьшить риск развития привыкания. При нетяжелой стенокардии (I или II функциональный класс (ФК)), когда приступы возникают предсказуемо, только при физической нагрузке, назначают нитраты с быстрым высвобождением, причем они используются только ситуационно. При стенокардии III—IV ФК нитраты назначают в виде лекарственных форм пролонгированного действия (преимущественно 5-моонитраты) 1 раз в сутки утром.

Недостаток прерывистого назначения нитратов заключается в невозможности поддерживать терапевтическую эффективность в течение 24 ч. Кроме того, в период, свободный от

действия нитратов, возможно развитие так называемого синдрома рикошета, возникающего в ответ на быстрое исчезновение препарата из организма и являющегося частным случаем синдрома отмены.

В отличие от нитратов, при введении которых развивается толерантность, связанная с окислением сульфгидрильных групп нитратных рецепторов и снижением образования цГМФ внутри клетки, действие активных метаболитов нитратоподобных препаратов на гладкомышечные клетки не уменьшается в зависимости от времени экспозиции, так как они стимулируют гуанилатциклазу прямо, а нитраты опосредуют свое действие через S-нитрозотиол с участием сульфгидрильных групп и цистеина. Новый нитратоподобный препарат «Нитаргал» также является альтернативой нитратов при лечении хронической ИБС. Есть мнение, что его фармакокинетические параметры близки к фармакокинетическим характеристиками изосорбида динитрата.

В РНПЦ «Кардиология» проведено сравнительное рандомизированное исследование «Нитаргала» (таблетки 0,04 г) и «Кардикета» (изосорбида динитрата) (таблетки 0,04 г) при стенокардии напряжения II и III ФК. Все исследования осуществлялись по строгому протоколу, с соблюдением правил проведения исследований в соответствии с международными нормами «Качественные клинические исследования». В каждую из 2 групп были включены по 30 пациентов с подтвержденной ИБС, наличием типичной стенокардии напряжения и положительной пробой с физической нагрузкой. Препараты назначали в дозе 40 мг дважды в день; курс лечения составил 28 сут. Эффективность сравниваемых препаратов оценивали по количеству приступов стенокардии и применяемых таблеток нитроглицерина, а также с помощью объективного метода — пробы с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре (ВЭП), критерием прекращения которой был типичный для больного приступ стенокардии или патологическая депрессия сегмента ST, соответствующая критериям ишемии миокарда.

Проведенное исследование свидетельствует, что лекарственный препарат «Нитаргал» обладает выраженным антиангинальным и антиишемическим эффектом у пациентов со стабильной стенокардией (достоверное уменьшение количества приступов стенокардии, увеличение объема выполняемой при ВЭП работы и продолжительности теста). Сравнительный

анализ терапевтической эффективности «Нитаргала» и «Кардикета» доказал сопоставимый эффект: не обнаружены статистически значимые различия между группами по данным анамнеза (число ангинозных приступов) ($P>0,05$), ВЭП ($P>0,05$), эхоКГ ($P>0,05$).

Выявлен еще один важный факт: наличие головной боли, наиболее типичного побочного действия нитратов, отмечали 16,7% пациентов, принимавших «Кардикет», в то время как в группе, принимавших «Нитаргал» жалобы на головную боль отсутствовали.

Таким образом, результаты проведенных клинических испытаний продемонстрировали хорошую эффективность нового нитроvasодилатора «Нитаргал» при лечении стабильной стенокардии. При этом его эффективность была сопоставима с аналогичными дозами изосорбида динитрата. Препарат хорошо переносится. В отличие от органических нитратов для «Нитаргала» не типична головная боль. Доза «Нитаргала» подбирается в зависимости от клинических проявлений заболевания и составляет 0,08—0,04 г/сут, принимать его рекомендуется дважды в день утром и вечером (толерантность к препарату не отмечена).

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко Г. И., Капуцкий Ф. Н., Юршинович Т. Л. «Нитроэфир окисленного крахмала натриевой соли, обладающий антиагрегантным действием». — Патент РБ № 851. — 1995.
2. Бутрим С. М., Юршинович Т. Л., Бильдюкевич Т. Д. и др. Натриевая или L-аргининовая соли нитроэфира окисленного крахмала, проявляющие сосудорасширяющие и кардиотропные свойства, и способ их получения. — Патент РБ № 8456. — 2005.
3. Сидоренко Г. И., Митьковская Н. П., Юршинович Т. Л. и др. // Кардиология в Беларуси. — 2001. — № 1. — С. 53—59.
4. Samal A. B., Yurkshtovich T. L., Kolyadko M. G., et al. // Pharm. Chem. J. — 1996. — Vol. 30, № 10. — P. 624—626.

Поступила 17.07.15.

NITRATES AND NITRATELIKE PREPARATIONS PLACE IN UP-TO-DATE THERAPY FOR CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

I. S. Karpova, M. G. Kolyadko, O. V. Koshlataya

The organic nitrates place in the up-to-date therapy for chronic ischemic heart disease is presented in keeping with the nowadays knowledge and the aspects of the clinical use of Nitargal, a new nitratelike preparation, for managing angina pectoris are described.

Key words: angina pectoris, endothelial function, organic nitrates, Nitargal.

Адрес для корреспонденции:

Карпова Ирэна Станиславовна.
Республиканский научно-практический центр «Кардиология».
220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110; сл. тел. (8-017) 256-05-28.



В. В. КОВАЛЕНКО, С. Д. ДЕНИСОВ

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ СТЕНКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Выявить особенности гистологического строения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) у новорожденных.

Материал и методы. Гистологическим методом исследована ДПК у 6 новорожденных (4 мальчика и 2 девочки), смерть которых не связана с патологией гепатопанкреатодуоденальной системы (по данным протоколов вскрытий). После фиксации материала в 10% растворе нейтрального формалина изготавливали серийные поперечные и продольные срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. Установлено, что все оболочки стенки ДПК у новорожденных характеризуются дефинитивной микроструктурой и близки по строению к оболочкам ДПК у взрослого человека. Установлены особенности строения мышечной оболочки, циркулярный слой которой характеризуется фрагментацией некоторых участков за счет наличия промежутков между пучками волокон. Кроме того, волокна циркулярного слоя мышечной оболочки медиальной стенки нисходящей части ДПК вместе с соединительнотканными структурами междольковых пространств поджелудочной железы (ПЖ) образуют соединительнотканно-мышечную сеть, которая, вероятно, выполняет функцию физиологического «насоса», обеспечивающего градиент давления между протоковой системой ПЖ и полостью ДПК.

Выявлены особые, дополнительные к уже известным, рельефные образования на слизистой оболочке ДПК: «железистые», «сосудистые» и «эктопические» бугорки. Основой «железистых» бугорков являются крупные скопления дуоденальных желез, «сосудистых» — крупные кровеносные сосуды подслизистой основы. «Эктопические» бугорки образуются на слизистой оболочке ДПК за счет эктопированной ткани ПЖ.

Заключение. В стенке ДПК у новорожденных достаточно четко выявляются все элементы микроструктуры, присущие взрослому организму. Рельеф слизистой оболочки формируют не только круговые складки, сосочки, ворсинки и крипты, но и особые образования: «железистые», «сосудистые» и «эктопические» бугорки.

Тесный тканевой контакт медиальной стенки нисходящей части ДПК с головкой ПЖ, выражающийся наличием общей соединительнотканно-мышечной сети, вероятно, объясняется общностью эмбриональ-

ного происхождения соединительнотканной и мышечных структур ДПК и ПЖ.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, поджелудочная железа, «железистые» бугорки, «сосудистые» бугорки, «эктопические» бугорки, ворсинки, крипты.

Двенадцатиперстная кишка (ДПК) в силу особенностей эмбрионального формирования и анатомо-топографического положения представляет собой сложный консолидирующий элемент гепатопанкреатодуоденальной системы. Этим объясняется частая встречаемость различных аномалий ее развития (стенозы, атрезия, энтерогенные кисты, врожденные дивертикулы и др.). Выраженные пороки развития ДПК без экстренного хирургического вмешательства являются причиной смерти новорожденного в первые дни жизни [1—5]. До настоящего времени существует дефицит научных сведений о структуре стенки ДПК в период новорожденности. Поэтому при эндоскопических и секционных исследованиях нередко возникают затруднения в ходе дифференциации патологии и вариантов анатомической нормы, а порой и ошибки в правильности трактовки полученных результатов исследования [6—10]. Для повышения качества интерпретации диагностических данных необходимо накапливать детальные знания об особенностях дефинитивного строения всех элементов стенки ДПК в указанном возрасте.

Цель исследования — выявление особенностей гистологического строения стенки ДПК у новорожденных.

Материал и методы

Гистологическим методом исследована ДПК у 6 новорожденных (4 мальчика и 2 девочки) без признаков недоношенности, смерть которых не связана с патологией гепатопанкреатодуоденальной системы (по данным протоколов вскрытий). После фиксации материала в 10% растворе нейтрального формалина изготавливали серийные поперечные и продольные срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону. Исследование материала выполнено с использованием светового бинокулярного микроскопа МИКМЕД-5 при увеличении в 40, 100 и 400 раз.

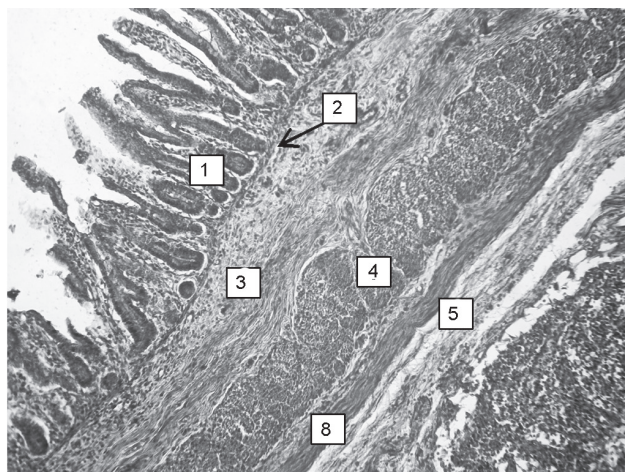
Результаты и обсуждение

Общая характеристика строения стенки ДПК у новорожденных. ДПК новорожденных имеет преимущественно С-образную форму и те же части, что и у взрослого человека: верхнюю, нисходящую, горизонтальную и восходящую. Однако границы между ними выражены нечетко. Стенка ДПК на всем ее протяжении образована четырьмя оболочками: слизистой, подслизистой, мышечной и адвентицией (рис. 1, а).

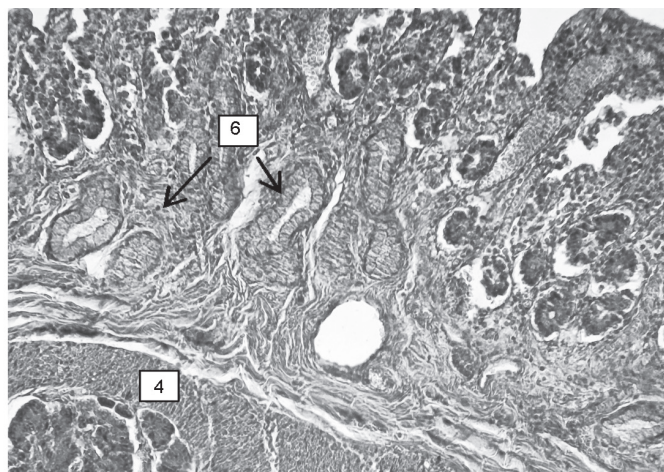
Слизистая оболочка имеет единичные невысокие круговые складки, сравнительно короткие ворсинки и крипты, покрытые однорядным призматическим эпителием, отчетливо выраженную собственную пластинку и тонкую мышечную пластинку, образованную непрерывной цепочкой гладких миоцитов (рис. 1, а).

Подслизистая основа состоит из рыхлой соединительной ткани и выглядит двухслойной. На границе с мышечной оболочкой обнаруживаются сгруппированные в пучки волокна, расположенные в продольном направлении. На границе со слизистой оболочкой волокна малочисленны, очень тонкие, имеют различное направление и окружают концевые отделы крупных альвеолярно-трубчатых дуоденальных желез, выводные протоки которых открываются в крипты или у основания ворсинок (рис. 1, а—в).

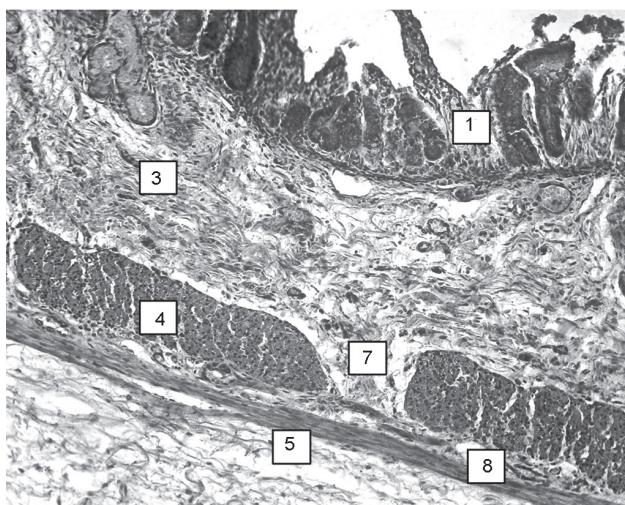
Мышечная оболочка характеризуется наличием сформированных циркулярного и продольного слоев (рис. 1, а, в, г). Циркулярные волокна в некоторых участках не образуют сплошной слой. Они «упакованы» в отдельные крупные пучки, изолированные друг от друга соединительнотканными перемышками, в неко-



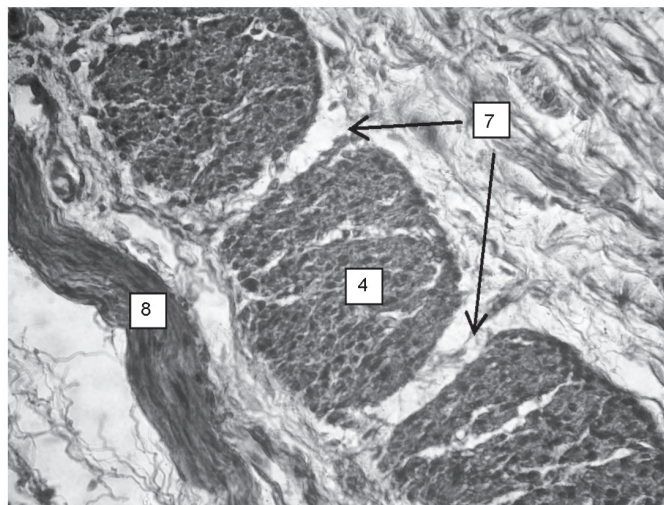
а



б



в



г

Рис. 1. Строение стенки ДПК у новорожденных (продольные срезы): 1 — слизистая оболочка; 2 — мышечная пластинка слизистой оболочки; 3 — подслизистая основа; 4 — циркулярный слой мышечной оболочки, 5 — адвентиция; 6 — дуоденальные железы; 7 — зоны сегментации циркулярного слоя мышечной оболочки; 8 — продольный слой мышечной оболочки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40 (а—в), 100 (г)

торых случаях содержащими кровеносные сосуды. Такая структура циркулярного слоя мышечной оболочки придает ему сегментированный вид (рис. 1, г).

Иногда между мышечными пучками обнаруживаются обширные промежутки, имитирующие зоны разрыва и создающие картину прерывистости слоя (рис. 1, в). Продольный слой мышечной оболочки сплошной, его толщина составляет около 1/4 толщины циркулярного слоя (рис. 1, а, в, г).

Рельеф слизистой оболочки ДПК у новорожденных представлен круговыми складками, кишечными ворсинками и криптами, а также большим и малым сосочками. Продольная складка ДПК не выявляется. Формирование указанных элементов рельефа происходит с участием собственной и мышечной пластинок слизистой

оболочки, подслизистой основы, а также циркулярного слоя мышечной оболочки.

Круговые складки сформированы и представляют собой выпячивания подслизистой основы и слизистой оболочки. На разрезе они имеют конусовидную либо грибовидную форму (рис. 2, а—в). Структурную основу круговых складок образует рыхлая соединительная ткань. Она представлена волнообразно изогнутыми пучками коллагеновых и эластических волокон, среди которых определяются многочисленные клеточные элементы. В толще круговых складок залегают концевые отделы альвеолярно-трубчатых дуоденальных желез, окруженные соединительнотканными волокнами. Их выводные протоки открываются в крипты или у основания ворсинок. Стенки кровеносных сосудов, расположенные внутри складок, имеют эндотелиальную

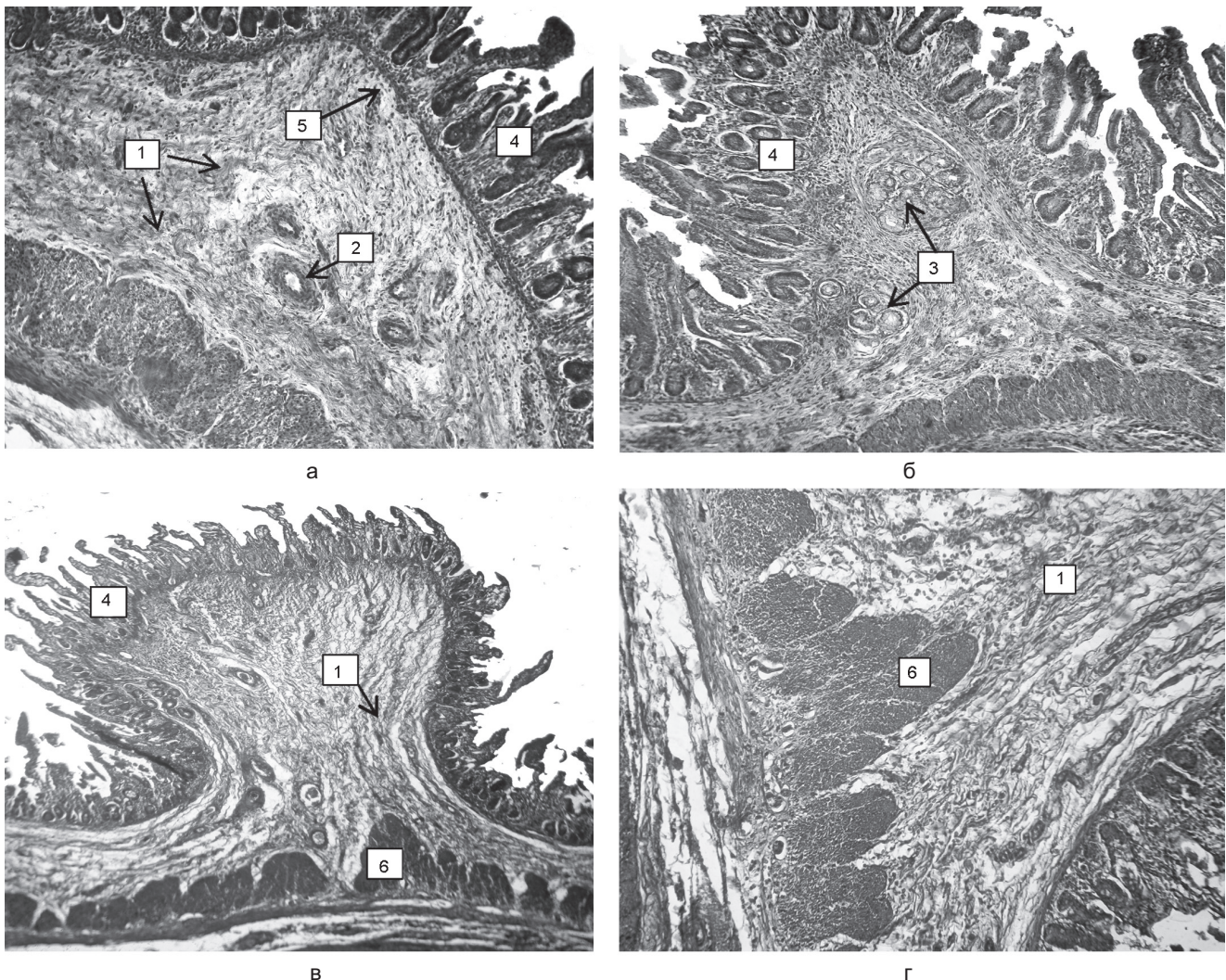


Рис. 2. Строение круговых складок слизистой оболочки ДПК (продольные срезы): 1 — волокна рыхлой соединительной ткани; 2 — кровеносные сосуды; 3 — дуоденальные железы; 4 — слизистая оболочка; 5 — мышечная пластинка; 6 — зоны «втяжения» циркулярного слоя мышечной оболочки.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40 (а—в), 100 (г)

выстилку и мышечную оболочку, представленную цепочкой циркулярно ориентированных гладких миоцитов. Слизистая оболочка круговых складок несет многочисленные ворсинки и крипты и характеризуется наличием видимой мышечной пластинки, расположенной на границе с подслизистой основой (рис. 2).

В формировании круговых складок принимает участие мышечная оболочка ДПК. У основания складок толщина ее циркулярного слоя увеличивается по сравнению со смежными участками за счет того, что мышечные волокна вытягиваются в подслизистую основу по направлению к верхушкам складок. Зоны «втяжения» кругового мышечного слоя на срезах имеют коническую форму либо повторяют форму круговых складок, в которых они расположены. Структура продольного слоя мышечной оболочки в области круговых складок не изменена (рис. 2, в, г).

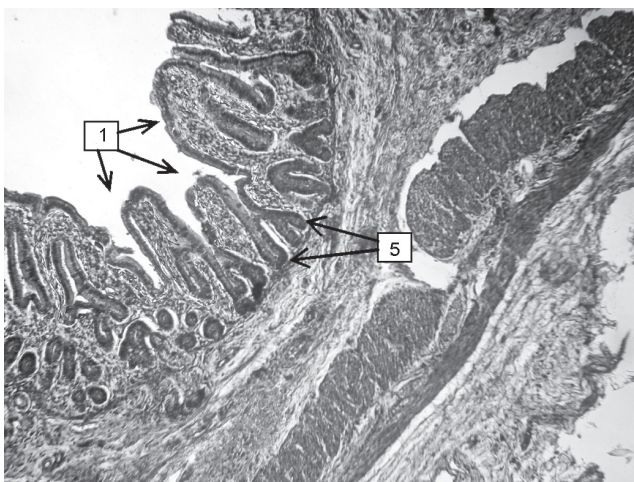
Ворсинки представляют собой выпячивания собственной пластинки слизистой оболочки и имеют вытянутую цилиндрическую, пальцевидную и веретеновидную формы. Поверхность их выстлана однорядным призматическим эпителием, в котором обнаруживаются единичные бокаловидные клетки (рис. 3, а, б).

В строме ворсинок четко определяется кровеносный сосуд, расположенный вдоль оси и достигающий верхушки. По ходу сосуда обнаруживаются клетки и тонкие волокна рыхлой соединительной ткани, а также единичные гладкомышечные клетки, являющиеся произ-

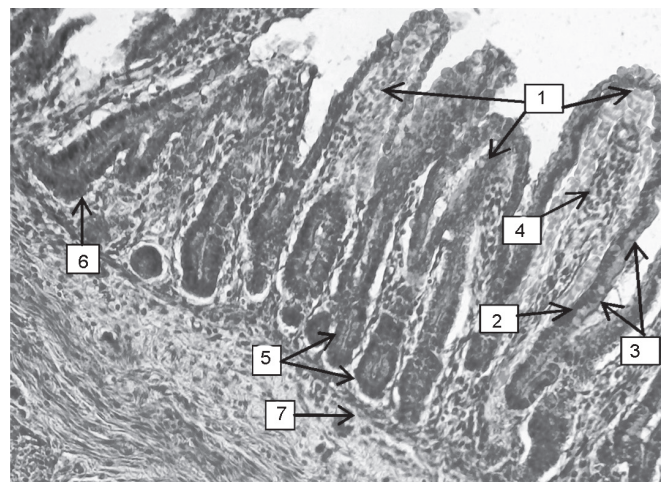
водными мышечной пластинки слизистой оболочки (рис. 3).

Крипты определяются как углубления в собственной пластинке слизистой оболочки, расположенные между основаниями ворсинок. Они имеют форму колбовидных трубочек, нередко достигающих мышечной пластинки слизистой оболочки. Некоторые из них раздвоены на конце. Внутренняя выстилка крипт образована многорядным (ядра расположены в 2—3 ряда) призматическим эпителием (см. рис. 3).

Структурные особенности мышечной оболочки нисходящей части ДПК у новорожденных в области ее медиальной стенки. Медиальная стенка нисходящей части ДПК находится в тесном анатомическом контакте с головкой поджелудочной железы (ПЖ). В этой области из циркулярного слоя мышечной оболочки кишечной стенки через определенные промежутки выделяются крупные мышечные тяжи волокон, изменяющие свое направление и проникающие в ткань поджелудочной железы (рис. 4, а, б). Продольный слой в этих зонах истончен, а в большинстве случаев полностью отсутствует, в связи с чем имеет место непосредственный контакт панкреатической ткани с циркулярным слоем мышечной оболочки ДПК. Исходящие из этого слоя мышечные тяжи дают многочисленные дочерние ответвления, проникающие между дольками ПЖ и анастомозирующие с соединительно-тканными прослойками междольковых пространств. Таким образом, формируется еди-



а



б

Рис. 3. Строение ворсинок и крипт слизистой оболочки ДПК у новорожденных (продольные срезы, нисходящая часть): 1 — ворсинки; 2 — однорядный призматический эпителий; 3 — бокаловидные клетки; 4 — центральный сосуд ворсинки; 5 — крипты; 6 — многорядный призматический эпителий крипт; 7 — мышечная пластинка слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40 (а), 100 (б)

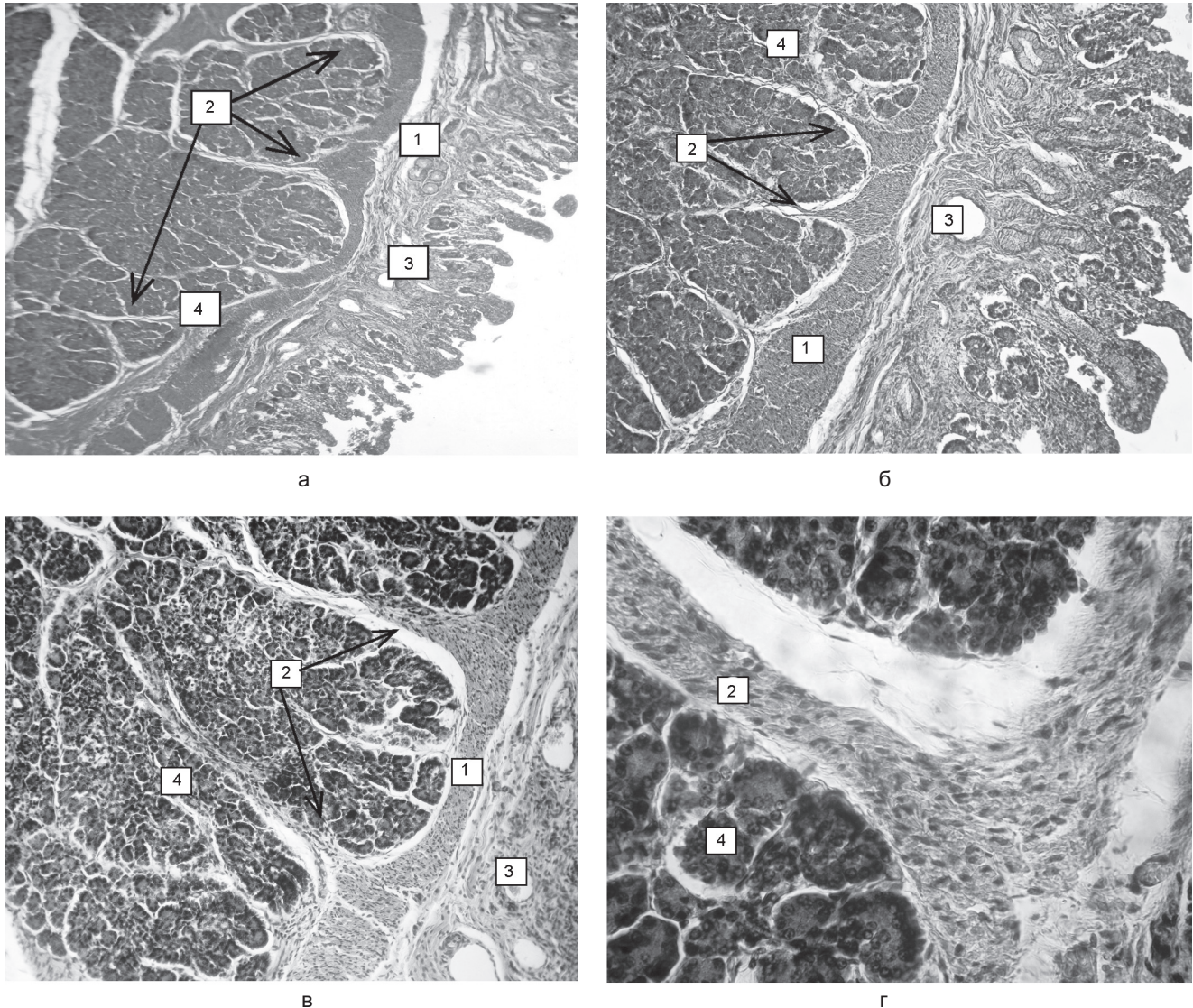


Рис. 4. Строение медиальной стенки нисходящей части ДПК (продольные срезы): 1 — циркулярный слой мышечной оболочки; 2 — соединительнотканно-мышечные тяжи, проникающие между дольками ПЖ; 3 — слизистая оболочка; 4 — дольки ПЖ. Окраска по Ван-Гизону (а, в, г) и гематоксилином и эозином (б). Ув. 40 (а, б), 100 (в) и 400 (г)

ная соединительнотканно-мышечная сеть волокон, непосредственно связанная с мышечной оболочкой медиальной стенки нисходящей части ДПК, в ячейках которой расположены секреторные элементы ПЖ (рис. 4, а, б). Правомочность суждений о существовании такой сети подтверждается общностью эмбрионального происхождения соединительнотканых и мышечных структур ДПК и ПЖ.

Вероятно, во время перистальтических сокращений кишечной стенки возникают содружественные сокращения волокон сети, вследствие чего секрет панкреатических ацинусов механическим путем выдавливается в систему междольковых протоков и затем в магистральные протоки ПЖ. Иными словами, описан-

ная соединительнотканно-мышечная сеть играет роль некоего физиологического «насоса», создающего дополнительное давление в протоковой системе ПЖ, необходимое для поступления панкреатического сока в просвет ДПК в достаточном объеме.

Структурные особенности рельефа слизистой оболочки ДПК у новорожденных. На слизистой оболочке четырех препаратов ДПК (3 мальчика и 1 девочка) помимо круговых складок, ворсинок и крипт обнаружены локальные выпячивания (бугорки) неправильной округлой и овально вытянутой формы (5—7 единиц), видимые при макроскопическом исследовании. Подобные образования выявляются на всем протяжении ДПК, но наиболее крупные из них

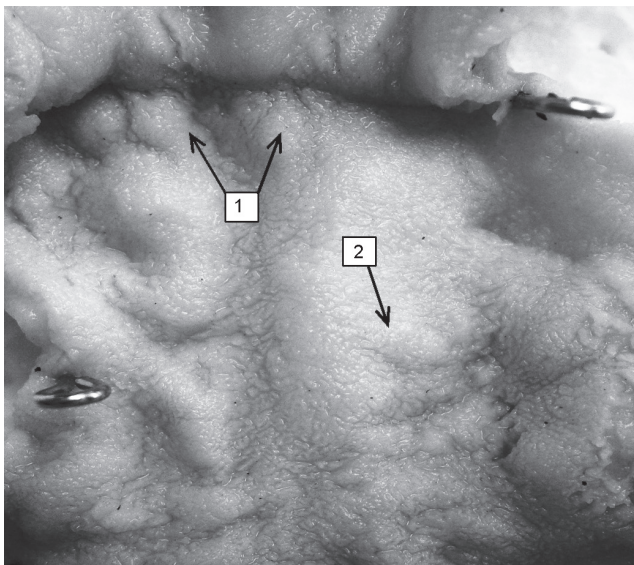
обнаруживаются в ее луковице (рис. 5, а). При микроскопическом исследовании основу бугорков неправильной округлой формы составляют густые скопления альвеолярно-трубчатых желез, сгруппированные в крупные дольки, разделенные прослойками рыхлой соединительной ткани (рис. 5, б). Учитывая преобладание в этих структурах железистой ткани, их можно назвать «железистыми» бугорками ДПК.

Структурную основу бугорков овально вытянутой формы при микроскопическом исследовании составляют кровеносные сосуды крупного калибра с обширным просветом (обычно артерия сопровождается веней) (рис. 5, в, г). Стенки сосудов имеют выраженную мышечную

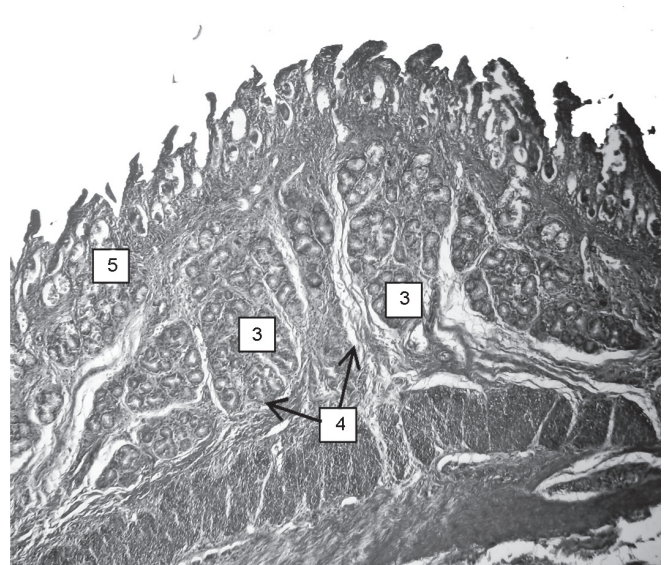
оболочку и окружены массивными пучками фиброзной ткани. Просвет их заполнен агрегированными эритроцитами либо выглядит оптически пустым (рис. 5, в, г).

Слизистая оболочка в области указанных выпячиваний покрыта многочисленными ворсинками и криптами, имеет четко выраженную мышечную пластинку (рис. 5, в, г). Учитывая строение вышеописанных образований, их можно назвать «фиброзно-сосудистыми» бугорками ДПК. Во всех случаях они выявлялись в сочетании с «железистыми» бугорками.

