

**НОВЫЙ**

## БИОПАРОКС®

ФУЗАФУНГИН

### Рациональный выбор для лечения инфекций носа и ротоглотки

- **Высокая приверженность пациентов к лечению**
- **Новые адаптированные насадки для носа и горла**
- **Новый удобный режим дозирования**



#### ВЗРОСЛЫЕ:

- 2** ингаляции в каждый носовой ход и/или
- 4** ингаляции через рот
- 4** раза в день

#### ДЕТИ:

- 1** ингаляция в каждый носовой ход и/или
- 2** ингаляции через рот
- 4** раза в день

## Редакционная коллегия

Председатель  
ВАЛЬЧУК Э. А.

Главный редактор  
ШАРАБЧИЕВ Ю. Т.

## Редакционный совет

АБАЕВ Ю.К. (Минск)  
АБЕЛЬСКАЯ И.С. (Минск)  
АЛЕЙНИКОВА О.В. (Минск)  
АДАСКЕВИЧ В.П. (Витебск)  
БЕЛЕЦКИЙ А.В. (Минск)  
БЕЛЯЕВА Л.М. (Минск)  
ВАСИЛЬКОВ Н.А. (Гомель)  
ВИЛЬЧУК К.У. (Минск)  
ГУРЕВИЧ Г.Л. (Минск)  
ДЕЙКАЛО В.П. (Витебск)  
ДЕРКАЧ Ю.Н. (Витебск)  
ЖИДКОВ С.А. (Минск)  
ЗАЛУЦКИЙ И.В. (Минск)  
КАРПОВ И.А. (Минск)  
КОВАЛЕВА Л.И. (Минск)  
КОРОТКЕВИЧ Е.А. (Минск)  
ЛЫЗИКОВ А.Н. (Гомель)  
МАЗУР Н.В. (Минск)  
МОХОРТ Т.В. (Минск)  
ПИНЕВИЧ Д.Л. (Минск)  
ПОЛОВИНКИН Л.В. (Минск)  
ПОТАПНЕВ М.П. (Минск)  
СИЛИВОНЧИК Н.Н. (Минск)  
СИРЕНКО В.И. (Минск)  
СМЕЯНОВИЧ А.Ф. (Минск)  
ФИЛОНОВ В.П. (Минск)  
ШИШКО Г.А. (Минск)  
ШРУБОВ В.И. (Могилев)

АНТОНОВ И.П., БОВА А.А., ВОТЯКОВ В.И., ГАРЕЛИК П.В., ДОСТА Н.И., ЖЕРНОСЕК В.Ф., ЛИХАЧЁВ С.А., МАНАК Н.А., МИХАЙЛОВ А.Н., МРОЧЕК А.Г., НЕЧИПУРЕНКО Н.И., ПАНКРАТОВ В.Г., ПЕРЕСАДА О.А., ПОЛЯНСКИЙ Ю.П., СИДОРЕНКО Г.И., СМИРНОВА Л.А., СМЫЧЁК В.Б., СОРОКА Н.Ф., ТИТОВ Л.П., ТРЕТЬЯКОВА И.Г. (отв. секретарь), УЛАЩИК В.С., ХОЛОДОВА Е.А., ЧИСТЕНКО Г.Н., ЧУДАКОВ О.П.

## Правильный выбор статина – дело трудное!



Читайте на с. 48–50

Трован –  
правильное может быть простым!!!

• 1 таблетка один раз в день

PHARMACARE INT. CO.  
GERMAN PALESTINIAN JOINT VENTURE  
ПРЕПАРАТЫ ДОВЕРИЯ  
www.pharmacare.by

Лекарственное средство.  
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией  
Трован 10 мг №30 РУ МЗ РБ № 7269/05/10 от 24.03.2010 до 24.03.2010  
Трован 20 мг №30 РУ МЗ РБ № 6362/03/08 от 29.08.2008 до 29.08.2013



**В номере**

**Contents**

- **ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ**  
Целесообразность симультанных сосудистых резекций при радикальном хирургическом лечении протоковой аденокарциномы поджелудочной железы / Шмак А.И., Ревтович М.Ю.  
Иммунотерапия бронхиальной астмы / Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В.
- **ВОПРОСЫ АТТЕСТАЦИИ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ**  
Лабораторное исследование выпотных жидкостей / Ходюкова А.Б., Батуревич Л.В.
- **ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**  
Медицинские ошибки: правовые, этические и организационно-методические аспекты проблемы / Фоменко А.Г.  
О недобросовестной практике научных медицинских исследований
- **ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**  
Санация беременных / Занько С.Н., Занько А.С.  
Возможности сентора (Лозартана) в коррекции основных патогенетических звеньев метаболического синдрома / Суджаева О.А., Суджаева С.Г., Казаева Н.А., Губич Т.С., Сукало Т.И., Феоктистова Н.В.  
Применение акушерского геля Дианатал для профилактики акушерского травматизма / Пересада О.А., Барсуков А.Н., Одинова Н.А., Шереметьева Л.Э., Куликов А.А., Верес И.А., Лукьянова Т.С., Мартищенко Т.В., Ковган И.М., Саватеева Н.А., Тимошенко Т.И., Голугутская И.В., Бойко О.П.  
Применение аторвастатина (Трoвана) в лечении пациентов с возвратной (постоперационной) стенокардией / Мацкевич С.А., Барбук О.А., Соловей С.П.
- **ОБМЕН ОПЫТОМ**  
Остеосинтез переломов длинных костей конечностей при сочетанной черепно-мозговой травме / Абдуллаев А.Д., Алыев Ф.И., Ягубов Э.Г., Афшари М.
- **ЮБИЛЕИ**
- **ТЕХНОЛОГИЯ ТВОРЧЕСТВА**  
Принципы лидерства и бюрократизма в медицинской практике / Михайлов А.Н.
- **МЕДИЦИНА В ЦИФРАХ И ФАКТАХ**
- **ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**
- **НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**  
Сравнительная оценка морфологических изменений остеоинтеграции в динамике применения различных лечебных комплексов в условиях эксперимента / Походенько-Чудакова И.О., Пашкевич Л.А., Шевела Т.Л.  
Анализ эффективности определения ДНК папилломавирусов высокого канцерогенного риска в профилактике рака шейки матки / Беляковский В.Н., Волченко А.Н., Воропаев Е.В., Пригожая Т.И., Стасенкова С.В., Грабарёва Г.Л., Думова С.А.  
Возможность восстановления поврежденных периферических нервов при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток / Петрова Д.Ю., Подгайский В.Н., Недзьведь М.К., Анищенко С.Л., Мечковский С.Ю., Зафранская М.М.  
Заболеваемость слизистой оболочки ротовой полости у взрослого населения Республики Беларусь / Казеко Л.А., Александрова Л.Л., Рутковская А.С., Смирнов А.М., Юровский Н.Н., Гедревич З.Э., Коваленко Е.В.  
Совершенствование антигенсвязывающей полимеразной цепной реакции для детекции вируса гепатита А / Плотникова К.Ю., Гудков В.Г., Виринская А.С.  
Профилактика кровотечений при оперативном родоразрешении беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / Лебедзько А.В., Дармоян Н.А., Воробей Н.А., Миллюк Н.С., Жуковская С.В.
- **PROBLEM ARTICLES AND REVIEWS**  
6 Expediency of simultaneous vascular resections in radical surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma / Shmak A.I., Revtovich M.Yu.  
10 Immunotherapy in bronchial asthma / Vykhristenko L.R., Smirnova O.V.
- **PROBLEMS OF ATTESTATION AND EDUCATION CONTINUING**  
17 Laboratory study of exudative liquids / Khodyukova A.B., Baturevich L.V.
- **LEGAL ASPECTS OF MEDICAL ACTIVITY**  
20 Medical errors: legal, ethical and organization aspects of the problem / Fomenko A.G.  
26 On careless practice of scientific medical research
- **EXPERIENCE OF NEW PHARMACEUTICALS' CLINICAL USE**  
31 Sanitation for the pregnant / Zan'ko S. N., Zan'ko A.S.  
36 The influence of Senter (Losartan) on the pathogenetic mechanisms of metabolic syndrome / Sujayeva V.A., Sudzhaeva S.G., Kazaeva N.A., Gubich T.S., Sukalo T.I., Feoktistova N.V.  
44 Dianatal obstetric gel in prevention of obstetric trauma / Peresada O.A., Barsukov A.N., Odintsova N.A., Sheremet'eva L.Z., Kulikov A.A., Veres I.A., Luk'yanova T.S., Martischenko T.V., Kovgan I.M., Savateeva N.A., Timoshenko T.I., Gologutskaya I.V., Boyko O.P.  
48 The use of atorvastatin (Trovan) in treatment of patients with recurrent (postoperational) angina / Matskevich S.A., Barbuk O.A., Solovei S.P.
- **EXPERIENCE'S EXCHANGE**  
51 Osteosynthesis in long bones fractures associated with head injury / Abdullaev A.D., Alyev F.I., Yagubov E.G., Aphshari M.
- **JUBILEES**
- **CREATION TECHNOLOGY**  
55 Leadership and bureaucracy principles in medical practice / Mikhailov A.N.
- **MEDICINE IN FIGURES AND FACTS**
- **HISTORY OF MEDICINE**
- **SCIENTIFIC RESEARCHES**  
61 Comparative evaluation of morphological changes of osteointegration in dynamics during different treatment / Pohodenko-Chudakova I.O., Pashkevitch L.A., Shevela T.L.  
64 Analysis of effectiveness of DNA human papillomaviruses high cancer risk detection in cervical cancer prevention / Belyakovskij V.N., Volchenko A.N., Voropaev E.V., Prigozhaya T.I., Stasenkov S.V., Grabar'eva G.L., Dymova S.A.  
69 Possibility of restoration of the damaged peripheral nerves at transplantation of the mesenchymal stem cells / Petrova D., Padhaiskii V., Miachkouski S., Nedzvedz M., Zafranskaya M., Anishchanka S.  
73 Disease of oral mucosal in adult population in the Republic of Belarus / Kazeko L.A., Aleksandrova L.L., Rutkovskaja A.S., Smirnov A.M., Jurovskij N.N., Gedrevich Z.E., Kovalenko E.V.  
77 Improvement of antigen-binding polymerase chain reaction in detection of hepatitis A virus / Plotnikova K.Y., Gudkov V.G., Virinskaya A.S.  
81 Prevention of bleeding during operative delivery pregnant after in vitro fertilization (IVF) / Lebedzko A.V., Darmayan N.A., Vorobey N.A., Miliuk N.S., Zhukovskaya S.V.

д.м.н. Шмак А.И., к.м.н. Ревтович М.Ю.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск

## Целесообразность симультанных сосудистых резекций при радикальном хирургическом лечении протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Радикальное хирургическое вмешательство является основным компонентом лечебных мероприятий при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. Литературные данные свидетельствуют о низкой резектабельности местно-распространенного рака поджелудочной железы (РПЖ), которая колеблется в пределах 10–35% [1, 3, 20]. Высокая онкологическая агрессивность опухоли, близость к магистральным сосудам брюшной полости обуславливает достаточно раннее и практически бессимптомное распространение на них опухоли. Частота инвазии протоковой аденокарциномы в магистральные сосуды мезентерико-портальной системы и в висцеральные ветви брюшной аорты достигает 60% [2].

Отношение к симультанной панкреатодуоденальной резекции с резекцией и реконструкцией сосудов в современной литературе противоречиво. Пациенты с местно-распространенным РПЖ и инвазией магистральных сосудов составляют сложную в тактическом отношении группу. С одной стороны, биологический потенциал протоковой аденокарциномы даже в случае радикального хирургического лечения обуславливает низкую продолжительность жизни таких больных. С другой стороны, в случае отказа от хирургического лечения пациенты подлежат паллиативной химиолучевой терапии (ХЛТ). Именно такая тактика увеличивает риск гибели больного от осложнений опухолевого процесса. В связи с этим возникает дилемма: либо травматичная операция с резекцией и реконструкцией сосудов, которая сама по себе чревата осложнениями и возможным летальным исходом, либо паллиативное химиолучевое лечение.

Ответ на вопрос, какую же тактику предпочесть, можно получить на основании анализа накопленного в мире опыта таких операций.

Исторически вращание опухоли в магистральные сосуды мезентерико-портальной системы и висцеральные ветви брюшной аорты рассматривалось и до сих пор продолжает рассматриваться некоторыми авторами как противопоказание к хирургической операции [2]. Сторонники этой точки зрения обосновывают ее следующим:

1. Выполнение симультанной резекции сосудов в большинстве случаев не позволяет достичь онкологического радикализма ( $R_0$ ). R.C. van Geenen и соавт. [27] отметили отсутствие опухолевого роста в краях отсечения воротной и верхней брыжеечной вен только у 38% больных. Это свидетельствует о том, что симультанная операция на сосудах при протоковой аденокарциноме является циторедуктивной у большинства пациентов. Неадекватная с точки зрения радикальности резекция имеет своим следствием потерю локального контроля над опухолью и, как результат, показатели выживаемости, аналогичные таковым при паллиативной ХЛТ [7].

2. При симультанной резекции магистральных сосудов увеличивается количество осложнений [9, 16, 25].

3. Сам факт инвазии опухоли в сосуды имеет своим следствием уменьшение продолжительности жизни, поскольку в данном случае нельзя исключить гематогенное распространение опухоли.

В последнее время в связи с совершенствованием хирургической тактики, послеоперационного ведения больных, а также в связи с использованием комплексного подхода в лечении пациентов со злокачественным опухолями поджелудочной железы (в частности, использование неоадьювантной ХЛТ и/или интраоперационной ЛТ) были расширены показания к радикальному хирургическому лечению протоковой аденокарциномы за счет симультанного вмешательства на сосудах

панкреатодуоденальной области. Предпосылки для изменения хирургической тактики:

1. Достаточно сложно определить истинную инвазию в сосуды на основании предоперационных методов визуализации и на основании данных интраоперационной ревизии. Так, E.F. Yekebas и соавт. [30] сообщают, что из 100 больных, у которых была выполнена резекция магистральных вен мезентерико-портальной системы, у 23% имело место перитуморозное воспаление, маскирующее истинную опухолевую инвазию.

2. Гистологически доказанная инвазия опухоли в сосуды не является отрицательным прогностическим фактором. В частности, было продемонстрировано, что симультанная резекция вен мезентерико-портальной системы при гистологическом подтверждении опухолевой инвазии вен составила 15 мес., в то же время после стандартных операций этот показатель составлял 16 мес. ( $p = 0,856$ ) [30]. Таким образом, подозрение на вращание опухоли в магистральные сосуды по данным предоперационного обследования или интраоперационной ревизии является основанием для выполнения симультанной их резекции (у соматически компенсированных пациентов).

3. Такие признаки, как размер опухоли, состояние краев отсечения ( $R_0$  или  $R_{1-2}$ ), гистопатологически подтвержденная опухолевая инвазия в магистральные сосуды, не имеют прогностического значения и не влияют на выживаемость [17, 26, 30].

4. Необходимость сосудистой реконструкции не оказывает отрицательного влияния на продолжительность жизни. Так, в исследовании R.C.G. Martin II и соавт. [17] средняя продолжительность жизни пациентов после симультанной резекции сосудов составила 18 мес. (8–42 мес.), а после стандартных операций – 19 мес. Аналогичные данные приводятся и другими авторами [16, 25]. E.F. Yekebas и соавт. [30] сообщают, что при симультан-

ной резекции магистральных вен в случаях, когда истинной опухолевой инвазии в сосуды обнаружено не было, средняя продолжительность жизни составила 23 мес., в то же время после стандартных операций – 16 мес. ( $p > 0,05$ ). В том же исследовании из 77 пациентов, у которых была выполнена симультанная резекция воротной и верхнебрыжеечной вен и гистологически подтверждена опухолевая инвазия, 19 человек прожили более 30 мес., шестеро живы в течение 5 лет после хирургического лечения [30].

Таким образом, необходимость сосудистых реконструкций не оказывает отрицательного влияния на отдаленные результаты лечения, которые оказываются сопоставимыми с результатами стандартных радикальных операций и выше, чем после паллиативной ХЛТ. Расширение показаний к радикальным операциям за счет достаточно большой группы пациентов с инвазией опухоли в магистральные сосуды мезентерико-портальной системы и висцеральные ветви брюшной аорты позволит повысить резектабельность и улучшить результаты лечения протоковой аденокарциномы. По данным некоторых авторов, использовавших такую агрессивную тактику, резектабельность может составить 91% [10].

Особенно оптимистичными представляются результаты симультанных резекций верхней брыжеечной и воротной вен (см. таблицу). В то же время резекции артерий (общая печеночная, верхняя брыжеечная) сопровождаются достаточно большим количеством осложнений, достигающих в некоторых работах 100% [25], при относительно удовлетворительных отдаленных результатах лечения. Так, по данным K.B. Stitzenberg и соавт. [25], средняя продолжительность жизни в группе больных, перенесших симультанную резекцию артерий, составила 20 мес., а после стандартных операций – 21 мес. ( $p = 0,278$ ). Это достоверно лучше, чем при паллиативной ХЛТ. Аналогичные результаты приводятся в работе H.J. Kim и соавт. [14]. Y.S. Chup и соавт. [6] сообщают, что необходимость симультанной резекции вен не влияла на количество осложнений (44% против 33% без резекции вен,  $p = 0,22$ ) и 90-суточную летальность (18% против 7% без резекции вен,  $p = 0,11$ ). В противоположность этому резекции артерий сопровождалась увеличением количества осложнений (73% против 32% без резекции артерий,  $p = 0,002$ ) и показателя 90-суточной летальности (27% против 7% без резекции артерий,  $p = 0,022$ ). В связи с большим количеством осложнений ряд авторов

считают нецелесообразным выполнение симультанных резекций общей печеночной артерии и верхней брыжеечной артерии при радикальных операциях по поводу РПЖ [25], некоторые сообщают даже об отсутствии различий в показателях выживаемости в сравнении с пациентами после паллиативного лечения [18]. Представляется целесообразным выполнение таких операций в специализированных центрах у больных с благоприятными прогностическими характеристиками опухолевого процесса [25].

Следует признать, что вопрос о целесообразности симультанных резекций общей печеночной и верхней брыжеечной артерий остается открытым ввиду небольшого опыта лечения данной патологии в мире. В связи с этим представляется актуальным выполнение многоцентровых рандомизированных исследований, посвященных данной проблеме, в отсутствие которых вывод о нецелесообразности таких операций может быть недостаточно достоверным. Отказ от таких операций представляется преждевременным. Немаловажно и то, что после операций с резекцией магистральных артерий повышается качество жизни пациентов за счет устранения морфологического субстрата стойкого болевого синдрома – периневральной опухолевой инвазии [10].

Совсем по-иному обстоит ситуация с симультанной дистальной резекцией поджелудочной железы и резекцией чревного ствола. Как видно из таблицы, ближайшие и отдаленные результаты таких операций выглядят достаточно оптимистичными. Среди возможных причин называют относительную безопасность данной операции, которая не требует реконструкции артериальной системы и восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта, как это выполняется при панкреатодуоденальной резекции [10, 11].

Таким образом, преимуществом симультанных резекций сосудов при радикальном хирургическом лечении протоковой аденокарциномы превышают имеющиеся недостатки. Хотелось бы обратить внимание на отсутствие достоверной разницы в показателях выживаемости после радикальных операций с симультанной резекцией сосудов и после стандартных операций. Так, например, в исследовании J.F. Tseng и соавт. [26] средняя продолжительность жизни в группе с резекцией магистральных сосудов составила 23,4 мес. (см. таблицу), в то время как после стандартных операций – 26,5 мес. ( $p > 0,05$ ). В исследовании S. Hishinuma и соавт. [11] эти показатели составили соот-

ветственно 19 мес. в группе больных с резекцией чревного ствола и 25 мес. – после стандартной дистальной резекции поджелудочной железы ( $p > 0,05$ ). И это несмотря на большую казалась бы радикальность симультанных операций, лучшие технические возможности выполнения лимфодиссекции и, как следствие, обеспечение лучшего локального контроля опухолевого процесса. Отсутствие статистически достоверных различий в показателях выживаемости свидетельствует о том, что пациенты после расширенных операций живут так же, как и после стандартных операций, несмотря на большую распространенность процесса в первом случае.

Это свидетельствует о достаточной радикальности таких операций и их онкологической целесообразности [8, 11]. Второй возможной причиной отсутствия пропорционального увеличения продолжительности жизни с увеличением объема операций может быть тот факт, что операции с симультанной резекцией сосудов выполняются, как правило, у пациентов с достаточно большим размером опухолевого поражения поджелудочной железы, то есть в ситуации, когда не всегда удается достичь резекции R<sub>0</sub> (в отношении краев отсечения поджелудочной железы, холедоха и т.д.). В связи с этим циторедуктивный характер выполненной операции неизбежно сказывается на результатах. В подтверждение вышесказанного J.F. Tseng и соавт. [26] приводят данные ретроспективного анализа о том, что частота резекций R<sub>1</sub> в группе больных с симультанной резекцией сосудов составила 22%, в то время как при стандартном объеме операции 12%. Именно высокой частотой резекций R<sub>1</sub> авторы объяснили отсутствие значимой разницы в показателях выживаемости у пациентов, оперированных по стандартной методике.

Таким образом, как видно из приведенного выше обзора литературы, выполнение симультанных резекций сосудов при лечении протоковой аденокарциномы представляется онкологически целесообразным, но для получения приемлемых ближайших и отдаленных результатов лечения при планировании таких операций необходимо соблюдение ряда условий:

1. Выполнение операций в специализированных центрах.

2. Предоперационная диагностика вовлечения в опухолевый процесс магистральных сосудов с выделением группы пациентов с погранично-резектабельным РПЖ на основании классификации

**Таблица** Результаты радикальных операций с резекцией сосудов у больных с местно-распространенным РПЖ

Автор	Резекция вен, n	Резекция артерий, n	Частота гистологического подтверждения инвазии в сосуды, %	Послеоперационные осложнения, %	Послеоперационная летальность, %	Средняя продолжительность жизни, мес.
Панкреатодуоденальная резекция с симультанной резекцией сосудов						
T.J. Howard и соавт. [6]	13	0	+	–	8	13
R.C. van Geenen и соавт. [7]	34	0	+	–	0	14,2
C. Shibata и соавт. [3]	28	0	86	32	4	20,6
J.F. Tseng и соавт. [4]	100	10	61 (вены), 39 (артерии)	18	2	23,4
M. Adham и соавт. [1]	39	6	30	24,4	2,2	14,2
R.C.G. Martin II и соавт. [2]	34	5	66	35	0	18
J.S. Chun и соавт. [8]	45	–	+	44	18	23 ( в сочетании с НХЛТ) 15 (без НХЛТ)
	–	15	+	73	27	
Дистальная резекция поджелудочной железы с симультанной резекцией сосудов						
S. Hirano и соавт. [10]	–	23 (чревный ствол)	8,7	48	0	21
	16 (воротная вена)	–	81,3			
S. Hishinuma и соавт. [11]	–	7 (чревный ствол)	+	28,6	0	19

П р и м е ч а н и е: «–» – нет данных; «+» – нет данных о частоте гистологического подтверждения инвазии в сосуды.

National Comprehensive Cancer Network (США) [19] или классификации клиники MD Anderson (США) [13] (то есть определение группы лиц, у которых потенциально выполнима радикальная операция) и группы больных с местно-распространенным РПЖ (то есть пациентов, которым показано химиолучевое лечение).

3. Проведение предоперационной неоадьювантной ХЛТ (НХЛТ) с обязательным рестадированием пациентов после окончания полного курса НХЛТ для выявления лиц с агрессивным течением заболевания. Иными словами, рестадирование опухоли после окончания ХЛТ позволяет избежать ненужных лапаротомий у больных с прогрессированием заболевания, несмотря на проводимую ХЛТ.

На целесообразность назначения пациентам с планируемой симультанной резекцией сосудов панкреатодуоденальной зоны НХЛТ указывают целый ряд авторов [17, 22, 24, 29]. Следует отметить, что достаточно высокие показатели выживаемости, представленные в таблице, были получены не только благодаря радикальности самой операции. В большинстве из упомянутых в таблице исследований пациентам была проведена НХЛТ или инт-

раоперационная ЛТ. Так, в исследовании J.F. Tseng и соавт. [26] 88% больных с резекцией сосудов и 91% пациентов без резекции сосудов получили адьювантную и неоадьювантную ХЛТ. Кроме того, в том же исследовании 28% больных с резекцией и 40% пациентов без резекции сосудов получили интраоперационную ЛТ.

Ожидаемые эффекты НХЛТ у рассматриваемой категории пациентов:

1. Снижение имплантационной способности опухолевых клеток, которые выбрасываются в кровоток во время операции. Таким образом, НХЛТ позволяет уменьшить частоту локорегионарных рецидивов [21].

2. Уменьшение размеров опухоли и, соответственно, увеличение резектабельности. Рестадирование является обязательным после окончания ХЛТ и позволяет избежать ненужных лапаротомий у пациентов с прогрессированием заболевания, несмотря на проводимую ХЛТ. Сосудистые реконструкции должны планироваться у больных, у которых есть регрессия или отсутствует прогрессирование на фоне НХЛТ [24]. H. Snady и соавт. [24] была продемонстрирована лучшая выживаемость у больных протоковой адено-

карциномой T<sub>3</sub> (с положительным ответом на НХЛТ) по сравнению с больными T<sub>1</sub>–T<sub>2</sub> (первично-резектабельный РПЖ), пролеченными по схеме радикальная операция + адьювантная химиотерапия.

3. Увеличение средней продолжительности жизни. Так, Y.S. Chun и соавт. [6] отметили достоверное увеличение средней продолжительности жизни до 23 мес. у больных после НХЛТ, перенесших симультанную резекцию воротной и/или верхней брыжечной вен. В то же время средняя продолжительность жизни у пациентов без предоперационной ХЛТ составила всего лишь 15 мес. Аналогичные данные приводят A.R. Sasson и соавт. [22].

Один из негативных моментов проведения НХЛТ – увеличение продолжительности предоперационного периода, что на первый взгляд может отрицательно сказаться на результатах лечения. Исследованиями G.R. Varadhachary и соавт. [28], было продемонстрировано, что продолжительность предоперационного периода не влияет на резектабельность. Автор сравнил предоперационную дистанционную лучевую терапию (РОД 3 Гр, СОД 30 Гр) в сочетании с гемцитабином с комбинацией дистанционная лучевая

терапия (РОД 3 гр, СОД 30 гр) + гемцитабин + цисплатин. Несмотря на большую продолжительность предоперационного периода в последнем случае, авторы не отметили статистически достоверных различий в частоте резектабельности, которая составила 68% при использовании сочетания гемцитабин + цисплатин и 75% при использовании гемцитабина ( $p = 0,27$ ). В подтверждение вышесказанного Y.S. Chui и соавт. [6] приводят данные о том, что наличие достаточно продолжительного предоперационного периода у больных с планируемой симультанной резекцией сосудов (интервал между постановкой диагноза и хирургической операцией в этом исследовании равнялся в среднем 23 нед. (12–58 нед.) не имело отрицательного влияния на течение опухолевого процесса: в группе больных, получивших НХЛТ, достоверно чаще было отмечено количество резекций R<sub>0</sub>, отсутствие метастатического поражения лимфоузлов на фоне уменьшения размера первичной опухоли. В то же время НХЛТ не повлияла на необходимость резекции магистральных вен мезентерико-портальной системы.

Несмотря на вышесказанное, количество рецидивов после радикальных операций по поводу протоковой аденокарциномы с симультанной резекцией магистральных сосудов остается достаточно высоким и составляет 28,6–62,4% [6, 11]. Это диктует необходимость проведения адьювантного лечения в послеоперационном периоде.

Таким образом, несмотря на относительно небольшой опыт симультанных резекций магистральных сосудов, следует признать, что эти операции онкологически адекватны, поскольку сопровождаются удовлетворительными показателями выживаемости при наличии распространенного опухолевого процесса. Тем не менее, окончательный вывод о целесо-

образности их включения в стандарты лечения пациентов с данной патологией представляется преждевременным из-за отсутствия рандомизированных исследований, посвященных данной проблеме. Немаловажна также разработка вопросов неoadьювантного и адьювантного лечения данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касумьян С.А., Алибегов Р.А., Бельков А.А., Бескосный А.А. // Анн. хирургич. гепатол. – 2001. – Т. 6, № 1. – С. 81–87.
2. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. Рак поджелудочной железы. – М., 2003. – 386 с.
3. Шейхен Я.Н., Москвитина Л.Н., Слухай Е.Ю. и соавт. // Хирургия. – 2002. – № 5. – С. 30–33.
4. Adham M., Mirza D.F., Chaprius F et al. // HPB. – 2006. – Vol. 8, N 6. – P. 465–473.
5. Brown K.M., Sriprapau V., Davidson M. et al. // Am. J. Surg. – 2008. – Vol. 195. – P. 318–321.
6. Chun Y.S., Milestone B.N., Watson J.C. et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 17. – P. 2832–2838.
7. Fortner J.G. // Ann. Surg. – 1984. – Vol. 199. – P. 418–425.
8. Gagandeep S., Artinyan A., Jabbar N. et al. // Am. J. Surg. – 2006. – Vol. 192. – P. 330–335.
9. Harrison L.E., Brennan M.F. // Surg. Oncol. Clin. North. Am. – 1998. – Vol. 7. – P. 165–181.
10. Hirano S., Kondo S., Hara T. et al. // Ann. Surg. – 2007. – Vol. 246, № 1. – P. 46–51.
11. Hishinuma S., Ogata Y., Tomikawa M. et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2007. – Vol. 11. – P. 743–749.
12. Howard T.J., Villanastre N., Moore S.A. et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2003. – Vol. 7. – P. 1089–1095.

13. Katz M.H., Pisters P.W., Evans D.B. et al. // J. Am. Coll. Surg. – 2008. – Vol. 206. – P. 833–846.
14. Kim H.J., Czischke K., Brennan M.F. et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2002. – Vol. 6. – P. 763–769.
15. Koniaris L.G., Staveley-O'Carroll K.F. et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2005. – Vol. 9. – P. 915–921.
16. Leach S.D., Lee J.E., Charnsangavej C. et al. // Br. J. Surg. – 1998. – Vol. 85. – P. 611–617.
17. Martin R.C.G., Scoggins C.R., Egnalashvili V. et al. // Arch. Surg. – 2009. – Vol. 144, N 2. – P. 154–159.
18. Nakao A., Takeda S., Inoue S. et al. // World J. Surg. – 2006. – Vol. 30. – P. 976–982.
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma // [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp).
20. Raimondi S., Maisonneuve P., Lowenfels A.B. // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 6. – P. 699–708.
21. Saif M.W. // J. Pancreas. – 2006. – Vol. 7, N 4. – P. 337–348.
22. Sasson A.R., Hoffman J.P., Ross E.A. et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2002. – Vol. 6. – P. 147–158.
23. Shibata C., Kobari M., Tsuchiya T. et al. // World J. Surg. – 2001. – Vol. 25, N 8. – P. 976–982.
24. Snady H., Bruckner H., Cooperman A. et al. // Cancer. – 2000. – Vol. 89. – P. 314–327.
25. Stitzenberg K.B., Watson J.C., Roberte A. et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 15, N 5. – P. 1399–1406.
26. Tseng J.F., Raut C.P., Lee J.E. et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2004. – Vol. 8, N 8. – P. 935–949.
27. Van Geenen R.C., Kate F.J., de Wit L.T. et al. // Surgery. – 2001. – Vol. 129. – P. 158–163.
28. Varadhachary G.R., Wolff R.A., Crane C.H. et al. // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 3487–3495.
29. White R.R., Hurwitz H.J., Morse M.A. et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2001. – Vol. 8. – P. 758–765.
30. Yekebas E.F., Bogoevski D., Cataldegrimen G. et al. // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 247, N 2. – P. 300–309.

Поступила 30.03.2011 г.

**РЕЗЮМЕ**  
**ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ СИМУЛТАННЫХ**  
**СОСУДИСТЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПРИ РАДИКАЛЬНОМ**  
**ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОТОВОКОЙ**  
**АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**  
**Шмак А.И., Ревтович М.Ю.**

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии, Минск  
 В обзоре приведен анализ ближайших и отдаленных результатов радикального хирургического лечения протоковой аденокарциномы с симультанной резекцией магистральных сосудов мезентерико-портальной системы и висцеральных ветвей брюшной аорты. Обсуждается накопленный к данному времени опыт ведущих клиник и перспективы дальнейшего решения проблемы лечения местно-распространенного рака поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** •  
 рак поджелудочной железы, резекции сосудов.

**Summary**  
**EXPEDIENCY OF SIMULTANEOUS**  
**VASCULAR RESECTIONS**  
**IN RADICAL SURGERY**  
**FOR PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA**  
**Shmak A.I., Revtovich M.Yu.**  
 National Cancer Centre of Belarus, Minsk  
 The review analyses immediate and remote results of radical surgical treatment of ductal adenocarcinoma coupled with simultaneous resection of great vessels of the mesenteric portal system and visceral branches of the abdominal aorta, discusses the body of experience accumulated by leading clinics to date and assesses the prospects of improving treatment of pancreatic regional cancer.

**Keywords:**  
 pancreatic cancer, vascular resection.



**Внимание! Открыта подписка на I полугодие 2012 г!**  
**На журнал «Медицинские новости» можно подписаться**  
**как в Республике Беларусь, так и в России, Украине, Литве, Молдове.**

Подписные индексы: в Беларуси – 74954 (инд.), 749542 (вед.); за рубежом – 74954.

**Основные темы ближайших номеров журнала:**  
 № 11 (ноябрь) – Терапия. Актуальные проблемы медицины. Медико-социальная экспертиза и реабилитация.  
 № 12 (декабрь) – Инфекционные болезни. Дерматология и венерология.

**Кроме традиционных рубрик в ноябрьском номере:**  
**«Доказательная медицина и фармакоэкономика»:** Голубев С.А. – Фиксированные лекарственные комбинации в лечении артериальной гипертензии: фармакоэкономические и организационные аспекты.

Полезная информация о подписке – на с.19 этого номера и в разделе «Подписка» на сайте [www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by)

**Выписывайте и читайте журнал «Медицинские новости» – сверяйте практику с наукой!**

к.м.н. Выхристенко Л.Р., к.м.н. Смирнова О.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Беларусь

## Иммунотерапия бронхиальной астмы

Особое место среди аллергических заболеваний занимает бронхиальная астма (БА), существенно снижающая качество жизни и представляющая угрозу для жизни при тяжелом течении. Распространенность БА растет во всем мире и колеблется от 1 до 18% [46]. В Республике Беларусь, по данным обращаемости, общая заболеваемость БА составила: в 2003 г. – 614,1 случаев на 100 тыс. населения, в 2006 г. – 577,6; в 2007 г. – 592,6. Начиная с 2008 г. заболеваемость БА учитывается в рамках хронической обструктивной болезни легких (<http://minzdrav.gov.by>). Уровень заболеваемости БА за указанный период не претерпел серьезных изменений. Необходимость длительной фармакотерапии больного астмой формирует зависимость от лекарственных средств (ЛС) и приводит к существенным экономическим затратам, при этом незначительно влияя на ее прогрессирование. Поэтому в настоящее время большое внимание уделяется разработке наиболее эффективных методов иммунотерапии БА, воздействующих на иммунологические механизмы формирования болезни. Ранее полагали, что в основе развития БА лежит обратимая обструкция дыхательных путей, которая может быть устранена бронходилататорами, поэтому лечение ограничивалось применением ЛС указанной группы. В настоящее время известно, что основным патогенетическим механизмом БА является врожденная или приобретенная гиперреактивность и гиперчувствительность бронхов, сопровождающаяся развитием хронического, рецидивирующего, гиперергического (аллергического) воспаления дыхательных путей.

**В**оспалительная концепция БА определяет включение в терапию противовоспалительных ЛС – ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и их комбинаций с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, кромонов. Однако, несмотря на высокую эффективность этих ЛС, у многих больных БА имеет плохо контролируемое или неконтролируемое течение. Проведенные в Европе исследования демонстрируют, что это явление является глобальным – контролируемое течение БА колеблется в пределах 28–55% [32]. Низкую эффективность лечения БА связывают с клиническими и поведенческими факторами: недостаточным использованием имеющихся методов лечения, отсутствием или несоблюдением схемы лечения, слабым взаимодействием пациента и врача, отказом от применения противовоспалительных ЛС из-за преувеличения пациентом их побочных реакций, недооценкой тяжести БА или переоценкой уровня ее контроля пациентами и врачами. На наш взгляд, основной причиной недостаточного контроля над симптомами астмы является отсутствие или позднее применение специфической иммунотерапии аллергенами или специфической алерговакцинации (САВ) – единственного метода, изменяющего естественное течение аллерги-

ческого заболевания, способного повлиять на механизмы формирования и прогрессирования болезни.

В современных руководствах по диагностике и лечению БА в основном освещается фармакотерапия, предлагается унифицированный подход к лечению, несмотря на наличие различных клинических фенотипов (форм) болезни. В этом обзоре мы концентрируем внимание на САВ, а также на разработке новых подходов к иммунотерапии БА, обсуждая результаты исследований с точки зрения их эффективности и безопасности.

### Гетерогенность БА, клинические варианты

БА развивается в результате взаимодействия нескольких факторов: генетической, аллергической и/или дисметаболической предрасположенности, воздействия аллергенов и поллютантов, а также других неблагоприятных факторов среды. Центральным механизмом патогенеза бронхиальной обструкции при астме является гиперреактивность и гиперчувствительность бронхов. *Гиперреактивность бронхов* – это повышенный, в отличие от нормы, ответ на аллергены или неспецифические агенты, характеризующийся снижением к ним порога чувствительности. *Гиперчувствительность бронхов* – повышенная чувствительность рецепторов бронхов к низким дозам аллергенов и поллютантов. Различают не-

сколько вариантов гиперреактивности: аллергический, псевдоаллергический и смешанный (аллергический и псевдоаллергический). Аллергическая гиперреактивность опосредована иммуноглобулинами класса E (IgE) – антителами к аллергену (I тип немедленной реакции), или IgG – антителами к аллергену (II и III типы немедленной реакции), или T-лимфоцитами с T-клеточным рецептором (IV тип – реакция гиперчувствительности замедленного типа). Псевдоаллергическая, неспецифическая гиперреактивность опосредована дегрануляцией базофилов, альтернативной активацией комплемента, неспецифической активацией моноцитов и T-лимфоцитов, выделением цитокинов, дисбалансом медиаторов (например, аспириновая астма). Результат реакций гиперреактивности и гиперчувствительности – хроническое, рецидивирующее, гиперергическое (аллергическое) воспаление дыхательных путей.

Таким образом, БА – гетерогенное заболевание, имеющее различные формы, которые отличаются по триггерам (неинфекционные аллергены, инфекционные аллергены, химические вещества, физические факторы, стресс), патогенетическим механизмам (иммунные, неиммунные), клиническим проявлениям, лечению и профилактике. В докладах экспертов GINA (Global Initiative for Asthma) начиная с 1998 г. и в документах последующих лет, которые неоднократно переиздавались в России и в Беларуси, классификация БА по формам и вариантам заменена характеристикой ее по тяжести течения или степени «контроля» над течением заболевания. Такая подмена позволяет унифицировать терапию БА, не делая различий даже между основными ее формами – атопической и «неспецифической». В существующей Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) также не отражены все клинические варианты БА.

Д.К. Новиков, В.И. Новикова в 1990–1994 гг. предложили дополнения к МКБ-10, отражающие существующие формы (варианты) БА: аллергическая; атопическая, экзогенная аллергическая; неаллергическая (псевдоаллергическая); экзогенная псевдоаллергическая (идио-



синкразическая), иммунодефицитная, эндогенная псевдоаллергическая (дисметаболическая) – дисгормональная, астма физического усилия, аспириновая, нервно-психическая, холинергическая [7].

А.Г. Чучалиным предложена классификация, подразделяющая БА по следующим клиническим формам: атопическая, инфекционная, аспириновая, бронхokonстрикция, вызванная физической нагрузкой, нутритивная (астма пищевого генеза), стероидозависимая [5].

Выделение отдельных форм БА имеет большое значение при разработке профилактических мероприятий и схем лечения. Такая позиция отражена в Брюссельской декларации (2008), посвященной необходимости изменений подходов к терапии БА [49]. В документе критикуется существующий единый шаблон лечения и предлагается осуществлять подбор ЛС и методов лечения индивидуально для каждого больного астмой.

#### **Специфическая иммунотерапия аллергенами**

Всемирной организацией здравоохранения признано, что САВ – наиболее эффективный метод противорецидивного лечения БА и других IgE-зависимых аллергических заболеваний [75]. САВ приводит к формированию иммунологической толерантности к действию причинно-значимого аллергена, вследствие чего уменьшаются или полностью исчезают клинические симптомы аллергического заболевания, улучшается качество жизни больного, исключается зависимость от ЛС. После прекращения САВ длительно сохраняется постиммунотерапевтическая ремиссия, предотвращается прогрессирование болезни и развитие новой сенсибилизации. Стоимость САВ по сравнению с фармакотерапией существенно ниже, в основном за счет уменьшения симптомов БА и потребности в ЛС. Так, по результатам исследования 2000 г. стоимость САВ за 5 лет составила 1960 долларов, тогда как стоимость фармакотерапии за такой же период была 6000 долл. [17].

**Механизм САВ.** САВ вызывает переключение иммунного ответа Т-хелперов 2-го типа (Th2) на Т-хелперы 2-го типа (Th1), а также индуцирует популяцию регуляторных Т-лимфоцитов, продуцирующих интерлейкин (IL) IL-10 и трансформирующий ростовой фактор β (TGFB), которые подавляют Th2 иммунный ответ [47]. Введение высоких доз аллергена приводит Т-клетки в состояние анергии и даже апоптоза, в то время как многократные низкие дозы активируют регуляторные клетки с супрессивным влиянием на иммунный ответ [29].

Влияние САВ на В-клетки заключается в снижении уровня IgE-антител, увеличении продукции «блокирующих» IgG<sub>4</sub>, IgG<sub>1</sub>, а также секреторных IgA- и IgM-антител [15].

Вследствие описанных механизмов уменьшается количество и подавляется активация эффекторных клеток (тучных клеток, базофилов и эозинофилов) в слизистых оболочках органов-мишеней, ослабляется экспрессия адгезивных молекул. Таким образом, иммуномодулирующее действие САВ распространяется на все этапы аллергического ответа и приводит к уменьшению специфической и неспецифической тканевой гиперреактивности.

Приведенные данные демонстрируют широкий спектр изменений иммунологических параметров под влиянием САВ, однако их значимость в реализации эффекта САВ до настоящего времени не определена. Так, получены достаточно противоречивые результаты исследований уровня IgE-антител при проведении САВ. Наблюдалось как повышение IgE-антител, так и отсутствие изменений содержания IgE-антител при наличии клинического эффекта САВ, увеличение IgG-антител также не позволяло прогнозировать продолжительность и степень эффективности САВ [29]. Следовательно, механизмы САВ, несущие ответственность за клиническую эффективность метода, сложны и нуждаются в дальнейшем изучении.

В последние 20 лет активно разрабатываются безинъекционные методы САВ – сублингвальный и пероральный. Полагают, что механизмы пероральной и парентеральной толерантности к аллергену во многом сходны [15, 29, 62]. Иммунологическая толерантность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта поддерживается клетками Лангерганса, эпителиальными клетками и моноцитами, вырабатывающими IL-10, TGFB и активины, а также секреторными IgA-антителами. При сублингвальной и пероральной аллерговакцинации происходит наиболее выраженное образование секреторных IgA- и IgM-антител. Перекрестное связывание Fc-рецептора для IgG на моноцитах индуцирует выработку IL-10 и индолеамин 2,3-диоксигеназы, что обуславливает снижение уровня триптофана и, соответственно, ослабление стимулирующей способности Т-лимфоцитов. Сублингвальная и пероральная САВ в значительной степени стимулируют выброс IL-12 и включают активность Th1. Взаимодействие клеток Лангерганса с аллергенспецифическими Th2-клетками памяти приводит к подавлению активности последних или их превращению в регу-

ляторные Т-клетки либо Th1-клетки, что и опосредует эффект десенсибилизации.

**Методы САВ.** Различают парентеральные и мукозальные (сублингвальный, пероральный, интраназальный, ингаляционный) методы САВ. Чаще в клинической практике применяют подкожное введение водно-солевых экстрактов аллергенов или аллергоидов. Некоторые недостатки подкожного метода САВ (низкая эффективность у некоторых больных, высокая стоимость, потери рабочего времени, неудобный режим лечения, боязнь инъекций) снижают приверженность к лечению [66].

В настоящее время существенно возрос интерес к мукозальным методам САВ. При сублингвальном приеме аллерговакцина в течение 1–2 мин удерживается под языком, а затем проглатывается, при пероральном приеме аллерговакцина проглатывается немедленно. Оба метода отличаются простотой применения, высокой безопасностью, осуществляются пациентами на дому без прямых медицинских наблюдений. На Глобальном саммите Всемирной организации по аллергии (WAO, 2009), посвященном практике использования сублингвальной САВ, подчеркивалась ее значимость и необходимость включения в рекомендации для врачей-клиницистов [62]. Пероральный метод САВ остается менее изученным и поэтому реже применяется по сравнению с сублингвальным. В качестве сублингвальных и пероральных аллерговакцин используются: водно-солевые экстракты аллергенов, глицериновые аллергены, аллергоиды и аллергены, помещенные в биодegradирующие микросферы. Лекарственные формы аллерговакцин: капсулы, таблетки, капли, спрей. Конструируются специальные мукозальные аллерговакцины – рекомбинантные и синтетические пептиды, и вакцины, комплексированные с адьювантами или носителями.

**Показания и противопоказания к проведению САВ.** Проведение САВ показано всем больным с IgE-зависимой формой аллергического заболевания при невозможности полной элиминации аллергена [29, 75]. Важно подчеркнуть, что САВ рекомендовано проводить в качестве терапии первой линии, не дожидаясь доказательств неэффективности медикаментозного лечения. Оптимальная длительность САВ должна составлять не менее 3–5 лет. Важный фактор, повышающий приверженность пациента к лечению, – информирование его о клинических и иммунологических преимуществах САВ [66].

Проведение САВ противопоказано при обострении основного заболевания,

тяжелой астме, неконтролируемой фармакотерапией (объем форсированного выдоха за первую секунду – менее 70% после проведения лечения), при тяжелых иммунодефицитах, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем с нарушением их функций, при лечении  $\beta_2$ -адреноблокаторами, при активно протекающем онкологическом заболевании, невозможности соблюдения пациентом схемы лечения, возрасте больного моложе 5 лет, при обострении любого сопутствующего заболевания, при тяжелых психических расстройствах [29, 75].

Для сублингвальной САВ дополнительными противопоказаниями являются персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости (язвы, эрозии); персистирующие заболевания пародонта, открытая рана в полости рта, недавняя экстракция зуба или другие хирургические манипуляции в полости рта, гингивит, сопровождающийся кровоточивостью десен [62]. Сублингвальную или пероральную САВ можно использовать во всех возрастных группах, так как доказана высокая безопасность лечения. Кроме того, в противоположность подкожному методу неконтролируемое фармакотерапией течение БА не является ограничением для назначения сублингвальной или пероральной САВ.

При проведении САВ рекомендуется одновременный прием противовоспалительных ЛС для более быстрого достижения стабилизации состояния больного БА [29, 62, 75]. Так, если подкожная САВ показана пациентам со среднетяжелой или тяжелой БА, имеющим показатели функции внешнего дыхания ниже необходимых, оправдано сочетание САВ и терапии ИГКС. Показано, что на фоне применения такой комбинированной терапии снижалась доза используемых ИГКС или даже была возможна их полная отмена [9, 13, 21]. Оправдано сочетание САВ с полуспецифической иммунотерапией (ауто-серотерапией) [9], а при наличии повторных вирусно-бактериальных инфекций респираторного тракта – сочетание САВ с приемом иммуномодуляторов [6, 12].

**Эффективность САВ.** В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях убедительно доказана эффективность подкожной САВ при БА, аллергическом рините, инсектной аллергии у детей и взрослых. Проведено 75 исследований с участием 3188 больных с БА, в которых доказано, что подкожная САВ приводит к значительному уменьшению симптомов астмы и потребности

в ЛС, а также к снижению бронхиальной гиперреактивности [14].

Сублингвальная САВ эффективна при аллергическом рините у взрослых и у детей, что продемонстрировано на результатах более чем 50 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний [62]. Опубликованы результаты 28 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний сублингвальной САВ при рините и астме, 8 из них проведены только при астме. Результаты 22 исследований были положительными, в пяти исследованиях отмечена незначительная клиническая эффективность (в трех использовали пылевые аллергены, в двух – аллерген клещей домашней пыли), в одном – полностью отрицательная (аллерген кошачьей шерсти) [62]. Таким образом, в большинстве исследований подтверждено положительное влияние сублингвальной САВ на симптомы БА и частоту приема ЛС, лечение препятствовало развитию новой сенсibilизации. Наибольшая эффективность сублингвальной САВ была отмечена при пылевой аллергии. Лучшие результаты достигались при продолжительности лечения в течение 4–5 лет, хотя сообщается о наступлении эффекта от курса САВ продолжительностью от нескольких недель до 6 месяцев. Продемонстрирована долгосрочная постиммунотерапевтическая ремиссия после проведения сублингвальной САВ на протяжении 2–3 последовательных лет. Изучается эффективность сублингвальной САВ при латексной аллергии, atopическом дерматите, пищевой аллергии, аллергии на яд перепончатокрылых насекомых.

Считается, что эффективность пероральной САВ изучена недостаточно, показатели значительно варьируются – от 55 до 95% [29, 62]. В 11 исследованиях, проведенных при БА, были получены положительные результаты, в одном результат оказался ниже по сравнению с подкожной САВ. В семи исследованиях пероральную САВ при БА проводили бытовыми аллергенами, в четырех – аллергенами пыльцы деревьев или трав, в одном – шерстью кошки, еще в одном – аллергеном альтернативной. В собственном исследовании САВ проводилась разработанной нами пероральной аллерговакциной, представляющей собой комплекс бытовых аллергенов, конъюгированных с волокнистым носителем-сорбентом, не всасывающемся в желудочно-кишечном тракте [1]. Показано, что клиническая эффективность высокодозовой пероральной САВ сопоставима с эффективностью подкожного метода, а безопасность значительно выше.

Следует отметить, что до настоящего времени не определены оптимальные ежемесячные и курсовые дозы пероральных аллерговакцин, продолжительность курса лечения, не изучены долгосрочные эффекты и клиническая эффективность пероральной САВ по сравнению с подкожной. Существует необходимость разработки специальных форм пероральных аллерговакцин, максимально контактирующих с системой иммунитета желудочно-кишечного тракта, а также дальнейшего изучения пероральной САВ в рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях.