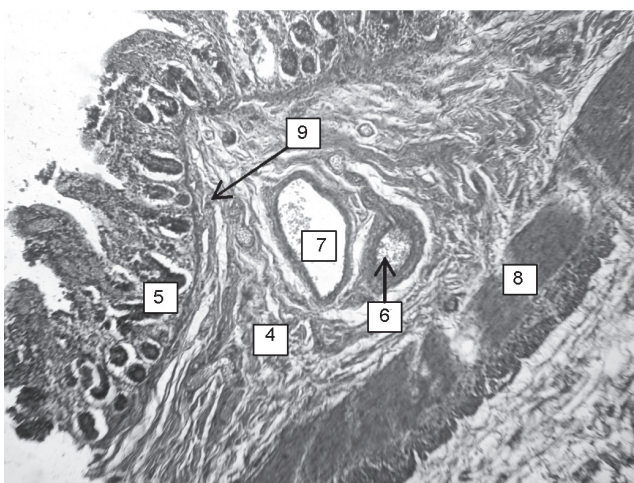
В одном случае на слизистой оболочке медиальной стенки нисходящей части ДПК у новорожденного мальчика наряду с «фиброзно-



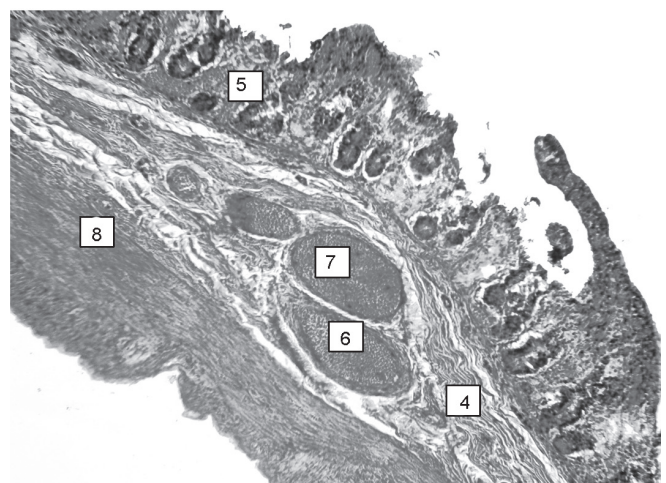
а



б



в



г

Рис. 5. Строение «железистого» (а, б) и «фиброзно-сосудистого» (а, в, г) бугорков слизистой оболочки ДПК: а — макрофотография слизистой оболочки луковицы ДПК: 1 — «железистые» бугорки; 2 — «фиброзно-сосудистый» бугорок; б—г — микрофотографии продольных срезов ДПК: 3 — скопления дуоденальных желез; 4 — волокна рыхлой соединительной ткани; 5 — слизистая оболочка; 6 — артерия; 7 — вена; 8 — мышечная оболочка; 9 — мышечная пластинка слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40 (б—г)

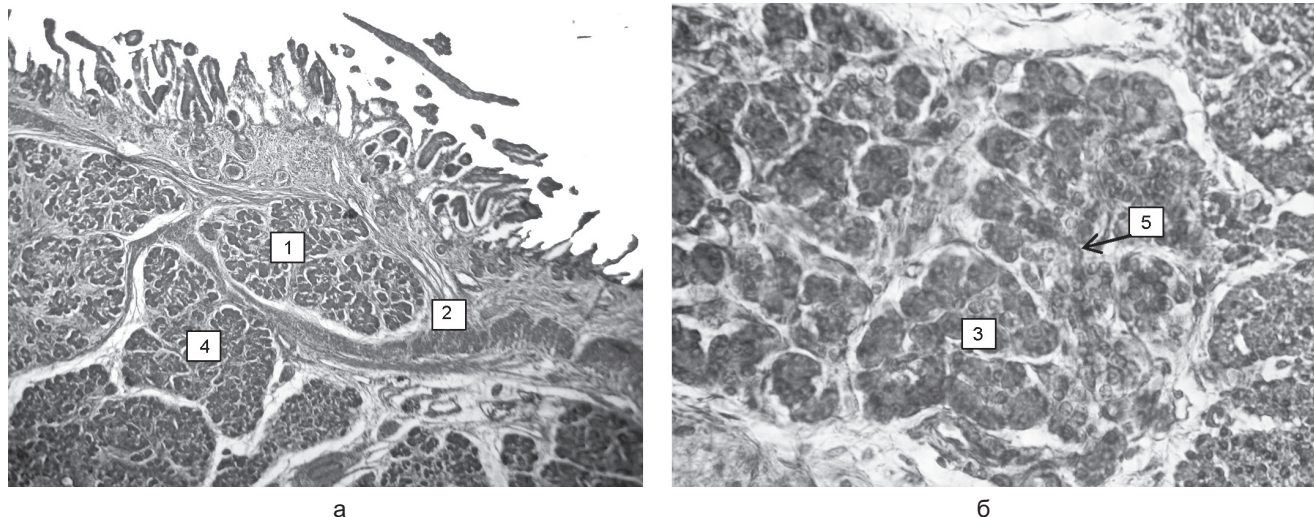


Рис. 6. Строение «эктопического» бугорка ДПК (продольные срезы медиальной стенки, нисходящая часть): 1 — «эктопический» бугорок; 2 — циркулярный слой мышечной оболочки; 3 — панкреатические ацинусы «эктопического» бугорка; 4 — дольки ПЖ; 5 — внутридольковый выводной проток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40 (а); 400 (б)

сосудистыми» и «железистыми» бугорками, обнаружено локальное выпячивание овоидной формы, имеющее признаки гистологического строения, характерного для паренхиматозных элементов ПЖ. В нем преобладали клетки, апикальные части которых характеризовались выраженной оксифилией, в то время как в базальных отделах преобладали базофильные компоненты. Такая полярность в окраске присуща панкреатоцитам. Клетки располагаются концентрически, образуя множественные альвеолоподобные структуры — панкреатические ацинусы, которые группируются в более крупные дольки, разделенные тонкими волокнами рыхлой соединительной ткани. Внутри долек визуализируются контуры внутридольковых выводных протоков (рис. 6).

Островок панкреатической ткани локализуется на границе циркулярного слоя мышечной оболочки и подслизистой основы ДПК. Вследствие этого наблюдается истончение и расслоение волокон этих оболочек. Строение слизистой оболочки на данном участке остается неизменным (рис. 6).

Таким образом, структура и локализация вышеописанного образования позволяет сделать вывод о том, что оно является эктопированной в стенку ДПК тканью ПЖ [11, 12] и может называться «эктопическим» бугорком ДПК.

Выводы

1. В стенке двенадцатиперстной кишки у новорожденных достаточно четко выявляются

все элементы микроструктуры, присущие взрослому организму. Слизистая оболочка характеризуется наличием собственной и мышечной пластинок, подслизистая основа — наличием дуоденальных желез. Мышечная оболочка включает циркулярный и продольный слои. Циркулярный слой на некоторых участках имеет сегментированный вид за счет наличия соединительнотканых промежутков между пучками волокон.

2. Между мышечной оболочкой медиальной стенки нисходящей части двенадцатиперстной кишки и соединительноткаными волокнами стромы поджелудочной железы существует общая соединительнотканно-мышечная сеть.

3. В формировании рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у новорожденных кроме круговых складок, ворсинок, крипт, большого и малого сосочков принимают участие «железистые», «фиброзно-сосудистые» бугорки, а также «эктопические» бугорки из ткани поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И. В., Самсонов А. А. *Болезни двенадцатиперстной кишки.* — М., 2005.
2. Каган И. И., Жуков И. И. *Близнецы на этапах пренатального онтогенеза.* — Оренбург, 2007.
3. Мированов А. П., Савельев С. В. *Внутриутробное развитие человека.* — Москва, 2006.
4. Тельцов Л. П., Соловьев Л. П. // *Рос. морфологические ведомости.* — 2001. — № 1—2. — С. 153—155.
5. Juke B., Leurgans S. // *J. Am. Diet. Assoc.* — 1996. — Vol. 96. — P. 178—181.

6. Беков Д. Б. *Индивидуальная анатомическая изменчивость органов, систем и формы тела человека.*— Киев, 1988.

7. Жданов Д. А. *Лекции по функциональной анатомии человека.*— М., 1979.

8. Назаров В. Е., Солдатов А. И., Лобач С. М. и др. *Эндоскопия пищеварительного тракта // Под общ. ред. В. Е. Назарова.*— М., 2002.

9. Савельев В. С., Буянов В. М., Балыкин А. С. *Эндоскопия органов брюшной полости // Под ред. В. С. Савельева*— М., 1977.

10. Мурасов В. В., Путалова И. Н., Сидоркин П. М. // *Научные достижения практике: Сб. науч. работ.*— Ставрополь, 2005.— С. 183—189.

11. Должигов А. А., Тверской А. В. // *Курский научн.-практич. вестн. «Человек и его здоровье».*— 2006.— № 1.— С. 11—20.

12. Винокурова Н. В., Цап Н. А., Дружинин Ю. В. и др. // *Детская хирургия.*— 2008.— № 2.— С. 33—36.

Поступила 18.06.15.

SPECIFIC FEATURES OF NEWBORN'S DUODENAL WALL HISTOLOGICAL STRUCTURE

V. V. Kovalenko, S. D. Denisov

Objective. Identification of specific features of the newborn's duodenal mucous membrane histological structure was the objective of the study.

Materials and methods. The duodenums were studied histologically for six newborns (four boys and two girls) their death not caused by the hepato-pancreato-duodenal system pathology (as follows from the autopsy protocols). The samples were fixed in 10% neutral formaline, serial transverse and longitudinal sections were made and stained by hematoxylin and eosin.

Results. The newborn's duodenal wall membranes were found to have a definitive microstructure and be close to the adult's duodenal membrane structure. Certain specific features of the muscular membrane structure were identified. Its circulatory layer was found to have some fragmented sections due to spaces between the fiber bundles. In addition, the fibers of the muscular membrane circulatory layer of the duodenum medial wall descending part together with the connective tissue of the pancreas interlobular spaces formed a net of the connective and muscular tissues that could function like a physiological pump providing the pressure gradient between the pancreas duct system and the duodenum cavity. Certain well-shaped formations (glandular, vascular, and ectopic) on the duodenal mucous membrane were found in addition to the known ones. The glandular papillae were based on the huge duodenal aggregates, the vascular ones — on the submucous large blood vessels. The ectopic papillae were formed from the pancreas ectopic tissue on the duodenal mucous membrane.

Conclusion. The newborn's duodenal wall demonstrates clearly all the microstructure elements natural for the adult's organism. The mucous membrane outline is formed not only by the circular folds, papillae, filaments, and crypts, but is supplemented by specific formations, i.e. the glandular, vascular, and ectopic ones. The close tissue contact of duodenum medial wall descending part with the pancreas head showed by the common net of the connective and muscular tissues may be explained by the affinity of the embryonal origin of the duodenum and pancreas connective and muscular tissues.

Key words: duodenum, pancreas, glandular papillae, vascular papillae, ectopic papillae, filaments, crypts.

Адрес для корреспонденции:

Денисов Сергей Дмитриевич,
Белорусский государственный медицинский университет,
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 271-98-06.

Н. А. ТРУШЕЛЬ

ВАРИАНТЫ СТРОЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО КРУГА БОЛЬШОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Белорусский государственный
медицинский университет

Установлены варианты строения артериального круга большого мозга (виллизиев круг) у людей, умерших от причин, не связанных с цереброваскулярными болезнями (по результатам анатомического исследования), и у пациентов, имеющих данную патологию (по данным компьютерной томографии), что позволило выделить варианты виллизиева круга, которые выявляются чаще на (8—21%) у людей с цереброваскулярными болезнями (сочетанный вариант строения круга, аплазия обеих (одной) задних соединительных артерий и задняя трифуркация внутренней сонной артерии). Полученные результаты позволяют определить группу риска развития цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: головной мозг, артериальный круг большого мозга (виллизиев круг), артерии, человек.

В структуре общей смертности населения Беларуси смертность от болезней системы кровообращения составляет около 55%, причем преобладают ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания [1, 3]. Поэтому исследование строения сосудов головного мозга, в том числе артериального круга большого мозга (виллизиев круг), является особенно актуальным. По данным литературы, артериальный круг большого мозга является наиболее важным, постоянно действующим анастомозом между системами внутренних сонных артерий и вертебробазилярной системой [2, 4—8]. Однако в имеющихся литературных источниках отсутствует четкое представление о том, какие варианты виллизиева круга являются вариантами нормы, не ухудшающими компенсаторные возможности коллатерального кровотока, а какие предрасполагают к нарушению кровоснабжения мозга [4—7]. Сравнение вариантов артериального круга большого мозга у людей, не страдавших расстройствами мозгового кровообращения, и у имеющих эту патологию поможет определить группу риска развития цереброваскулярных заболеваний, что является целью настоящего исследования.

Материал и методы

Макро- и микроскопически изучены варианты строения артериального круга большого моз-

га у 425 взрослых людей в возрасте 17—90 лет, умерших от причин, не связанных с нарушением мозгового кровообращения и не страдавших артериальной гипертензией, болезнями соединительной ткани и сахарным диабетом. Материал получен в соответствии с Законом Республики Беларусь № 55-3 от 12.11.2001 «О погребении и похоронном деле» из служб патологоанатомических и судебных экспертиз Минска и Минской области.

Методом компьютерной томографии (прижизненное исследование) изучено строение виллизиева круга у 100 человек в возрасте 18—85 лет, страдающих цереброваскулярной патологией. Исследование выполняли на спиральном мультисрезовом компьютерном томографе «Light Speed PRO-16» («Дженерал Электрик», США) на базе Минского консультационно-диагностического центра (отделение лучевой диагностики).

Результаты и обсуждение

При исследовании артериального круга большого мозга у умерших людей, причина смерти которых не связана с нарушением мозгового кровообращения, установлено, что виллизиев круг взрослого человека в форме, которую традиционно рассматривают в качестве классической, обнаружен в 34,35% случаев. При классическом строении артериального круга большого мозга у взрослого человека внутренние сонные артерии на уровне перекреста зрительных нервов отдают задние соединительные артерии и делятся на конечные ветви: переднюю мозговую артерию диаметром $2,4 \pm 0,1$ мм справа и $2,5 \pm 0,1$ мм слева и среднюю мозговую диаметром $3,3 \pm 0,2$ мм справа и $3,3 \pm 0,1$ мм слева. Задние соединительные артерии соединяются с задними мозговыми артериями диаметром $2,4 \pm 0,1$ мм справа и $2,6 \pm 0,1$ мм слева, которые являются конечными ветвями базилярной артерии. Обе передние мозговые артерии впереди перекреста зрительных нервов соединяются передней соединительной артерией диаметром $1,6 \pm 0,2$ мм, которая в 1,4 раза превосходит заднюю соединительную артерию (диаметр $1,2 \pm 0,2$ мм справа и $1,1 \pm 0,1$ мм слева).

Неклассические варианты строения виллизиева круга выявлены в 65,65% случаев. Они имеют различные вариации сосудов переднего и заднего отделов круга. К нетипичным ва-

риациям сосудов в переднем отделе круга относят:

1. Наличие нескольких (2—3) передних соединительных артерий — 2,35% наблюдений. Диаметр этих артерий в 70% случаев приблизительно одинаковый либо одна артерия толще других в 1,5—3,0 раза — 30,0% случаев.

2. Расщепление передней соединительной артерии, которая, начавшись одним стволом, делится на 2 ветви приблизительно одинакового диаметра — 3,06% случаев.

3. Наличие срединной артерии мозолистого тела (добавочная передняя мозговая артерия), обнаружено в 4,0% случаев. Данная артерия отходит от передней соединительной артерии между передними мозговыми, ее диаметр либо равен диаметру передней мозговой артерии (58,82% наблюдений), либо меньше (41,18% случаев).

4. Одноствольный тип передних мозговых артерий, выявляется в 3,06% случаев. При этом варианте на месте передней соединительной артерии наблюдается слияние начальных отрезков передних мозговых артерий в общий ствол диаметром 3,2—3,9 мм, который на уровне колена мозолистого тела делится на 2—4 артерии толщиной 2,0—2,4 мм, что встречается в 38,46% случаев. В 61,54% случаев несколько лобно-полюсных ветвей отходят к обоим полушариям от места слияния передних мозговых артерий в один ствол.

5. Пристеночный контакт передних мозговых артерий, установлен в 3,06% случаев, когда передняя соединительная артерия отсутствует, но между передними мозговыми артериями имеется фистула.

6. Передняя трифуркация внутренней сонной артерии, обнаруживается в 2,82% случаев. При этом варианте от одной внутренней сонной артерии отходят две передние мозговые артерии диаметром $2,70 \pm 0,34$ мм и средняя мозговая артерия диаметром $3,53 \pm 0,36$ мм, а от противоположной внутренней сонной артерии к передним мозговым артериям направляется тонкая артериальная веточка диаметром $1,50 \pm 0,51$ мм (гипоплазия предкоммуникационной части передней мозговой артерии), замыкающая артериальный круг большого мозга.

7. Отсутствие (аплазия) передней соединительной артерии, выявляется в 1,41% наблюдений. В данном случае виллизиев круг разомкнут. Передняя соединительная артерия может

отсутствовать и при других вариантах строения артериального круга большого мозга (одноствольный тип передней мозговой артерии, пристеночный контакт передних мозговых артерий), однако в таких случаях сохраняется анастомоз между передними мозговыми артериями.

8. Наличие возвратной артерии (Гейбнера), которая отходит от передней мозговой артерии на уровне передней соединительной артерии, направляется назад и следует вдоль средней мозговой артерии — 0,94% случаев.

9. Сплетениевидный тип передней мозговой артерии, обнаружен в 0,47% случаев. При этом варианте происходит разделение проксимального отрезка передней мозговой артерии в виде сети.

К неклассическим вариантам виллизиева круга, когда нетипичные вариации его сосудов обнаруживаются в заднем отделе круга, относятся следующие:

1. Задняя трифуркация одной внутренней сонной артерии — 15,76% случаев. При данном варианте от внутренней сонной артерии отходят передняя, средняя и задняя мозговые артерии. При этом задняя мозговая артерия (посткоммуникационная часть) отходит от внутренней сонной артерии, являясь как бы продолжением крупной задней соединительной артерии и по диаметру приблизительно равна ей. Предкоммуникационная часть задней мозговой артерии на стороне задней трифуркации внутренней сонной артерии, примыкающая к базилярной артерии, гипоплазирована в 65,67% случаев, в 34,33% случаев из них диаметр ее такой же, как и задней соединительной артерии.

2. Задняя трифуркация обеих внутренних сонных артерий — 2,12% наблюдений.

3. Аплазия (отсутствие) одной задней соединительной артерии — 14,36% случаев.

4. Аплазия обеих задних соединительных артерий — 1,18% случаев.

5. Удвоение задней соединительной артерии — 0,47% случаев.

6. Сплетениевидный тип базилярной артерии, обнаружен в 0,47% случаев, когда между позвоночными артериями отсутствует полное слияние и между ними сохраняются анастомозы в виде сети либо когда от краниального отдела базилярной артерии отходят 5—9 мелких артерий диаметром 0,4—1,4 мм, которые, сливаясь, образуют сплетение.

Неклассические вариации сосудов виллизиева круга, описанные выше, могут сочетаться в пределах круга (сочетанный вариант). Сочетанные варианты артериального круга большого мозга у людей, умерших от причин, не связанных с расстройствами мозгового кровообращения, обнаружены в 10,12% случаев.

При прижизненном исследовании анатомии виллизиева круга у людей, имеющих цереброваскулярную патологию, методом компьютерной томографии не выявлено ни одного случая классического варианта. Обнаружены следующие неклассические варианты:

1. Сочетанный вариант виллизиева круга, выявлен в 31,0% случаев, что на 20,8% случаев больше, чем у людей, умерших от других причин ($P < 0,001$) (рис. 1). При этом в пределах артериального круга в 83,87% случаев наблюдались две неклассические вариации сосудов, в 16,13% — три неклассические вариации.

2. Аплазия задней соединительной артерии, обнаружена в 25,0% случаев. Это на 10,64% больше, чем у людей, умерших от других причин ($P < 0,01$).

3. Задняя трифуркация одной внутренней сонной артерии, обнаружена в 24,0% случаев (рис. 2), что на 8,24% больше, чем у людей, умерших от других причин ($P < 0,05$).



Рис. 1. Сочетание одноствольного типа передних мозговых артерий с аплазией обеих задних соединительных артерий. Компьютерная томография с ангиоконтрастированием: 1 — внутренняя сонная артерия; 2 — слияние передних мозговых артерий в один ствол; 3 — задняя мозговая артерия; 4 — базилярная артерия

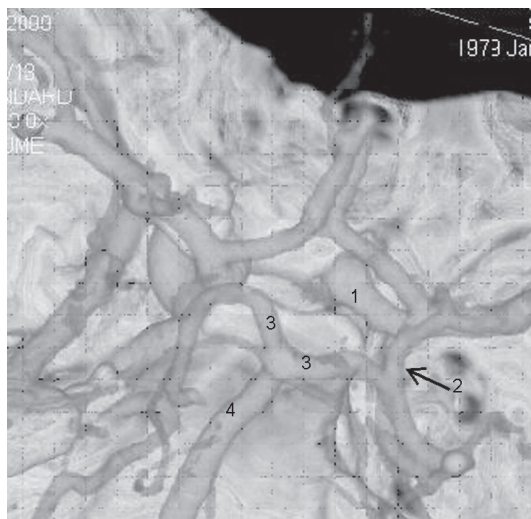


Рис. 2. Задняя трифуркация правой внутренней сонной артерии. Компьютерная томография с ангиоконтрастированием: 1 — внутренняя сонная артерия; 2 — крупная правая задняя соединительная артерия, переходящая в заднюю мозговую артерию; 3 — задняя мозговая артерия; 4 — базилярная артерия

4. Аплазия обеих задних соединительных артерий у пациентов с цереброваскулярной патологией, отмечена в 20,0% наблюдений, что на 18,82% больше, чем у людей, не страдавших нарушением мозгового кровообращения ($P < 0,001$).

При сочетанных вариантах у людей с нарушением мозгового кровообращения в переднем отделе артериального круга обнаруживались «редкие варианты», в заднем — аплазия одной (обеих) задней соединительной артерии или задняя трифуркация одной (обеих) внутренней сонной артерии. Сочетанный вариант строения круга и аплазия обеих задних соединительных артерий выявляются у них наиболее часто. Вероятно, эти варианты артериального круга значительно ухудшают компенсаторные возможности коллатерального кровотока в головном мозге.

Выводы

1. У людей, не страдавших нарушениями мозгового кровообращения, классический вариант строения артериального круга большого мозга обнаруживается в 34,35% случаев. В остальных случаях выявляются неклассические варианты: 25,41% — «редкие варианты» (наличие срединной артерии мозолистого тела, одноствольный тип передних мозговых артерий, пристеночный контакт передних мозговых артерий, удвоение и расщепление перед-

ней соединительной артерии, передняя трифуркация внутренней сонной артерии, аплазия передней соединительной артерии, наличие возвратной артерии, сплетениевидный тип передней мозговой артерии, задняя трифуркация обеих внутренних сонных артерий, аплазия обеих задних соединительных артерий, сплетениевидный тип базилярной артерии и удвоение задней соединительной артерии); 15,76% — задняя трифуркация внутренней сонной артерии; 14,36% — аплазия задней соединительной артерии; 10,12% — сочетанный вариант строения виллизиева круга, при котором имеется несколько неклассических вариаций сосудов в его пределах.

2. Артериальный круг большого мозга у людей, страдающих цереброваскулярными болезнями, представлен неклассическими вариантами. Сочетанный вариант виллизиева круга, отсутствие обеих (одной) задних соединительных артерий, задняя трифуркация внутренней сонной артерии выявляются на 8—21% чаще, чем у людей, не страдавших цереброваскулярными болезнями ($P < 0,05$), следовательно, люди с указанными вариантами входят в группу риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазерная гемотерапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (экспериментальные и клинические аспекты) / Под ред. Н. И. Нечипуренко.— Минск, 2010.

2. Маркин С. П., Горбунов А. В. // IX Всерос. съезд неврологов: Материалы.— Ярославль, 2006.— С. 439.

3. Митьковская Н. П., Дукор Д. М., Герасименко Д. С. // Мед. журн.— 2008.— № 3.— С. 13—16.

4. Фёдоров О. О., Горбунов А. В. // Человек и лекарство: Материалы XIV Рос. нац. конгр.— М., 2007.— С. 146.

5. Hoksbergen A., Legemate D., Csati G., et al. // *Cerebrovasc. Dis.*— 2003.— Vol. 16.— P. 191—198.

6. Chuang Y. M., Liu C. Y., Pan P. J., Lin C. P. // *Eur. Neurol.*— 2007.— Vol. 57.— P. 208—211.

7. Bugnicourt J. M., Picard C., Peltier J., Godefray O. // *Headache.*— 2009.— Vol. 49.— P. 879—886.

8. Hartkamp M. J., van der Grond J., van Everdingen K. J., et al. // *Stroke.*— 1999.— Vol. 30.— P. 2671—2678.

Поступила 06.05.15.

VARIANTS OF STRUCTURE OF HUMAN CEREBRAL ARTERIAL CIRCLE

N. A. Trushel

Variants of the cerebral arterial circle (circle of Willis) structure in people died from causes unrelated to a cerebrovascular disease (according to the anatomical study results) and in patients having this pathology (according to the computer tomography data) were identified. This allowed identify the circle of Willis variants found 8—21% more frequently in people with cerebrovascular diseases (combined variants of the circle structure, aplasia of both/one posterior communicating artery and posterior trifurcation of the internal carotid artery). The results obtained make possible determination of the risk for the cerebrovascular disease developing.

Key words: cerebrum, cerebral arterial circle (circle of Willis), arteries, human being.

Адрес для корреспонденции:

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

Т. Э. ВЛАДИМИРСКАЯ, И. А. ШВЕД

РОЛЬ АПОПТОЗА КАРДИОМИОЦИТОВ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Цель исследования. Оценить вклад апоптоза кардиомиоцитов (КМЦ) в патоморфологический субстрат ремоделирования сердца при ишемической болезни сердца (ИБС).

Исследованы 84 сердца умерших больных, страдавших ИБС. В качестве сравнения изучены сердца лиц ($n=10$) без кардиоваскулярной патологии, погибших от несчастных случаев.

Установлено, что апоптотические КМЦ составляют основу очагов ишемических поражений миокарда. При острой ишемической дистрофии и инфаркте миокарда наблюдается прямая зависимость между объемом ишемического повреждения КМЦ и интенсивностью апоптоза. Апоптоз КМЦ является важной составляющей постинфарктного ремоделирования миокарда, инициирующей прогрессирующую потерю рабочих миоцитов и склероз.

Ключевые слова: апоптоз, кардиомиоцит, ремоделирование, ишемические повреждения, некроз, склероз.

По определению М. Pfeffer и соавт., ремоделирование сердца — это структурно-геометрические изменения левого желудочка (ЛЖ), включающие процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции [1]. Морфологическим субстратом ремоделирования ЛЖ являются процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца. Структурные модификации при ремоделировании ЛЖ являются прямым результатом перестройки клеточных процессов, включающих гипертрофию и апоптоз миоцитов, пролиферацию фибробластов, а также аномальную инфильтрацию мононуклеарными клетками воспаления [2]. Кардиомиоцит (КМЦ) — основная сердечная клетка, вовлекаемая в процесс ремоделирования. Пациенты, пережившие инфаркт миокарда (ИМ), подвержены риску внезапной смерти в период острой стадии и следующего за ней периода ремоделирования. В ранние сроки после ИМ повышается синтетическая и пролиферативная активность фибробластов, что обуславливает

интенсивное образование коллагена и фиброз миокарда. Прогрессирующая ишемия миокарда может привести к чрезмерной активации матриксных металлопротеиназ, что опосредует усиленную деградацию коллагена и последующую дилатацию камер сердца [2]. Данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что апоптоз КМЦ является одним из ключевых процессов, принимающих участие в ремоделировании миокарда [3]. Однако в свете существующих на сегодняшний день представлений о патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) роль апоптоза КМЦ в изменении морфологии сердца является спорной. В большинстве публикаций описывается усиление апоптоза в ответ на ишемические повреждения сердца [4—6], однако некоторые авторы не подтверждают активацию апоптотической гибели КМЦ при ишемии [7, 8]. В основе ишемического ремоделирования миокарда лежат три механизма: фиброз миокарда, гипертрофия и гибель КМЦ [9, 10]. Ключевым механизмом ремоделирования миокарда является гибель КМЦ. При этом вклад апоптоза и некроза в развитие ремоделирования миокарда различны. По данным литературы, некроз КМЦ преобладает на ранних стадиях постинфарктного ремоделирования. На более поздних стадиях доминирующей формой гибели КМЦ становится апоптоз [11]. При этом нерешенным остается вопрос влияния апоптоза КМЦ на механизмы морфологической перестройки миокарда в зависимости от стадии ИБС.

Цель исследования: оценить вклад апоптоза КМЦ в патоморфологический субстрат ремоделирования миокарда при ИБС.

Материал и методы

Исследованы 84 сердца умерших больных, страдавших ИБС. В качестве сравнения изучены сердца лиц ($n=10$) без кардиоваскулярной патологии, погибших от несчастных случаев. Изучали стадии острой и хронической ИБС: острую ишемическую дистрофию миокарда (ОИДМ), ИМ, постинфарктный кардиосклероз (ПК), мелкоочаговый диффузный кардиосклероз (МДК). Чаще встречалась сочетанная патология — 60 случаев, количество умерших с ОИДМ составило 9, с ИМ — 4, с ПК — 4, с МДК — 7.

Материал для исследования забирали из правого и левого желудочков (из передней, бо-

ковой и задней стенки), межжелудочковой перегородки на среднем уровне. Кусочки сердца подвергали стандартной гистотехнической обработке и заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали серии срезов, которые окрашивали гематоксилином и эозином, гематоксилин — основным фуксином-пикриновой кислотой (ГОФП), по Массону и TUNEL-методом. Для получения случайной выборки срезов [12] из парафиновых блоков изготавливали серии срезов (по 16 срезов в серии), каждая третья из которых забиралась для исследования. Критерием включения срезов миокарда в группу было наличие в микропрепаратах сердца не менее 50% наиболее характерных для каждой из изучаемых форм морфологических проявлений.

Верификацию стадий ИБС проводили на микропрепаратах миокарда, окрашенных гематоксилином и эозином. Для анализа процесса ремоделирования сердечной мышцы выполняли морфометрическое исследование острых и хронических повреждений миокарда, включающих острые ишемические повреждения КМЦ, некроз и фиброз миокарда. Площадь острых ишемических повреждений измеряли на микропрепаратах, окрашенных ГОФП, некроза — на микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, фиброза — на микропрепаратах, окрашенных по Массону. Для выявления апоптоза КМЦ использовали коммерческий набор «Cardio TACS™ Colorimetric TUNEL System» («Trevigen», США). Специальный реагент TACS Blue Label позволяет идентифицировать апоптотические КМЦ и дифференцировать их от других клеток миокарда. Для фонового окрашивания применяли гистологический краситель Nucleare fast red. Морфометрический анализ проводили при помощи программы количественной микроскопии для анализа и обработки изображений «Leica-QWin 1.56». Морфометрию гистологических препаратов миокарда умерших с ИБС проводили при увеличении 100 в 5 случайно выбранных полях зрения, площадь поля зрения была постоянной и составляла 1 268 860,5 мкм². Определяли площадь острых ишемических повреждений КМЦ (Si), площадь некроза (Sn), площадь диффузного мелкоочагового фиброза (Sf₁) и площадь заместительного склероза (крупноочаговый фиброз) (Sf₂). Полученные результаты представляли как отношение площади повреждения к общей пло-

щади поля зрения, выраженное в процентах. Апоптотический индекс (АИ, %) КМЦ вычисляли на продольных срезах миокарда при увеличении 400 по количеству TUNEL-позитивных ядер КМЦ, деленному на общее количество КМЦ в поле зрения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «StatPlus 2010». Для определения статистической значимости различий между группами использовали тест Краскела—Уоллиса. Взаимосвязь между изучаемыми признаками оценивали с применением рангового корреляционного анализа Спирмена с вычислением коэффициента корреляции r. Данные представлены в виде медианы и интервального размаха — Me [25—75], 95% ДИ. Уровень достоверной вероятности P<0,05 рассматривали как статистически значимый.

Результаты и обсуждение

Острые ишемические повреждения регистрировали во всех изученных микропрепаратах с ОИДМ. В образцах с МДК очаги ишемии выявлялись в 16% наблюдений, 17% образцов с ИМ демонстрировали участки выраженной фуксинофилии при окраске ГОФП. В участках с выраженными и обширными склеротическими изменениями частота острых ишемических повреждений КМЦ была наименьшей (10% от общего числа исследований). Очаги некроза встречались во всех изученных микропрепаратах с ИМ. При ОИДМ некроз отмечался в 16% наблюдений, при ПК — в 15%. В 8% изученных образцов с МДК определялись единичные мелкие участки некроза. Очаги постинфарктного кардиосклероза наблюдались в образцах при ПК (100%), ОИДМ (17% наблюдений), в случаях повторного и рецидивирующего ИМ (18%), в образцах с МДК (53%). Диффузные склеротические изменения наблюдались в 58% образцов при ОИДМ, в 75% — при ИМ и в 51% — при ПК.

С помощью морфометрического анализа площади ишемического повреждения миокарда при ИБС выявлена значительная вариабельность поражения — от 4,82 до 84,6%, средняя площадь ишемических повреждений КМЦ в исследованных образцах миокарда составила 41,3% (табл. 1).

Наибольшая площадь ишемически поврежденных КМЦ отмечалась в образцах с преобладанием ОИДМ. Средняя площадь очага не-

Таблица 1

Площадь поражения миокарда при ИБС

Показатель, %	Количество, n	Me [25—75]	95% ДИ
Si	185	41,3 [30,25—51,3]	(13,5—16,6)
Sn	100	31,2 [19,2—42,7]	(13,9—18,4)
Sf ₁	110	13,2 [7,5—20,05]	(11,4—14,9)
Sf ₂	300	36,9 [27,4—53,4]	(17,11—20,1)

кроза при всех формах ИБС составила 31,2%, варьировала от 3,99 до 77,7% от общей площади поля зрения.

Площадь фиброзных изменений в образцах миокарда с острой и хронической ИБС изменялась от 13,2% в участках МДК до 36,9% в образцах миокарда с крупноочаговым ПК (см. табл. 1). Площадь крупноочагового ПК, в свою очередь, изменялась от 13,4% в участках с сохранившимися КМЦ и функционирующими сосудами до 90,6% в образцах миокарда, практически полностью склерозированных.

Максимальная площадь диффузного мелкоочагового фиброза (до 60,8%) отмечалась в образцах миокарда с выраженным периартериальным и перивенозным фиброзом. Средняя площадь мелкоочагового фиброзного поражения миокарда при всех формах ИБС составила 13,2%.

В микропрепаратах миокарда лиц контрольной группы не отмечались положительно окрашенные методом TUNEL ядра и цитоплазма КМЦ. Ядра КМЦ на контрольных препаратах окрашивались в красно-коричневый цвет, цитоплазма КМЦ имела розовую окраску.

Детекция апоптоза в миокарде умерших показала наличие TUNEL-позитивных клеток при всех изучаемых стадиях ИБС (табл. 2).

При проведении статистического анализа выявлена умеренной силы прямая ($r=0,55$, $P<0,05$) связь между АИ и площадью ишемически поврежденных КМЦ при острой ИБС. Распространенность некротических повреждений сопровождалась снижением интенсивности апоптотической гибели КМЦ. Выявлена обратная

умеренная связь между АИ и площадью некроза ($r=-0,45$, $P<0,05$). При корреляционном анализе выявлялась обратная умеренная связь между площадью мелкоочагового фиброза и интенсивностью апоптотической гибели клеток при хронической ИБС ($r=-0,45$, $P<0,05$). При хронической ИБС наблюдалось повышение АИ при увеличении площади постинфарктных крупноочаговых склеротических повреждений. При проведении статистического анализа выявлена прямая умеренная связь между АИ и площадью крупноочагового склероза ($r=0,54$, $P<0,05$).

Выполненные исследования показали, что при ОИДМ и ИМ наблюдалась прямая зависимость между площадью острых ишемических повреждений КМЦ и интенсивностью апоптотической гибели КМЦ (АИ). Напротив, площадь некроза увеличивалась при уменьшении количества апоптотических КМЦ.

При всех стадиях ИБС отмечалась апоптотическая гибель КМЦ. При ОИДМ АИ КМЦ превышала интенсивность апоптотической гибели КМЦ при ИМ в 4,03 раза (см. табл. 2). Апоптотические КМЦ составляли основу очагов ишемических поражений КМЦ. Это функционирующие миоциты, вступающие в необратимую фазу апоптотической гибели клетки. Площадь ишемического поражения при ОИДМ находится в прямой линейной зависимости от интенсивности апоптоза КМЦ. Эта же зависимость отмечается и при ИМ, однако значительное снижение числа апоптотически поврежденных КМЦ свидетельствует о переходе начальных, возможно, обратимых стадий апоптоза в

Таблица 2

Интенсивность апоптотической гибели КМЦ при ИБС

Показатель	Стадии ИБС				P
	ОИДМ 1	ИМ 2	ПК 3	МДК 4	
АИ, % Me [25—75]	37,5 [14,3—51,1]	9,3 [1,5—25,0]	45,2 [26,9—62,2]	2,5 [0—9,1]	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{1-4}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
95% ДИ	(22,2—27,1)	(14,2—17,6)	(23,9—27,7)	(7,6—8,7)	$P_{2-4}<0,05$ $P_{3-4}<0,05$

необратимые и некроз. Наличие обратной зависимости между интенсивностью апоптоза КМЦ и площадью некроза подтверждает гипотезу о переходе апоптотической клетки в необратимую фазу некроза. Также нельзя исключать и вызванный продолжительной ишемией прямой некроз КМЦ (ИМ, некротическое поражение сердечной мышцы). В данной ситуации триггером апоптоза является ишемия миокарда и она же, продолжаясь, способствует прогрессированию необратимой гибели КМЦ. При ПК увеличение площади склероза сопровождается повышением интенсивности апоптотической гибели КМЦ. Практически все сохранившиеся КМЦ в очагах постинфарктного склероза имеют признаки апоптоза, причем большинство КМЦ находятся на поздних стадиях апоптотической дегенерации. Недостаток кровоснабжения вследствие склерозирования больших участков миокарда приводит к ишемии жизнеспособных КМЦ и потенцирует развитие апоптоза. Апоптотические КМЦ фагоцитируются окружающими клетками, макрофагами и паренхиматозными клетками [13, 14]. Фагоцитоз апоптотических клеток макрофагами должен осуществляться быстро, в противном случае развивается вторичный некроз. Снижение фагоцитоза может быть обусловлено накоплением некротического детрита вследствие обширных зон апоптоза. Вторичный некроз потенцирует развитие заместительного склероза. Порочный круг склероз—ишемия—апоптоз—некроз—склероз замыкается, причем важным звеном этого круга является апоптоз.

Выводы

1. Апоптотические кардиомиоциты составляют основу очагов ишемических поражений кардиомиоцитов. При острой ишемической дистрофии и инфаркте миокарда наблюдается прямая зависимость между площадью ишемического повреждения кардиомиоцитов и интенсивностью апоптоза ($r=0,55$, $P<0,05$).

2. Апоптоз кардиомиоцитов является важнейшей составляющей морфологического субстрата постинфарктного ремоделирования миокарда, инициирующей прогрессирующую потерю рабочих миоцитов и склероз. При хронической ишемии наблюдается прямая зависимость интенсивности апоптоза от площади постинфарктного кардиосклероза ($r=0,54$, $P<0,05$). Ишемия вследствие склерозирования больших

участков миокарда приводит к развитию апоптоза и накоплению некротического детрита. Некротический детрит инициирует развитие вторичного некроза, который приводит к прогрессированию заместительного склероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pfeffer M. A., Pfeffer J. M., Steinberg C., et al. // *Circulation*.— 1985.— Vol. 72.— P. 406—412.
2. Spinale F. G. // *Circ. Res.*— 2002.— Vol. 90.— P. 520—530.
3. Saraste A., Nekolla S. G., Schwaiger M. // *Cardiovasc. Res.*— 2009.— Vol. 83.— P. 643—652.
4. Залеский В. Н., Гавриленко Т. И., Фильченков А. А. и др. // *Лікарська справа*.— 2002.— № 1.— С. 21—24.
5. Ohno M., Takemura G., Ohno A., et al. // *Circulation*.— 1998.— Vol. 98.— P. 1422—1430.
6. Ueno H., Kanellakis P., Agrotis A., et al. // *Hypertension*.— 2000.— Vol. 36.— P. 89.
7. Takemura G., Fujiwara H. // *J. Cell Mol. Med.*— 2006.— Vol. 10.— P. 56—75.
8. Sun A., Zou Y., Wang P., et al. // *J. Am. Heart Assoc.*— 2014.— Vol. 3.— P. C.e000779.
9. Logue S. E., Gustafsson A. B., Samali A. // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 2005.— Vol. 38.— P. 21—33.
10. Dorn G. W. // *Cardiovasc. Res.*— 2009.— Vol. 81.— P. 465—473.
11. Wollert K. C., Heineke J., Westerman J., et al. // *Circulation*.— 2000.— Vol. 101.— P. 1172—1178.
12. Автандилов Г. Г. *Медицинская морфометрия*.— М., 1990.
13. Wilson N. S., Dixit V., Ashkenazi A. // *Nat. Immunol.*— 2009.— Vol. 10.— P. 348—355.
14. Poon I. K., Lucas C. D., Rossi A. G., et al. // *Nat. Rev. Immunol.*— 2014.— Vol. 14.— P. 1—15.

Поступила 09.07.15.

CARDIAC MYOCYTE APOPTOSIS ROLE IN MYOCARDIUM REMODELING UNDER ISCHEMIC HEART DISEASE

T. E. Vladimirskaia, I. A. Shved

Objective. The purpose of the study consisted in assessing the cardiac myocyte (CM) apoptosis participation in the heart remodeling pathomorphologic substrate under ischemic heart disease (IHD).

Materials and methods. Eighty four hearts of subjects having suffered from IHD and died were studied. Hearts ($n=10$) of persons lacking cardiovascular pathology and having been killed in accidents were studied for comparing.

Results. The apoptotic CMs were determined to form the base for the foci of the myocardium ischemic changes. The CMs ischemic changes severity and the apoptosis intensity were found to correlate directly under acute ischemic dystrophy and myocardial infarction. The CMs apoptosis is an important component of the myocardium post-infarction remodeling due to initiating the myocyte progressing loss and sclerosis.

Key words: apoptosis, cardiac myocyte, remodeling, ischemic changes, necrosis, sclerosis.

Адрес для корреспонденции:

Владимирская Татьяна Эрнстовна.
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3 корп. 3;
сл. тел. (8-017) 265-35-33



А. Д. ТАГАНОВИЧ, А. Г. КАДУШКИН

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЧАСТЫХ ОБОСТРЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Определить значимость изменения концентрации цитокинов, иммуноглобулинов и относительного количества субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, а также некоторых показателей клинического обследования курящих и некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для оценки риска будущих обострений.

Материал и методы. Обследованы 42 некурящих и 43 курящих пациента с ХОБЛ. Экзаменационные группы составили 20 некурящих и 24 курящих пациента с ХОБЛ. К пациентам с редкими обострениями относили тех, кто имел 0—1 обострение через год после обследования, с частыми — тех, у кого их было 2 и более. Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Результаты. Для курящих пациентов с ХОБЛ разработана достоверная статистическая модель в виде регрессионного уравнения, включающая четыре показателя: VEGF, иммуноглобулин А, результат САТ-теста, количество обострений в предыдущем году. Данная модель позволяет прогнозировать с чувствительностью 87,5% и специфичностью 84,6% наличие у курящих пациентов частых обострений в следующем году. Математическая модель оценки риска обострений у некурящих пациентов с ХОБЛ учитывает результаты одновременного определения в плазме крови VEGF и С-реактивного белка, а также количества баллов по САТ-тесту. Созданная модель обладает чувствительностью 85,0% и специфичностью 81,0%.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, прогнозирование риска, VEGF, САТ-тест, курящие люди.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) наносит существенный экономический и социальный ущерб обществу [1]. В мире насчитывается более 600 млн пациентов с ХОБЛ, причем ежегодно умирает около 3 млн больных [2]. Курение сигарет признается главным фактором риска развития болезни [3]. Однако результаты обследований населения в разных странах, проведенных в последнее десятилетие, показали, что 25—45% пациентов, страдающих ХОБЛ, никогда не курили [3].

В Республике Беларусь 53,3% пациентов с ХОБЛ являются некурящими людьми [4]. Заболевание у них обусловлено длительным контактом с пылью и химикатами, перенесенной в раннем детстве тяжелой респираторной инфекцией, вдыханием дыма биоорганического топлива, бронхиальной астмой, туберкулезом легких.

Обострения ХОБЛ являются существенной проблемой здравоохранения. Они приводят к ухудшению функции легких [5], снижают качество жизни пациента [6] и наносят существенный социально-экономический ущерб [7]. Известно, что с увеличением количества перенесенных обострений значительно возрастает и риск летального исхода. Так, после второго тяжелого обострения ХОБЛ летальность увеличивается в 1,9 раза по сравнению с первым, а после пятого уже в 3 раза [8]. Поэтому прогнозирование риска будущих обострений крайне желательно. Оно позволит своевременно провести пациентам комплекс профилактических мероприятий и избежать ухудшения их состояния [9, 10]. Также снижаются финансовые затраты на лечение. Недавнее исследование в Бельгии, где проживает 11 млн человек, показало, что профилактика обострений ХОБЛ назначением азитромицина привела к ежегодной экономии государственного бюджета на 355 млн евро [9].

В ходе исследования ECLIPSE выявлено, что тяжесть состояния не может служить прогностическим критерием риска будущих обострений при ХОБЛ. Одновременно установлено, что таким критерием может быть частота обострений в предыдущем году [11]. Вместе с тем этот показатель обладал достаточно низкой чувствительностью (43%) и низкой величиной прогностической ценности положительного результата (58%).

Попытки привлечь другие параметры для прогноза обострений также оказались безуспешными [12, 13]. Кроме того, исследования подобного рода включали только курильщиков, а в качестве критериев при прогнозировании предлагались частота и длительность курения [13].

Для ХОБЛ характерно накопление нейтрофилов и Т-лимфоцитов в легочной паренхиме и стенке дыхательных путей [14]. Эти клетки имеют ключевое значение в формировании деструктивных изменений в легочной ткани. Межклеточ-

ные взаимодействия между ними и их функциональное состояние регулируют цитокины и иммуноглобулины [15]. Они участвуют в образовании воспалительных реакций, в том числе привлечении иммунокомпетентных клеток из кровотока в очаг воспаления. Системное воздействие ХОБЛ на организм включает формирование воспалительного процесса, участником и маркером которого является С-реактивный белок (СРБ) [16]. Поэтому изучение цитокинов, иммуноглобулинов, СРБ, а также субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови пациентов с ХОБЛ представляется перспективным в поиске предикторов обострений.

В данной статье приведены итоги поиска маркеров для прогнозирования частых обострений у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ. Ранее получены данные, свидетельствующие о некоторых молекулярно-клеточных различиях ХОБЛ у курящих и некурящих людей. В частности, у некурящих пациентов выявлено повышение процента CD95+, CD3+CD95+, CD8+CD95+ лимфоцитов, уровня α -фактора некроза опухоли (TNF- α), а также снижение доли регуляторных Т-лимфоцитов в периферической крови по сравнению с курящими пациентами с ХОБЛ [17—19]. Обнаружены также существенные отличия указанных показателей у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими группами здоровых людей [17—19]. Это стало основанием для поиска критериев риска обострений отдельно у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ.

Целью настоящего исследования явилось определение значимости измерения концентрации цитокинов, иммуноглобулинов и относительного количества субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, а также некоторых показателей клинического обследования куря-

щих и некурящих пациентов с ХОБЛ для оценки риска будущих обострений.

Материал и методы

Обследованы 42 некурящих и 43 курящих пациента с ХОБЛ, 22 здоровых некурящих и 22 здоровых курящих пациента. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1. Экзаменационные группы составили 20 некурящих и 24 курящих пациента с ХОБЛ. К некурящим отнесены те, кто выкурил менее 100 сигарет за жизнь [20]. ХОБЛ у обследованных некурящих пациентов обусловлена вдыханием производственных вредных веществ, а также перенесенными тяжелыми инфекционными заболеваниями дыхательных путей в детстве и/или частыми острыми респираторными заболеваниями в зрелом возрасте. Все курящие пациенты с ХОБЛ и здоровые курильщики имели индекс курения более 10 пачек/лет.

Все пациенты обследованы в период стабильного течения ХОБЛ. Критериями исключения являлись бронхиальная астма, атопия, аллергический ринит, туберкулез, острые инфекционные заболевания, нарушения свертывающей системы крови, прием системных глюкокортикостероидов в течение 2 мес до проведения исследования, неспособность правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания.

Диагностика ХОБЛ осуществлялась на основании общепринятых критериев [1]. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, имели преимущественно ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени (по GOLD) [1]. В группы здоровых людей вошли добровольцы с нормальным уровнем ОФВ₁ и нормальной величиной отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, не имевшие в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других хронических заболеваний. Все ис-

Таблица 1

Характеристика участников исследования

Показатель	Некурящие пациенты с ХОБЛ	Курящие пациенты с ХОБЛ	Некурящие здоровые пациенты	Курящие здоровые пациенты
Возраст, лет	65,0 [62,0—68,0]	63,0 [61,0—67,0]	62,0 [59,0—65,0]	61,0 [59,0—64,0]
Пол, м/ж	30/12	37/6	5/17	15/7
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 [25,4—32,9]	26,9 [22,9—29,7]	26,7 [23,4—30,7]	28,4 [26,0—31,1]
ОФВ ₁ , % от должного	42,5 [38,0—55,0]	41,0 [31,0—51,0]	99,5 [92,0—108,0]	96,5 [88,0—106,0]
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	63,5 [57,0—67,0]	59,0 [52,0—67,0]	87,5 [82,0—93,0]	85,5 [80,0—89,0]

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 данные представлены как медиана и интерквартильный размах — интервал между 25-м и 75-м перцентилями.

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

пытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Определение функции внешнего дыхания осуществляли по стандартной методике на аппарате «Spiro USB» с использованием программного обеспечения Spida 5 («Micro Medical Limited», Рочестер, Великобритания) в соответствии с рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ [21]. Оценку качества жизни пациентов с ХОБЛ проводили с использованием шкалы CAT (COPD Assessment Test — оценочный тест по ХОБЛ) [22].

Для получения плазмы образцы центрифугировали через 1 ч после забора крови (3000 об./мин, 15 мин). До проведения анализа образцы хранили при температуре -75°C . В плазме крови определяли концентрацию интерлейкина 1β (IL- 1β), IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , интерферона γ (IFN- γ), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), CXCL11, растворимого Fas-лиганда (sFasL), иммуноглобулинов A (IgA), E (IgE), G (IgG), M (IgM), СРБ («Вектор-Бест», Новосибирск, Россия; «R&D Systems», Миннеаполис, США) методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «StatFax 3200» («Awareness Technology», Палм-Сити, США).

К 100 мкл крови добавляли по 10 мкл моноклональных антител. Панель антител включала CD45-ECD/CD3-APC/CCR5-PE/CXCR3-FITC, CD45-ECD/CD3-APC/CD8-PE/CD95-FITC, CD45-PC7/CD3-ECD/CD4-FITC/CD25-PC5/CD127-PE, CD45-ECD/CD20-FITC («R&D Systems»; «Beckman Coulter», Марсель, Франция). Анализ популяций лимфоцитов проводили на проточном цитометре «Cytomics FC500» с использованием программного обеспечения СХР («Beckman Coulter», США).

В течение 1 года после проведения исследования подсчитывали количество обострений ХОБЛ [11]. К пациентам с редкими обострениями относили тех, кто имел 0—1 обострение, с частыми — тех, у кого их было 2 и более [11].

Результаты исследования обработаны непараметрическими методами вариационной статистики. Для сравнения показателей между группами использовали U-критерий Манна—Уитни. Оценку интегральной диагностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью метода построения характеристических кривых (ROC-анализ). О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностичес-

кой ценности и диагностической эффективности теста. Пороговое значение определяли как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов [23, 24].

Для построения прогностической модели использовали метод бинарной логистической регрессии. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия. Общую оценку согласия модели и реальных данных проводили с использованием теста согласия Хосмера—Лемешова. Работоспособность модели проверяли на экзаменационной выборке. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости составляло 5%.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что у курящих пациентов, страдающих ХОБЛ, наблюдалось существенное изменение относительного количества субпопуляций лимфоцитов в периферической крови. На это указывало увеличение процента лимфоцитов CD3+CD8+, CD3+CXCR3+, CCR5+, CD3+CCR5+, CD95+, CD3+CD95+, CD8+CD95+, CD4+CD25+CD127– и снижение уровня CD3+CD4+ и отношения CD4+/CD8+ клеток [17, 18]. При сравнении результатов измерения уровня цитокинов и иммуноглобулинов имело место значимое увеличение содержания IL-8, VEGF, IgA и IgE в плазме крови у курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой курящих здоровых людей. Уровень СРБ также превысил контрольные значения [19, 25].

Подобно курящим пациентам, у некурящих также выявлены значимые изменения субпопуляционного состава лимфоцитов и уровня цитокинов и иммуноглобулинов по сравнению с некурящими здоровыми людьми [17—19, 25]. Вместе с тем у этих пациентов уровень TNF- α , IFN- γ и CXCL11 был выше, чем у некурящих здоровых людей, тогда как у курящих с ХОБЛ и курящих здоровых людей изменения этих показателей зафиксированы не были [19].

На следующем этапе лабораторные показатели проанализированы отдельно у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ в зависимости от частоты обострений в течение года после обследования (табл. 2). Такому же анализу были подвергнуты и клинические показатели пациентов (табл. 3).

Таблица 2

Содержание цитокинов, иммуноглобулинов и относительное количество субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у пациентов с ХОБЛ с различной частотой обострений

Показатель	Курящие пациенты с ХОБЛ		Некурящие пациенты с ХОБЛ	
	редкие обострения (n=26)	частые обострения (n=16)	редкие обострения (n=21)	частые обострения (n=20)
CD3+CD4+, %	30,2 [26,3—34,4]	33,5 [29,6—38,8]	33,5 [27,6—37,9]	33,3 [28,7—39,7]
CD3+CD8+, %	32,1 [24,6—38,7]	27,6 [22,3—39,4]	32,3 [20,9—34,3]	28,3 [24,3—32,2]
CD3+CD4+/CD3+CD8+, %	1,0 [0,7—1,3]	1,3 [0,9—1,5]	1,0 [0,8—1,6]	1,3 [0,9—1,5]
CD95+, %	57,9 [51,2—65,7]	54,5 [49,0—59,9]	63,7 [49,4—69,4]	61,6 [54,5—78,1]
CD3+CD95+, %	50,3 [39,4—65,5]	49,7 [37,2—57,9]	65,0 [62,7—72,2]	70,3 [65,8—72,6]
CD8+CD95+, %	24,4 [14,6—39,5]	16,3 [10,5—27,6]	41,6 [33,8—49,3]	52,3 [40,2—70,8]
CCR5+, %	2,7 [1,9—5,5]	3,3 [2,8—5,7]	3,3 [2,0—3,8]	3,6 [2,0—5,1]
CD3+CCR5+, %	4,2 [2,6—6,2]	5,8 [4,6—6,7]	5,0 [4,5—6,6]	5,3 [3,6—8,0]
CXCR3+, %	24,6 [20,0—32,7]	23,4 [20,9—28,3]	25,4 [23,1—31,1]	26,7 [21,1—29,8]
CD3+CXCR3+, %	40,3 [36,8—45,6]	41,1 [37,1—48,0]	46,2 [35,6—52,5]	41,7 [37,5—47,2]
CD4+CD25+CD127-, %	7,0 [4,4—9,5]	7,3 [5,7—9,0]	5,7 [4,1—6,5]	6,2 [4,6—7,1]
IL-8, пг/мл	5,9 [2,8—7,8]	6,2 [4,1—8,4]	5,0 [3,0—6,4]	5,7 [4,3—7,6]
IFN- γ , пг/мл	0,6 [0,0—1,6]	2,0 [1,2—4,3]*	2,0 [1,0—3,2]	1,8 [0,5—8,7]
CXCL11, пг/мл	46,0 [32,0—78,0]	69,5 [55,0—93,5]*	73,0 [47,0—112,0]	85,0 [46,0—142,0]
TNF- α , нг/мл	1,5 [0,0—2,6]	2,5 [1,6—3,6]	3,0 [1,0—4,4]	3,0 [1,8—5,5]
VEGF, пг/мл	39,0 [22,0—93,0]	90,0 [68,5—163,0]*	45,0 [20,0—62,0]	180,0 [83,5—320,0]**
IgA, мг/мл	2,0 [1,4—2,4]	2,4 [2,1—2,9]*	2,2 [1,7—3,2]	2,3 [1,7—3,7]
IgE, МЕ/мл	465,0 [310,0—980,0]	540,0 [285,0—810,0]	400,0 [285,0—715,0]	545,0 [347,5—700,0]
СРБ, мг/л	6,4 [3,0—11,2]	7,6 [4,4—20,7]	6,2 [3,9—10,8]	11,8 [6,2—20,0]**

Примечания. Здесь и в табл. 3. * Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми у курящих пациентов с редкими обострениями ($P < 0,05$).

** Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми у некурящих пациентов с редкими обострениями ($P < 0,05$).

Таблица 3

Показатели клинического обследования пациентов с ХОБЛ и различной частотой обострений

Показатель	Курящие пациенты с ХОБЛ		Некурящие пациенты с ХОБЛ	
	с редкими обострениями	с частыми обострениями	с редкими обострениями	с частыми обострениями
Возраст, лет	63,0 [61,0—66,0]	64,0 [61,5—68,0]	65,0 [64,0—69,0]	65,0 [61,5—68,0]
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 [23,5—30,1]	26,0 [22,3—29,6]	30,7 [25,7—33,3]	26,3 [25,4—31,3]
CAT-тест, балл	14,0 [9,0—18,0]	18,0 [14,0—22,0]*	14,0 [9,0—19,0]	24,5 [16,5—28,0]**
ОФВ ₁ до БД, % от должного	40,5 [32,0—50,0]	44,5 [31,5—51,5]	42,0 [39,0—55,0]	44,5 [37,5—55,0]
ОФВ ₁ после БД, % от должного	45,5 [34,0—56,0]	46,5 [36,0—56,0]	48,0 [43,0—60,0]	51,5 [42,0—59,0]
ФЖЕЛ до БД, % от должного	60,5 [45,0—71,0]	60,5 [41,5—77,5]	57,0 [49,0—71,0]	62,5 [46,0—70,5]
ФЖЕЛ после БД, % от должного	64,0 [48,0—78,0]	66,0 [49,5—88,0]	63,0 [55,0—77,0]	67,5 [50,5—77,5]
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ до БД, %	61,5 [52,0—68,0]	58,0 [53,0—66,0]	63,0 [57,0—66,0]	63,5 [57,5—66,5]
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после БД, %	63,0 [53,0—66,0]	58,0 [52,5—65,5]	63,0 [59,0—65,0]	64,0 [61,0—67,5]
ЧОПГ	1,0 [0,0—2,0]	3,0 [2,0—3,0]*	2,0 [1,0—3,0]	2,5 [1,0—3,0]

Примечание. БД — бронходилатация; ЧОПГ — частота обострений в предыдущем году.

Дальнейшему анализу подвергнуты показатели, значения которых отличались между курящими и некурящими пациентами с ХОБЛ и соответствующей группой здоровых людей. Вторым условием являлось наличие различий указанных показателей у пациентов с частыми и редкими обострениями. У курящих пациентов — это содержание VEGF и IgA, а также ЧОПГ и количество бал-

лов по тесту CAT; у некурящих пациентов — уровень VEGF, СРБ и количество баллов по результатам CAT-теста.

Отобранные показатели имели прямую корреляционную связь с частотой обострений в течение года после обследования. Коэффициенты корреляции у курящих пациентов составили: ЧОПГ 0,631 ($P < 0,0001$), CAT 0,553 ($P = 0,0001$), VEGF 0,375 ($P = 0,0143$), IgA 0,325 ($P = 0,0355$). У некуря-

щих пациентов: для VEGF 0,450 ($P=0,0032$), СРБ 0,399 ($P=0,0097$), САТ 0,491 ($P=0,0011$).

Обнаруженная взаимосвязь позволила включить эти показатели в ROC-анализ. Ни один из анализируемых параметров как у курящих, так и у некурящих пациентов с ХОБЛ, согласно результатам проведенного ROC-анализа, не обладал в отдельности достаточно высокой диагностической чувствительностью и специфичностью одновременно. Поэтому на следующем этапе для повышения эффективности прогнозирования отобранные лабораторные и клинические показатели анализировали методом бинарной регрессии. Пошаговое их включение в статистическую модель привело к составлению регрессионных уравнений Y1 (для курящих пациентов) и Y2 (для некурящих).

$$Y1 = \frac{\exp(-4,1136 + 0,0072 \cdot X1 + 0,231 \cdot X2 + 0,9674 \cdot X3 + 0,0448 \cdot X4)}{1 + \exp(-4,1136 + 0,0072 \cdot X1 + 0,231 \cdot X2 + 0,9674 \cdot X3 + 0,0448 \cdot X4)}$$

где Y1 — модель, прогнозирующая вероятность развития частых обострений у курящих пациентов с ХОБЛ; X1 — уровень VEGF; X2 — содержание IgA; X3 — количество обострений в предыдущем году; X4 — количества баллов по САТ-тесту; X1, X2, X3 и X4 — предикторные переменные; числа перед X — коэффициенты регрессии; $\exp(\approx 2,718)$ — основание натурального логарифма; -4,1136 — свободный член, точка, в которой линия регрессии пересекает ось Y.

Оптимальное пороговое значение вероятности для чувствительности и специфичности данной модели составляет 0,348 — это значит, что если $Y1 \leq 0,348$, то риск развития частых обострений ХОБЛ в течение следующих 12 мес низкий, а если $Y1 > 0,348$, то риск развития 2 обострений и более в течение следующих 12 мес высокий.

$$Y2 = \frac{\exp(-3,416 + 0,009 \cdot X1 + 0,0591 \cdot X2 + 0,0885 \cdot X3)}{1 + \exp(-3,416 + 0,009 \cdot X1 + 0,0591 \cdot X2 + 0,0885 \cdot X3)}$$

где Y2 — модель, прогнозирующая вероятность развития частых обострений у некурящих пациентов с ХОБЛ; X1 — уровень VEGF; X2 — содержание СРБ; X3 — количество баллов по САТ-тесту.

Оптимальное пороговое значение вероятности для чувствительности и специфичности данной модели составляет 0,3991: если $Y2 \leq 0,3991$, то риск развития частых обострений ХОБЛ в течение следующих 12 мес низкий, а если $Y2 > 0,3991$, то риск развития 2 обострений и более в течение следующих 12 мес высокий.

Регрессионное уравнение Y1 позволяет прогнозировать вероятность развития у курящих пациентов частых обострений с чувствительностью 87,5%, специфичностью 84,6% и диагностической эффективностью 85,7%. Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) для данной модели составила 77,8%, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) — 91,7%.

При использовании регрессионного уравнения Y2 у некурящих пациентов специфичность метода составила 81,0%, чувствительность — 85,0%. Общий процент правильно классифицированных случаев обострений на основе результатов применения данного уравнения равен 82,9%. То есть из общего числа пациентов 82,9% были правильно отнесены в соответствующие группы по степени риска обострений. ПЦПР для данной модели составила 81,0%, ПЦОР — 85,0%.

Для проверки согласованности моделей с исходными данными применяли критерий согласия Хосмера—Лемешова. Тест показывает уровень значимости, при котором не отвергается гипотеза о допустимо незначительных расхождениях между фактической и модельной классификацией «редкие обострения ХОБЛ» — «частые обострения ХОБЛ» (табл. 4). В данном случае для представленных моделей достигнутый уровень значимости для этого критерия $P > 0,05$, то есть принимается нулевая гипотеза о согласии модели и реальных данных.

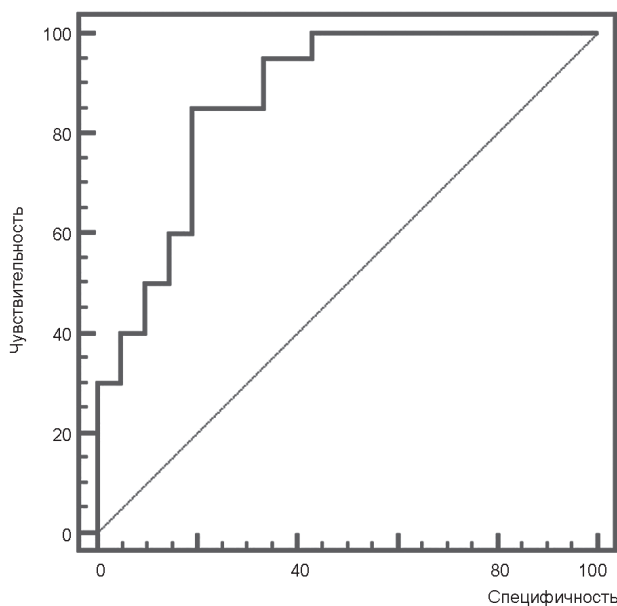
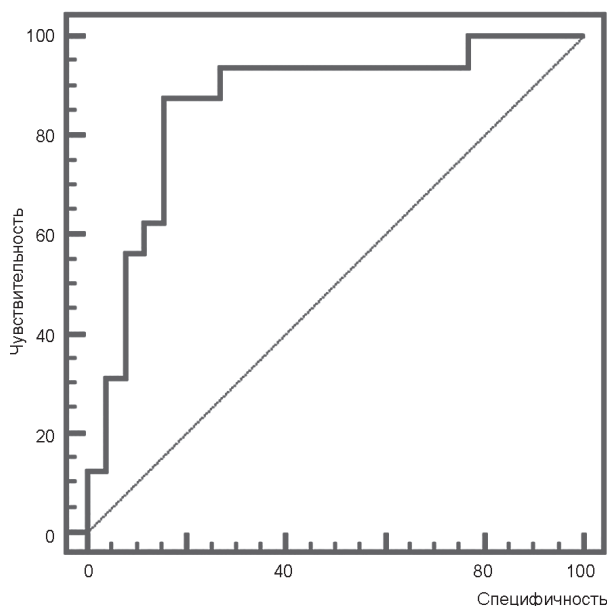
Для оценки эффективности созданных моделей проведен ROC-анализ (табл. 5) с построением кривой (рисунок). Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,863 для курящих пациентов и 0,869 для некурящих, что соответствует «очень хорошему» качеству созданных моделей, согласно экспертной шкале AUC [24].

Полученные модели проверяли на экзаменационных группах, состоящих из пациентов с различной частотой обострений. Результаты проверки работоспособности (валидации) моделей представлены в табл. 6.

Таблица 4

Оценка моделей Y1 и Y2 по критерию согласия Хосмера—Лемешова

Показатель	Модель Y1	Модель Y2
Хи-квадрат	9,269	10,7
Число степеней свободы	9	8
Уровень значимости	0,4128	0,2213



ROC-кривые для оценки эффективности моделей логистической регрессии:
а — курящие пациенты с ХОБЛ; б — некурящие пациенты с ХОБЛ

Таблица 5

Характеристики ROC-кривых для логистических регрессионных моделей Y1 и Y2

Характеристика ROC-кривой	Модель Y1	Модель Y2
Площадь под ROC-кривой	0,863	0,869
Стандартная ошибка	0,0624	0,0559
95% ДИ	(0,722—0,949)	(0,727—0,954)
P (vs AUC=0,5)*	<0,0001	<0,0001

*P(vs AUC=0,5) — уровень значимости, при котором оцениваемая AUC статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.

Таблица 6

Классификационная таблица проверки логистических регрессионных моделей Y1 и Y2 на экзаменационных группах пациентов с ХОБЛ

Показатель	Модель Y1	Модель Y2
Количество пациентов	24	20
Число истинно положительных результатов	10	5
Число истинно отрицательных результатов	10	11
Число ложноположительных результатов	2	3
Число ложноотрицательных результатов	2	1
Чувствительность, %	83,3	83,3
Специфичность, %	83,3	78,6

Общий процент правильно классифицированных случаев обострений на основе результатов применения уравнения Y1 равен 83,3%, уравнения Y2 — 80,0%. То есть из общего числа пациентов 83,3% для модели Y1 и 80,0% для модели Y2 были правильно отнесены в соответствующие группы по частоте обострений. Такие результаты свидетельствуют о том, что предложенные модели прогнозирования имеют хорошую «работоспособность» на экзаменационных группах курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ.