**Безопасность САВ.** Соблюдение методических аспектов проведения процедуры обеспечивает высокую безопасность САВ. Рекомендовано при подкожной САВ дозу вводимого аллергена наращивают до уровня поддерживающей в течение 4–6 мес., при ускоренных курсах – в течение нескольких недель или дней. Быстрое наращивание дозы, когда поддерживающая концентрация достигается за 1–2 дня, сопряжено с учащением побочных реакций. При подкожной САВ применяют высокие дозы аллергенов: максимальная доза аллергена, индуцирующая толерантность, колеблется в пределах 6–20 мкг [15]. Примерно у 0,1% пациентов, получавших подкожную САВ, возникали системные жизнеугрожающие реакции, требующие назначения адреналина, наблюдались летальные исходы от анафилаксии [24], поэтому после каждой очередной инъекции аллерговакцины рекомендовано наблюдение врача-аллерголога в течение 30 мин.

При проведении сублингвальной или пероральной САВ экстрактами аллергенов, главными аллергенами или аллергоидами обычно назначаются дозы аллергенов в 5–300 раз выше, чем при подкожной САВ [62], хотя возможно достижение и низкодозовой пероральной толерантности [8, 71]. На основании обзора опубликованных исследований по сублингвальной САВ, проведенной 3984 пациентам, только в 14 исследованиях были зарегистрированы серьезные побочные эффекты (обострения астмы) [30, 45]. Сообщается о трех случаях анафилаксии без летального исхода более чем за 25-летний период использования сублингвальной САВ [18, 30, 37].

Наиболее безопасным из всех существующих методов САВ является пероральный, при котором наблюдались только легкие системные побочные эффекты (ринит или приступ астмы, легко купирующиеся симптоматической терапией,

крапивница, вздутие живота, боль и/или диарея) у 3–8% пациентов [58, 70]. Наш опыт показывает, что при высокодозовой пероральной САВ бытовыми аллергенами число легких системных реакций у больных БА составило 18,4%, при низкодозовой пероральной САВ – 8,3%, тогда как при подкожной САВ – 39,4% [1, 8].

В последние годы испытаны ускоренные курсы сублингвальной и пероральной САВ, при которых период насыщения составлял 2–4 дня, или даже лечение начинали с максимальной дозы аллергена [30]. Такая схема лечения признана более удобной и простой для применения. При приеме полной дозы аллергена у 50% пациентов наблюдались местные побочные эффекты (зуд и жжение слизистой оболочки полости рта), не требующие прекращения иммунотерапии. Крайне редко возникали отек неба, зуд в ушах, раздражение в горле, и потому первый прием аллергена рекомендовано выполнять в присутствии врача.

**Перспективы развития САВ.** Большое внимание уделяется качеству аллерговакцин и их стандартизации. Изучаются возможности применения фрагментов молекул аллергенов, сохраняющих Т-клеточные эпитопы аллергенов, молекул естественных аллергенов с блокируемыми В-клеточными эпитопами, рекомбинантных и синтетических пептидов аллергенов, способных изменять функциональную активность Т-клеток, но не распознающихся IgE-антителами. Рассматриваются возможности введения аллергена в комбинации с монофосфорил липидом А [35] или мотивами CpG [31], которые активируют работу врожденного иммунитета, способствуя развитию Th1-зависимого ответа. Исследуется эффективность и безопасность совместного применения САВ и анти-IgE терапии [53, 60].

Повышенный интерес исследователей и клиницистов вызывают сублингвальный и пероральный методы САВ, преимуществом которых является высокая безопасность, удобный режим и безболезненность процедуры, экономия времени на посещение врача. Продолжаются крупномасштабные научные исследования по определению дозировки, стандартизации и унификации протоколов введения сублингвальных и пероральных аллергенов, разрабатываются специальные формы мукозальных аллерговакцин [2, 27, 69].

#### **Лекарственные средства противоаллергической неспецифической иммунотерапии**

Изучение патогенеза БА позволило разработать новые ЛС, влияющие на иммунологические механизмы развития бо-

лезни. Предприняты попытки воздействия на активацию Т-клеток, баланс популяции Th, синтез и активацию провоспалительных цитокинов Th2-клеток, блокирование эффектов медиаторов. На сегодняшний день результаты некоторых исследований уже внедрены в клиническую практику, ряд других исследований носит экспериментальный характер, поиск наиболее эффективных лекарственных средств лечения БА активно продолжается.

**Антитела к IgE.** Омализумаб – рекомбинантные человеческие моноклональные антитела против IgE. Анти IgE-антитела уменьшают циркуляцию IgE-антител в сыворотке, снижают экспрессию рецептора для IgE (FcεR1) на поверхности тучных клеток, базофилов, моноцитов и дендритных клеток. Контролируемые клинические испытания, изучающие влияние омализумаба на измерения Th1/Th2 баланса в нижних дыхательных путях у больных БА, не проводились [25].

Омализумаб показан при персистирующей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением глюкокортикоидов, у пациентов 12 лет и старше. При применении омализумаба могут возникать системные реакции, включая анафилактические, которые наблюдаются у 1–2 больных из 1000. Существенным недостатком препарата является его высокая стоимость – от 10 000 до 30 000 долл. на год лечения.

Сообщается о кумуляции эффекта и повышении безопасности лечения при совместном применении подкожной САВ и омализумаба [53, 60]. Однако в отличие от САВ отмена омализумаба не сопровождается постиммунотерапевтической ремиссией и, как правило, приводит к возврату повышенного уровня IgE и развитию симптомов болезни. Данный факт демонстрирует разнообразие иммунопатогенетических механизмов развития атопической БА, опосредованных не только IgE-антителами.

**TLR-9-вакцины, BCG-вакцина.** Согласно существующей гигиенической гипотезе, возникновение и развитие аллергии связывают с недостаточностью микробного воздействия в раннем детстве. В связи с этим в последние годы активно изучается возможность использования бактериальных продуктов в качестве иммуномодуляторов при аллергии. Рецепторы, распознающие патогенассоциированные молекулы микробов – Toll-подобные рецепторы (TLR), имеются на мембранах макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток и В-лим-

фоцитов. Связавшись с разнообразными соединениями микробов, TLR проводят активационные сигналы внутрь клетки и индуцируют синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, снижают синтез Th2-цитокинов, в том числе IL-4, IL-5 и, тем самым, угнетают Th2-зависимый проаллергический иммунный ответ, переключая его на Th1-ответ.

Показано, что *неметилированный олигодинуклетотид CpG* (cytosine-guanosine phosphorothioate) с высокой специфичностью связывается с рецептором TLR-9, экспрессированным на дендритных клетках [50, 54]. Это приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей, включая MAPK (mitogen-activated protein kinase), NFκB, противовоспалительных цитокинов (интерфероны IFN-α, IFN-β, IL-10, IL-12), и экспрессии костимулирующих молекул (например, CD40, B7). Таким путем оказывается влияние на Th2 иммунный ответ, доминирующий при аллергических заболеваниях. В экспериментальных исследованиях на мышах [23] и приматах [38] показано, что введение *TLR-9 лиганда – CpG ДНК, не конъюгированного с аллергеном*, подавляет активность Th2, эозинофильную инфильтрацию тканей бронхов, гиперреактивность и ремоделирование дыхательных путей. В случае, когда *CpG ДНК был конъюгирован с аллергеном*, иммунный ответ на аллерген повышался примерно в 100 по сравнению с изолированным введением аллергена в той же дозе [65]. Полагают, что активное взаимодействие биологического адьюванта CpG ДНК с рецепторным аппаратом антигенпредставляющих клеток способствует усилению иммуногенных свойств аллерговакцины и снижению ее аллергенности.

Было изучено действие CpG-олигодинуклеотида, вдыхаемого через небулайзер, у пациентов с легкой БА в стадии ремиссии. Исследование продемонстрировало, что CpG ДНК не уменьшает количество эозинофилов в мокроте в поздней фазе ответа на провокацию с аллергеном, и не снижает гиперреактивность дыхательных путей в тесте с метахолином [44]. Для определения эффективности вакцин у больных с персистирующей БА необходимы дальнейшие исследования. Не сообщается о каких-либо системных реакциях при лечении TLR-9-вакцинами, хотя нельзя исключить возможность индукции аутоантител или аутоиммунных заболеваний (рассеянный склероз, диабет, ревматоидный артрит).

В другой работе показано активное взаимодействие бактериального липо-

полисахарида *Моносфорил липида А* с TLR4 – рецепторным аппаратом клеток Лангерганса слизистых оболочек [16]. TLR4 экспрессирован также на Т-регуляторных клетках. Моносфорил липид А, являясь агонистом TLR4-рецептора, повышает экспрессию коингибирующих молекул B7-H1 и B7-H3, но уменьшает экспрессию костимулирующей молекулы CD86. Такое связывание TLR4 с адьювантом индуцирует синтез IL-10, TGFβ1, Foxp3+, IFN-γ, продукцию Т-клетками IL-2. Авторы делают вывод, что агонист TLR4-рецептора Моносфорил липид А может успешно использоваться в качестве адьюванта при сублингвальной и подкожной САВ.

Попытки лечения аллергии введением *BCG-вакцины* были предприняты в начале развития клинической аллергологии [72]. В настоящее время стимуляция Th1-ответа посредством введения *BCG-вакцины* изучена на модели БА у мышей [48]. Введение BCG-вакцины за 14 дней до сенсibilизации животных уменьшало IgE-опосредованный ответ на аллерген, специфическую гиперреактивность бронхов и эозинофильное воспаление, и увеличивало продукцию IFN-γ. У больных БА BCG-вакцинация уменьшала симптомы астмы и маркеры Th2-активации [50].

В качестве иммуномодулятора, активирующего Th1 и синтез их цитокинов, апробирован *глюкозаминил-мурамил-дипептид (ликопид)*, который оказывал положительный клинический эффект при астме у детей [10], усиливал секрецию IFN-γ и снижал уровень продукции IL-4 стимулированными лимфоцитами больных атопической БА [3]. Создана вакцина Иммуновак®, содержащая набор бактериальных лигандов, стимулирующих TLR, которая уменьшает аллергические реакции [11].

*Анти CD23-антитела.* CD23 является низкоаффинным рецептором для IgE (FcεRII) и играет важную роль в регуляции уровня IgE. Антитела к CD23 уменьшают уровень IgE у больных БА, что показано в недавних клинических исследованиях [63].

*Костимулирующие молекулы CD28, B7.2 (CD86) и CTLA4* (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген, экспрессированный на активных Т-клетках) играют важную роль во взаимодействии антигенпрезентирующих клеток и Th. Проходят экспериментальные испытания анти-CD28-антитела, анти-B7.2-антитела и CTLA4-антитела (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4-Ig), ингибирующие функции молекул костимуляции и блокирующие пролиферативный ответ Т-клеток на аллерген [74].

**Модуляторы синтеза или активации провоспалительных цитокинов Th2-клеток.** В патогенезе БА принимают участие более 100 медиаторов, среди которых несколько цитокинов, хемокины, факторы роста. Создание антагониста к одному из них, по-видимому, не будет более эффективным по сравнению с противовоспалительным действием ГКС, имеющих широкий спектр действия. Однако ГКС не всегда бывают достаточно эффективными, их высокие дозы вызывают выраженные побочные эффекты. Разработан ряд препаратов, способных блокировать Th2 цитокины провоспалительного действия, такие как IL-4, IL-5 и IL-13. При терапии БА, вероятно, могут использоваться и противовоспалительные цитокины, такие как IL-10, IL-12, IL-18, IL-21, IL-23, IL-27, интерфероны, а также блокаторы ФНО-α.

*Анти-IL-5 моноклональные антитела.* В патогенезе БА важное внимание принадлежит IL-5, который является специфическим фактором роста эозинофилов. Проведено изучение эффективности человеческих анти-IL-5-антител для внутривенного введения (mepolizumab) больным с легким и среднетяжелым течением БА. Введение анти-IL-5-антител снижало уровень эозинофилов в крови и мокроте на несколько месяцев, однако не оказывали влияния на симптомы БА, показатели функции внешнего дыхания и специфическую гиперреактивность дыхательных путей [42, 55].

В другом исследовании показано, что анти-IL-5 терапия уменьшала ремоделирование дыхательных путей у больных БА [41]. Ремоделирование дыхательных путей при БА характеризуется развитием субэпителиального фиброза, отложением белков внеклеточного матрикса под эпителием, гипертрофией/гиперплазией гладкомышечной ткани, метаплазией слизистой оболочки, ангиогенезом. В цитируемом исследовании было отмечено уменьшение эозинофильного воспаления, а также эозинофилов, экспрессирующих TGFβ1, и общего уровня TGFβ1, который является важным фактором ремоделирования дыхательных путей.

На модели БА у мышей испытан ингибитор рецептора IL-4, местное введение которого с помощью небулайзера подавляло аллергическое воспаление [52], однако у больных с легким течением БА подобный эффект не был зарегистрирован [22]. Вакцина, содержащая IL-4-пептид, при введении мышам вызывала образование высоких титров IgG к IL-4, что уменьшало аллергениндуцированный воспалительный процесс в легких и гиперреактивность бронхов.

Разработан *антагонист IL-4- и IL-13-рецепторов*, который одновременно связывается с обоими рецепторами и блокирует действия IL-4 и IL-13. Данное соединение в настоящее время проходит 2-ю фазу клинических испытаний, сообщается о снижении аллергениндуцированной поздней астматической реакции у больных БА. Полагают, что перспективными для лечения тяжелой БА могут быть антитела к человеческому интерлейкину 13 – анти-IL-13-IgG<sub>4</sub> моноклональные антитела (ЛС CAT-354) и IL-13Rα2-растворимая форма рецептора, блокирующие эффекты IL-13 [73].

Мощное иммуносупрессивное и противовоспалительное действие IL-10 позволяет предположить, что назначение IL-10 может быть полезно в лечении астмы. *Рекомбинантный человеческий IL-10* применяется при лечении болезни Крона и псориаза, достаточно хорошо переносится, вызывая лишь обратимую дозозависимую анемию и тромбоцитопению. Проходят экспериментальные испытания препараты *агонистов IL-10 рецепторов* [19]. Показано, что витамин D<sub>3</sub> в сочетании с ГКС может восстановить секрецию IL-10 Th2-клетками у пациентов с тяжелой астмой [67].

Поскольку *IL-12* вызывает пролиферацию Th1, стимулирует Th1-клетки и продукцию IFN-γ, ингибирует синтез IgE, были проведены исследования его действия у больных БА. Однако использование препарата было прекращено из-за отсутствия клинической эффективности, несмотря на значительное сокращение количества эозинофилов в крови и мокроте пациентов, кроме того, системное введение IL-12 оказывало токсическое действие. Рассматривается возможность интраназального применения IL-12, связанного с фрагментами полиэтиленгликоля [56].

*Иммуносупрессирующие препараты.* В качестве иммуносупрессирующей терапии при БА применялись тропандомицин, ауранофин, циклоспорин, метотрексат. Препараты оказывают иммуносупрессирующий эффект на активность Т-клеток. В ряде случаев удавалось снизить дозу кортикостероидов, но их применение при БА остается сомнительным из-за большой вариабельности эффектов, большого количества побочных реакций и ограниченного клинического опыта [46]. Установлена эффективность и безопасность применения ингаляций ультранизких доз алкилирующего препарата мелфалан и циклоспорина у пациентов со среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА; выявлен иммуномодулирующий эффект данных ЛС [4].

**Антагонисты хемокиновых рецепторов.** Низкомолекулярные антагонисты хемокиновых рецепторов CCR3, CCR4, CCR8, и CRTH2 принимают участие в активации Th2-клеток в легких. В эксперименте показано, что препараты антагонистов хемокиновых рецепторов предотвращают активацию и вовлечение эозинофилов в воспалительный процесс в нижних дыхательных путях.

Селективные пероральные антагонисты CCR3, а также композиция антагониста CCR3 и антагониста H<sub>1</sub>-рецепторов разрабатываются многими фармацевтическими компаниями и некоторые из них проходят клинические испытания [20, 68]. Проходит 2-ю фазу клинических испытаний ингаляционный РНК-олигонуклеотид (RNA-targeting oligonucleotides TPIASM8) против рецептора CCR3 и общей субъединицы β для рецепторов IL-3, IL5 и GM-CSF

Недавно разработаны и проходят клинические испытания антагонисты CCR8 и CCL1-рецепторов, CCR8 лиганд-антагонист [43, 57, 59].

Представляет большой интерес изучение эффективности антагониста CRTH2 у больных БА [61], которой ослабляет простагландин D<sub>2</sub>-индуцированную бронхальную гиперреактивность и эозинофилию дыхательных путей.

Предполагается потенциальная роль в лечении астмы CCR5 агониста и агониста рецептора сфингозина FTY720, подавляющего миграцию Т-лимфоцитов в ткани, пролиферацию и продукцию Т-клетками цитокинов.

**Модуляторы транскрипционных факторов.** В патогенезе БА ключевую роль играют такие компоненты воспалительного каскада, как провоспалительные белки – цитокины, хемокины, ростовые факторы, ферменты, рецепторы и молекулы адгезии. Повышенная экспрессия этих белков формируется в результате изменений транскрипции генов, которая регулируется посредством транскрипционных факторов – белков, связывающихся с ДНК. Многие факторы транскрипции причастны к дифференцировке Th2-лимфоцитов и усилению Th2-опосредованного воспалительного процесса, например, NFκB, AP-1, GATA-3, STAT-1, STAT-6, NFATs и др. Для лечения БА разрабатываются несколько новых соединений, взаимодействующих с конкретными транскрипционными факторами или влияющих на пути их активации.

В эксперименте испытаны ингибиторы NFκB и AP-1, продемонстрировано ослабление эозинофилии дыхательных путей, гиперреактивности бронхов, про-

дукции антител, синтеза IL-4, IL-5, IL-13 в легких [33, 39].

Представляет интерес разработка ингибитора транскрипционного фактора GATA-3, одновременно подавляющего несколько провоспалительных цитокинов Th2 [40].

Проходит клиническое испытание олигонуклеотида AVT-01, блокирующего деятельность STAT1 – промежуточного преобразователя внутриклеточного сигнала и сигнала активации транскрипции Th1-клеток. В периферических тканях STAT1 регулирует хоминг антиген-специфических Th1-клеток через индукцию хемокинов CXCL9, CXCL10, CXCL11 и CXCL16.

Нуклеарный фактор активации лимфоцитов NFATs включает семейство цитоплазматических и ядерных факторов транскрипции, которые активируются при стимуляции рецепторов, связанных с мобилизацией кальция. В стимулированных Т-клетках NFATs участвует в регуляции пролиферации и Th1/Th2 продукции цитокинов. Иммуносупрессивные лекарственные средства, такие, как циклоспорин и FK506 (такролимус) подавляют дефосфорилирование NFATs и являются ингибиторами IL-2. Разработан новый ингибитор Th1/Th2 продукции цитокинов – Bis (трифторметил) pyrazoles, терапевтическая активность которого в 10 раз превышает активность циклоспорина в отношении ингибирования синтеза IL-2, показано торможение IL-4, IL-5, IL-8 и CCL11 [28, 34].

**Ингибитор активности Th2-клеток – суплатаст тозилат.** Suplatast tosilate является новым пероральным ингибитором Th2. Селективно ингибирует выделение Th2-клетками IL-4 и IL-5, ослабляет хемотаксис эозинофилов и адгезию эозинофилов к эндотелиальным клеткам. В процессе проводимой терапии больные с легкой и среднетяжелой БА уменьшили дозу иГКС, отмечено улучшение функции легких, подавление гиперреактивности бронхов и эозинофильного воспаления [25, 64].

**Селективные ингибиторы митогенактивированной протеинкиназы p38 MAPK** для перорального и ингаляционного введения разработаны для клинических испытаний [36]. Ингибитор p38 MAPK оказывает влияние на транскрипцию генов, кодирующих синтез многих воспалительных посредников, таких как TNFα, IL-4, IL-5, IL-8, RANTES и эотаксин, и считается важным в патогенезе астмы. Селективные ингибиторы p38 MAPK ингибируют синтез многих цитокинов, хемокинов и воспалительных ферментов и оказывают тормозящее влияние на синтез Th2-цитокинов. Разработаны и прошли 1-ю фазу

клинических испытаний на здоровых добровольцах селективные ингибиторы янускиназы (Jun NH2-terminal kinases).

Таким образом, до настоящего времени БА является серьезной проблемой здравоохранения, пристальное внимание уделяется поискам наиболее эффективных средств ее лечения. В клинической практике сегодня используются противовоспалительные средства с доказанной высокой эффективностью, например, иГКС или их комбинации с β<sub>2</sub>-агонистами длительного действия. Но эти препараты не лишены побочных эффектов, у ряда пациентов малоэффективны, не оказывают влияния на ремоделирование дыхательных путей и, самое главное, после их отмены симптомы БА возобновляются. Представляется чрезвычайно важным информировать как врача, так и больного о преимуществах САВ перед фармакотерапией, о безопасных и эффективных неинъекционных методах введения лечебных аллергенов и разработках новых рентабельных аллерговакцин. В стадии разработки, на этапе экспериментальных и клинических исследований находится множество новых иммуномодуляторов, оказывающих влияние на Th2-клетки, которым отводится центральная роль в патогенезе астмы. Создание препаратов этой группы является перспективной терапевтической стратегией, некоторые из них, вероятно, смогут не только контролировать симптомы и изменять естественный ход развития астмы, но и предотвращать болезнь или вылечивать больного.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Выхристенко Л.Р., Новиков П.Д., Янченко В.В. // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 1. – С. 69–78.
2. Выхристенко Л.Р., Янченко В.В., Дудко Н.В. и др. // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 82–86.
3. Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А. и др. // Иммунология. – 2009. – № 5. – С. 305–308.
4. Зыков К.А. Клинико-иммунологические и морфологические изменения при терапии бронхиальной астмы иммунодепрессивными препаратами: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 210 с.
5. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2002. – 272 с.
6. Нестерова И.В. // Астма. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 20–22.
7. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. – Минск, 1991. – 511 с.
8. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р. // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 37–50.
9. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В. // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 478–480.
10. Новикова Н.Д., Новикова В.И., Новиков Д.К. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 4. – С. 52–56.
11. Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Хайтов Р.М. // Иммунология. – 2009. – № 6. – С. 324–335.
12. Сокурено С.И., Федосеев А.Н., Бондаренко Н.Л. и др. Проблемы и перспективы терапии брон-

- химальной астмы // Успехи клинической иммунологии и аллергологии // Под ред. А.В. Караулова. – М., 2001. – Т. 2. – 356 с.
13. Черняк Б.А., Воржева И.И. // Практическая медицина. – 2009. – № 3 (35). – С. 55–58.
14. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003. – Vol. 4. – CD001186.
15. Adkis M, Akdis CA. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119. – P. 780–789.
16. Allam J.P., Peng W.M., Appel T. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121, N 2. – P. 368–374.
17. Antero G., Palma-Carlos M., Palma-Carlos L. // Int. Journ. on Immunorehabilitation. – 2010. – Vol. 12, N 1. – P. 8–11.
18. Antico A., Pagani M., Crema A. // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – P. 1236–1237.
19. Barnes P.J. // Cytokine Growth Factor Rev. – 2003. – Vol. 14, N. 6. – P. 511–522.
20. Batt D.G., Houghton G.C., Roderick J. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15, N. 3. – P. 787–791.
21. Blumberg G., Groes L., Haugaard L. et al. // Allergy. – 2006. – Vol. 61, N 7. – P. 843–848.
22. Borish L.C., Nelson H.S., Corren J. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 107, N 6. – P. 963–970.
23. Broide D., Schwarze J., Tighe H. et al. // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161. – P. 7054–7062.
24. Calderon M.A., Alves B., Jacobson M. et al. // Cochrane Database of Systemic Reviews. – 2007. – 1: CD001936.
25. Caramori G., Adcock I. // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 16, N 5. – P. 247–277.
26. Caramori G., Groneberg D., Ito K. et al. // Journ. of Occupational Medicine and Toxicology. – 2008. – Vol. 3 (suppl. 1). – S6.
27. Chapman M.D., Smith A.M., Vailes L.D. et al. // Allergy and Asthma Proceeding. – 2002. – Vol. 23, N 1. – P. 5–8.
28. Chen Y., Smith M.L., Chiou G.X. et al. // Cell Immunol. – 2002. – Vol. 220, N 2. – P. 134–142.
29. Cox L., Li J.T., Nelson H. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120. – P. 25–85.
30. Cox S., Linnemann L., Nolte H. et al. // Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117, N 5. – P. 1021–1035.
31. Creticos P.S., Schroeder J.T., Hamilton R.G. et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 1445–1455.
32. Desfougeres J.L., Sohler D., Freedman K. et al. Perception of asthma control by patient: results of survey in 5 European countries // ERS. – 2007. – Session 172.
33. Desmet C., Gosset P., Henry E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 172, N 6. – P. 671–678.
34. Djuric S.W., BaMaung N.Y., Basha A. et al. // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43, N 16. – P. 2975–2981.
35. Drachenberg K.J., Wheeler A.W., Stuebner P. et al. // Allergy. – 2001. – Vol. 56. – P. 498–505.
36. Duan W., Wong W.S. // Curr. Drug Targets. – 2006. – Vol. 7, N 6. – P. 691–698.
37. Dunsy F.H., Goldstein M.P., Dvorin D.J. et al. // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – P. 1235.
38. Fanucchi M.V., Schelede E.S., Baker G.L. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 170. – P. 1153–1157.
39. Fichtner-Feigl S., Fuss I.J., Preiss J.C. // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115, N 11. – P. 3057–3071.
40. Finotto S., De Sanctis G.T., Lehr H.A. et al. // J. Exp. Med. – 2001. – Vol. 193, N 11. – P. 1247–1260.
41. Flood-Page P., Menzies-Gow A., Phipps S. et al. // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 1029–1036.
42. Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 176. – P. 1062–1071.
43. Fox J.M., Najarro P., Smith G.L. et al. // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281, N 48. – P. 36652–36661.
44. Gauvreau G.M., Hessel E., Boulet et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 15–20.
45. Gidaro G.B., Marcucci F., Sensi L. et al. // Clin. Exp. Allergy. – 2005. – Vol. 35. – P. 565–571.
46. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2008 (update). The GINA reports are available. – 2008. – Mode of access: <http://www.ginasthma.org>. – 92 p. – Date of access: 09.03.2011.
47. Hawrylowicz C.M., O'Gara A. // Nat. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 5. – P. 271–83.
48. Herz U. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1998. – Vol. 102. – P. 867–874.
49. Holgate S., Bisgaard H., Bjerner L. et al. // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 1433–1442.
50. Horner A.A., Redecke V., Raz E. // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 4. – P. 555–561.
51. Horner A.A., Van Uden J.H., Zubeldia J.M. et al. // Immunol. Rev. – 2001. – Vol. 179. – P. 102–118.
52. Karras J.G., Crosby J.R., Guha M. et al. // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2007. – Vol. 36, N 3. – P. 276–285.
53. Klunker S., Saggat L., Seyfert-Margolis V. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120. – P. 688–695.
54. Krieg A.M. // Nat. Rev. Drug Discov. – 2006. – Vol. 5. – P. 471–484.
55. Leckie M., Brinke A., Khan J. et al. // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 2144–2148.
56. Lim S., Crawley E., Woo P. et al. // Lancet. – 1998. – Vol. 352, N 9122. – P. 113–132.
57. Marro M.L., Daniels D.A., Andrews D.P. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2006. – Vol. 349, N 1. – P. 270–276.
58. Mosbech H., Dreborg S., Madsen F. et al. // Allergy. – 1987. – Vol. 42. – P. 451–455.
59. Norman P. // Exp. Opin. Ther. Patents. – 2007. – Vol. 17, N 4. – P. 465–469.
60. Parks K., Casale T. // Allergy. Asthma. Proc. – 2006. – Vol. 2 (suppl. 1). – P. 33–36.
61. Pettipher R., Hansel T.T., Armer R. // Nat. Rev. Drug Discov. – 2007. – Vol. 6, N 4. – P. 313–325.
62. Philippe J., Bousquet, Linda S. Cox. et al. // WAO Journal. – 2009. – P. 233–281.
63. Rosenwasser L.J., Busse WW, Lizambri R.G. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 112. – P. 563–570.
64. Sano T., Nakamura Y., Yanagawa H. et al. // Lung. – 2003. – Vol. 181, N 4. – P. 227–235.
65. Santeliz J.V., Van Nest G., Traquina P. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 109. – P. 455–462.
66. Senna G., Ridolo E., Calderon M. et al. // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 9, N 6. – P. 544–548.
67. Sitkauskienė B., Radinger M., Bossios A. et al. // Respir. Res. – 2005. – Vol. 6. – P. 33.
68. Suzuki K., Morokata T., Morihira K. et al. // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 563, N 1–3. – P. 224–232.
69. Takaiva F. // Immunol. Allergy Clin. North. Am. – 2007. – Vol. 27, N 1. – P. 129–139.
70. Taudorf E., Laursen L.C., Lanner A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1987. – Vol. 80. – P. 153–161.
71. TePas E.C., Hoyte E.G., McIntire J.J. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2004. – Vol. 92, N 1. – P. 1–2.
72. Urbach E., Gottlieb P. Allergy. – 2nd ed. – New York, 1946. – 968 p.
73. US National Institutes of Health. – 2011. – Mode of access: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00873860>. – Date of access: 09.03.2011.
74. van Neerven R. J. // Clin. Exp. Allergy. – 1998. – Vol. 28. – P. 808–816.
75. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // Allergy. – 1998. – Vol. 53 (suppl. 44). – P. 1–42.

Поступила 23.03.2011 г.

#### Резюме

#### ИММУНОТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет, Беларусь

В обзорной статье рассматриваются методы лечения, воз-  
действующие на иммунологические механизмы бронхиальной  
астмы. Обсуждаются подходы к проведению специфической  
аллерговакцинации – наиболее эффективному методу лечения  
и профилактики рецидивов аллергической бронхиальной астмы.  
Специфическая аллерговакцинация обладает клиническими и  
иммунологическими преимуществами перед фармакотерапией  
и ее следует проводить на ранней стадии болезни. Наиболее без-  
опасными и простыми в применении являются сублингвальный  
и пероральный методы введения аллергенов. Эффективность  
сублингвальной аллерговакцинации доказана при аллерги-  
ческом рините и астме, пероральный метод остается менее  
изученным. Исследуются возможности применения комбинации  
аллергена с монофосфорил-липидом А или мотивами CpG,  
активирующими работу врожденного иммунитета и способствую-  
щими развитию Th1-ответа, совместной анти-IgE терапии и ал-  
лерговакцинации. Представлены результаты экспериментальных  
и клинических исследований эффективности и безопасности  
иммуномодуляторов – анти-CD23-антител, костимулирующих  
молекул CD28, CD86 и CTLA4, анти-IgE и анти-IL5-антител, IL-10  
и других лекарственных средств, изменяющих активность Th2-  
клеток при бронхиальной астме.

Ключевые слова: •  
астма, специфическая аллерговакцинация,  
иммуномодуляторы

#### Summary

#### IMMUNOTHERAPY OF ASTHMA

Vykhristytsenka L.R., Smirnova O.V.

Vitebsk Medical  
University, Belarus

In a review article deals with methods of treatment,  
influencing the immunological mechanisms of bronchial asthma.  
Specific allergovaccination is the most effective is the most  
effective method of treatment and relapse prevention of allergic  
asthma. Specific allergovaccination has clinical and immunological  
advantages over pharmacotherapy and it should be done at  
an early stage of the disease. Sublingual and oral methods of  
allergovaccination are simple application, high safety.  
The efficacy of sublingual allergovaccination proved  
with allergic rhinitis and asthma, the oral method of  
allergovaccination is less studied. Investigate the possibility  
of using a combination of allergen with monofosforil-lipid A or  
motifs CpG, activates the innate immune system and promoting  
development of Th1-response, combination anti-IgE therapy and  
specific allergovaccination. The article discusses the  
results of experimental and clinical studies of efficacy  
and safety immunomodulators - anti-CD23-antibody,  
costimulatory molecules CD28, CD86 and CTLA4,  
anti-IgE and anti-IL5 antibody,  
IL-10 and other drugs that alter  
the activity of Th2-cells in bronchial asthma.

• Keywords:  
asthma, specific allergovaccination,  
immunomodulators

### Уважаемые авторы журнала «Медицинские новости», активнее пользуйтесь возможностями сайта [www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by) !

Чтобы текст Вашей статьи, опубликованной в нашем издании в период с 2007 г. по 2011 г. (включительно), в полном объеме стал доступен любому заинтересованному пользователю Интернета, предлагаем Вам разместить свою статью в разделе «Архив журнала «Медицинские новости»» на сайте [www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by) .

По данным Google Analytics, материалы нашего сайта используются учеными и специалистами из 97 стран мира. Посещаемость сайта [www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by) – 89 000 в месяц.

Звоните: (017) 226-03-95, (8-029) 695-94-19, или присылайте заявку по e-mail: [redakcia@tut.by](mailto:redakcia@tut.by)

доц. Ходюкова А.Б., к.м.н. Батуревич Л.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

## Лабораторное исследование выпотных жидкостей

Выпотные жидкости образуются в серозных полостях. Серозные полости покрыты серозными оболочками, образованными соединительной тканью. Серозная оболочка состоит из нескольких слоев эластических и коллагеновых волокон, кровеносных и лимфатических сосудов, обильно снабжена нервными окончаниями. Поверхность серозных оболочек покрыта одним слоем мезотелия, расположенного на базальной мембране. Мезотелий имеет мезенхимальное происхождение. Кровеносные, лимфатические сосуды и серозная оболочка участвуют в процессах трансудации и реабсорбции серозных жидкостей. Серозная жидкость способствует свободному перемещению внутренних органов в необходимых для них жизненных пределах [1]. Состав серозных жидкостей постоянно обновляется за счет фильтрации и реабсорбции плазмы крови и лимфы. Несмотря на это, биохимический и клеточный состав серозных жидкостей практически постоянен и меняется в малых пределах.

В здоровом организме в серозных полостях имеется небольшое количество жидкости. Увеличение количества жидкости в серозных полостях наблюдается при патологических процессах. Выпотные жидкости подразделяются на трансудаты и экссудаты. Основное отличие между различными видами выпота заключается в способе образования избытка жидкости в серозных полостях.

Трансудаты образуются при нарушении гидростатического и коллоидно-осмотического давления крови, лимфы, серозных полостях. Основные причины, способствующие образованию трансудата: 1) повышение венозного давления при недостаточности кровообращения, заболеваниях почек, циррозе печени. При этом образование трансудата является результатом увеличения проницаемости капилляров; 2) повышение проницаемости капиллярных сосудов, вызванное различными токсинами, повышением температуры и расстройствами питания; 3) снижение концентрации белка в сыворотке крови, что приводит к снижению коллоидно-осмотического давления, приводящему к образованию отеков и трансудатов; 4) закупорка лимфатических сосудов, приводящая к образованию хилезных трансудатов [3]. При этом серозные оболочки не вовлечены в первичный патологический процесс.

Экссудаты образуются при первичном поражении и/или вовлечении серозных оболочек в воспалительный процесс. Иногда выпотные жидкости имеют смешанный характер.

Для правильной постановки клинического диагноза и оценки клинической ситуации необходимо качественное проведение основных лабораторных тестов и грамотная интерпретация полученных результатов [4].

Получение выпотных жидкостей осуществляется при пункции серозных полостей в условиях стационара специально обученным медицинским персоналом. Выпот собирается в чистую и при необходимости стерильную посуду. Если получено большое количество выпота, в лабораторию доставляется часть выпота, но обязательно последняя порция, так как она наиболее богата клеточными элементами. Для предотвращения свертывания выпота, что приводит к обеднению клеточными элементами, можно пользоваться антикоагулянтами (цитрат натрия, ЭДТА). Следует избегать использования в качестве антикоагулянта гепарина, так как он приводит к изменению морфологии и деструкции клеточных элементов [4]. При проведении лабораторного исследования выпотной жидкости решается вопрос принадлежности выпота к трансудату или экссудату. При этом оцениваются физические, химические и микроскопические свойства выпота.

При исследовании физических свойств выпотной жидкости определяют цвет, прозрачность, консистенцию. Цвет и прозрачность выпотной жидкости зависят от содержания в ней белка и клеточных элементов. Консистенция зависит от наличия и количества муцина и псевдомуцина.

По макроскопическим свойствам и микроскопической картине различают

серозные, серозно-гнойные, гнойные, гнилостные, геморрагические, хилезные, хилусподобные, холестериновые выпоты. Серозные выпоты могут быть как трансудатами, так и экссудатами. Они бывают прозрачные иногда мутные из-за примеси фибрина и клеточных элементов (в этом случае говорят о серозно-фибринозных экссудатах), окрашены в желтоватый цвет различной интенсивности. Микроскопически в серозно-фибринозных экссудатах определяются большое количество лимфоцитов. Такие выпоты наблюдаются при различной патологии, например при туберкулезе, ревматизме, сифилисе и т.д. Серозно-гнойные, гнойные экссудаты мутные, желтовато-зеленые с обильным, рыхлым осадком. Гнойные выпоты наблюдаются при эмпиеме плевры, перитонитах и др. Гнилостные экссудаты мутные, серо-зеленого цвета с резким гнилостным запахом они характерны для гангрены легкого и других процессов, сопровождающихся распадом ткани. Геморрагические экссудаты мутные, красноватого или буровато-коричневого цвета. Микроскопически в геморрагических экссудатах отмечается большое содержание измененных или неизмененных эритроцитов, что зависит от периода заболевания. Геморрагические экссудаты часто наблюдаются как при новообразованиях, так и при заболеваниях неопухолевой природы, например при травмах, инфарктах легкого, геморрагических диатезах. Хилезные экссудаты мутные, молочного цвета при добавлении эфира просветляются. Они содержат мелкие жировые капли и наблюдаются при разрушении крупных лимфатических сосудов при травмах, абсцессах, опухолях и других патологических состояниях. При этом лимфа из поврежденных лимфатических сосудов попадает в серозную полость и определяет особенность физических, химических и микроскопических свойствах выпотной жидкости [4, 5].

Хилусподобные экссудаты мутные, имеют молочный цвет и образуются при обильном распаде клеток с признаками жировой дистрофии. Добавление эфира не просветляет либо частично просветляет

ет хилусоподобные экссудаты. Такой выпот наблюдается при саркоидозе, туберкулезе, новообразованиях, атрофическом циррозе печени [2]. Холестериновые экссудаты густые, мутные с желтовато-буроватым цветом имеют перламутровый блеск. Микроскопически отмечается большое содержание лейкоцитов, кристаллов холестерина, жирных кислот и гематоидина. Подобные экссудаты образуются при осумковании жидкостей в серозных полостях при хроническом протекании воспалительного процесса и наблюдаются при туберкулезе, злокачественных новообразованиях.

При проведении биохимического исследования выпотной жидкости необходимо одновременно производить забор венозной крови для определения градиента сыворотка/выпотная жидкость для ряда биохимических показателей. Химические свойства серозных жидкостей зависят от биохимических показателей сыворотки крови. Низкомолекулярные соединения в серозных жидкостях находятся в концентрациях близких к сывороточным, концентрация же высокомолекулярных соединений ниже в выпотных жидкостях, чем в сыворотке [2].

В выпотных жидкостях возможно определение любого биохимического показателя, который определяется в сыворотке крови. Биохимические показатели определяют после центрифугирования выпотной жидкости. Для дифференцировки транссудатов и экссудатов имеет значение отношения биохимических показателей выпотной жидкости к таковым в сыворотке крови (см. таблицу) [2].

Уровень общего белка в выпотных жидкостях важен в дифференциации экссудатов и транссудатов. Самая низкая концентрация общего белка в выпоте наблюдается у пациентов с нефротическим синдромом, самая высокая – в плевральной жидкости у больных туберкулезом легких. Концентрация холестерина также отличается в транссудатах и экссудатах. Транссудаты содержат более низкую концентрацию холестерина, чем экссудаты. В экссудатах при злокачественных новообразованиях концентрация холестерина превышает 1,6 ммоль/л. Концентрация глюкозы в серозной жидкости совпадает с ее концентрацией в сыворотке крови. Уровень глюкозы в экссудате определяется гликолитическими свойствами микробов и лейкоцитов. Уровень глюкозы снижается в выпотных жидкостях при новообразованиях и может отражать активность опухолевого процесса. Очень низка концентрация глюкозы в

Таблица Биохимические критерии дифференциации транссудатов и экссудатов		
Показатель	Транссудат	Экссудат
Общий белок (выпот/сыворотка)	5–25 г/л (менее 0,5)	Выше 30 г/л (более 0,5)
Альбумины/глобулины	2,5–4,0	0,5–2,0
ЛДГ (выпот/сыворотка)	Менее 0,6	Более 0,6
Холестерин	Менее 1,6 ммоль/л	Более 1,6 ммоль/л
Относительная плотность	1,005–1,015	Выше 1,015
pH	7,35–7,45	Менее 7,2

П р и м е ч а н и е: ЛДГ – фермент лактатдегидрогеназа.

экссудате является плохим прогностическим признаком. Низкий уровень лактата в выпотной жидкости указывает на неинфекционную этиологию процесса (в норме концентрация лактата в серозной жидкости составляет 0,67–5,2 ммоль/л). При злокачественных новообразованиях в выпотной жидкости наблюдается высокая концентрация лактата. Активность фермента ЛДГ в экссудатах выше, чем в транссудатах и является важным дифференциальным признаком [2, 3, 4, 5].

Для дифференциации транссудатов и экссудатов используют пробу Ривальта которая определяет в выпотной жидкости наличие серумокоида. Проба Ривальта положительна в экссудате и отрицательна в транссудате. В серозных жидкостях смешанного генеза проба Ривальта не всегда информативна. Ведущую роль в дифференциации транссудата и экссудата диагностике имеет микроскопическое исследование.

Микроскопическое исследование выпотных жидкостей включает исследование нативных препаратов, подсчет цитоза в камере (при необходимости) и исследование окрашенных препаратов для дифференцировки клеточных элементов. При микроскопическом исследовании выпотной жидкости выявляют клеточные и неклеточные элементы. Среди клеточных элементов обнаруживают клетки крови (эритроциты, лейкоциты, гистоцитарные элементы), мезотелиоциты, клетки злокачественных новообразований. Среди неклеточных элементов обнаруживают клеточный детрит (осколки ядер, цитоплазмы и т.д.), капли жира, кристаллы холестерина, гематоидина, Шарко–Лейдена. В транссудатах в отличие от экссудатов микроскопически выявляются преимущественно лимфоциты и мезотелиоциты [2, 3, 4, 5].

Исследование нативных препаратов имеет ориентировочный характер. Можно обнаружить и идентифицировать эритроциты, лейкоциты, опухолевые клетки,

мезотелиальные клетки, кристаллические образования. Четкая дифференцировка лейкоцитов, гистоцитарных элементов, а также мезотелиальных и опухолевых клеток возможна лишь в окрашенных препаратах. Количественное определение содержания клеточных элементов в выпотной жидкости осуществляется в камере Горяева. Для разведения выпота при необходимости пользуются изотоническим раствором хлорида натрия. При необходимости лизиса эритроцитов пользуются гипотоническим раствором хлорида натрия. Определение цитоза может быть использовано для мониторинга проводимого лечения и контроля его эффективности.

Исследование выпотных жидкостей в окрашенных препаратах является основным методом микроскопического исследования. Клеточный состав выпотных жидкостей отличается разнообразием. Среди лейкоцитов наиболее часто встречаются нейтрофилы. Нейтрофилы в небольшом количестве присутствуют в выпоте любого характера. Нарастание количества нейтрофилов в выпотной жидкости указывает на неблагоприятный прогноз. При преобладании и увеличении количества нейтрофилов экссудат приобретает гнойный характер. Наличие нейтрофилов с дегенеративными признаками в экссудате, а также нарастание этих признаков свидетельствует о тяжести процесса. Фагоцитарная активность нейтрофилов – благоприятный признак. Лимфоциты в выпотных жидкостях в меньшей степени подвергнуты дегенеративным изменениям, чем нейтрофилы. Экссудаты с преобладанием лимфоцитов наблюдаются при туберкулезном поражении либо при злокачественных новообразованиях. Эозинофилы в выпотной жидкости имеют вид клеток с бисегментарными ядрами и оранжевой гранулярной зернистостью. Эозинофильный характер имеет выпот при количественном содержании эози-



нофилов более 10% клеточного состава. Эозинофильные выпоты могут наблюдаться при паразитарных заболеваниях, аллергических реакциях, туберкулезном процессе, новообразованиях. На начальных этапах диссеминации злокачественной опухоли по серозным полостям часто наблюдается повышение содержания эозинофилов в выпотных жидкостях. Повышение содержания эозинофилов в выпотных жидкостях наблюдается при повторных исследованиях в случае попадания в серозные полости воздуха либо крови во время проведения медицинских манипуляций или травмах, например при пункции плевральной полости, травматическом гемотораксе. Появление и увеличение количества плазматических клеток в выпотной жидкости наблюдается при затяжном течении воспалительного процесса. Плазматические клетки в выпотных жидкостях выглядят так же, как в крови. В выпотной жидкости часто встречаются гистиоциты и макрофаги. Гистиоциты характеризуются разнообразной формой и размерами. Ядро имеет овальную или бобовидную форму с нежной структурой хроматина, цитоплазма может иметь цвет от серовато-голубоватого до базофильного. Макрофаги отличаются от гистиоцитов наличием в цитоплазме признаков фагоцитоза [2, 3, 4, 5].

Мезотелиоциты – это клетки мезотелия, выстилающего серозную оболочку.

Они очень реактивны. Мезотелиоциты могут присутствовать в препарате единичными или в виде скоплений. При патологических процессах могут выявляться дегенеративные, дистрофические и пролиферативные изменения мезотелиальных клеток. Мезотелиоцит имеет диаметр 12–30 мкм, округлую или овальную форму, ядро расположено центрально либо слегка эксцентрично, хроматин в ядре расположен равномерно, имеет мелкозернистую структуру, цитоплазма широкая, имеющая цвет от нежно голубого до синего [2, 3, 4, 5].

Клетки злокачественных новообразований в выпотной жидкости обнаруживаются при первичном (мезотелиоме) или вторичном (прорастание или метастазирование из других органов и тканей) поражении серозной оболочки. В большинстве случаев вопрос о первичном или вторичном поражении серозных оболочек

опухолевым процессом решить трудно. Достоверным для диагноза злокачественного новообразования является обнаружение комплексов клеток с выраженными признаками злокачественности. Для подтверждения характера неопластического процесса необходимо заключение цитолога.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лайт Р. У. Болезни плевры / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1986. – 376 с.
2. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование / В. В. Долгов, И. П. Шабалова, И. И. Миронова и др. – Тверь: Изд-во «Триада», 2006. – 161 с.
3. Лабораторные методы клинического исследования / Под ред. проф. М. Тульчинского. – Варшава: Польское гос. мед. изд-во, 1965. – 809 с.
4. Методы клинических лабораторных исследований: учебник / Под ред. проф. В. С. Камышикова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 752 с.
5. Справочник по клиническим лабораторным исследованиям / Под ред. Е. А. Кост. – М.: Медицина, 1975. – 382 с.

Поступила 11.03.2011 г.

**Резюме  
ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ВЫПОТНЫХ ЖИДКОСТЕЙ**

Ходюкова А. Б., Батуревич Л. В.  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования, Минск

Лабораторное исследование выпотной жидкости имеет большое значение для диагностики различных заболеваний, сопровождающихся образованием трансудатов и экссудатов, а также для мониторинга проводимого лечения инфекционных и опухолевых процессов.

**Ключевые слова:** •  
выпотные жидкости, трансудат, экссудат,  
лабораторное исследование.

**Summary**

**RESEARCH  
OF SYNOVIAL FLUID**

Chodukova A.B., Baturevich L.V.  
Belarusian Medical Academy  
of Postgraduate Education, Minsk

Laboratory research of synovial fluid is great importance for diagnostics of the various diseases, accompanying by education transudates and exsudates, and also for monitoring spent treatment of infectious and tumoral processes.

**Keywords:**  
synovial fluids, transudate,  
exsudate, laboratory research.



**ВЫ ЧИТАЕТЕ «МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ» – ЗНАЧИТ, ВЫ НА ШАГ ВПЕРЕДИ ОСТАЛЬНЫХ!**

Рецензируемый научно-практический информационно-аналитический журнал. Издается в Минске с 1995 года. Периодичность – 1 раз в месяц.

Свидетельство о регистрации ИД РБ №985 от 08.01.2010г.

**Открыта подписка на I полугодие 2012 года!**

Фрагмент каталога РУП «Белпочта», с. 180.

Индекс	Наименование издания	Периодичность	Стоимость подписки, рублей		
			1 мес.	3 мес.	6 мес.
74954	«Медицинские новости» для индивидуальных подписчиков	1 раз в месяц	14 640	43 920	87 840
749542	«Медицинские новости» для предприятий и организаций	1 раз в месяц	32 630 (НДС: 5 438)	97 920 (НДС: 16 314)	195 840 (НДС: 32 628)

Вся полезная информация – на сайте [www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by)

**Фоменко А.Г.,**

государственный медицинский судебный эксперт  
Главного управления государственной службы  
медицинских судебных экспертиз по Минску и Минской области

## Медицинские ошибки: правовые, этические и организационно-методические аспекты проблемы

Решая непростые задачи по удовлетворению спроса населения на качественную медицинскую помощь, современные системы здравоохранения действуют в рамках жесткого ограничения ресурсов и в сложных демографических, общественно-политических и социально-экономических условиях. Среди наиболее серьезных вызовов, стоящих перед мировыми системами здравоохранения, выделяется проблема беспрецедентно высокого, по сравнению с другими сферами человеческой деятельности, уровня риска причинения вреда здоровью пациентов при оказании медицинской помощи. По оценкам экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время каждый десятый пациент в мире страдает от неблагоприятных событий и последствий медицинских ошибок [1]. Древняя заповедь «*Primum non nocere*» («прежде всего не навреди») и в двадцать первом веке остается весьма актуальной, предупреждая о тонкой грани между благотворными и небезопасными эффектами медицинских средств диагностики и лечения.

Особенностью нынешнего состояния проблемы является быстрое изменение ситуации в сфере угроз безопасности медицинской помощи. В условиях постоянного усложнения медицинских технологий, непрерывного усовершенствования форм и методов оказания помощи, стремительного внедрения в медицинскую практику последних достижений науки и техники появляются новые, ранее не известные угрозы безопасности. Масштабность проблемы демонстрируют результаты социологических опросов: в США и России жертвами медицинских ошибок считают себя около 40% пациентов, в Канаде – 30%, в Австралии – 27%, в Германии – 23%, в Великобритании – 22% [2–5].

Медицинские ошибки и неблагоприятные события наносят пациентам значительный моральный и материальный ущерб, формируют негативное отношение к системам здравоохранения как к социальным институтам, влекут за собой огромные финансовые потери. На минимизацию последствий ошибок тратятся средства, которые изымаются из ассигнований на укрепление материально-тех-

нической базы, обучение персонала, развитие науки и медицинских технологий. Кроме того, неблагоприятные события негативно влияют на психологическое состояние медицинских работников, «выбивают их из колеи», мешают сосредоточиться на выполнении профессиональных задач и тем самым создают опасность появления новых ошибок.

Несмотря на серьезность и актуальность проблемы, усилия по снижению рисков причинения вреда здоровью пациентов лишь в некоторых странах более или менее адекватны масштабам угроз их безопасности. Повсеместно ощущается тотальная нехватка элементарной информации о распространенности, видах и характере медицинских ошибок, а также о причинах и условиях возникновения неблагоприятных событий.