Выводы

1. У некурящих пациентов, страдающих ХОБЛ, с частыми (более 2 раз в год) обострениями по сравнению с пациентами с редкими (0—1 раз в год) обострениями выше уровень VEGF и СРБ в плазме крови, а также количество баллов по результатам проведения САТ-теста. Для значений этих параметров установлена умеренная прямая корреляционная связь с частотой последующих (через 1 год после обследования) обострений.

2. Математическая модель оценки риска обострений у некурящих пациентов с ХОБЛ учитывает результаты одновременного определения в плазме крови VEGF и СРБ, а также количества баллов по САТ-тесту. Созданная модель обладает чувствительностью 85,0%, специфичностью 81,0%, диагностической эффективностью 82,9%.

3. Уровень VEGF и IgA, результат САТ-теста и частота предшествующих обострений выше у курящих пациентов с частыми обострениями, чем у курящих пациентов с редкими обострениями. Имеется прямая корреляционная связь значений этих показателей с частотой последующих (через 1 год после обследования) обострений.

4. Анализ лабораторных и клинических показателей, тесно связанных с частотой обострений у курящих пациентов с ХОБЛ, позволил создать математическую модель оценки риска обострений, которая включает VEGF, IgA, количество баллов по САТ-тесту и частоту предшествующих обострений. Показатели диагностической значимости предложенной лабораторной модели: чувствительность — 87,5%, специфичность — 84,6%, эффективность — 85,7%.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Summary Handout.*— Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2011.
2. Sin D. D., Vestbo J. // *Proc. Am. Thorac. Soc.*— 2009.— Vol. 6.— P. 543—545.
3. Salvi S. S., Barnes P. J. // *Lancet.*— 2009.— Vol. 374, № 9691.— P. 733—743.
4. Кадушкин А. Г., Таганович А. Д., Лаптева И. М. // *Здравоохранение.*— 2013.— № 7.— С. 21—25.
5. Donaldson G. C., Seemungal T. A., Bhowmik A., Wedzicha J. A. // *Thorax.*— 2002.— Vol. 57.— P. 847—852.
6. Kessler R., Stahl E., Vogelmeier C., et al. // *Chest.*— 2006.— Vol. 130.— P. 133—142.
7. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., et al. // *Chest.*— 2002.— Vol. 121.— P. 1449—1455.
8. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. // *Thorax.*— 2012.— Vol. 67.— P. 957—963.
9. Simoons S., Laekeman G., Decramer M. // *Respir. Med.*— 2013.— Vol. 107, № 5.— P. 637—648.
10. Anzueto A. // *Eur. Respir. Rev.*— 2010.— Vol. 116, № 19.— P. 113—118.
11. Hurst J. R., Vestbo J., Anzueto A., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 363, № 12.— P. 1128—1138.
12. Thomsen M., Ingebrigtsen T. S., Marott J. L., et al. // *JAMA.*— 2013.— Vol. 309, № 22.— P. 2353—2361.
13. Bertens L. C., Reitsma J. B., Moons K. G., et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*— 2013.— № 8.— P. 493—499.
14. Brusselle G. G., Joos G. F., Bracke K. R. // *Lancet.*— 2011.— Vol. 378.— P. 1015—1026.
15. Barnes P. J. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*— 2009.— Vol. 41, № 6.— P. 631—638.
16. Gan W. Q., Man S. F., Sin D. D. // *Thorax.*— 2004.— Vol. 59.— P. 574—580.
17. Кадушкин А. Г., Шман Т. В., Новиков В. П. и др. // *Пульмонология.*— 2013.— № 3.— С. 26—30.
18. Кадушкин А. Г., Таганович А. Д., Шман Т. В. и др. // *Туберкулез и болезни легких.*— 2013.— № 10.— С. 35—41.
19. Кадушкин А. Г., Таганович А. Д., Картун Л. В. и др. // *Пульмонология.*— 2013.— № 6.— С. 27—32.
20. Janjigian Y. Y., McDonnell K., Kris M. G., et al. // *Cancer.*— 2010.— Vol. 116, № 3.— P. 670—675.
21. Wanger J., Clausen J. L., Coates A., et al. // *Eur. Respir. J.*— 2005.— Vol. 26, № 3.— P. 511—522.
22. Jones P. W., Harding G., Berry P., et al. // *Eur. Respir. J.*— 2009.— Vol. 34, № 3.— P. 648—654.
23. Петри А., Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика: Учеб. пособие / Под ред. В. П. Леонова.*— М., 2009.
24. Трухачёва Н. В. *Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica.*— М., 2012.
25. Кадушкин А. Г., Картун Л. В., Ходосовская Е. В. и др. // *Туберкулез и болезни легких.*— 2014.— № 10.— С. 55—60.

Поступила 25.06.15.

PREDICTION OF FREQUENT EXACERBATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A. D. Tahanovich, A. H. Kadushkin

Objective. To determine the significance of measuring the levels of cytokines, immunoglobulins, the percentages of lymphocyte subpopulations in peripheral blood as well as the clinical parameters of non-smoking and smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in order to assess the risk of future exacerbations.

Materials and methods. Forty two non-smokers with COPD and 43 smokers with COPD were examined. Validation cohorts consisted of 20 non-smoking and 24 smoking patients with COPD. Patients with infrequent exacerbations were defined as those who had no or one exacerbation in a year. Frequent exacerbations were determined as two or more exacerbations. Logistic regression analysis was used to develop the prediction model.

Results. The final model to predict the frequency of exacerbations within 1 year for smokers with COPD included four variables: VEGF, immunoglobulin A, CAT score, and number of exacerbations in the previous year, with sensitivity of 87.5% and specificity of 84.6%. The model to predict the risk of future exacerbations for non-smokers with COPD included VEGF, C-reactive protein, and CAT score, with sensitivity of 85.0% and specificity of 81.0%.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, risk prediction, VEGF, CAT, smokers.

Адрес для корреспонденции:

Таганович Анатолий Дмитриевич.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-67-64.

Н. Ф. СИВЕЦ, В. Н. ГУРКО, С. В. ШАФАЛОВИЧ,
В. Н. ПАВЛЕНКО, Н. П. ГУДОВ, Д. И. ГОЛОВАЧ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

6-я городская клиническая больница Минска

Цель исследования. Выявить возможные способы оптимизации оказания хирургической помощи пациентам с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы с учетом особенностей данной патологии.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, оперированных по поводу грыжи пищеводного отверстия за период с 2009 г. по 2014 г.

Прооперированы 78 пациентов. Преобладали женщины — 45 (57,7%). Средний возраст пациентов — 49,7 года. Основными жалобами при поступлении являлись отрыжка, изжога, одышка, боли за грудиной. Диагностику осуществляли на основе клинической картины, рентгенологических и эндоскопических данных. Всем пациентам операции выполняли путем эндоскопической коррекции в объеме задней крурорафии с фундопликацией по Дору и Ниссену. Проводили также симультанные операции, включающие лапароскопическую холецистэктомию, грыжесечение с пластикой передней брюшной стенки.

Результаты. Рентгенологически диагноз грыжи пищеводного отверстия диафрагмы подтвержден у 44 пациентов, эндоскопически — у 63. При проведении хирургического лечения наиболее часто выполняли заднюю крурорафию с фундопликацией по Ниссену — 54 (69,2%) случая. Заднюю крурорафию с фундопликацией по Ниссену в сочетании с лапароскопической холецистэктомией сделали 17 (21,8%) пациентам, в сочетании с лапароскопической холецистэктомией, грыжесечением и герниопластикой передней брюшной стенки — 1 пациенту (1,3%). Средняя длительность операции «задняя крурорафия с фундопликацией по Ниссену» составила 135 мин, симультанных операций — 170±15 мин.

Заключение. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы — распространенная патология, но выявляется довольно редко из-за отсутствия настороженности у врачей. Диагностика осуществляется на основе клинической картины, рентгенологических и эндоскопических данных. Оптимальный способ хирургической коррекции грыж пищеводного отверстия диафрагмы — малоинвазивное эндоскопическое вмешательство в объеме задней крурорафии с эзофагофундопликацией по Ниссену.

Ключевые слова: грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, эндоскопическая коррекция, задняя крурорафия, эзофагофундопликация по Ниссену, Дору.

В настоящее время грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) являются наиболее часто диагностируемой доброкачественной

патологией пищеводно-желудочного перехода (ПЖП). Частота выявления ГПОД колеблется от 3 до 33%, а в пожилом возрасте до 50%, занимая в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) третье место после желчнокаменной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 4, 7, 27, 31]. По данным статистики, от 5 до 40% взрослого населения страдают ГПОД, 15% из них требуется хирургическое лечение [1, 2]. Описанная впервые Morgagni в 1769 г. и малоизвестная ранее, эта патология в последние годы перестала быть редким заболеванием. В настоящее время ГПОД привлекают пристальное внимание врачей различных специальностей. Заболевание чаще встречается у лиц в возрасте старше 50 лет и преимущественно у женщин (около 60% пациентов) [4, 10, 16].

У здоровых людей регургитации кислого содержимого из желудка в пищевод не происходит благодаря нормальному функционированию сложного гастроэзофагеального замыкательного механизма, работа которого обеспечивается несколькими факторами:

- сокращением мышечных волокон, охватывающих пищевод в диафрагмальном «окне»;
- более высоким внутрипищеводным давлением по сравнению с внутрижелудочным;
- наличием складки Губарева, которая препятствует обратному току жидкости из желудка в пищевод;
- наличием угла Гиса и хорошо сформированным желудочным пузырем;
- функциональным состоянием тонуса нижнего пищеводного сфинктера.

В возникновении ГПОД ведущую роль играют нарушения фиксации кардии и ее замыкательной функции. Способствующим фактором является повышение внутрибрюшного давления, которое возникает при ожирении, асците, беременности (у 18% повторно беременных находят грыжу пищеводного отверстия диафрагмы), длительном кашле, рвоте. На возникновение ГПОД оказывают влияние и избыточные тракции пищевода кверху при дискинезиях пищеварительного тракта и заболеваниях пищевода [5]. Слабость связочного аппарата пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД) развивается с увеличением возраста человека в связи с инволютивными процессами. Такая же ситуация может сложиться у нетренированных, астенизированных людей, а также у лиц, имею-

щих врожденную слабость соединительнотканых структур.

Диафрагмальные грыжи разделяют на посттравматические и нетравматические. Посттравматические связаны с повреждениями диафрагмы, которые могут произойти в результате ранения, падения с высоты или сдавления живота при автодорожных и иных травмах.

Наиболее распространенными из нетравматических грыж являются ГПОД — они составляют более 90% всех диафрагмальных грыж.

Единой классификации ГПОД не существует. Из многочисленных классификаций наиболее полной и удобной для клинической практики является предложенная Б. В. Петровским и соавт. (1965):

- I. Скользящие (аксиальные) ГПОД:
 - пищеводная;
 - кардиальная;
 - кардиофундальная.
- II. Параэзофагеальные ГПОД:
 - фундальная;
 - антральная;
 - кишечная (тонко- и толстокишечная);
 - комбинированная кишечно-желудочная;
 - сальниковая.
- III. Гигантские ГПОД:
 - субтотальная желудочная;
 - тотальная желудочная.
- IV. Короткий пищевод I и II степени:
 - приобретенный короткий пищевод;
 - врожденный короткий пищевод.

Среди всех ГПОД 98,6—99,3% составляют аксиальные грыжи, из которых 95,9% — кардиальные, 2,3% — кардиофундальные, 0,4% — субтотальные. Параэзофагеальные грыжи и врожденный короткий пищевод составляют 0,4—1,4% и 0,3% соответственно [2, 9]. Патогенез параэзофагеальных грыж имеет свои особенности. Их возникновению и развитию способствуют в принципе те же группы факторов, которые обуславливают аксиальные грыжи. Однако при параэзофагеальных грыжах решающее значение придается расширению ПОД вследствие ослабления образующих его мышечно-связочных структур, а также повышению интраэзофагеального давления. Патогенетическая роль последнего может быть настолько велика, что в случае достаточной фиксации абдоминального отрезка пищевода в грудную полость выпадает дно желудка или даже антральный его отдел. Увели-

чение в размерах параэзофагеальных грыж часто смещает желудок и абдоминальный отрезок пищевода так, что анатомическая кардия также выходит через пищеводное отверстие. Параэзофагеальная грыжа трансформируется в аксиальную.

На основе рентгенологических признаков и объема смещения желудка в грудную полость различают три степени ГПОД. При I степени абдоминальная часть пищевода находится над диафрагмой, кардия расположена на уровне диафрагмы, а желудок непосредственно прилежит к ней. Для II степени грыжи характерно смещение абдоминального отдела пищевода в грудную полость и расположение желудка в области пищеводного отверстия диафрагмы. При грыже пищеводного отверстия III степени в грудной полости находятся поддиафрагмальные структуры — абдоминальный отдел пищевода, кардия и часть желудка (дно и тело, а в тяжелых случаях даже и антральный отдел) [13].

Незначительная симптоматика желудочно-кишечных проявлений при ГПОД, особенно в начальной стадии заболевания, или стертая клиническая картина, обусловленная сопутствующей патологией ЖКТ, за которой маскируются симптомы ГПОД, является основной причиной несвоевременного обращения пациентов за медицинской помощью. С другой стороны, такая клиническая картина может увести клинициста от основного диагноза («аксиальная ГПОД») и стать причиной несвоевременного начала специального лечения. Симптомы дисфагии, слабо выраженные в начальной стадии, проявляются по мере прогрессирования заболевания. Одной из самых распространенных жалоб является изжога (возникает вследствие рефлюкса желудочного содержимого в пищевод) [19]. Боль при ГПОД возникает у 40—50% пациентов. Она является следствием воспаления и изъязвления слизистой оболочки пищевода, а также нарушения его двигательной функции. Боль бывает довольно интенсивной, ощущается за грудиной, имеет жгучий характер, и поэтому нередко пациенты путают ее с болью при стенокардии и инфаркте миокарда.

Помимо псевдокардиального синдрома нередко встречается псевдореспираторный синдром — симптоматика трахеобронхита, бронхиальной астмы, аспирационной пневмонии (бронхопищеводный синдром) [8].

Целесообразно выделить анемический синдром, так как нередко он выступает на первый план и маскирует остальные проявления ГПОД. Как правило, анемия связана с повторными скрытыми кровотечениями из нижнего отдела пищевода и желудка, обусловленными рефлюкс-эзофагитом, эрозивным гастритом, а иногда пептическими язвами нижнего отдела пищевода [26].

Частым симптомом ГПОД является отрыжка, которая встречается у 30—73% больных. И только выраженная симптоматика или осложнения (кровотечения и хронические анемии, которые встречаются у 15—20% пациентов) заставляют обратиться к врачу. Кровотечения возникают из эрозий и язв пищевода. Встречаются различные сердечно-легочные осложнения, в том числе и симптом сухого кашля, нарушение сердечного ритма. Характерно сочетание ГПОД, желчнокаменной болезни и дивертикулов толстой кишки. Этот синдром носит название триады Сента и встречается примерно у 15% больных с ГПОД. Рак пищевода может возникнуть при длительно существующей ГПОД на фоне ее осложнений. Так, у 5—7% больных раком пищевода при обследовании выявлена ГПОД [6, 7].

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, оперированных по поводу грыжи пищеводного отверстия за период с 2009 г. по 2014 г. За указанный период оперированы 78 пациентов с данной патологией. Из них мужчин — 33 (42,3%), женщин — 45 (57,7%). Возраст пациентов варьировал от 25 до 82 лет, средний возраст пациентов — 49,7 года. Преобладали лица трудоспособного возраста: до 30 лет — 7 (9,0%) человек; 30—60 лет — 57 (73,1%) человек; 60 лет и более — 14 (17,9%) человек.

Среди оперированных пациентов с ГПОД I степень выявлена у 1 (1,3%) пациента, II — у 64 (82,1%) пациентов, III — у 13 (16,6%) пациентов.

Основные жалобы при поступлении: боли в эпигастрии и за грудиной встречались у 55 (70,5%) пациентов, изжога — у 52 (66,7%), отрыжка — у 37 (47,4%). На горечь во рту указывали 19 (24,4%) пациентов. Тяжесть в эпигастрии после приема пищи отмечали 15 (19,2%) человек, тошноту — 7 (9,0%) пациентов, дис-

фагию — 6 (7,7%), срыгивание после приема пищи — 4 (5,1%), рвоту по утрам — 3 (3,8%) пациента. Ощущение инородного тела за грудиной присутствовало у 1 (1,3%) пациента, тахикардия — у 1 (1,3%) и частый кашель — у 1 (1,3%) пациента. Нередко ГПОД выявлялись случайно, на этапе обследования перед госпитализацией по поводу другой патологии ЖКТ и передней брюшной стенки (желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, грыжи передней брюшной стенки). В этих случаях клиническая картина ГПОД была замаскирована симптоматикой другой патологии и больные не предъявляли жалоб, характерных для ГПОД. В данном исследовании количество таких пациентов — 32 (41,0%).

Из анамнеза выяснено, что давность заболевания у пациентов с ГПОД составляла от 1 до 16 лет (в среднем 4,8 года).

При обследовании на наличие сопутствующей патологии заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 23 (29,5%) пациентов, хронический гастродуоденит — у 8 (10,3%), сахарный диабет 2-го типа — у 7 (8,9%), другая патология — у 40 (51,3%) пациентов.

Ведущим методом диагностики ГПОД является рентгенологический. При выполнении полипозиционной рентгенографии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки в большинстве случаев удается точно оценить стадию болезни, определить расположение желудка относительно диафрагмы, оценить состояние угла Гиса и топическое расположение газового пузыря желудка. Рентгеноскопия позволяет выявить желудочно-пищеводный рефлюкс, нарушения двигательной активности пищевода, наличие осложнений [26], а также диагностировать параэзофагеальные желудочные и кишечные грыжи. Рентгеноскопия пищевода и желудка проведена 49 (62,8%) пациентам. Остальным 29 (37,2%) пациентам данное исследование не проводилось ввиду наличия убедительной клинической картины и четких эндоскопических данных. При этом у 44 (89,8%) из 49 пациентов подтвердился диагноз ГПОД. Убедительных данных не выявлено у 5 (10,2%) пациентов.

Всем пациентам выполняли фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС). С ее помощью определяли степень воспалительных изменений стенки пищевода, распространенность эзо-

фагита, наличие или отсутствие других изменений со стороны слизистой оболочки. ФЭГДС позволяет выявить различные формы язвенного эзофагита, в том числе с пептической стриктурой пищевода, которые устанавливаются только в 4,5 случая на 100 000 населения [25]. У 63 (80,8%) человек при эндоскопическом исследовании выявлены признаки ГПОД, в то время как у 15 пациентов четких признаков не было. Однако обнаружены косвенные признаки, такие как недостаточность кардии и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Следует отметить, что указание на наличие ГПОД у данных 15 пациентов имелось после эндоскопического или рентгенологического обследования на предыдущих этапах. Во время операции наличие ГПОД было подтверждено у всех.

У 3 (3,8%) пациентов при обследовании выявлен и подтвержден морфологически пищевод Барретта.

Из других методов обследования стоит отметить суточное измерение pH в пищеводе, которое является наиболее чувствительным тестом для выявления патологического воздействия кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода [17, 25].

Наличие ГПОД также можно выявить при помощи манометрии пищевода. Она позволяет определить функциональное состояние нижнего сфинктера пищевода, который образует своеобразный барьер для забрасывания кислого желудочного содержимого в пищевод. Наиболее частой причиной несостоятельности нижнего сфинктера пищевода является недостаточность оказываемого сфинктером давления, а неадекватная длина сфинктера (как общая, так и внутрибрюшной части) служит дополнительным фактором, облегчающим попадание соляной кислоты в пищевод. Тяжесть эзофагита напрямую зависит от степени несостоятельности нижнего сфинктера пищевода [18, 30].

Дополнительные методы обследования, в том числе суточная pH-метрия, пищеводная манометрия и исследование желудочной секреции не применялись.

С внедрением лапароскопических технологий, которые позволяют свести к минимуму травматичность оперативных вмешательств, открылись новые возможности в лечении ГПОД. Радикальным методом лечения в настоящее время является хирургический. На сегодняшний день разработано более 50 методик оператив-

ного лечения данной патологии [28, 29]. Наибольшее распространение получили операции, направленные на ушивание грыжевых ворот (крурорафия), фиксацию желудка в брюшной полости (различные варианты гастропексии), улучшение функции нижнего пищеводного сфинктера, восстановление острого угла Гиса, предотвращение или ликвидацию желудочно-пищеводного рефлюкса (эзофагофундопликация) [3, 4, 10—12].

Оперативное вмешательство при ГПОД показано при:

— безуспешности адекватно проводимых неоднократных курсов медикаментозного лечения в условиях специализированного стационара;

— грыжах, сопровождающихся выраженной дисфагией или регургитацией в сочетании с аспирационной пневмонией;

— грыжах с пептическим рефлюкс-эзофагитом, не поддающимся консервативным лечебным мероприятиям;

— грыжах с пептическим стенозирующим рефлюкс-эзофагитом в случае неэффективности проводимого комплексного лечения, отказа пациентов от длительного приема лекарственных препаратов и эндоскопического лечения;

— частых кровотечениях вследствие эрозий слизистой оболочки пищевода, пептической стриктуре пищевода.

Противопоказаниями к хирургическому лечению ГПОД являются серьезные сопутствующие заболевания, способные вызвать опасные для жизни осложнения в послеоперационном периоде. При определении показаний и противопоказаний к хирургическому лечению ГПОД следует исходить из того, чтобы риск выполнения оперативного вмешательства не превышал риск основного заболевания [5, 8, 15, 16].

Результаты и обсуждение

Заболевание чаще встречается у лиц в возрасте старше 50 лет и преимущественно у женщин (57,7%). Из данных опроса пациентов не выявлено четкой зависимости выраженности клинических проявлений от давности заболевания. Зачастую пациенты с давностью заболевания от 8 до 12 лет не имели каких-либо жалоб, характерных для ГПОД, и поводом их обращения к врачу послужили приступы холецистита.

Хирургическая тактика в течение всего периода работы с этими пациентами претерпела некоторые изменения. Так, на начальном этапе выполнения операций методом эндоскопической коррекции в хирургическом отделении выполнялись следующие операции: задняя крурорафия с фундопликацией по Дору — у 1 (1,3%) пациента, задняя крурорафия с фундопликацией по Дору и лапароскопической холецистэктомией — у 4 (5,1%); задняя крурорафия с фундопликацией по Дору, лапароскопической холецистэктомией, грыжесечением и пластикой передней брюшной стенки — у 1 (1,3%).

По мере приобретения опыта выполнялась только задняя крурорафия с фундопликацией по Ниссену — у 54 (69,2%) пациентов, в сочетании с лапароскопической холецистэктомией — у 17 (21,8%), в сочетании с лапароскопической холецистэктомией, грыжесечением и герниопластикой передней брюшной стенки — у 1 (1,3%) пациента.

С увеличением количества оперированных пациентов возрастает вероятность выполнения повторных оперативных вмешательств [21, 23]. В исследовании из общего числа (78) пациентов 3 (3,8%) были оперированы после выполненных ранее эндоскопических вмешательств по поводу ГПОД в других клиниках, где у 2 пациенток применена передняя фундозофагкрурорафия; объем предыдущей операции еще у 1 пациентки не установлен. Нами выполнена задняя крурорафия с эзофагофундопликацией по Ниссену эндоскопическим методом. При этом выраженного спаечного процесса в зоне операции выявлено не было, что позволило без особых затруднений выполнить адекватный объем вмешательств.

Средняя длительность операции «задняя крурорафия с фундопликацией по Ниссену» составила 135 мин, проведение симультанных операций — 170 ± 15 мин.

Сложности во время операции возникали в случае, если грыжевой дефект был больших размеров, а грыжевой мешок рубцово изменен и спаян в различной степени со стенками желудка. Технически операции протекали у женщин легче, чем у мужчин. И здесь нельзя не вспомнить бытующий в хирургии термин «короткий пищевод». По мнению профессора И. Н. Гришина, «короткий пищевод» — это понятие условное и является по своей сути за-

ключительным этапом развития скользящей грыжи пищевода. Несомненно, короткий пищевод может быть врожденной патологией, как и многие грыжи передней брюшной стенки. Чем короче пищевод и чем выраженнее рефлюкс-эзофагит, тем теснее связана рубцовая ткань слизистой оболочки пищевода с его мышечным слоем. Абдоминализация пищевода в таких случаях всегда затруднительна, а иногда просто невыполнима из-за выраженного рубцового процесса в средостении и трудностей низведения брюшного отдела пищевода. В исследовании из 78 оперированных пациентов у 4 (5,1%) (все мужского пола) имел место «короткий пищевод». Мобилизация кардиального отдела желудка и дистального отдела пищевода у этих пациентов протекала труднее, чем у остальных. В этой ситуации, чтобы функционально завершить операцию, требовалась мобилизация как пищевода в средостении на большем протяжении, так и кардиального отдела желудка по большой кривизне.

У 9 (11,5%) пациентов до операции эндоскопически установлен дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), одной из основных причин которого, на наш взгляд, являлось отсутствие функционально состоятельной фиксации желудка к диафрагме. Рентгенологически у этих пациентов отмечалось опущение угла желудка, повлекшее за собой нарушение моторно-эвакуаторной функции пилоробульбарного отдела. Эндоскопически это проявлялось наличием желчи в желудке в момент введения в него фиброгастроскопа и забросом желчи из двенадцатиперстной кишки по ходу выполнения исследования. Четко установить, насколько ДГР проявлялся клинически, не представлялось возможным, поскольку у пациентов доминировали клинические проявления гастроэзофагеального рефлюкса. Однако ДГР становился одним из серьезных звеньев в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективно воздействовать на данное патогенетическое звено позволяет технически грамотно выполненная фундопликация по Ниссену. При выполнении операций в этой группе пациентов мы придерживались идеи профессора И. Н. Гришина о необходимости ликвидации угла провисания желудка. Достаточная мобилизация кардиального отдела и дна желудка позволяла без особых трудно-

стей формировать манжету шириной 4—5 см и хорошо фиксировать ее в области ПЖП. У всех пациентов сформированная манжета одним или двумя швами фиксировалась к правой или к двум ножкам диафрагмы. Нижней своей поверхностью манжета в области малой кривизны «опиралась» на малый сальник, а позади желудка — на верхнюю часть желудочно-поджелудочной связки (переход париетальной брюшины с верхнего края поджелудочной железы на заднюю поверхность тела и кардии) с проходящими в ней левыми желудочными сосудами и чревной ветвью блуждающего нерва. Все это способствовало возвращению угла желудка в его нормальное анатомо-физиологическое положение. Следовательно, имевшийся до операции ДГР клинически не проявлял себя в ближайшем послеоперационном периоде у большинства пациентов. Однако 3 из 9 пациентов с данной патологией ДГР в отдаленном послеоперационном периоде продолжал беспокоить, как и до операции, причем у одного из них имела место эндоскопически подтвержденная ретроградная перистальтика двенадцатиперстной кишки.

При выполнении хирургических вмешательств пациентам с ГПОД сложилось определенное мнение относительно постановки зонда в желудок. Многие хирурги при сближении ножек диафрагмы применяют введение в желудок бужа или желудочного зонда (диаметром 60 Fr) для контроля плотности смыкания ножек [6, 14, 20]. На начальном этапе выполнения работы (примерно 10 первых операций) желудочная манжета формировалась при стоящем в желудке желудочном зонде. В дальнейшем в большинстве случаев формирование манжеты осуществлялось без зонда в желудке, что, на наш взгляд, при методологически правильном выполнении данного этапа операции менее травматично. При достаточном объеме мобилизации дна желудка и соблюдении правил формирования манжеты она не сдавливает ПЖП до возникновения грубого нарушения пассажа пищи. Во избежание сдавливания манжетой ПЖП у первых пациентов во время выполнения хирургических вмешательств при ГПОД накладывались более свободные манжеты. При контрольном обследовании через 1—1,5 года у 3 пациентов этой группы была выявлена начальная степень не-

достаточности кардии, что могло быть обусловлено некоторым расширением ПОД и, возможно, смещением более свободно наложенной манжеты. В дальнейшем мы перешли на другой способ формирования манжеты. Он принципиально не отличается от классического. Однако имеется одна особенность, соблюдение которой позволило в дальнейшем избежать возобновления у пациентов клиники рефлюкс-эзофагита. Для того чтобы манжета не соскальзывала, формируем ее таким образом, чтобы проводимое позади пищевода дно желудка фиксировалось к передней стенке желудка слева латеральнее не более 1 см от малой кривизны и места перехода пищевода в желудок. Еще одним швом, иногда двумя, манжета у всех пациентов по своей правой поверхности фиксируется к правой ножке или к обеим ножкам диафрагмы. При такой методике с обязательным захватом в шов передней стенки пищевода не наблюдалось клинических проявлений соскальзывания манжеты.

Одному пациенту спустя 3 года и 2 пациентам спустя 1 год после выполнения эндоскопических операций в объеме задней крурорафии с фундопликацией по Ниссену выполнялись хирургические вмешательства, не связанные с предыдущими операциями по поводу ГПОД. При ревизии в зоне той операции, которая проводилась ранее по поводу ГПОД, у всех троих пациентов выявлен четко отграниченный локальный спаечный процесс в виде сформированной «гастродиафрагмальной связки» — весь передний периметр манжеты был прочно припаян к куполу диафрагмы кпереди от ее пищеводного отверстия (цв. вклейка). При этом отмечено, что процесс спайкообразования наблюдался только в зоне травматизации пищеводного отверстия диафрагмы, то есть там, где рассекалась париетальная брюшина для обеспечения доступа к средостению. В других отделах подпеченочного пространства спайкообразования выявлено не было. Данный факт может служить еще одним аргументом в пользу того, что правильно сформированной и нормально фиксированной манжете не так-то просто осуществить «соскальзывание». Полноценная же оценка результатов выполненных операций в отдаленном периоде возможна только после проведения систематических контрольных

эндоскопических (цв. клейка) и рентгенологических исследований [22, 24].

У всех пациентов операции заканчивались установкой дренажей в брюшную полость: одна дренажная трубка подводилась в левое подпеченочное пространство к зоне ушивания ножек диафрагмы, вторая — по левому боковому каналу позади и сверху селезенки. По дренажам за сутки выделялось от 50 до 100 мл серозно-геморрагического отделяемого. Через 24 ч после операции дренажи удаляли.

Антибиотикопрофилактику перед операцией пациентам не проводили. В послеоперационном периоде не возникала необходимость в назначении антибиотиков. Осложнений со стороны органов ЖКТ и ран передней брюшной стенки не отмечено.

Благодаря малой травматичности операции назначали только ненаркотические анальгетики, что позволило в ранний период активизировать пациентов. Активизация начиналась через 5—6 ч после операции — в постели, хождение разрешалось на следующие сутки после вмешательства. Спустя 2—3 сут после операции у 10% пациентов имелись жалобы на легкую дисфагию в начале кормления.

В раннем послеоперационном периоде назначали инфузионную терапию до 1—1,5 л в сутки (физиологический раствор, 5% раствор глюкозы, витамины). Питье разрешалось через 12 ч после операции, кормление перетертой пищей — через 24 ч. Перистальтика кишечника не страдала и была обычной на следующие сутки после операции.

В ближайшем послеоперационном периоде осложнений выявлено не было. Летальные исходы не зафиксированы.

Сроки госпитализации в основном зависели от полноты обследования больных. Учитывая, что большинство пациентов поступали обследованными на догоспитальном этапе и им не требовалось проведение коррекции сопутствующей патологии, срок их пребывания в отделении составил 5—6 сут.

Выводы

1. ГПОД — распространенная патология, но выявляется довольно редко из-за отсутствия настороженности у врачей (терапевты, гастроэнтерологи) при обследовании пациентов с заболеваниями органов пищеварительного тракта.

2. Основные субъективные проявления у пациентов с ГПОД — отрыжка, изжога, одышка, боли за грудиной. Реже причинами обращения к врачу были нарушение сердечного ритма и анемия.

3. Не установлено наличие взаимосвязи между давностью заболевания и выраженностью клинической картины у пациентов с ГПОД.

4. В диагностике ГПОД наибольшая чувствительность и специфичность отмечена у эзофагогастроскопии, на втором месте — полипозиционная рентгенография, на третьем — фиброэзофагогастродуоденоскопия.

5. Эндоскопическая малоинвазивная методика лечения дает возможность выполнять симультанные операции с минимальной травматизацией тканей, отказаться от наркотических анальгетиков и антибиотиков, сокращает сроки пребывания больных в стационаре.

6. Оптимальным способом хирургической коррекции ГПОД представляется малоинвазивное эндоскопическое вмешательство в объеме задней крурорафии с фундопликацией по Ниссену. Это лучший способ мгновенно скорректировать имеющуюся проблему и вернуть пациентам прежнее качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гибадулин Н. В., Гибадулина И. О., Трынов С. Н. // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.*— 2009.— № 11.— С. 34—37.
2. Василенко В. Х., Гребнев А. Л. *Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.*— М., 1978.
3. Гришин И. Н., Воробей А. В., Чур Н. Н. *Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюксная гастроэзофагеальная болезнь.*— Минск, 2007.
4. Евтихов Р. М., Путин М. Е., Шулуток А. М. *Клиническая хирургия.*— М., 2006.
5. Емельянов С. И., Матвеев Н. Л., Ходос Г. В. *Избранные лекции по эндовидеохирургии* // Под ред. В. Д. Федорова.— СПб., 2004.
6. Запорожан В. М., Грубник В. В., Саенко В. Ф., Нечитайло М. Ю. *Видеоэндоскопические операции в хирургии и гинекологии.*— К., 1999.
7. Каган Е. М. *Рентгенодиагностика заболеваний пищевода.*— М., 1968.
8. Кубышкин В. А., Корняк Б. С. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.*— М., 1999.
9. Петровский Б. В., Каншин Н. Н., Николаев Н. О. *Хирургия диафрагмы.*— Л., 1965.
10. Пучков К. В., Филимонов В. Б. *Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.*— М., 2003.
11. Сажин В. П., Федоров А. В., Сажин А. В. *Эндоскопическая абдоминальная хирургия.*— М., 2010.
12. Сигал Е. И., Бурмистров М. В. // *Хирургия.*— 2004.— № 19.— С. 42—44.

13. Тагер И. Л., Липко А. А. Клинико-рентгенологическая характеристика грыж пищеводного отверстия диафрагмы.— Ташкент, 1965.
14. Фёдоров И. В., Сигал Е. И., Одинцов В. В. Эндоскопическая хирургия.— М., 1998.
15. Черноусов А. Ф., Шестаков А. Л., Тамазян Г. С. Рефлюкс-эзофагит.— М., 1999.
16. Черноусов А. Ф., Богопольский П. М., Курбанов Ф. С. Хирургия пищевода.— М., 2000.
17. Abrahao L. J. Jr., Lemme E. M., Carvalho B. B., et al. // *Arq. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 43, № 1.— P. 37—40.
18. Agrawal A., Tutuian R., Hila A., et al. // *Dis. Esophagus.*— 2005.— Vol. 18, № 5.— P. 316—319.
19. Alderson D. // *Gut.*— 1997.— Vol. 40, № 5.— P. 565—567.
20. Frantzides C. T. *Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery.*— Mosby, 1997.
21. Granderath F. A., Kamolz T., Schweiger U. M., Pointner R. // *Arch. Surg.* 2006.— Vol. 141, № 7.— P. 625—632.
22. Hagedorn C., Jonson C., Lonroth H., et al. // *Ann. Surg.*— 2003.— Vol. 238, № 2.— P. 189—196.
23. Haider M., Iqbal A., Salinas V., et al. // *Hernia.*— 2006.— Vol. 10, № 1.— P. 13—19.
24. Iqbal A., Awad Z., Simkins J., et al. // *Ann. Surg.*— 2006.— Vol. 244, № 1.— P. 42—51.
25. Johnson L. F., DeMeester T. R. // *Am. J. Gastroenterol.*— 1974.— Vol. 62.— P. 325—332.
26. Marks R. D., Shukla M. // *Gastroenterologist.*— 1996.— Vol. 4, № 4.— P. 223—237.
27. Martinez Regueira F. M., Rotellar F., Baixauli J., et al. // *An. Sist. Sanit. Navar.*— 2005.— Vol. 28 (Suppl. 3).— P. 11—19.
28. Nissen R. // *Am. J. Dig. Dis.*— 1961.— Vol. 6.— P. 954—961.
29. Pessaux P., Arnaud J. P., Delattre J. F., et al. // *Arch. Surg.*— 2005.— Vol. 140, № 10.— P. 946—951.
30. Rakis S., Stein H. J., DeMeester T. R. *Standard manometry of the esophageal body. What is normal?*— Unpublished data, 1990.
31. Schaub N. // *Schweiz. Med. Wochenschr.*— 1985.— Bd. 115, № 4.— S. 114—125.

Поступила 20.05.15.

EXPERIENCE OF GASTROESOPHAGEAL HERNIAS SURGICAL MANAGEMENT

N. F. Sivets, V. N. Gurko, S. V. Shafalovich,
V. N. Pavlenko, N. P. Gudov, D. I. Golovach

Objective. To identify possible ways to optimize surgical care for patients with gastroesophageal hernias taking into account special features of the pathology.

Materials and methods. A retrospective analysis of case records of patients operated on for hiatal hernia for the period from 2009 to 2014 was carried out. During the expired period 78 patients were operated women dominating — 45 (58%). The patients' average age was 49.7 years. The main complaints at admission to hospital were the following: belching, heartburn, shortness of breath, chest pain. The diagnosis was made basing on the disease pattern, radiological and endoscopic data. All patients were performed endoscopic correction in form of the posterior cruroraphy with Door and Nissen fundoplication. In addition simultaneous operations including laparoscopic cholecystectomy, hernia repair with plastic of the anterior abdominal wall were carried out.

Results. The gastroesophageal hernia diagnosis was confirmed radiologically in 44 patients, endoscopically — in 63 patients. During the surgical management posterior cruroraphy with Nissen fundoplication was performed most frequently — in 54 (69.2%) patients, combined with laparoscopic cholecystectomy — in 17 (22%) patients, combined with laparoscopic cholecystectomy, hernia repair and hernia repair of anterior abdominal wall — in 1 (1.3%) patient. The average duration of the operation «posterior cruroraphy with Nissen fundoplication» was 135 min, of the simultaneous operations — 170±15 min.

Conclusion. Gastroesophageal hernia is a common pathology but it is detected quite rarely because of the doctors' suspicion lack. Diagnosis is based on the disease pattern, radiological and endoscopic data. A minimally invasive endoscopic interference in form of the posterior cruroraphy with Nissen fundoplication is the optimal method of surgical correction of gastroesophageal hernias.

Keywords: gastroesophageal hernias, endoscopic correction, posterior cruroraphy, Nissen and Door fundoplications.

Адрес для корреспонденции:

Сивец Николай Федорович.
6-я городская клиническая больница.
220032, г. Минск, ул. Уральская, 5; сл. тел. (8-017) 245-34-01.

Н. Н. СИЛИВОНЧИК

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ И ГЛИЦИРРИЗИНАТОВ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Представлен анализ результатов «Открытого сравнительного рандомизированного исследования в параллельных группах эффективности и безопасности препарата «Эссенциглив®» (УП «Минскинтеркапс», Беларусь) по сравнению с препаратом «Фосфоглив®» (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) в терапии пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ)». В исследование включены 72 пациента: 36 получали «Эссенциглив®», 36 — «Фосфоглив®». Лекарственные средства (ЛС) назначали внутрь в виде капсул, каждая из которых содержала липоид ППЛ-400 в пересчете на фосфатидилхолин — 65 мг, тринатрия глицирризинат — 35 мг (по 2 капсулы 3 раза в сутки во время еды). Период лечения составил 4 нед (30±2 сут). Проведенное исследование доказало клиническую эффективность, безопасность и переносимость ЛС «Эссенциглив®» у пациентов с НАСГ, достаточное совпадение профиля клинической эффективности, профиля безопасности и переносимости по сравнению с ЛС «Фосфоглив®», что в целом свидетельствует о терапевтической эквивалентности препаратов в рамках клинически допустимых границ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, эссенциальные фосфолипиды, глицирризиновая кислота.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это спектр характерных изменений печени преимущественно с крупнокапельным стеатозом у лиц, не употребляющих алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени (American Gastroenterological Association — AGA) [16]. В настоящее время НАЖБП занимает важное место в клинической медицине как чрезвычайно частая патология печени, которая является результатом реализации комплекса генетических факторов, особенностей диеты и стиля жизни, формирующих ее фенотип [3, 8, 20, 29]. У большинства пациентов НАЖБП ассоциируется с метаболическими факторами риска — ожирением, сахарным диабетом (СД) и дислипидемией. При абдоминальном ожирении отмечается эксцессивный поток жирных кислот от висцерального жира через портальную вену в

печень с развитием стеатоза как формы экологического отложения липидов в гепатоцитах из-за дисбаланса между их поступлением, образованием, расходом и окислением.

НАЖБП включает широкий спектр патологии от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и может прогрессировать до фиброза. Механизмы развития НАСГ в полной мере не установлены: главным считается накопление липидов в печени, которое запускает каскад прооксидативных гепатотоксичных событий [33]. В качестве механизма прогрессирования рассматривается сочетание генетических, диетических, иммунных факторов, цитокинов и микробиоты желудочно-кишечного тракта [27, 31, 33].

Распространенность заболевания увеличилась с развитием эпидемии ожирения и СД 2-го типа и зависит от региона мира, этнической принадлежности, регистрируется у детей и подростков [21, 23, 24, 30]. Так, по данным The College of Family Physicians of Canada, на каждые 1000 пациентов врача общей практики приходится 300 больных со стеатозом печени и 20—30 — с НАСГ [20]. В 2007 г. было проведено открытое многоцентровое проспективное исследование — наблюдение DIREG_L_01903, позволившее получить информацию об эпидемиологии этого заболевания в России [6]. Всего обследовано 30 417 человек в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст — 47,8 года). В результате исследования НАЖБП выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3%, стеатоз — у 79,9%, стеатогепатит — у 17,1%. При исследовании НАЖБП у работников одного из промышленных предприятий Минска факторы риска заболевания (не менее одного) выявлены у 62,8% из 550 обследованных, частота НАЖБП составила 42,4% от числа лиц с факторами риска или 26,6% — от числа обследованных. Из 146 человек с выявленной НАЖБП у 117 имелись признаки стеатоза, у 29 — НАСГ. При абдоминальном ожирении как единственном факторе риска частота НАЖБП составила 8,2% (95% ДИ 3,5—12,9), в сочетании с артериальной гипертензией сравнительный риск (RR) возрастал в 7,2% случаев (95% ДИ 4,0—12,8), при наличии трех факторов (упомянутых двух и СД) — в 11,3% (95% ДИ 6,6—19,3), частота была почти абсолютной — 93% (95% ДИ 85—100) [14]. Заслуживает внимания обстоятельство, свидетельствующее

щее о том, что среди пациентов с НАЖБП у 27,8% отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы [1].

Согласно действующему руководству AGA, American Association for the Study of Liver Diseases and American College of Gastroenterology для установления НАЖБП требуется: а) наличие признаков стеатоза по данным методов визуализации или морфологического исследования печени; б) отсутствие причин вторичной аккумуляции жира в связи с достоверным употреблением алкоголя, приемом стеатогенных лекарств или врожденных нарушений [17]. Часто НАЖБП длительное время не проявляется, однако при этом на фоне скрытого течения заболевания процесс может прогрессировать. Так, по данным исследования посмертных морфологических характеристик печени, у 6% лиц с признаками НАЖБП, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний и не имевших прижизненного анамнеза заболевания печени и не злоупотребляющих алкоголем, выявлен цирроз печени [13].

Относительно лечения НАЖБП авторы публикаций ведущих мировых журналов и международных согласительных документов вынуждены констатировать, что опыт и средства накоплены пока незначительные [19, 25, 28, 31, 35]. Особенно это касается агрессивного фенотипа НАЖБП — НАСГ, который может прогрессировать до цирроза печени [16, 18, 31, 32]. Традиционно акцент делается на ступенчатое снижение массы тела путем модификации питания и увеличения физической активности [26, 34]. Попытки фармакотерапии НАЖБП основаны на использовании лекарственных средств (ЛС) с самыми разными механизмами действия, прежде всего связанными с патогенетической основой заболевания (метформин, тизазолидиндионы, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, витамин Е, бетамина цитрат).

Один из подходов — использование ЛС с известным воздействием на печень, которые традиционно применяются при диффузных заболеваниях печени различной этиологии. Такими ЛС являются эссенциальные фосфолипиды и препараты глицирризиновой кислоты. Российские специалисты имеют определенный опыт применения эссенциальных фосфолипидов для лечения НАЖБП [1, 3, 4, 6, 8]. Положительное влияние комбинированных ЛС, включающих эссенциальные фосфолипиды и гли-

цирризинаты, установлено при различной патологии печени, прежде всего как адьювантное средство при лечении хронического вирусного гепатита С, в том числе у особых групп пациентов и в сочетании со стеатозом печени, а также при алкогольной болезни печени [2, 7, 9—12, 15]. Потребности в ЛС для лечения НАЖБП, а также накопленные данные о пользе эссенциальных фосфолипидов и глицирризинатов являются стимулом для изучения их эффективности при НАЖБП.

Целью исследования являлась сравнительная оценка эффективности и безопасности терапии препаратами «Эссенциглив®» и «Фосфоглив®» у пациентов с НАСГ.

Материал и методы

Проанализированы результаты «Открытого сравнительного рандомизированного исследования в параллельных группах эффективности и безопасности препарата «Эссенциглив®» (УП «Минскинтеркапс», Беларусь) по сравнению с препаратом «Фосфоглив®» (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) в терапии пациентов с неалкогольным стеатогепатитом». Исследование проводили в период с августа 2013 г. по октябрь 2014 г. на двух клинических базах — ГОУ ВПО РязГМУ Минздрава Российской Федерации (кафедра инфекционных болезней с курсом инфектологии факультета дополнительного последиplomного образования) и ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в соответствии с Федеральным законом № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 266 от 19.06.2003 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации», Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», ICH GCP, основополагающими этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и отраженными в действующих нормативных актах. Исследование проводили в соответствии с разрешением Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 358 от 13.06.2013).

Задачами исследования являлись изучение влияния терапии ЛС «Эссенциглив®» и «Фосфоглив®» на динамику аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови и качество жизни пациентов с НАСГ, а также оценка безопасности терапии данными ЛС путем регистрации нежелательных эффектов и изменений лабораторных и инструментальных показателей.

Первичный показатель эффективности: содержание АЛТ и АСТ в сыворотке крови на момент окончания периода активной терапии.

Вторичные критерии эффективности: содержание щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови; изменение качества жизни (опросник SF-36).

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте 18—75 лет, установленный диагноз «Неалкогольный стеатогепатит» (К 76.0 по МКБ-10), повышенный уровень АЛТ более 1,5 от верхней границы нормы на протяжении последних 6 мес.

У пациентов — участников настоящего исследования — были запрещены к применению в течение 4 нед до начала исследования следующие ЛС: гепатопротекторы, урсодезоксихолевая кислота, витамин Е, препараты артишока, тиазолидиндионы, препараты для снижения массы тела, регуляторы аппетита, а также любые пищевые добавки.

В исследование включены 72 пациента мужского и женского пола в возрасте 18—75 лет с верифицированным диагнозом «Неалкогольный стеатогепатит» (К 76.0). Рандомизацию (визит 1) проводили методом случайных чисел. В основную группу, получавшую терапию ЛС «Эссенциглив®», включены 36 пациентов, 36 лиц составили группу сравнения, получавших ЛС «Фосфоглив®». Группы не различались по возрасту и полу.

Сравнительный анализ лабораторных показателей, оцениваемых на этапе скрининга (визит 0), ни по одному из параметров, за исключением активности АСТ, не выявил статистически значимые различия. Активность АСТ у пациентов, получавших «Эссенциглив®» (Ме 44,0 [39,7; 50,0] МЕ/л), оказалась достоверно меньше по сравнению с лицами, которым проводилось лечение препаратом «Фосфоглив®» (Ме 48,6; [42,6; 54,7] МЕ/л; $P=0,047$).

Качество жизни и его динамику оценивали при помощи опросника SF-36 («SF-36 Health Status Survey»), 36 пунктов которого сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 баллов обозначают полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: психологическое (Mental health) и физическое благополучие (Physical health).

ЛС назначали внутрь в виде капсул, каждая из которых содержала липоид ППЛ-400 в пересчете на фосфатидилхолин — 65 мг, тринатрия глицерризинат — 35 мг (по 2 капсулы 3 раза в сутки во время еды). Период лечения составил 4 нед (30 ± 2 сут). Оценку результатов лечения проводили после 30 ± 2 сут (визит 2). Во время визита 3 (58 сут) оценивали результаты периода наблюдения с целью выявления возможных нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) — НЯ/СНЯ.

Первичный критерий эффективности — содержание АЛТ и АСТ в сыворотке крови после завершения терапии через 30 ± 2 сут.

Параметры безопасности и переносимости оценивали во время каждого визита на основании регистрации НЯ/СНЯ на основе жалоб, данных физикального осмотра (показатели основных жизненно важных функций), а также результатов лабораторных и инструментальных обследований.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета STATISTICA 7.0 (Statsoft Inc., USA). Все регистрируемые характеристики пациентов представлены в виде частотных показателей или среднего (\bar{X}), стандартного отклонения (σ), медианы (Me), минимума (min) и максимума (max), верхнего (P25) и нижнего (P75) квартилей в зависимости от типа переменной. Статистической целью исследования было доказательство того, что не существует различий между исследуемым препаратом и препаратом сравнения в отношении снижения уровня трансаминаз к моменту завершения терапии. Динамику количественных показателей эффективности и безопасности внутри групп в случае сравнения двух временных точек анализировали с использованием критерия Стьюдента для сопряженных пар (для переменных с нормаль-

ным распределением) или критерия Уилкоксона (Т) для сопряженных пар (для переменных с распределением, отличающимся от нормально-го). Частоту развития НЯ и СНЯ анализировали с применением описательной статистики и критерия хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

В соответствии с протоколом исследования первичными критериями оценки эффективности являлись показатели активности трансаминаз (АЛТ и АСТ) в сыворотке крови на момент окончания периода лечения (визит 2). В табл. 1 представлена описательная статистика полученных результатов у пациентов изучаемых групп до (АЛТ₀, АСТ₀) и после окончания лечения (АЛТ₂, АСТ₂).

Сравнительный анализ уровня трансаминаз до и после лечения ЛС «Эссенциглив®» показал статистически значимое снижение как АЛТ, так и АСТ (табл. 2).

Аналогичная динамика наблюдалась и в группе пациентов, получавших «Фосфоглив®»: АЛТ снизилась с 70,00 до 50,00 МЕ/л (P<0,001), АСТ с 70,00 до 38,00 МЕ/л. Стоит отметить, что после лечения как ЛС «Эссенциглив®», так и «Фосфоглив®» верхние уровни межквартильных интервалов АЛТ и АСТ не превышали минимальные уровни показателей до лечения, что дополнительно указывает на статистическую значимость положительной динамики и терапевтического эффекта изучаемых препаратов. Уровни трансаминаз после лечения между группами при

лечении ЛС «Эссенциглив®» и «Фосфоглив®» не сравнивались, так как после рандомизации в группе лечения ЛС «Фосфоглив®» оказались пациенты, имеющие более высокую активность АСТ. Недостаточная мощность проведенного клинического исследования, а также различия исходных уровней АСТ не позволяют сделать заключение о превосходящей эффективности исследуемого ЛС «Эссенциглив®» по сравнению с «Фосфоглив®». Авторы интерпретируют результат как дополнительное подтверждение не меньшей эффективности исследуемого препарата «Эссенциглив®» по отношению к «Фосфоглив®».

Динамика лабораторных показателей, которые рассматривали в качестве вторичных критериев эффективности (ЩФ, ГГТП, триглицериды и общий холестерин в сыворотке крови), представлена в табл. 3.

Как видно из представленных данных, на фоне применения обоих ЛС отмечена статистически значимая динамика активности ГГТП, однако при этом средние показатели находились на уровне референтных значений. Уменьшение содержания общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови обследованных может свидетельствовать о дополнительной выгоде применения данных ЛС у пациентов с метаболическими нарушениями, характеризующими НАЖБП.

Результаты оценки качества жизни обследованных пациентов по опроснику SF-36 на визитах 0 и 2 представлены в табл. 4.

Таблица 1

Активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови у пациентов до и после приема ЛС «Эссенциглив®» и «Фосфоглив®»

Показатель	n	X	σ	Me	min	max	P25	P75
Пациенты, получавшие «Эссенциглив®»								
АЛТ ₀ , МЕ/л	36	68,10	9,04	68,00	47,00	89,10	62,50	72,50
АЛТ ₂ , МЕ/л	36	47,22	9,86	44,80	20,00	72,00	42,00	52,00
АСТ ₀ , МЕ/л	36	45,49	9,54	44,00	31,00	68,00	39,70	50,00
АСТ ₂ , МЕ/л	36	34,15	7,08	34,20	18,00	52,00	31,00	37,00
Пациенты, получавшие «Фосфоглив®»								
АЛТ ₀ , МЕ/л	36	67,79	10,90	70,00	50,00	87,00	57,00	77,10
АЛТ ₂ , МЕ/л	36	50,56	11,01	50,00	17,00	79,70	45,00	56,00
АСТ ₀ , МЕ/л	36	67,79	10,90	70,00	50,00	87,00	57,00	77,10
АСТ ₂ , МЕ/л	36	38,75	7,95	38,00	11,00	65,00	35,80	42,00

Таблица 2

Уровень трансаминаз до и после лечения ЛС «Эссенциглив®»

Показатель	Визит 0	Визит 2	T	Z	P
АЛТ, МЕ/л	68,00	44,80	10,0	5,15	<0,001
АСТ, МЕ/л	44,00	34,20	13,0	4,95	<0,001

Таблица 3

Динамика ЩФ, ГГТП, триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови на фоне лечения ЛС «Эссенциглив®» и «Фосфоглив®»

Показатель	Визит 0	Визит 2	T	Z	P
Пациенты, получавшие «Эссенциглив®»					
ЩФ, ЕД/л	147,00	138,00	258,0	1,41	0,16
ГГТП, ЕД/л	44,00	41,50	121,0	3,02	0,0025
Общий холестерин, ммоль/л	5,90	5,40	124,0	3,43	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,67	1,34	71,0	3,61	<0,001
Пациенты, получавшие «Фосфоглив®»					
ЩФ, ЕД/л	128,00	116,00	224,0	1,01	0,31
ГГТП, ЕД/л	42,00	45,00	114,0	2,80	0,005
Общий холестерин, ммоль/л	6,10	5,69	51,0	3,98	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,64	1,42	86,5	3,16	0,0016

Таблица 4

Оценка качества жизни пациентов с неалкогольным стеатогепатитом по опроснику SF-36

Тест	Визит 0	Визит 2	T	Z	P
Пациенты, получавшие ЛС «Эссенциглив®»					
Physical health	54	57	110,0	3,64	<0,001
Mental health	56	56	256,0	1,55	0,15
Пациенты, получавшие «Фосфоглив®»					
Physical health	56	57	59,0	4,19	<0,001
Mental health	56	56	284,0	0,51	0,61

Отмечено статистически достоверное увеличение показателя «Physical health» опросника SF-36 на визите 2 по сравнению с визитом 0 (скрининг), свидетельствующее об улучшении качества жизни пациентов, получавших терапию изучаемыми препаратами, что можно объяснить улучшением их физического состояния. На фоне улучшения физического состояния наблюдалось некоторое улучшение и эмоционального настроения пациентов, на что указывает тенденция к увеличению показателя психического компонента здоровья «Mental health». Подтверждением служит и регресс рутинных клинических симптомов: на визите 3 у пациентов обеих групп наблюдалось уменьшение числа жалоб на дискомфорт и тяжесть в правом подреберье, слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности и аппетита. По частоте выявления перечисленных признаков группы не имели статистически значимые различия ($P > 0,05$).

Контроль безопасности и переносимости осуществлялся на протяжении всего периода исследования и в ходе последующего наблюдения. НЯ, а также СНЯ, связанных с приемом препаратов, у пациентов обеих групп не выявлено. За весь период проведения исследования ни у одного из пациентов не отмечено ухуд-

шение лабораторных «печеночных» показателей (повышение АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина) и/или развитие тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин). У пациентов обеих групп наблюдалось статистически значимое достоверное снижение массы тела.

«Эссенциглив®» и «Фосфоглив®» — комбинированные ЛС, включающие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) и глицирризинаты, которые оказывают мембраностабилизирующее, гепатопротекторное, а также противовирусное действие. Фосфатидилхолин (основное действующее вещество фосфолипидов) является структурным элементом клеточных и внутриклеточных мембран. ЭФЛ, по мнению специалистов, обладают свойствами, которые могут, исходя из патогенеза НАЖБП, стать обоснованным выбором в ее лечении [3, 8, 22].

Механизм действия ЭФЛ многообразен. ЭФЛ, применяемые в медицинской практике, по своему строению близки эндогенным фосфолипидам, однако превосходят их по действию благодаря высокому содержанию полиненасыщенных жирных кислот (более 70%): восстанавливают структуры мембран гепатоцитов и ингибируют перекисное окисление липидов, обладая антиоксидантным действием; оказыва-

ют антифиброзный эффект, нормализуют метаболизм липидов печени, являясь структурными и функциональными элементами липопротеинов [4, 5]. Кроме нормализующего влияния на состав клеточных мембран, ЭФЛ улучшают функции рецепторов, в том числе инсулиновых; увеличивают активность липопротеинлипазы, повышающей внутрисосудистое расщепление хиломикроннов и ЛПОНП, и лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, участвующей в эстерификации ХС в составе ЛПВП. Таким образом, применение препаратов, содержащих ЭФЛ, патогенетически обосновано при МС, сочетающемся с НАЖБП и атерогенной дислипидемией. Существуют убедительные доказательства целесообразности использования ЭФЛ для коррекции метаболических расстройств при СД обоих типов, дислипидемиях и ожирении [1]. Продолжается изучение эффективности данной группы препаратов. Появление качественных отечественных дженериков ЭФЛ позволит сделать терапию НАЖБП доступной для более широкого круга пациентов.

Глицирризинаты — глицирризиновая кислота и ее соли (препараты солодки) — обладают противовоспалительным действием, оказывают гепатопротекторное действие благодаря антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности. Они потенцируют действие эндогенных глюкокортикостероидов, оказывая противовоспалительное и противоаллергическое действие при неинфекционных поражениях печени. Глицирризинаты используются в клинической практике уже длительное время, и их свойства могут быть полезными при НАЖБП, в том числе и при НАСГ.

Обобщая результаты анализа отчета «Открытого, рандомизированного, сравнительного исследования клинической эффективности и безопасности препарата «Эссенциглив®» (УП «Минскинтеркапс», Беларусь) по сравнению с препаратом «Фосфоглив®» (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) в терапии пациентов с неалкогольным стеатогепатитом», можно сделать заключение, о том, что ЛС «Эссенциглив®»:

- доказало свою клиническую эффективность, безопасность и переносимость у пациентов с НАСГ;
- продемонстрировало достаточное совпадение профиля клинической эффективности по сравнению с ЛС «Фосфоглив®» по всем пер-

вичным и вторичным показателям эффективности;

- показало достаточное совпадение профиля безопасности и переносимости по сравнению с ЛС «Фосфоглив®», что в целом свидетельствует о терапевтической эквивалентности препаратов в рамках клинически допустимых границ.

С учетом механизмов патогенеза НАЖБП и НАСГ, известных и полученных в обсуждаемом исследовании лечебных эффектов ЭФЛ и глицирризинатов, комбинированные ЛС, включающие данные компоненты, являются перспективными для применения в клинической практике с целью фармакологической поддержки при такой распространенной патологии, как НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуква Е. В., Успенский Ю. П. // *Рус. мед. журн.*— 2011.— № 28.— С. 1766—1769.
2. Буеверов А. О. // *Клинич. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии.*— 2014.— № 4.— С. 3—9.
3. Буеверов А. О. // *Практич. врач.*— 2002.— № 1.— С. 2—5.
4. Буеверов А. О., Ешану В. С., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. // *Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.*— 2008.— № 1.— С. 17—22.
5. Гундерман К.-Й. // *Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.*— 2002.— № 2.— С. 21—24.
6. Драпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т. // *Рус. мед. журн.*— 2011.— № 28.— С. 1717—1719.
7. Ивашкин В. Т., Бессонова Е. Н., Богомолов П. О. и др. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*— 2014.— № 1.— С. 47—55.
8. Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О. *Неалкогольный стеатогепатит* // *Рус. мед. журн.*— 2000.— Т. 2.— С. 41—45.
9. Игнатъев С. В., Ивашкина Е. П., Ворожцова С. И. и др. // *Вестн. службы крови России.*— 2014.— № 1.— С. 40—43.
10. Ипатов О. М., Зыкова М. Г., Прозоровский В. Н. и др. // *Биомед. химия.*— 2009.— Т. 55, вып. 2.— С. 185—194.
11. Маевская М. В. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*— 2011.— № 4.— С. 52—59.
12. Мараховский Ю. Х., Уласевич Д. Н. // *Здравоохранение.*— 2015.— № 5.— С. 47—62.
13. Рябцева С. Н., Одинец Д. Ф., Силивончик Н. Н. // *Лечеб. дело.*— 2014.— № 5 (39).— С. 53—58.
14. Силивончик Н. Н., Голобородько В. И., Ледник П. И. и др. // *Семейный доктор.*— 2012.— № 1.— С. 17—20.
15. Ситников И. Г., Рыжкина А. В., Бохонов М. С. // *Инфекционные болезни.*— 2010.— № 2.— С. 22—26.
16. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.*— 2002.— Vol. 123.— P. 1702—1704.
17. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., et al. // *Gastroenterology.*— 2012.— Vol. 142.— P. 1592—1609.

18. Farrell G. C., Larter C. Z. // *Hepatology*.— 2006.— Vol. 43 (Suppl. 1).— S99—112.
19. Filozof C., Goldstein B. J., Williams R. N., Sanyal A. // *Drugs*.— 2015.— Jul 23 [Epub ahead of print].
20. Grattagliano I., Portincasa P., Palmieri V. O. // *Can. Fam. Physician*.— 2007.— Vol. 53.— P. 857—863.
21. Greenfield V., Cheung O., Sanyal A. J. // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 24.— P. 320—327.
22. Kunz E., Kunz H.-D. *Hepatology: Principles and Practice: History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy*.— Springer-Verlag, 2002.
23. Ismail-Beigi F. // *N. Engl. J. Med.*— 2012.— Vol. 366.— P. 1319—1327.
24. Lerret S. M., Skeleton J. A. // *Gastroenterol. Nurs.*— 2008.— Vol. 31.— P. 115—119.
25. Mehta S. R. // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.*— 2010.— Vol. 1.— P. 101—115.
26. Mensink R. P., Plat J., Schrauwen P. // *Curr. Opin. Lipidol.*— 2008.— Vol. 19.— P. 25—29.
27. Oliveira C. P., Stefano J. T. // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*— 2015.— Jul 6 [Epub ahead of print].
28. Portincasa P., Grattagliano I., Palmieri V. O., Palasciano G. // *Curr. Med. Chem.*— 2006.— Vol. 13.— P. 2889—2900.
29. Portincasa P., Grattagliano I., Palmieri V. O., Palasciano G. // *Rom. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 14.— P. 43—51.
30. Roberts E. A., Yap J. // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 9.— P. 423—431.
31. Sanyal A. J. // *Gastroenterology*.— 2002.— Vol. 123.— P. 1705—1726.
32. Sanyal A. J. // *Dig. Dis.*— 2015.— Vol. 33.— P. 598—607.
33. Sharma M., Mitnala S., Vishnubhotla R. K., et al. // *J. Clin. Exp. Hepatol.*— 2015.— Vol. 5.— P. 147—158.
34. Trappoliere M., Tuccillo C., Federico A., et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*— 2005.— Vol. 9.— P. 299—304.
35. Traussnigg S., Kienbacher C., Halilbasic E., et al. // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*— 2015.— Jul 6 [Epub ahead of print].

Поступила 10.08.15.

ESSENTIAL PHOSPHOLIPID AND GLYCYRRHIZINATE COMBINED DRUGS FOR MANAGING NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

N. N. Silivonchik

An analysis of the results obtained in an open comparative randomized study of efficacy and safety of Essencigliv® (Minskintercaps UE, the Republic of Belarus) in parallel groups comparing with Phosphogliv® (Pharmstandart-Leksredstva JSC, Russia) used for managing patients suffering from non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is presented. The study enrolled 72 patients (36 persons were prescribed Essencigliv® and 36 ones — Phosphogliv®. The drugs were administered per os in form of capsules each containing lipoid PPL-400 equivalent to 65 mg of phosphatidylcholine, 35 mg of trisodium glycyrrhizinate (2 capsules 3 times a day with food ingestion). The treatment period was 4 weeks (30±2 days). The study carried out confirmed the Essencigliv® clinical efficacy, safety and tolerance by patients suffering from NASH, sufficient coincidence with the safety and tolerance profile of Phosphogliv® evidencing about the both drugs equality within the clinically allowed limits.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, essential phospholipids, glycyrrhizinic acid.

Адрес для корреспонденции:

Силивончик Наталья Николаевна.
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сл. тел. (8-017) 287-86-09.



В. Ф. ЕРЕМИН

СТРУКТУРА ГЕНОМА ВИРУСА ГЕПАТИТА С

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Представлены данные о структурной организации генома вируса гепатита С, функции отдельных белков, описываются основные мишени для препаратов прямого действия.

Ключевые слова: вирус гепатита С, геном, структурные и неструктурные белки вируса.

Морфология вириона вируса гепатита С.

Открытие и описание в 70-х годах XX века вируса гепатита С (ВГС) сопровождалось драматическими событиями, связанными с инфицированием реципиентов крови агентом, вызывающим поражение печени, который не выявлялся в серологических тестах на уже известные гепатиты А и В. Вирус назвали ассоциированным с переливанием гепатитом ни А, ни В (non-A, non-B — NANB hepatitis) [1]. Несмотря на все попытки ученых, патоген, вызывающий гепатит ни А, ни В, оставался неизвестным на протяжении последующих 15 лет.

Морфология ВГС была неясной вплоть до 1994 г. Это связано с трудностями культивирования вируса в культуре клеток и, как следствие, невозможностью получить его в количествах, позволяющих провести исчерпывающее электронно-микроскопическое изучение. В конце 80-х — начале 90-х годов XX века удалось выделить из крови и тканей печени вирионы, которые были идентифицированы как вирус гепатита С в результате специфического взаимодействия с антителами к оболочечному белку вируса и последующей электронной микроскопии [2—4]. Четкий электронно-микроскопический снимок вируса был сделан двумя группами ученых в 2010 г. и 2013 г., когда вирус удалось накопить в чувствительных линиях клеток [25, 26]. Установлено, что вирион ВГС представляет собой икосаэдрический капсид, окруженный оболочкой, имеет сферическую форму, диаметр от 40 до 80 нм, шипообразные образования на поверхности и элек-

тронно-плотную сердцевину — нуклеокапсид размером 30—35 нм [2, 25, 26]. Вирус имеет плавающую плотность 1,14—1,16 г/мл. Все эти признаки указывали на то, что вирионы ВГС близки по своим морфологическим характеристикам к флавивирусам и пестивирусам из семейства *Flaviviridae*. По современной классификации вирус гепатита С относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*.

Организация генома ВГС. В 1988 г. американские ученые провели секвенирование неструктурного участка (NS) РНК ВГС (примерно 7000 н. о.) [5]. Это послужило толчком для проведения ряда исследований с целью клонирования полноразмерной кДНК, содержащей структурную область, и установления структуры генома ВГС. В 1990 г. двум независимым группам японских ученых удалось клонировать структурный регион генома ВГС [6, 7]. В том же году N. Kato и соавт. сообщили о клонировании практически полного генома вируса гепатита С (9413 нуклеотидов), выделенного в Японии у пациентов с хроническим гепатитом [6]. В 1995 г. установлена нуклеотидная последовательность высококонсервативного участка длиной 98 нуклеотидов в 3' области генома. Данный участок содержит урацил (U) и является нетранслируемой 3'-концевой последовательностью РНК ВГС.