В Республике Беларусь изучение угроз безопасности пациентов, к сожалению, пока не приобрело системный характер и до сих пор ограничивается анализом отдельных рисков определенных видов медицинской помощи. Хорошие ресурсные и структурные возможности, научный потенциал, которыми обладает

система здравоохранения Республики Беларусь, практически не используются для получения всеобъемлющей информации о неблагоприятных событиях, анализа рисков на системном уровне и проведения масштабных мероприятий по профилактике медицинских ошибок. Очевидно, что при наличии доброй воли к решению проблем безопасности медицинской помощи, усилия по ее укреплению позволили бы существенно повысить качество оказания помощи, предотвратить причинение вреда здоровью пациентов, значительно уменьшить экономические издержки здравоохранения.

Дефицит объективных сведений об угрозах безопасности связан с тем, что медицинские работники, совершая ошибки, очень редко сообщают о них коллегам и пациентам. Причины этого тесно связаны с укоренившимся восприятием медицинских ошибок как закономерных проявлений невежества, халатности и непрофессионализма. Считается, что неблагоприятные события возникают по вине «слабых звеньев» – работников, в силу отрицательных личностных качеств совершающих ошибки. Традиционным методом устранения дефектов в работе организаций здравоохранения до сих пор является порицание и наказание ошибающихся медиков.

Неэффективность используемых инструментов профилактики неблагоприятных событий приводит к тому, что число ошибок в медицинской практике не уменьшается. Совершив ошибку, медик понимает, что рассказ о ней, скорее всего, вызовет только негативную реакцию, поэтому и не стремится о ней сообщать. Информация об ошибках становится «закрытой», недоступной для извлечения

уроков из негативного опыта и разработки мероприятий по укреплению безопасности.

Абсолютное большинство медицинских работников выступает за открытое обсуждение неблагоприятных событий: как показывают результаты социологических опросов, более 90% медиков поддерживает идею о полном раскрытии ошибок, происходящих при оказании медицинской помощи [6]. Между тем в повседневной практике только небольшая часть ошибок обсуждается с коллегами по работе, а пациентам и вовсе сообщаются лишь единичные случаи – до 3,8% от всех неблагоприятных событий [7–9]. Как правило, медиков останавливают возможные негативные последствия раскрытия, к которым можно отнести обвинения в непрофессионализме, халатности и небрежности; потерю уважения и авторитета в глазах пациентов и коллег; замедление карьерного роста; судебные процессы и связанные с ними временные, финансовые и эмоциональные издержки.

Таким образом, даже при наличии у медицинских работников стремления к раскрытию ошибок, существует целый ряд препятствий к осуществлению ими таких намерений. Очевидно, что проблема может быть решена только путем изменения психологического отношения к ошибкам, а также смещения акцентов с поиска виновных на исследование причин, обуславливающих появление инцидентов. Рассмотрение неблагоприятных событий с учетом всех обстоятельств их возникновения создает условия для открытого обсуждения ошибок и «раскрытия» проблем безопасности медицинской помощи [10–11].

У большинства медиков на сегодняшний день отсутствуют четкие представления о том, что именно, в каком объеме, как и кому необходимо сообщать об ошибках. В связи с этим весьма важной задачей в контексте укрепления безопасности пациентов является разработка методологии процесса раскрытия ошибок, а также создание эффективных организационных механизмов, позволяющих этому процессу органично встраиваться в систему управления качеством медицинской помощи и взаимоотношения «врач – пациент».

Прежде всего необходимо разграничить два вида сообщений о медицинских ошибках, имеющих разные цели и задачи, а также формы и методы раскрытия информации. Первый вид сообщений относится к системе управления качеством медицинской помощи и заключается в передаче сведений об ошибках через

систему отчетности в ведомственную или вневедомственную структуру, занимающуюся вопросами обеспечения безопасности в здравоохранении. *Системы отчетности предназначены для сбора информации, её анализа, идентификации рисков и разработки мер по противодействию угрозам благополучию пациентов* [12–13].

*Другой вид сообщений – признания в ошибках, адресованные пострадавшим пациентам.* Этот вид раскрытия сложен в эмоциональном и психологическом плане, он трудно подчиняется четким правилам и укладывается в жесткие методологические рамки, так как на его характер и содержание в каждом случае влияет множество разнообразных аспектов конкретной ситуации. Исследователями высказываются разные взгляды на формы и методы признания, подчас весьма противоречивые, но объединенные мыслью о том, что сообщение пациенту об ошибке должно являться обязательным действием медицинского работника. Раскрытие ошибок, по мнению ряда авторов, является отправной точкой для нормализации взаимоотношений «врач – пациент» и проведения системных мероприятий по укреплению безопасности медицинской помощи [14–16].

Анализ научной литературы, посвященной различным аспектам раскрытия медицинских ошибок, позволяет считать, что необходимость этого действия обусловлена требованиями этических норм, положениями юридических документов, а также предписаниями руководств по непрерывному улучшению качества медицинской помощи. Данный обзор посвящен рассмотрению наиболее важных и концептуально значимых аспектов раскрытия ошибок, характеризующих нынешнее состояние проблемы и указывающих на перспективы их дальнейшего совершенствования.

#### **Этические аспекты раскрытия ошибок**

Морально-нравственные аспекты признания в ошибках основываются на фундаментальных принципах взаимоотношений в медицине: доверии, взаимном уважении и ответственности за принятые решения. Обращаясь за медицинской помощью, пациент доверяет медикам свое здоровье и рассчитывает на то, что их знания, умения и профессионализм, а также применяемые средства современной медицины помогут преодолеть болезнь и ускорят выздоровление. Вместе с тем, неблагоприятное событие при оказании медицинской помощи способно

значительно ухудшить состояние пациента, вплоть до угрозы летального исхода. Направляя все усилия на минимизацию неблагоприятных последствий ошибки, медик неизбежно сталкивается с дилеммой: сообщать или не сообщать пациенту о причинах ухудшения его состояния.

С этических позиций, несообщение пациенту о неблагоприятном событии равносильно утаиванию от него важной информации, касающейся главных человеческих ценностей – жизни и здоровья. Скрытие ошибки ведет к утрате доверия и разрыву терапевтического сотрудничества, воспринимается пациентом как проявление к нему безразличного и неуважительного отношения, влечет за собой широкий спектр негативных эмоций, от разочарования и обиды до гнева и возмущения.

Об этическом долге врача раскрыть свои ошибки говорили многие замечательные врачи, вошедшие в историю медицины благодаря своим выдающимся профессиональным и морально-нравственным качествам. «Врач, совершающий лишь небольшие ошибки, получит мое искреннее одобрение. Только мелкий ум старается избежать неприятностей, глубокому же уму подобает признаваться в содеянных ошибках», – писал древнеримский врач Цельс. «Каждый добросовестный человек, особенно преподаватель, должен иметь своего рода внутреннюю потребность возможно скорее обнародовать свои ошибки, чтобы предостеречь от них других людей, менее сведущих», – считал Н.И. Пирогов.

Этические нормы, оговаривающие необходимость признания в ошибках, зафиксированы в ряде кодексов, рассматривающих морально-нравственные аспекты профессионального поведения медиков. В кодексе этики Американского колледжа врачей говорится: «...пациентам следует сообщать информацию об ошибках, произошедших в ходе лечения, если эти ошибки повлекли за собой причинение вреда их здоровью. Ошибка не обязательно является результатом непрофессионализма или неэтичного поведения, является таким поступком» [17].

Кодекс этики Канадской медицинской ассоциации оговаривает вопрос признания следующим образом: «...следует принимать все необходимые меры для предотвращения причинения вреда здоровью пациентов, в случае же возникновения неблагоприятного события о нем необходимо сообщить пациенту или его представителям» [18].

«Принципы медицинской этики» Американской медицинской ассоциации утверждают, что «...врач обязан соответствовать высоким морально-нравственным нормам медицинской профессии, быть честным в отношениях с коллегами и пациентами, предавать гласности отклонения от стандартов оказания медицинской помощи» [19].

«Кодекс врачебной этики», принятый в Республике Беларусь, не содержит отдельных положений, рассматривающих вопросы раскрытия медицинских ошибок. Тем не менее, высокие морально-нравственные ориентиры, установленные данным документом, позволяют считать, что врач Республики Беларусь, ставящий благополучие пациента выше личных или корпоративных интересов, обязан рассматривать признание в ошибке как исполнение своего профессионального долга.

Исследователи проблем медицинской этики не оставили без внимания и такой непростой вопрос, как раскрытие ошибки, совершенной другим медицинским работником. Большинство авторов придерживается мнения о том, что содействие в раскрытии ошибки и помощь в минимизации ее последствий являются профессиональным долгом врача, ставшего свидетелем неблагоприятного события. В ситуациях, когда совершивший ошибку врач скрывает причину инцидента, его коллега обязан приложить все возможные усилия к убеждению товарища раскрыть ошибку. Безуспешность предпринятых попыток дает коллеге право на извещение об инциденте своего непосредственного руководителя или лиц, ответственных за управление качеством медицинской помощи [20–21].

Осуществление этих принципов на практике пока не стало распространенным явлением: в медицинской среде, имеющей сильные корпоративные связи и культивирующей дух солидарности, далеко не всегда устанавливается доброжелательное отношение к человеку, предавшему огласке чужую ошибку [22]. Причиной такого отношения является традиционное восприятие ошибок как личных неудач, а не как следствие системных недостатков в организации медицинской помощи. «Культура безопасности», напротив, предотвращает возникновение конфликтов на почве раскрытия ошибок, поскольку в атмосфере их свободного обсуждения становится не важно, кто именно сообщил о неблагоприятном событии.

Этические аспекты раскрытия ошибок часто бывают связаны с вопросами

иерархической субординации в среде медицинских работников. Наиболее острые противоречия по поводу признания в ошибках возникают, как правило, между средними медицинскими работниками и врачами. Участие медицинских сестер в процессах обеспечения безопасности пациентов довольно велико: с одной стороны, они чаще других медицинских работников совершают технические и административные ошибки, но с другой, — они же чаще всего их и обнаруживают. Исследователи проблем медицинской этики учитывают эти особенности и считают, что медицинская сестра, совершившая ошибку, обязана незамедлительно сообщить об этом лечащему врачу. Абсолютная необходимость такого признания обусловлена не только соблюдением морально-нравственных аспектов, но и важностью своевременного информирования врача для внесения корректив в план лечения.

Самой же медицинской сестре не обязательно сообщать пациенту о своей ошибке, поскольку, по мнению большинства авторов, предпочтительнее, чтобы признание было озвучено врачом, который может ответить на вопросы пациента о влиянии ошибки на состояние здоровья, а также о том, какие меры планируется предпринять для устранения неблагоприятных последствий. В ситуации, когда медицинская сестра обнаруживает ошибку, совершенную врачом, она обязана сообщить об этом ее непосредственному исполнителю. Ответственность за дальнейшие действия лежит на враче, и если он не решится признаться в ошибке, медицинская сестра не может считаться причастной к ее сокрытию [23].

#### Правовые аспекты раскрытия ошибок

С юридической точки зрения, необходимость сообщений об ошибках, возникающих при оказании медицинской помощи, обусловлена законодательными требованиями об информировании пациента о состоянии его здоровья, методах лечения и прогнозе развития заболевания. Право пациента на получение информации закреплено практически во всех странах мира и изложено в законах о здравоохранении или в законах о правах пациента. Согласие на медицинское вмешательство, которое также получило законодательное утверждение, предусматривает исчерпывающее информирование пациента о поводах к проведению вмешательства. Таким образом, в случае совершения ошибки признание в ней необходимо для своевременного инфор-

мирования пациента об изменении его состояния и получения согласия на дальнейшее лечение.

Многими международными документами, такими как «Декларация о развитии прав пациентов в Европе» (ВОЗ, 1994), «Конвенция о защите прав человека при проведении биомедицинских исследований» (Совет Европы, 1999), «Европейская хартия прав пациентов» (Европейская гражданская инициатива, 2002), право на информацию рассматривается в качестве основополагающего принципа, определяющего целостность и легитимность взаимоотношений «врач – пациент».

Закон Республики Беларусь «О здравоохранении» утверждает право пациента на информацию (статья 41 «Права пациентов»: ...пациент имеет право на: ...получение в доступной форме информации о состоянии собственного здоровья, применяемых методах оказания медицинской помощи...) и согласие на медицинское вмешательство (статья 44 «Условия оказания медицинской помощи пациенту»: ...необходимым условием оказания медицинской помощи пациенту является наличие предварительного согласия совершеннолетнего пациента ...или лиц ... ознакомленных с целью медицинского вмешательства, прогнозируемыми результатами и возможными рисками») [24]. Из содержания данных статей видно, что эти требования вполне применимы к ситуациям оказания медицинской помощи пациентам, пострадавшим от последствий неблагоприятных событий.

В зарубежном медицинском праве появилась тенденция принятия отдельных законодательных актов, направленных на раскрытие медицинских ошибок. В США сначала на уровне отдельных штатов, а потом и на национальном уровне введены в действие законы, согласно которым на администрацию организации здравоохранения налагается обязанность в течение семи дней письменно (Пенсильвания) или устно (Флорида, Невада) известить пациента о причинах возникновения неблагоприятного события [25–28]. Закон «О безопасности пациентов» Дании обязывает медицинских работников раскрывать ошибки и их последствия в случаях причинения вреда здоровью пациентов [29].

Прогрессивное значение этих юридических документов состоит не только в том, что они акцентируют внимание на признании ошибок и отдельно оговаривают обязанности медицинских работников по их раскрытию, но и наделяют медиков, сообщающих об ошибках, своеобразным «иммунитетом» от некоторых негативных

правовых последствий, – врач или медсестра, сообщившие об ошибке через систему отчетности, освобождаются от дисциплинарной ответственности за ее совершение. «Иммунитет» не распространяется на случаи умышленного причинения вреда, халатности или небрежности.

Кроме того, положения данных законов защищают выражение сочувствия и принесение извинений от использования их в суде в качестве доказательств вины медицинского работника. Благодаря этой законодательной защите врачи и медицинские сестры могут проявлять свою искренность, не опасаясь негативных правовых последствий. Срок действия этих законов относительно небольшой – в США они работают с 2002, в Европе – с 2003 г., поэтому пока рано подводить итоги и оценивать эффективность этих нововведений. Вместе с тем, очевидно, что принятие специальных законов о признании ошибок демонстрирует определенный прогресс на пути к более открытым взаимоотношениям «врач – пациент» и укреплению в медицинской среде «культуры безопасности».

#### **Методические аспекты раскрытия ошибок**

Этические императивы и юридические требования к раскрытию ошибок находят свое отражение в ведомственных нормативных актах и руководствах по наилучшей практике, направленных на совершенствование процессов управления качеством медицинской помощи. Объединенная комиссия по аккредитации организаций здравоохранения США в 2001 г. ввела в действие официальный стандарт по уведомлению пациента или его представителей об имевшей место медицинской ошибке и ее последствиях [30]. Аналогичные стандарты появились в Австралии в 2003 и в Великобритании в 2005 г. [31–32]. Поскольку за невыполнение требований этих стандартов предусмотрена серьезная ответственность (вплоть до отзыва лицензии на занятие медицинской деятельностью), вопросы раскрытия ошибок начали усиленно прорабатываться менеджерами здравоохранения. Координацию деятельности по обеспечению единообразия в подходах к сообщению пациентам о неблагоприятных событиях взяли на себя национальные агентства по безопасности пациентов, которыми за короткий срок были разработаны руководства и инструкции по раскрытию ошибок, а также созданы специальные обучающие программы для выработки соответствующих навыков у медицинского персонала [33–34].

Раскрытие ошибки – сложный и психологически трудный процесс, результат которого в значительной степени зависит от того, насколько действия признающегося в ошибке соответствуют общепринятым представлениям о путях разрешения конфликтов между потерпевшим и причинителем вреда. Культурные традиции христианской цивилизации предусматривают прохождение трех стадий «искупления вины»: признание в совершении неправомерного деяния и причинении вреда; раскаяние, сопровождающееся принесением извинений и готовностью возместить ущерб; прощение, наступающее после адекватной компенсации морального и материального вреда. В принципе авторы руководств по раскрытию медицинских ошибок придерживаются подобной схемы, состоящей из нескольких взаимосвязанных компонентов.

Раскрытие ошибки начинается с ее признания и подтверждения врачом неудачи в достижении намеченной цели или в выборе методов лечения или диагностики. Важна не только форма, но и содержание этого сообщения – ситуация должна быть изложена четко, ясно и в объеме, достаточном для понимания пациентом произошедшего события. Вместе с тем, медики обычно описывают ситуацию в общих чертах, избегая конкретных оценок и используя предельно нейтральные формулировки [35, 36]. Отмечается, что подобная завуалированная манера изложения вызывает у пациентов беспокойство, чувство недосказанности и неудовлетворенности от беседы с врачом. Как правило, пострадавшие пациенты ждут от медиков предоставления как можно большего объема информации о случившемся событии и в случае неполноты сообщенных сведений склонны принимать решение о прекращении переговоров и передаче дела в суд [37–39].

Необходимо помнить, что для благоприятного разрешения ситуации большое значение имеет своевременность сообщения об ошибке. Пациент по изменению своего состояния или по поведению медицинских работников видит, что что-то случилось, и чем дольше ему не объясняют, в чем дело, тем больше он начинает беспокоиться. Поэтому в этой части раскрытия рекомендуется своевременно сообщить пациенту обо всех обстоятельствах и участниках произошедшего события, по возможности четко и ясно поясняя обстоятельства инцидента.

Непосредственное участие медицинского работника, совершившего ошибку, на первом этапе раскрытия не всегда

оправданно. Поскольку контакт с лицом, ассоциирующимся у пациента с причинением вреда, может спровоцировать у него взрыв сильных эмоций, предпочтительно, чтобы миссию сообщения об ошибке взял на себя представитель администрации или старший коллега. Следует помнить о том, что сообщающий об ошибке врач должен владеть всей полнотой информации о состоянии здоровья пациента, характере изменений, вызванных неблагоприятным событием, о принятых мерах по минимизации его последствий и о прогнозе развития болезненного процесса.

Причины возникновения ошибки раскрываются в следующей части признания. Вполне возможно, что к началу разговора обстановка еще не будет разъяснена окончательно, поэтому допустимо информирование пациента о предпринимаемых мерах по выяснению причин произошедшего события, с уведомлением его о результатах расследования, когда оно будет закончено. Объяснения о причинах возникновения ошибки должны быть поданы в форме, исключающей двусмысленность или иное толкование. Необходимо учитывать, что мышление пострадавшего человека обычно соотносит причинение вреда с личностью обидчика, тогда как совершивший ошибку, напротив, считает определяющим в наступлении неблагоприятного события действие каких-либо внешних факторов.

Различные формы объяснения могут смягчить последствия ошибки и успокоить пациента («...в это время врач оказывал помощь другому, более тяжелому пациенту»), а могут усугубить конфликт («...врач отсутствовал по неизвестным причинам»). Не рекомендуется затягивать момент признания и ждать инициативы беседы со стороны пациента, лучше заранее обдумать моменты, волнующие пациента, и изложить их в максимально понятной и удобной для восприятия собеседника форме.

Выражение сочувствия, сожаления о случившемся и принесение искренних извинений в совершении ошибки происходят на следующем этапе признания. Цель этих действий – восстановить доверие пациента к лечащему врачу, а также ко всей системе оказания медицинской помощи, поскольку пациенту необходимо продолжать лечение, а это возможно только в условиях терапевтического сотрудничества. Кроме того, нельзя недооценивать важность такого разговора для врача – после него он освобождается от чувства вины перед пациентом, облегчается бремя переживаний, возвращается к

психологическому равновесию и способности нормально выполнять свои профессиональные обязанности. Принесение извинений должно быть действительно искренним, отражающим истинные чувства врача и передающим сострадание к пациенту. Неискренние извинения воспринимаются пациентом как неуважение к его страданиям, и в некоторых случаях эффект от таких признаний бывает даже хуже, чем от сокрытия ошибки [40].

Вопрос о том, какими именно словами врачу следует выражать свое сочувствие и приносить извинения пациенту, до сих пор остается открытым. Часть исследователей и авторов руководств по признанию ошибок выступают за чистосердечное признание вины: «... я совершил ошибку и прошу у Вас прощения за причиненные страдания». Сторонники «полного признания» считают, что пациенты ценят честность и открытость медиков, их искренность, сопереживание и сочувствие, поэтому результатом признания, отвечающего представлениям пациентов, обычно становится восстановление доверия к медикам и прекращение конфликта.

Опыт некоторых организаций здравоохранения, внедривших в практику стратегию «полного признания» ошибок, свидетельствует о значительном уменьшении количества жалоб и судебных исков, а также о существенном снижении сумм выплат по делам, которые все-таки рассматриваются в судебном порядке [41–43]. В результате достижения договоренностей по вопросам компенсации ущерба здоровью пациентов этим организациям здравоохранения удается сохранять немалые финансовые средства и направлять их на развитие программ укрепления безопасности медицинской помощи.

Тем не менее в научной литературе высказываются мнения о том, что «полное признание» создает для врача высокий риск наступления правовых последствий из-за несовершенства юридических механизмов регулирования медицинских взаимоотношений [44–47]. Законодательное утверждение «иммунитета» для признания ошибки произошло только в США и некоторых странах Европы, в остальных же юрисдикциях признание и раскаяние в медицинской ошибке приравнивается к полному признанию вины и ложится в основу вынесения приговора по судебному делу. Исследователи проблем медицинского права в целом неоднозначно оценивают призыв к полному сообщению пациентам обо всех деталях произошедших инцидентов и рекомендуют продолжить

исследования по изучению последствий раскрытия ошибок.

В заключительной части переговоров с пациентом затрагиваются вопросы компенсации причиненного вреда, обсуждаются предложения по возмещению ущерба, а также меры по предотвращению подобных неблагоприятных событий в будущем. Для пациента очень важно ощутить себя полноценным участником переговорного процесса и почувствовать влияние собственного мнения на принятие итогового решения. Как у многих людей, перенесших сильные потрясения и тяжелые стрессовые ситуации, у пациентов, ставших жертвами ошибки, физические и эмоциональные последствия неблагоприятных событий нередко начинают определять образ мыслей и приводить к изменению личностных установок и мотиваций. В связи с этим предложения о компенсации ущерба должны соответствовать характеру причиненного вреда и быть адекватны значимости неблагоприятного события для пациента. Разговор о планируемых мероприятиях по устранению недостатков, приведших к возникновению ошибки, позволяет пациенту осознать, что его страдания были не напрасными и что благодаря его участию в беседах с врачом другие люди смогут избежать подобной ситуации.

Следует подчеркнуть, что на всех этапах признания недопустимо игнорирование пациента, оставление его без внимания, выставление счетов об оплате услуг до момента разрешения спорных вопросов, не говоря уже о невежливом и некорректном тоне общения с пациентом или с его родственниками. Исследования, проводившиеся для установления причинной связи между возникновением ошибок и подачей исков в суд, показывают, что наряду с тяжестью произошедшего события определяющее значение для пациента имеет поведение медиков после совершения ими ошибок. Не признаваясь в ошибках, не принося извинений за причинение вреда, не предлагая компенсировать ущерб, невежливо обращаясь с пациентами, медики значительно повышают вероятность появления судебных исков, высоких штрафов и суровых дисциплинарных взысканий [48–51].

Наличие причинной связи между признанием медиками своих ошибок и высоким количеством судебных исков, к сожалению, отчетливо прослеживается и в здравоохранении Республики Беларусь. Большая часть судебно-медицинских экспертиз, проводимых по материалам «врачебных дел», содержит сведения о

грубых нарушениях медиками требований этики и деонтологии, в том числе и после совершения ошибок. Значительная часть этих нарушений напрямую связана с принятием пациентами решений об обращении в правоохранительные органы [52]. Пациенты указывают, что сведения об ошибках в процессе оказания помощи они узнают случайно, причем не от врачей, а от медсестер, из справок, эпикризов, комментариев других специалистов. Пациенты пишут, что они вынуждены буквально добиваться предоставления информации о причинах произошедшего, писать письма, звонить, ходить на прием к руководству.

Конфликтные ситуации, возникающие по поводу непризнания ошибок, переносятся пациентами особенно тяжело – по их мнению, они страдают дважды: в первый раз от ошибки медика, во второй раз от отказа признать ее и принести извинения. В своих заявлениях пациенты подчеркивают, что в случае своевременного и чистосердечного признания в ошибке они отказались бы от жалоб в судебные инстанции и согласились бы на предложенную компенсацию причиненного вреда.

#### **Организационно-практические аспекты раскрытия ошибок**

Раскрытие медицинских ошибок – сложный и трудоемкий процесс, для правильной организации которого необходимо учитывать как внешние аспекты ситуации, так и внутренние факторы, связанные с непосредственными участниками конкретного инцидента. Внешние аспекты определяются сочетанием этических, правовых, методологических требований к признанию ошибок, а внутренние зависят от условий, в которых происходит процесс признания. Эти условия в каждом случае носят индивидуальный характер, но их рамки и общие очертания могут регулироваться определенными организационными механизмами.

Для оптимальной организации процессов признания ошибок необходимо решение следующих задач: обеспечить наличие у медиков навыков ведения сложных переговоров; усовершенствовать координацию действий участников процесса раскрытия; усилить контроль за безусловным выполнением персоналом этических норм и соблюдением требований к качеству медицинской помощи.

Врачи, которым часто приходится сообщать пациентам или их родственникам плохие известия о течении либо прогнозе болезни, нередко проявляют себя не лучшим образом, когда дело касается

обсуждения их собственных ошибок. Обычно ведущая роль в разговоре с пациентом принадлежит врачу, поэтому медики не привыкли ощущать себя участниками диалога. В ситуации с раскрытием ошибки такая позиция может привести к прямо противоположному результату – если пациенту не удастся высказать свою точку зрения, конфликт может разгореться с новой силой. Умение выслушать пациента является необходимым условием не только для установления психологического контакта с собеседником, но и для получения информации об угрозах безопасности медицинской помощи, которые могут быть идентифицированы во время разговора.

Исследователи считают, что следует уделить серьезное внимание обучению медиков навыкам сообщений пациентам об ошибках [53]. Вместе с тем, медики не настолько часто ошибаются, чтобы испытывать необходимость в постоянном применении этих навыков на практике. Целесообразно знакомить персонал с общими принципами раскрытия ошибок, а основной упор в подготовке специалистов по ведению переговоров делать на сотрудников, уже владеющих навыками решения конфликтных ситуаций. Такие специалисты в дальнейшем могут выполнять миссию консультантов или контактных лиц при возникновении неблагоприятных событий.

Заслуживает внимания рекомендация о создании в каждой организации здравоохранения постоянной экспертной группы по обеспечению безопасности пациентов, в чьи обязанности входило бы расследование причин неблагоприятных событий, поддержка процессов раскрытия ошибок пострадавшим пациентам и ведение переговоров по вопросам компенсации причиненного вреда [54–55]. В состав экспертных групп должны входить представители администрации, наиболее авторитетные и опытные врачи, сотрудники, ответственные за управление качеством медицинской помощи, консультанты, владеющие навыками ведения переговоров, контактные лица, к которым следует обращаться сразу же после возникновения неблагоприятного события.

Поскольку проблемы безопасности медицинской помощи весьма актуальны и для отечественного здравоохранения, создание таких экспертных групп могло бы существенно ускорить процесс укрепления безопасности пациентов в Республике Беларусь. Тем более что для этого уже имеются необходимые условия: в организациях здравоохранения работают комиссии по этике и оказывают помощь

специалисты-психологи. Комиссии по этике обладают потенциалом для расследования неблагоприятных событий и принятия мер реагирования по профилактике подобных инцидентов, а также для организации процессов раскрытия ошибок. Помощь специалистов-психологов могла бы заключаться в оценке эмоционального состояния пациента, подготовке его к сообщению об ошибке, участии в процессе признания, минимизации неблагоприятных последствий этого сообщения для пациента.

Преимуществом экспертной группы является мобильность и способность одновременного выполнения нескольких функций. Сразу же после получения сигнала о возникновении неблагоприятного события часть экспертов может начинать заниматься расследованием причин и обстоятельством инцидента, в то время как другие эксперты приступают к выяснению сведений о состоянии здоровья пациента и готовятся к сообщению об ошибке. В функцию экспертной группы входит поддержание обратной связи с пациентом, которое заключается в сообщении ему новостей по расследованию инцидента, предоставлении ответов на все возникающие у него вопросы, установлении удобного для пациента графика встреч, обсуждении дальнейших мероприятий по реабилитации и урегулированию вопросов компенсации ущерба.

Таким образом, проблема раскрытия медицинских ошибок и неблагоприятных событий, волнующая пациентов и медиков по всему миру, актуальна и для отечественного здравоохранения. Приведенные сведения об этических, правовых, методических и организационных аспектах признания позволяют сделать вывод о многогранности и комплексном характере этого явления. Ошибки и неблагоприятные события в медицине продолжают оставаться «закрытой» темой, и их раскрытие невозможно без фундаментальных изменений в отношении к ошибающимся медикам, а также без создания условий, позволяющих открыто обсуждать неблагоприятные события. Только через дальнейшее изучение этой проблемы, поиск перспективных решений и адаптацию передового опыта можно достичь укрепления безопасности медицинской помощи и снижения рисков причинения вреда здоровью пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 10 facts about patient safety. World Health Organization web site. [http://www.who.int/features/factfiles/patient\\_safety/en/index.html](http://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/en/index.html)

- National Patient Safety Foundation. Public Opinion of Patient Safety Issues. Research findings. – Washington, DC: National Patient Safety Foundation, 1997.
- Medical mistakes and dubious diagnoses: patients' experiences – population poll // Фонд «Общественное мнение», 01.02.2007.
- Commonwealth Fund. International Health Policy Survey. Taking The Pulse Of Health Care: Systems Experiences Of Patients With Health Problems In Six Countries. – New York: Commonwealth Fund, 2005.
- Forsa-Institut. Behandlungsfehler. Repräsentative Befragung für die Techniker Krankenkasse. – Berlin: Techniker Krankenkasse, 2002.
- Kaldjan L. et al. // Arch. Intern Med. – 2008. – V.16. – P. 40–46.
- Wu A.W., Folkman S., McPhee S.J., Lo B. // JAMA. – 1991. – V. 265. – P. 2089–2094.
- Blendon R.J., Des Roches C.M., Brodie M., et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – V. 347. – P. 1933–1940.
- Vincent J.L. // Intensive Care Med. – 1998. – V.24. – P. 1251–1256.
- Kohn L., Corrigan J., Donaldson M. To err is human: Building a safer health system. – Washington (DC): National Academy Press, 1999.
- Leape L. // JAMA. – 1994. – V.272. – P. 1851–1857.
- Leape L. // N. Engl. J. Med. – 2002. – V.347. – P. 1633–1638.
- Billings C. // Arch. Path. Lab. Med. – 1998. – V.122. – P. 214–215.
- Gallagher T.H., Levinson W. // Arch. Intern. Med. – 2005. – V.165. – P. 1819–1824.
- Wu A.W., Cavanaugh T.A., McPhee S.J. et al. // J. Gen. Intern. Med. – 1997. – V.12. – P. 770–775.
- Lamb R.M., Studdert D.M., Bohrer R.M. et al. // Health Aff (Millwood). – 2003. – V.22. – P. 73–83.
- Snyder L., Leffler C. // Ann Intern Med. – 2005. – V.142. – P. 560–582.
- Canadian Medical Association. Code of ethics. – Ottawa: The Association, 2004.
- American Medical Association, Council on Ethical and Judicial Affairs. Code of Medical Ethics: current opinions with annotations. "E8.12: Patient Information". – Chicago, IL, American Medical Association, 2004.
- Grunwald H.W., Howard D.S., McCabe M.S. et al. // J. Oncol. Practice. – 2003. – V.3. – P. 158–160.
- Rosner F., Berger J.T., Kark P. et al. // Arch. Intern. Med. – 2000. – V.160. – P. 2089–2092.
- Goldie J., Schwartz L., McConnachie A., Morrison J. // Med Educ. – 2003. – V.37. – P. 368–375.
- Hebert P.C., Levin A.V., Robertson G. // CMAJ. – 2001. – V.164. – P. 509–513.
- Закон Республики Беларусь «О здравоохранении» от 20 июня 2008. – Национальный реестр правовых актов. – 2008. – № 159, 2/1460.
- Pennsylvania Medical Care Availability and Reduction of Error Act (2002), Act 13, Sec. 302.
- Nevada Revised Statutes title 40, sec. 439.835 (2003).
- Florida Revised Statutes title 29, sec. 395.1051 (2003).
- The National Medical Error Disclosure and Compensation Act, Senate bill 1784, 109th Cong, 1st Sess (2005).
- Act on Patient Safety in the Danish Health Care System. ACT N429 of 10.06.2003.
- Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations. Revisions to Joint Commission Standards in Support of Patient Safety and Medical Health Care Error Reduction. – Galveston: University of Texas Medical Branch, 2001.
- Australian Council on Safety and Quality in Health Care. Open disclosure standard: A national standard for open communication in public and private hospitals following an adverse event in healthcare. – Canberra: Commonwealth of Australia, 2003.
- National Patient Safety Agency (UK). Safer practice notice: being open when patients are harmed. – London, 2005.
- University of Pittsburgh Medical Center. Policy and procedure manual: guidelines for disclosure and discussion of conditions and events with patients, families and guardians // Kennedy Inst. Ethics. J. – 2001. – V.11. – P. 165–168.
- American Society for Healthcare Risk Management of the American Hospital Association: Disclosure of Unanticipated Events: The Next Step in Better Communi-

cation With Patients. – Chicago, IL, American Hospital Association, 2003.

35. Gallagher T.H., Garbutt J.M., Waterman A.D. et al. // Arch. Intern. Med. – 2006. – V.166. – P.1605–1611.

36. Chan D.K., Gallagher T.H., Reznick R., Levinson W. // Surgery. – 2005. – V.138. – P.851–858.

37. Popp P.L. // J. Health Risk. Manag. – 2003. – V.23. – P.5–9.

38. Levinson W., Roter D.L., Mullooly J.P. et al. // JAMA. – 1997. – V.277. – P.553–559.

39. Hobgood C., Tamayo-Sarver J.H., Elms A., Weiner B. // Pediatrics. – 2005. – V.116. – P.1276–1286.

40. Berlin L. // Am. J. Roentgenol. – 2006. – V.187. – P.10–15.

41. Kraman S.S., Hamm G. // Ann. Intern. Med. – 1999. – V.131. – P.963–967.

42. Zimmerman R. // Wall Street Journal. – 2004. – May, 18.

43. Mazor K.M., Simon S.R., Yood R.A. et al. // Ann. Intern. Med. – 2004. – V.140. – P.409–418.

44. Kachalia A., Shojania K.G., Hofer T.P. et al. // Jt. Comm. J. Qual. Saf. – 2003. – V.29. – P.503–511.

45. Studdert D.M., Mello M.M., Gawande A.A. // Health Aff. (Millwood). – 2007. – V.26. – P.215–226.

46. Straumanis J.P. // Pediatr. Crit. Care Med. – 2007. – V.8. – P.38–43.

47. Wu A.W. // Ann. Intern. Med. – 1999. – V.131. – P.970–972.

48. Beckman H.B., Markakis K.M., Suchman A.L., Frankel R.M. // Arch. Intern. Med. – 1994. – V.154. – P.1365–1370.

49. Vincent C., Young M., Phillips A. // Lancet. – 1994. – V.343. – P.1609–13.

50. Levinson W., Roter D.L., Mullooly J.P. et al. // JAMA. – 1997. – V.277. – P.553–559.

51. Ambady N., Laplante D., Nguyen T., Rosenthal R. // Surgery. – 2002. – V.132. – P.5–9.

52. Лусаков А.Ю., Лилипенко В.Д. // Здравоохранение. – 2009. – № 3. – С.14–17.

53. Liebman C.B., Hyman C.S. // Health Aff. (Millwood). – 2004. – V.23. – P.22–32.

54. Liang B.A. // Qual. Saf. Health Care. – 2002. – V.11. – P.64–68.

55. Mazor K.M., Simon S.R., Gurwitz J.H. // Arch. Intern. Med. – 2004. – V.164. – P.1690–1697.

Поступила 03.03.2011 г.

#### РЕЗЮМЕ МЕДИЦИНСКИЕ ОШИБКИ: ПРАВОВЫЕ, ЭТИЧЕСКИЕ И ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

Фоменко А.Г.

Государственная служба

медицинских судебных экспертиз, Минск

В статье рассматриваются методические, правовые и этические аспекты проблемы возникновения ошибок в медицинской деятельности. Приведены данные зарубежной и отечественной литературы о факторах, затрудняющих получение полной и объективной информации о распространенности, видах и характере медицинских ошибок, а также о причинах и условиях возникновения неблагоприятных событий при оказании медицинской помощи. Подчеркнута необходимость применения в современном здравоохранении методики добровольного раскрытия информации об ошибках, на основе которой возможна разработка системных мер по их предотвращению и минимизации последствий.

Ключевые слова:

медицинские ошибки, системы отчетности, медицинская этика.

#### Summary MEDICAL ERRORS: LEGAL, ETHICAL AND ORGANIZATIONAL ASPECTS OF THE PROBLEM

Fomenko A.G.

State Forensic

Medical Examination Institution, Minsk

In the article, some methodological, legal and ethical aspects of the problem of medical errors are covered.

Preventing factors for obtaining full and objective information on medical errors are discussed. Necessity for implementing of the system of voluntary disclosure of errors into health care system is emphasized.

• Key words:

medical errors, reporting systems, medical ethics

## О недобросовестной практике научных медицинских исследований

Согласно элементарному здравому смыслу, если человек может быть обвинен в преступлении, что поставит под угрозу его репутацию и уклад жизни в целом, ему необходимо точно знать, где проходит грань между запретным и дозволенным. Теоретически это должно относиться и к недобросовестной практике научных исследований. К сожалению, организациям, которые пытались дать точное определение данному проступку, не удалось прийти к единому мнению (таблица).

Приходится признать, что универсальное определение недобросовестной практики научных исследований невозможно в принципе, хотя это отнюдь не означает, что мы должны примириться с подобными явлениями. Сами попытки найти ответ углубляют наше понимание проблемы. Полезны и споры, разгорающиеся вокруг каждого определения, поскольку в спорах рождается истина, которая, увы, никогда не бывает абсолютной.

С трудностями при выработке точных определений приходится сталкиваться не так уж редко. Например, непросто дать определение недобросовестной медицинской практики, за которую в Великобритании врач может быть исключен из реестра Главного медицинского совета (ГМС) – основного органа, регулирующего деятельность медицинского сообщества в этой стране. Отношение к се-

рьезным нарушениям принципов и правил медицинской практики меняется по мере развития медицинской науки, социальных и экономических отношений, но в настоящее время врач может быть обвинен в недобросовестной медицинской практике только после выполнения стандартной процедуры расследования. Каждый такой случай фиксируется и уточняет наше понимание того, что следует относить к серьезным профессиональным проступкам. ГМС существует уже более 100 лет и на протяжении длительного времени участвует в создании прецедентного права по вопросам недобросовестной медицинской практики.

В таблице приводятся семь определений недобросовестной практики научных исследований, опубликованных в период с 1991 по 1998 г. У американцев вопрос о недобросовестной практике научных исследований вызвал бурную реакцию, поэтому их определение самое длинное. В США больше всего спорили именно о том, насколько широким должно быть определение недобросовестной практики. В скандинавских странах, напротив, формальным определениям придают куда меньшее значение.

В Скандинавии точные определения никогда не считали решающим или просто важным фактором в борьбе с недобросовестной практикой научных исследований, поскольку ее проявления варьируют в широком диапазоне – от незначительных отклонений

до серьезных проступков. Определение научной недобросовестности может носить лишь общий характер, а обвинения в недобросовестности должны базироваться не на определениях, а только на обоснованном суждении о тяжести проступка.

Самым прагматичным из всех является, пожалуй, определение Британского Совета по медицинским исследованиям (1997), которое и было принято к действию Комитетом по недобросовестной практике научных исследований ГМС. Это определение также нельзя назвать предельно четким, поскольку упоминаются «недостовверные факты в отчете об исследовании». Означает ли это, что включение в список авторов лиц, которые таковыми не являются, или публикация статьи в нескольких журналах без уведомления редакторов о дублировании (а подобные действия встречаются на каждом шагу) относятся к недобросовестной практике научных исследований?

Таким образом, приведенные определения нельзя применять в качестве рабочего инструмента, они не позволяют получить однозначный ответ (лишь использование вымышленных данных во всех случаях расценивается как недобросовестная практика научных исследований).

Может ли исследователь, допускающий незначительные погрешности в своей работе (а это встречается довольно часто), совершить серьезное нарушение? Или эти поступ-



Таблица

Организация	Определение недобросовестной практики научных исследований (НИ)
Королевская коллегия врачей, Лондон, Великобритания (1991)	Интеллектуальное пиратство, плагиат и мошенничество. Интеллектуальным пиратством считается корыстное использование чужих идей без указания ссылки на автора идеи. Плагиатом считается копирование чужих идей, данных, текста в различных сочетаниях без разрешения и ссылки на первоисточник. Мошенничеством считается сознательное искажение данных, обычно их измышление.
Датский комитет по недобросовестной практике НИ (1992)	Искажение научной информации, присвоение чужих или переоценка своих заслуг, независимо от того, произошло это умышленно или по халатности.
Норвежский комитет по недобросовестной практике НИ (1992)	Все серьезные нарушения общепринятых этических норм организации, проведения и публикации результатов исследований.
Комиссия США по добросовестной практике научных исследований (1996)	<p>Недобросовестной следует считать такую практику научных исследований, которая способствует несправедливому присвоению интеллектуальной собственности или заслуг, замедлению прогресса медицинской науки во всем мире, искажает научную правду и подрывает принципы добросовестной практики. Недобросовестная практика безнравственна и недопустима на всех этапах организации, проведения и публикации результатов исследований, а также при рецензировании предварительных или полных отчетов об исследованиях. Примеры недобросовестной практики включают (но не ограничиваются):</p> <p><i>Незаконное присвоение.</i> Исследователь или рецензент не имеет права умышленно или по халатности:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– выдавать за собственные идеи или тексты, которые принадлежат другим людям, без ссылки на первоисточник, подобающей способу представления информации.</li> <li>– использовать в корыстных целях любую конфиденциальную информацию, которая может содержаться в рукописях, представленных для публикации, или конкурсных работах, представленных для получения финансовой помощи.</li> </ul> <p><i>Незаконное использование.</i> Исследователь или рецензент не имеет права умышленно и без соответствующего разрешения: изымать, хранить или повреждать чужую собственность, так или иначе связанную с исследованием, включая (без ограничений) оборудование, химические и биологические материалы, рукописи, данные, элементы электронных устройств и программное обеспечение, а также любые другие инструменты или продукты исследования.</p> <p><i>Неправильное представление.</i> Исследователь или рецензент не имеет права умышленно или по невнимательности:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– представлять ложные материалы в какой бы ни было форме;</li> <li>– умалчивать о фактах, которые, будучи представленными вместе с остальной информацией, изменили бы ее смысл.</li> </ul>
Британский совет по медицинским исследованиям (1997)	<p>Недобросовестная практика научных исследований, или мошенничество в научных исследованиях, означает использование вымышленных данных, искажение фактов, плагиат или использование недостоверных данных при планировании, проведении или публикации результатов исследований, а также умышленное или халатное отклонение от общепризнанной практики научных исследований либо поведение, которое может повлечь за собой такое отклонение. К нарушениям принципов добросовестной практики научных исследований относится отказ от выполнения одобренного протокола, если это влечет за собой неоправданный риск или ущерб людям, другим позвоночным или окружающей среде и способствует распространению недобросовестной практики за счет активного участия других авторов или с их молчаливого согласия. Кроме того, недобросовестная практика научных исследований включает умышленное неразрешенное изъятие или порчу чужой собственности, так или иначе связанной с исследованием, включая оборудование, химические и биологические материалы, рукописи, данные, элементы электронного устройства и программное обеспечение, а также любые другие инструменты или продукты исследования. К нарушениям принципов добросовестной практики научных исследований не относятся:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– искренние заблуждения;</li> <li>– различия в структуре, ходе исследования, интерпретации данных, оценке методов исследований, результатов или нарушения, включая серьезные, если они не имеют непосредственного отношения к научному процессу.</li> </ul>
Шведский комитет по недобросовестной практике НИ (1997)	Умышленное искажение процесса исследования за счет использования вымышленных данных, кражи или присвоение данных, текста, гипотезы или методов другого исследователя, изложенных в рукописи, конкурсной работе или опубликованной статье, а также иные извращения научного процесса.
Финский комитет по недобросовестной практике НИ (1998)	Представление сфабрикованных, фальсифицированных, незаконно присвоенных наблюдений или результатов исследования, а также менее серьезные нарушения.

ки вызваны совершенно разными мотивами? Вопрос очень важен, поскольку при наличии тенденции к нарастанию тяжести проступков малейшие нарушения следует пресекать в зародыше. И пусть мы не знаем точного ответа на этот вопрос, можно предположить, что пренебрежение «второстепенными» правилами добросовестной практики научных исследований рано или поздно приведет к серьезным нарушениям, а последние редко возникают на пустом месте.

Чтобы лучше понять связь между незначительным и серьезным нарушением принципов добросовестной практики научных исследований, необходимо накапливать соответствующие данные. Фабрикация данных (использование вымышленных наблюдений или данных), фальсификация данных (сознательное искажение данных) и плагиат (заимствование идей, данных или текста без разрешения автора) упоминаются во всех определениях недобросовестной

практики научных исследований. Самым серьезным из этих нарушений признают первое, в этом случае приговор категоричен: использование вымышленных наблюдений или данных не может быть оправдано ни при каких обстоятельствах.

Вопрос о фальсификации данных более сложен. Их искажение может быть невольным («добросовестная ошибка») или сознательным, доказать последнее порой очень трудно.

Тяжесть такого проступка, как плагиат, зависит от размеров «заимствования», хотя, будучи доказанным, он заслуживает всяческого порицания. Однако следует отметить, что плагиат также может быть невольным, а в некоторых областях знания, культуры или искусства он может и не считаться проступком. Можно ли отнести к примерам недобросовестной практики проведение исследований на человеке без разрешения этического комитета? Если автор получил информированное согласие участников, но не имел возможности получить согласие этического комитета (которые, кстати, предусмотрены далеко не во всех лечебных учреждениях и регионах), он нарушил не столько этические, сколько бюрократические нормы.

Скрытие факта отсутствия некоторых данных, игнорирование данных, существенно отличающихся от остальных, и отсутствие в отчете данных о нежелательных эффектах вмешательства так широко распространены, что призыв к порицанию подобных действий как не соответствующих принципам добросовестной практики может показаться странным. Соответствуют ли они определению Совета по медицинским исследованиям о «недостовверных фактах ... в отчете об исследовании»? Очевидно, да. Могут ли они иметь нежелательные последствия для медицинской науки и практики? Безусловно. Отбрасывая часть данных, исследователь ослабляет доказательность своих выводов. Информация о больных, выбывших из исследования, которую кто-то посчитал ошибочной, на самом деле может послужить ключом к ускользающей истине. О побочных эффектах должны знать врачи и больные, выбирающие оптимальный метод лечения.

Проведение исследований на людях без их информированного согласия на первый взгляд может показаться нарушением принципов добросовестной практики научных исследований, но как можно получить согласие у больных, состояние которых исключает эту возможность (например, при тяжелых травмах)? Как относиться к обработке архивных материалов, результаты которой не позволяют узнать конкретного человека? И можно ли рассказать об испытании участникам контрольной группы, которые получают стандартное лечение, если это увеличит вероятность систематической ошибки? Жарким спорам о целесообразности информированного согласия не видно конца, двойные стандарты для научных изысканий и медицинской практики раздражают исследователей. Врач назначает лечение, которое считает наилучшим,

даже если этому нет убедительных доказательств. Ученый, стремящийся выяснить, какой метод терапии предпочтительнее, обязан испросить разрешение у этического комитета, разъяснить больному принцип рандомизации и получить его информированное согласие на проведение испытания и лечения (или его имитации).

Начинающих исследователей могут обвинить в недобросовестной практике, если они публикуют результаты анализа *post hoc*, не заявив о вторичном характере анализа и не имея ни малейшего представления, почему это так важно. Представьте себе, что в ходе сравнительного испытания гипотензивного препарата и плацебо первичный анализ данных показал, что их эффективность одинакова. После проведения серии вторичных анализов оказалось, что препарат имеет преимущества перед плацебо у курящих женщин, о чем автор и поведал медицинской общественности, не сообщив, каким образом была получена информация. Нарушил ли он принципы, исказив и утаив факты? Скорее всего, ведь при достаточном числе вторичных анализов в конце концов будет обнаружена подгруппа больных, в которой между исследуемым вмешательством и его имитацией обнаружатся статистически значимые различия. Однако эти различия будут отражать тенденцию, а не истинные изменения. Многие молодые ученые, обладающие отрывочными знаниями об организации исследований, даже не ведают об этом.

Ложное авторство, отказ от включения других авторов в соответствующий список, публикация статьи в нескольких журналах без значительных изменений и уведомления редакторов о дублировании и сокрытие конфликта интересов относятся к нарушениям принципов добросовестной практики научных публикаций и распространены очень широко. Можно ли назвать их недобросовестной практикой научных исследований? Многие эксперты считают, что можно, поскольку исследование логически завершается публикацией отчета. Комитеты по недобросовестной практике научных исследований скандинавских стран чаще всего разбирают тяжбы об авторстве. Дублирующие публикации вводят читателей в заблуждение относительно эффективности метода, а конфликт интересов признан самым весомым из всех факторов, влияющих на выводы исследования, включая методологическое качество последнего.

Отсутствие полных отчетов о некоторых завершённых исследованиях приводит к ис-

кажению научной правды, потому что чаще всего авторы отказываются обнародовать «отрицательные» результаты исследований. Такая практика заслуживает осуждения, так как «отрицательные» результаты порой не менее важны для медицинской науки, чем «положительные». Кроме того, на проведение исследования были потрачены немалые деньги, определенной отдаче требуют также время и добрая воля больных, принимавших участие в этой работе.

Отказ от поиска проведенных ранее исследований перед началом нового тоже можно расценивать как нарушение принципов добросовестной практики, поскольку в таких случаях подвергаются ненужному риску больные, расходуются общественные средства, и все лишь для того, чтобы продублировать уже полученные результаты.

Если слишком увлечься определенными и классификациями нарушений добросовестной практики научных исследований, может показаться, что этим «грешат» чуть ли не все исследователи. Недопустимо включение в список авторов лиц, не принимавших никакого участия в исследовании (которым даже нельзя выразить формальную благодарность за финансовую или техническую поддержку). Почему мы не можем требовать от исследователей обязательного предоставления информации о наличии конфликта интересов, если требуем этого от политиков, судей и прочих выборных представителей?