Таким образом, установлено, что геном ВГС представлен односторонней линейной молекулой РНК положительной полярности протяженностью около 9600 нуклеотидов. РНК ВГС содержит единственную открытую рамку считывания, фланкированную 5' и 3' нетранслируемыми регионами (5'UTR и 3'UTR). Открытая рамка считывания кодирует вирусоспецифический белок-предшественник размером 3008—3037 аминокислотных остатков, который благодаря действию нескольких протеолитических ферментов вирусного и клеточного происхождения разделяется на 10 вирусных белков [8—12]. Схематически структура генома ВГС представлена на рисунке. Структурные белки формируют вирусную частицу и кодируются 25% N-концевого региона генома, локализованы на аминоконцевом конце белка-предшественника в следующем порядке: ядерный белок (core),



белки оболочки вируса E1 и E2/7 [13]. Оставшаяся часть генома (75%) кодирует неструктурные белки (NS), которые не включаются в состав вирусной частицы, но выполняют важные регуляторные функции в процессе репликации вируса. Они расположены в следующем порядке: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B [13].

Вирусные нетранслируемые регионы (non translated regions — NTRs) и некодирующие регионы несут в себе очень важные биологические функции, включающие реорганизацию вирусного генома, репликацию, начало трансляции и сборку вируса [14].

Высококонсервативный 5'-нетранслируемый участок генома (5'NTR или 5'UTR) ВГС содержит 341 нуклеотид. Сконструированная вторичная структура 5' NTR ВГС состоит из четырех доменов (домены I—IV, обозначенные от 5' конца к 3'). Самый большой III домен разбит на субдомены a—f [15]. Основной функциональной единицей в 5' NTR является участок связывания с рибосомой (internal ribosome entry site — IRES), который включает три домена (II—IV) [16, 17]. Гомология по данному региону среди разных штаммов вируса достигает более 92%. Показано, что 5'NTR-область играет ключевую роль в репликации РНК ВГС и трансляции вирусных белков вследствие локализации на данном участке сайта связывания с рибосомой [17, 18]. Даже незначительные изменения нуклеотидной последовательности IRES приводят к существенным изменениям в трансляции белков вируса [12, 19]. Поскольку 5'NTR является самой консервативной областью РНК ВГС, праймеры, комплементарные данному участку генома, широко используются в диагностической и количественной ПЦР [20].

Второй высококонсервативный регион генома ВГС (3'NTR или 3'UTR) располагается у

3'-области молекулы РНК и характеризуется тем, что его очень трудно технически идентифицировать. Получить полные последовательности методом секвенирования данного участка не представляется возможным [21, 22]. 3'NTR делится на три структурно отличающихся домена от 5' конца к 3': вверх по течению располагается вариабельный район приблизительно из 40 нуклеотидов, далее полипиримидиновый poly(U)-poly(U/UC) трек и уникальная последовательность длиной 98 нуклеотидов (3'X), которая формирует три так называемые stem-loop структуры [16, 23]. Длинный poly(U)-poly(U/UC) трек является основным препятствием для получения геномного клона ВГС, поскольку неизвестна ДНК-полимераза, которая могла бы амплифицировать этот регион, и точность работы обратной транскриптазы в этом регионе вызывает сомнение. Таким образом, точная функция 3'NTR региона генома ВГС остается неизвестной [16, 23]. Данный регион может играть важную роль в синтезе промежуточной минус цепи РНК и геномной РНК в процессе репликации РНК ВГС [16, 23], поскольку могут образовываться репликоны РНК с делециями в вариабельном районе, хоть и в значительно небольшом количестве [24]. Вместе с тем делеции либо в poly(U)-poly(U/UC), либо в 3'X регионах нежизнеспособны, что свидетельствует о том, что указанные регионы генома вируса критичны для репликации РНК ВГС [16].

Структура и функции белков ВГС. Процессинг вирусного белка-предшественника. К настоящему времени установлено, что геном ВГС состоит из 5'UTR региона, большой открытой рамки считывания (open reading frame — ORF), кодирующей белок-предшественник размером 3000 аминокислот, и 3'UTR. Протеолитический процессинг белка-предшественника ВГС, в результате которого образуются отдельные вирусные белки, является начальным этапом их модификации. В белке-предшественнике ВГС имеется 9 разных протеолитических участков нарезания, в результате чего получается 10 белков, включающих структурные белки сердцевин (core), оболочки E1 и E2 и неструктурные белки p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. Дополнительные вирусные белки могут быть продуцированы обнаруженной недавно в геноме ВГС альтернативной ORF [27—30]. Отдельные вирусные белки ВГС образуются в результате разрезания белка-пред-

шественника, синтезированного на открытой рамке считывания генома вируса. Протеолитический процессинг белка-предшественника происходит во время и после трансляции и вовлекает как клеточные, так и вирусные протеазы [49]. Структурные белки ВГС нарезаются от белка-предшественника сигнальной пептидазой (signal peptidase — SP) клетки-хозяина, расположенной в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), в то время как неструктурные белки освобождаются из белка-предшественника с помощью вирусных протеаз NS2-3 и NS3-4A [29]. Как было показано, белок сердцевинки дополнительно нарезается внутри мембраны ЭР клеточной сигнальной пептидной пептидазой (signal peptide peptidase — SPP), таким образом формируется готовый вариант белка сердцевинки [32]. Этот дополнительный этап ведет к освобождению белка сердцевинки из ЭР и его перемещению к липидным капелькам (lipid droplets — LD), которые, вероятно, служат в качестве платформы для сбора вирусных частиц ВГС [33]. Белки E2, p7 и NS2 в процессе репликации ВГС представлены как полипротеин-предшественник E2-p7-NS2. Примечательно, что комплекс E2-p7-NS2 протеолитически эффективно разрезается на связи p7-NS2, в то время как соединение E2-p7 разрезается редко, что ведет к накоплению в инфицированных клетках как отдельно белков E2, p7, так и комплекса E2-p7 [34]. Вирусная протеаза NS2-3 разрезает связь NS2-NS3, а протеаза NS3-4A разрезает сайты между неструктурными белками NS3 и NS4A, NS4A и NS4B, NS4B и NS5A, NS5A и NS5B. Протеолитический процессинг, выполняемый комплексом NS3-4A, следует точному порядку: сначала нарезается связь в *cis*-положении NS3-NS4A, затем быстро в *trans*-положении связь NS5A-NS5B, далее протеолиз связи NS4A-NS4B и в заключение нарезается связь NS4B-NS5A [28, 35]. Таким образом, протеолитический процессинг ведет к образованию структурных и неструктурных белков ВГС, которые принимают участие на разных стадиях жизненного цикла вируса.

Процессинг белка-предшественника приводит к образованию по меньшей мере 10 отдельных продуктов, расположенных в следующем порядке: NH₂-Core-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH.

Белок сердцевинки (core protein). Белок сердцевинки ВГС наиболее консервативный ви-

русный белок среди всех генотипов вируса. Он составляет вирусный нуклеокапсид, содержащий вирусную РНК и необходим для сборки вирусной частицы [36, 37]. Белок также выполняет некоторые регуляторные функции, такие как клеточная транскрипция, индуцированная вирусом трансформация, сигнальная трансдукция, развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме этого, белок вовлечен в ассоциированный с вирусом патогенетический процесс. Он в состоянии запускать апоптоз и клеточный рост, а также положительно регулирует продукцию активного кислорода и выполняет иммунорегуляторную роль [36, 38].

Белок сердцевинки состоит из трех доменов: N-концевого гидрофильного участка, который необходим для связывания РНК и гомо- олигомеризации, С-концевого гидрофобного домена, который ассоциирован с липидными капельками, а также вовлечен в правильный фолдинг (укладку), и хвостовой сигнальной последовательности, которая может являться мишенью для белка E1 на мембране ЭР [36—42]. В отличие от других белков ВГС для освобождения белка сердцевинки из белка-предшественника требуется последовательный протеолитический процессинг. После последовательного нарезания клеточной SP по связи core-E1 незрелый белок сердцевинки дополнительно нарезается SPP внутри гидрофобного С-конца с выходом зрелых N-концевых аминокислот 173—179 белка сердцевинки и происходит освобождение его от мембраны ЭР [36, 42]. Только зрелая форма белка сердцевинки может присоединяться к липидным каплям и взаимодействовать с NS5A, который транспортирует геномную РНК ВГС в сердцевину [44, 45]. Таким образом, созревание белка сердцевинки после нарезания SPP играет критическую роль в сборке вируса и регуляции его жизненного цикла.

Показано, что дисульфидные связи с икосаэдрической структурой в нуклеокапсидном белке вируса участвуют в сборке последнего и в стабилизации структуры капсида [45]. Поскольку вирион упаковывается в похожие сферические структуры, его нуклеокапсид может иметь такую же организацию [46]. Мутационный анализ показал, что созревшая сердцевина формирует димерный мембранный белок, который связан дисульфидной связью с Cys¹²⁸. Эта дисульфидная связь формирует стабильную капсидную структуру, усиливает взаимодействие

между сердцевинной и мембраной и является критичной для сборки вируса и продукции вирионов. Однако дисульфидная связь в сердцевине не влияет на репликацию РНК ВГС, на связь с липидными шариками или на какие-то другие функции белка сердцевинной [45]. Из-за низкого уровня мутаций в связи Cys¹²⁸ соединения, направленные на формирование дисульфидной связи с Cys¹²⁸, могут явиться кандидатами на получение новых классов соединений против ВГС. Белок сердцевинной после трансляции подвергается фосфорилированию. Как было показано в экспериментах *in vitro* в культурах клеток Huh-7 и HepG2, фосфорилирование белка сердцевинной осуществляется протеинкиназой А (ПКА) по участкам Ser⁵³ и Ser¹¹⁶ и протеинкиназой С (ПКС) по Ser⁵³ и Ser⁹⁹. Фосфорилирование с участием ПКА по Ser¹¹⁶ ответственно за репрессивное действие белка сердцевинной на циклинзависимый ингибитор киназы промотор р21 [47]. Уменьшение количества р21 может влиять на функцию белка апоптоза р53 и способствовать таким образом туморогенезу. Наконец, белок сердцевинной вовлечен в регуляцию транскрипции в геноме клетки-хозяина [46]. Белок сердцевинной подвергается и другим типам посттрансляционной модификации. Например, убиквитинации с помощью E3 убиквитинлигазы E6AP преимущественно на N-конце остатка лизина индуцирует деградацию белка сердцевинной в цитоплазме по пути убиквитин-протеасомы, который может контролировать продукцию вирионов ВГС и обладает антивирусным эффектом. Участок взаимодействия белка сердцевинной и E6AP расположен между аминокислотами 58 и 71 на белке сердцевинной, он высоко консервативный у всех генотипов ВГС [49—51]. Пальмитирование белка сердцевинной по Cys¹⁷² играет жизненно важную роль в программировании движения белка сердцевинной к ЭР и к связанным с ним LD, но не действует на созревание под действием протеолитического нарезания SPP и на накопление LD. Важно, что данный процесс влияет на сборку и продукцию ВГС [52].

Белки оболочки. Протеины оболочки ВГС E1 и E2 — это гликозилированные белки с молекулярной массой 35 кДа и 70 кДа соответственно. Они играют важную роль в проникновении вируса и его уклонении от действия иммунной системы [53]. В инфицированных клетках E1 и E2 находятся либо как нековалентные

гетеродимеры, которые чаще локализованы в ЭР, либо как агрегаты, связанные дисульфидными связями [54—57]. Гетеродимеры и олигодимеры E1 и E2, стабилизированные дисульфидными связями, также найдены в инфекционных вирусных частицах [54, 58, 59]. Оба белка состоят из большого N-концевого эктодомена и C-концевого гидрофобного трансмембранного якоря. Посттрансляционная модификация белков оболочки ВГС включает присоединение гликанов и формирование дисульфидных мостиков [60, 61]. Гликаны, связанные с белками оболочки ВГС, как было показано, модулируют проникновение вируса посредством модификации аффинности их рецепторов связывания и активности слияния. Они также вовлечены в белковый фолдинг и играют ключевую роль в уходе от иммунного ответа посредством маскировки потенциальных антигенных сайтов от связывания их нейтрализующими антителами [60, 62, 63]. Поскольку гликозилированные сайты у ВГС достаточно высококонсервативны, мутации при гликозилировании в этих участках дают основание рассматривать такие мутанты в качестве иммуногенов, которые индуцируют антительный ответ против ВГС [64]. Существуют 4—5 участков N-гликозилирования в белке E1 и до 11 — в E2 [60, 63, 65, 66]. Гликозилирование по N-концу происходит по остатку аспарагина и консенсусной последовательности Asn-X-Ser/Thr [60, 61]. При масс-спектрофотометрическом анализе белка E2 установлено, что он модифицирован олигосахаридом манозой и более сложным типом гликана только по двум участкам гликозилирования в пределах E2 [68]. Белок E1 модифицирован только по высоко манозному типу олигосахаридом, что было доказано обнаружением методом иммунофлюоресценции гетеродимеров E1/E2 на ЭР [65]. Изменения в гликозилированном участке поверхностных белков-гликопротеинов ВГС оказывают большое влияние на сборку вирусных частиц, их выход и иммуногенез [60, 66], определяя таким образом патогенез и вирулентность вируса. Мутации в гликозилированных участках N1 и N4 в гликопротеине E1 (E1N1, E1N4) ВГС, а также в N8 и N10 гликопротеина E2 (E2N8, E2N10) интерферируют с встраиванием обоих оболочечных белков в псевдо-частичку ВГС, что подтверждает важность этих участков для фолдинга белков и гетеродимеризации E1/E2 [58, 60]. Кроме того, мутации в

гликопротеинах E2N2 и E2N4 ведут к снижению инфекционности псевдочастиц ВГС, что подтверждает роль обоих гликанов в выходе вируса из инфицированной клетки [79]. Вместе с тем гликаны в положении E2N1, E2N6 и E2N11 уменьшают аффинность связывания E2 к рецептору кластера дифференцировки 81 (CD81) и снижают чувствительность частичек псевдотипа ВГС к нейтрализующим антителам и, следовательно, содействуют уходу от действия гуморального иммунитета [63]. Эти находки подтверждены исследованиями в культуре клеток с ВГС [76]. Очевидно, участки гликозилирования E2N1, E2N2, E2N4 и E2N6 окружают связывающий CD81 рецептор участок внутри E2, таким образом «защищая» его от узнавания нейтрализующими антителами. F. Helle и соавт. получили структурное доказательство прикрепления гликанов к белкам оболочки для модулирования гуморального иммунного ответа [58]. Ассоциированные с вирионом ВГС гликопротеины собираются в большие олигомерные белковые комплексы, которые стабилизируются дисульфидными связями [53, 58]. Эти комплексы способны связывать нейтрализующие антитела и рекомбинантный CD81 [53]. E1 и E2 состоят соответственно из 8 и 18 высококонсервативных остатков [59]. Из-за трудности экспрессии E1 при отсутствии E2 дисульфидное расположение остатков цистеина в E1 не определено [59]. Кроме этого, учитывая их очевидное влияние на структуру и инфекционность вирусной частицы, становится понятным, что связанные с гликопротеином дисульфидные олигомеры могут играть активную роль в почковании вируса при участии белок-белкового взаимодействия [54]. Более того, возможно, что присутствие дисульфидных мостиков в оболочечных белках ВГС может быть причиной недостаточной чувствительности культурального ВГС к обработке растворами с низкой pH [69]. Дополнительно показано влияние дисульфидной перестройки и окисления остатков цистеина в гликопротеинах E1 и E2 на выход ВГС и его слияние с эндосомальной мембраной клетки [59].

Таким образом, посттрансляционная модификация гликопротеинов ВГС (гликозилирование и формирование дисульфидных связей) оказывает прямое влияние на некоторые этапы жизненного цикла вируса — выход, слияние вируса с эндосомальной мембраной клетки и почкование.

Белок p7. Протеин p7 ВГС является маленьким мембранным белком, который способен к олигомеризации и формированию каналов внутри оболочки вируса. Точная роль p7 в жизненном цикле ВГС не определена, вместе с тем показано, что он необходим для становления инфекции, но не для репликации вируса [70, 71]. Из-за неполного или задержанного протеолитического процессинга генерация белка p7 связана с гликопротеином E2. Значение белка-предшественника E2-p7 в течении ВГС-инфекции точно не известно. Однако предполагается, что комплекс E2-p7 может быть вовлечен в регуляцию продукции нативного белка p7 и формирование комплексов ионных каналов [72]. Оптимальный кливедж соединения E2-p7 важен для продукции вируса, вероятно, из-за увеличения NS2-ассоциированной сборки вируса и формирования комплексов в близком соседстве с LD. Он также увеличивает взаимодействие NS2 с NS3 и E2, но не влияет на репликацию вирусного генома [73]. Структурный анализ показал, что белок p7 ВГС состоит из двух мембранных промежутков α -хеликаз, связанных короткой цитоплазматической петлей [75]. Посттрансляционная модификация p7 не была определена.

Неструктурные белки ВГС (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B).

Белок NS2. NS2 является трансмембранным протеином. Вместе с N-концевым доменом NS3 он формирует NS2-3 аутопротеазу. NS2-3 цистеиновая аутопротеаза является цинкзависимой металлопротеазой, которая нарезает полипротеин ВГС по связи NS2-NS3. После разрезания от NS3 NS2 быстро деградирует [75, 76]. Подобно белку p7, NS2 необходим для сборки вируса. Таким образом, NS2 является частью репликативного комплекса ВГС, который состоит из NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B, однако сам NS2 не существенен для репликации вируса [71, 77, 78]. В результате взаимодействия NS2 с E1, E2, NS3 и NS5A этот комплекс перемещается к похожему на точку структурам возле LD, которые являются участком сборки вирусных частиц [73, 79]. Кроме того, соответствующий кливедж в соединении NS2-NS3 важен для активного формирования репликативного комплекса ВГС, но не требуется для активности протеазы NS3 [80, 81]. Другие функции, связанные с NS2, включают ингиби-

рование апоптоза и модуляцию транскрипции генов клетки-хозяина [82—85]. Высоко гидрофобный N-конец NS2 состоит из трех трансмембранных сегментов, которые формируют участок связывания белка с мембраной ЭР [77]. Участок, связанный с протеазной активностью NS2, расположен внутри С-концевого домена, который способен к гомодимеризации и таким образом создает два сложных активных участка [86]. Вместе с тем главная роль NS2 заключается в его участии в формировании целостной частицы ВГС, а не ее протеазной активности [87, 88]. С-концевой глобулярный домен NS2, расположенный по направлению к цитоплазме инфицированной клетки, модифицирован фосфорилированием. Фосфорилирование NS2 осуществляется, вероятно, клеточной протеинкиназой 2 (СК2) [89]. NS2 существует недолго и быстро деградирует с помощью клеточной протеасомы. Деградация NS2 регулируется убиквитин-независимым способом фосфорилирования в пределах его С-концевой области. Ser¹⁶⁸ как часть консенсусного участка клеточной киназы СК2 (Ser/Thr-X-X-Glu) является очень важным для деградации белка NS2. Он высококонсервативен у всех генотипов ВГС, и единичная мутация Ser¹⁶⁸ ведет к резистентности для деградации NS2 [89].

Таким образом, фосфорилирование NS2 строго связано с его избытком внутри клетки-хозяина и может оказать сильное влияние на патогенез ВГС, в частности на сборку и производство вириона.

Комплекс NS3-4A ВГС. NS3-4A — нековалентный комплекс, состоящий из сериновой протеазы NS3 и ко-фактора NS4A [90]. NS3-4A осуществляет разделение NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B от белка-предшественника ВГС в определенном порядке. Комплекс протеазы NS3-4A имеет 3 определенных клеточные мишени, включающие митохондриальный противовирусный сигнальный белок (MAVS), Т-клеточный белок тирозинфосфатазу (TC-PTP) и toll/IL-1 рецептор гомологии, участок, содержащий адаптор, индуцирующий IFN- β (TRIF), который может быть вовлечен в развитие персистирующей ВГС-инфекции и гепатоцеллюлярной карциномы [30, 31]. Поэтому NS3-4A протеаза является главной мишенью для разработки противовирусных препаратов. Например, два противовирусных средства прямого действия (DAAs) теллапривер и боцепревир являются ин-

гибиторами протеазы NS3-4A [91, 92]. Белок NS3 состоит из N-концевого участка сериновой протеазы с каталитической триадой, состоящей из His⁵⁷, Asp⁸¹ и Ser¹³⁹, а также участка С-концевой РНК-хеликазы/НТФ-азы. NS3-хеликаза/НТФ-аза соединяет гидролиз НТФ, чтобы раскрутить вторичную структуру РНК, и это важно для репликации РНК и сборки вируса [93, 94].

Два участка NS3 могут функционировать независимо друг от друга, причина их физической связи остается неясной [90, 92]. Внутриклеточная протеаза NS3 имеет структурную гомологию с внеклеточными сериновыми протеазами, но не обладает дисульфидными связями для стабилизации ее структуры [95]. Ион Zn²⁺ вместе с его связывающим участком, сформированным из Cys⁹⁷, Cys⁹⁹, Cys¹⁴⁵ и His¹⁴⁹, стабилизирует протеазу NS3, активирует гидролиз NS3 и облегчает процессинг NS2 в соединении NS2-NS3. Присоединение NS4A далее стабилизирует NS3 посредством реструктуризации N-конца протеазы NS3 через взаимодействие с центральной гидрофобной частью NS4A. Кроме того, С-концевая кислая часть NS4A играет роль в регулировании репликации генома ВГС и сборке вируса, взаимодействуя с другими вирусными белками в репликативном комплексе [35, 95—97]. NS4A также регулирует репликацию ВГС, модулируя гиперфосфорилирование NS5A [98].

J. M. Liefhebber и соавт. методом специфического окрашивания фосфора и дефосфорилиции показали, что NS3 мог бы фосфорилироваться в подгеномных клетках-репликациях ВГС [99]. Однако эффективность фосфорилирования низкая, и его значение трудно определить. Кроме того, этой же исследовательской группой методом масс-спектрального анализа было определено N-концевое ацетилирование NS3. Роль фосфорилирования и ацетилирования NS3 в жизненном цикле ВГС до настоящего времени не известна. Поскольку белок NS3 может связаться с РНК [100, 101] через ее хеликазную область и содержит семь мотивов аргинин-глицин, включая два мотива аргинин-глицин в хеликазной области, это — потенциальный участок метилирования для PRMTs. Весь NS3 и участок хеликазы NS3 метилируются по Arg1493 в 1486Gln-Arg-Arg-Gly-Arg-Thr-Gly-Arg-Gly1494 мотиве с помощью аргинин-метилтрансферазы 1 (PRMT1) — фермента, катализирующего метилирование, однако никакого метилирования

не обнаружено в участке протеазы NS3 [101]. Анализ мутации продемонстрировал, что Arg1490 и Arg1493 являются детерминантами для хеликазной активности [102]. Метилирование NS3 по Arg1493 инактивирует хеликазу путем ингибирования раскручивания двух цепочечных ДНК [104]. Причина того, что метилирование аргинина вовлечено в комплекс «белок — нуклеиновая кислота», заключается в том, что модификация метила может затронуть аффинность связывания, стабильность белка, транскрипцию и сигнальную трансдукцию [100]. Отрицательное регулирование PRMT1 белковой фосфатазой 2A (PP2A) увеличивает активность NS3-хеликазы и увеличивает таким образом репликацию РНК ВГС, поэтому PP2A считают потенциальной мишенью для разработки лекарственного средства против ВГС [103].

Ко-фактор активности NS4A опосредуется его центральным регионом и особенно гидрофобными остатками Ile25 и Ile29, так как двойной мутант I25A/I29A не может формировать комплекс с NS3 [104]. Для повторной активности ко-фактора NS4A двойной мутант нуждается в биотинилировании на N-конце с помощью биотин-аминокапроновой кислоты (аНх). Тем не менее N-терминальное слияние одного биотина без аНх или C-концевое слияние биотин-аНх не может восстановить активность ко-фактора NS4A. С другой стороны, N-биотинилирование дикого типа NS4A по биотин-аНх может драматически усиливать активность ко-фактора. На основании этих данных и данных кристаллической структуры предсказано, что N-биотинилирование по биотин-аНх напоминает гидрофобную среду, которая повышает стабилизацию комплекса NS3-4A и C-биотинилирование может пространственно интерферировать с карманом связывания субстрата [105].

Белок NS4B. Белок NS4B недостаточно изучен по сравнению с другими белками ВГС. Освобождение NS4B происходит, по крайней мере, в течение процессинга белка-предшественника в строго определенной позиции [106]. Это сильно гидрофобный интегральный мембранный белок, который индуцирует образование перепончатого полотна вокруг мембраны ЭР, где происходит репликация генома ВГС и закоривание репликационного комплекса ВГС по неизвестному механизму [107]. NS4B может взаимодействовать с другими вирусными белками, такими как NS5A, связывать вирусную

РНК и имеет АТФ-азную активность. Он вовлечен в репликацию РНК, сборку вируса и его выход из клетки [108, 109]. Многофункциональный NS4B также активирует стрессовый путь ЭР, способствует стеатозу, изменяя метаболизм липидов, и уходит от действия врожденного иммунитета путем ингибирования интерферона [106]. Кроме того, его антиапоптозное действие может быть связано с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [110].

Имеются две амфипатические спирали (АН1 и АН2), находящиеся в N-концевой области NS4B с их гидрофобными участками, расположенными к цитоплазматической стороне мембраны ЭР. АН2 является взаимодействующим доменом мембраны, имеющим важное значение для перемещения белка через мембрану, репликации генома ВГС и олигомеризации белка. Олигомеризация NS4B имеет критическое значение для образования репликативного комплекса вируса [111—113]. Высоко гидрофобный центральный участок NS4B содержит 4 трансмембранных домена, высококонсервативный C-конец связывается с мембраной домена, который состоит из двух α -спиральных элементов, он играет критическую роль во взаимодействии NS4B и мембраны и является важным для формирования репликативного комплекса ВГС [114, 115].

Белок NS5A. Протеин NS5A является фосфорилированным, цинк-металлопротеином без какой-либо ферментативной активности, но он необходим для репликации РНК ВГС и морфогенеза вириона [116]. Точный механизм функционирования NS5A пока не ясен. Показано, что он может связываться с РНК ВГС, с другими белками вируса (NS5B) и клеточными белками, такими как человеческий связанный с пузырьками, ассоциированный с мембраной белок р33 (hVAP-33), тем самым способствуя образованию репликативного комплекса [28]. Другие функции NS5A включают устойчивость к интерферону, активацию транскрипции, регулирование сигнального пути [117, 118]. NS5A состоит из 3 доменов. Домен I содержит цинксвязывающий мотив и является детерминантой репликации РНК ВГС. Он функционирует в ассоциации с LD. Домен II может иметь значение в уклонении от врожденного иммунного ответа, а также в репликации РНК. Домен III участвует в сборке вируса и во взаимодействии белок—ядро [119]. К тому же имеется

амфипатическая α -спираль в области N-конца, ответственная за заякоривание с мембраной ЭР [116].

Белок NS5A является фосфопротеином, который существует в двух формах: базально фосфорилированной (56 кДа) и гиперфосфорилированной (58 кДа) [121]. Базально фосфорилированные сайты содержат в основном остатки серина и в меньшей степени остатки треонина, расположенные в центральном и C-концевом регионах. Основные гиперфосфорилированные участки идентифицированы в богатой серином области в центральной части NS5A [117, 120]. Базально фосфорилированная форма может быть активирована белками NS2 и NS4A, в то время как гиперфосфорилирование NS5A требует наличия белков NS3, NS4A и NS4B. Клеточные протеинкиназы в семействе CMGC вовлечены в фосфорилирование белка NS5A, включающее циклинзависимую киназу (CDK), активированную митогеном протеинкиназу (MAPK), гликоген — синтазу-киназу 3 (GSK3) и казеин киназу II (CKII) [116, 117]. Поскольку субклеточное распределение обеих форм NS5A похоже, степень фосфорилирования не влияет на локализацию NS5A на мембране ЭР [121]. Тем не менее деградация NS5A усиливается при повышенной степени фосфорилирования [120]. Мутационный анализ показал, что уменьшение гиперфосфорилирования NS5A способствует репликации РНК ВГС, в то время как снижение базального фосфорилирования не влияет на репликацию РНК ВГС в системе репликона. Это предполагает, что соотношение данных двух фосфорилированных форм NS5A может иметь важное значение для репликации вирусной РНК [122, 123]. NS5A также вовлечен в продукцию вириона за счет взаимодействия с белком сердцевины, которое требует базального фосфорилирования NS5A [124].

Белок NS5B. NS5B состоит из 591 аминокислотного остатка и выполняет функции РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp). Таким образом, NS5B представляет собой консервативную RdRp, которая иницирует синтез комплементарной негативной цепи РНК, а затем синтезирует положительную цепь РНК с использованием вновь синтезированных негативных цепей РНК в качестве матрицы. Из-за отсутствия корректуры RdRp, репликация ВГС

подвержена ошибкам [90, 94]. NS5B может взаимодействовать с другими вирусными белками (NS3, NS4A и NS5A) и клеточными белками (hVAP-33), что облегчает формирование вирусного репликативного комплекса РНК [125, 126]. Кроме того, он может образовывать комплекс с белком-супрессором ретинобластомы (pRb) и способствовать деградации опухолевого белка-супрессора pRb по убиквитинзависимому пути, способствуя развитию гепатоцеллюлярной карциномы [127].

Вероятнее всего, РНК-зависимая РНК-полимеразная активность данного белка связана с 4 высококонсервативными аминокислотами, поскольку большинство замен в их последовательности приводят к значительному снижению его ферментативной функции. Рибавирин трифосфаты не оказывают ингибирующего действия на полимеразную активность белка NS5B, подтверждая предположение, что наблюдаемый терапевтический эффект не связан с непосредственным ингибированием вирусной полимеразы.

Подобно другим полимеразам, кристаллическая структура NS5B напоминает конфигурацию правой руки. Домены большого пальца и ладонь составляют уникальную форму. Активный участок расположен в области ладони и имеет весьма консервативный GDD мотив. Имеются 4 аллостерические сайты в доменах большого пальца и ладони, являющиеся мишенями для разработки противовирусных препаратов [128—130]. Кроме того, белок NS5B представляет собой заякоренный хвост со своим C-концевым гидрофобным хвостом, связанным с мембраной ЭР [94]. Функция многих клеточных ферментов, участвующих в метаболизме ДНК и РНК, а также вирусной RdRp часто регулируется фосфорилированием [131]. S. B. Hwang и соавт. показали в культуре клеток насекомых, что NS5B представляет собой фосфопротеин [133]. S. J. Kim и соавт. открыли, что ПКС, родственная киназе 2 (PRK2), является специфическим ферментом для фосфорилирования NS5B в N-концевом домене пальца [132]. Фосфорилирование NS5B может влиять на повышение репликативной активности ВГС. L. Gao и соавт. определили взаимодействие между подобным убиквитину белком hPLIC1 (гомолог 1 человеческого белка, связывающего интегринассоциированный белок и цитоскелет) и NS5B [134]. Поскольку hPLIC1

взаимодействует как с протеасомой, так и с белком E3 убиквитинлигазами E6AP и β TrCP, модификация убиквитинированием NS5B через промотор hPLIC1 путем связывания способствует убиквитинзависимой деградации протеасомы, что приводит к снижению уровня NS5B [134]. NS5B в основном функционирует при репликации РНК, таким образом, снижение NS5B приводит к редукции геномной РНК ВГС [134, 135]. Хотя сайты убиквитинирования в NS5B и детальные механизмы hPLIC1-индуцированной деградации NS5B до сих пор не ясны, повышающее регулирование NS5B убиквитинирование может представлять собой мишень для разработки противовирусных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Alter H. J., Holland P. V., Purcell R. H. // *Am. J. Med. Sci.*— 1975.— Vol. 270.— P. 329—334.
- Kaito M., Watanabe S., Tsukiyama-Kohara K., et al. // *J. Gen. Virol.*— 1994.— Vol. 75.— P. 1755—1760.
- Abe K., Kurata T., Shikata T. // *Arch. Virol.*— 1989.— Vol. 104.— P. 351—355.
- Takahashi K., Kishimoto S., Yoshizawa H., et al. // *Virology.*— 1992.— Vol. 191.— P. 431—434.
- Choo Q. L., Kuo G., Weiner A. J., et al. // *Science.*— 1989.— Vol. 244.— P. 359—362.
- Kato N., Hijikata M., Ootsuyama T., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1990.— Vol. 87.— P. 9524—9528.
- Takamizawa A., Mori C., Fuke I., et al. // *J. Virol.*— 1991.— Vol. 65.— P. 1105—1113.
- Miller R. H., Purcell R. H. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1990.— Vol. 87.— P. 2057—2061.
- Overby L. R. // *Gut.*— 1993.— Vol. 34 (Suppl. 2).— P. S6—S9.
- Jacka B., Lamoury F., Simmonds P., et al. // *PLoS ONE.*— 2013.— Vol. 8.— P. 1—6.
- Niepmann M. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*— 2013.— Vol. 369.— P. 143—166.
- Hellen C. U., Pestova T. V. // *Viral. Hepat.*— 1999.— Vol. 6.— P. 79—87.
- Lomann M. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*— 2013.— Vol. 369.— P. 167—198.
- Jubin R. // *Curr. Opin. Molec. Ther.*— 2001.— Vol. 3, № 3.— P. 278—287.
- Fraser C. S., Doudna J. A. // *Nat. Rev. Microbiol.*— 2007.— Vol. 5.— P. 29—38.
- Fields *Virology* / Ed. D. M. Knipe, P. M. Howley.— Philadelphia, 2007.
- Wang C., Sarnow P., Siddiqui A. // *J. Virol.*— 1994.— Vol. 68.— P. 7301—7307.
- Honda M., Ping L. H., Rijnbrand R. C., et al. // *Virology.*— 1996.— Vol. 222.— P. 31—42.
- Soler M., Pellerin M., Malnou C. E., et al. // *Virology.*— 2002.— Vol. 298.— P. 160—173.
- Vuillermoz I., Khatlab E., Sablon E., et al. // *J. Med. Virol.*— 2004.— Vol. 74.— P. 41—53.
- Wang Y. // *World J. Gastroenterol.*— 2013.— Vol. 19.— P. 7910—7921.
- Ramjit R. T., Ingersoll J., Abdul-Ali D., et al. // *J. Clin. Microbiol.*— 2010.— Vol. 48.— P. 1771—1774.
- Thomas H. C., Lemon S. M., Zuckerman A. J. // *Viral Hepatitis.*— Hoboken, 2005.— P. 824—840.
- Song Y., Friebe P., Tzima E., et al. // *J. Virol.*— 2006.— Vol. 80.— P. 11 579—11 588.
- Gastaminza P., Dryden K. A., Boyd B., et al. // *J. Virol.*— 2010.— Vol. 84.— P. 10 999—11 009.
- Gatanese M. T., Uryu K., Kopp M., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2013.— Vol. 110.— P. 9505—9510.
- Branch A. D., Stump D. D., Gutierrez J. A., et al. // *Semin. Liver Dis.*— 2005.— Vol. 25.— P. 105—117.
- Chevaliez S., Pawlotsky J. M. // *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology* / Ed. S. L. Tan.— Norfolk, 2006.
- Suzuki T., Aizaki H., Murakami K., et al. // *J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 42.— P. 411—423.
- Moradpour D., Penin F., Rice C. M. // *Nat. Rev. Microbiol.*— 2007.— Vol. 5.— P. 453—463.
- Penin F., Dubuisson J., Rey F. A., et al. // *Hepatology.*— 2004.— Vol. 39.— P. 5—19.
- McLauchlan J., Lemberg M. K., Hope G., Martoglio B. // *EMBO J.*— 2002.— Vol. 21.— P. 3980—3988.
- Boson B., Grano O., Bartenschlager R., Cosset F. L. // *PLoS Pathog.*— 2011.— Vol. 7.— P. 1—17.
- Dubuisson J. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*— 2000.— Vol. 242.— P. 135—148.
- Morikawa K., Lange C. M., Gouttenoire J., et al. // *J. Viral. Hepat.*— 2011.— Vol. 18.— P. 305—315.
- Khalilq S., Jahan S., Pervaiz A. // *Infect. Genet. Evol.*— 2011.— Vol. 11.— P. 543—556.
- Dubuisson J. // *World J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 13.— P. 2406—2415.
- Jahan S., Ashfaq U. A., Khalilq S., et al. // *Infect. Genet. Evol.*— 2012.— Vol. 12.— P. 236—239.
- Adams P., Lavergne J. P., Penin F., McLauchlan J. // *J. Biol. Chem.*— 2006.— Vol. 281.— P. 22 236—22 247.
- Murray C. L., Jones C. T., Tassello J., Rice C. M. // *J. Virol.*— 2007.— Vol. 81.— P. 10 220—10 231.
- Roingard P., Hourieux C. // *J. Viral. Hepat.*— 2008.— Vol. 15.— P. 157—164.
- Kopp M., Murray C. L., Jones C. T., Rice C. M. // *J. Virol.*— 2010.— Vol. 84.— P. 1666—1673.
- McLauchlan J. // *J. Viral. Hepat.*— 2000.— Vol. 7.— P. 2—14.
- McLauchlan J. // *Biochem. Soc. Trans.*— 2009.— Vol. 37.— P. 986—990.
- Kushima Y., Wakita T., Hijikata M. // *J. Virol.*— 2010.— Vol. 84.— P. 9118—9127.
- Ishida S., Kaito M., Kohara M., Tsukiyama-Kohara K., et al. // *Hepatol. Res.*— 2001.— Vol. 20.— P. 335—347.
- Jung E. Y., Lee M. N., Yang H. Y., et al. // *Virus Res.*— 2001.— Vol. 79.— P. 109—115.
- Gomez-Gonzalo M., Benedicto I., Carretero M., et al. // *Virology.*— 2004.— Vol. 328.— P. 120—130.
- Shirakura M., Murakami K., Ichimura T., et al. // *J. Virol.*— 2007.— Vol. 81.— P. 1174—1185.
- Moriishi K., Shoji I., Mori Y., et al. // *Hepatology.*— 2010.— Vol. 52.— P. 411—420.
- Suzuki R., Moriishi K., Fukuda K., et al. // *J. Virol.*— 2009.— Vol. 83.— P. 2389—2392.
- Majeau N., Fromentin R., Savard C., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2009.— Vol. 284.— P. 33 915—33 925.