Ученый должен служить примером честности для каждого гражданина. Он должен проверять и при необходимости разрушать построенные им гипотезы и теории. Поверить в них вопреки фактам он может только при все более глубоком погружении в болото фальсификаций. При проведении клинических исследований ученый часто имеет дело с узкими категориями больных и щекотливыми обстоятельствами. Поэтому от ученых ожидают более строгого отношения к соблюдению морально-этических норм, чем от «среднего» обывателя, хотя на деле это отношение часто бывает далеким от идеала.

Появляется все больше руководств по добросовестной практике научных исследований и публикаций. Ей следует обучать студентов медицинских институтов, широко обсуждать данные вопросы в каждом лечебном учреждении, где проводятся научные исследования, так как никакой свод правил не может быть важнее возникающей вокруг него дискуссии.

<http://www.mediasphera.ru/>  
Вопр. экспертизы и качества  
мед. помощи. – 2010. – № 1. – С. 58–62.

Занько С.Н., Занько А.С.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

## Санация беременных

Сложившаяся сегодня ситуация в вопросе лечения различных урогенитальных инфекций у беременных зачастую напоминает известную истину: «Благими намерениями мостится дорога в ад». Основная причина дисбиотических состояний – необоснованное противомикробное лечение несуществующих заболеваний, чаще всего из-за неправильной трактовки результатов лабораторных исследований врачами, в частности, качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

К сожалению, мы лечим то, что лечить не следует, и наоборот. Происходит это по вполне заурядным причинам: мы привыкли доверять анализам, коих, если не следовать здравому смыслу, назначается беременной женщине огромное количество. Явно переоценивается информативность качественной ПЦР – наиболее популярного в женских консультациях исследования. Результатом этого недешевого метода является определение индекса в любом титре, в том числе меньше нормы.

Диагностика урогенитальных инфекций методом качественной ПЦР в России выполняется в 6 раз чаще, чем в США. Именно поэтому многочисленны так называемые «озы» (микоплазмоз, уреоплазмоз, гарднереллез) – исключительно отечественный «продукт» (в МКБ-10 отсутствуют как таковые). В США, дабы пресечь стремление «лечить анализы», а также по причине «дороговизны и сверхинформативности» с 1 января 2007 г. сочли нецелесообразным назначение даже бактериоскопического исследования выделений беременных без жалоб на патологические бели [2].

Пожалуй, один из самых запутанных и неоднозначных вопросов в клиническом акушерстве – обоснованность и рациональность назначения антимикробной терапии у беременных. Длительный период, когда антибактериальная терапия у беременных была эксклюзивной, потому что антибиотики обладали выраженными побочными действиями, в том числе на плод, сменился эпохой вседозволенности. С каждым десятилетием эти лекарственные средства становились все «чище» и сфера их применения у беременных быстро расширялась.

Обоснованность антибиотикотерапии, столь привычной при беременности, наконец-то начали анализировать с точки зрения последствий этих столь необходимых, «агрессивных» врачебных воздействий. Трудно представить себе глобальность последствий порочной тактики: «больше анализов – больше лечения – извращение естественного биоценоза влагалища». С этим связан ряд проблем и лечения осложнений беременности и титанические усилия по восстановлению нормобиоценоза у беременной после проведения курса такого лечения [3].

Акушеры-гинекологи по частоте и бессмысленности назначения дезинфектантов и антибактериальных средств в абсолютных лидерах среди коллег.

Для последних лет характерно понимание допустимости содержания различных микроорганизмов в определенных концентрациях. Слепое принятие результатов качественной ПЦР уходит в прошлое и здравый смысл возвращает нас к пониманию разницы понятий «обсемененность», «колонизация» и «воспалительный процесс». Мы осознаем, что женщина не может быть стерильной, но многие десятилетия именно к этому и стремились в своих терапевтических «потугах».

Причина радикального отличия современного влагалищного микробиоценоза от представленного в учебниках 15–20-летней давности – изменение образа жизни женщин. Джинсовая мода, «джинсовые» тазы, колготки вместо чулок, средства менструальной гигиены (сорбционные тампоны, прокладки, особенно ежедневные) привели к нарушению аэрации и увеличению анаэробного компонента в микробных ассоциациях, а это один из механизмов развития бактериального вагиноза [2].

Актуальной в проблеме инфекций урогенитального тракта остается достоверная дифференциальная диагностика носительства, бактериального вагиноза и действительно воспалительных заболеваний – ва-

гинитов, цервицитов как реализованных инфекционно-воспалительных заболеваний.

Если лечить бездумно, то, как показывает практика, санация проводится на фоне даже I–II степени чистоты влагалища (до 35–45% женщин) и у 90% женщин, обследованных на урогенитальную инфекцию методом качественной ПЦР.

Это позволило нам сформировать «ошибочный», но распространенный алгоритм действия акушеров-гинекологов у беременных (см. рисунок).

Терапевтическая активность в отсутствие клинических проявлений у пациентки неминуемо ведет к уничтожению **всей (!)** микрофлоры и созданию непредусмотренного природой «пустого места», заселяемого вскоре теми же или аналогичными микробами, но с уже повышенной антибактериальной резистентностью, т.е. к извращению естественного биоценоза. Агрессивность традиционной санации продемонстрировала частота вагинального кандидоза: у «пролеченных» таковой встречался в 2 раза чаще.

Вероятно, пришло время упростить обследование пациенток, особенно когда речь идет о беременных:

1. Если нет клинических проявлений воспаления, «воспалительного типа» мазка (бактериоскопические данные), количество лактобацилл составляет более 10<sup>7</sup> КОЕ (если это определение затруднено по техническим причинам, можно огра-



ничиться определением степени чистоты влагалища, что доступно любой лабораторией) или имеется I–II степень чистоты влагалища, то никаким ПЦР-исследованиям женщину подвергать не нужно.

2. Качественная ПЦР информативна только для обнаружения микроорганизмов, которых никогда не должно быть во влагалище (бледной трепонемы, гонококков, хламидий, трихомонад, вирусов, микоплазмы гениталиум).

3. Качественная ПЦР не заменяет бактериологического исследования.

4. При «воспалительном» мазке используется количественная ПЦР и бактериологический метод (посев из цервикального канала на микрофлору и чувствительность к антибиотикам).

При принятии решения о назначении антибактериальной терапии, по нашему мнению, должны учитываться следующие аргументы: если КОЕ возбудителей не превышает  $10^5$ , а КОЕ лактобактерий составляет более  $10^7$  (или имеется I–II степень чистоты влагалища) в отсутствие клинических проявлений воспаления, женщина считается здоровой.

Женщину необходимо санировать противомикробными препаратами, только в случае если:

1. КОЕ возбудителей превышает  $10^5$ .

2. КОЕ лактобактерий составляет менее  $10^7$ .

3. Имеются клинические проявления воспаления.

Для санации более уместны антисептики, так как:

1. Они обладают широким спектром действия.

2. К антисептикам реже развивается резистентность.

3. У антисептиков меньше побочных эффектов, чем у антибиотиков.

4. Антисептики можно применять у женщин с экстрагенитальной патологией (минимальный резорбтивный эффект) и в первом триместре беременности.

Антибиотики используются в ситуации подтвержденной роли реального патогена (см. выше).

При отсутствии жестких показаний к антимикробной терапии логичнее будет восстановить биоценоз. Восстановление биоценоза – обязательный этап [1].

Необходимо отметить, что после антибактериальной терапии, которая ликвидирует условно-патогенные микроорганизмы, условия для достаточно быстрого восстановления нормальной микрофлоры влагалища сами по себе не создаются. Беременность, протекающая в условиях аномального биоценоза,

безоговорочно сопровождается высоким риском акушерских и перинатальных осложнений. Именно поэтому будет логично завершать использование любой обоснованной санации влагалища восстановлением пула лактобактерий.

В силу низких адгезивных свойств лактобактерий достижение выраженной ацидофильной ориентации вагинальных микроорганизмов возможно лишь при соблюдении следующих условий: достаточное количество бифидо- и лактобактерий в кишечнике и отсутствие запоров. На фоне устранения запоров происходит прирост содержания лактобактерий во влагалище.

Известно несколько лекарственных средств, которые позволяют достаточно эффективно лечить дисбактериоз влагалища у беременных, основываясь на вышеназванных принципах. Мы посчитали целесообразным провести исследования доказательности такой терапии. Это особенно важно на этапе создания национальных протоколов диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии.

**Цель исследования** – оценка клинической эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС) (и/или их сочетания) Флуомизин и Гинофлор у пациенток с хроническими (и/или острыми) неспецифическими вагинитами в первом триместре беременности.

Первый триместр беременности особенно труден с точки зрения медикаментозного лечения в связи с ограничением выбора лекарственных средств из-за высокого риска воздействия на плод.

#### Материалы и методы

**Флуомизин** – антисептик для местного применения в гинекологии. Таблетки вагинальные белого цвета, овальные, двояковыпуклые (одна таблетка содержит деквалиния хлорида 10 мг). Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

Флуомизин содержит активное вещество деквалиния хлорид – четвертичное аммониевое соединение с широким спектром противомикробной активности. Деквалиния хлорид активен в отношении грамположительных бактерий: *Streptococcus spp.*, включая бета-гемолитические стрептококки группы A и B, *Staphylococcus aureus*, *Listeria spp.*; анаэробов: *Peptostreptococcus* (группы D); грибов рода *Candida* (*Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*); грамотрицательных бактерий: *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*; простейших: *Trichomonas vaginalis*.

При интравагинальном введении очень незначительное количество деквалиния хлорида всасывается через слизистую оболочку влагалища в системный кровоток, метаболизируется до производного 2,2-дикарбоновой кислоты и выводится в неконъюгированной форме через кишечник.

Рекомендуемый режим дозирования – одна вагинальная таблетка в сутки. Необходимо провести полный курс лечения (6 дней) во избежание рецидива.

**Флуомизин может применяться во время беременности и лактации.** Но, как и в случае со всеми медицинскими препаратами, необходимо с осторожностью назначать Флуомизин женщинам в I триместре беременности. Данные клинических исследований не выявили никаких нежелательных влияний деквалиния хлорида на беременных женщин и/или здоровье плода/новорожденного.

В связи с данными о всасывании и коротким периодом лечения (6 дней) побочные влияния на плод или новорожденного являются маловероятными.

**Гинофлор** вагинальная таблетка содержит: лиофилизат *Lactobacillus acidophilus* – 50 мг (что составляет не менее 100 млн жизнеспособных бактерий *Lactobacillus acidophilus*); эстриол – 0,03 мг; вспомогательные вещества, в том числе лактозу.

*Lactobacillus acidophilus*, входящие в состав препарата Гинофлор, являются непатогенными бактериями, формирующими здоровую микрофлору влагалища. Они выполняют во влагалище защитную функцию за счет создания кислого pH внутренней среды, которая является неблагоприятной для развития и размножения патогенных микроорганизмов. *Lactobacillus acidophilus* обладает способностью ферментировать гликоген эпителия влагалища до молочной кислоты. В результате во влагалище поддерживается pH 4–4,5, которая не только неблагоприятна для патогенных микроорганизмов, но и является оптимальной для жизнедеятельности *Lactobacillus acidophilus*. Бактерии, входящие в состав препарата, в процессе жизнедеятельности также вырабатывают бактериоцины и перекись водорода, которые оказывают бактерицидный эффект относительно патогенной микрофлоры.

Эстриол – синтезированное соединение, по действию аналогичен эндогенным гормонам человека, которые вырабатываются яичниками. Не оказывает влияния на эндометрий, действует только на эпителий слизистой оболочки влагалища.

Стимулирует размножение и рост клеток эпителиальной части слизистой оболочки влагалища, существенно улучшая состояние вагинального эпителия. В результате зрелый эпителий влагалища является не только природным барьером на пути инфекций, но и содержит гликоген, необходимый для нормальной жизнедеятельности *Lactobacillus acidophilus*.

Препарат за счет введения во влагалище экзогенного эстриола и *Lactobacillus acidophilus* приводит к нормализации микрофлоры влагалища, снижает риск развития местных инфекций, улучшает состояние слизистой оболочки.

Входящая в состав препарата Гинофлор лактоза также ферментируется *Lactobacillus acidophilus* до молочной кислоты.

Препарат действует местно и не имеет системного действия. Высвобождение активных компонентов препарата происходит постепенно с распадом таблетки. Действие начинается через несколько часов после введения препарата.

Эстриол при интравагинальном применении всасывается в кровь, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 3 ч после введения. Эстриол не кумулируется в организме. Не влияет на эндогенную выработку эстрогенных гормонов, так как эндогенный аналог эстриола является конечным звеном в процессе метаболизма эстрогенных гормонов. Выводится с мочой в течение 8 ч.

Показания к применению:

- восстановление микрофлоры влагалища после антибактериальной местной или системной терапии противомикробными или химиотерапевтическими препаратами;
- в период менопаузы при нарушении состояния вагинального эпителия, атрофическом вагините;
- в период менопаузы и постменопаузы как сопутствующий препарат при гормональной заместительной терапии;
- вагинальные выделения неизвестного происхождения;
- кандидоз легкой и средней степени тяжести, не требующий специфического лечения противогрибковыми средствами; профилактика рецидивов кандидоза;
- вагинит, не осложненный инфекционными заболеваниями.

Таблетки вводят во влагалище, предварительно смочив водой. Рекомендуется начинать терапию через несколько дней после окончания менструации, чтобы не прерывать курс лечения. Таблетки вводят глубоко во влагалище вечером перед сном.

При инфекциях, вагинальных выделениях, после антибиотикотерапии для восстановления микрофлоры назначают по 1–2 вагинальные таблетки в день. Курс лечения составляет 6–12 дней.

При атрофическом вагините и вагинальных выделениях в период менопаузы и постменопаузы терапевтическая доза – одна таблетка один раз в сутки. Курс лечения – 6–12 дней, после окончания курса продолжают введение поддерживающей дозы, по одной таблетке 1–2 раза в неделю. При необходимости через 1–2 недели можно провести повторный курс лечения, однако обычно это не требуется, так как экзогенные *Lactobacillus acidophilus* хорошо приживаются и поддерживают достаточную популяцию для поддержания нормального состава микрофлоры влагалища.

**Гинофлор можно применять во время беременности и лактации.** Следует с осторожностью назначать Гинофлор женщинам в первом триместре беременности. Данные не свидетельствуют о нежелательных влияниях эстриола и *Lactobacillus acidophilus* на беременность или здоровье плода/новорожденного. Более того, на протяжении более 15 лет гинофлор применялся без очевидных побочных эффектов.

Исследование выполнено по протоколу открытого рандомизированного параллельного сравнительного исследования с активным контролем. В группе сравнения в качестве контрольного препарата использован «Бетадин», суппозитории вагинальные, 200 мг. Размер выборки: 35 пациентов в опытной и 35 в контрольной группе.

Исследование проведено на 70 взрослых лицах женского пола с диагнозом «неспецифический хронический вагинит в фазе обострения» (и/или острый кольпит, вагиноз). Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных критериев: дискомфорт (зуд, жжение, боли) в области половых путей, наличие слизисто-гнойных выделений, гиперемия, отек, слизисто-гнойные наложения на слизистой влагалища и влагалищной части шейки матки, увеличение числа лейкоцитов >15 в поле зрения во влагалищном мазке.

У всех пациенток при включении в испытание производился забор материала (мазки со слизистой влагалища, шейки матки для определения возбудителей ИППП (трихомонад, гонококков, хламидий, уреа- и микоплазм, герпетической и ЦМВ-инфекций), а также забор крови для обследования на сифилис). При обнаружении таковых производилось исключение из исследования.

На 7–8-й и 15–16-й дни исследования проводилось исследование биоценоза урогенитального тракта женщин с помощью набора «Фемофлор 16» (Россия).

Из одной биопробы методом ПЦР в «реальном времени» выполнялась количественная оценка общей бактериальной массы, урогенитальной нормофлоры (лактобациллы) и комплекса аэробных и анаэробных микроорганизмов, микоплазм, грибов рода *Candida*, участвующих в развитии дисбиотических процессов в урогенитальном биоценозе.

Сравнение количества лактобацилл с общим количеством бактерий позволяет оценить выраженность нарушений уровня нормофлоры. Сравнение количества представителей условно-патогенной биоты с количеством лактобацилл позволяет определить этиологическую значимость тех или иных микроорганизмов в развитии дисбиоза и степень его выраженности. Количественное определение геномной ДНК эпителиальных клеток человека в биопробе обеспечивает контроль качества преаналитического этапа, исключает получение ложноотрицательных результатов исследования. Использование предлагаемого способа диагностики дает возможность определить этиологическую направленность терапии.

Индивидуальный подход к терапии позволяет уменьшить число побочных эффектов.

Таблица 1 Процедура терапии

Группа	Процедура терапии	Лечение согласно протоколу МЗ РБ (в обеих группах)
Опытная группа (исследуемое ЛС)	Флуомизин (6 дней) и Гинофлор (последующие 6 дней) назначают последовательно: по одной таблетке глубоко во влагалище один раз в сутки (каждые 24 ч) в течение 12 (6 + 6) сут	Стандартное лечение не проводится. Последовательность протоколов выдерживается
Контрольная группа (ЛС сравнения)	Бетадин: по одному суппозиторию глубоко во влагалище один раз в сутки (каждые 24 ч) в течение 14 сут	

Таблица 2 Динамика показателей микроскопии вагинального мазка

Показатель	Основная группа, n = 35			Контрольная группа, n = 35			Досто- верность различий
	1-е сутки	7–8-е сутки	15–16-е сутки	1-е сутки	7–8-е сутки	15–16-е сутки	
Лейкоциты >15 в поле зрения	35 (100%)	17 (48,5%)	7 (20%)	35 (100%)	19 (54,3%)	9 (25,7%)	p > 0,05
Дрожжевые грибы	9 (25,7%)	0	0	12 (34,2%)	0	0	p > 0,05
Патологические изменения в уретре	8 (22,9%)	2 (5,7%)	1 (2,9%)	6 (17,1%)	5 (14,2%)	2 (5,7%)	p > 0,05
Наличие кокков и «ключевых клеток»	4 (11,4%)	0	0	5 (14,2%)	0	0	p > 0,05

Таблица 3 Микробиоценоз влагалища

Параметр	Основная группа (n = 35)		Контрольная группа (n = 35)	
	7–8-е сутки	15–16-е сутки	7–8-е сутки	15–16-е сутки
Контроль взятия материала	10 <sup>4</sup> –10 <sup>6</sup> (104,6)	10 <sup>4</sup> –10 <sup>6</sup> (104,7)	10 <sup>4</sup> –10 <sup>6</sup> (104,8)	10 <sup>4</sup> –10 <sup>6</sup> (104,6)
Бакмасса	10 <sup>5,8</sup>	10 <sup>5,6</sup>	10 <sup>5,5</sup>	10 <sup>5,8</sup>
Нормофлора				
Лактобактерии	54,6 ± 12,5% 10 <sup>3</sup>	91,6 ± 22,5% 10 <sup>5</sup>	46,7 ± 11,3% 10 <sup>3</sup> p <sub>1</sub> > 0,5	76,7 ± 15,1% 10 <sup>4</sup> p <sub>2</sub> < 0,5
Факультативно-анаэробные микроорганизмы				
Суммарное относительное количество	16,5 ± 3,8%	1,9 ± 0,8%	19,0 ± 3,8% p <sub>1</sub> > 0,5	7,1 ± 2,5% p <sub>2</sub> < 0,5
1. <i>Enterobacterium spp.</i>	8,7 ± 3,5%	1,9 ± 0,8%	7,7 ± 2,5%	2,7 ± 1,5%
2. <i>Streptococcus spp.</i>	4,1 ± 1,4%	Не выявлено	6,6 ± 2,0%	2,5 ± 1,3%
3. <i>Staphylococcus spp.</i>	3,7 ± 2,1%	Не выявлено	4,7 ± 2,0%	1,9 ± 0,6%
Облигатно-анаэробные микроорганизмы				
Суммарное относительное количество	29,4 ± 6,5%	2,85 ± 0,9%	30,3 ± 6,9% p <sub>1</sub> > 0,5	18,1 ± 4,1% p <sub>2</sub> < 0,01
4. <i>Gardnerella vagin.</i>	5,2 ± 1,5%	Не выявлено	5,7 ± 1,8%	Не выявлено
5. <i>Eubacterium spp.</i>	Не выявлено	Не выявлено	1,5 ± 0,3%	Не выявлено
6. <i>Fusobacterium spp.</i>	3,5 ± 0,55%	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
7. <i>Veillonella spp.</i>	Не выявлено	Не выявлено	6,7 ± 2,5%	7,7 ± 2,5%
8. <i>Clostridium spp.</i>	Не выявлено	Не выявлено	1,5 ± 0,3%	Не выявлено
9. <i>Mobiluncus spp.</i>	5,8 ± 1,5%	1,35 ± 0,5%	1,5 ± 0,3%	Не выявлено
10. <i>Peptostreptococcus</i>	8,1 ± 2,5%	1,5 ± 0,3%	6,7 ± 2,5%	5,6 ± 0,3%
11. <i>Atopobium vaginae</i>	6,8 ± 1,5%	Не выявлено	6,7 ± 2,5%	4,8 ± 1,9%
Группа микоплазм				
12. <i>Mycoplasma hom.</i>	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
13. <i>Mycoplasma genit.</i>	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
14. <i>Ureaplasma urealiticum</i> <i>+ parvum</i> )	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Дрожжеподобные грибы				
15. <i>Candida spp.</i>	>10 <sup>4</sup>	Не выявлено	>10 <sup>4</sup>	10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup>

Примечание: p<sub>1</sub> – достоверность отличий на 7–8-й день лечения в основной и контрольной группе; p<sub>2</sub> – достоверность отличий на 15–16-й день лечения в основной и контрольной группе.

Можно выполнять мониторинг действия лекарственных средств на микробиоту, включая оценку эффективности лечения и восстановление биоценоза.

Терапия проводилась по протоколу, представленному в табл. 1.

При оценке результатов учитывались следующие первичные параметры эффективности:

1. Снижение числа лейкоцитов в вагинальном мазке <15 в поле зрения.

Забор материала для исследования (мазок из цервикального канала, влагалища, уретры) производился в основной и контрольной группах исходно (1-й визит), на 7–8-й день лечения (2-й визит) и после полного завершения курса терапии (15–16-й день).

2. Исчезновение из вагинального мазка кокков и «ключевых клеток» (при наличии). Забор материала для исследования (мазок из цервикального канала, влагалища, уретры) производился в основной и контрольной группах исходно (1-й визит), на 7–8-й день лечения (2-й визит) и после полного завершения курса терапии (15–16-й день).

#### Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования представлен в виде процентной доли достигнутых в ходе лечения эффектов от всей популяции пациенток, леченных ЛС Флуомизин и Гинофлор у женщин с хроническими (и/или острыми) неспецифическими вагинитами в первом триместре беременности. Полученные данные сравниваются с аналогичными данными 35 пациенток контрольной группы, получавшими по поводу хронического неспецифического вагинита ЛС Бетадин.

Средний возраст пациенток составил: в основной группе – 22,4 ± 6,1 года, в контрольной группе – 26,1 ± 7,4 года (p > 0,05).

Микроскопическое исследование влагалищного содержимого у всех пациенток обеих групп в начале показыва-

ло патологический его характер у 100% женщин. Это выразилось повышением количества лейкоцитов 15 и более в поле зрения, наличием обильной палочковой и/или кокковой флоры. Данный метод был наиболее информативным из общепринятых лабораторных с точки зрения постановки диагноза и контроля за лечением в динамике. По сути, он позволяет верифицировать санацию III степени чистоты влагалища (воспаление) до II (норма).

Данные анализа динамики показателей микроскопического содержимого в группах пациенток на фоне лечения ЛС Флуомизин/Гинофлор и Бетадин представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в процессе применения ЛС Флуомизин/Гинофлор и Бетадин в вагинальных мазках по анализировавшимся параметрам вагинальные мазки в динамике заболевания в сравниваемых группах существенно не различались.

В обеих группах наблюдалась сходная положительная динамика анализировавшихся субъективных симптомов заболевания. Анализ данных, кроме того, подтверждает принципиальную сопоставимость сравниваемых групп по изначальной степени выраженности симптомов заболевания: по ряду признаков, кроме зуда и жжения. Параметры больных, получавших как Флуомизин/Гинофлор, так и Бетадин значимо между собой не различались ( $p > 0,05$ ).

К концу лечения у каждой третьей женщины из получавших Бетадин наблюдались жжение, зуд, гиперемия на фоне благополучных мазков. Это, на наш взгляд, связано с длительным приемом препарата, содержащего йод, и местным раздражающим действием. Подобных явлений мы не наблюдали в основной группе.

Данные анализа состояния микробиотоза во время исследования приведены в табл. 3.

Оценивая результаты исследований по микробиотозу влагалища в обеих группах можно сделать следующие обобщения:

1. Количество клеток человеческого эпителия во всех образцах в обеих группах превышает  $10^4$ . Это значит, что забор материала проведен корректно и подлежит анализу.

2. Общая бактериальная обсемененность влагалища превышает  $10^5$  и достаточна для проведения анализа в обеих группах.

3. На фоне использования ЛС Флуомизин/Гинофлор на 6–7-й день исследования у пациенток наблюдался умеренный дисбиоз (доля лактобактерий от 20

Результат	Опытная группа, n = 35	Контрольная группа, n = 35	Достоверность
	абс. (%)	абс. (%)	
Выздоровление	34 (97,1)	22 (63,8)	$p < 0,05$
Улучшение	1 (2,8)	13 (36,1)	$p < 0,01$
Отсутствие эффекта	–	–	
Ухудшение	–	–	

до 80%), а к завершению лечения имел место нормоценоз (доля лактобактерий относительно общей бактериальной массы более 80%): 91,6%.

4. При лечении Бетадином имела место сходная санационная картина: к середине лечения имел место умеренный дисбиоз. Однако к концу лечения нормоценоз не наступал.

5. Картина умеренного дисбиоза на фоне проведенного лечения в контрольной группе характеризовалась достоверно повышенным количеством факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов, а также наличием кандидоза с умеренным диапазоном возбудителей.

6. Картина умеренного дисбиоза после проведенного лечения, без восстановления нормальной микрофлоры влагалища, наличие умеренной грибковой флоры свидетельствуют о незавершенности восстановления биоценоза и высоком риске рецидивов.

Для оценки итоговой эффективности применения стандартной терапии неспецифических вульвовагинитов в сочетании с ЛС Флуомизин/Гинофлор и Бетадин использовались следующие критерии:

**Выздоровление** – выраженность всех клинических симптомов  $< 1$  балла при снижении числа лейкоцитов  $< 15$  в поле зрения и исчезновении кокков и «ключевых клеток» в вагинальном мазке.

**Улучшение:** а) наличие целевого клинического эффекта при сохранении в патологических границах хотя бы одного из критериев «первичной эффективности»; б) положительная клиническая динамика при сохранении хотя бы одного симптома, превышающего по выраженности 1 балл, и достижение целевых значений обоих первичных критериев эффективности.

**Отсутствие эффекта** – отсутствие положительной динамики хотя бы одного из клинических симптомов заболевания либо критериев первичной эффективности.

**Ухудшение:** а) негативная динамика хотя бы одного из клинических проявлений заболевания при любых значениях крите-

риев первичной эффективности; б) ухудшение показателей вагинального мазка, относящихся к первичным критериям эффективности, независимо от динамики клинических проявлений заболевания.

Сравнительные итоговые результаты лечения больных неспецифическими вульвовагинитами с использованием ЛС Флуомизин и Гинофлор на 15–16-й день терапии отражены в табл. 4.

#### Выводы

1. Первый триместр беременности является наиболее сложным с точки зрения выбора препаратов и их безопасности при проведении санационных мероприятий при хронических (и/или острых) неспецифических вульвовагинитах.

2. При применении антибактериальных или антисептических средств во время лечения наблюдается умеренный дисбиоз. Умеренный дисбиоз после проведенного лечения без восстановления нормальной микрофлоры влагалища, наличие умеренной грибковой флоры свидетельствует о незавершенности восстановления биоценоза и высоком риске рецидивов.

3. Отсутствие патогенной флоры и лейкоцитов при бактериоскопическом исследовании не является достаточным критерием излеченности. Излеченность определяется только полным восстановлением биоценоза влагалища.

4. При использовании на завершающей стадии санационных мероприятий средств, направленных на восстановление биоценоза (ЛС Флуомизин/Гинофлор) к завершению лечения имел место нормоценоз (доля лактобактерий относительно общей бактериальной массы более 80%): 91,6%.

5. Результаты проведенного клинического исследования по применению ЛС Флуомизин и Гинофлор в составе стандартной комплексной терапии хронических (и/или острых) неспецифических вульвовагинитов показали, что данные ЛС обладает эффективностью 97,1%, превышающую такую у ЛС Бетадин – 63,8%.

6. ЛС Флуомизин и Гинофлор (их сочетание), учитывая их эффективность и

безопасность, могут быть рекомендованы для широкого клинического применения в составе стандартной комплексной терапии хронических (и/или острых) неспецифических вульвовагинитов у беременных. Каждая женщина после санации влагалища противомикробными препаратами находится в группе риска рецидива (особенно при беременности) и нуждается в назначении вагинального пробиотика (гинофлора).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е. // Здоровья Украины. – 2011. – № 1. – С. 3–4.
2. Радзинский В.Е., Полина М.Л. // Status praesens. – 2009. – № 1. – С. 9–16.
3. Ранние сроки беременности / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М., 2009. – 480 с.

Поступила 14.09.2011 г.

Суджаева О.А., Суджаева С.Г., Казаева Н.А., Губич Т.С., Сукало Т.И., Феоктистова Н.В.

РНПЦ «Кардиология», Минск

## Возможности сентора (Лозартана) в коррекции основных патогенетических звеньев метаболического синдрома

В 1988 г. G. Reaven в Бантингской лекции представил инсулинорезистентность (ИР) в качестве основного патогенетического звена метаболического синдрома (МС), с тех пор исследования в этой области не прекращаются. В цепи метаболических и последующих морфофункциональных нарушений при МС при наличии сахарного диабета (СД) первичной является гипергликемия, которая индуцирует аутоиммунные реакции, например образование антител к GAD-65 и усиленный синтез туморнекротизирующего фактора альфа (ТНФ- $\alpha$ ) [7]. На обмен липидов инсулин действует даже активнее, чем на метаболизм углеводов. Гипер- и дислипидемия способствуют росту перекисного окисления липидов с развитием оксидативного стресса, который сопровождается спазмом сосудов, структурно-функциональным повреждением мембран и органелл, нарушением электрического заряда эндотелиальных пор, гиперкоагуляцией [1, 5, 6]. С гиперпероксидацией связано характерное для СД повышение тромбогенного потенциала крови, что прежде всего обусловлено дисфункцией тромбоцитов. Вследствие повреждения эндотелия в крови возрастает

уровень фактора Виллебранда, на фоне чего усиливается агрегационно-адгезивная способность тромбоцитов. Вышеизложенное приводит к гиперкоагуляции, обуславливающей тромбозы как мелких, так и магистральных артерий и вен, а также повышение склонности к тромбозам ДВС-синдрому [6]. Существенной частью гормонально-метаболической дезинтеграции при МС и СД является нарушение белкового обмена. Диспротеинемия проявляется повышением содержания в крови  $\alpha$ 2-глобулинов, гаптоглобинов, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, гомоцистеина, что, в свою очередь, усугубляет эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс, повышает адгезивные свойства и агрегационную активность тромбоцитов, ускоряет развитие атеросклероза. Наряду с перечисленными нарушениями углеводного, липидного и белкового обмена в результате ИР возникает гиперинсулинемия (ГИ), которая способствует усилению образования ангиотензина II (АТII) и активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), дестабилизирует функцию автономной нервной системы – тонизирует симпатический, тормозит па-

Резюме  
САНАЦИЯ БЕРЕМЕННЫХ  
Занько С.Н., Занько А.С.

Витебский государственный медицинский университет  
При принятии решения о назначении антибактериальной терапии должны учитываться следующие аргументы: если КОЕ возбудителей не превышает  $10^5$ , а КОЕ лактобактерий составляет более  $10^7$  (или имеется I–II степень чистоты влагалища) в отсутствие клинических проявлений воспаления, женщина считается здоровой.

Первый триместр беременности особенно труден с точки зрения медикаментозного лечения в связи с ограничением выбора лекарственных средств из-за высокого риска воздействия на плод.

Беременность, протекающая в условиях аномального биоценоза, безоговорочно сопровождается высоким риском акушерских и перинатальных осложнений. Именно поэтому логично завершать использование любой обоснованной санации влагалища восстановлением пула лактобактерий.

Оценена клиническая эффективность и безопасность лекарственных средств (и/или их сочетания) Флуомизин и Гинофлор у пациенток с хроническими (и/или острыми) неспецифическими вагинитами в первом триместре беременности.

Ключевые слова: • лактобактерии, кольпит, лечение, первый триместр беременности

Summary  
SANITATION FOR THE PREGNANT  
Zan'ko S. N., Zan'ko A.S.

Vitebsk State Medical University, Belarus

The following arguments should be considered in the case of decision of antibiotic therapy appointment:

if CFU (colony-forming unites) of causative agents does not exceed  $10^5$  agents and CFU of lactobacillus is more than  $10^7$  (or there is I–II degree of vaginal cleanness), in the absence of clinical signs of inflammation, a woman is considered to be a healthy one.

The first trimester of pregnancy is particularly difficult from the medical point of view due to the limited choice of medicines taking into consideration the high risk of influence to fetus.

Pregnancy, occurring in the anomalous biocenosis unconditionally accompanied by high risk of obstetric and peri-natal complications. It is therefore logical to complete any reasonable use of vaginal disinfection by pool lactobacilli recovery.

The aim: to evaluate the clinical efficacy and safety (and/or their combination) of medical agents Fluomizin and Gynoflor in patients with chronically (and/or sharp) nonspecific vaginitis in the first trimester of pregnancy.

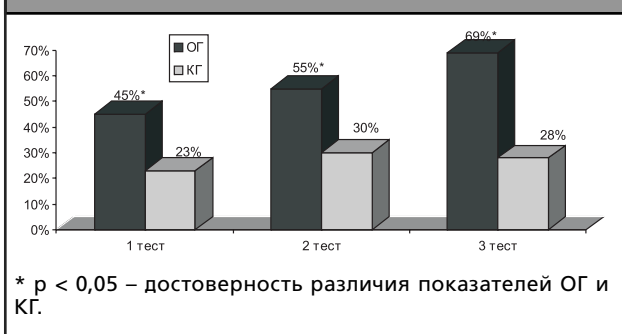
• Keywords: lactobacillus, colpitis, treatment, the first trimester of pregnancy

расимпатический отдел. В связи с этим представляется актуальным изучение воздействия блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРАII) на вышеописанные патогенетические звенья МС у пациентов с СД и без нарушений углеводного обмена.

Тканевая гиперсимпатикотония активирует липолиз с повышением в крови концентрации свободных жирных кислот и синтеза триглицеридов (ТГ) в печени. Гипертриглицеридемия усиливает ИР и атерогенез, создавая порочный круг. Гипергликемия и ГИ стимулируют провоспалительную активность клеточных и гуморальных эффекторов иммунной системы. Провоспалительный диатез усиливает ИР что также приводит к формированию порочного круга, т.е. к прогрессированию нарушений углеводного обмена. Провоспалительные цитокины – ТНФ- $\alpha$ , интерлейкины (ИЛ) 1 и 6 – экспрессируют  $\beta$ -клеточные аутоантигены, индуцируя образование цитотоксических антител, в частности к GAD-65 [5, 7, 12], которые считаются эффекторами аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток. Таким образом, повреждение сердца и сосудов при МС и СД – генетически детерминированная функциональная слабость сосудов, ге-



**Рисунок 1** Удельный вес лиц с повышенным уровнем фибриногена на этапах динамического наблюдения



мостаза и кардиомиоцитов. Пусковыми патогенетическими факторами служат экзогенные (средовые, социальные и поведенческие факторы риска) и эндогенные (гормонально-метаболическая дезинтеграция) патогены, которые реализуют генетическую предрасположенность.

Новым классом препаратов, влияющих на ИР, являются БРА II [10]. Однако влияние представителя БРАII лозартана на тромбогенность крови и показатели воспаления является малоизученным. Недостаточно освещены вопросы взаимосвязи уровня артериального давления (АД) и таких показателей воспаления, как ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-6 и СРБ.

**Цель исследования** – оценка влияния лозартана на показатели системы гемостаза, воспаления и функциональное состояние системы кровообращения у пациентов с МС.

#### Материалы и методы

Обследованы 44 пациента с МС. Оценка биохимических и клиничко-инструментальных показателей выполнена у 33 больных, оценка психоэмоционального статуса – у 44. МС диагностирован согласно описанным ранее критериям [11]. Оценка функционального состояния системы кровообращения проводилась исходно (I тест), через один месяц (II тест) и через 6 мес. (III тест).

Пациенты, рандомизированные в основную группу (ОГ), принимали лозартан (**Сентор, ОАО «Гедеон Рихтер»**) начиная с 50 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. При отсутствии достижения при II тесте целевого АД доза лозартана увеличивалась до 100 мг 1 раз в сутки. Лечение больных, вошедших контрольную группу (КГ), осуществлялось врачами по месту жительства.

В ОГ вошли 20 пациентов, из них 17 (85%) мужчин, 3 (15%) женщины, в КГ вошли 13 больных, из них 8 (62%) мужчин, 6 (46%) женщин. У всех включенных в исследование имелась артериальная гипертензия (АГ). На-

рушения углеводного обмена диагностированы у 7 (35%) пациентов ОГ (у 5 – СД, у 2 – нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и у 4 (31%) больных КГ (у 2 – СД, у 2 – НТГ),  $p > 0,05$ . Средний возраст пациентов ОГ составил  $42,5 \pm 2,6$  лет, КГ –  $46,7 \pm 3,5$  лет ( $p > 0,05$ ). Таким образом, больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и характеру сопутствующей патологии.

Забор венозной крови осуществлялся в вакуумные пробирки системы «вакутайнер» («Vecton Dickinson», США). Количественное определение биохимических показателей выполнялось на автоматическом анализаторе «Olympus-AU 400» (Япония) латексным методом и методом иммунотурбидиметрии. У пациентов без СД в анамнезе проводился тест толерантности к глюкозе: утром натощак определялось содержание глюкозы в плазме крови, после чего больной принимал внутрь 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Повторно концентрация глюкозы в плазме определялась через 2 ч после нагрузки.

Показатели гемостаза определялись в плазме, содержащей цитрат Na, на автоматическом коагулометре ACL-10000 («Instrumentation Laboratory», Италия-США) клоттинговым методом. Количественное определение ИЛ-6, кортизола и инсулина осуществлялось в сыворотке крови хемилюминесцентным методом на анализаторе «Access 2» фирмы «Beckman Coulter» (США) с использованием реагентов той же фирмы.

ИР оценивали с помощью гомеостатической модели определения или критерия НОМА [2]:

НОМА = концентрация инсулина (мкЕД/мл)  $\times$  глюкоза натощак (моль/л) / 22,5  
Нормальным значением для НОМА считали показатели  $< 2,17$ .

Исследования ТНФ- $\alpha$  выполнялось в сыворотке крови на планшетном ридере «Sunrise» фирмы «Tecan» (Австрия) иммуноферментным методом.

СпироВЭП проводилась в вертикальном положении с помощью аппаратно-програмного комплекса фирмы «Schiller AG» AT-104 ErgoSpiro при отсутствии общепринятых противопоказаний для проведения нагрузочных тестов [3] по непрерыв-

ной ступенчато возрастающей методике, начиная с 25 Вт, с увеличением мощности нагрузки каждые 3 минуты на 25 Вт, до появления общепринятых критериев прекращения нагрузочных исследований.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на приборе VIVID 5 компании «General Electric» датчиком 2,5 МГц с использованием М-модального и двухмерного исследований, а также цветного и импульсного доплеровского измерений. Исследование проводилось из парастерального и апикального доступов в положении больного лежа на левом боку. Оценивалась систолическая функция миокарда левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, наличие или отсутствие зон нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ. Измерялось среднее и систолическое давление в легочной артерии (ДЛА) [17].

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществлялось с использованием портативного регистратора фирмы «Phillips». В дневное время интервал между измерениями составлял 15 мин, в ночное время – 30 мин. Рассчитывали следующие показатели: среднесуточное систолическое АД (ср. сут. САД, норма  $< 130$  мм рт. ст.); среднесуточное диастолическое АД (ср. сут. ДАД, норма  $< 80$  мм рт. ст.).

Расстройства психоэмоциональной сферы диагностировали с помощью опросников: Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и опросника Цунга [8]. Опросник HADS представляет собой 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы: «А» – «тревога», «D» – депрессия. Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность). Пациенту объяснялась суть задания, заполнение проводилось самостоятельно. При интерпретации данных учитывался суммарный показатель по каждой подшкале («А» и «D»), при этом выделяли 3 области значений: 0–7 баллов – норма; 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия;  $\geq 11$  баллов – клинически выраженная тревога/депрессия.

Шкала Цунга предназначена для самооценки депрессии. На основе факторного анализа измерялись 7 параметров: чувство душевной опустошенности, изменение настроения, соматические и психомоторные симптомы депрессии, суицидальные мысли и раздражительность-нерешительность. Тест «Шкала Цунга»

Показатель	Группа	I тест	II тест	III тест
Вес, кг	ОГ	106,2 ± 3,3	105,3 ± 3,3	105,9 ± 5,1
	КГ	105,6 ± 4,5	107,7 ± 5,3	103,1 ± 4,8
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	ОГ	34,2 ± 1,1	33,9 ± 1,1	34,6 ± 1,3
	КГ	35,4 ± 1,5	35,8 ± 1,9	33,7 ± 1,8
Окружность талии (ОТ), см	ОГ	111,7 ± 2,2	111,2 ± 2,3	112,3 ± 3,1
	КГ	110,3 ± 3,0	110,5 ± 3,2	108,4 ± 3,0

Показатель	Группа	I тест	II тест	III тест
Фибриноген, N 2,0–4,0 г/л	ОГ	4,0 ± 0,2	4,0 ± 0,2	4,3 ± 0,2
	КГ	3,2 ± 0,2*	3,6 ± 0,4	3,9 ± 0,7
СРБ, N 0–5 г/л	ОГ	6,0 ± 1,0	3,6 ± 0,5	6,3 ± 1,2
	КГ	4,2 ± 0,9	6,6 ± 1,8*	4,4 ± 1,7
Интерлейкин-6, N <6,4 пг/мл	ОГ	1,9 ± 0,2	2,6 ± 0,4	–
	КГ	2,6 ± 0,5	2,0 ± 0,6	–
ТНО-α	ОГ	181,5 ± 46,2	185,2 ± 56,0	–
	КГ	110,5 ± 33,7*	105,8 ± 33,1*	–
Кортизол, N 185–624 нмоль/л	ОГ	467,2 ± 33,6	425,5 ± 35,1	–
	КГ	576,8 ± 26,9*	420,2 ± 46,9**	–

\* P < 0,05 – достоверность различия показателей ОГ и КГ; \*\* p < 0,05 – достоверность различия показателей ОГ и КГ внутри групп по сравнению с I тестом.

обладает высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет избежать дополнительных экономических и временных затрат, связанных с медицинским обследованием этических проблем [8]. В тестировании учитываются 20 факторов, которые определяли 4 уровня депрессии. В тесте присутствовали 10 позитивно сформулированных и 10 негативно сформулированных вопросов. Каждый вопрос оценивался по шкале от 1 до 4 (на основе этих ответов: «никогда», «иногда», «часто», «постоянно»). Результаты шкалы от 20 до 80 баллов делятся на 4 диапазона: 20–49 – нормальное состояние; 50–59 – легкая депрессия; 60–69 – умеренная депрессия; 70 и выше – тяжелая депрессия.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

#### Результаты и обсуждение

Исходно пациенты ОГ и КГ были сопоставимы по степени выраженности ожирения (табл. 1, p > 0,05). В течение 6 мес. наблюдения существенного уменьшения

степени ожирения в обеих группах не выявлено (табл. 1, p > 0,05).

При I тесте распространенность гиперфибриногемии среди пациентов обеих групп была высокой и составила 45% в ОГ и 23% – в КГ (рис. 1, p < 0,05). Через 1 и 6 мес. в обеих группах появилась тенденция (p > 0,05) к росту числа лиц с гиперфибриногемией (рис. 1, p > 0,05).

Уровень фибриногена в ОГ при I тесте был достоверно выше, чем в КГ (табл. 2, p < 0,05). При II тесте уровень фибриногена в ОГ по сравнению с I тестом не изменился, в КГ появилась тенденция к росту (табл. 2, p > 0,05). При обследовании через 6 мес. в обеих группах сохранялась тенденция к росту содержания фибриногена, несколько более выраженная в КГ (табл. 2, p > 0,05).

Для включенных в исследование пациен-

тов с МС, АО и АГ наряду с широкой распространенностью гиперфибриногемии была характерна также высокая частота встречаемости повышения уровня СРБ. Содержание СРБ более 5 мг/л выявлено при I тесте у 50% больных ОГ и у 38% пациентов КГ (рис. 2, p > 0,05).

Под влиянием Сентора уже через 1 мес. в ОГ повышение уровня СРБ встречается у лишь у 25% пациентов, что значительно меньше исходного показателя (p < 0,05) и значительно меньше, чем в КГ, где выявлен существенный рост удельного веса больных с повышенным уровнем СРБ от 38% при I тесте до 70% при II тесте (рис. 2, p < 0,05).

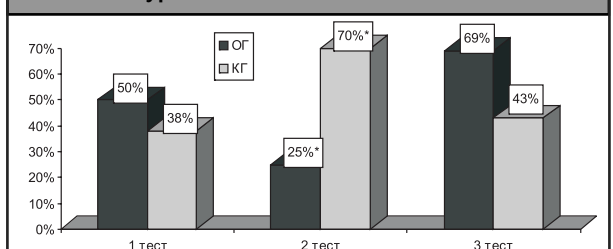
Уровень СРБ при I тесте был несколько выше в ОГ (табл. 2, p > 0,05). При II тесте в ОГ он снизился практически в 2 раза, в КГ, напротив, в 1,5 раза увеличился (табл. 2, p < 0,05).

Для включенных в исследование пациентов с МС не было характерным повышение уровня ИЛ-6: у всех включенных в исследование его значение не превышало верхней границы нормы 6,4 пг/мл и составило в ОГ 1,9 ± 0,2 пг/мл, в КГ – 2,6 ± 0,5 пг/мл (p > 0,05). При II тесте уровень ИЛ-6 в ОГ существенно не изменился по сравнению с исходным и составил 2,6 ± 0,4 пг/мл, в КГ – 2,0 ± 0,6 пг/мл, т.е. показатели были сопоставимы (табл. 2, p > 0,05).

Уровень гормона стресса кортизола при I тесте в ОГ составил 467,2 ± 33,6 нмоль/л, т.е. был несколько ниже, чем в КГ – 576,8 ± 26,9 (p < 0,05), но не превышал верхнюю границу нормы – 624,0 нмоль/л. При обследовании через 1 мес. в КГ отмечалось снижение уровня кортизола до 420,2 ± 46,9 нмоль/л (p < 0,05), т.е. этот показатель стал сопоставим с выявленным в ОГ при II тесте уровнем – 425,5 ± 35,1 (табл. 2).

Если для СРБ, ИЛ-6 и кортизола референтные нормативные значения общеизвестны и устанавливаются производи-

Рисунок 2 Удельный вес лиц с повышенным уровнем СРБ на этапах динамического



\* p < 0,05 – достоверность различия показателей ОГ и КГ по сравнению с I тестом.

**Таблица 3** Динамика показателей углеводного и липидного обмена у пациентов с МС на этапах реабилитации

Показатель	Группа	I тест	II тест	III тест
Глюкоза, ммоль/л	ОГ	5,7 ± 0,2	5,8 ± 0,1	5,5 ± 0,2
	КГ	5,7 ± 0,2	5,6 ± 0,1	5,4 ± 0,2
Мочевая кислота, мкмоль/л N 428,4 мкмоль/л	ОГ	399,0 ± 17,1	373,4 ± 15,8	318,1 ± 48,5**
	КГ	371,7 ± 22,0	384,6	396,7 ± 26,7
Общий холестерин, ммоль/л	ОГ	6,1 ± 0,3	6,0 ± 0,2	6,1 ± 0,4
	КГ	5,7 ± 0,4	5,4 ± 0,5	5,7 ± 0,6
ТГ, ммоль/л	ОГ	2,7 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,3
	КГ	2,5 ± 0,4	1,8 ± 0,3	2,1 ± 0,4
ЛПВП, ммоль/л	ОГ	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1
	КГ	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,1
ЛПНП, ммоль/л	ОГ	4,2 ± 0,2	4,1 ± 0,2	4,2 ± 0,3
	КГ	3,8 ± 0,3	3,7 ± 0,4	3,9 ± 0,5
Инсулин N 1,9–23 мкМЕ/мл	ОГ	12,3 ± 2,3	17,1 ± 3,7	15,4 ± 2,4
	КГ	11,1 ± 1,5	8,8 ± 1,4	10,0 ± 0,4
НОМА N <2,17	ОГ	3,47 ± 0,74	4,62 ± 1,02	3,56 ± 0,68
	КГ	2,81 ± 0,43	2,19 ± 0,31**	2,29 ± 0,01**

\* P < 0,05 – достоверность различия показателей ОГ и КГ внутри групп по сравнению с I тестом; \*\* p < 0,05 – достоверность различия показателей ОГ и КГ.

телями лабораторного оборудования и реактивов, то в отношении ТНФ-α единого мнения не существует. Производитель реактивов «DRG International Inc.» (США) в инструкции по применению реактивов от 24.02.2010 г. отмечает, что при обследовании 30 здоровых добровольцев с низким уровнем СРБ получены значения от 4,6 до 12,4 пг/мл. По данным группы компаний «БиоХимМак» (2002 г.), концентрация циркулирующего ТНФ-α у здоровых очень низка – <5 пг/мл [13]. Норма сывороточной концентрации ТНФ-α у здоровых лиц для тест-систем ООО «Цитокин» составляет от 0 до 50 пг/мл. О.В. Куценко и соавт. (2001) нормой ТНФ-α считают <2 пг/мл, И.П. Шлапак и соавт (2002) – 8,98 ± 0,68 пг/мл, Т.Е. Белокриницкая и соавт. (1999) – 16 ± 3 пг/мл и т.д. Уровень ТНФ-α у пациентов с АГ исследовали Т.Н. Амбросова и соавт. У пациентов без ожирения с ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> составил в их исследовании 14,74 ± 3,57 пг/мл, у пациентов с ожирением он был статистически достоверно выше – 30,52 ± 2,74 пг/мл (p = 0,004). В этом же исследовании установлено, что уровень ТНФ-α зависит от степени выраженности АО, в частности, от ОТ: так при ОТ <94 см у мужчин и <80 см у женщин уровень ТНФ-α составил 18,27 ± 1,9 пг/мл, при ОТ ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин он был су-

щественно выше – 35,56 ± 3,61 пг/мл (p = 0,01) [9].