53. Zeisel M. B., Fofana I., Fafi-Kremer S., Baumert T. F. // *J. Hepatol.*— 2011.— Vol. 54.— P. 566—576.
54. Vieyres G., Thomas X., Descamps V, et al. // *J. Virol.*— 2010.— Vol. 84.— P. 10 159—10 168.
55. Op De Beeck A., Voisset C., Bartosch B., et al. // *J. Virol.*— 2004.— Vol. 78.— P. 2994—3002.
56. Dubuisson J., Rice C. M. // *J. Virol.*— 1996.— Vol. 70.— P. 778—786.
57. Drummer H. E., Maerz A., Pountourios P. // *FEBS Lett.*— 2003.— Vol. 546.— P. 385—390.
58. Helle F., Vieyres G., Elkrief L., et al. // *J. Virol.*— 2010.— Vol. 84.— P. 11905—11915.
59. Fraser J., Boo I., Pountourios P., Drummer H. E. // *J. Biol. Chem.*— 2011.— Vol. 286.— P. 31 984—31 992.
60. Goffard A., Callens N., Bartosch B., et al. // *J. Virol.*— 2005.— Vol. 79.— P. 8400—8409.
61. Lavie M., Goffard A., Dubuisson J. // *Curr. Iss. Mol. Biol.*— 2007.— Vol. 9.— P. 71—86.
62. Meunier J. C., Fournillier A., Choukhi A., et al. // *J. Gen. Virol.*— 1999.— Vol. 80.— P. 887—896.
63. Helle F., Goffard A., Morel V., et al. // *J. Virol.*— 2007.— Vol. 81.— P. 8101—8111.
64. Falkowska E., Kajumo F., Garcia E., et al. // *J. Virol.*— 2007.— Vol. 81.— P. 8072—8079.
65. Goffard A., Dubuisson J. // *Biochimie.*— 2003.— Vol. 85.— P. 295—301.
66. Slater-Handshy T., Droll D. A., Fan X., et al. // *Virology.*— 2004.— Vol. 319.— P. 36—48.
67. Kornfeld R., Kornfeld S. // *Ann. Rev. Biochem.*— 1985.— Vol. 54.— P. 631—664.
68. Iacob R. E., Perdivara I., Przybylski M., Tomer K. B. // *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.*— 2008.— Vol. 19.— P. 428—444.
69. Tscherne D. M., Jones C. T., Evans M. J., et al. // *J. Virol.*— 2006.— Vol. 80.— P. 1734—1741.
70. Sakai A., Claire M. S., Faulk K., et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 2003.— Vol. 100.— P. 11 646—11 651.
71. Lohmann V., Korner F., Koch J., et al. // *Science.*— 1999.— Vol. 285.— P. 110—113.
72. Carrere-Kremer S., Montpellier C., Lorenzo L., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2004.— Vol. 279.— P. 41 384—41 392.
73. Shanmugam S., Yi M. // *J. Virol.*— 2013.— Vol. 87.— P. 11 255—11 266.
74. Khaliq S., Jahan S., Hassan S. // *Liver Int.*— 2011.— Vol. 31.— P. 606—617.
75. Schregel V., Jacobi S., Penin F., Tautz N. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 2009.— Vol. 106.— P. 5342—5347.
76. Welbourn S., Pause A. // *Curr. Iss. Mol. Biol.*— 2007.— Vol. 9.— P. 63—69.
77. Jirasko V., Montserret R., Appel N., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2008.— Vol. 283.— P. 28 546—28 562.
78. Jones C. T., Murray C. L., Eastman D. K., et al. // *J. Virol.*— 2007.— Vol. 81.— P. 8374—8383.
79. Ma Y., Anantpadma M., Timpe J. M., et al. // *J. Virol.*— 2011.— Vol. 85.— P. 86—97.
80. Welbourn S., Green R., Gamache I., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2005.— Vol. 280.— P. 29 604—29 611.
81. Wright-Minogue J., Yao N., Zhang R., et al. // *J. Hepatol.*— 2000.— Vol. 32.— P. 497—504.
82. Erdtmann L., Franck N., Lerat H., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2003.— Vol. 278.— P. 18 256—18 264.
83. Dumoulin F. L., von der Bussche A., Li J., et al. // *Virology.*— 2003.— Vol. 305.— P. 260—266.
84. Oem J. K., Jackel-Cram C., Li Y. P., et al. // *J. Gen. Virol.*— 2008.— Vol. 89.— P. 1225—1230.
85. Oem J. K., Jackel-Cram C., Li Y. P., et al. // *Arch. Virol.*— 2008.— Vol. 153.— P. 293—301.
86. Lorenz I. C., Marcotrigiano J., Dentzer T. G., Rice C. M. // *Nature.*— 2006.— Vol. 442.— P. 831—835.
87. Phan T., Beran R. K., Peters C., et al. // *J. Virol.*— 2009.— Vol. 83.— P. 8379—8395.
88. Dentzer T. G., Lorenz I. C., Evans M. J., Rice C. M. // *J. Virol.*— 2009.— Vol. 83.— P. 12 702—12 713.
89. Franck N., Le Seyec J., Guguen-Guillouzo C., Erdtmann L. // *J. Virol.*— 2005.— Vol. 79.— P. 2700—2708.
90. Moradpour D., Penin F. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*— 2013.— Vol. 369.— P. 113—142.
91. Pawlotsky J. M. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*— 2013.— Vol. 369.— P. 321—342.
92. Sarrazin C., Hezode C., Zeuzem S., Pawlotsky J. M. // *J. Hepatol.*— 2012.— Vol. 56 (Suppl. 1)— P. S88—S100.
93. Raney K. D., Sharma S. D., Moustafa I. M., Cameron C. E. // *J. Biol. Chem.*— 2010.— Vol. 285.— P. 22 725—22 731.
94. Sharma S. D. // *Ind. J. Med. Res.*— 2010.— Vol. 131.— P. 17—34.
95. Abian O., Vega S., Sancho J., Velazquez-Campoy A. // *PLoS One.*— 2013.— Vol. 8.— P. e69773.
96. Vega S., Neira J. L., Marcuello C., et al. // *Int. J. Mol. Sci.*— 2013.— Vol. 14.— P. 13 282—13 306.
97. Abian O., Vega S., Neira J. L., Velazquez-Campoy A. // *Biophys. J.*— 2010.— Vol. 99.— P. 3811—3820.
98. Lindenbach B. D., Pragai B. M., Montserret R., et al. // *J. Virol.*— 2007.— Vol. 81.— P. 8905—8918.
99. Liefhebber J. M., Hensbergen P. J., Deelder A. M., et al. // *J. Gen. Virol.*— 2010.— Vol. 91.— P. 1013—1018.
100. Wolf S. S. // *Cell. Mol. Life Sci.*— 2009.— Vol. 66.— P. 2109—2121.
101. Gary J. D., Clarke S. // *Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.*— 1998.— Vol. 61.— P. 65—131.
102. Rho J., Choi S., Seong Y. R., et al. // *J. Virol.*— 2001.— Vol. 75.— P. 8031—8044.
103. Kim D. W., Kim J., Gwack Y., et al. // *J. Virol.*— 1997.— Vol. 71.— P. 9400—9409.
104. Duong F. H., Christen V., Berke J. M., et al. // *J. Virol.*— 2005.— Vol. 79.— P. 15 342—15 350.
105. Butkiewicz N. J., Wendel M., Zhang R., et al. // *Virology.*— 1996.— Vol. 225.— P. 328—338.
106. Butkiewicz N. J., Yao N., Wright-Minogue J., et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2000.— Vol. 267.— P. 278—282.
107. Gouttenoire J., Penin F., Moradpour D. // *Rev. Med. Virol.*— 2010.— Vol. 20.— P. 117—129.
108. Choi M., Lee S., Choi T., Lee C. // *Virus Genes.*— 2013.— Vol. 47.— P. 95—407.
109. Jones D. M., Patel A. H., Targett-Adams P., McLauchlan J. // *J. Virol.*— 2009.— Vol. 83.— P. 2163—2177.
110. Einav S., Elazar M., Danieli T., Glenn J. S. // *J. Virol.*— 2004.— Vol. 78.— P. 11 288—11 295.
111. Einav S., Sklan E. H., Moon H. M., et al. // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 47.— P. 827—835.
112. Gouttenoire J., Roingeard P., Penin F., Moradpour D. // *J. Virol.*— 2010.— Vol. 84.— P. 12 529—12 537.
113. Gouttenoire J., Castet V., Montserret R., et al. // *J. Virol.*— 2009.— Vol. 83.— P. 6257—6268.
114. Palomares-Jerez M. F., Nemesio H., Franquelim H. G., et al. // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2013.— Vol. 828.— P. 1938—1952.

115. Paul D., Romero-Brey I., Gouttenoire J., et al. // *J. Virol.*— 2011.— Vol. 85.— P. 6963—6976.
116. Liefhebber J. M., Brandt B. W., Broer R., et al. // *Viol. J.*— 2009.—Vol. 6.—P. 62.
117. Belda O., Targett-Adams P. // *Virus Res.*— 2012.— Vol. 170.— P. 1—14.
118. Macdonald A., Harris M. // *J. Gen. Virol.*— 2004.— Vol. 85.— P. 2485—2502.
119. Pawlotsky J. M., Germanidis G. // *J. Viral. Hepat.*— 1999.— Vol. 6.— P. 343—356.
120. Suk-Fong Lok A. // *Clin. Liver Dis.*— 2013.— Vol. 17.— P. 111—121.
121. Huang Y., Staschke K., De Francesco R., Tan S. L. // *Virology.*— 2007.— Vol. 364.— P. 1—9.
122. Tanji Y., Kaneko T., Satoh S., Shimotohno K. // *J. Virol.*— 1995.— Vol. 69.— P. 3980—3986.
123. Appel N., Pietschmann T., Bartenschlager R. // *J. Virol.*— 2005.— Vol. 79.— P. 3187—3194.
124. Neddermann P., Quintavalle M., Di Pietro C., et al. // *J. Virol.*— 2004.— Vol. 78.— P. 13 306—13 314.
125. Masaki T., Suzuki R., Murakami K., et al. // *J. Virol.*— 2008.— Vol. 82.— P. 7964—7976.
126. Ishido S., Fujita T., Hotta H. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1998.— Vol. 244.— P. 35—40.
127. Tu H., Gao L., Shi S. T., et al. // *Virology.*— 1999.— Vol. 263.— P. 30—41.
128. Nomoto A., Lemon S. M. // *PLoS Pathog.*— 2007.— Vol. 3.— P. 1335—1347.
129. Mayhoub A. S. // *Bioorg. Med. Chem.*— 2012.— Vol. 20.— P. 3150—3161.
130. Membreno F. E., Lawitz E. J. // *Clin. Liver Dis.*— 2011.— Vol. 15.— P. 611—626.
131. Beaulieu P. L. // *Expert Opin. Ther. Pathol.*— 2009.— Vol. 19.— P. 145—164.
132. Kim S. J., Kim J. H., Kim Y. G., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2004.— Vol. 279.— P. 50 031—50 041.
133. Hwang S. B., Park K. J., Kim Y. S., et al. // *Virology.*— 1997.— Vol. 227.— P. 439—446.
134. Gao L., Tu H., Shi S. T., et al. // *J. Virol.*— 2003.— Vol. 77.— P. 4149—4159.
135. Kleijnen M. F., Shih A. H., Zhou P., et al. // *Mol. Cell.*— 2000.— Vol. 6.— P. 409—419.

Поступила 08.07.15.

STRUCTURE OF HEPATITIS C VIRUS GENOME

V. F. Eremin

Data on the hepatitis C genome structural organization is presented, separate proteins functions and the main virus targets for drugs acting directly are described.

Key words: hepatitis C virus, genome, virus structural and non-structural proteins.

Адрес для корреспонденции:

Еремин Владимир Федорович:
РНПЦ эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филлимонова, 23; сл. тел. (8-017) 268-04-16.

Н. Ф. СОРОКА, С. В. ШАРУБА

ИНФЕКЦИЯ *CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE* ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Белорусский государственный
медицинский университет

В представленном обзоре литературы рассматривается инфекция *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) и ее роль в развитии ревматических заболеваний. Показана биология инфекции, история ее выделения. Подробно описан цикл развития *C. pneumoniae* в организме хозяина, эпидемиология и патогенез инфекции, механизмы персистенции в клетках человека. Описаны ревматические заболевания, ассоциированные с инфекцией *C. pneumoniae*. Обсуждаются исследования, посвященные изучению связи *C. pneumoniae* с реактивными артритами. Представлена схема диагностики и методы лечения указанной инфекции.

Подчеркивается, что *C. pneumoniae* способна проникать в сустав и вызывать инфекционный воспалительный процесс, длительно сохраняться в нем, оставаясь при этом жизнеспособной и метаболически активной вследствие неэффективности иммунной защиты. Данный возбудитель среди других является этиологическим агентом реактивных артритов и, возможно, других воспалительных артропатий.

Ключевые слова: инфекция *Chlamydomphila pneumoniae*, ревматические заболевания, реактивный артрит.

Этиология любого заболевания является ключом к его успешному лечению. В отношении ревматических заболеваний она всегда являлась объектом самого пристального внимания научной медицинской общественности. За всю историю изучения ревматических болезней на роль этиологических факторов предлагалось множество, прежде всего инфекционных, агентов (бактерии, вирусы). Только они — полноценные антигены, способны при попадании в организм мобилизовать все звенья иммунной системы человека, выявляя тем самым врожденную или приобретенную дисфункцию системы иммунитета, что является обязательным условием для развития неконтролируемого аутоиммунного воспаления. Ярким примером ревматической патологии, имеющей прямую связь с инфекцией, являются реактивные артриты, развивающиеся в ответ на перенесенную кишечную (сальмонеллез, иерсиниоз, шигеллез, кампилобактериоз) или урогенную (хламидиоз) инфекцию.

Развитие молекулярно-генетических и культуральных методов исследования позволило установить, что при реактивных артропатиях, рематоидном артрите, спондилоартритах в синовиальной жидкости (СЖ) и синовиальной ткани довольно часто помимо антигенов вышеуказанных бактерий обнаруживаются ДНК и мРНК транскрипты *Chlamydia trachomatis*. Более того, жизнеспособность *Chlamydia trachomatis* в суставе была впоследствии подтверждена культурально, что позволило рассматривать ее не как триггерный фактор, а как непосредственную причину этих заболеваний [1—3]. Другим представителем семейства *Chlamydiaceae* является дыхательный патоген *Chlamydomphila pneumoniae*, распространенность которого среди населения земного шара гораздо шире, чем *Chlamydia trachomatis*, что заставило ученых заняться изучением ее возможной роли в возникновении ряда ревматических заболеваний.

Биология *Chlamydomphila pneumoniae*

Chlamydomphila pneumoniae (прежнее название *Chlamydia pneumoniae*) относится к роду *Chlamydomphila*, семейству *Chlamydiaceae*, порядку *Chlamydiales*. Данный возбудитель впервые был выделен в 1965 г. из конъюнктивы больного ребенка на Тайване и назван «Агент TW-183». В 1983 г. американские ученые из смыва носоглотки больного фарингитом выделили идентичный возбудитель — AR-39. В дальнейшем этот инфекционный агент получил название TWAR (The Taiwan Acute Respiratory Agency). В 1985 г. американские и финские ученые установили, что данный возбудитель вызывает легко протекающие пневмонии и острые респираторные инфекции. Он был отнесен к хламидиям и получил видовое название *Chlamydia pneumoniae* [3, 4].

В 1999 г. с помощью методов рестрикции и молекулярной гибридизации проведено исследование генома и систематики хламидий и родственных им микроорганизмов. В результате предложена новая классификация хламидий, базирующаяся на анализе *Chlamydomphila pneumoniae*, а также на фенотипических и экологических отличиях [5].

Геном *Chlamydomphila pneumoniae* больше генома *Chlamydia trachomatis*, включает 1 230 230 нуклеотидов и кодирует 1052 протеина. Гомология геномов двух инфекций составляет всего 10%, изоляты *Chlamydomphila*

pneumoniae, выделенные у людей, не содержат плазмид. Протеиновый профиль *Chlamydomphila pneumoniae* отличается от протеинового профиля других представителей семейства. Кроме того, элементарные тельца *Chlamydomphila pneumoniae* биовара TWAR чаще имеют грушевидную форму. Генетическая и биологическая неоднородность вида *Chlamydomphila pneumoniae* позволила выделить 3 биовара: человеческий (TWAR), а также Koala и Equin, выделенные у животных. Исходя из вышеизложенного, в новой классификации хламидийной инфекции появились 2 рода: *Chlamydia* и *Chlamydomphila*. В род *Chlamydia* вошли *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia muridarum*. В род *Chlamydomphila* — *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Chlamydomphila pecorum*, *Chlamydomphila abortus*, *Chlamydomphila caviae* и *Chlamydomphila felis*.

Chlamydomphila pneumoniae — облигатный внутриклеточный грамотрицательный патоген, имеющий двухфазный цикл развития и существующий в виде двух форм: элементарного тельца (ЭТ) и ретикулярного тельца (РТ). Бактерии имеют грушевидную или округлую форму, двухслойную клеточную стенку, состоящую из наружного мембранного комплекса. Он включает термостабильный липополисахарид (ЛПС), белки (MOMP, Omp2 и Omp3), а также семейство полиморфных мембранных протеинов (PmpS). ЛПС *Chlamydomphila pneumoniae* сходен с ЛПС грамотрицательных бактерий и локализуется поверхностно на элементарных и ретикулярных тельцах. С ним ассоциирован MOMP — основной белок наружной мембраны, который посредством дисульфидных связей обеспечивает структурную целостность наружной мембраны, а также принимает участие в образовании проницаемых каналов и закрыт для ЛПС, что обеспечивает его низкую иммуногенность. Omp3 формирует внутренний слой клеточной стенки, а Omp2 является анкорным белком между внутренней и наружной мембраной. Белки PmpS экспонированы на поверхностной мембране и выполняют структурную функцию. Они объединены в 6 субтипов: А, В, С, D, Е, Н, с которыми связывают иммуногенность *Chlamydomphila pneumoniae*. Также с наружной мембраной ассоциировано семейство белков теплового шока HSP10, HSP60, HSP70. Они видоспецифичны, консервативны, иммуногенны и экспрессируются на протяжении всего

жизненного цикла бактерии. Методом иммуноблоттинга был идентифицирован также видоспецифический протеин 54 кДа, принимающий участие в иммунном ответе, и ряд других факторов вирулентности. Каждое ЭТ *Chlamydomphila pneumoniae* обладает плотным эксцентричным ядром и цитоплазмой с рибосомами и включениями. Как ЭТ, так и РТ имеют выступающие над поверхностью цилиндрические пикообразные выступы, через которые они контактируют с цитоплазмой клетки хозяина [6, 7].

Цикл развития *Chlamydomphila pneumoniae*

Хламидии имеют двухфазный цикл развития, в котором возбудитель находится в виде двух основных форм. Первая — внеклеточная инфекционная форма называется элементарным тельцем, средний размер 0,3 мкм, метаболически инертна, малочувствительна к антибиотикам, ядерный материал конденсирован гистоноподобными белками Hc1 и Hc2, а также генными продуктами hctA и hctB. Вторая — ретикулярное тельце — метаболически активная, неинфекционная, чувствительная к антибиотикам форма существования хламидофилы, имеющая размеры до 2 мкм, гомогенный ядерный материал и рыхлую гранулированную цитоплазму. При переходе РТ в ЭТ можно выделить промежуточные формы хламидофилы [6].

Попав в организм хозяина, инфекционная форма хламидофилы (ЭТ) прикрепляется к клеткам посредством электростатических взаимодействий с гликозаминогликанами (гепарансульфат). Эта фаза прикрепления занимает по времени 5 мин. Затем наступает фаза рецепторного взаимодействия с клеткой-хозяином. Предполагается, что роль рецепторов со стороны клеток выполняют маннозосодержащие олигосахара, в частности маннозо-6-фосфат и инсулиноподобный фактор роста. К белкам клеточной стенки хламидофил, участвующих в прикреплении к клетке, относятся MOMP, Omp2, HSP70 и PmpD/Pmp2. Рецепторная фаза взаимодействия длится 25 мин, за это время в клетку передается сигнал, который вызывает ремоделирование белков цитоскелета с последующим эндоцитозом ЭТ [8]. Эндоцитоз ЭТ начинается с процесса интернализации хламидофилы, который, вероятно, может протекать по двум механизмам: паразитопосредованному и липидопосредованному. Эндоцитоз начинается после фосфорилирования ряда киназ клетки-

хозяина (PI3, MEK-ERK) и АТФ-аз, которые регулируют процессы реорганизации актина в эукариотической клетке. Результатом является транзиторная микровиллярная гипертрофия и эндоцитоз. Эта стадия занимает по времени 2 ч [8, 9].

Интернализованное ЭТ превращается в патогенную модифицированную фагосому и называется внутриклеточным включением, которое уже имеет 3 мембраны, отделяющие его от окружающей среды: мембрана клетки-хозяина и собственная двухслойная клеточная стенка, что обеспечивает надежную защиту хламидофилы. Оказавшись в клетке, ЭТ мигрирует в зону аппарата Гольджи, не сливаясь с лизосомами клетки-хозяина.

В мембране включений находится группа специфичных для хламидофил протеинов, которые получили название «Мембранные белки включений». У *Chlamydomphila pneumoniae* обнаружено до 90 таких белков. Предполагается, что они необходимы для транспорта везикул, развития включений, предотвращения слияния включений с лизосомами клетки и их последующей гибели, транспорта необходимых метаболитов, передачи сигналов и превращения ЭТ—РТ—ЭТ [9].

Через 8 ч в ЭТ начинают активно протекать процессы синтеза белка, что обеспечивает рост хламидофил. Активируются процессы репликации, и ЭТ превращается в РТ. После накопления генетического материала происходит бинарное деление РТ. В активной фазе роста и размножения возбудители нуждаются в энергии АТФ, аминокислотах и железе, которые они получают от клетки-хозяина. Через 36—48 ч некоторые РТ уменьшаются в размерах и через промежуточные формы реорганизуются в ЭТ. Заканчивается процесс полным заполнением цитоплазмы клетки-хозяина микробными включениями. В дальнейшем вновь образованные ЭТ выходят наружу путем лизиса мембраны клетки и ее гибели или формируется крупная вакуоль с ЭТ с последующим ее экзоцитозом. В результате клетка остается жизнеспособной с остаточными включениями в ней. Весь цикл занимает 72—92 ч [6].

Хламидофилы имеют уникальную структуру, называемую системой секреции 3-го типа (Т3SS), которая есть у всех грамотрицательных бактерий. Она состоит из организованных определенным образом в клеточной стенке

белков, которые позволяют микроорганизму прямо внедрять эффекторные молекулы в цитоплазму клетки-хозяина с целью модуляции ее функции по пути, выгодному для бактерии. В основе системы лежит инъектосома или «молекулярный шприц», состоящий из 20—25 протеинов. Якорная часть является основанием и имеет вид колец, фиксированных в мембране. Она обеспечивает реорганизацию секреторной части и поддерживает ее энергетически. От базальной части отходит внутренний стержень, соединяющий ее с иглой или наружной частью, которая в виде иглы выступает над поверхностью клеточной стенки хламидий. Одна бактерия имеет несколько сот комплексов такой системы в мембране. В ее состав входит также АТФ-аза, снабжающая комплекс энергией [7, 9].

Секреторные протеины *Chlamydomphila pneumoniae* (IncS, Cpn0572, Cpn0761, Cpn0705, Cpn0703, Cpn0661, Cpn0708, Cpn1004) вне секреции связаны с шаперонами или свободно находятся в цитоплазме. Шапероны имеют сродство к одному или нескольким протеинам и, связываясь с ними, образуют транслокон. Основной их функцией является транспорт секреторных белков к системе секреции, предотвращение преждевременных взаимодействий между компонентами Т3SS. Как только поступает сигнал, они связываются системой секреции и вводятся в хост-клетку. Эффекторные протеины манипулируют клеткой разными путями. Наиболее примечательный путь — стимуляция поглощения клеткой бактерии, что непосредственно влияет на механизм полимеризации актина хост-клетки. Их функция также состоит в препятствовании слиянию фагосомы и лизосомы, обеспечении выживания патогена внутри. Кроме того, эти белки вмешиваются в клеточный цикл, таким образом регулируя апоптоз клетки путем активации каспаз или инактивации NF-κB и MAP-киназ. Inc-протеины подавляют защитные силы хост-клетки и обеспечивают транспортировку компонентов, необходимых для паразита [10].

Эпидемиология и патогенез инфекции *Chlamydomphila pneumoniae*

Источником инфекции является больной или бактерионоситель. Путь передачи — воздушно-капельный, механизм — аэрозольный. *Chlamydomphila pneumoniae* передается с отделяемым носоглотки при кашле, чихании, разго-

воре, поцелуях. Имеет тропность к эпителиальным клеткам, сосудистому эндотелию, гладкомышечным клеткам, лейкоцитам, нейроэпителиальным клеткам, кардиомиоцитам. Возбудитель очень неустойчив в окружающей среде. На хламидофилу губительно действуют ультрафиолетовые лучи короткого и длинного диапазонов, высокая температура и дезинфектанты. Так, ЭТ теряет инфекционность в течение 24—36 ч при температуре 35—37°C и в течение 1 мин — при 95°C. При 18—19°C жизнеспособность сохраняется в течение 1 сут и более. Раствор хлорамина (0,5%) не способен инактивировать хламидофилы даже при экспозиции 10 мин, но 2% раствор хлорамина вызывает гибель бактерий в течение 1 мин. Чувствительность хламидофилы к другим дезинфектантам, применяемым в стандартных концентрациях, также высокая [4].

Попадая в восприимчивый организм, *Chlamydomphila pneumoniae* поражает эпителий слизистых оболочек верхних дыхательных путей, глотки, придаточных пазух носа и среднего уха. Инкубационный период точно не установлен. Предполагается, что длительность его составляет 1 мес и более. Резистентность к аэрозольному заражению непродолжительная, не более 6 мес. Формы инфекции: латентная первичная и вторичная (после перенесенного заболевания), острая и хроническая. Самостоятельного излечения, как правило, не происходит. Проникнув в клетку, ЭТ либо уничтожается ею вследствие слияния фагосомы и лизосомы как наиболее редкий вариант, либо наступает фаза активного роста и деления, либо развивается персистенция. Через 48 ч после проникновения *Chlamydomphila pneumoniae* вызывает паралич ресничек эпителия слизистых оболочек, что способствует распространению возбудителя на нижележащие отделы респираторного тракта с проникновением патогена в альвеолы и легочные макрофаги, где хламидофила может персистировать длительное время. С макрофагами, моноцитами, гранулоцитами, В- и Т-лимфоцитами *Chlamydomphila pneumoniae* может попадать сначала в лимфатическую систему, затем в кровь и разноситься по всему организму, проникая в сосуды, сердце, суставы, печень, селезенку, центральную нервную систему. В этих органах может возникать воспалительный процесс [3, 4]. По данным исследования F. Cirino и соавт., на каждые 10 000 кле-

ток крови у здоровых доноров приходится 7,4% нейтрофилов, 4,1% моноцитов, 5,4% базофилов и эозинофилов, инфицированных *Chlamydomphila pneumoniae* [11].

Суставы являются наиболее благоприятной средой для персистенции хламидийной инфекции, возможно, из-за наличия гипоксической среды, в условиях которой снижается эффективность гамма-интерферона и антибиотиков [12]. Выявлена генетическая предрасположенность, обусловленная носительством эпсилон-4-аллеля гена аполипопротеина E (APOE), локализованного на 19-й хромосоме, и повышенным риском синовиальной инфекции *Chlamydomphila pneumoniae*. По-видимому, продукт экспрессии данного гена усиливает прикрепление ЭТ к клеткам-хозяевам [13].

В ответ на хламидийную инфекцию включаются механизмы как клеточного, так и гуморального иммунитета, направленные на эрадикацию хламидофил. На ранней стадии эпителиальные клетки синтезируют ИЛ-18, НК-ВК-2. Т-киллеры при хламидийной инфекции начинают активно продуцировать гамма-интерферон. С одной стороны, белки хламидофил MOMP, ЛПС, Omp, HSP60, HSP10 активируют В- и Т-лимфоциты, выброс ими медиаторов воспаления [4]. Так, HSP10 и HSP60 через Toll-рецепторы 2-го и 4-го типов способствуют выбросу Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов α -ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, гамма-интерферона, в синовиальной ткани — ИЛ-1 β , ИЛ-10 и RANTES хемокина, стимулирующих иммунные реакции, активацию Т-хелперов, образование цитотоксических лимфоцитов и продукцию В-лимфоцитами антител [14, 15]. С другой стороны, ЛПС хламидофил и HSP60, активизируют выработку ИЛ-10, который обладает иммуносупрессивным действием [4]. Центральную роль в активации гуморального звена играет белок PmpD, вызывающий образование нейтрализующих антител. Хламидофилы обладают собственной антииммунной стратегией, не позволяющей иммунной системе эффективно бороться с инфекцией. Эта стратегия заключается в том, что поверхностные мембранные протеины препятствуют слиянию включений с лизосомами макрофагов и тем самым их разрушению [10]. Кроме того, *Chlamydomphila pneumoniae* вырабатывает белок CPAFpn, который вызывает деградацию эукариотических факторов транскрипции RFX-5 и USF-1, необходимых для HLA-экспрессии, пре-

зентации антигенов хламидофилы и иммунного распознавания. Под влиянием протеаз микроба происходит деградация ядерного фактора транскрипции NF-κB и сохраняется активность его ингибитора I-κB. Хламидофилы угнетают активность системы комплемента, снижая синтез фракций C3a и C5a, что приводит к слабому хемотаксису полиморфно-ядерных лейкоцитов. В синовии *Chlamydomphila pneumoniae* индуцирует экспрессию генов *CTGF*, *ETV4*, *NR4A2*, *DUSP4*, *DUSP5* и *GAS-1*. Вследствие этого повышается выработка фибробластами стромелизина, коллагеназ (MMP-1, MMP-3, MMP-4 и MMP-9), активируется FAS-зависимый апоптоз синовиальных клеток [16].

Персистенция *Chlamydomphila pneumoniae*

Персистенция — это особое состояние хламидий, которое проявляется образованием aberrантных крупных жизнеспособных внутриклеточных включений, заполненных ядерным материалом со сниженной метаболической активностью и остановившимися процессами деления. В состоянии персистенции снижается экспрессия одних антигенов бактерии (MOMP, протеина 60-кДа, ЛПС) и повышается экспрессия других (HSP60) [3, 4, 6, 7]. Кроме того, активируются гены *OmpA* и *OmpB* и супрессируются *ftsK* и *ftsW*. Продуктами первых являются белки, отвечающие за ригидность клеточной стенки, вторых — отвечающие за процессы деления. В состоянии персистенции уменьшается метаболическая активность хламидофил, цикл развития останавливается, отсутствует рост на средах, бактерия становится нечувствительной к антибиотикам, но сохраняет при этом жизнеспособность. Именно персистенция лежит в основе латентной хронической хламидийной инфекции. В опытах *in vitro* показано, что данное состояние возбудителя чаще всего вызывает неблагоприятное изменение условий окружающей среды, а именно: хламидофилы, несмотря на то, что они бактерии, вызывают значительный выброс гамма-интерферона клетками иммунной системы. Как избыток, так и недостаток этого белка ведут к персистенции вследствие того, что гамма-интерферон активирует индоламин-2,3-диоксигеназу — фермент, вызывающий деградацию триптофана, который необходим для синтеза MOMP. Депривация железа, инфицированность фагом, нерациональное применение

антибиотиков, к которым у *Chlamydomphila pneumoniae* отмечается низкая чувствительность, или назначение антибиотиков в неадекватных дозах также останавливают активный рост бактерии. В условиях удаления препаратов и увеличения содержания триптофана цикл развития патогена восстанавливается. В макрофагах наблюдается первичная персистенция, механизм которой не выяснен, так как она не корректируется введением ни триптофана, ни антител к гамма-интерферону [18]. Впервые длительное сохранение *Chlamydomphila pneumoniae* в носоглотке было описано М. R. Hammerschlag и соавт. Это состояние выявлено у 5 пациентов после перенесенной острой инфекции в течение 11 мес, несмотря на длительное лечение различными антибиотиками. У 2 из этих пациентов инфекция сохранялась на протяжении 7—9 лет [17, 18].

Некоторые исследования свидетельствуют, что персистенцию стоит рассматривать как нормальное доминирующее состояние бактерий при их длительном существовании в организме [9, 19]. В этой фазе хламидофилы не выявляются культурально, одним из доступных методов диагностики является серологический. И хотя четкие серологические критерии хронической латентной инфекции *Chlamydomphila pneumoniae* не установлены, большинство авторов считают, что элевация титров IgA и IgG является маркером данного состояния [17, 20]. В этот период значительно повышается экспрессия хламидофилой HSP60, поэтому определение антител к нему является более значимым в плане диагностики хронической инфекции [21].

Ревматические заболевания, ассоциированные с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*

Chlamydomphila pneumoniae является одним из 5 патогенов, которые вносят наибольший вклад в формирование хронической патологии во всем мире [22]. Перечень заболеваний, вызываемых инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae* или ассоциированных с ней, достаточно широк. Данный возбудитель — причина острых респираторных инфекций, 10—15% внебольничных пневмоний, а также около 5—10% острых бронхитов и синуситов. Многочисленные научные исследования выявили ассоциацию микроба с болезнями сердечно-сосудистой системы

(атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, миокардит, эндокардит, перикардит, кожный васкулит, аневризма); нервной системы (шизофрения, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, инфаркт мозга, менингит, менингоэнцефалит), дыхательной системы (назофарингит, отит, синусит, бронхит, пневмония, ХОБЛ, рак легкого, синдром Лефгрена); патологией желудочно-кишечного тракта (билиарный цирроз печени).

Для большинства из вышеперечисленных заболеваний считать *Chlamydomphila pneumoniae* этиологическим фактором не позволяет лишь неполное соответствие постулатам Коха и Хилла [4, 5, 23—29]. Что же касается ревматической патологии, то лишь в начале 90-х годов прошлого столетия были описаны первые случаи ассоциации заболеваний с данной инфекцией. В 1993 г. зарегистрирован случай пневмонии, миокардита, узловой эритемы и олигоартрита у 37-летнего (HLA-B27-отрицательного) мужчины, вызванных инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*. Пациент выздоровел полностью через 4 мес [30]. В последующие годы появились сообщения о реактивных артритах, ассоциированных с данным микроорганизмом. В 1994 г. J. Braun и соавт., основываясь на серологическом исследовании и реакции антиген-специфической пролиферации синовиальных лимфоцитов *in vitro*, впервые предложили считать *Chlamydomphila pneumoniae* новым этиологическим агентом реактивных артритов и недифференцированных олигоартритов [31].

Впоследствии ряд авторов получили схожие результаты. Однако методы, которые использовали J. Braun и соавт., лишь косвенно подтверждали их заключение, так как сам микроорганизм в суставе обнаружен не был. N. Z. Wilkinson и соавт. изучили СЖ у 54 пациентов с реактивным артритом и недифференцированным олигоартритом методом ПЦР на наличие ДНК *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydomphila pneumoniae*. В отличие от первого возбудителя ДНК *Chlamydomphila pneumoniae* не была обнаружена ни в одном образце СЖ. В дальнейшем некоторые авторы показали, что в образцах синовиальной ткани и СЖ у пациентов с реактивными артритами, ревматоидным артритом, недифференцированными моноартритами и олигоартритами ДНК *Chlamydomphila pneumoniae* все-таки обнаруживается, правда реже, чем ДНК *Chlamydia*

trachomatis [32, 33]. Так, по сообщению O. Ardeniz и соавт., у пациента с общим вариабельным иммунодефицитом после острой респираторной инфекции развился реактивный артрит. Поиск инфекционного агента выявил *Chlamydomphila pneumoniae* в мазке из носоглотки и мокроте методом ПЦР и культурально — в СЖ [34]. H. C. Gerard и соавт. проанализировали СЖ пациентов с реактивным артритом и недифференцированным артритом методом ПЦР обратной транскрипции и обнаружили ДНК, рРНК и мРНК хламидофилы, доказав, таким образом, что *Chlamydomphila pneumoniae* не только жизнеспособна в суставе, но и метаболически активна. Данный патоген в 13% случаев является этиологическим агентом воспалительных артропатий, а именно реактивных артритов, недифференцированных олигоартритов, ревматоидного артрита и спондилоартритов [35]. Другие исследователи, обнаружив ДНК возбудителя в синовиальной ткани пациентов с хроническим недифференцированным спондилоартритом, заключили, что данный микроорганизм можно считать этиологическим агентом этой патологии [36]. A. Cascina и соавт. описали случай реактивного артрита и кожного васкулита, которые возникли на фоне респираторной инфекции. При этом связь с хламидофилой подтверждена серологически и методом гнездовой ПЦР. ДНК микроба обнаружена и в периферических моноцитах крови [37]. С. Contini и соавт. исследовали образцы СЖ и моноциты периферической крови у 28 пациентов с реактивным артритом, недифференцированным артритом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом (АС), SAPHO-синдромом. ДНК *Chlamydomphila pneumoniae* в СЖ и моноцитах обнаружена у 5 пациентов. В крови и СЖ у пациентов с недифференцированным артритом и АС методом ПЦР в реальном времени выявлена мРНК возбудителя. Кроме того, получен рост бактерии на питательных средах при совместном культивировании этих образцов, что подтверждает жизнеспособность возбудителя [38].

X. G. Feng и соавт. в исследовании случай—контроль у 79 пациентов с АС выявили значимое повышение в крови антител к *Chlamydomphila pneumoniae* по сравнению с контролем: IgG (88% против 91,8%), IgA (79,7% против 20,5% и IgM 51,9% против 31,5%) [39]. Повышение IgM коррелировало с активностью заболевания.

M. Fujita и соавт. выявили статистически значимое повышение уровня антихламидийного IgG у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [40]. H. Takeda и соавт. описали случай синдрома Стилла, ассоциированного с высоким титром антител IgG/IgA — 3,17/2,32 к *Chlamydomphila pneumoniae* [41].

A. D. Wagner и соавт. иммуногистохимическим методом и методом ПЦР обнаружили инфекцию в биоптатах височной артерии у 8 из 9 пациентов с гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией, указав, что бактерия преимущественно локализуется в адвентициальном слое сосудов, в котором ее локализации соответствует повышенное количество дендритных клеток, играющих роль антигенпрезентирующих [42]. Однако последующее исследование M. J. Regan и соавт. биоптатов височной артерии у 90 пациентов с височным артериитом методом ПЦР не подтвердило зна-

чимность возбудителя в патогенезе данного заболевания. Только 1% биопсий был положительным для гена *OmpA* и ни одного для гена *16sPHK* [43]. Не получены убедительные данные об ассоциации ювенильного ревматоидного артрита с данной инфекцией [44]. Таким образом, можно сделать вывод, что *Chlamydomphila pneumoniae* является этиологическим агентом или тесно ассоциирована с реактивными артритами, недифференцированными олигоартритами, ревматоидным артритом и спондилоартритами (таблица).

Диагностика инфекции *Chlamydomphila pneumoniae*

Не существует единого алгоритма обследования пациента с подозрением на инфекцию *Chlamydomphila pneumoniae*. В месте первичной локализации она проявляется в виде назофарингита, тонзиллита, бронхита, отита, сину-

Исследования, подтверждающие связь инфекции *Chlamydomphila pneumoniae* с ревматической патологией

Автор, источник	Патология	Количество пациентов	Материал для исследования	Методы диагностики хламидийной инфекции
J. T. Gran и соавт., [30]	Пневмония, миокардит, узловая эритема, олигоартрит	1	Кровь	МИФ (микроиммунофлюоресценция)
J. Braun и соавт., [31]	Реактивный артрит	5	Кровь и СЖ	МИФ + антигенспецифическая пролиферация синовиальных лимфоцитов
H. R. Schumacher и соавт., [33]	Реактивный артрит, недифференцированный артрит, ревматоидный артрит	28	Синовиальная ткань и СЖ	ПЦР
H. C. Gerard и соавт., [35]	Реактивный артрит	10	СЖ	ПЦР, ПЦР обратной транскрипции
H. Takeda и соавт., [41]	Болезнь Стилла	1	Кровь	МИФ
A. Cascina и соавт., [37]	Кожный васкулит и реактивный артрит	1	Кровь, моноциты периферической крови и бронхоальвеолярная жидкость	МИФ + ПЦР
O. Ardeniz и соавт., [34]	Общий переменный иммунодефицит и реактивный артрит	1	Кровь, СЖ	Культуральный, серологический
J. Carter и соавт., [36]	Хронический недифференцированный спондилоартрит	26	Биоптаты синовиальной ткани, моноциты периферической крови	ПЦР
M. Fujita и соавт., [40]	Ревматоидный артрит, СКВ	—	Кровь	МИФ
C. Contini и соавт., [38]	Ревматоидный артрит, недифференцированный олигоартрит, АС, SAPHO-синдром	28	СЖ, биоптаты синовиальной ткани	ПЦР, ПЦР обратной транскрипции

сита, пневмонии или протекает бессимптомно. Для подтверждения диагноза используют 3 группы методов: молекулярно-генетические, серологические и культуральные [4].

Среди молекулярно-генетических методов диагностики приоритет отдается ПЦР обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени. ПЦР обратной транскрипции 23sРНК субъединицы рибосом обладает высокой чувствительностью и специфичностью, сопоставимой с культуральным методом, с детекцией 1—10 инфекционных единиц. Кроме того, данное исследование позволяет не только детектировать генетический материал возбудителя, но и подтвердить его жизнеспособность и метаболическую активность. Методом ПЦР можно определить ядерный материал микроба в состоянии персистенции, когда заражение культур клеток просто бессмысленно [44].

Серологические методы выявляют видоспецифические иммуноглобулины классов А, М и G. В повседневной практике с этой целью применяют методы иммуноферментного анализа (ИФА) и МИФ. Последний как наиболее точный рекомендован к применению многими авторами и является своего рода стандартом в серологической диагностике данной инфекции [17, 19].

Культивирование *Chlamydomphila pneumoniae* — сложная задача. Для этих целей используют клеточные линии Hela и Her2. Но культуральный метод не является золотым стандартом в диагностике инфекции. Во-первых, до сих пор не выделена идеальная клеточная линия, во-вторых, в состоянии персистенции хламидофила роста не дает, так как останавливаются процессы деления клеток. Наиболее грамотный подход — это применение двух-трех технологически отличающихся методов или ПЦР [45].

Лечение инфекции *Chlamydomphila pneumoniae*

Chlamydomphila pneumoniae, как и все остальные представители семейства *Chlamydiaceae*, чувствительна к 4 группам препаратов: макролиды, фторхинолоны, тетрациклины и рифампицин, которые реализуют свои эффекты внутри клетки. Бактерия устойчива к пенициллинам и сульфаниламидам. Интересно, что в ее геноме есть все необходимые гены, кодирующие пептидогликан, являющийся мишенью для антибиотиков группы пенициллина, но по неизу-

ченным причинам они супрессированы, что и обуславливает отсутствие данного структурного компонента в клеточной стенке микроба [17].

Терапия как острой, так и хронической инфекции *Chlamydomphila pneumoniae* сопряжена с большими трудностями. Обусловлено это тем, что хламидофила — внутриклеточный патоген, который попав в клетку, становится защищенным от окружающей среды трехслойной мембраной, что усложняет проникновение антибактериальных препаратов внутрь микробной клетки. А часто развивающееся состояние персистенции, в котором возбудитель находится в организме большую часть времени в состоянии паразитирования, обуславливает отсутствие эффекта от антибиотиков [46].

О чувствительности хламидийной инфекции к тому или иному лекарственному средству судят на основании минимальной ингибирующей концентрации и минимальной бактерицидной или хламидиацидной концентрации МВС, которые определяются *in vitro* с применением культурального метода. Недостатком опытов *in vitro* является то, что не учитываются особенности метаболизма лекарств в организме, а также состояние персистенции возбудителя. Этим объясняется разница между чувствительностью микроба к тому или иному антибиотику *in vitro* и *in vivo*. Тем не менее в эрадикации инфекции из респираторного тракта у взрослых и детей эритромицин, кларитромицин, моксифлоксацин, азитромицин, левофлоксацин эффективны в 70—90% случаев [47].

По данным F. Blasi и соавт., которые сравнивали чувствительность различных штаммов *Chlamydomphila pneumoniae* к кларитромицину, грепафлоксацину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, флуритромицину и тиамфеникол-глицинат-ацетилцистеину (ТГА), полученную у микроорганизма *in vitro*, наибольшая чувствительность отмечается к кларитромицину, ТГА, флуритромицину, грепафлоксацину, левофлоксацину и наименьшая — к ципрофлоксацину [48]. Н. Yamaguchi и соавт. определяли чувствительность возбудителя в моноцитах, Т- и В-лимфоцитах к азитромицину, кларитромицину, тосуфлоксацину и миноциклину. В результате установлено, что инфекция в моноцитах и Т-лимфоцитах малочувствительна к эрадикационной терапии, а в В-лимфоцитах не чувствительна абсолютно. Тем не менее наибольшей эффективностью по сравнению с

кларитромицином и миноциклином обладают азитромицин и тосуфлоксацин [49]. По данным M. Donati и соавт., чувствительность возбудителя к моксифлоксацину выше, чем к азитромицину и миноциклину [50].

Проблема антибактериальной терапии инфекции *Chlamydomphila pneumoniae*, ассоциированной с ревматической патологией, практически не изучена. Согласно единственному проспективному рандомизированному двойному слепому плацебоконтролируемому исследованию, проведенному J. D. Carter и соавт., 6-месячный курс комбинированной терапии рифампицином 300 мг в сутки и доксициклином 100 мг дважды в сутки или азитромицином 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 сут, затем по 500 мг дважды в неделю у пациентов с реактивными артритом, индуцированными *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydomphila pneumoniae*, оказался эффективным в элиминации обоих патогенов. Хороший ответ на терапию отмечен у 63% пациентов против 22% в контроле. Полная ремиссия достигнута в 20% случаев против 0% в группе, получавшей плацебо. После курса антибиотикотерапии образцы СЖ и моноциты периферической крови были проанализированы с применением ПЦР на наличие инфекции. Отрицательный результат отмечался у большинства пациентов, получавших лечение, по сравнению с лицами контрольной группы. Из 2 комбинаций совместное назначение азитромицина и рифампицина наиболее предпочтительно [51]. Таким образом, длительная комбинированная терапия артритов, индуцированных инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*, с применением комбинаций указанных препаратов открывает более радужные перспективы в лечении данных заболеваний.

Заключение

Таким образом, *Chlamydomphila pneumoniae* — дыхательный внутриклеточный патоген, широко распространенный среди населения земного шара. Патология, вызываемая им, встречается в большинстве климатических зон от Финляндии до Тайваня [4]. Установлено, что первый контакт с возбудителем происходит в детском возрасте. И на протяжении жизни реинфицирование возможно неоднократно. Так, видоспецифические антитела к хламидофиле выявляются в крови здоровых людей в 5—15-летнем возрасте в 5—10% случаев, в возрасте

более 20 лет — в 50%, 60—70 лет — в 70—80% [52, 53]. Свойства, присущие другим представителям данного семейства, в полной мере характерны и для *Chlamydomphila pneumoniae*. Среди них — внутриклеточный способ паразитирования, персистенция, наличие эффективных антииммунных механизмов, тропность к клеткам различного происхождения, что обуславливает широкий спектр острой и хронической патологии с поражением различных органов и тканей.

Что касается ревматических заболеваний, то суммируя результаты исследований, проведенных различными группами ученых, можно с уверенностью утверждать, что *Chlamydomphila pneumoniae* способна проникать в сустав и вызывать инфекционный воспалительный процесс, длительно сохраняться в нем, оставаясь при этом жизнеспособной и метаболически активной вследствие неэффективности иммунных механизмов защиты. Данный возбудитель среди других является этиологическим агентом не только реактивных артритов, но и, возможно, других воспалительных артропатий, при которых комбинированная длительная антибактериальная терапия может иметь успех.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сорока Н. Ф., Талако Т. М., Полещук Н. Н. и др. // Науч.-практич. ревматология.— 2014.— Т. 52. Прилож. 1.— С. 118.
2. Лобзин Ю. В., Сидорчук С. Н., Позняк А. Л. // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2010.— № 6.— С. 48—51.
3. Брико Н. И. // Леч. врач.— 2011.— № 10.— С. 26—32.
4. Лобзин Ю. В., Позняк А. Л., Сидорчук С. Н. Хламидийные инфекции. Диагностика, клиника, лечение и реабилитация.— СПб., 2010.
5. Everett D., Bush R. M., Andersen A. A. // Int. J. Syst. Bacteriol.— 1999.— Vol. 49, № 2.— P. 415—440.
6. Ouellette S. P., Byrne G. I. *Chlamydia Pneumoniae Infection and Disease* / Ed. H. Friedman, Y. Yamamoto, M. Bendinelli.— New York, 2004.— P. 1—9.
7. Bailey L. *Infection Biology of Chlamydia Pneumoniae*.— Umea, 2008.
8. Wang A., Johnston S. C., Chou J., et al. // J. Bacteriol.— 2010.— Vol. 192, № 11.— P. 2809—2815.
9. Zigangirova N. A., Nesterenko L. N., Tiganova I. L., et al. // Mol. Gen. Microbiol. Virusol.— 2012.— № 3.— P. 3—13.
10. Karyagina A. S., Alexeevsky A. V., Spirin S. A., et al. // Mol. Biol.— 2009.— Vol. 43, № 6.— P. 897—916.
11. Cirino F., Webley W. C., West C., et al. // BMC Infect. Dis.— 2006.— Vol. 10, № 6.— P. 23.
12. Gracey E., Inman R. D. // Nat. Rev. Rheumatol.— 2011.— Vol. 8, № 1.— P. 55—59.
13. Gerard H. C., Fomicheva E., Whittum-Hudson J. A., et al. // Microb. Pathog.— 2008.— Vol. 44, № 4.— P. 279—285.

14. Zhou Z., Wu Y., Chen L., et al. // *Biol. Anim.*— 2011.— Vol. 47, № 8.— P. 541—549.
15. Gerard H. C., Wang Z., Whittum-Hudson J. A., et al. // *J. Rheumatol.*— 2002.— Vol. 29, № 9.— P. 1827—1835.
16. Hess S., Peters J., Bartling G., et al. // *Cell Microbiol.*— 2003.— Vol. 5, № 11.— P. 785—795.
17. Hammerschlag M. R. // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.*— 2002.— Vol. 13, № 4.— P. 239—248.
18. Hogan R., Mathews S., Mukhopadhyay S., et al. // *Infect. Immun.*— 2004.— Vol. 72, № 4.— P. 1843—1855.
19. Villareal C., Whittum-Hudson J. A., Hudson A. P. // *Arthrit. Res.*— 2002.— Vol. 4, № 1.— P. 5—9.
20. Miyashita K. // *Int. Med.*— 2003.— Vol. 42, № 10.— P. 919.
21. Pospisil L., Canderle J., Stroblova H., et al. // *Cas. Lek. Cesk.*— 2003.— T. 142, № 11.— S. 661—664.
22. Orrskog S., Medin E., Tsolova S., et al. // *PLoS ONE.*— 2013.— Vol. 8, № 7.— P. e68861.
23. Chen J., Zhu M., Ma G., et al. // *BMC Neurol.*— 2013.— Vol. 21, № 13.— P. 183.
24. Di Pietro M., Filardo S., De Santis F., et al. // *Int. J. Mol. Sci.*— 2013.— Vol. 14, № 7.— P. 15 105—15 120.
25. Arias I., Sorlozano A., Villegas E., et al. // *Infect. Schizophr. Res.*— 2012.— Vol. 136, № 1—3.— P. 128—136.
26. Pawate S., Sriram S. // *Ann. Ind. Acad. Neurol.*— 2010.— Vol. 13, № 2.— P. 80—86.
27. Tang L. F., Wang D. F., Cao L. Q., et al. // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.*— 2012.— Vol. 33, № 10.— P. 1072—1074.
28. Zhan P., Suo L. J., Qian Q., et al. // *Eur. J. Cancer.*— 2011.— Vol. 47, № 5.— P. 742—747.
29. Marangoni A., Donati M., Cavrini F., et al. // *World J. Gastroenterol.*— 2011.— Vol. 12, № 40.— P. 6453—6457.
30. Gran J. T., Hjetland R., Andreassen A. H., et al. // *Scand. J. Rheumatol.*— 1993.— Vol. 22, № 1.— P. 43—44.
31. Braun J., Laitko S., Treharne J., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 1994.— Vol. 53, № 2.— P. 100—105.
32. Wilkinson N. Z., Kingsley G. H., Sieper J., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 1998.— Vol. 41, № 5.— P. 845—854.
33. Schumacher H. R., Gerard H. C., Arayssi T. K., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 1999.— Vol. 42, № 9.— P. 1889—1893.
34. Ardeniz O., Gulbahar O., Mete N., et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 2005.— Vol. 94, № 4.— P. 504—508.
35. Gerard H. C., Schumacher H. R., El-Gabalawy H., et al. // *Microb. Pathog.*— 2000.— Vol. 29, № 1.— P. 17—24.
36. Carter J., Gerard H., Espinoza L., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2009.— Vol. 60, № 5.— P. 1311—1316.
37. Cascina A., Marone Bianco A., Mangiarotti P., et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2002.— Vol. 20, № 6.— P. 845—847.
38. Contini C., Grilli A., Badia L., et al. // *Rheumatol. Int.*— 2011.— Vol. 31, № 10.— P. 1307—1313.
39. Feng X. G., Xu X. J., Ye S., et al. // *Scand. J. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 40, № 4.— P. 289—291.
40. Fujita M., Hatachi S., Yagita M., et al. // *Lupus.*— 2009.— Vol. 18, № 2.— P. 164—168.
41. Takeda H., Ling M., Ochi M., et al. // *Chemotherapy.*— 2002.— Vol. 8, № 3.— P. 262—265.
42. Wagner A. D., Gerard H. C., Freseman T., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2000.— Vol. 43, № 7.— P. 1543—1551.
43. Regan M. J., Wood B. J., Hsieh Y. H., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2002.— Vol. 46, № 4.— P. 1056—1060.
44. Altun S., Kasapcopur O., Aslan M., et al. // *J. Med. Microbiol.*— 2004.— Vol. 53.— P. 787—790.
45. Yang J. M., Liu H. X., Hao Y. X., et al. // *J. Clin. Virol.*— 2006.— Vol. 36, № 1.— P. 79—81.
46. Walsh F., Willcock J., Amyes S. G. // *J. Chemother.*— 2002.— Vol. 14, № 3.— P. 312—313.
47. Hammerschlag M. R. // *Expert Rev. Antiinfect. Ther.*— 2003.— Vol. 1, № 3.— P. 493—503.
48. Blasi F., Drago L., Gismondo M. R., et al. // *J. Chemother.*— 2003.— Vol. 15, № 1.— P. 93—94.
49. Yamaguchi H., Friedman H., Yamamoto M., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2003.— Vol. 47, № 6.— P. 1972—1975.
50. Donati M., Rodriguez Fermepin M., Olmo A., et al. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1999.— Vol. 43, № 6.— P. 825—827.
51. Carter J. D., Espinoza L. R., Inman R. D., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2010.— Vol. 62, № 5.— P. 1298—1307.
52. Choroszy-Krol I., Frej-Madrzak M., Hober M., et al. // *Adv. Clin. Exp. Med.*— 2014.— Vol. 23, № 1.— P. 123—126.
53. Zeidler H., Hudson A. P. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2014.— Vol. 73, № 4.— P. 637—644.

Поступила 11.03.15.

CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE INFECTION IN RHEUMATIC DISEASES

N. F. Soroka, S. V. Sharuba

A review of literature concerning the *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) infection and its role in the development of rheumatic diseases is discussed. The infection biology, the history of its allocation is shown. The cycle of the *C. pneumoniae* development in the host organism, the infection epidemiology and pathogenesis, the persistence mechanisms in human cells are described in detail. The rheumatic diseases associated with the *C. pneumoniae* infection are characterized. The studies on the *C. pneumoniae* role in the reactive arthritis are analyzed. A scheme for the *C. pneumoniae* infection diagnosis and treatment is presented. Finally, it is emphasized that *C. pneumoniae* can penetrate into the joint and cause infectious inflammation, persist for long time remaining viable and metabolically active due to inefficiencies of the immune protection. This pathogen, among others, is the etiologic agent of reactive arthritis and possibly of other inflammatory arthropathies.

Key words: *Chlamydomphila pneumoniae* infection, rheumatic diseases, reactive arthritis.

Адрес для корреспонденции:

Сорока Николай Федорович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83.; сл. тел. (8-017) 272-57-93.



ВОРОБЕЙ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Исполнилось 60 лет со дня рождения известного белорусского ученого и хирурга, члена-корреспондента НАН Беларуси, профессора Александра Владимировича Воробья.

А. В. Воробей родился 6 июля 1955 г. на ст. Красный Берег Жлобинского района Гомельской области. В 1971 г. закончил среднюю школу № 1 г. Крупки Минской области. После окончания в 1978 г. лечебного факультета Минского государственного медицинского института обучался в интернатуре по хирургии на базе Минской областной клинической больницы. В 1978—1983 г. работал заведующим хирургическим отделением Холопеничской городской больницы Крупского района Минской области. С 1983 г. хирург-проктолог Минской областной клинической больницы, с 1985 г. по 2002 г. — заведующий проктологическим отделением данной больницы.

Целеустремленность и высокая работоспособность позволили Александру Владимировичу быстро стать ведущим специалистом по колопроктологии в нашей республике и СССР. В 1990 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Инвагинационные методы анастомозирования в хирургии толстой кишки». В 2000 г. А. В. Воробью присуждена ученая степень доктора медицинских наук после успешной защиты докторской диссертации «Хирургическая и медико-социальная реабилитация больных с энтеро- и колостомами». Практическим результатом его работы явилось создание государственной службы реабилитации стомированных больных, в состав которой вошли Республиканский центр стомийной помощи под руководством А. В. Воробья, 5 областных, Минский городской и Республиканский детский центры для более чем 5000 стомированных больных. Деятельность созданной А. В. Воробьем службы позволила не назначать стомированным пациентам первую группу инвалидности, а после выполнения реконструктивно-восстанови-



тельных операций большинству из них приступить к труду.

В 1995 г. А. В. Воробей основал и был первым Председателем правления Белорусской ассоциации стомированных пациентов, включенной в состав Европейской ассоциации.

С 1995 г. по совместительству он работал ассистентом, затем доцентом кафедры хирургии Белорусского института усовершенствования врачей (сейчас Белорусская медицинская академия последипломного образования). В 2002 г. А. В. Воробей избран по конкурсу заведующим кафедрой хирургии. В 2003 г. ему присвоено ученое звание профессора.

Коллектив клиники под руководством А. В. Воробья проводит широкий спектр экспериментальных и клинических исследований в различных областях хирургии: экстренной и плановой реконструктивно-восстановительной и миниинвазивной хирургической гастроэнтерологии, колопроктологии и гепатопанкреато-билиарной хирургии; эндоскопии; диагностике и лечении ангиодисплазий желудочно-кишечного тракта и видимых наружных локализаций, псевдоаневризм в бассейне чревного ствола, ангиохирургии.

А. В. Воробей создал экспериментальные модели ряда хирургических

заболеваний органов брюшной полости и их патогенеза, что позволило научно обосновать и внедрить в практику новые алгоритмы диагностики и хирургического лечения многих заболеваний желудочно-кишечного тракта, средостения и забрюшинного пространства, некоторые из них — с мировым приоритетом. Все это позволило выполнять операции любой сложности в абдоминальной хирургии на базе Республиканского центра реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии, которым руководит А. В. Воробей.

Профессор А. В. Воробей активно участвует в развитии лазерной хирургии в нашей стране. С 1999 г. по 2014 г. на кафедре хирургии выполнены 3 финансируемые и 5 инициативных НИР. В результате проведенной работы был создан опытный образец, а затем налажен промышленный выпуск универсальных трехволновых лазеров «МУЛ-хирург», на экспериментальных моделях некоторых заболеваний разработаны новые малоинвазивные технологии их лазерного хирургического лечения, последние внедрены в эндоскопическую практику, а также абдоминальную и сосудистую хирургию. Результаты исследований А. В. Воробья по лазерной хирургии представлены в многочисленных публикациях и докладах в Беларуси, ближнем и дальнем зарубежье. С 2010 г. профессор А. В. Воробей является членом Европейской медицинской лазерной ассоциации (EMLA).

В 2014 г. А. В. Воробей избран членом-корреспондентом НАН Беларуси по специальности «Лазерная медицина».

Александр Владимирович — блестящий хирург. Виртуозная техника выполнения оперативных вмешательств, аккуратность, высокая исполнительская дисциплина позволяют ему производить широкий спектр сложных и высокотехнологичных операций на пищевом и органах брюшной полости. Он никогда не отказывает в консультациях

пациентам и коллегам по работе, постоянно выезжает для выполнения операций в регионы.

Александр Владимирович выполняет большую общественную работу. Он является председателем экспертного Совета ВАК Республики Беларусь по хирургии и членом ГЭС по здравоохранению при Государственном комитете по науке и технологиям, входит в состав аттестационной комиссии Минздрава Республики Беларусь по хирургии, экспертной комиссии по онкологии Минздрава Республики Беларусь, НТС БелМАПО. С 2008 г. по 2014 г. он являлся членом общего собрания НАН Беларуси.

С 1996 г. — главный внешний проктолог Минздрава Республики Беларусь и эксперт по медицинской технике. Неоднократно избирался членом Президиума правления Белорусской ассоциации хирургов.

Профессор А. В. Воробей организовал 14 республиканских и международных научно-практических конференций, 11 республиканских мастер-классов по различным разделам хирургии, отредактировал и подготовил к публикации 10 сборников научных трудов. Он способствовал заключению договоров о сотрудничестве БелМАПО с хирургической клиникой Гейдельбергского университета (Германия) и с Балтийским обществом флебологов (Латвия), что позволило активизировать исследования в области хирургической панкреатологии и миниинвазивной лазерной флебологии. В 2011 г. он организовал и был избран председателем общественного хирургического объединения «Белорусский панкреатологический клуб», который в 2013 г. как национальная ассоциация

включен в состав «Европейского панкреатологического клуба».

Цикл лекций профессора А. В. Воробья по актуальным вопросам торакальной и абдоминальной хирургии для слушателей курсов усовершенствования врачей всегда вызывает неподдельный интерес. Он подготовил 15 кандидатов медицинских наук, является научным руководителем нескольких кандидатских и докторских диссертаций. Его отличает строгость, нетерпимость к обману и разгильдяйству. В то же время в общении вне работы раскрывается вся широта его души, высокая культура, трепетное отношение к истории нашей страны. Многие хирурги с гордостью называют его своим Учителем.

Профессор А. В. Воробей является автором свыше 450 публикаций, 13 монографий и практических руководств, 109 журнальных статей.

Несомненные научные достижения, коммуникабельность, личное обаяние позволили Александру Владимировичу завоевать серьезный научный авторитет среди зарубежных коллег. С 1996 г. он сделал более 60 докладов на международных хирургических конференциях в ближнем и дальнем зарубежье, имеет 150 научных публикаций за рубежом, был ведущим секций на 17 международных конгрессах, является постоянным членом организационного комитета ежегодных конгрессов ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ, эксперт ежегодных международных конференций «Российская школа колоректальной хирургии», участвовал в 5 успешно завершенных крупных международных клинических испытаниях лекарственных средств.

Профессор А. В. Воробей активно работает в редакционных коллегиях журналов «Здравоохранение», «Новости хирургии», «Хирургия. Восточная Европа», «Проблемы здоровья и экологии». Он является членом редакционных коллегий ведущих международных хирургических журналов: «Langenbeck's archives of Surgery» (Германия) и «Videosurgery» (Польша). В 2011 г. он избран почетным доктором Львовского национального медицинского университета, с 2010 г. — координатор от Беларуси и сопредседатель ежегодных балто-белорусских конференций по колоректальной хирургии. Награжден почетным дипломом ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ (2011). Является членом 3 международных и 3 российских профессиональных объединений.

Заслуги профессора А. В. Воробья высоко оценены государством. Он награжден Почетными грамотами Минздрава Республики Беларусь, Национального Собрания Республики Беларусь, ВАК Республики Беларусь, знаком «Отличник здравоохранения», медалью «За працюныя заслугі». А. В. Воробей трижды удостоен персональной стипендии Президента Республики Беларусь: за вклад в развитие хирургии (2000); за вклад в развитие медицинской науки (2010); за вклад в области образования (2013).

Сотрудники кафедры хирургии и Республиканского центра реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии, редакция журнала «Здравоохранение», друзья и коллеги сердечно поздравляют Александра Владимировича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, счастья, благополучия, творческого долголетия.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

© «Здравоохранение» (Минск), № 10 2015 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)
Бильдюк Е. М., 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 21.09.2015.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,25 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,3
Тираж 1800 экз. Зак. 2364

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

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.