Критерием включения в настоящее исследование являлось АО, все пациенты имели АГ разной степени выраженности, вследствие этого уровень ТНФ-α у всех больных превышал указанные выше для здоровых лиц значения и составил в ОГ 181,5 ± 46,2 пг/мл, в КГ – 110,5 ± 33,7 пг/мл (p < 0,05). При исследовании через 1 мес. ситуация существенно не изменилась: уровень ТНФ-α составил в ОГ и КГ 185,2 ± 56,0 и 105,8 ± 33,1 пг/мл соответственно, был сопоставим с выявленным при I тесте (табл. 2, p > 0,05) и в ОГ по-прежнему был выше, чем в КГ (p < 0,05).

Как видно из табл. 3, у всех включенных в исследование пациентов ОГ и КГ наиболее распространенными нарушениями липидного обмена явились повышение общего холестерина (ОХ), несколько более выраженное в ОГ (p > 0,05), и повышение содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), также несколько более выраженное в ОГ по сравнению с КГ – 4,2 ± 0,2 и 3,8 ± 0,3 ммоль/л соответственно (p > 0,05). Снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и гипертриглицеридемия, описываемые среди наиболее часто встречающихся при МС нарушений липидного обмена, для пациентов, включенных в

настоящее исследование, характерны не были.

Сентор оказался метаболически нейтральным: через 1 и 6 мес. приема он не оказывал отрицательного действия на обмен глюкозы и холестерина (табл. 3, p > 0,05).

Содержание мочевой кислоты в ОГ и КГ исходно составило 399,0 ± 17,1 и 371,7 мкмоль/л соответственно (p > 0,05), т.е. не превышало норму – 428,4 мкмоль/л.

Лозартан обладает урикозурической активностью, связанной с химической формулой самого препарата, а не с влиянием на РААС. Урикозурическая активность – способность лекарственного средства понижать уровень мочевой кислоты или уратов в сыворотке, увеличивая ее экскрецию почками. Гиперурикемия является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Повышение мочевой кислоты на каждые 0,1 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений на 27%, а при СД – на 49% (Alderman M.H., 2001).

В настоящем исследовании доказано, что Сентор способствует снижению содержания мочевой кислоты: при III тесте ее уровень в ОГ составил 318,1 ± 48,5 мкмоль/л, т.е. был достоверно ниже, чем исходно – 399,0 ± 17,1 мкмоль/л (p < 0,05) и достоверно ниже, чем в КГ – 396,7 ± 26,7 (p < 0,05). В КГ, напротив, в течение 6 мес. наблюдения появилась тенденция к росту содержания мочевой кислоты (табл. 3, p > 0,05).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, у включенных в настоящее исследование пациентов с МС при I, II и III тестах выявлялись нормальные показатели глюкозы плазмы натощак. Содержание инсулина также не превышало верхнюю границу нормы 23 мкМЕ/мл и составило в ОГ 12,3 ± 2,3 при I тесте, 17,1 ± 3,7 – при II тесте и 15,4 ± 2,4 мкМЕ/мл – при III тесте, в КГ – 11,1 ± 1,5, 8,8 ± 1,4 и 10,0 ± 0,4 мкМЕ/мл соответственно (табл. 3). Однако при использовании гомеостатической модели оценки ИР – критерия НОМА – установлено, что как исходно, так и в течение 6 мес. наблюдения у пациентов обеих групп имела место ИР. Так, при I тесте в ОГ значение НОМА составило 3,47 ± 0,74, в КГ – 2,81 ± 0,43 (p > 0,05) и превышало в обеих группах верхнюю границу нормы – 2,16. В дальнейшем в ОГ отмечается недостоверная тенденция к росту ИР – значение НОМА при II тесте 4,62 ± 1,02 стало несколько выше, чем исходно – 3,47 ± 0,74 (p > 0,05). Через 6 мес. уровень НОМА в ОГ 3,56 ± 0,68 также не превышал исходное значение (табл. 3, p > 0,05). В КГ степень выраженности ИР по критерию НОМА

**Таблица 4** Динамика структурно-функциональных показателей у пациентов с МС по данным ЭхоКГ

Показатель	Группа	I тест	II тест	III тест
КДД, мм	ОГ	54,3 ± 0,74	53,8 ± 0,82	53,8 ± 0,86
	КГ	52,3 ± 1,41*	52,9 ± 1,29	54,0 ± 0,56**
КСД, мм	ОГ	35,4 ± 0,9	35,2 ± 0,89	35,1 ± 0,45
	КГ	33,0 ± 1,26	32,1 ± 1,02	33,7 ± 0,75
КДОм, мл	ОГ	144,6 ± 4,71	142,6 ± 5,05	140,6 ± 3,32
	КГ	133,6 ± 8,49	134,8 ± 7,28	142,8 ± 4,0
КСОм, мл	ОГ	53,3 ± 3,29	52,7 ± 3,1	51,9 ± 1,62
	КГ	45,5 ± 4,08	42,1 ± 3,19	48,2 ± 2,50
ФВм, %	ОГ	63,3 ± 1,47	63,4 ± 1,13	63,1 ± 1,02
	КГ	66,3 ± 1,51	69,3 ± 1,1	66,3 ± 0,95
КДОВ, мл	ОГ	135,3 ± 4,18	137,5 ± 4,66	143,5 ± 4,20*
	КГ	136,8 ± 7,50	134,8 ± 7,28	134,5 ± 9,0
КСОВ, мл	ОГ	56,5 ± 2,42	59,3 ± 3,43	60,0 ± 2,47
	КГ	58,3 ± 4,72	56,6 ± 4,39	57,3 ± 4,80
ФВв, %	ОГ	58,8 ± 1,15	57,2 ± 1,09	57,8 ± 1,04
	КГ	57,8 ± 1,31	59,0 ± 0,91	58,0 ± 1,10
ММЛЖ, г	ОГ	350,4 ± 24,86	349,5 ± 24,10	342,0 ± 29,8
	КГ	295,1 ± 16,0*	311,7 ± 11,08	314,0 ± 10,34
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	ОГ	157,9 ± 11,33*	161,4 ± 12,10*	154,4 ± 13,5
	КГ	135,7 ± 7,10	143,2 ± 6,20	144,0 ± 7,85
ГМЛЖ, абс., %	ОГ	11 (68,8%)	9 (69,2%)	3 (37,5)**
	КГ	6 (50%)	3 (33,3%)	2 (33,3%)
НДФЛЖ, абс., %	ОГ	10 (62%)	6 (46,2%)	3 (37,5)**
	КГ	4 (33,3%)*	1 (11,1%)	2 (33,3%)
НЛСЛЖ, абс., %	ОГ	9 (56,2%)	4 (30,8%)	4 (50%)
	КГ	6 (50%) <sup>2</sup>	3 (33,3%)	4 (66,7%)

\* Достоверность различий между ОГ и КГ,  $p < 0,05$ ; \*\* достоверность различия показателей ОГ и КГ внутри групп по сравнению с I тестом.

была несколько меньше, чем в ОГ на всех этапах наблюдения. При I тесте НОМА в КГ составил  $2,81 \pm 0,43$ , в ОГ –  $3,47 \pm 0,74$  ( $p > 0,05$ ), при II и III тесте –  $2,19 \pm 0,31$  и  $2,29 \pm 0,01$  и  $4,62 \pm 1,02$  и  $3,56 \pm 0,68$  соответственно (табл. 3,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с МС, АО и АГ для выявления ИР вычисление критерия НОМА является более информативным, чем определение только уровня свободного инсулина в плазме.

Для оценки влияния лозартана на толерантность к физической нагрузке (ТФН), а также для исключения сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС) проводилась спировЭП. При I тесте спировЭП выполнена у 15 (75%) из 20 пациентов ОГ и у 13 больных КГ. Еще 5 (25%) пациентов ОГ не смогли пройти тестирование из-за АД в покое  $\geq 180/100$  мм

рт. ст. Исходно максимально достигнутая мощность ФН в ОГ и КГ была сопоставима и составила  $125,0 \pm 10,7$  и  $102,1 \pm 17,5$  Вт соответственно ( $p > 0,05$ ). Мощность нагрузки, при которой достигался анаэробный порог, также была сопоставима –  $95,0 \pm 7,8$  и  $83,3 \pm 11,3$  Вт соответственно ( $p > 0,05$ ). В ОГ исходно выявлено более высокое, чем в КГ, максимальное потребление кислорода –  $17,2 \pm 1,3$  мл/кг/мин по сравнению с  $13,0 \pm 2,1$  мл/кг/мин ( $p < 0,05$ ).

Через 1 мес. у пациентов ОГ, получавших Сентор, выявлено некоторое улучшение переносимости ФН по данным спировЭП: пробу смогли выполнить 13 (87%) человек из 15. В КГ тест проведен у 7 (88%) из 8 больных. Не смогли выполнить нагрузочное тестирование из-за АД в покое  $\geq 180/100$  мм рт. ст. двое (13%) пациентов ОГ и один (12%) КГ. Таким

образом, в ОГ в 2 раза по сравнению с I тестом уменьшилось число больных с исходно повышенным АД, препятствующим проведению нагрузочного тестирования, – от 25 до 13% обследованных. В КГ, напротив, наблюдалось некоторое ухудшение: появился пациент, имеющий противопоказания для проведения нагрузочного тестирования по повышению АД в покое.

При II тесте по данным спировЭП в ОГ наметилась тенденция к росту максимально достигнутой мощности нагрузки от  $125,0 \pm 10,7$  Вт при I тесте до  $134,6 \pm 4,7$  Вт при II тесте ( $p > 0,05$ ), в КГ –  $102,1 \pm 17,5$  и  $128,6 \pm 18,4$  Вт соответственно ( $p > 0,05$ ). Максимальное потребление кислорода в ОГ составило  $18,8 \pm 0,5$  мл/кг/мин, т.е. больше, чем в КГ –  $14,8 \pm 2,2$  мл/кг/мин ( $p < 0,05$ ). Рост ФРС при спировЭП в ОГ достигался за счет более адекватной реакции ДАД: при II тесте пиковое значение ДАД составило  $105,4 \pm 1,1$  мм рт. ст., т.е. достоверно меньше, чем при I тесте –  $112,5 \pm 2,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), в то время как в КГ существенной динамики максимально достигнутого при спировЭП ДАД не выявлено – при I тесте  $107,9 \pm 2,6$  мм рт. ст., при II –  $102,1 \pm 3,4$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ).

При III тесте в ОГ выявлено дальнейшее улучшение переносимости ФН: мощность нагрузки при которой достигался анаэробный порог составила  $112,5 \pm 12,0$  Вт, что существенно выше исходного показателя –  $95,0 \pm 7,8$  Вт ( $p < 0,05$ ). В КГ аэробная ФРС существенно не менялась: мощность, при которой достигался анаэробный порог, при III тесте была сопоставима с выявленной при I тесте –  $87,5 \pm 25,0$  и  $83,3 \pm 11,3$  Вт соответственно ( $p > 0,05$ ).

Трансторакальная ЭхоКГ при I тесте выполнена у 16 пациентов ОГ и у 12 больных КГ. Ни у одного из пациентов не выявлено гемодинамически значимого поражения клапанного аппарата сердца. У одного (8,3%) из 12 больных КГ выявлена умеренная недостаточность аортального клапана (АК) с аортальной регургитацией 1-й степени (гемодинамически незначимая).

Динамика основных эхокардиографических показателей у пациентов изучаемых групп представлена в табл. 4.

При анализе исходных данных ЭхоКГ установлено, что для пациентов ОГ были характерны более выраженные морфофункциональные изменения сердца по сравнению с КГ, что может свидетельствовать о большей выраженности АГ. Так, в ОГ при I тесте КДД, составивший

54,3 ± 0,74 мм, был больше, чем в КГ – 52,3 ± 1,41 мм (p < 0,05), КДО в ОГ составил 144,6 ± 4,71 мм, т.е. был существенно выше, чем в КГ – 133,6 ± 8,49 мм (p < 0,05). Вышеописанные изменения могут быть обусловлены более выраженной хронической объемной перегрузкой миокарда ЛЖ в результате более высокого АД в ОГ по сравнению с КГ.

О наличии более тяжелой АГ у пациентов ОГ свидетельствуют большая выраженность и распространенность гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), диагностированная по большей массе миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и более высокому индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (см. табл. 4, p < 0,05). Частота выявления ГМЛЖ среди пациентов ОГ составила 68,8%, в КГ – 50% (p > 0,05).

Нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ (НЛСЛЖ) умеренной степени выраженности в виде зон гипокинеза при сохраненной общей сократительной способности миокарда ЛЖ диагностированы при I тесте у 9 (56,2%) пациентов ОГ и у 6 (50%) – КГ (p > 0,05). НЛСЛЖ у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе, а также без гемодинамически значимой клапанной патологии сердца может объясняться относительной коронарной недостаточностью в результате ГМЛЖ. Другой причиной нарушения сократительной функции миокарда ЛЖ у больных с МС может быть ухудшение перфузии миокарда за счет пролиферации и роста гладкомышечных клеток стенки коронарных артерий под воздействием ангиотензина и других гуморальных факторов. Еще одним механизмом формирования ишемии миокарда может быть коронарный вазоспазм, обусловленный повышенным синтезом вазоконстрикторных веществ (эндотелина, ангиотензина) и уменьшением секреции вазодилаторов (оксид азота, простагланцины).

По данным Е.И. Соколова и соавт., существенная роль в развитии нарушения сократимости миокарда ЛЖ при МС принадлежит периваскулярному фиброзу, развивающемуся в миокарде пациентов с абдоминальным ожирением [9]. Развитие периваскулярного фиброза способствует нарушению трофики кардиомиоцитов, повреждению обменных процессов в них, что в итоге приводит к снижению их сократительной способности. Кроме того, авторами отмечается неравномерное кровенаполнение системы микроциркуляции: «сладж»-феномен в одних сосудах и запустевание других сосудов, снижение количества микрососудов на единицу площади, а также увеличение пространства

между кардиомиоцитами и капиллярами, что еще в большей степени ухудшает питание кардиомиоцитов [9]. Мозаичность гистоморфологических изменений в миокарде объясняет наличие зон нарушения локальной сократимости у больных с МС при сохраненной общей сократительной способности миокарда ЛЖ.

При исследовании транзитрального кровотока у 10 (62%) обследованных ОГ и у 4 (33,3%) из 12 пациентов КГ (p < 0,05) было выявлено замедленное расслабление миокарда ЛЖ – нарушение диастолической функции ЛЖ (НДФЛЖ) по первому типу (отношение пика Е к пику А менее 1,0), характеризующее замедленное расслабление ЛЖ [13].

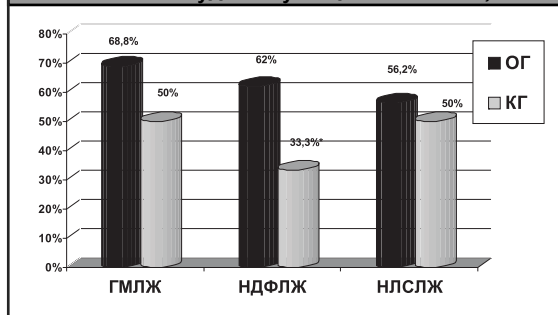
При II тесте ЭхоКГ выполнена у 13 пациентов ОГ и у 9 – КГ. В ОГ после 1 мес. приема лозартана несколько снизилось количество пациентов с НДФЛЖ (с 68,8% до 42,9%, p > 0,05), а также количество пациентов с НЛСЛЖ (с 56,2 до 30,8%, p > 0,05).

Поскольку в основе действия лозартана лежит блокада связывания ангиотензина II с эндотелием артерий, наиболее вероятным механизмом улучшения коронарной перфузии и, как следствие, улучшения диастолической и систолической функции миокарда ЛЖ у пациентов с МС при лечении лозартаном может быть уменьшение коронарного вазоспазма, обусловленного вазоконстрикторным действием ангиотензина.

В КГ при II тесте количество больных с НДФЛЖ уменьшилось от 33,3% при I обследовании до 11,1% (p > 0,05), удельный вес пациентов с НЛСЛЖ снизился от 50% при I тесте до 22,2% при II тесте (p > 0,05).

В ОГ и КГ в равной степени достоверно уменьшилось число больных с локальными нарушениями сократимости миокарда ЛЖ: в ОГ от 56,2% при I тесте до 30,8% – при II тесте (p > 0,05), в КГ – от 50 до 33,3% соответственно (p > 0,05). Наличие ГМЛЖ у пациентов с МС свидетельствует о более длительном существовании метаболических нарушений и, соответственно, более длительном повреждающем действии гиперинсулинемии на миокард, развитии фиброзных изменений периваскулярного и интерстициального пространства. Периваскулярный фиброз ограничивает возможность вазодилатации коронарных артерий в ответ на физическую нагрузку, что приводит к ухудшению перфузии миокарда и про-

**Рисунок 3** Частота выявления гипертрофии, нарушения диастолической функции и нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка у пациентов с МС, %



является появлением зон нарушения локальной сократимости. Очевидно, одного месяца приема лозартана недостаточно для выявления существенных морфофункциональных изменений у пациентов с МС, АГ и АО.

Через 6 мес. обследованы 8 пациентов ОГ и 6 больных КГ. В группе принимавших Сентор отмечалась положительная динамика эхокардиографических показателей, в то время как у пациентов КГ наметилась тенденция к ухудшению основных морфофункциональных характеристик. Так, в ОГ наметилась тенденция к уменьшению КДД с 54,3 ± 0,74 мм при I тесте до 53,8 ± 0,86 мм – при III (p > 0,05), в то же время в КГ, напротив, выявлено увеличение КДД с 52,3 ± 1,41 до 54,0 ± 0,56 мм (p < 0,05). Если исходно в ОГ значение КДО было больше, чем в КГ (см. табл. 4, p < 0,05), то при III тесте в ОГ наметилась тенденция к уменьшению КДО с 144,6 ± 4,71 до 140,6 ± 3,32 мм (табл. 4, p > 0,05), в КГ напротив, отмечалось увеличение КДО с 133,6 ± 8,49 до 142,8 ± 4,0 мм (p < 0,05). При I тесте значение КДО в ОГ было достоверно больше, чем в КГ, а через 6 мес. приема лозартана данная разница нивелировалась (табл. 4, p > 0,05).

В ОГ выявлено уменьшение гипертрофии ЛЖ, диагностированное по уменьшению ИММЛЖ от 157,9 ± 11,3 г/м<sup>2</sup> при I тесте до 154,4 ± 13,5 г/м<sup>2</sup> при III тесте (p > 0,05), в КГ, напротив, выявлено увеличение ИММЛЖ от 135,7 ± 7,1 до 144,0 ± 7,85 г/м<sup>2</sup> при III тесте (p > 0,05), т.е. исходно ИММЛЖ в ОГ был достоверно выше, чем в КГ (p < 0,05), через 6 мес. он был несколько ниже (p > 0,05). В ОГ наметилась тенденция к снижению ММЛЖ с 350,4 ± 24,86 г при I тесте до 342,0 ± 29,8 г при III тесте (p > 0,05), в КГ, напротив, выявлен рост ММЛЖ с 295,1 ± 16,0 до 314,0 ± 10,34 г

Таблица 5 Динамика показателей СМ АД у пациентов с МС (M ± m)

Показатель		ОГ	КГ
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	I	144,1 ± 4,2	129,1 ± 3,4*
	II	139,5 ± 4,4	122,3 ± 2,9*
	III	136,8 ± 2,6	124,6 ± 2,7*
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	I	88,0 ± 4,1	78,7 ± 2,0*
	II	84,0 ± 2,0	72,0 ± 1,8*
	III	79,0 ± 1,6**	74,8 ± 2,4*
Среднедневное САД, мм рт. ст.	I	146,9 ± 3,8	130,6 ± 2,4*
	II	142,8 ± 4,1	124,9 ± 3,2*
	III	125,4 ± 12,1**	126,2 ± 2,5*
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	I	91,2 ± 2,5	78,8 ± 2,1*
	II	87,0 ± 2,2	74,2 ± 2,0*
	III	81,4 ± 2,0**	76,6 ± 2,2*
Средне ночное САД, мм рт. ст.	I	129,6 ± 3,9	113,8 ± 2,9*
	II	128,4 ± 6,0	113,9 ± 3,0*
	III	127,3 ± 3,3	108,8 ± 3,1*
Средне ночное ДАД, мм рт. ст.	I	76,9 ± 2,9	67,5 ± 1,4*
	II	73,2 ± 3,1	64,7 ± 2,2*
	III	73,6 ± 3,1	62,0 ± 2,2*

\* P < 0,05 – достоверность различий показателей ОГ по сравнению с КГ; \*\* p < 0,05 – достоверность различий ОГ и КГ внутри групп по сравнению с I тестом.

соответственно, т.е. исходно ММЛЖ в ОГ была достоверно больше, чем в КГ (p < 0,05), а через 6 мес. несколько уменьшилась (p > 0,05).

Число лиц с ГМЛЖ в ОГ уменьшилось с 68,8% при I тесте до 37,5% при III тесте (p < 0,05). В КГ столь существенной динамики не выявлено – при I тесте 50%, при III – 33,3% (p > 0,05).

В ОГ отмечалось дальнейшее уменьшение размеров полостей сердца: КДД при I тесте составлял 54,3 ± 0,74 мм, при III тесте – 53,8 ± 0,86 мм (p > 0,05), в КГ, напротив, отмечен рост КДД с 52,3 ± 1,41 мм при I тесте до 54,0 ± 0,56 мм – при III тесте (p < 0,05), т.е. исходно КДД в ОГ был достоверно больше, через 6 мес. стал несколько меньше по сравнению с КГ.

У пациентов КГ при III тесте в целом по группе отмечено ухудшение диастолической функции миокарда ЛЖ. Так, частота выявления НДФЛЖ в ОГ при III тесте составила 37,5%, что ниже исходного показателя – 62% (p < 0,05) и ниже, чем при II тесте – 46,2% (p > 0,05). В КГ при III тесте НДФЛЖ выявлена у 33,3%, т.е. несколько чаще, чем при II тесте – 11,1% (p > 0,05).

Частота выявления НЛСЛЖ в ОГ при III тесте составила 50%, т.е. несколько ниже, чем исходно – 56,2% (p > 0,05).

В КГ, напротив, число лиц с НЛСЛЖ увеличилось с 50 до 66,7% (p > 0,05). Наиболее вероятным объяснением указанной динамики может являться отсутствие адекватной коррекции АГ у больных КГ, а также воздействие лозартана на состояние РААС у пациентов ОГ.

ГИ, стимулируя активацию РААС, способствует выработке факторов (эндотелины, норадреналин, ангиотензин II, фактор роста-1, ингибитор-1 активатора плазминогена), стимулирующих пролиферацию и рост кардиомиоцитов. Другим важным механизмом формирования гипертрофии миокарда у больных МС является хроническая объемная перегрузка миокарда в результате АГ, приводящая к возрастанию длины и массы кардиомиоцитов и увеличению массы миокарда [9]. Лозартан способен воздействовать на все вышеописанные патогенетические механизмы, за счет чего достигнуто уменьшение степени выраженности морфофункциональных изменений миокарда у пациентов ОГ.

О более выраженной АГ у больных ОГ свидетельствуют данные СМАД: при I, II и III тестах среднесуточные, средневенные и средненочные САД и ДАД были статистически достоверно выше в ОГ по сравнению с КГ (табл. 5, p < 0,05).

Под влиянием терапии Сентором через 6 мес. наблюдалось достоверное снижение средневенного САД с 146,9 ± 3,8 мм рт. ст. при I тесте до 125,4 ± 12,1 мм рт. ст. при III тесте (p < 0,05), в КГ существенной динамики средневенного САД выявлено не было (табл. 5, p > 0,05). В ОГ выявлено также достоверное снижение средневенного ДАД с 91,2 ± 2,5 до 81,4 ± 2,0 мм рт. ст. (табл. 5, p < 0,05). В КГ средневенное ДАД на этапах наблюдения существенно не менялось (табл. 5, p > 0,05). Таким образом, под влиянием Сентора в течение 6 мес. происходила нормализация среднесуточного, средневенного и средненочного САД и ДАД.

В общесоматической клинике частую депрессию своевременно не диагностируется и не лечится, чему в немалой степени способствует то обстоятельство, что у пациентов общетерапевтического профиля, как правило, наблюдаются маскированные депрессии, которые также обозначаются как «скрытые», «ларвированные», «алекситимические». У таких лиц классические депрессивные проявления (собственно гипотимия – пониженное настроение, психомоторные расстройства, идеи виновности, греха, ущерба и др.) мало выражены, а в ряде случаев не определяются вовсе. В этих ситуациях на первый план зачастую выходит и занимает доминирующее положение соматовегетативная симптоматика. Лишь незначительная часть пациентов с депрессией сообщают врачу о психологических признаках депрессии, тогда как большинство больных предъявляют жалобы только соматического характера. При этом возможности выявления депрессивного расстройства резко минимизируются. Так, при предъявлении психологических жалоб депрессия диагностируется врачами общей практики в 90% случаев, а при наличии изолированных соматических жалоб – только в 47% [14, 15, 16].

Выявление депрессивных расстройств в значительной степени облегчается при использовании психометрических шкал и тестов, в т.ч. субъективных (на вопросы отвечает сам пациент). Их применение позволяет минимизировать затраты времени врача на обследование, при этом интерпретация результатов обследования не требует специальных знаний.

При I тесте 43 пациента с МС заполнили опросник Цунга, 44 – опросник HADS (шкала «D»). По психометрической шкале Цунга легкая депрессия (от 50 до 57 баллов) установлена у 19 (44%) из 43 больных.

Выявляемость субклинической депрессии по подшкале HADS «D» на выбор

ке из 44 пациентов с МС составила всего 6,8% (3 человека). При этом всего у двух больных с отрицательным результатом по выявлению депрессии по шкале Цунга подшкала HADS «D» продемонстрировала положительный результат – наличие субклинической депрессии (8 баллов). У одного пациента депрессия выявлена и по шкале Цунга (57 баллов), и по подшкале HADS «D» (10 баллов).

Таким образом, установлено, что у лиц с МС шкала Цунга обладает большей чувствительностью в выявлении легкой депрессии по сравнению с подшкалой HADS «D».

Встречаемость депрессии среди лиц с МС при оценке по результатам двух тестов – HADS «D» и Цунга – составляет 47,7% (21 из 44 пациентов).

У всех больных с установленной депрессией имела место АГ, расстройств углеводного обмена диагностированы у 4 обследованных с депрессией (у 3 – СД, еще у одного – НТГ). Из 21 пациента с установленной депрессией 13 (62%) составляли мужчины, 8 (38%) – женщины.

У 44 больных с МС изучена встречаемость тревоги на основе изучения показателей подшкалы «А» шкалы HADS. Установлено, что встречаемость тревоги составила 38,6% (17 из 44 пациентов). При этом субклиническая тревога установлена у 13 (76%) из 17 больных, клинически выраженная тревога – у 4 (24%). Среди 17 пациентов с установленной тревогой 10 (59%) составляли женщины, 7 (41%) – мужчины. Среди четверых больных с клинически выраженной тревогой трое были женского пола.

Сочетанное тревожно-депрессивное расстройство имело место у 8 (18,2%) из 44 пациентов, при этом депрессия была установлена по шкале Цунга у 5 человек, по подшкале HADS «D» – у 2, у одного – по обеим оценочным шкалам.

При сравнительной оценке частоты встречаемости психоэмоциональных расстройств установлено, что при I тесте уровень депрессии в целом по группам не различался и составлял  $47,9 \pm 1,3$  балла в ОГ и  $48,3 \pm 1,39$  баллов в КГ ( $p > 0,05$ ). В ОГ 5 (33,3%) из 15 пациентов и в КГ 4 (33,3%) из 12 больных демонстрировали наличие легкой депрессии (значения составляли от 50 до 54 баллов).

При II тесте через месяц после проведения курса традиционного наблюдения и лечения у пациентов КГ среднее значение показателя депрессии в целом по группе осталось на исходном уровне ( $46,5 \pm 1,8$ ) баллов. При этом 3 (37,5%) из 8 больных показали наличие легкой депрессии (частота лиц с легкой депрессией несколько

увеличилась). Через полгода с момента наблюдения пациентов из этой группы установлено, что у 2 из 4 обследованных (50%) существует депрессия (значения показателя составили 54 и 55 баллов).

Через 1 мес. приема Сентора (лозартана), несмотря на то что среднее значение показателя депрессии по шкале Цунга осталось на прежнем уровне ( $45,0 \pm 1,6$  баллов), всего 3 из 15 пациентов (20%) показали наличие легкой депрессии. У 13% больных имевшая место при I тесте депрессия исчезла, а психологический статус пришел в норму. Через полгода с момента наблюдения пациентов из этой группы установлено, что у 5 (83,3%) из 6 обследованных психостатус в норме: только у одного пациента диагностирована депрессия (50 баллов). Налицо положительная динамика психостатуса в анализируемой группе.

У пациентов ОГ и КГ при I тесте уровень тревоги по подшкале «А» Госпитального опросника HADS составляли  $5,3 \pm 0,9$  и  $7,3 \pm 1,3$  баллов соответственно ( $p > 0,05$ ). В ОГ субклинически выраженная тревога отмечалась у 5 (33,3%) из 15 пациентов – значения составляли от 8 до 10 баллов. Выраженной тревоги не отмечено ни у одного больного. В КГ субклинически выраженная тревога отмечалась у 2 (15,4%) из 13 пациентов – значения составляли от 8 до 10 баллов. Выраженная тревога установлена у 3 (23,1%) из 13 обследованных КГ. Таким образом, в исходном состоянии синдром тревоги, характерный для КГ в целом по группе, формировался преимущественно за счет лиц с клинически выраженной тревогой.

У пациентов ОГ на протяжении полугода с момента выполнения исследования отмечена выраженная положительная динамика (достоверная даже на представленном небольшом количественном материале,  $p < 0,05$ ) по уровню тревоги в целом по группе: через 1 мес. приема Сентора уровень тревоги составлял всего  $3,8 \pm 0,7$ , через 6 мес. –  $4,2 \pm 1,1$ . Через полгода субклиническая тревога не зарегистрирована ни у одного больного.

У пациентов КГ через полгода с момента выполнения исходного исследования отмечена существенная отрицательная динамика по уровню тревоги в целом по группе: значение показателя по подшкале «А» составило –  $9,3 \pm 4,0$ ; 3 из 4 обследованных больных с МС демонстрировали субклиническую или клиническую тревогу – значения от 9 до 18.

При I тесте при оценке депрессии по подшкале «D» опросника HADS в ОГ ни у

одного из обследованных не зарегистрировано депрессии, как субклинической, так и клинически выраженной, среднее значение по группе составило всего  $3,4 \pm 1,6$  баллов. В КГ в целом по группе также не отмечено депрессии –  $4,85 \pm 0,8$ . Однако у 2 из 12 больных регистрировалась субклиническая депрессия – значения – 8 и 10 баллов соответственно.

У пациентов ОГ ни при II, ни при III тестах не зарегистрировано появления депрессии. Значения в среднем по группе составляли  $2,7 \pm 0,6$  баллов (II тест) и  $3,3 \pm 1,2$  (III тест) баллов, т.е. средний уровень был очень низким на протяжении 6 мес. с момента начала приема Сентора.

У пациентов КГ через 1 мес. после исходного тестирования значения в среднем по группе составляли  $4,5 \pm 1,0$  баллов, при этом у двух больных отмечалась субклиническая тревога, а при III тесте уровень депрессии по подшкале «D» вырос до  $6,0 \pm 1,7$  баллов, оставаясь в целом по группе в нормальном диапазоне значения. Тем не менее, у 2 из 4 пациентов отмечена субклиническая депрессия.

Таким образом, степень выраженности АГ оказывает существенно влияние на показатели системы гемостаза (фибриноген) и воспаления (СРБ и ТНФ- $\alpha$ ). Под влиянием приема препарата Сентор (лозартан) наблюдался рост толерантности к физической нагрузке, нормализация среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД, улучшение показателей систолической и диастолической функции левого желудочка, локальной сократимости миокарда. При отсутствии воздействия на основные звенья патогенеза МС в течение 6 мес. наблюдается прогрессирование имевшихся исходно нарушений в системе гемостаза, снижение переносимости физической нагрузки, нарушений систолической и диастолической функции миокарда. У пациентов с МС распространенность депрессии достигает 47,7%, диагностировать ее лучше комплексно с использованием нескольких психометрических шкал. У больных, принимавших лозартан, через 1 и 6 мес. достигалось значительное снижение выраженности и распространенности депрессии, в то время как в контрольной группе распространенность депрессии оставалась высокой. Препарат Сентор, являясь метаболически нейтральным, способствует существенному улучшению функционального состояния системы кровообращения и психоэмоционального статуса у пациентов с метаболическим синдромом и может использоваться для лечения АГ у этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазова И.И. Дислипидемии и их коррекция у больных стенокардией в сочетании с сахарным диабетом II типа: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
2. Амбросова Т.Н., Ковалева О.В., Ащеулова Т.В. // Украинский кардиологический журнал. – 2009. – № 5. – С. 61–65.
3. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. – М.: Медпресс, 2002. – 273 с.
4. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца (пер. с англ.) / V. Fuster et al. (eds.). – М.: Медицина, 2004. – Т. 1–2.
5. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – 521 с.
6. Бышевский А.Ш., Умутбаева М.К., Алборов Р.Г. Связь гемостаза с перикисным окислением липидов. – М.: Медкнига, 2003. – 96 с.
7. Колуэлл Дж. Сахарный диабет. Новое в профилактике и лечении (пер. с англ.). – М.: Бином, 2007. – 288 с.
8. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. – М.: Мед. информ. агентство, 2001. – 256 с.
9. Соколов Е.И., Зыкова А.А., Средняков А.В. Морфологическая характеристика миокарда при метаболическом синдроме // <http://disbak.ru>.
10. Стуров Н.В. Применение лозартана в кардиологической практике // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 1 (1). – С. 14–16.
11. Суджаева О.А., Суджаева С.Г., Казаева Н.А. и др. // Кардиология в Беларуси. – 2010/ – № 4 (11). – С. 108–118.
12. Эндокринология. Национальное руководство (ред. И.И. Дедов и др.). – М.: ГЭОТАР-М, 2008. – 1064 с.
13. Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1988. – Vol. 12, N 2. – P. 426–440.
14. Carney R.M., Freedland K.E., Rich M.W., Jaffe A.S. // Ann. Behav. Med. – 1995. – Vol. 17. – P. 142–149.
15. Coodnick P.J., Henry J.H., Buki V.M. // J. Clin. Psychiatry. – 1995. – Vol. 56, N 4. – P. 128–136.
16. Fava M., Abraham M., Pava J. et al. // Psychosomatics. – 1996. – Vol. 37. – P. 31–37.
17. Shiller N.B. // Circulation. – 1991. – Vol. 84 (suppl. 3). – P. 280.

Поступила 21.09.2011 г.

Пересада О.А., Барсуков А.Н., Одинцова Н.А., Шереметьева Л.З., Куликов А.А., Верес И.А., Лукьянова Т.С., Мартищенко Т.В., Ковган И.М., Саватеева Н.А., Тимошенко Т.И., Гологутская И.В., Бойко О.П.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск  
3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова, Минск

## Применение акушерского геля Дианатал для профилактики акушерского травматизма

Родовспоможение сопряжено с огромной ответственностью врача за жизнь роженицы и новорожденного в связи с высоким риском возникновения осложнений, прежде всего слабости родовой деятельности и травматизма в родах, что требует высокого профессионализма с применением современных методик ведения родов.

Рост числа рожениц, относящихся к группе высокого риска по развитию осложнений течения родов и послеродового периода, увеличение массы плода в среднем в популяции, приводит к росту оперативных вмешательств во время ро-

дового акта – эпизиотомии, акушерских щипцов или вакуум-экстракции плода, а также повышает частоту кесарева сечения. Просматриваемая в акушерстве тенденция возвращения самостоятельных естественных родов как по настоянию молодых подготовленных женщин, так и с позиции врачей, ведущих роды, приводит к необходимости усовершенствования профилактики затяжного течения родов, случаев возникновения травматических повреждений родового канала во втором периоде родов, травм новорожденных, патологии раннего неонатального периода, косвенно

связанных с нарушениями продвижения головки по родовому каналу и гипоксией плода в родах.

Согласно биомеханизму родов, особенно у первородящих, затруднения в родах во многом обусловлены довольно жестким сочленением костей таза и относительно крупной для конфигурации родового канала головкой плода. В связи с этим плод, продвигаясь во время родов по родовому каналу, испытывает значительное сопротивление со стороны тканей матери и сам в такой же мере воздействует на прилежащие ткани.

Резюме

ВОЗМОЖНОСТИ СЕНТОРА (ЛОЗАРТАНА) В КОРРЕКЦИИ ОСНОВНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Суджаева О.А., Суджаева С.Г., Казаева Н.А., Губич Т.С., Сукало Т.И., Феоктистова Н.В.

РНПЦ «Кардиология»

Обследованы 44 пациента с метаболическим синдромом (МС), рандомизировано 33 из них; 20 вошли в основную группу (ОГ), где проводилась терапия лозартаном, еще 13 – в контрольную группу (КГ), где лечение осуществлялось традиционно.

Под влиянием приема препарата лозартана (Сентор) у пациентов ОГ наблюдался рост толерантности к физической нагрузке, нормализация среднесуточного, среднедневного и среднечасового систолического и диастолического артериального давления, улучшение показателей систолической и диастолической функции левого желудочка, локальной сократимости миокарда. В КГ отсутствовала адекватная коррекция артериального давления и не осуществлялось воздействие на патогенетические механизмы МС – активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность. В течение полугода в КГ имело место дальнейшее прогрессирование имевшихся исходно нарушений в системе гемостаза, воспаления и функционального состояния системы кровообращения. У пациентов с МС распространенность депрессии составила 47,7%, диагностировать ее лучше комплексно с использованием нескольких психометрических шкал. У пациентов, принимавших лозартан, через 1 и 6 мес. отмечалось значительное уменьшение выраженности и распространенности депрессии, в то время как в КГ распространенность депрессии оставалась высокой. Препарат Сентор, являясь метаболически нейтральным, способствует существенному улучшению функционального состояния системы кровообращения и психоэмоционального статуса у пациентов с МС и может использоваться для лечения АГ у этой категории лиц.

Ключевые слова:

метаболический синдром, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение липидного обмена, гемостаз, воспаление, лозартан.

Summary

THE INFLUENCE OF SENTOR (LOSARTAN) ON THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF METABOLIC SYNDROME

Sujayeva V.A., Sudzhaeva S.G., Kazaeva N.A., Gubich T.S., Sukalo T.I., Feoktistova N.V.

Republican Scientific Practical Centre "Cardiology", Minsk

44 patients with metabolic syndrome were examined, 33 patients were randomized: 20 patients were randomized to the Main Group (MG), where the Losartan therapy was conducted, 13 patients were randomized to the Control Group (CG) where the treatment was prescribed by traditional way.

Tolerance to the physical loading was significantly increased in the MG. Losartan (Sentor) contributed to the normalization of daily systolic and diastolic blood pressure, to the improvement of systolic and diastolic function of the left ventricle, local myocardial contractility. Significant changes in tolerance to physical loading, blood pressure, systolic and diastolic function and local contractility of the left ventricle were not revealed in CG were the activity of renin-angiotensin-aldosterone system, hyperinsulinemia, insulin resistance – was not carried out. Further progress of initial disorders of hemostasis system, inflammation and functional state of circulation system were revealed in CG after 6 month of observation.

The prevalence of depression in patients with metabolic syndrome was 47.7%; it is better to diagnose depression using complex method with several psychometric scales.

The significant decrease of depression took place in patients MG received Losartan in 1 and 6 months, while the prevalence of depression in the CG up was still high. Sentor (Losartan) is metabolically neutral medicine. It helps to improve the functional status of the blood circulation system and psycho-emotional status in patients with metabolic syndrome; it can be used for the treatment of arterial hypertension in such patients.

Keywords:

metabolic syndrome, arterial hypertension, abdominal obesity, diabetes mellitus, Impaired Glucose Tolerance (IPG), dislipidemia, hemostasis, inflammation, Losartan.



Таблица 1 Показания для введения акушерского геля Дианатал

С профилактической целью	С терапевтической целью
У первородящих и повторнородящих женщин при планируемом родоразрешении через естественные родовые пути	Затяжные роды. Слабость родовой деятельности. Преждевременные роды. При планируемых хирургических манипуляциях при вагинальном родоразрешении. При проведении родов у женщин, имеющих в анамнезе рубец на матке, крупный плод, слабость родовой деятельности

За последние несколько десятилетий в результате ряда исследований была установлена тесная взаимосвязь между клиническим течением родов, возникновением осложнений послеродового периода и развитием в последующем дисфункции органов тазового дна [1]. Установлено, что даже нормальные роды через естественные родовые пути увеличивают в 4–11 раз риск развития опущения и выпадения внутренних половых органов, в 2,7 раза – риск недержания мочи при напряжении [2, 3]. Травмы промежности во время родов могут приводить к еще более тяжелым осложнениям, таким как недержание мочи и кала, не связанное с фактором стресса, болевые ощущения при половом акте и стойкой боли в промежности [4].

В настоящее время опущение и выпадение внутренних половых органов – довольно часто встречающаяся в гинекологической практике патология, возникающая в результате беременности и родов, не имеющая тенденции к снижению.

В Республике Беларусь каждая пятая пациентка, обратившаяся к гинекологу, предъявляет жалобы, связанные с опущением половых органов. По мере развития патологического процесса усугубляются функциональные нарушения со стороны мочевого пузыря и прямой кишки, не только приводя к физическим и моральным страданиям, резкому снижению качества жизни, частичной или полной потере трудоспособности, но в ряде случаев делая жизнь этих женщин социально неосуществимой [1, 2].

При профилактических осмотрах число женщин с опущением стенок влагалища I–II степени в возрасте старше 45 лет достигает 26%. В структуре показаний к плановому хирургическому лечению опущение и выпадение внутренних половых органов занимает третье место после доброкачественных опухолей и эндометриоза.

Несмотря на повышение качества акушерской помощи, у половины всех женщин, рожавших в срок, отмечаются опущения половых органов различной степени выраженности, а в возрастной группе старше 50 лет

данная патология встречается в 57–78% случаев [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. В последние годы возрастает частота опущений половых органов у женщин репродуктивного возраста, часто развивающаяся через несколько месяцев после родов.

Врачи разных специальностей до сих пор не пришли к единому мнению об этиологии и патогенезе выпадения и опущения половых органов. Известно, что сила внутрибрюшного давления уравнивается сопротивлением структур мягких тканей, которые заполняют пространство между тазовыми костями и обеспечивают нормальное положение тазовых органов. В физиологическом состоянии сопротивление, оказываемое мягкими тканями, достаточно, чтобы выдержать внутрибрюшное давление без возникновения разрывов и недостаточности тазового дна. Дефект последнего может быть обусловлен двумя причинами: превышением действующей силы прочности неизменных структур тазового дна и наличием слабых мест, которые не выдерживают даже обычную силу воздействия. Эти причины (чрезмерная нагрузка и анатомическая несостоятельность) часто сочетаются [2, 9].

В настоящее время считают, что выпадение половых органов развивается вследствие недостаточности мышц тазового дна, которая обусловлена снижением тонуса мышечно-фасциальных структур или их дефектами, которые могут быть травматическими и нетравматическими (функциональными).

Один из факторов травматической недостаточности тазового дна – травмы мягких родовых путей в процессе естественных родов, ко-

торые могут быть обусловлены быстрыми и стремительными родами, применением различных акушерских пособий в родах, крупным плодом, а также родами без хирургического расширения вульварного кольца. Существует мнение о влиянии длительности второго периода родов на риск возникновения мышц тазового дна. В то же время имеются доказательства, что любая беременность, длящаяся более 20 недель, независимо от способа родоразрешения, повышает риск патологии тазового дна. Этим объясняют негативное влияние на тазовое дно не второго, как принято считать, а первого периода родов [2, 10, 11].

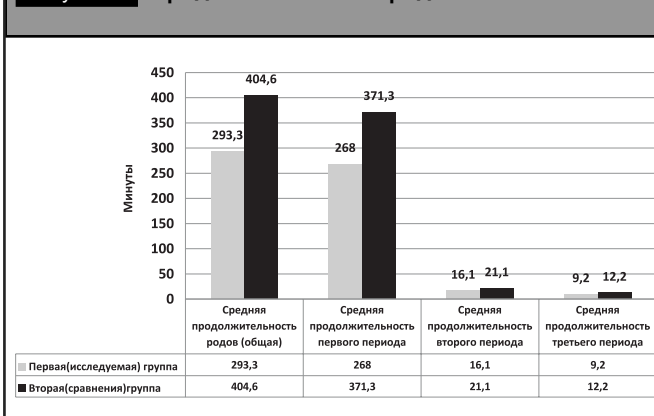
В последнее время стали появляться научные публикации о выпадении половых органов у молодых женщин как после родов через естественные родовые пути, так и после операции кесарева сечения, и даже у нерожавших женщин.

Все эти факты позволяют предположить, что на фоне патологических изменений соединительной ткани роды и акушерская травма тазового дна способствуют возникновению выпадения тазовых органов у молодых женщин.

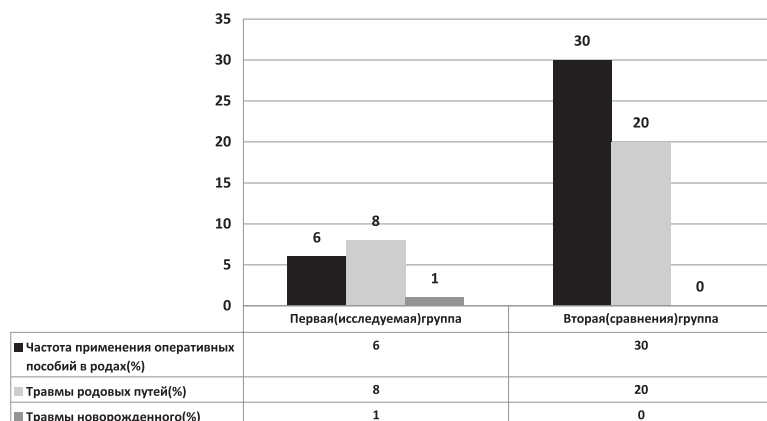
Исходя из приведенных данных следует, что одним из перспективных методов улучшения течения физиологических родов может быть использование в родах веществ, уменьшающих силу трения между тканями родового канала и подлежащей частью плода. Облегчение прохождения плода по родовому пути смогло бы значительно уменьшить вышеуказанные осложнения со стороны матери и новорожденного.

В последние несколько лет для облегчения вагинального родоразрешения в Европе стали широко применять новый препарат – акушерский гель Дианатал. Дианатал представляет собой стерильный, изотонический гель со слабощелочной

Рисунок 1 Продолжительность родов



**Рисунок 2** Травматизм и оперативное пособие в родах у обследованных женщин



значением pH (5,5–6,5), практически без цвета и запаха. Препарат не содержит в своем составе каких-либо фармакологически активных компонентов и консервантов, а также гормонов, следовательно, безопасен для матери и ребенка.

Еще в I веке до нашей эры врач Соранус из Эфеса впервые применил смазывание маслом родовых путей. Впоследствии многие акушеры широко использовали разные типы масляных субстанций для облегчения прохождения головки плода по родовым путям и защиты тканей роженицы от разрывов. Однако использование геля Дианатал может считаться нововведением в современном акушерстве. Действие этого препарата – чисто физическое и основано на его способности уменьшать силу

трения, возникающую между родовыми путями матери и плодом в процессе родов. При нанесении Дианатала образуется биоадгезивная пленка на вагинальных стенках родового канала, снижающая трение между тканями и головкой ребенка, что способствует сокращению продолжительности родов, увеличению резистентности мягких тканей к растяжению. Введение Дианатала в первом и втором периодах родов позволяет влиять на статическое и динамическое трение, причем в первом периоде родов уменьшается статическое трение, а во втором – динамическое.

Показания для применения акушерского геля Дианатал представлены в табл. 1.

**Цель исследования** – изучение влияния акушерского геля Дианатал, уменьшающе-

го трение при прохождении плодом родового канала, на течение родов, послеродового периода и состояние новорожденных.

#### Материалы и методы

Проведен анализ течения беременности и родов у 100 женщин, родоразрешенных в акушерском стационаре 3-й ГKB им. Е.В. Клумова г. Минска на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО в 2010–2011 гг., в том числе с использованием геля Дианатал. Критерии отбора для исследования: возраст 18–40 лет, первые роды путем естественного зачатия, одноплодная беременность, передний вид затылочного предлежания плода, прогнозируемая масса плода 2800–4200 г, беременность сроком 37–41 неделя, низкий риск материнской и перинатальной патологии, соответствие размеров таза матери размерам головки плода.

С соблюдением принципов рандомизации пациентки были распределены на две группы. В первую группу (исследования) вошли 50 рожениц, в родах у которых использовался акушерский гель, во вторую (группу сравнения) – 50 женщин, роды которых вели без применения геля.

В группе исследования акушерский гель применялся с превентивной целью: периодически (трижды) вводили влагалищным путем на ткани родового канала во время вагинальных осмотров согласно инструкции по применению. Начало использования геля – во время первого вагинального осмотра, окончание – до момента прорезывания головки новорожденного. Акушерский гель Дианатал применялся при вагинальных осмотрах во время родов, начиная с первого вагинального осмотра с 4 см раскрытия шейки матки. При каждом вагинальном осмотре с использованием стерильной перчатки 3–5 мл геля равномерно распределялись по вагинальному родовому каналу.

#### Результаты и обсуждение

Средний возраст рожениц в обеих группах статистически не отличался и составил  $29,0 \pm 2,5$  года. Все беременные, вошедшие в исследование, своевременно взяты на учет по беременности в женских консультациях, обследованы в полном объеме. Течение гестационного периода у беременных обеих групп носило физиологический характер. Все пациентки поступили в стационар со спонтанным началом родовой деятельности в сроке беременности 38–41 неделя. У 20% (10 рожениц) первой группы и у 14% (7 рожениц) второй группы было отмечено раннее излитие околоплодных вод. Данные о течении родов, значимых параметрах новорожденных и характе-

**Таблица 2** Характеристика обследованных групп

Исследуемый параметр	Первая группа (исследования)	Вторая группа (сравнения)
Средняя продолжительность родов общая (мин)	$293,3 \pm 12,1$	$404,6 \pm 17,1$
Средняя продолжительность 1-го периода родов (мин)	$268,0 \pm 13,5$	$371,3 \pm 17,2$
Средняя продолжительность 2-го периода родов (мин)	$16,1 \pm 2,5$	$21,1 \pm 3,8$
Средняя продолжительность 3-го периода родов (мин)	$9,2 \pm 3,1$	$12,2 \pm 3,7$
Средний вес новорожденного (г)	$3720 \pm 275,5$	$3630 \pm 245,0$
Средняя оценка новорожденного по шкале Апгар на первой минуте (баллы)	$8,3 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,8$
Средняя оценка новорожденного по шкале Апгар на пятой минуте (баллы)	$8,4 \pm 0,1$	$8,1 \pm 0,9$
Частота применения оперативных пособий в родах (%)	6,0	30,0
Травмы родовых путей (%)	8,0	20,0
Травмы новорожденного (количество)	0	1
Частота возникновения переходящей дисфункции малого таза в послеродовом периоде (%)	6,0	38,0

ристикой течения послеродового периода приведены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, средняя продолжительность родов была существенно короче в группе женщин при использовании влагалитного акушерского геля (на 111,3 мин), прежде всего за счет укорочения первого периода родов (на 103,3 мин) (рис. 1). Средняя масса новорожденного достоверно не отличалась и была несколько выше в исследуемой группе. Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте существенно не различалась и была высокой (выше 8 баллов). Оперативные пособия в родах в виде эпизио- и перинеотомии значительно чаще применялись в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Травмы родовых путей значительно реже ( $p < 0,05$ ) регистрировались в основной исследуемой группе по отношению к группе сравнения и составили 8% против 20% (рис. 2).

Как показали данные проведенного нами исследования, использование в родах акушерского геля Дианатал, снижающего трение между тканями родового канала и предлежащей частью плода в родах, позволяет уменьшить общую продолжительность родов (в среднем на 34,9%), сократить число возникновения травматических повреждений тканей родового канала и частоту проведения оперативных вмешательств (эпизио-, перинеотомия), улучшить показатели состояния новорожденного. У рожениц, которым в родах был применен акушерский гель, заметно ниже (в 6,0% случаев в группе исследования в сопоставлении с 38,0% случаев в группе сравнения) частота симптомов переходящих нарушений функции органов малого таза, таких как недержание мочи, ощущение давления вниз, расстройства акта дефекации и отхождения газов, имеющие место в первые несколько дней после родов. Применение геля не вызвало нежелательных последствий со стороны матери и плода.

При применении акушерского геля за счет значительного снижения выраженности или полного отсутствия травматизма роженицы, в отдаленном периоде можно ожидать снижения вероятности возникновения дистенции (пролапса) тазовых органов, а также снижения вероятности возникновения заболеваний (эктопия, дисплазия и др.) при сохраненной (не травмированной разрывами) шейке матки.

Таким образом, проведенное исследование позволяет нам сделать следующие выводы:

1. Акушерский гель Дианатал – эффективное средство для снижения числа оперативных пособий (в 5 раз) и травма-

тизма в родах (в 2,5 раза) со стороны матери, не отражаясь отрицательно на состоянии ребенка (среднее значение по шкале Апгар 8,3) с тенденцией снижения травматизма новорожденных.

2. Использование в родах акушерского геля Дианатал, снижающего трение между тканями родового канала и предлежащей частью плода в родах, позволяет уменьшить общую продолжительность родов (на 27,5%).

3. Дианатал способствует снижению частоты ранних послеродовых дисфункций в 6,4 раза (симптомов переходящих нарушений функции органов малого таза, таких как недержание мочи, ощущение давления вниз, расстройства акта дефекации и отхождения газов, встречающихся в первые несколько дней после родов).

4. При использовании акушерского геля Дианатал в родах не отмечено случаев возникновения нежелательных побочных реакций у рожениц и новорожденных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Краснополянский, В.И. Синтетические материалы в хирургии тазового дна / В.И. Краснополянский, А.А. Попов, С.Н. Буянова // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 36–38.
2. Радзинский В.Е. Перинеология / В.Е. Радзинский. – М., 2006. – 336 с.
3. Беженарь, В.Ф. Методы хирургического лечения ректоцеле у женщин при опущении и выпадении внутренних половых органов / В.Ф. Беженарь, Е.В. Богатырева // Журн. акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, вып. 2. – С. 16–21.
4. Некоторые аспекты патогенеза пролапса гениталий / С.Н. Буянова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3. – С. 39–43.
5. Этиология, патогенез, классификация, диагностика и хирургическое лечение опущения внутренних половых органов / О.Ю. Горбенко [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 68–75.
6. Дивакова, Т.С. Пролапс внутренних половых органов и стрессовое недержание мочи у женщин: патогенез, клиника, диагностика, современные под-

ходы к лечению / Т.С. Дивакова, Е.А. Мицкевич // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. – № 5. – С. 21–37.

7. Хирургическое лечение больных с опущением и выпадением внутренних половых органов и профилактика опущения купола влагалища после гистерэктомии / В.И. Краснополянский [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2006. – № 4. – С. 66–71.
8. Результаты применения синтетических материалов при коррекции пролапса гениталий / О.В. Тарабанова [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, вып. 2. – С. 19–23.
9. Бахаев, В.В. Выпадение половых органов у женщин: этиология и патогенез / В.В. Бахаев, В.С. Горин // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 7–10.
10. Тотчиев, Г.Ф. Гинекологическое здоровье и качество жизни женщин после хирургической коррекции пролапса гениталий: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.00.01 / Г.Ф. Тотчиев. – М., 2006. – С. 41.
11. Grouit, A. Pregnancy, childbirth and pelvic floor injury. Female urology, third ed. / A. Grouit. – 2008. – P. 533–541.
12. Смольнова, Т.Ю. Взаимосвязь выпадения половых органов у женщин с синдромом гипермобильности суставов при дисплазии соединительной ткани / Т.Ю. Смольнова [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – № 11. – С. 83–88.
13. Obstetric factors associated with levator and muscle injury after vaginal birth / R. Kearney [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 107. – P. 144–149.
14. Mant, J. Epidemiology of genital prolapse: observations from the oxford Family Planning Association Study / J. Mant, R. Painter, M. Vessey // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 104. – P. 579–585.
15. Age and type-dependent effects of parity on urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study / G. Rotveit // Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 98. – P. 1004–1010.
16. Johanson, R. Perineal massage for prevention of perineal trauma in childbirth / R. Johanson // Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 107. – P. 144–149.
17. Костючек, Д.Ф. Содержание магния в слюне и волосах больных с элонгацией шейки матки / Д.Ф. Костючек, А.С. Клюковкина, Т.В. Лебедева // Журн. акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV, вып. 3. – С. 45–48.
18. Moolgaoker, A.S. A Comparison of Different Methods of Instrumental Delivery Based on Electronic Measurements of Compression and Traction / A.S. Moolgaoker, S.O.S. Ahmed, A.R. Payne // Obstet. Gynecol. – 1979. – Vol. 54, N 3. – P. 299–309.
19. HSB Swiss Study 2005 to 2007. Published Human Study Report, January 2007. Prof. J. Drewe.
20. Schaub, A.T. Obstetric Gel Shortens Second Stage of Labor and Prevents Perineal Trauma in Nulliparous Women: a randomized controlled trial on labor facilitation / A.T. Schaub, W. Holzgreve // Journal of Perineal Medicine. – 2008. – Vol. 36. – P. 129–135.

Поступила 21.09.2011 г.

#### Резюме

#### ПРИМЕНЕНИЕ АКУШЕРСКОГО ГЕЛЯ ДИАНАТАЛ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АКУШЕРСКОГО ТРАВМАТИЗМА

Пересада О.А., Барсуков А.Н., Одицова Н.А., Шереметьева Л.З., Куликов А.А., Верес И.А., Лукьянова Т.С., Мартищенко Т.В., Ковган И.М., Саватеева Н.А., Тимощенко Т.И., Голугутская И.В., Бойко О.П.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова, Минск

За последние несколько десятилетий в результате ряда исследований была установлена тесная взаимосвязь между клиническим течением родов, возникновением осложнений послеродового периода и развитием в последующем дисфункции органов тазового дна. Установлено, что даже нормальные роды через естественные родовые пути увеличивают в 4–11 раз риск развития опущения и выпадения внутренних половых органов, в 2,7 раза – риск недержания мочи при напряжении. Травмы промежности во время родов могут приводить к еще более тяжелым осложнениям, таким как недержание мочи и кала, не связанное с фактором стресса, болевым ощущениям при половой жизни и стойкой боли в промежности. Использование акушерского геля Дианатал у 50 рожениц позволило сократить продолжительность родов, количество оперативных вмешательств в родах и травматизацию промежности.

Ключевые слова:

роды через естественные родовые пути, акушерский гель, травматизм в родах, оперативные пособия.

#### Summary

#### USE OF DIANATAL OBSTETRIC GEL FOR PREVENTING OBSTETRIC TRAUMA

Peresada O.A., Barsukov A.N., Odincova N.A., Sheremeteva L.Z., Kulikov A.A., Veras I.A., Lukyanova T.S., Martichshchenko T.V., Kouhan I.M., Savateeva N.A., Tsimashenka T.I., Galagutskaya I.V., Boyka O.P.

Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education, Minsk

3 City Clinical Hospital, Minsk

As a result of several observations and research over the last few decades, a tight interrelation between clinical labour progression, emergence of post-partum complications, and potential future development of pelvic floor organs' dysfunction has been established. It has been determined that even normal delivery via natural birth canal causes a 4–11-fold increase in the risks of pelvic floor organs' abatement and prolapse, and a 2.7 fold increase in the risk of stress urinary incontinence. Perineal labour traumas can cause even more adverse complications such as non-stress-related urinary and faecal incontinence, painful intercourse, and persistent perineal pain. The use of obstetric gel Dianatal among the parturient woman helped to cut the duration of childbirth delivery process, quantity of surgical interventions and perineum injuries.

Keywords:

delivery via natural birth canal, obstetric gel, birth traumas, surgical guidelines.

Мацкевич С.А., Барбук О.А., Соловей С.П.

РНПЦ «Кардиология», Минск

## Применение аторвастатина (Трoвана) в лечении пациентов с возвратной (постоперационной) стенокардией

Развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обусловлено выраженностью атеросклеротического поражения сосудов. Гиперхолестеринемия наряду с артериальной гипертензией и курением входит в число первых трех мощных факторов риска развития ССЗ. Считается доказанной прогрессивная и непрерывная связь между смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) и концентрацией холестерина (ХС) в сыворотке крови. По данным ВОЗ, уровень ХС более 5,0 ммоль/л в сыворотке крови является фактором риска преждевременной смерти в 23% случаев [1]. Сегодня четко доказана закономерность: чем сильнее удастся снизить у пациентов с ИБС уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), тем более значимо снижается риск сердечно-сосудистых катастроф [2, 3, 4].

Основная особенность терапии пациентов с ИБС – комплексный подход, который обеспечивает достижение оптимальных значений показателей липидного спектра плазмы крови. Экспертами ВНОК рекомендуется обязательно назначать гиполипидемическую терапию всем пациентам с ИБС независимо от степени нарушений основных параметров липидного спектра [5].

Наиболее часто из гиполипидемических средств назначаются статины. В последнее десятилетие было четко доказано снижение как общей, так и сердечно-сосудистой смертности пациентов с болезнями сердца атеросклеротической этиологии при лечении статинами [2]. Главная задача применения статинов – снижение риска развития осложнений и улучшение прогноза через замедление прогрессирования атеросклероза. В настоящее время эффективность статинов при ИБС не вызывает сомнения, тогда как эффективность и безопасность их применения в лечении комбинированной сердечно-сосудистой патологии остается предметом исследований и обсуждений.

Результаты многочисленных контролируемых исследований убедительно продемонстрировали возможности статинов в первичной и вторичной профилактике ССЗ [6, 7, 8]. Сегодня антиатеросклеротическая терапия статинами рассматривается как долговременная стратегия первичной и вторичной профилактики ССЗ и тяжелых ишемических исходов (внезапной коронарной смерти, инфаркта миокарда, инсульта) [9, 10].

В крупных эпидемиологических исследованиях – Фремингемское, MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) – была выявлена прямая корреляция между уровнями общего ХС, ЛПНП в крови и смертностью от ИБС. Поэтому основная цель гиполипидемической терапии – снижение уровня ЛПНП. Статины являются ингибиторами фермента гидрокси-метилглутарил коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА). Этот фермент регулирует скорость образования мевалоновой кислоты из ацетилкоэнзима А (первый этап эндогенного синтеза холестерина) [3, 10]. Гиполипидемическое действие связано со снижением уровня ХС за счет ЛПНП. В зависимости от дозы статины снижают уровень этого липопротеида до 55%. Считается, что каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ЛПНП на 6% – «правило шести» [9, 11]. Важно, что они не только эффективно снижают уровни общего холестерина (ОХС) и ЛПНП, но и повышают содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), обладающих выраженным антиатеросклеротическим действием. Кроме того, некоторые из статинов могут достаточно успешно снижать концентрацию триглицеридов (ТГ).

Многоцентровые рандомизированные клинические испытания показали высокую эффективность статинов не только в качестве гиполипидемических средств, но и средств, снижающих смертность и предупреждающих развитие осложнений от ИБС и других сосудистых заболеваний [3, 12]. В контексте с этим рассматривает-

ся, что положительные эффекты статинов связаны не только с подавлением биосинтеза ХС в гепатоцитах, что приводит к снижению ЛПНП, ТГ, но и с наличием многочисленных плейотропных эффектов, таких как увеличение биодоступности NO, стабилизация атеросклеротической бляшки, антитромботическое, мягкое антигипертензивное, антиаритмическое, антиоксидантное и иммуномодулирующее действия, а также способность к улучшению эластичности артерий и эндотелиальной функции [6, 9, 11, 13]. Благодаря многочисленным дополнительным эффектам статины улучшают вазотонические свойства пораженных артерий, оказывают антитромботический и противовоспалительный эффект и за их счет стабилизируют атероматозные бляшки, что способствует предупреждению целого ряда жизнеугрожающих событий [14]. Статины могут оказывать свое противовоспалительное действие за счет влияния на факторы воспаления, например, С-реактивный белок (СРБ) [3, 8, 13].

Рациональный выбор статина должен определяться в первую очередь доказательной базой, полученной в рамках крупных рандомизированных клинических исследований. Из имеющихся в клинической практике современных гиполипидемических средств аторвастатин является мощным по степени его гиполипидемического эффекта [15, 16].

Последние метаанализы показывают, что наиболее эффективны для лечения нарушений липидного обмена синтетические статины. На сегодняшний день аторвастатин – наиболее изученный статин и один из самых мощных синтетических ингибиторов активности ключевого фермента биосинтеза ХС – ГМГ-КоА-редуктазы [9, 17, 18]. Так, аторвастатин хорошо изучен в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с острым коронарным синдромом (MIRACLE, PROVE-IT TIMI-22), больных с сахарным диабетом 2-го типа (CARDS), артериальной гипертензией (ASCOT-LLA), у паци-

ентов с ИБС, в том числе перенесших острый инфаркт миокарда (TNT, IDEAL), а также в исследовании по регрессии коронарного атеросклероза (REVERSAL).

В исследовании CURVES (Comparative study of HMG-CoA Reductase inhibitor, atorvastatin, Versus Equivalent dose strengths of Statins) у больных с гиперхолестеринемией аторвастатин в любой суточной дозе (10–80 мг) вызывал более выраженное снижение уровня ЛПНП, чем другие статины [19]. Гипохолестеринемический эффект аторвастатина проявляется очень быстро – в течение первых двух недель приема (на 80% от максимально возможного) и возрастает по мере увеличения дозы препарата [20]. Благодаря высокой гиполипидемической активности аторвастатина при его применении в кратчайшие сроки (через 92 дня) у большинства (89%) больных ИБС достигаются целевые значения ЛПНП (<2,6 ммоль/л, или <100 мг/дл) по сравнению с другими статинами: через 176 дней у 80% пациентов на фоне приема симвастатина; через 342 дня у 50% на фоне приема правастатина; через 329 дней у 61% на фоне приема флувастатина [21]. Аторвастатин обладает уникально широким спектром действия на липидный профиль, дает возможность терапевтического маневра с использованием разных доз и обеспечивает быстрое достижение целевого уровня липидов.

Значительное достижение медицины в лечении ИБС – внедрение в клиническую практику операции реваскуляризации миокарда – аортокоронарного шунтирования (АКШ). Ежегодно в мире проводится свыше 1 500 000 операций АКШ или чрескожной транслюминальной ангиопластики [22, 23]. Эффективность АКШ в отдаленном периоде во многом определяется состоянием трансплантантов и коронарных артерий. Однако следует отметить, что АКШ, хотя и относится к достаточно эффективным методам лечения значительной части больных ИБС, не может оказывать влияния на дальнейшее развитие коронарного атеросклероза. Прогрессирование атеросклероза приводит к возобновлению симптомов болезни, к нарастанию количества пациентов с так называемой возвратной стенокардией (ВС), обусловленной рядом причин, преимущественно – повторным рестенозированием коронарных сосудов.

Статины – неотъемлемая составляющая лечения пациентов после операции коронарного шунтирования. Анализ исходов у 3346 больных, которые за период с 2000 по 2006 г. были подвергнуты опера-

ции АКШ, показал, что предоперационная терапия статинами сопровождается существенным снижением риска основных сердечно-сосудистых осложнений у лиц как с гиперлипидемией, так и с нормальным липидным профилем [24]. Таким образом, у пациентов, получавших статины перед операцией реваскуляризации миокарда, снижается частота сердечно-сосудистых осложнений.

В рекомендациях Европейского кардиологического общества (ESC)/Европейской ассоциации сердечно-сосудистой хирургии (EACTS) указывается, что реваскуляризация миокарда независимо от выбранного способа восстановления коронарного кровообращения должна сопровождаться адекватными мерами вторичной профилактики: оптимальной медикаментозной терапией, модификацией факторов риска и изменением образа жизни на постоянной основе. Один из главных компонентов медикаментозного лечения – статины, применяемые с целью снижения и поддержания целевых уровней липидов крови у всех больных [25].

Цель данной работы – исследование эффективности и безопасности курсового применения препарата аторвастатин (Триван компании «Pharmascare PLC») у пациентов с возвратной (постоперационной) стенокардией.

#### Материалы и методы

В исследование включены 42 пациента мужского пола с ВС (стабильной стенокардией функционального класса (ФК) II–III) в возрасте от 41 до 64 лет (средний возраст составил  $54,6 \pm 0,70$  года). Диагноз ИБС и ФК стенокардии верифицировали на основании данных анамнеза, клиники, а также результатов инструментальных методов исследования, включавших ЭКГ, ВЭП, ЭхоКГ.

Время, прошедшее после проведенной операции АКШ, в среднем составило  $18,2 \pm 0,76$  месяца. Признаки ВС возник-

ли у обследованных пациентов спустя  $8,6 \pm 0,49$  мес. от оперативного вмешательства. Артериальная гипертензия I–II ст. наблюдалась у 36 (85,7%) больных. Инфаркт миокарда в анамнезе у 39 (92,9%) пациентов. Большинство обследованных больных с ВС (88,1%) имели группу инвалидности. В исследование не включались пациенты с перенесенным в предыдущие 6 мес. инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, хроническими заболеваниями легких, сложными нарушениями ритма, сахарным диабетом.

Все пациенты получали традиционную антиангинальную терапию, включающую β-блокаторы, антиагреганты, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ при повышении артериального давления. Дозы лекарственных препаратов были подобраны индивидуально для каждого больного, исходя из его клинического состояния. На фоне соблюдения гиполипидемической диеты пациенты принимали аторвастатин в суточной дозе 20 мг (Триван производства компании «Pharmascare PLC»). Курс лечения составил 3 мес. Контроль показателей липидного состава плазмы крови, уровней АсАТ, АлАТ, СРБ проводили один раз в месяц.

Забор крови для исследования производили натощак через 12 ч после последнего приема пищи и лекарственных препаратов в одно и то же время суток (утром). Определение концентрации ОХС, ТГ, ЛПВП в сыворотке венозной крови производили с помощью стандартных реактивов. Уровень ЛПНП рассчитывали по формуле W.T. Friedwald (1972 г.) в модификации G. Dahlen (1986 г.). Коэффициент атерогенности (КА) определяли общепринятым способом по методу А.Н. Климова [26]. Концентрацию СРБ (hsCRP) определяли на анализаторе «Olympus».

Статистическую обработку проводили с использованием пакета анализа Statistica 6,0 и стандартного приложения Excel. Достоверность различий оценивали с по-

Таблица Динамика показателей липидного спектра крови (M ± m)		
Показатель	Исходно	После лечения
ОХС, ммоль/л	5,37 ± 0,22	3,91 ± 0,14, p < 0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,76 ± 0,21	2,51 ± 0,14, p < 0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,28 ± 0,05	1,38 ± 0,11
ТГ, ммоль/л	1,74 ± 0,07	1,27 ± 0,07, p < 0,001
КА	3,27 ± 0,15	2,81 ± 0,14, p < 0,05
СРБ, мг/л	2,95 ± 0,44	2,03 ± 0,24

Примечание: p – достоверность различия в динамике исследования.

мощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Для анализа липидного обмена использовали нормы, предложенные Американской ассоциацией сердца и Европейским обществом кардиологов, и Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (2007 г.), Белорусские национальные рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2010 г.) для пациентов с ИБС, которые включают следующие показатели: ОХС  $< 4,5$  ммоль/л, ТГ  $< 1,7$  ммоль/л, ЛПНП  $< 2,5$  ммоль/л, КА  $< 3$  [27, 28, 29].

При анализе показателей липидограммы у пациентов с ВС исходно изменения проявлялись превышением целевых норм, как общего холестерина, так и отдельных фракций (см. таблицу). Только у двоих больных (4,7%) к моменту начала исследования достигнуты целевые уровни показателей липидного обмена, у 30 пациентов (71,4%) с ВС уровень ОХС был выше 4,5 ммоль/л, значение ЛПНП  $> 2,5$  ммоль/л определялось у 35 человек (83,3%), ТГ  $> 1,7$  ммоль/л – у 20 больных (47,6%), КА более 3 выявлен у 21 пациента (50%). Очевидно, что величины ОХС, ЛПНП, ТГ и соответственно КА в группе пациентов с ВС выше пороговых значений, что является неблагоприятным фактором прогрессирования системного, а также внутрикоронарного атеросклероза. А как известно, изменение соотношения фракций ХС в крови за счет повышения ЛПНП и снижения ЛПВП ускоряет развитие атеросклероза.

Через 3 мес. лечения с применением аторвастатина (Трoвана) установлено достоверное снижение концентрации ОХС на 37,3%, ТГ – на 32,3% при некотором увеличении ЛПВП (на 8%). Значимым было снижение ЛПНП – на 49,8%, а также КА.

Значение СРБ (hsCRP) исходно составило в среднем  $2,95 \pm 0,44$  мг/л. Однако у 8 пациентов (19%) этот показатель составил более 5 мг/л, что превышает его нормальное значение; через 3 мес. значение СРБ несколько уменьшилось и было выше нормы у одного больного. Увеличение уровня СРБ у пациентов с повышенным уровнем ОХС и ЛПНП резко повышает риск возникновения осложнений. Некоторое уменьшение уровня СРБ может свидетельствовать о мягком противовоспалительном действии аторвастатина (Трoвана).

Переносимость лечения была хорошей, ни у одного пациента не отмечено нежелательных явлений, а также подъема АсАТ, АлАТ. При оценке показателей суточного мониторирования ЭКГ, ЭхоКГ не было выявлено их достоверной динамики на фоне терапии аторвастатином (Трoваном). Данные нашего исследования согласуются с данными других авторов о хорошем гиполипидемическом эффекте Трoвана [30, 31].

Таким образом, применение аторвастатина (Трoвана) у пациентов с возвратной стенокардией приводит к значимому улучшению показателей липидного спектра крови. Полученные в процессе наблюдения клиничко-лабораторные данные позволяют более широко рекомендовать назначение аторвастатина (Трoвана) в составе антиишемической терапии пациентов с возвратной стенокардией с исходной гиперхолестеринемией при стабильном течении заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Погожева А.В. // Кардиология. – 2011. – № 5. – С. 75–79.
2. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267–1278.
3. Атрощенко Е.С. Статины и коронарная болезнь сердца. – Минск, 2007. – С. 38, 76–80, 134.
4. Майрон Д., Фазио С., МакРаэ Л. // Междунар. мед. журн. – 2000. – № 6. – С. 11.
5. Кухарчук В.В., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 2 (прил.). – С. 36.
6. Арутюнов Г.П., Рылова А.К. // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – № 4. – С. 12–15.
7. Карпов Ю.А. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – № 2. – С. 48–53.
8. La Rosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 14. – P. 1425–1435.
9. Арутюнов Г.П. Современные подходы к профилактике и лечению атеросклероза. Новые статины – новые возможности // Актуальные вопросы кардиологии: сб. – М., 2005. – С. 10–17.

10. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. – М., 2004. – С. 110.
11. Лилревский С.П. // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 3–6.
12. Korren M.J., Hunninghake D.B. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1772–1779.
13. Siu C.W., Lau C.P., Tse H.F. // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92, N 11. – P. 1343–1345.
14. Аронов Д.М. // Рус. мед. журн. – 2003. – № 7. – С. 3–6.
15. Hilleman D.E., Seydroubari A. // CVR & R. – 2000 (May). – P. 32–48.
16. Lea A.P., Mc Tavish D. // Drug. – 1999. – Vol. 53. – P. 828–847.
17. Оганов Р.Г., Ахмеджанов Н.М. // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 62–67.
18. Hilleman D.E., Seydroubari A. // CVR & R. – 2000 (May). – P. 32–48.
19. Jones P., Kafonek S., Laurora I. et al. // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 81. – P. 582–587.
20. Nawrocki J.W., Weiss S.R., Davidson M.H. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1995. – Vol. 15. – P. 678–682.
21. Smith D.G., Leslie S.J., Szucs T.D. et al. // Clin. Drug Invest. – 1999. – Vol. 17. – P. 185–193.
22. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 34. – P. 1262–1347.
23. Serruys P.W., Unger F., Sousa J.E. et al. // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1117–1124.
24. Thielmann M., Neuhauser M., Marr A. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – Vol. 134. – P. 1143–1149.
25. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart. J. – 2010. – doi:10.1093/eurheartj/ehq277.
26. Рагино Ю.И., Душкин М.И. // Клинич. лаб. диагностика. – 1998. – № 3. – С. 6–8.
27. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК, 2007 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (6). – Приложение 2.
28. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases // Eur. Heart. J. Supplements. – 2007. – Vol. 9 (Suppl. C).
29. Национальные рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике / МЗ РБ, РНПЦ «Кардиология», ВНОК. – Минск, 2010. – С. 20.
30. Константинова Е.Э., Цапаева Н.Л., Иванова Л.А. и др. // Рецепт. – 2005. – № 3 (41). – С. 116–118.
31. Григоренко Е.А., Мильковская Н.П. // Мед. новости. – 2011. – № 1. – С. 54–60.

Поступила 02.09.2011 г.

#### Резюме ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА (ТРОВАНА) В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВОЗВРАТНОЙ (ПОСТОПЕРАЦИОННОЙ) СТЕНОКАРДИЕЙ Мацкевич С.А., Барбук О.А., Соловей С.П. РНПЦ «Кардиология», Минск

Развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний обусловлено выраженностью атеросклеротического поражения сосудов. Всем пациентам с ИБС в обязательном порядке должна назначаться гиполипидемическая терапия. Многочисленные клинические испытания показали высокую эффективность статинов не только в качестве гиполипидемических средств, но и средств, снижающих смертность и предупреждающих развитие осложнений от ИБС. Из имеющихся сегодня в клинической практике гиполипидемических препаратов аторвастатин является наиболее изученным, а также мощным по степени его гиполипидемического эффекта. В нашем исследовании применение аторвастатина (Трoвана) у пациентов с возвратной (постоперационной) стенокардией приводило к значимому улучшению показателей липидного спектра крови.

Ключевые слова:

ишемическая болезнь сердца, возвратная стенокардия, статины, холестерин, аторвастатин, трoван.

#### Summary THE USE OF ATORVASTATIN (TROVAN) IN TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT (POSTOPERATIONAL) ANGINA Matskevich S.A., Barbuk O.A., Solovei S.P. Republican Scientific Practical Centre "Cardiology", Minsk

The development and progression of cardiovascular diseases have been proved to be subject to the severity of atherosclerotic vascular damage. All CHD patients are to be administered hypoлипидemic therapy. Various clinical studies showed significant efficacy of statins both as hypoлипидemic agents and agents reducing mortality and preventing CHD complications development. Atorvastatin is the most well studied and hypoлипидemically potent drug available for the present. In our study the use of atorvastatin (Trovan) in patients with recurrent (postoperational) angina resulted in the significant improvement in lipid blood spectrum indices

Keywords:

coronary heart disease, recurrent angina, statins, cholesterol, atorvastatin, Trovan.

Абдуллаев А.Д., Алыев Ф.И., Ягубов Э.Г., Афшари М.  
 Азербайджанский медицинский университет, Баку

## Остеосинтез переломов длинных костей конечностей при сочетанной черепно-мозговой травме

В настоящее время наиболее распространенными методами остеосинтеза для оперативного лечения переломов длинных костей являются интрамедуллярный, экстремедуллярный, а также компрессионно-дистракционный остеосинтез [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Перечисленные стандартные методы оперативной фиксации переломов хорошо зарекомендовали себя при изолированной травме, особенно в отсроченном периоде лечения. Однако в раннем реабилитационном периоде травматической болезни при сочетанной черепно-мозговой травме (ЧМТ) их применение ограничено в связи с травматичностью и техническими сложностями.

**Цель исследования** – применение атравматического закрытого остеосинтеза переломов длинных костей при сочетанной (ИМТ) в раннем периоде наружным аппаратом собственной конструкции.

Нами был использован компрессионно-дистракционный аппарат А. Абдуллаева (патент № 20000097AR). Внешний вид аппарата представлен на рис. 1.

Аппарат Абдуллаева состоит из следующих деталей:

1. Круглый блок – устройство для сплечдержателя или стержнедержателя.
2. Фиксирующая штанга аппарата – для создания компрессии или дистракции за счет вкручивания гаек.
3. Дополнительная фиксирующая штанга.
4. Фиксатор стержня или спицы.
5. Гайки на фиксирующей штанге – для компрессии и дистракции.

Каждый круглый блок соединяется между собой штангами и способен фиксировать несколько спиц (или стержней) под углом 45°, которые через отверстие внедряются в кость, а затем фиксируются боковыми болтами. В зависимости от характера и локализации перелома можно применять 2-, 3- или 4-блочный вариант аппарата. В большинстве случаев вместо спиц Илизарова следует применять их комбинации или стержень.

### Материалы и методы

В клинике кафедры травматологии и ортопедии Азербайджанского медицинского университета уже более 20 лет успешно применяется аппарат Абдуллаева при различных переломах длинных костей конечностей. Наш клинический материал основан на лечении 352 больных в возрасте от 18 до 75 лет с сочетанными переломами длинных костей конечностей в различных локализациях. Среди них 256 (72,7%) мужчин и 96 (27,3%) женщин.

Частота локализаций переломов: закрытые переломы – 294 (83,5%), открытые переломы – 58 (16,4%), переломы нижних конечностей – 221 (62,7%), из них костей голени – 143 (64,7%), бедренной кости – 78 (35,2%), переломы костей верхней конечности – 131 (37,2%), из них плечевой кости – 72 (54,9%), костей предплечья – 59 (45,1%).

Для оценки тяжести состояния больных, с целью уточнения срока наложения аппарата Абдуллаева мы использовали систему Ю.Б. Цибина, значительно расширенную В.Ф. Пожарским, разделив пациентов на 3 группы (1-я – сумма баллов 0,1–2,9, 2-я – 3,0–6,9, 3-я – 7,0–10,0 и более). Срочный остеосинтез аппаратом Абдуллаева (одни сутки) применялся у 40,3% больных, сумма баллов которых не превышала 4,0; относительно отсроченный (двое суток и более) – у 59,7% пострадавших. Выполнение срочного

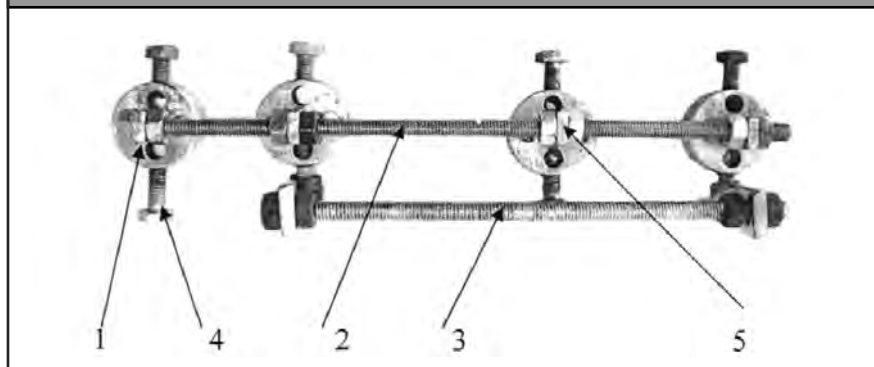
osteосинтеза аппаратом Абдуллаева способствовало сокращению среднего числа койко-дней на 3–4 недели, а относительно отсроченного – сокращению среднего срока стационарного лечения незначительно из-за длительной реабилитации в связи с ЧМТ.

Аппарат Абдуллаева накладывали при отсутствии витальных нарушений вследствие травмы черепа и после выведения больного из травматического шока. Мы считаем, что в ряде случаев бессознательное состояние не является противопоказанием к наложению аппарата Абдуллаева.

Аппарат накладывали чаще при переломах костей нижних конечностей (62,7%), так как именно они затрудняли лечение пациентов с ЧМТ, являлись причиной жировой эмболии, дали худшие функциональные результаты и большее число осложнений. Во всех случаях аппарат Абдуллаева накладывали для окончательного лечения перелома сроком на 2–3 мес.

Многие травматологи стран СНГ предпочитают остеосинтез внешней фиксации аппаратом Илизарова. Остеосинтез аппаратом Илизарова – трудоемкая, длительная операция и не всегда возможная процедура во время дежурства в больнице. Скажем, при сочетанной ЧМТ фиксация отломков бедренной кости или костей голени аппаратом Илизарова не избавляет

Рисунок Внешний вид аппарата Абдуллаева



пациентов от патологической афферентации из-за болей в области спиц, проходящих через мягкие ткани. Кроме того, аппарат Илизарова, в отличие от других методов стабильно-функционального остеосинтеза, не всегда позволяет восстановить полную функцию суставов, так как проведенные через мышцы бедра спицы ограничивают объем движений. Поэтому мы в условиях больницы скорой помощи применяли разработанный нами стержневой аппарат. Этот аппарат по фиксационным свойствам очень удобен, особенно в условиях ургентной травматологии, так как дает возможность стабилизировать перелом длинных костей в течение 10–15 мин под местной анестезией.

Многие специалисты возражают против применения срочного остеосинтеза, в том числе даже закрытого внеочагового остеосинтеза различными аппаратами при сочетанных травмах из-за травматичности метода [4, 5]. Наш клинический опыт показал, что аппарат Абдуллаева атравматичен по технике, создает быструю, хорошую и стабильную фиксацию переломов, а также дает возможность быстрой реабилитации больных и гарантирует полное восстановление функции в течение 1–2 мес. после операции.

Внедрение в практику аппарата Абдуллаева при сочетанной ЧМТ позволило улучшить результаты лечения больных. Мы оценивали результаты лечения по уровню летальности, осложнениям и скорости стационарного лечения.

#### Результаты и обсуждение

Применение раннего остеосинтеза длинных костей скелета при ЧМТ, по нашим данным, не увеличило количество летальных исходов и осложнений, а наоборот, способствовало их снижению. Из 352 больных, оперированных по поводу переломов костей, умерло в разные сроки 28 (7,9%). Из них тяжелые ушибы головного мозга были у 18 (64,2%) человек, пневмония – у 3 (10,7%), гемоторакс – у 2 (7,1%), сдавление головного мозга – у 5 (17,8%).

Специфические осложнения при применении аппарата Абдуллаева: нагноение раны вокруг стержня или спиц – 18 случаев (5,1%), остеомиелит и нестабильность фиксации аппаратом – 9 (2,5%), перелом стержня – 3 (0,8%). У 5 (1,4%) больных с психомоторным возбуждением после остеосинтеза имело место повторное смещение отломков, в связи с чем выполняли реостеосинтез. Поэтому при психомоторных возбуждениях мы рекомендуем применять дополнительную иммобилизацию гипсовой повязкой, которую снимаем

после восстановления. В остальных случаях остеосинтез аппаратом Абдуллаева дал возможность механически прочно фиксировать отломки, что позволило начать восстановление фиксации суставов с первых двух-трех дней после операции. Период консолидации костных отломков у всех пациентов протекал без каких-либо отклонений. Отдаленные результаты лечения прослежены у 176 больных в течение 1–5 лет после травмы. Полное восстановление формы и структуры кости констатировано у 153 (86,9%) пациентов. Нарушение структуры кости и незначительная деформация в области перелома, не требовавшие какого-либо лечения, отмечены у 23 (13,0%) больных. В длительном консервативном лечении или оперативном вмешательстве ни один из вышеуказанных пациентов не нуждался. Средний срок консолидации переломов сократился на 1–2 мес. благодаря фиксации аппаратом Абдуллаева.

*Клинический пример:* больная А., 42 лет, поступила в клинику после автомобильной аварии в тяжелом состоянии. Диагноз: сочетанная ЧМТ, ушиб головного мозга средней степени, закрытый перелом левой плечевой кости, закрытый перелом левой локтевой кости, травматический шок II–III степени. После выведения из травматического шока на операционном столе (больная лежала в положении на спине), восстанавливали соосно взаимоотношения отломков и удерживали конечность после закрытой ручной репозиции с помощью специальной приставки к ортопедическому столу. В местах введения стержней (как правило, по два в каждый из отломков) скальпелем делали надрез кожи длиной до 0,5 см, производили сверление обоих кортикальных слоев низкооборотной электродрелью. В сформированное от-

верстие устанавливали стержень с захватом обоих кортикальных слоев. Для фиксации кости аппарат, как правило, монтируется из четырех стержней, и дается умеренная компрессия на месте перелома. Контроль производят с помощью рентгенографии. Одновременно аппарат накладывали на плечевую и локтевую кости.

Таким образом, мы считаем, что внедрение в практику ургентной травматологии раннего остеосинтеза аппаратом Абдуллаева сократило сроки пребывания в стационаре и улучшило результаты лечения пациентов с сочетанными травмами. При срочном оперативном лечении больных с переломами целесообразно применять аппарат Абдуллаева, который создает стабильно-функциональный остеосинтез и позволяет исключить применение иммобилизации и скелетного вытяжения, начать восстановление функции с первых недель после операции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анкин Л.Н., Анкин Н.Л. Практическая травматология – европейские стандарты диагностики и лечения. – М., 2005. – 192 с.
2. Грязнухин Э.Г. Особенности внутреннего остеосинтеза при множественных переломах костей нижних конечностей // Проблемы политравмы. Лечение множественных и сочетанных повреждений и переломов. Материалы юбилейной конф. – Смоленск, 1998. – С. 88–90.
3. Девятов А.А. Чрескостный остеосинтез. – Кишинев, 1990. – 313 с.
4. Кузьменко В.В. Раннее оперативное лечение переломов при множественных и сочетанной травме // Проблемы политравмы. Лечение множественных и сочетанных повреждений и переломов. Материалы юбилейной конф. – Смоленск, 1998. – С. 93–95.
5. Фаин А.М. Применение аппаратов наружной фиксации в раннем периоде сочетанной травмы: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2001. – 23 с.
6. Krettek C. // Logenbecks Arch. Surg. – 1998. – Vol. 383, N 3–4. – P. 220–227.

Поступила 10.06.2011 г.

#### Резюме ОСТЕОСИНТЕЗ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Абдуллаев А.Д., Алыев Ф.И., Ягубов Э.Г., Афшари М.  
Азербайджанский медицинский университет, Баку

При переломах у больных с черепно-мозговой травмой целесообразно раннее применение стабильного остеосинтеза аппаратом Абдуллаева. Особенности данного остеосинтеза у пострадавших являются минимальная травматичность и максимальная стабильность фиксации переломов, которые позволяют отказаться от внешней иммобилизации гипсовыми повязками. Целесообразным является применение аппарата Абдуллаева в период компенсации травматической болезни, то есть после выведения больных из шокового состояния, при отсутствии витальных нарушений вследствие травмы черепа.

Ключевые слова:

аппарат Абдуллаева, длинные трубчатые кости, компрессионно-дистракционный остеосинтез, перелом

#### Summary OSTEOSYNTHESIS IN LONG BONES FRACTURES ASSOCIATED WITH HEAD INJURY

Abdullaev A.D., Alyev F.I., Yagubov E.G., Aphshari M.  
Azerbaijan Medical University, Baku

We consider that introduction in practice urgent traumatology of early osteosynthesis Abdullaev's apparatus has reduced terms of stay in a hospital and has improved results of treatment patients with combined traumas. Urgent operative treatment of patients with crises it is expedient to apply Abdullaev's apparatus which create stably – functional osteosynthesis, allowing to exclude application immobilization and skeletal extension to begin restoration functions with the first week after operation.

• Keywords:

Abdullaev's apparatus, long bones, compression distraction osteosynthesis, fracture



## К 75-летию академика А.Н. Михайлова

3 ноября 2011 г. исполняется 75 лет со дня рождения и 50 лет врачебной и научной деятельности заведующего кафедрой лучевой диагностики, доктора медицинских наук, академика Национальной академии наук Беларуси, лауреата Государственной премии Республики Беларусь, профессора Анатолия Николаевича Михайлова.

За 45 лет научной деятельности академик А.Н. Михайлов опубликовал 550 научных работ, в том числе 35 монографий, получил 35 патентов на изобретения и более 130 удостоверений на рациональные предложения. Под его чутким руководством подготовлено 65 клинических ординаторов и 42 аспиранта, из них 40 человек стали кандидатами и докторами медицинских наук.

А.Н. Михайлов родился 3 ноября 1936 г. в д. Индыково Витебского района Витебской области в крестьянской семье.

С 1945 по 1955 г. учился в разных школах г. Витебска: в 1-й СШ, 6-й СШ, а с 8-го класса – в 29-й СШ. Окончил школу с золотой медалью.

В 1955 по 1961 г. обучался в Витебском медицинском институте (ныне Витебский государственный медицинский университет). Во время учебы уделял большое внимание общественной работе: был членом комитета комсомола, старостой группы.

После окончания лечебного факультета медицинского института по направлению Министерства здравоохранения работал заместителем главного врача по санэпидработе Ивановского района Брестской области, в 1962 г. – врачом эпидемиологом Березовского района Брестской области. С сентября 1962 г. по сентябрь 1966 г. – врач-рентгенолог отделенческой больницы ст. Гомель Белорусской железной дороги.

С 1966 по 1969 г. А.Н. Михайлов учился в аспирантуре на кафедре рентгенологии Белорусского государственного института усовершенствования врачей (БелГИУВ, ныне БелМАПО). С 1969 по 1971 г. – ассистент кафедры рентгенологии БелГИУВ. В 1971–1977 гг. – доцент кафедры рентгенологии БелГИУВ. С 1977 г. по настоящее время – заведующий кафедрой рентгенологии (ныне лучевой диагностики).

Кандидатскую диссертацию на тему «Тоническая и опорожнительная функция толстой кишки в раннем послеоперационном периоде» защитил в 1969 г.

«Рентгенологическая характеристика дисфункции кишечника в эксперименте и толстой кишки у человека в ранние сроки после различных хирургических вмешательств и ее коррекция» – тема докторской диссертации, которую А.Н. Михайлов закончил в конце 1972 г. и успешно защитил в мае 1974 г. в Московском научно-исследовательском рентгено-радиологическом институте по двум специальностям: 14.00.19 – медицинская радиология и рентгенология и 14.00.27 – хирургия.

При анализе обширного экспериментального и клинического материала, полученного с помощью современных средств ме-

дицинской визуализации, им выявлены важные закономерности развития функциональных расстройств пищеварительного тракта. А.Н. Михайловым сформулирована новая концепция развития дискинезий кишечника и их классификация, на основании чего предложены и внедрены в практику способы лекарственной коррекции нарушений функций пищеварительного аппарата.

А.Н. Михайловым проведены фундаментальные исследования желудочно-кишечного тракта при воздействии холинолитических и холиномиметических лекарственных веществ в эксперименте и в клинике. Разработаны новые способы релаксационной дуоденографии, позволяющие даже в амбулаторных условиях рентгенологически диагностировать воспалительные и опухолевые заболевания гепатопанкреатодуоденальной зоны брюшной полости, не прибегая к дорогостоящим видам исследования.

Особенно заметный вклад в медицину внесли работы А.Н. Михайлова в области исследования функций желудочно-кишечного тракта.

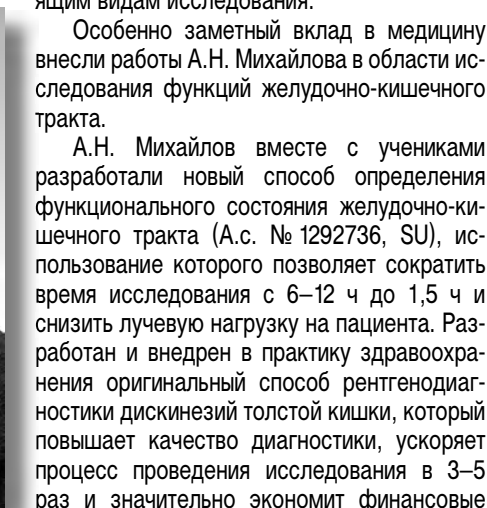
А.Н. Михайлов вместе с учениками разработали новый способ определения функционального состояния желудочно-кишечного тракта (А.с. № 1292736, SU), использование которого позволяет сократить время исследования с 6–12 ч до 1,5 ч и снизить лучевую нагрузку на пациента. Разработан и внедрен в практику здравоохранения оригинальный способ рентгенодиагностики дискинезий толстой кишки, который повышает качество диагностики, ускоряет процесс проведения исследования в 3–5 раз и значительно экономит финансовые средства (А.с. № 1266524, SU).

Под руководством А.Н. Михайлова разработана методика прогнозирования развития осложнений в первые дни после оперативных вмешательств на органах брюшной полости (А.с. № 1718827, SU).

А.Н. Михайлов и его ученики разработали и внедрили в практику способ купирования кишечной колики (А.с. № 1694111, SU). По сравнению с известными подходами предложенный способ обладает многими преимуществами: быстротой наступления эффекта, отсутствием противопоказаний и необходимости применения дорогостоящих медикаментов.

Результаты исследований А.Н. Михайлова легли в основу новых диагностических экспертных систем в лучевой диагностике заболеваний толстой кишки, не имеющих мировых аналогов и обладающих полной патентной чистотой (А.с. № 1697745, SU; А.с. № 1777828, SU; патенты BY №№ 6332, 6333, 6334, 6335, 6336).

Достижения в гастроэнтерологии были обобщены в монографиях «Рентгенодиагностика основных болезней ободочной и прямой кишок» (1983 г.) «Рентгенодиагностика основных болезней тонкой кишки» (1985 г.) «Рентгенодиагностика основных болезней желудка» (1986 г.). Важным вкладом в развитие отечественной гастроэнтерологии стало руководство для врачей



«Лучевая диагностика в гастроэнтерологии» объемом 50 печатных листов, выпущенное в свет издательством «Вышэйшая школа» в 1994 г. Для слушателей БелМАПО и студентов медицинских вузов в 2008 г. опубликованы «Лекции по рентгенодиагностике заболеваний пищеварительного тракта» в 5 томах общим объемом 77 п.л.

Научные исследования профессора А.Н. Михайлова посвящены не только лучевой диагностике заболеваний органов пищеварения, но и другим областям медицины. По всем разделам медицины разработаны алгоритмы выбора лучевых методов диагностики, основополагающими принципами которых стали точная диагностика, наименьший радиационный риск и минимальная стоимость исследования.

По инициативе А.Н. Михайлова впервые начаты исследования по рентгенопланиметрии в остеологии и изучены возможности этого метода в изучении механизмов развития дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике и в крупных суставах. Разработаны и внедрены в практику новые способы диагностики этих заболеваний (патенты ВУ №№ 1207, 4206, 5900, 6208, 10072, 10965, 11243, 10249, 11465, 11863, 12307, 12308 и др.). Они повысили качество диагностики и эффективность медицинских реабилитационных мероприятий.

Результаты лучевых исследований в остеологии были обобщены в монографиях «Болезни опорно-двигательного аппарата» (1987 г., соавтор – А.В. Руцкий), «Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов» (2011 г.).

Должное внимание профессором А.Н. Михайловым уделялось и злокачественным новообразованиям легких. В соавторстве с С.А. Хоружиком предложен «Способ лучевой визуализации раковой опухоли на фоне его ателектаза» (патент ВУ № 10015), который дал возможность видеть границы опухоли и определять ее размеры, без чего невозможно после лечения определить регрессию рака. Поскольку очень важным для онкологов является прогноз заболевания, разработан и внедрен в практику «Способ прогнозирования эффективности химиотерапевтического лечения неоперабельного рака легкого» (патент ВУ №10457).

Не забыты и пациенты детского возраста. В соавторстве с А.С. Александровичем разработаны новые технологии ультразвуковой диагностики заболеваний желудка у новорожденных (патент ВУ № 9739), которые позволили визуализировать абдоминальный отдел пищевода и место его впадения в желудок, кардиальный отдел, дно, тело, антральный отдел желуд-

ка и привратник и констатировать патологические процессы. Второй патент ВУ № 9740 получен на «Способ ультразвуковой диагностики нарушения эвакуаторной функции желудка у новорожденных».

Книги «Руководство по медицинской визуализации» (1996 г., объем 28 п.л.), «Рентгенологическая энциклопедия» (2004 г., объем 37 п.л.), «Справочник врача-рентгенолога и рентгенолаборанта» (2006 г., объем 47 п.л.) имеют практическую направленность и стали для врачей лучевой диагностики настольными пособиями. Они повысили результативность и эффективность работы медицинского персонала периферического звена здравоохранения.

Большое внимание профессор А.Н. Михайлов уделяет и сердечно-сосудистой системе, им и его учениками разрабатываются новые технологии в ангиологии (патенты ВУ №№ 4425, 4680, 4712, 12928, 12929, 13443), которые имеют практическую направленность, повышают результативность и эффективность лучевой визуализации сосудов.

Таким образом, научные работы А.Н. Михайлова охватывают важнейшие проблемы медицины: изучение развития болезней человека, их профилактика и диагностика, эффективное использование средств лучевой визуализации для обнаружения заболеваний внутренних органов и скелета, разработка проблем лекарственной коррекции нарушений функций организма.

В 1992 г. профессор А.Н. Михайлов удостоен Государственной премии Республики Беларусь, в 1995 г. избран академиком Белорусской инженерной академии по специальности «техническое обеспечение медицины», в 1996 г. – членом-корреспондентом НАН Беларуси по специальности «медицинская радиология и онкология», а в 2003 г. – академиком Национальной академии наук Беларуси. С 1999 г. он является также и академиком Международной славянской академии наук, образования, искусств и культуры.

В свои 75 лет академик А.Н. Михайлов полон творческих планов. Его активная научная и педагогическая деятельность сочетается с рациональным подходом к организации своей жизни в целом, без чего не были бы возможны эти достижения.

Обостренное чувство гражданского и врачебного долга, трудолюбие и настойчивость, способность продуцировать идеи и самоотверженность в деле, подлинный демократизм и гуманизм снискали этому человеку глубокое уважение и искреннюю любовь всех, кто с ним знаком.

*Редакционная коллегия журнала «Медицинские новости» сердечно поздравляет члена редколлегии **Анатолия Николаевича Михайлова** со славным юбилеем, желает ему крепкого здоровья, долгих и плодотворных лет жизни.*

академик НАН Беларуси Михайлов А.Н.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

## Принципы лидерства и бюрократизма в медицинской практике

**Д**ля профессии врача требуются особые дарования, обширные знания, стойкий характер, практический ум, зоркий взгляд, отзывчивое сердце. Нет в мире другой специальности, которая бы требовала столь же высокой ответственности, ведь цена врачебной ошибки – жизнь.

Человек, который избрал профессию врача, соответствующую его природным способностям и наклонностям, как говорится, по велению сердца, обычно работает не за страх, а за совесть. Любимому делу он отдает все силы, всю энергию, все знания.

Истинный врач – это не тот, кто понял и глубоко изучил медицину, а тот, кто осознает свой долг перед людьми, кто чувствует, как ему лечить, блуждая в потемках.

Мудрость врача определяется не объемом знаний, а целой системой, куда входят знания, мудрость и человечность, подлинная гуманность, на этой основе он порекомендует больному нужное, отнесется к нему наилучшим образом, поймет больного во всех отношениях.

Хороший врач – тот, кто честен, проницателен, смел и верен своим принципам. Эти качества относятся к базовым составляющим лидерства. При наличии таких качеств врач может стать лидером в своей специальности.

Как правило, лидеры с наиболее запоминающейся биографией – те, которые придерживаются этих высоких этических стандартов и не действуют по методу «возвышенными целями оправдываются любые средства».

Лидерство – это способность вдохновлять других людей следовать за собой, чтобы изменить будущее.

Кроме лидеров в нашем обществе есть особая прослойка – бюрократы. Это должностные лица (чиновники), выполняющие свои обязанности формально, в ущерб делу. У них есть и свои заповеди:

1. Любое дело превращай в проблему, начинай каждый день с совещания, чаще перекладывай папки с места на

место, выполняй обязанности, не засучивая рукава.

2. Всегда откладывай принятие решений.

3. Если тебе что-нибудь предлагают, всегда говори «да» и только потом добавляй «но».

4. Всегда сваливай свою вину на других, подкрепляя свою позицию цитатами.

5. Пользуйся только заготовленными фразами, в случае ошибок делай вид, что возмущаешься.

6. Всегда доказывай уже доказанное.

7. Спрашивай тихо, ответы повторяй громко.

8. Заглушай в словах указания.

9. Не смейся и никогда не меняй свои взгляды.

10. Обходя трудности, не забывай отдохнуть.

11. Подремывай на работе, но не храпи.

Опытные бюрократы советуют остальным, как выжить в наше трудное время и создать у руководства хорошее мнение о себе.

Совет 1. Не впадай в панику. Нет такого начинания, которое бы один человек начал, а другой не смог бы утопить в словах. Нет такого постановления, которое нельзя было бы выполнить с помощью плана и отчета. Нет такой инструкции, которую нельзя было бы похоронить в бумагах.

Совет 2. Умей владеть словом. Первым прославляй грядущие перемены. Помни, что люди не переносят противоречия, а противодействия часто не замечают.

Совет 3. Веди борьбу на территории противника. Внуши всем, что модернизация исходит именно от тебя. Заставь каждого сотрудника завести папку с надписью: «Мой личный вклад в модернизацию». Тем, у кого папки недостаточно пухлые, объяви выговор за то, что плохо перестраиваются. Противников твоих нововведений объяви врагами. Изобрети новую форму отчетности и требуй ее неукоснительного соблюдения.

Совет 4. Оберегай свои тылы. Удвой подобострашие по отношению к выше-

стоящим. Времена меняются, а начальство остается.

Совет 5. Вноси панику в ряды противника. Удвой чиновничье хамство по отношению к подчиненным. Пусть помнят: демократия демократией, а начальник все-таки ты.

...и смешай его строй. Неустанно повторяй слово «модернизация», заставь всех защищаться от твоих обвинений в инертности и безынициативности. Если при слове «модернизация» все сразу вспомнят твои инструкции и циркуляры, ты победил.

Все вышеизложенное по бюрократизму отнюдь не способствует развитию общества и не улучшит качество обслуживания пациентов. А вот лидерство – это прогрессивное направление. И здесь тоже имеют место заповеди, которыми нужно руководствоваться:

1. Будь образцом для подражания в упорном труде и скромности. Единственный настоящий способ сделать карьеру – хорошо работать. Если у тебя много энергии, трать ее на работу, а не на показуху. Будешь игнорировать это правило – наживешь врагов.

2. Не стремись к тому, чтобы тебя любили, добивайся уважения и преданности.

3. Не жалуйся на коллег за их спиной. Шеф, конечно, может прислушаться к твоему мнению, но все равно задастся вопросом о твоей надежности.

4. Будь уважителен со всеми. Относись к каждому так, словно это самый важный человек в мире, хотя бы потому, что это так и есть для него самого. Уважай коллег: тебе могут понадобиться их опыт и мнение.

5. Испытывай искреннюю привязанность к своим соратникам, будь глубоко им предан. Притворство заметно.

6. Не требуй от своих соратников работать усерднее или дольше, чем ты сам.

7. Делегируй полномочия, однако наблюдай за их исполнением.

8. Не показывай своих чувств публич-

но, кроме как с целью воодушевить, и, самое главное, не кричи или, хуже того, не плачь, если только это не было предварительно спланировано.

9. Щедро раздавай знания, однако наделяй их смыслом.

10. Обещай меньше, чем исполняешь. Будь доступен для общения.

11. Время – самый ценный ресурс, расходуя его осмотрительно и всегда расставляй приоритеты.

12. Лидер отвечает за неудачи сам,

однако должен всегда разделять заслуги за успех со своими соратниками.

13. Врачу приходится нести ответственность не только за свои дела, но и за свои слова; он должен быть очень осмотрителен и осторожен в разговорах с коллегами, с пациентами и их близкими в выражении своего мнения по поводу прогноза, причины заболевания и т.п.

При соблюдении этих правил вы можете стать не только хорошим врачом, но

можете претендовать на лидерство, вести за собой и вдохновлять своих коллег по специальности.

Я убежден, что человек может быть по-настоящему счастлив только тогда, когда любит свою специальность, увлечен работой и всей душой предан ей, когда чувствует, что он необходим обществу и его труд приносит пользу людям.

Поступила 05.07.2011 г.



## С юбилеем, БелМАПО!

*В здравоохранении, как ни в какой другой отрасли, кадры решают всё. Поистине неоценимый вклад в обеспечение медицинских учреждений Беларуси высококвалифицированными специалистами вносит Белорусская медицинская академия последипломного образования.*

**В эти дни медицинская общественность нашей республики отмечает 80-летие БелМАПО.** Поначалу это был Белорусский институт усовершенствования медицинских кадров, созданный в конце 1931 г. вслед за Московским Центральным институтом усовершенствования врачей (ЦИУВ, 1930 г.). Курсы лекций для врачей разных специальностей читали известные ученые М.Б. Кроль, М.П. Соколовский, М.И. Шапиро, С.И. Спасокукоцкий, В.А. Леонов и другие.

Первым директором Белорусского института усовершенствования медицинских кадров был назначен доцент кафедры нервных болезней и заместитель директора по учебной работе Белорусского медицинского института доцент М.А. Хазанов. До войны институт возглавляли также доцент В.Е. Добрускин и Н.М. Нисенбаум.

Занятия в Белорусском государственном институте усовершенствования врачей (БелГИУВ) были возобновлены в апреле 1945 г., тогда его возглавил Ф.Я. Шульц. В дальнейшем институтом руководили профессор М.Н. Жукова, доцент М.Ф. Павлов, профессор Н.Е. Савченко, профессор А.В. Руцкий, профессор А.Г. Мрочек, профессор Г.Я. Хулуп.

В 2000 г. БелГИУВ был преобразован в Белорусскую медицинскую академию последипломного образования (БелМАПО). В настоящее время ее возглавляет доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси Ю.Е. Демидчик.

**В БелМАПО трудятся 73 доктора наук, 228 кандидатов наук. Условный показатель «степенности» составляет 85%. Среди преподавателей академии 2 академика НАН Беларуси, 58 профессоров и 139 доцентов.**

**Более 350 000 (!) врачей прошли курсы усовершенствования, повышения квалификации, специализации и переподготовки за 80 лет существования академии (института).** Да и сами преподаватели БелМАПО постоянно повышают свою квалификацию и проходят стажировки в зарубежных медицинских университетах и клиниках, обмениваются опытом с коллегами как в области преподавания, так и в области разработки новых лечебно-диагностических технологий.

**Деятельность академии определяется задачами, общими для всего здравоохранения. Это забота о здоровье и качестве жизни населения страны, совершенствование медицинских технологий, развитие медицинской науки.**

**Желаем коллективу Белорусской медицинской академии последипломного образования и впредь не сдавать своих позиций!**

**Кадровые ресурсы здравоохранения в Европейском регионе ВОЗ, 2007 г.  
или последний год с наличием данных**

Государства-члены	Численность на 100 тыс.					Число выпускников медицинских учебных заведений, на 100 тыс.			
	врачи	ВОП	мед-сестры	стоматологи	фармацевты	врачи	мед-сестры	стоматологи	фармацевты
Австрия	374,9	153,0	634,9	54,0	59,5	9,4	34,4	1,2	2,4
Азербайджан	377,4	17,6	725,4	29,4	18,8	14,3	8,8	1,8	4,1
Албания	115,0	50,9	404,3	32,9	39,2	6,2	9,2	2,3	1,2
Андорра	303,0	47,5	326,1	57,2	88,8	2,4	18,3	1,2	1,2
Армения	343,7	58,1	413,0	36,1	5,1	8,9	34,7	2,2	1,0
<b>Беларусь</b>	<b>484,1</b>	<b>40,2</b>	<b>1197,6</b>	<b>49,3</b>	<b>30,9</b>	<b>13,2</b>	<b>20,7</b>	<b>2,2</b>	<b>1,7</b>
Бельгия	422,8	177,3	1341,3	83,5	116,0	8,4	55,3	1,1	3,7
Болгария	364,4	65,0	421,0	84,0	12,5	14,6	15,9	2,0	1,2
Босния и Герцеговина	141,8	20,4	437,2	16,1	7,9	2,9	66,3	2,6	2,1
Великобритания	212,6	67,3	498,6	43,9	58,6	6,4	48,8	1,3	1,3
Венгрия	278,0	64,9	903,9	42,2	54,5	10,0	36,6	1,9	2,4
Германия	348,4	99,0	781,2	76,3	59,9	8,5	–	1,9	2,1
Греция	534,6	125,5	326,8	127,2	69,2	13,3	7,4	2,7	1,3
Грузия	454,6	23,3	363,4	27,8	5,7	37,9	37,7	1,7	2,8
Дания	319,8	77,5	961,3	79,2	69,1	21,7	41,2	4,2	2,3
Израиль	352,6	70,5	579,0	108,8	74,0	4,3	22,4	0,9	2,5
Ирландия	302,9	71,7	1549,8	58,5	96,9	16,7	41,6	1,5	3,3
Исландия	368,0	77,9	943,3	94,0	102,5	13,1	39,1	1,3	3,9
Испания	375,7	76,8	743,7	56,2	92,0	8,7	20,2	2,5	5,2
Италия	365,4	91,6	700,7	62,8	74,7	11,5	17,7	2,7	4,1
Казахстан	370,6	24,2	692,3	36,9	81,7	28,4	45,1	1,4	3,4
Кипр	252,9	–	436,0	92,8	20,8	0,0	–	–	–
Кыргызстан	238,0	35,4	543,2	19,6	1,7	17,3	64,4	2,2	0,9
Латвия	304,9	54,9	548,0	68,2	–	4,9	24,3	1,5	4,0
Литва	406,7	77,5	734,8	71,0	81,3	7,8	30,1	3,4	2,9
Люксембург	290,0	92,5	1023,1	78,5	85,0	–	12,8	0,0	–
Македония	254,2	96,2	369,8	57,6	44,5	8,4	9,3	5,7	5,1
Мальта	331,7	82,7	583,5	42,8	154,0	14,7	7,8	2,0	8,3
Монако	664,3	32,1	1621,4	121,4	217,9	–	85,7	0,0	–
Нидерланды	393,2	52,9	1505,0	49,5	17,5	12,3	36,1	1,7	0,8
Норвегия	380,4	74,9	1546,8	86,1	67,9	10,4	77,5	2,2	1,9
Польша	203,2	–	468,8	32,0	58,9	6,1	39,1	2,1	2,2
Португалия	342,6	56,1	481,4	58,3	97,8	7,0	23,9	3,1	4,9
Республика Молдова	312,2	56,7	754,9	43,8	83,7	9,0	11,6	2,1	0,4
Российская Федерация	431,0	27,3	806,2	32,0	8,1	10,7	27,2	1,8	1,9
Румыния	192,1	68,7	397,4	20,2	4,2	11,9	15,9	3,7	2,8
Сан-Марино	251,7	–	507,7	36,4	52,1	–	–	0,0	–
Сербия	271,1	68,9	557,4	33,3	25,9	15,9	–	5,2	5,0
Словакия	313,3	43,3	631,6	45,3	49,0	9,9	85,6	0,9	3,1
Словения	237,3	48,8	764,8	59,9	47,0	6,4	21,5	2,1	6,1
Таджикистан	201,3	20,8	446,6	15,2	10,3	8,0	20,5	0,7	0,6
Туркменистан	243,8	63,6	431,4	14,1	19,5	5,6	6,2	0,2	0,3
Турция	151,0	47,4	200,9	24,8	34,7	6,9	8,6	1,4	1,4
Узбекистан	266,6	20,1	1012,0	17,7	3,4	12,9	160,3	1,0	12,3
Украина	308,4	32,0	783,4	41,1	47,8	14,6	23,9	3,7	5,7
Финляндия	331,0	95,0	855,3	85,3	155,1	7,0	49,8	1,0	7,0
Франция	341,6	166,6	793,2	68,0	115,7	6,0	35,5	1,3	3,9
Хорватия	259,0	65,0	523,6	71,7	57,2	9,6	–	3,5	3,2
Черногория	196,9	32,1	507,8	39,6	16,8	–	–	–	–
Чешская Республика	356,6	71,4	842,7	67,3	56,0	7,7	47,2	1,3	2,6
Швейцария	385,0	52,4	832,8	51,4	57,0	7,9	49,9	1,6	1,6
Швеция	357,9	60,4	1083,4	83,1	72,7	10,0	49,8	2,3	5,1
Эстония	328,5	63,5	655,2	87,5	64,7	7,9	44,1	2,9	4,7

*Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2009 г. – Женева: ВОЗ, 2010. – С. 187.*

Коровкин В.С.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

## Профилактика туберкулеза и первый лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине Эмиль фон Беринг

**В** 1901 г. немецкому ученому-бактериологу Эмилю Адольфу фон Берингу, стоявшему у истоков вакцинации против туберкулеза, была присуждена первая Нобелевская премия по физиологии и медицине «за работу по сывороточной терапии, главным образом за ее применение при лечении дифтерии, что открыло новые пути в медицинской науке и дало в руки врачей победоносное оружие против болезни и смерти». В Нобелевской лекции Беринг официально признал, что сывороточная терапия была основана на теории, «предложенной Леффлером в Германии и Ру во Франции, согласно которой бактерии Леффлера не сами по себе вызывают дифтерию, а вырабатывают токсины, которые способствуют развитию болезни». Он добавил, что «без этой предварительной работы Леффлера и Ру не было бы сывороточной терапии дифтерии».

Создав противодифтерийную анти-токсическую сыворотку и разработав метод активной иммунизации против этой болезни, Беринг принялся за исследования по туберкулезу. В то время туберкулез являлся одной из семи наиболее распространенных болезней, приводивших к смертельному исходу, поэтому многие бактериологи, включая Роберта Коха, пытались получить вакцину для лечения этого заболевания.

«Несмотря на значительный успех в борьбе против бугорчатки, которым человечество обязано Коху, — писал И.И. Мечников, — цель им все-таки была не достигнута. Сам Кох постепенно даже отказался от решения этой задачи и перенес свою деятельность главным образом на изучение тропических болезней людей и домашних животных. Но много других ученых принялось за борьбу с бугорчаткой и между ними первое место, бесспорно, принадлежит фон Берингу».

Эмиль Беринг родился 15 марта 1854 г. в Гансдорфе (ныне территория Польши). Отец мальчика надеялся, что он выберет одну из традиционных для семьи

профессий — теологию или преподавание. В 1885 г. Беринг поступил в гимназию в Хонштайне (Восточная Пруссия), где у него проявился интерес к медицине. Однако понимая, что семья не может позволить себе послать его учиться в высшее медицинское учебное заведение, Беринг решает поступать в Кенигсбергский университет на курс теологии. В это время один из его гимназических учителей договорился о посещении им Военно-медицинского колледжа при Институте Фридриха Вильгельма в Берлине, где велось бесплатное обучение будущих военных хирургов. Беринг поступает сюда в 1874 г. и заканчивает колледж в 1878 г. Через два года он сдает государственные экзамены по медицине, а в 1881 г. получает назначение на должность ассистента хирурга в Позене (ныне Познань, Польша).

После получения медицинского образования Беринг должен был отслужить в прусской армии до 1889 г. Проходя службу в кавалерийском полку в Позене и будучи врачом батальона, расквартированного в Волау, Беринг заинтересовался использованием дезинфицирующих средств в боевых условиях для лечения инфекционных заболеваний. Особый интерес проявлял он к йодоформу, применявшемуся для лечения ран и сифилитических язв. Первоначальные исследования йодоформа привели его к заключению, что это соединение является эффективным антисептиком, так как нейтрализует бактериальные токсины.

В 1883 г. Беринга переводят в Винциг (Силезия); через четыре года он поступает в Боннский фармакологический институт, где продолжает исследования в области дезинфицирующих средств. Позднее, в 1888 г., он устраивается на неполный рабочий день в Институт гигиены в Берлине, которым руководил Роберт Кох. После демобилизации в 1889 г. Беринг работает в институте как исследователь с полным рабочим днем.

В то время исследования Беринга были сконцентрированы на изучении



Эмиль Адольф фон Беринг  
(1854–1917)

столбняка и дифтерии — двух различных заболеваний, которые заканчивались смертельным исходом, несмотря на то что больные были инфицированы относительно небольшим количеством бактерий. Более того, важные симптомы (поражения нервной системы в случае столбняка и поражения сердечно-сосудистой системы при дифтерии) не были ограничены местами инфицирования.

Опасность столбняка и дифтерии была связана с их способностью продуцировать токсины, что было установлено Пьером Ру (Франция) и Фридрихом Леффлером (Германия). Беринг предположил, что лечение дифтерии может быть успешным в случае нейтрализации токсина, секретлируемого дифтерийными бактериями, т.е. при проявлении естественной защитной реакции человеческого организма.

В 1890 г. в Институте гигиены Беринг совместно с японским ученым Сибасабуро Китасато установил, что иммунитет кроликов и мышей, которые были иммунизированы против столбняка, зависит, по словам ученого, «от способности бесклеточной жидкости крови оставаться интактной по отношению к токсическому веществу, вырабатываемому бактериями столбняка». Применив это открытие к дифтерии, Беринг продемонстрировал, что неиммунизированные животные могут быть защищены от токсина дифтерийных бактерий с помощью инъекций антитоксина иммунизированных животных. Он заявлял, что с появлением предложенной

им сывороточной терапии «возможность излечения тяжело протекающих болезней не может уже более отрицаться». Однако Беринг и его коллеги по институту столкнулись с трудностями в производстве дифтеритного антитоксина в количествах, необходимых для медицинской практики. В то же время работавший в том же институте Пауль Эрлих сделал несколько важных изобретений, среди которых было создание крупномасштабного производства антитоксина с использованием сыворотки лошади и стандартизация образцов сыворотки. До 1892 г., пока коммерческая фирма не начала финансировать работу Беринга, свои исследования он оплачивал из собственных средств. По мере расширения применения сыворотки росла известность, а также и благосостояние Беринга.

В 1894 г. Э. Беринг оставляет Институт гигиены и переходит сначала в университет Галле, а в следующем году – в Марбургский университет. Несмотря на возможность успешного применения дифтерийного антитоксина при лечении детей, прежде считавшихся смертельно больными (за что Беринга стали называть «исцелителем детей»), серьезная проблема использования антитоксина продолжала существовать, и ее никак не удавалось быстро решить: антитоксин вызывал пассивный иммунитет (антитела, содержащиеся в сыворотке, образовывались клетками животных, а не самого пациента). В результате антитоксин обеспечивал иммунитет только на короткое время и должен был вводиться как можно скорее после инфицирования. К тому времени, когда появлялись симптомы дифтерии, часто было уже слишком поздно лечить антитоксином, что приводило к смерти пациента. Э. Беринг настойчиво продолжал свои исследования дифтерии на протяжении нескольких следующих десятилетий, пока в 1913 г. не создал вакцину, обеспечивающую продолжительный активный иммунитет против этого заболевания.

Вскоре после попыток неудачного лечения туберкулеза туберкулином Беринг, ободренный блестящими результатами лечения дифтерии, задумал применить для лечения специфического процесса тот же принцип, что и при дифтерии. Он взялся за приготовление антитуберкулезной сыворотки. С этой целью ученый вводил животным туберкулин, добытый им из «разводок коховской палочки». Но сыворотка оказалась недейственной. Приписав свою неудачу «недостаточной силе яда», Беринг сосредоточил свои усилия

на приготовлении более сильного туберкулина. «Для того чтобы сыворотка сделалась целебной, – рассуждал ученый, – ее необходимо добыть при помощи яда, смертельного не только для туберкулезных животных, но и для вполне нормальных». В 1898 г. Э. Беринг представил на Международном гигиеническом съезде в Мадриде доклад о новом туберкулине, обладающим исковой им степенью «ядовитости». К сожалению, серии повторных «проверочных» опытов не подтвердили мнения Беринга, вследствие чего он разочаровался в возможностях сывороточной терапии туберкулеза.

Но эта неудача не остановила неутомимого и целеустремленного исследователя: он снова принялся за изучение средств борьбы с туберкулезом и стал искать способы предохранительных прививок животным от этого заболевания. Как писал И.И. Мечников: «На этой дороге уже многие из его предшественников поломали свои копыта и должны были ретироваться».

Сразу же после замечательных открытий Пастера, Шамбера и Ру, разработавших методы профилактических прививок против сибирской язвы и двух других опасных болезней животных, в Пастеровском институте и в других лабораториях начались интенсивные работы по созданию противотуберкулезных вакцин и сывороток. В некоторых случаях удалось добиться утешительных результатов, но в большинстве результаты были отрицательными. В связи с этим у многих ученых даже сложилось представление, что палочки Коха отличаются от других возбудителей тем, что «они не дают возможности предохранительных прививок». К тому же ослабление вирулентности их достигается с большим трудом, а оно необходимо для осуществления таких прививок.

Берингу после многочисленных опытов удалось найти, по его мнению, верный способ предохранения телят от туберкулеза. Он воспользовался для этого открытием Коха, согласно которому микобактерии человеческого типа не оказывают болезнетворного действия на рогатый скот. Он нашел такие ослабленные бактерии и вместе со своими сотрудниками разработал метод предохранительных прививок телят.

Суть метода заключалась в том, что телятам внутривенно дважды вводилась в определенном разведении взвесь ослабленных микобактерий человеческого типа, которую ученый назвал «бюковациной». Берингом было выяснено, что повторное введение дает более надежную защиту, а внутривенное введение необходимо для того, чтобы избежать

местного нагноения, которое неизбежно при введении микобактерий под кожу. Этот метод был неоднократно проверен в Германии, Франции и других странах и стал внедряться в практику.

Успех Беринга дал исследователям надежду на то, что предохранение от туберкулеза – не несбыточная мечта, а близкая реальность. После великого открытия Коха ученым понадобилось более 20 лет упорной работы по изысканию средств профилактики и лечения туберкулеза, чтобы установить два существенных факта: 1) возможность некоего целебного действия туберкулина при некоторых формах туберкулеза; 2) возможность получения резистентности к туберкулезу у телят описанным выше методом.

Э. Беринг понимал, что для профилактических прививок ни туберкулин, ни взвесь микобактерий не применимы к человеку. Однако к этому времени было установлено, что для многих заразных болезней вакцины могут быть получены не только из живых, но и умерщвленных бактерий. Но что касается туберкулеза, тут исследователи встретились с существенным препятствием. Вакцины из микобактерий туберкулеза (МБТ), как живых, так и неживых, при подкожном введении неизбежно вызывали нагноение и были неэффективны. Чтобы справиться с этим затруднением, Беринг стал подвергать взвеси растворов с микобактериями действию различных химических веществ. После долгих исканий ему удалось получить препарат, названный им условным знаком ТС, который при подкожном введении рассасывался, был малотоксичен и оказывал предохранительный эффект. В октябре 1905 г. на Международном съезде в Париже Э. Беринг сообщил о своем открытии и заявил, «что он надеется раннее конца этого года выпустить в свет новое средство против бугорчатки, способное как предохранить людей от этой болезни, так и излечивать чахотку». Это сообщение произвело настоящую сенсацию. По этому поводу И.И. Мечников пишет: «Телеграф разнес обещание Беринга по всему миру, а многие газеты выдали его за совершившийся факт, объявив торжественно, что чахотка может быть излечена наверно и что это величайший бич человечества должен считаться побежденным. Не удивительно, что со всех концов света посыпались к Берингу и бактериологическим институтам бесконечные запросы о доставлении нового средства...» [1].

Препарат ТС оказался далеким от идеала: он нередко вызывал местные и

общие реакции. Чтобы искоренить эти недостатки препарата, Беринг вводит ТС под кожу животным и через некоторое время получает из них новый продукт, который он назвал ТХ. Этот препарат был лишен побочных действий, легко всасывался и, по мнению исследователя, обладал не только предохранительным, но и лечебным действием. Однако эта сыворотка не всегда оказывала стабильное действие: иногда она была активна, иногда слабо активна или вовсе неэффективна.

Вследствие этого Э. Беринг решил изменить механизм приготовления препарата, изготавливать его «в склянке». Эта новая задача потребовала много новых опытов, в результате которых Беринг выработал способ, сильно отличающийся от того, который им был объявлен в Париже.

Тогда же на съезде Беринг сообщил подробности своих опытов И.И. Мечникову и попросил проверить его результаты в Пастеровском институте. Мечников совместно со своим многолетним сотрудником Безредкой в течение трех месяцев исследовали влияние ТС и ТХ на течение туберкулеза у различных животных. Но прежде чем эти опыты были закончены, Беринг уведомил Мечникова о своих последних открытиях и пригласил его приехать к нему в Марбург, чтобы увидеть приготовление новых препаратов и действие их на животных.

Марбург, небольшой городок, расположенный в живописной долине Лана, насчитывал в то время 20 000 жителей. В нем в XIII в. лечила больных святая Елисавета, воспетая Вагнером в «Тангейзере». Позже Марбург привлек внимание основателей протестантизма для совещания по вопросу о Евхаристии. В XVII в. в Марбурге был основан первый германский университет. С тех пор он занял видное место в истории развития просвещения в Европе. Во время посещения его И.И. Мечниковым он был известен ученым, как «главный штаб борьбы против чахотки».

Будучи состоятельным человеком, Беринг имел обширное поместье, занимавшее поверхность одной из гор, окружавших Марбург, где паслось несколько десятков образцовых коров, большую часть которых ученых предохранил от туберкулеза посредством своей «боковакцины». На вершине горы был расположен его институт, в котором изготавливались вакцины, туберкулин, а также новый препарат под названием «туберкулаз», на который исследователь возлагал большие надежды. В то время как для приготовления ТС требовалось несколько недель, туберкулаз готовился из культур МБТ в течение нескольких минут. Он представ-

лял собой густое полужидкое вещество, похожее по виду на непрозрачный мед. Введенный под кожу животным, он вызывал инфильтрат, который довольно быстро рассасывался.

Кроме частного института, Э. Беринг заведовал еще государственной лабораторией в Гигиеническом институте Марбургского университета. В этой лаборатории Беринг содержал множество под-опытных животных и изготавливал новые вещества для борьбы с туберкулезом. В частности, здесь он приготовил новый препарат ТХL – взвесь МБТ, подвергнутую в течение нескольких дней действию различных реактивов.

Во время посещения И.И. Мечниковым института Беринга ему были предложены для исследования привитые морские свинки. О своих наблюдениях ученый пишет: «...Беринг предложил мне выбрать из множества привитых морских свинок тех, которые покажутся мне наиболее интересными. Я остановился на таких, которые были подвергнуты предохранительному лечению по возможности давно и которые были привиты коховскими палочками по крайней мере 40 дней назад. К тому же я выбрал свинок, предохранявшихся не живыми палочками, а их продуктами, главным образом прежним ТС. Из множества свинок, подвергшихся вскрытию, некоторые показались мне особенно интересными, так как они обнаруживали значительную степень невосприимчивости против бугорчатки. Всего более меня поразил опыт, в котором 4 предохраненные свинки оказались почти совершенно нормальными, тогда как пятая, контрольная, привитая палочками одновременно с первыми четырьмя, но не подвергшаяся предохранительным прививкам, была переполнена туберкулами в легких и селезенке. Не подлежит сомнению, что подобные факты крайне утешительны на пути искания средств борьбы против бугорчатки, но очевидно, что это еще недостаточно для того, чтобы остановиться и счесть вопрос готовым к сдаче в архив».

Значительная часть исследований Э. Беринга была посвящена изучению взаимосвязи между туберкулезом человека и крупного рогатого скота. Он считал, что оба эти заболевания идентичны, и такая точка зрения привела его к конфликту с Кохом. Хотя сегодня туберкулез человека и туберкулез крупного рогатого скота не считаются одинаковыми заболеваниями, тем не менее отмечается передача возбудителя туберкулеза от животных человеку. Поэтому рекомендации Беринга по снижению заболеваемости животных и



**Институт Эмиля фон Беринга в Марбурге**

по дезинфекции молока остаются важными для здравоохранения.

В ходе Первой мировой войны созданная Берингом противостолбнячная вакцина помогла сохранить жизнь многим немецким солдатам, за это он был награжден правительством Германии Железным крестом – редкой наградой для человека, не участвовавшего в боевых операциях.

Беринг был кавалером французского ордена Почетного легиона и членом тайного совета Пруссии. Он был избран членом многих академий европейских стран.

Авторитетный ученый, но нелюдимый человек, Э. Беринг имел мало близких друзей и последователей. На протяжении всей жизни он был подвержен длительным периодам глубокой депрессии, что требовало периодического лечения.

В 1896 г. Беринг женился на Эльзе Спинола, дочери одного из директоров Берлинского госпиталя. У супругов было шестеро сыновей. Позднее Э. Беринг перенес перелом бедра, что привело к образованию ложного сустава; это ограничило его способность к передвижению. 31 марта 1917 г. ученый умер от скоротечной пневмонии в Марбурге.

Отдавая должное научным изысканиям Беринга и называя его «гениальным ученым, имеющим в своем прошлом огромные заслуги перед человечеством», И.И. Мечников предупреждал, что «предстоит еще длинная работа, прежде чем можно будет предложить верное средство для предохранения и лечения бугорчатки человека».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мечников И.И. Собр. соч. – М., 1959. – Т. 10. – С. 117–215.
2. Сов. энцикл. словарь. – М., 1989. – С. 130.

Поступила 10.01.2011 г.



Походенько-Чудакова И.О., Пашкевич Л.А., Шевела Т.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск  
РНПЦ травматологии и ортопедии, Минск  
Белорусский сотрудничающий центр Европейской ассоциации  
черепно-челюстно-лицевой хирургии, Минск

## Сравнительная оценка морфологических изменений остеоинтеграции в динамике применения различных лечебных комплексов в условиях эксперимента

В течение последних десятилетий метод дентальной имплантации занял достойное место среди других видов специализированной помощи, оказываемой челюстно-лицевыми хирургами и стоматологами-ортопедами [8, 14]. Конструкции имплантатов и техника оперативных вмешательств по их постановке постоянно совершенствуется и обновляется. Важным для каждой из подобных разработок является обеспечение стабильности процессов остеоинтеграции в системе «челюсть – дентальный имплантат» [4, 7, 11]. Даже при технически правильно выполненной операции и адекватном протезировании такие факторы, как особенности анатомо-физиологических условий полости рта, значительные жевательные нагрузки на имплантат способны привести к нарушению процесса взаимодействия с ним костной ткани. Успех имплантации определяется правильностью определения показаний к выполнению дентальной имплантации, выбора конструкции имплантата, адекватной конкретной клинической ситуации, техники проведения операции и послеоперационной реабилитации. Современное представление об остеоинтеграции дентальных имплантатов выведено в стройную концепцию морфологического обоснования их использования на основании данных адаптации костной ткани к имплантату P. Branemark дает определение, указывающее, что «остеоинтеграция есть прямая структурная и функциональная связь между упорядоченной живой костью и поверхностью несущего нагрузку имплантата» [10]. Рассматриваемый процесс обеспечивает структурное и функциональное соединение живой кости с поверхностью имплантата. Репаративная регенерация костной ткани как биологический процесс является генетически предрасположенным,

его нельзя ускорить. Однако существуют факторы регенерации, на которые можно оказывать оптимизирующее воздействие. При операции дентальной имплантации они приобретают особую значимость, следовательно, возрастает роль средств, обладающих оптимизирующим действием на остеогенез. Известны публикации, свидетельствующие о позитивном влиянии рефлексотерапии на репаративную регенерацию костной ткани вообще [5, 9, 13] и челюстных костей в частности [6]. Изложенный материал убеждает в том, что изучение влияния рефлексотерапии на процессы остеоинтеграции в системе «челюсть – дентальный имплантат» является актуальным и целесообразным.

**Цель исследования** – провести сравнительную оценку морфологических изменений остеоинтеграции в системе «челюсть – дентальный имплантат» в динамике применения различных лечебных комплексов в условиях эксперимента.

### Материалы и методы

Исследование выполнено на 69 самцах кроликов породы шиншилла одного возраста и массы тела. Экспериментальные исследования выполняли в строгом соответствии с требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными. При проведении инвазивных процедур были использованы стандарты American Heart Association's «Guidelines for the Use of Animal in Reserch» и Guide for the care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Revised, 1996) [1]. Экспериментальным животным под внутривенным наркозом были выполнены операции удаления правого центрального нижнего резца с последующей непосредственной дентальной имплантацией с использованием имплантатов системы «Верлайн». После операции однократно внутримышечно кроликам вводили

500 000 ЕД бензилпенициллина с целью профилактики развития гнойно-воспалительных осложнений.

Указанные экспериментальные животные были разделены на две серии: в серию 1 (контрольную) вошел 21 кролик, которым дополнительных лечебно-реабилитационных мероприятий не проводили, серия 2 (основная) включала 48 животных, которым в течение 10 дней выполняли курс иглоукалывания. Раздражение наносили сильным тормозным методом с экспозицией 30 мин на акупунктурную точку, аналогичную GI4, определяющуюся в соответствии с данными специальной литературы [2, 12].

На 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки и через 1, 2, 6 мес. животных выводили из эксперимента, и осуществляли забор материала для патогистологического исследования. Выпиливание блоков нижней челюсти кроликов проводили, отступив 0,5–0,7 см по обе стороны от ложа имплантата. Материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, подвергали декальцинации в азотной кислоте, проводили по стандартной схеме через спирты восходящей крепости и заключали в парафин [3]. Изготовленные серийные гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином с последующим заключением в бальзам. Гистологические препараты подвергли тщательному изучению с использованием световой микроскопии.

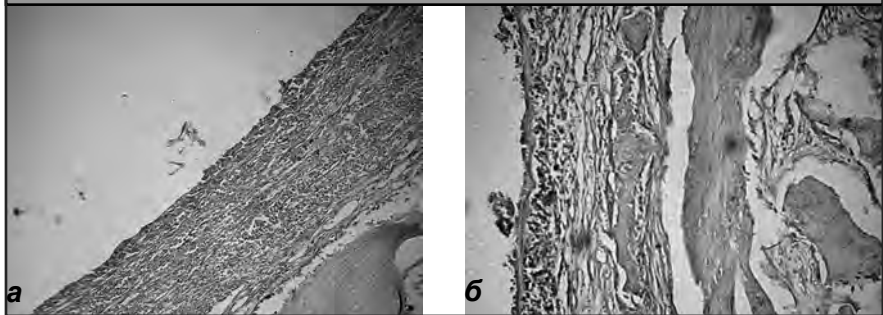
### Результаты и обсуждение

Патогистологическое изучение микрорефератов и сравнительная оценка морфологических изменений остеоинтеграции в системе «челюсть – дентальный имплантат» в динамике применения различных лечебных комплексов в условиях эксперимента позволили констатировать следующее.

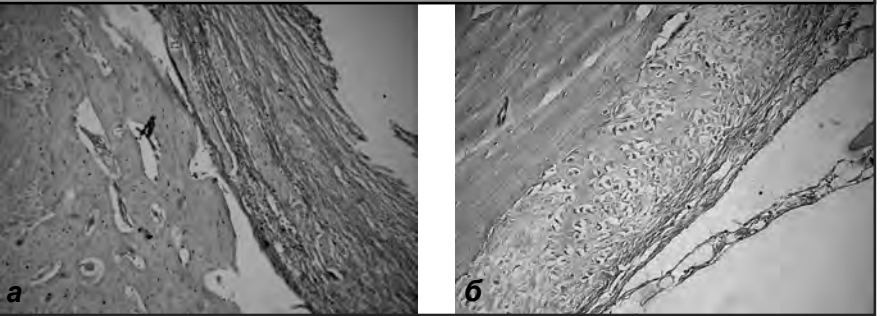
В серии контроля на 3-и сутки после операции по краям имплантационной полости выявлялись в основном некробиотические и некротические изменения костной ткани, которые выражались в неоднородности окраски, некрозе части остеоцитов, а также тканей межбалочных пространств. Встречались крупно- и мелкоочаговые кровоизлияния. Стенка полости представлена рыхлой тканью с мелко- и крупноочаговыми скоплениями эритроцитов. При этом же сроке наблюдения в основной серии наряду с некротическими и некробиотическими изменениями в костных тканях имплантационной полости отмечается начало пролиферативных процессов по краям материнской кости с образованием нежнотоволокнистой грануляционной ткани с крупно- и мелкоочаговыми скоплениями эритроцитов. В отдельных полях зрения просматриваются небольшие скопления «сочных» остеобластов, продуцирующих остеоидное вещество розового цвета (рис. 1).

На 7-е сутки в препаратах контрольной серии определялась незначительной ширины соединительнотканная прослойка между имплантатом и материнской костью. В поверхностных участках кости, ограничивающих имплантационную полость, просматривается мелкопетлистая сеть вновь образованных коллагеновых волокон с небольшими вкраплениями остеоидного вещества. Со стороны материнской кости имеются безостеоцитные участки. Отмечается пазушная и остеокластическая резорбция. В то же время в основной серии наблюдения обращало на себя внимание истончение кортикального слоя кости в области имплантационного ложа. Костная ткань имела компактное строение, местами отмечалась рарификация. Кое-где по краям просматривались безостеоцитные участки. Между ложем имплантата и костью имелся широкий слой соединительной ткани. В месте непосредственного контакта с имплантатом пучки коллагеновых волокон имели параллельную ориентацию. По направлению к периферии волокнистая соединительная ткань носила более зрелый характер, становилась грубоволокнистой, менее клеточной и васкуляризированной. Встречались очаговые скопления лимфоидных клеток и макрофагов. Местами на костный край материнской кости напластовывалось вновь образованное остеоидное вещество. В этот же срок наблюдения в основной серии определялась незначительной ширины соединительнотканная прослойка между имплантатом и материнской

**Рисунок 1** Микрофото. Сравнительная оценка морфологических изменений остеоинтеграции в системе «челюсть – дентальный имплантат» в динамике применения различных лечебных комплексов на 3-и сутки наблюдения: *а* – серия контроля: клеточно-волоконная ткань выстилающая имплантационную полость с мелко- и крупноочаговыми скоплениями эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ ; *б* – основная серия: видна грануляционная ткань, скопление эритроцитов, остеоидное вещество. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 100$



**Рисунок 2** Микрофото. Сравнительная оценка морфологических изменений остеоинтеграции в системе «челюсть – дентальный имплантат» в динамике применения различных лечебных комплексов на 21-е сутки наблюдения: *а* – серия контроля: видны остеоидные структуры у края материнской кости. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ ; *б* – основная серия: видна густая сеть вновь образованных слабообызвествленных балочек. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 100$

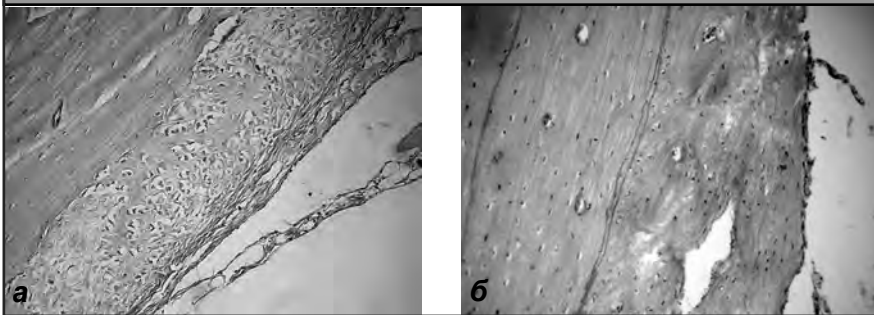


костью. В поверхностных участках кости, ограничивающих имплантационную полость, просматривается мелкопетлистая сеть вновь образованных коллагеновых волокон с небольшими вкраплениями остеоидного вещества. Со стороны материнской кости имеются безостеоцитные участки. Отмечается пазушная и остеокластическая резорбция.

К 14-м суткам в серии контроля по краям имплантационной полости заметно истончение кортикальной костной пластинки. Костная ткань имела пластинчатое компактное строение с участками рарификации. По самому краю материнской кости ложа просматривались безостеоцитные участки. К последнему

плотно прилегал пласт соединительной ткани, переходящей в направлении к имплантату в клеточно-волоконную соединительную ткань с параллельно расположенными пучками коллагеновых волокон. В отдельных полях зрения соединительная ткань была более зрелой, плотной, приобретала более грубоволокнистое строение, уменьшалось количество клеточных элементов, терялась их «сочность». Они приобретали более вытянутую форму. Снижалась васкуляризация. В двух наблюдениях отмечались скопления лимфомакрофагальных клеточных элементов. Местами на костный край материнской кости происходило напластование вновь образованных остео-

**Рисунок 3** Микрофото. Сравнительная оценка морфологических изменений остеоинтеграции в системе «челюсть – дентальный имплантат» в динамике применения различных лечебных комплексов через 6 мес. наблюдения: *а* – серия контроля: видны вновь образованные остеоидные структуры по краю материнской кости. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ ; *б* – основная серия: граница между материнской и вновь образованной костью практически неразличима, видны линии склеивания. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$



оидных структур. В препаратах основной серии к 14-м суткам наблюдения по краю имплантационной полости со стороны материнской кости заметна активизация костеобразовательных процессов. Наряду с полями недифференцированного остеоидного матрикса с «сочными» остеобластическими клеточными элементами просматриваются густая сеть сетчато-волоконной и параллельноволокнистой остеоидной ткани.

На 21-е сутки в контрольной серии в материнской кости имплантационного ложа просматривались безостеоцитные участки кости. Кое-где встречались остеокласты в гаупшиповых лакунах. По поверхности полости имелся широкий слой грубоволокнистой соединительнотканной прослойки зрелого вида с небольшим количеством вытянутых фибробластических клеточных элементов, со слабо-выраженной васкуляризацией. Кое-где были видны скопления лимфомакрофагов. В единичных участках по краям материнской кости имелись остеоидные структуры мелкопетлистого вида. На этом же сроке наблюдения в препаратах основной серии реже встречаются безостеоцитные участки в материнской кости. Не выявляется резорбции костного вещества. По краям хорошо различима густая сеть вновь образованных костных балочек различной степени зрелости, окруженных цепочкой «возбужденных», «сочных» остеобластических клеточных элементов. Межбалочные пространства выполнены фиброретикулярной клеточной тканью (рис. 2).

Через 1 месяц в серии контроля в костной стенке имплантационного ложа продолжает наблюдаться остеокластическая резорбция костного вещества. По краю материнской кости отмечается лизис костных клеточных элементов, к ней вплотную прилежит слой грубоволокнистой зрелой соединительной ткани, бедной клеточными элементами. Местами просматриваются поля остеоидной и слабо обызвествленной ткани, имеющий иррегулярное строение грубоволокнистого характера. В указанный срок наблюдения в основной серии препаратов полость окружена густой сетью вновь образованных костных балочек трабекулярного строения. Местами граница между материнской костью и вновь образованной костной тканью со стороны имплантационной полости с трудом различима.

Через 2 мес. наблюдения препараты основной серии отличало то, что была видна сеть костных структур, тесно спаянных с материнской костью имплантационного ложа. Продолжались процессы вторичной перестройки образовавшихся костных структур на зрелые, функционально адаптированные.

При сроке наблюдения 6 мес. в препаратах контрольной серии по краю материнской кости имплантационного ложа просматривалась различной ширины соединительнотканная прослойка с крупнопетливой сетью новообразованных остеоидных и слабообызвествленных костных структур. В подлежащей материнской кости отмечались остеолитические процессы по типу пазушной и остеоκлас-

тической резорбции. В основной серии при данном сроке наблюдения граница между вновь образованной и материнской костью была практически не различима. Во вновь образованных структурах завершаются процессы вторичной перестройки новообразованной кости на функционально детерминированные зрелые костные структуры (рис. 3).

Таким образом, при сравнительном сопоставлении патоморфологического изучения препаратов контрольной и основной серий следует отметить, что в серии 2 во все сроки наблюдения отмечено более быстрое, чем в контроле, созревание клеточно-волоконных структур соединительнотканной прослойки между имплантатом и материнской костью. Также следует подчеркнуть, что в основной серии в значительно меньшей степени выражены проявления некроза и некробиотоза остеоцитов по краю материнской кости. Края ее имели более ровный и менее зазубренный вид. Резорбтивные изменения выявлялись в ранние сроки и были незначительными уже к концу 1-го месяца наблюдений. Более интенсивное развитие костеобразовательных процессов в области имплантации также было отмечено в основной серии. По краям имплантационной полости более активно и в более ранние сроки формировались мелко- и крупнопетлистые структуры из вновь образованного остеоидного вещества. Процессы вторичной перестройки вновь образованного костного вещества в серии 2 начинались в более ранние сроки и были заметны уже на стадии формирования остеоидного матрикса, что выражалось в образовании молодой мелкопетливой костной ткани среди полей недифференцированного костного матрикса.

Приведенные данные доказывают, что использование рефлексотерапии в послеоперационном периоде при дентальной имплантации создает наиболее благоприятные условия для протекания процессов остеоинтеграции в системе «челюсть – дентальный имплантат».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Денисов, С.Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных / С.Д. Денисов, Т.С. Морозкина // Здоровоохранение. – 2001. – № 4. – С. 40–42.
2. Казеев, Г.В. Ветеринарная акупунктура / Г.В. Казеев. – М.: РИО РГАЗУ, 2000. – 398 с.
3. Корж, А.А. Репаративная регенерация кости / А.А. Корж, А.М. Белоус, Е.Я. Панков. – М.: Медицина, 1972. – 232 с.
4. Никольский, В.Ю. Внутрикостная дентальная имплантация / В.Ю. Никольский. – Самара: СамГМУ, 2004. – 40 с.
5. Полякова, А.Г. Восстановительное лечение боль-

ных травматолого-ортопедического профиля с использованием рефлексотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / А.Г. Полякова; НИИТиО им. В.В. Вредена. – Л., 1989. – 20 с.

6. Походенько-Чудакова, И.О. Влияние акупунктуры на регенерацию травматических повреждений костной ткани нижней челюсти в эксперименте / И.О. Походенько-Чудакова, С.Д. Беззубик // Сб. науч. статей Республ. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины», 15-й науч. сессии ГГМУ, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне. – Гомель: УО ГГМУ, 2005. – Т. 3, вып. 6. – С. 89–90.

7. Применение дентальных имплантатов спиралевидной формы у больных с дефектами зубных рядов: учеб.-метод. пособие / И.М. Байриков [и др.]. – Самара: ООО «БМВ и К», 2010. – 24 с.

8. Робустова, Т.Г. Имплантация зубов (хирургические аспекты) / Т.Г. Робустова. – М.: Медицина, 2003. – 560 с.

9. Системы комплексной электроманнитотерапии / А.М. Беркутов [и др.]. – М: Лаборатория базовых знаний, 2000. – 376 с.

10. Branemark, P.-I. Osseointegration and its experimental background / P.-I. Branemark // J. Pros. Dent. – 1993. – Vol. 50. – P. 399–412.

11. Evaluation of the difference in accuracy between implant placement by virtual planning data and surgical guide templates versus the conventional free-hand method – a combined in vivo – in vitro technique using cone-beam CT (Part II) / H.J. Nickenig [et al.] // J. Cranio-maxillo-Facial Surgery. – 2010. – Vol. 38, N 7. – P. 488–493.

12. Lee, Chunzhen. Experimental chen-tzu / Chunzhen

Lee. – Beijing: Chinese pharmacological publishing house, 2004. – 253 p.

13. List, T. Acupuncture and occlusal splint therapy in the treatment of craniomandibular disorders II. A 1-year follow-up study / T. List, M. Helkimo // Acta Odontol. Scand. – 1992. – Vol. 50, N 6. – P. 375–385.

14. Sakka, S. Simultaneous maxillary sinus lifting and implant placement with autogenous parietal bone graft: Outcome of 17 cases / S. Sakka, Ch. Krenkel // J.Cranio-maxillo-Facial Surgery. – 2011. – Vol. 39, N 3. – P. 187–191.

Поступила 19.07.2011 г.

**Резюме**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ В ДИНАМИКЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ КОМПЛЕКСОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА**

Походенько-Чудакова И.О., Пашкевич Л.А., Шевела Т.Л.  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск  
РНПЦ травматологии и ортопедии, Минск  
Белорусский сотрудничающий центр Европейской ассоциации черепно-челюстно-лицевой хирургии, Минск

Проведена сравнительная оценка морфологических изменений остеоинтеграции в системе «челюсть – дентальный имплантат» в динамике применения различных лечебных комплексов в условиях эксперимента. Исследование выполнено на 69 кроликах. Результаты доказывают, что использование рефлексотерапии в послеоперационном периоде при дентальной имплантации создает наиболее благоприятные условия для протекания процессов остеоинтеграции в системе «челюсть – дентальный имплантат».

**Ключевые слова:** • дентальная имплантация, остеоинтеграция, рефлексотерапия, морфологические изменения.

**Summary**

**COMPARATIVE EVALUATION OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF OSTEOINTEGRATION IN DYNAMICS DURING DIFFERENT TREATMENT**

Pohodenko-Chudakova I.O., Pashkevitch L.A., Shevela T.L.  
Belarusian State Medical University, Minsk  
Republican Scientific Practical Centre of Traumatology and Orthopedics, Minsk  
Belarusian Cooperating Centre of the European Association of Craniomaxillofacial Surgery, Minsk

Aim of work was to make comparative evaluation of morphological changes of osteointegration in the system «mandible – dental implant» in dynamics during different treatment methods in experiment. Examination was performed on 69 rabbits. Results confirm that postoperative acupuncture application during the dental implantation create more comfortable conditions for processes of osteointegration in the system «mandible – dental implant».

**• Keywords:** dental implantation, osteointegration, acupuncture, morphological changes.

**Беляковский В.Н., Волченко А.Н., Воропаев Е.В., Пригожая Т.И., Стасенкова С.В., Грабарёва Г.Л., Думова С.А.**

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

## Анализ эффективности определения ДНК папилломавирусов высокого канцерогенного риска в профилактике рака шейки матки

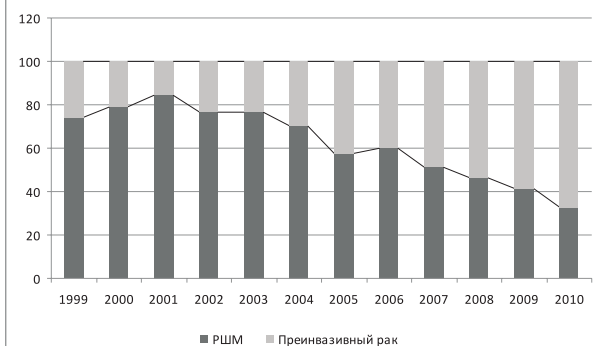
**Р**ак шейки матки (РШМ) – наиболее значимая онкологическая патология у женщин. По данным 2008 г., ежегодно регистрировалось 529 000 случаев заболевания цервикальным раком и 274 000 смертей от этой патологии по всему миру, и этот показатель имеет тенденцию к росту. Стандартизированный показатель заболеваемости и смертности составил 15,2 и 7,8‰ соответственно. В развивающихся странах цервикальный рак остается на втором месте среди женской онкологической патологии (542 000 зарегистрированных случаев в год, 17,8‰) и только на 10-м месте в развитых странах (76 000 случаев в год, 9,0‰). Смертность находится на уровне 9,8 и 3,2‰ в менее развитых и более развитых странах соответственно [12]. Различные уровни заболеваемости и смертности от РШМ обусловлены как разным уровнем распространения

вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) в популяциях, так и различающимися профилактическими и скрининговыми программами. Так, среди европейских стран в Румынии наблюдается самый высокий уровень заболеваемости и смертности от РШМ (30 и 21‰ соответственно), распространенность ВПЧ ВКР среди общей популяции женского населения достигает 60,7% [9]. Самая низкая заболеваемость и смертность от РШМ наблюдается в Финляндии (4,2 и 1,2‰) при распространенности ВПЧ ВКР 7,5%, сходной со средневропейской, 10,5% [16, 18]. Такая ситуация объясняется внедрением в Финляндии программ организованного (направленного) цервикального скрининга и образовательных мероприятий с целью повышения санитарной грамотности населения [16]. Подобные программы организованного скрининга существуют лишь

в девяти странах Европы (Дании, Финляндии, Исландии, Норвегии, Словении, Швеции, Нидерландах, Великобритании и в крупных регионах Италии) [10]. Эффективность в снижении заболеваемости РШМ при использовании направленного скрининга составляет 75%. В большинстве других стран обследование является добровольным и зависит от инициативы конкретной женщины или ее врача («оппортунистический скрининг»), эффективность его составляет около 43% [11].

В Республике Беларусь скрининг носит оппортунистический характер и существует в виде двухступенчатой системы вторичной профилактики цервикального рака: I этап – рутинный осмотр в зеркалах и цитологическое исследование, II этап – углубленное кольпоскопическое исследование, дополняемое, при необходимости, прицельной биопсией, лечебно-диагностическим выскаблива-

**Рисунок** Динамика отношения количества случаев выявленного преинвазивного и инвазивного РШМ в Гомельской области в 1999–2010 гг.



нием слизистой оболочки цервикального канала или конусовидной эксцизией шейки матки (ШМ) [1].

Ведущим методом первичного скрининга по-прежнему остается цитологическое исследование, эффективность которого зависит от ряда факторов [7]. Даже при использовании окраски мазков по Папаниколу чувствительность колеблется от 30 до 87%, а специфичность – от 86 до 100% в различных исследованиях [17].

Персистирующие ВПЧ ВКР является необходимым условием для развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и РШМ. Доказанная вирусная этиология стимулирует попытки использовать определение ДНК ВПЧ ВКР в программах скрининга РШМ [15]. Диагностические характеристики молекулярно-генетического определения ДНК ВПЧ ВКР превышают таковые у цитологического исследования (чувствительность 65–95%, специфичность 45–85%) [13, 14].

Первая тест-система на ДНК ВПЧ «Hybrid Capture 2 High Risk HPV DNA Test» фирмы «Digene» (США) была одобрена Управлением по контролю качества продуктов и лекарств (FDA) в 2003 г. и впоследствии рекомендована для скрининга. В Европе вопрос о применении теста на ВПЧ в первичном скрининге находится в стадии активного обсуждения [11]. В России в настоящее время завершаются масштабные государственные испытания программы цервикального скрининга, в основе которого лежит использование молекулярно-генетических технологий определения ДНК ВПЧ ВКР [2]. Таким образом, разработка и внедрение совершенных профилактических скрининговых программ является актуальной задачей профилактической медицины.

**Цель исследования** – изучение эффективности определения ДНК ВПЧ ВКР методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в дополнение к традиционному цитологическому скринингу в профилактике РШМ.

#### Материалы и методы

Материалом для анализа заболеваемости РШМ послужили данные Белорусского канцер-регистра о случаях РШМ, зарегистрированных в Гомельской области в 1999–2010 гг.

Также были проанализированы результаты обследования на ДНК ВПЧ ВКР по данным лаборатории диагностики вирусных и особо опасных инфекций Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья и лаборатории ПЦР и диагностических препаратов Центральной научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета.

Объектом клинико-эпидемиологического исследования были здоровые женщины, посетившие учреждения здравоохранения для рутинного профилактического медицинского осмотра в г. Гомеле в 2009–2010 гг. Критерии включения: согласие на участие в исследовании, удовлетворительное качество цервикальных мазков для проведения молекулярно-генетических и цитологических исследований. Критерий исключения: наличие дисплазий или РШМ в анамнезе. В соот-

ветствии с приведенными критериями для анализа было выбрано 1023 человека в возрасте от 17 до 62 лет (средний возраст  $32,0 \pm 0,3$  года). Все женщины были осмотрены гинекологом, выполнялось цитологическое исследование и определение ДНК ВПЧ ВКР методом ПЦР в цервикальных мазках. При выявлении дисплазии и койлоцитоза (маркеров ВПЧ) и/или положительном результате обследования на ДНК ВПЧ ВКР женщины приглашались на повторный прием. При вторичном осмотре проводилось углубленное исследование с кольпоскопией и применением сосудистых проб (с 3–5%-ным раствором уксусной кислоты) и прицельная биопсия. Конизация ШМ выполнялась с лечебной и диагностической целью на радиохимическом аппарате «Сургитрон» (Россия). Показанием для конизации были дисплазии 1–3-й степени, законченные и незаконченные зоны трансформации с образованием ретенционных кист (*ovula Nabothy*), обусловленные эктопией цилиндрического эпителия и эктропионом как с положительными, так и отрицательными результатами определения ДНК ВПЧ ВКР и цитологического исследования.

Для детектирования генома папилломавирусов применялась тест-система, определялись следующие генотипы ВПЧ ВКР: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59.

Для статистической обработки данных применялся ROC-анализ, эффективность применения технологии ПЦР рассчитывалась по методике К.А. Мовчан и соавт. [4].

#### Результаты и обсуждение

*Результаты диагностики преинвазивного и инвазивного РШМ в Гомельской области.* Один из показателей эффективности работы онкологической службы по профилактике РШМ – отношение случаев выявленного преинвазивного рака к

**Таблица 1** Результаты обследования женщин на ДНК ВПЧ ВКР за 2002–2010 гг. по данным лаборатории диагностики вирусных и особо опасных инфекций Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья

Показатель	Год								
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Количество исследований	40	199	163	293	641	1267	2108	2778 (3285)*	2827 (3343)*
% позитивных образцов	82,5	52,3	37,4	53,6	51,5	47,8	48,8	41,1 (38,9)*	39,3 (40,1)*
<i>Cancer in situ</i> : РШМ	0,3:1	0,3:1	0,4:1	0,7:1	0,7:1	1:1	1,2:1	1,4:1	1,6:1

\* С учетом исследований, проведенных лабораторией ПЦР и диагностических препаратов Центральной научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета.

его инвазивным формам. Мы проанализировали этот показатель в связи с ростом количества обследованных женщин на ДНК ВПЧ ВКР в Гомельской области с 2002 г., когда эта методика была внедрена. Результаты представлены на рисунке.

В Гомельской области сложилась положительная тенденция диагностики преинвазивного рака. Это можно связать с внедрением технологии молекулярно-генетического определения ДНК ВПЧ ВКР в области в 2002 г. и ростом числа обследованных. С 1999 по 2002 г. выявлялось небольшое количество случаев преинвазивного рака, метод ПЦР для диагностики ДНК ВПЧ ВКР не применялся.

До 2007 г. количество выявленных случаев инвазивного РШМ преобладало над преинвазивными формами. При достижении в 2007 г. числа обследованных женщин более 1000 человек (табл. 1) отношение преинвазивного РШМ к его инвазивным формам составило 1:1. В 2010 г. количество случаев *cancer in situ* стало в 1,6 раза больше, чем инвазивного рака.

Приведенные данные показывают, что обследование на ДНК ВПЧ ВКР методом ПЦР и проведение диагностических мероприятий в группе инфицированных женщин способствует росту выявления преинвазивного РШМ.

**Результаты клинико-эпидемиологического исследования.** В результате обследования 1023 здоровых женщин с использованием цитологического и молекулярно-генетического методов, проведения расширенной кольпоскопии, лечебно-диагностической конизации ШМ и прицельной биопсии ЦИН различной степени тяжести диагностирована у 91 женщины (8,9%). Из них дисплазия шейки матки I–III степени верифицирована у 89 обследованных, преинвазивный рак – у 2. У 84 (8,2%) женщин ЦИН диагностирована при обследовании пациенток с цитологическим заключением дисплазии и/или морфологических маркеров ВПЧ, а также инфицированных ВПЧ ВКР. У 7 (0,7%) женщин дисплазия диагностирована при выполнении лечебно-диагностической конизации для лечения фоновой патологии ШМ по показаниям, представленным выше, при отсутствии патологических изменений в мазке и отрицательном результате ПЦР.

**Результаты цитологического исследования.** При анализе результатов цитологического исследования у 1023 здоровых женщин обнаружено, что дисплазия была выявлена у 11 (1,1%) обследованных, койлоцитоз дополнительно отмечался у 43 пациенток (4,2%).

**Таблица 2** Сравнительная характеристика диагностических параметров цитологического и молекулярно-генетического методов исследования как методов скрининга в профилактике РШМ

Параметр оценки	Цитология	ПЦР + цитология
Чувствительность (Se), 95% ДИ	8,8%; 3,9–16,6%	92,3%; 84,8–96,8%
Специфичность (Sp), 95% ДИ	94,2%; 92,5–95,6%	65,3%; 62,2–68,4%
PV+, 95% ДИ	12,9%; 5,8–23,9%	20,6%; 16,8–24,9%
PV–, 95% ДИ	91,4%; 89,4–93,1%	98,9%; 97,7–99,5%
LR+, 95% ДИ	1,5; 0,8–2,9	2,7; 2,5–2,9
LR–, 95% ДИ	0,97; 0,7–1,3	0,12; 0,06–0,2

Примечание: PV+ – прогностическая ценность положительного результата; PV– – прогностическая ценность отрицательного результата; LR+ – отношение правдоподобия положительного результата; LR– – отношение правдоподобия отрицательного результата, AUC – площадь под кривой операционной характеристики теста.

Из 11 цитологических заключений дисплазии диагноз морфологически подтвердился у 5 человек (0,5%). При углубленном обследовании, проведенном на основании цитологического ВПЧ-эффекта, морфологически было диагностировано еще 3 дисплазии. Таким образом, при проведении углубленного обследования женщин с цитологическими признаками дисплазии и ВПЧ-эффекта (койлоцитоза) дисплазия гистологически верифицирована у 8 пациенток (у 2 – I степени, у 5 – II степени, у 1 – III степени), что составило 0,8%. Полученные данные доказывают целесообразность углубленного исследования при цитологическом заключении, указывающем как на дисплазию, так и на ВПЧ-эффект.

**Результаты молекулярно-генетического исследования.** При обследовании 1023 здоровых женщин ДНК ВПЧ ВКР была выявлена у 364 (35,6%). При проведении углубленного обследования инфицированных женщин дисплазия была диагностирована у 83 человек (8,1%), причем у 76 пациенток (в том числе 2 случая *cancer in situ*) при отрицательных результатах цитологического исследования. Среди неинфицированных у 8 (0,8%) пациенток была диагностирована и морфологически подтверждена дисплазия: у одной женщины с цитологическим заключением дисплазии, у 7 – с фоновой патологией ШМ после конизации.

Из этих данных следует, что поиск дисплазий в группе инфицированных женщин оказался наиболее продуктивным и позволил диагностировать дополнительно 7,6% дисплазий.

Сравнительная характеристика методов скрининга представлена в табл. 2.

По результатам ROC-анализа выявлено, что чувствительность комплекса

методов оказалась значительно выше чувствительности одного цитологического исследования. Прогностическая ценность отрицательного результата примененных методов приближается к 100%, что позволяет рассматривать заключение комплекса молекулярно-генетического и цитологического исследований – «отрицательный» как «отрицательный», т.е. при отсутствии ДНК ВПЧ ВКР и нормальной цитологии риск развития дисплазии, а впоследствии РШМ, минимален. Согласно отношению правдоподобия, удовлетворительный результат цитологического исследования одинаково часто может встречаться как у женщин с дисплазией, так и у здоровых лиц. Положительный результат комплекса ПЦР и цитологического исследования встречается в 2,7 раз чаще у женщин с дисплазией, чем у здоровых лиц. Отрицательный же результат у пациенток с дисплазией встречается крайне редко. При сравнении площади под кривой операционной характеристики тестов также выявлена недостаточность применения только цитологического исследования в качестве метода скрининга (AUC = 0,5, 95% ДИ 0,48–0,55) и показана эффективность применения комплекса ПЦР и цитологического исследования в программах раннего выявления ВПЧ-ассоциированной патологии (AUC = 0,8, 95% ДИ 0,76–0,81).

**Анализ затрат на применение метода ПЦР в профилактике РШМ.** Использование ПЦР предупредило «потерю» выявления 76 больных молодого возраста ЦИН шейки матки из 1023 женщин (из них ЦИН II – 34, ЦИН III – 13, *cancer in situ* – 2). По данным В.И. Кулакова, инвазивный рак развивается из 36% ЦИН III степени, а ЦИН II степени трансформируется в ЦИН III степени лишь у 26% больных [3].

Суммируя количество пациенток с ЦИН II–III степени с наибольшей вероятностью трансформации в инвазивный рак, расчетное количество больных РШМ составило  $R = 5,4 + 3,2 = 8,6 = 9$  человек.

Экономические потери (ущерб – У) в связи с заболеваемостью РШМ складываются из потерь внутреннего валового продукта (ВВП), создаваемого одним работником за год, выплат пособий (П) по временной утрате трудоспособности, затрат на диагностику и лечение (Л) [4]:  $U = \text{ВВП}/\text{год} + \text{П} + \text{Л}$ .

Размер ВВП на одного работающего в Беларуси в 2009 г. составил 14 457 000 руб. (5177,1 долл. США) [5, 6]. Предполагаемые потери ВВП:  $\text{ВВП}/\text{год} = 5177,1 \times 9 = 46593,9$  долл. США. Размер выплаченных пособий для 9 человек составил:  $\text{П} = 3111,0 \times 9 = 27999,0$  долл. США. Затраты на стационарное и поликлиническое обслуживание:  $\text{Л} = 20493,0 + 827,1 = 21320,1$  долл. США. Таким образом, предполагаемые потери составили:  $U = \text{ВВП}/\text{год} + \text{П} + \text{Л} = 46593,9 + 27999,0 + 21320,1 = 95913,0$  долл. США.

Стоимость однократного проведения ПЦР в 2009 г. составила 45 000 руб. (16,1 долл. США). Затраты на выполнение исследования методом ПЦР у 1023 женщин составили  $15,8 \times 1023 = 16470,3$  долл. США.

Таким образом, затраты на лечение «пропущенного РШМ» при использовании только цитологического исследования в качестве скрининга в 6 раз превышают затраты на применение метода ПЦР для раннего выявления ВПЧ-ассоциированной патологии ШМ:  $95913,0/16470,3 = 5,8 = 6,0$ .

Существует еще социальная сторона предполагаемого ущерба, связанная с рождаемостью. В Беларуси среднее количество детей на одну женщину в детородном возрасте составляет 1,3 [8]. Если учесть, что пациентки находятся в репродуктивном возрасте, то потери рождения детей составят  $9 \times 1,3 = 11,7 = 12$  детей на 1023 женщины. Этот социальный ущерб приобретает большое значение, так как усугубляет депопуляцию населения Беларуси.

Таким образом, внедрение ПЦР в Гомельской области в 2002 г. привело к росту выявления преинвазивного РШМ, причем с 2007 г. количество случаев выявленного преинвазивного рака превысило случаи инвазивного.

Определение ДНК ВПЧ ВКР в дополнение к цитологическому методу

и активное лечение фоновой патологии ШМ позволило диагностировать ЦИН I–III степени у 91 (8,9%) женщины, считающей себя здоровой на основании результатов обследования предыдущих традиционно выполняемых профилактических осмотров, и оказалось в 11 раз эффективнее цитологического скрининга (8,9 и 0,8% соответственно).

Затраты на дополнительные исследования методом ПЦР оказались в 6 раз ниже, чем расчетные затраты на лечение РШМ, выявленного на поздних стадиях.

Таким образом, определение ДНК ВПЧ ВКР методом ПЦР в дополнение к традиционному цитологическому скринингу существенно увеличивает эффективность последнего и является экономически выгодным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Залуцкий И.В. // Мед. новости. – 2005. – № 4. – С. 50–56.
2. ИнтерЛабСервис [Электронный ресурс]. – М., 2011. – Режим доступа: <http://www.interlabservice.ru>. – Дата доступа: 05.05.2011.
3. Кулаков В.И., Роговская С.И., Бебнева Т.Р. Заболевания шейки матки, влагалища, вульвы (кли-

нические лекции) / под ред. В.Н. Прилепской. – М., 1999. – С. 153–159.

4. Мовчан К.А., Глушанко В.С., Плиш А.В. Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении: инструкция по применению. – Минск, 2003. – 24 с.

5. Национальный банк Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Минск, 2011. – Режим доступа: <http://www.nbrb.by>. – Дата доступа: 25.04.2011.

6. Национальный статистический комитет Республики Беларусь Беларусь [Электронный ресурс]. – Минск, 2011. – Режим доступа: <http://www.belstat.gov.by>. – Дата доступа: 25.04.2011.

7. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. Руководство. – СПб.: SOTIS, 2000. – 333 с.

8. Человеческий потенциал Республики Беларусь / под ред. П.Г. Никитенко. – Минск, 2009. – 716 с.

9. Anton G. // APMIS. – 2011. – № 119. – P. 1–9.

10. Arbyn M. // Европейский журнал по сексуальному и репродуктивному здоровью. – 2007. – № 67. – С. 10–12.

11. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2007.

12. Ferlay J. // Int. J. of Cancer. – 2010. – Vol. 127, Is. 12. – P. 2893–2917.

13. Goldie S. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, N 20. – P. 2158–2168.

14. Hong I.S. // J. Acta Cytologica. – 2002. – Vol. 46, N 5. – P. 828–834.

15. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. – Vol. 64. Human papillomaviruses. – Lyons, 1995. – 200 p.

16. Leinonen M. // Int. J. Cancer. – 2008. – Vol. 123, N 6. – P. 1344–1349.

17. Nanda K. // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132, N 10. – P. 810–829.

18. Parkin D. M. // Int. J. of Cancer. – 2001. – Vol. 94, N 2. – P. 153–156.

Поступила 25.07.2011 г.

#### РЕЗЮМЕ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДНК ПАПИЛЛОМАВИРУСОВ ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Беляковский В.Н., Волченко А.Н., Воропаев Е.В., Пригожая Т.И., Стасенкова С.В., Грабарёва Г.Л., Думова С.А.

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

Изучена эффективность определения ДНК ВПЧ ВКР методом ПЦР в дополнение к цитологическому скринингу в профилактике РШМ. Проанализированы данные о заболеваемости РШМ и количестве обследованных на ДНК ВПЧ ВКР женщин в Гомельской области. Также выполнено цитологическое и исследование методом ПЦР 1023 женщинам без цервикального рака или дисплазий в анамнезе. Расчеты затрат проводились в ценах 2009 г.

Внедрение ПЦР в Гомельской области привело к росту выявления преинвазивного РШМ. Определение ДНК ВПЧ ВКР в дополнение к цитологическому методу и активное лечение фоновой патологии ШМ позволило диагностировать ЦИН I–III степени у 91 женщины (8,9%) и оказалось в 11 раз эффективнее цитологического скрининга (8,9 и 0,8% соответственно). Затраты на дополнительные исследования методом ПЦР оказались в 6 раз ниже расчетных затрат на лечение РШМ, выявленного на поздних стадиях.

Ключевые слова: • цитологический скрининг, ПЦР вирус папилломы человека, рак шейки матки, эффективность диагностики.

#### Summary

#### ANALYSIS OF EFFECTIVENESS OF DNA HUMAN PAPILLOMAVIRUS HIGH CANCER RISK DETECTION IN CERVICAL CANCER PREVENTION

Belyakovskij V.N., Volchenko A.N., Voropaev E.V., Prigozhaya T.I., Stasenkov S.V., Grabareva G.L., Dumova S.A.

Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Belarus  
Gomel State Medical University, Belarus  
Gomel Regional Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Belarus

The aim of the article was to study effectiveness of DNA HPV HCR detection in addition to cytological screening in cervical cancer prevention. Data of cervical cancer morbidity and number of surveyed for DNA HPV HCR women in Gomel region were analyzed. Also cytological and PCR investigation were carried out for 1023 women without cervical cancer or dysplasia in anamnesis. Calculations of cost-effectiveness of PCR were performed at 2009 prices.

Implementation of PCR in Gomel region led to increasing cancer in situ detection. DNA HPV HCR detection in addition to cytological screening and active treatment of cervical pathology allowed to diagnose 91 (8.9%) cases of CIN I–III out of 1023 women. Complex of methods was turned out in 11 times more effective, then cytology screening (8.9% by complex of methods and 0.8% by only cytology). The cost of PCR analysis has been in 6 times lower than the estimated cost of treating of cervical cancer diagnosed at later stages.

• Keywords: cytological screening, PCR, human papillomavirus, cervical cancer, effectiveness of diagnostics.

## CRYO 6 – АППАРАТ ДЛЯ БЕСКОНТАКТНОЙ КРИОТЕРАПИИ

Новое поколение криотерапевтических систем, использующих холодную струю воздуха



**CRYO 6** используется для эффективного снятия боли и снижения отечности, восстановления мышечного тонуса.

Воздушная холодотерапия сокращает общее время лечения и надежно помогает при острых и хронических приступах заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как заболевания суставов, вертебральный болевой синдром, первичные хронические полиартриты, ревматические заболевания мягких тканей, бурситы, дисторсии; при гематомах, отечности; уменьшает боли, снимает послеоперационную боль и опухоли.

### Преимущества:

- аппарат получает воздух из окружающей среды, фильтрует и охлаждает его до необходимой температуры (около  $-30^{\circ}\text{C}$ )
- отсутствие расходных материалов не предполагает дополнительных расходов, связанных с высокой энергоёмкостью
- аппаратура не требует времени на отдых, создана для работы в течение целого рабочего дня
- сенсорная панель позволяет выбрать одну из 6 программ, сочетающих различные варианты скорости и экспозиции воздушного потока
- на стеклянной полке можно установить лазерный аппарат, эвакуатор дыма, аксессуары

- колёса оснащены тормозными кнопками
- система антиобледенения обеспечивает ровную и бесперебойную работу в течение дня

## PHYSYS – АППАРАТ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ФИЗИОТЕРАПИИ

(электротерапия+ультразвук+вакуум)



### Показания:

- лечение острой и хронической боли, мышечной атрофии, воспалительного синдрома
- мышечная релаксация, тренировка мышц, реабилитация, диагностика
- стимулирование метаболизма

Аппарат **Physys** оптимизирует лечение с использованием собственных программ электростимуляции и ультразвуковой терапии для одного или двух каналов. В аппарат можно интегрировать прибор для вакуумной терапии **Vaco**.

### Преимущества:

- необходимая глубина воздействия
- выбор желаемого эффекта: тепловой / механический эффект или их комбинация
- управление через сенсорный экран
- установочные параметры регулируются и фиксируются в памяти

### Формы токов:

- гальванический (ионофорез), фарадический, Траберта, диадинамический; прямоугольные, стимулирующие импульсы; 4-полюсная интерференция 4 кГц, TENS-асимметричные, симметричные, переменные;
- 2-полюсная интерференция, изопланарное векторное поле, 4-полюсная интерференция 10 кГц; «русская» стимуляция с несущей частотой 4 и 10 кГц;
- большое количество модификаций импульсов

**Ультразвук** частотой 0,8 и 2,4 MHz, ультразвуковая головка мультисоставная, водонепроницаемая.  
**Вакуум** непрерывный/пульсирующий, мощность задаётся для быстрого воздействия, плавно регулируется.

Товар на складе. Действует специальное предложение.



Петрова Д.Ю., Подгайский В.Н., Недзьведь М.К., Анищенко С.Л., Мечковский С.Ю., Зафранская М.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Минское городское клиническое патологоанатомическое бюро

## Возможность восстановления поврежденных периферических нервов при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток

За последние 50 лет хирургические методы восстановления периферических нервов значительно продвинулись вперед, главным образом путем усовершенствования хирургической техники. Применение операционного микроскопа, микрохирургического инструментария и соответствующего шовного материала открыло принципиально новые возможности в восстановительной хирургии травматических повреждений и лечении компрессионно-ишемических поражений нервных стволов [10].

В большинстве случаев травма нервов вследствие специфики анатомо-топографических взаимоотношений редко бывает изолированной. Как правило, она сопровождается повреждением сосудов, костных и мягкотканых структур. Патоморфологические изменения развиваются при повреждении магистральных артерий и периферических нервов, характеризуются замещением этих структур фиброзной тканью и, как следствие, развитием тендогенных и артрогенных контрактур, замедленной консолидацией костных структур [6].

На сегодняшний день нет единого мнения в отношении оптимального метода восстановления поврежденного нерва. Несмотря на использование микрохирургической техники при наложении первичного эпинеурального шва либо аутотрансплантации, функциональные результаты часто бывают неудовлетворительными, особенно при наличии дефекта нерва на протяжении [1, 3, 5]. Эффективность оперативных вмешательств на периферических нервах составляет от 36 до 98% в зависимости от типа повреждения и характера оперативного пособия [17, 20]. Это связано со специфическими процессами дегенерации-регенерации поврежденного нерва, полисимптоматикой клинических проявлений, развитием рубцовых изменений в области оперативного вмешательства [2, 18, 19].

В связи с вышеизложенным, вопрос сберегательного и адекватного лечения после различных травм с повреждени-

ем периферических нервных стволов требует разработки принципиально новых методических подходов к лечению. В последние десятилетия ведется активный поиск и разработка перспективных методов восстановления периферических нервов, которые служат альтернативой аутотрансплантации и предполагают использование новых синтетических материалов, клеточных технологий и генно-инженерных конструкций. Развитие клеточных технологий дает новые пути решения проблем в лечении поврежденных периферических нервов.

**Цель исследования** – определение возможности регенерации поврежденных периферических нервов при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в эксперименте.

### Материалы и методы

Исследование выполнено на 24 самцах белых беспородных крыс массой 265–320 г. Модель повреждения периферического нерва была создана по общепринятой методике [9]. Для проведения анестезии животным внутримышечно вводили раствор фентанила 0,005% (1:1), из расчета 0,3 мл на 100 г веса, внутривенно. Седалищный нерв выделяли из доступа по задней поверхности правого бедра и пересекали его острым лезвием на уровне верхней трети бедра. Затем рану ушивали. В ходе эксперимента выполнили 2 серии, в каждой по 12 животных.

Через 3 недели после пересечения нерва выполняли восстановление дефекта у животных первой серии. У животных второй серии дефект восстанавливали через 5 недель (рис. 1, 2).

В ходе эксперимента в обеих сериях было выделено по две группы. В контрольной группе (4 крысы) анастомоз формировали между протезом из политетрафторэтилена диаметром 2 мм и длиной 7 мм и концами нерва наложением швов нитью пролен 8/0 за эпинеурий и введением в просвет анастомоза 0,1 мл раствора NaCl 0,9% с использованием операционного микроскопа и микрохирургического инструментария, увеличение составляло

до 8 крат. В качестве графта использовали сосудистый протез из политетрафторэтилена (ПТФЭ), который не подвергается распаду в условиях живого организма, сохраняя неизменность своих свойств независимо от времени, характеризуется высоко иммунологической толерантностью по сравнению с другими материалами. Во второй группе (20 крыс) в просвет анастомоза вводили суспензию МСК в количестве  $1 \times 10^6$  /мл. У четырех жи-

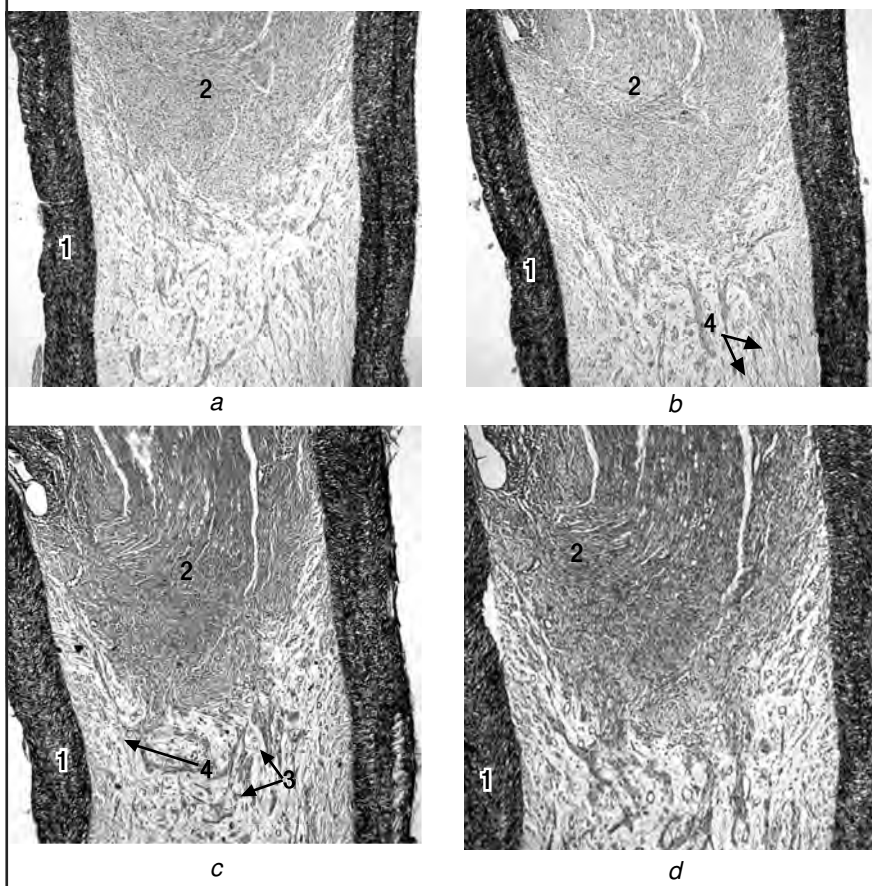
**Рисунок 1** Дефект (7 мм) между проксимальным и дистальным концами седалищного нерва крысы через 3 недели после его деформирования



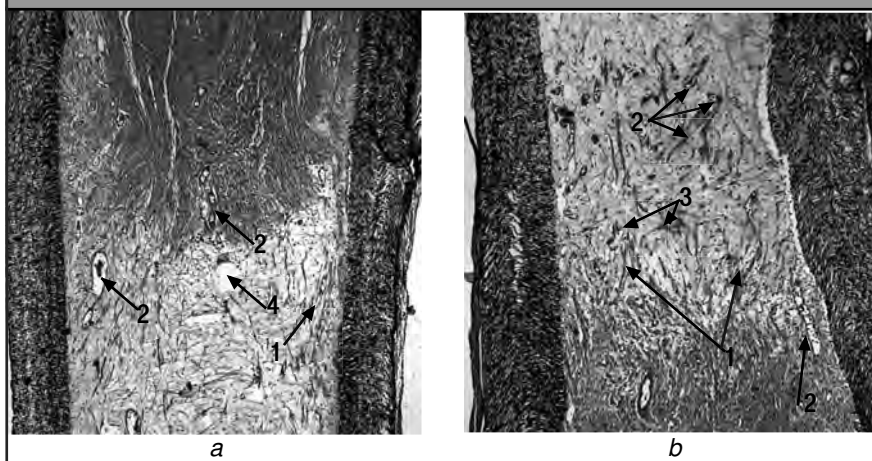
**Рисунок 2** Сформированный анастомоз между концами нерва и комбинированным графтом



**Рисунок 3** Содержимое протеза и проксимальный конец седалищного нерва крысы через 8 недель после восстановления нервного ствола, контрольная группа: *a* – окраска по методу Ван-Гизона; *b* – окраска гематоксилин-эозином; *c* – окраска MSB (Marcius-Scarlet-Blue); *d* – окраска по методу Клювера–Баррера, увеличение  $\times 5$ ; 1 – сосудистый протез ПТФЭ; 2 – концевая неврома; 3 – единичные коллагеновые волокна; 4 – скопления лимфоцитов



**Рисунок 4** Опытная группа. Окраска по методу MSB (Marcius-Scarlet-Blue), увеличение  $\times 5$ : *a* – проксимальный конец седалищного нерва крысы и содержимое протеза; *b* – дистальный конец нерва; 1 – миелиновые волокна, 2 – кровеносные сосуды, 3 – фибробластоподобные клетки; 4 – макрофаг



вотных из этой группы вводимые клетки предварительно окрашивали витальным красителем РКН26, для определения их локализации в просвете протеза спустя 8 недель после трансплантации.

Работа с экспериментальными животными проводилась в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

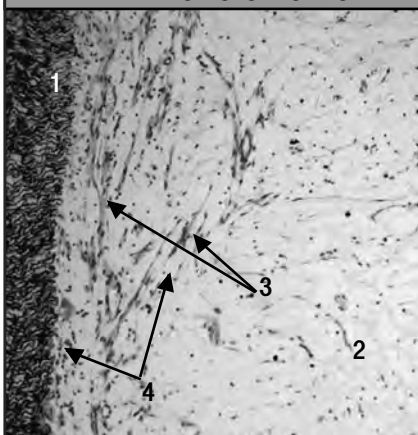
Забор зоны анастомоза с протезом, для морфологического исследования, производили у животных обеих серий на 8-й неделе, после восстановления дефекта. Выведение животных из эксперимента выполняли путем введения 2 мл раствора Тиопентала натрия 10% внутривенно.

*Гистологические методы.* Сразу после выведения животных из эксперимента проводили забор и фиксацию материала. Материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, после стандартной проводки заключали в парафиновые блоки. Оценка изменений нервной ткани проводили на продольных срезах. Для определения характера содержимого комбинированного графта, оценки состоятельности микрохирургического шва, состояния аксонов поврежденного седалищного нерва в дистальном и проксимальном концах, состояния миелиновых оболочек нервных волокон гистологические срезы препаратов окрашивали гематоксилин-эозином, MSB (Marcius-Scarlet-Blue) и по методам Ван-Гизона и Клювера–Баррера.

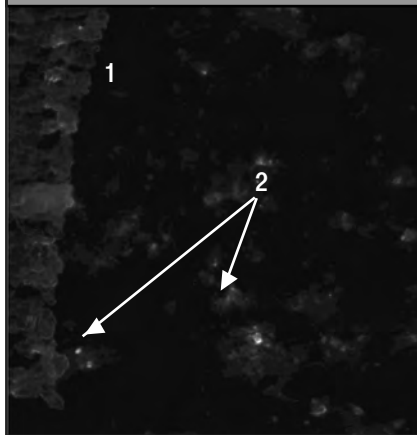
Для оценки жизнеспособности и распределения введенных МСК, предварительно окрашенных РКН26, с помощью криостата готовили ультратонкие срезы толщиной 60–100 мкм. Анализ гистологических препаратов проводили с использованием светового микроскопа «Leica DM 2500». Фотографии препаратов были выполнены с использованием цифровой камеры «Leica DFC 725C».

*Выделение МСК из жировой ткани* проводили по разработанному ранее протоколу с некоторыми модификациями [12]. После промывания стерильным раствором Хенкса липоаспират инкубировали в течение 45 мин с 0,075%-ным раствором коллагеназы I типа («Sigma», Германия) в PBS (фосфатный буфер). Нейтрализацию фермента проводили равным объемом среды DMEM, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) (НИИ ЭИМ, РБ). Клетки отмывали 2 раза центрифугированием, клеточный осадок ресуспендировали в среде DMEM, содержащей 10% ЭТС, 1% антибиотика и 1% глутамина, и заседали в культуральные чашки диаметром

**Рисунок 5** Содержимое протеза, опытная группа, окраска Клювера–Баррера, увеличение  $\times 10$ : 1 – участок сосудистого протеза ПТФЭ; 2 – аморфное вещество; 3 – коллагеновые волокна; 4 – стволовые клетки



**Рисунок 6** Содержимое протеза, опытная группа, криосрез, увеличение  $\times 20$ : 1 – участок сосудистого протеза ПТФЭ; 2 – РКН-окрашенные стволовые клетки



**Рисунок 7** Содержимое протеза и проксимальный конец седалищного нерва крысы через 8 недель после восстановления, контрольная группа: *a* – окраска MSB (Marcius-Scarlet-Blue); *b* – окраска Клювера–Баррера, увеличение  $\times 5$ : 1 – концевая неврома; 2 – макрофаг; 3 – воспалительная инфильтрация; 4 – коллагеновые волокна



*a*



*b*

60 мм. Через 24 ч производили смену культуральной среды для удаления не прикрепившихся клеток. В дальнейшем смена среды производилась каждые четвертые сутки. По достижении культурами 70–80% конфлюэнтности, клетки снимались с поверхности культурального пластика с помощью трипсина/ЭДТА, затем активность трипсина ингибировалась добавлением среды DMEM, содержащей

10% ЭТС и после двукратного отмывания центрифугированием клетки засевались в культуральные чашки для получения первого пассажа.

#### Результаты и обсуждение

Для морфологического исследования иссекали зону анастомоза вместе с протезом во всех экспериментальных группах. Гистологические срезы препаратов окрашивали гематоксилин-эозином,

MSB (Marcius-Scarlet-Blue) и по методам Ван-Гизона и Клювера–Баррера.

*Первая серия – восстановление дефекта через 3 недели после пересечения седалищного нерва.* В препаратах контрольной группы отмечается очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация, умеренная пролиферация шванновских клеток. Некоторые аксоны резко истончены, что свидетельствует об их дегенерации. В проксимальном отрезке определяется картина, характерная для формирования регенерационной невromы, – воспалительные круглоклеточные инфильтраты, единичные гигантские клетки, беспорядочно расположенные аксоны. Анализ препаратов окрашенных по MSB выявляет пролиферацию фибробластов, коллагеновых волокон (рис. 3).

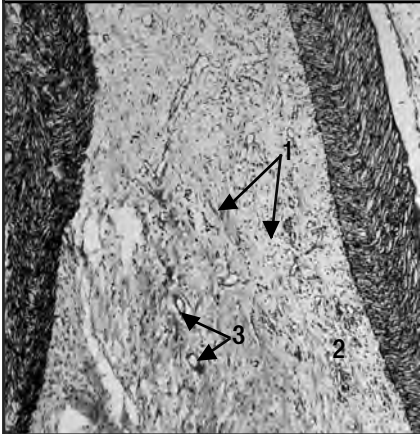
При введении МСК в зону дефекта просвет протеза заполнен светло окрашенным основным веществом с небольшим количеством фибробластов и единичными плазматическими клетками, отмечается образование мелких кровеносных сосудов. В проксимальном отделе нерва наблюдается образование нежных коллагеновых волокон, по ходу которых определяются многочисленные мелкие вакуоли.

В препаратах окрашенных по MSB в аморфном веществе, заполняющем протез, определяется небольшое количество фибробластоподобных клеток и беспорядочно расположенных миелиновых волокон (рис. 4).

Нервный ствол состоит из миелиновых и безмиелиновых нервных волокон, окруженных тремя соединительнотканными оболочками: эндоневрием, периневрием и эпиневрием [11]. При изучении седалищного нерва человека и некоторых животных С. Stolinski установил, что эпиневрй состоит из продольных, косых и циркулярных коллагеновых волокон, имеющих зигзагообразный извилистый ход. По мнению некоторых авторов периневрий и эндоневрий также содержат коллаген [14, 16, 21].

Исходя из этого, наличие большого количества нежных коллагеновых волокон в зоне дефекта нерва, особенно при введении МСК, позволяет предположить возможность развития оболочек нерва, что может способствовать направленному аксональному росту. Наличие основного вещества с фибробластами, пучками коллагеновых волокон может рассматриваться, как рыхлая соединительная ткань эпиневрйя, заполняющая пространство между формирующимися пучками нервных волокон [4]. То, что в процессе регенерации нерва принимают участие введенные стволовые клетки,

**Рисунок 8** Содержимое протеза и проксимальный конец седалищного нерва крысы, опытная группа. Окраска по методу Клювера–Баррера, увеличение ×5: 1 – миелиновые волокна; 2 – скопления лимфоцитоподобных клеток; 3 – кровеносные сосуды



наглядно демонстрирует картина иммунофлуоресцентной оценки криосрезов. Визуализация большого количества РКН-окрашенных МСК, локализованных в основном веществе преимущественно по периферии, подтверждает жизнеспособность введенных клеток (рис. 5, 6).

Немаловажное значение для регенерации нерва имеет адекватное кровоснабжение [7, 8]. Более выраженный процесс ангиогенеза обусловлен продукцией МСК проангиогенных факторов [11]. То есть, трансплантация МСК приводит к улучшению васкуляризации и, как следствие, улучшению регенерации нервного волокна.

**Вторая серия – восстановление дефекта через 5 недель после пересечения седалищного нерва.** При сравнении с контрольной группой 2-й серии в зоне дефекта определяется более выраженный фиброз, усиленная коллагенизация, большее количество лимфоцитов, плазматических клеток, вдоль протеза отмечается образование многоядерных гигантских клеток. В дистальном и проксимальном отделах – воспалительная инфильтрация. Со стороны проксимального отдела – пучки лимфоцитов и вращение кровеносных сосудов на незначительную глубину (рис. 7). В препаратах опытной группы выявляется умеренная круглоклеточная инфильтрация, единичные нейтрофилы. При сравнении с препаратами контрольной группы, воспалительная инфильтрация выражена

меньше. В проксимальном конце идет образование кровеносных сосудов, беспорядочно внедряющихся в дефект. В то же время в зоне дефекта имеются миелиновые волокна и нежные единичные коллагеновые волокна.

Истончение в центре дефекта и воспалительная инфильтрация обусловлены, вероятно, значительной ретракцией проксимальных и дистальных концов поврежденного нервного ствола, выраженным рубцовым процессом и, как следствие, более обширной мобилизацией концов нерва и натяжением последнего. Однако при введении стволовых клеток, как и в опытной группе 1-й серии, отмечается большее число кровеносных сосудов и продольно ориентированных коллагеновых волокон.

Анализ гистологических препаратов обеих серий показал, что процессы регенерации более выражены в группе, где были трансплантированы МСК, о чем свидетельствуют усиленный ангиогенез, образование продольно ориентированных пучков нежных коллагеновых волокон и пучков лимфоцитов. Следует также отметить, что при восстановлении в более ранние сроки после травмы репаративные процессы протекают лучше, воспалительные изменения менее выражены, что согласуется с литературными данными. Таким образом, трансплантация МСК при восстановлении нерва приводит к улучшению регенерации нервного волокна. Это может быть использовано при дальнейшем изучении регенераторных процессов с целью разработки новых методов лечения.

**Резюме**

**ВОЗМОЖНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕННЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТОЛБОВЫХ КЛЕТОК**

Петрова Д.Ю., Подгайский В.Н., Недзведзь М.К., Анищенко С.Л., Мечковский С.Ю., Зафранская М.М.

Беларусская медицинская академия последипломного образования, Минск  
Беларусский медицинский государственный университет, Минск  
Минское городское клиническое патологоанатомическое бюро

Повреждения периферических нервов продолжают оставаться одной из сложных проблем в реконструктивной хирургии. Недостатки метода аутонервной пластики стимулируют разработку других способов восстановления нервов, из которых наиболее перспективными считаются методы с использованием клеточных технологий. Были исследованы возможности регенерации поврежденных периферических нервов при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в эксперименте для разработки нового хирургического метода восстановления на основе комбинированного графта. В исследовании использовали 24 самца белых беспородных крыс.

Модель повреждения периферического нерва была создана по общепринятой методике. Выделение МСК из жировой ткани крыс осуществлялось путем механической и ферментативной дезагрегации. В контрольной группе анастомоз формировали между протезом ПТФЭ и концами нерва. Во второй экспериментальной группе, в просвет анастомоза вводили суспензию МСК в количестве  $1 \times 10^6$  /мл. Зону анастомоза вместе с протезом иссекали для гистологического исследования через

8 недель после восстановления.

**Ключевые слова:**

повреждение периферических нервов, комбинированный графт, мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Байтингер В.Ф. // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2002. – № 1. – С. 62–63.
2. Берснев В.П., Кокин Г.С., Извекова Т.О. Практическое руководство по хирургии нервов: в 2 т. – СПб., 2009. – 564 с.
3. Ильмутдинова Л.Т., Шарипова Э.Ш. // Лазерная медицина. – 2007. – Т. 11, вып. 2. – С. 7.
4. Калмин О.В. Обзор литературы по морфологии и механическим свойствам нервов. – Саратов, 1999. – 48 с.
5. Козлов А.В. Хирургическая коррекция трофических и функциональных нарушений при травме верхней конечности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2010. – 24 с.
6. Козлов А.В., Афанасьев Л.М., Якушин О.А., Молочков Е.В. // Материалы III съезда нейрохирургов России «Хирургия периферической нервной системы». – СПб., 2002. – С. 526–527.
7. Науменко Л.Ю., Доманский А.Н., Шпонька В.И. // Морфология. – 2010. – Т. IV, № 1. – С. 26–32.
8. Одинак М. М., Живолупов С.А. Заболевания и травмы периферической нервной системы (обобщение клинического и экспериментального опыта): Руководство для врачей. – СПб., 2009. – 367 с.
9. Подгайский В.Н., Мечковский С.Ю., Петрова Д.Ю., Зафранская М.М., Хитро Ю.Ф. // Мед. новости. – 2009. – № 9. – С. 62–64.
10. Хонда А.Н. Применение функционального принципа выполнения операции в микрохирургии периферических нервов. // Материалы III съезда нейрохирургов России «Хирургия периферической нервной системы» – СПб., 2002. – С. 540–541.
11. Хэм А., Кормак Д. Гистология. – М., 1983. – Т. 3. – С. 163–237.
12. Хулуп Г.Я., Ламовская Н.В., Нижегородова Д.Б. и др. // Материалы науч.-практ. конф. «Состояние и перспективы трансплантологии». – Минск, 2008. – С. 156–161.
13. Хулуп Г.Я., Ламовская Н.В., Багатка С.С., Колобова М.Ю., Зафранская М.М. // Медицина. – 2009. – № 3. – С. 70–75.
14. Ferreira J.M.C., Caldini E.G., Montes G.S. // Acta anat. – 1987. – Vol. 130, N 2. – P. 168–173.
15. Gamble H.J. // J. Anat. – 1964. – Vol. 98. – P. 17–25.
16. Gamble H.J., Eames R.A. // J. Anat. – 1964. – Vol. 98. – P. 655–663.
17. Kim D., Cho Y., Tiel R., Kline D. // J. Neurosurgery. – 2003. – Vol. 98, N 5. – P. 1005–1016.
18. Kim D., Cho J., Ryu S., Tiel R., Kline D. // J. Neurosurgery. – 2003. – Vol. 53, N 5. – P. 1114–1125.
19. Kim D., Han K., Tiel R., Murovic J., Kline D. // J. Neurosurgery. – 2003. – Vol. 98, N 5. – P. 993–1004.
20. Kline D., Kim D. // J. Neurosurgery. – 2003. – Vol. 99, N 3. – P. 630–636.
21. Stolinski C. // J. Anat. – 1995. – Vol. 186. – P. 123–130.

Поступила 24.05.2011 г.

**Summary**

**POSSIBILITY OF RESTORATION OF THE DAMAGED PERIPHERAL NERVES AT TRANSPLANTATION OF THE MESENCHYMAL STEM CELLS**

Petrova D., Padhaiskii V., Miachkouski S., Nedzvedz M., Zafanskaya M., Anishchanka S.

Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education, Minsk  
Belarusian State Medical University, Minsk  
City Clinical Pathoanatomical Bureau, Minsk

Peripheral nerves damages are one of the most complex problems in reconstructive surgery. The disadvantages of the autoneurotic plastic method encourage development of other ways of nerves restoration: cellular technologies methods being considered the most perspective among them. The purpose of our research was definition of possibility of regeneration of the damaged peripheral nerves at transplantation of mesenchymal stem cells in experiment for working out of a new surgical method of restoration on the basis of combined graft. The research used 24 white male non-purebred rats. The model of peripheral nerve damage has been created by the standard technique. Mesenchymal stem cells from adipose tissue of rats was carried out by mechanical and enzymatic disaggregation. In control group anastomosis was formed between PTFE prosthesis and both ends of the nerve. In the second experimental group, the compound of  $1 \times 10^6$  /ml of MSC, preliminary stained by fluorescent dye PKH26, was added into the anastomosis gap.

The anastomosis zone was excised for histologic research after 8 weeks reconstruction.

**Keywords:**

peripheral nerve damages, combined graft, mesenchymal stem cells from adipose tissue.

Казеко Л.А., Александрова Л.Л., Рутковская А.С., Смирнов А.М., Юровский Н.Н., Гедевич З.Э., Коваленко Е.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск  
12-я городская клиническая стоматологическая поликлиника, Минск  
Республиканская клиническая стоматологическая поликлиника, Минск  
Минский городской клинический кожно-венерологический диспансер  
Минская городская клиническая инфекционная больница  
Минский городской онкологический диспансер

## Заболеваемость слизистой оболочки ротовой полости у взрослого населения Республики Беларусь

Болезни слизистой оболочки ротовой полости (СОРП) многообразны и вариабельны, доставляют много проблем врачу-стоматологу и страданий пациенту [3, 9, 14, 16]. Заболеваемость СОРП, по данным [1, 5, 6, 7, 17], составляет от 5 до 75% в зависимости от форм поражения и их клинических проявлений. Причины возникновения, механизмы развития и клиническое течение заболеваний слизистой рта достаточно разнообразны, но подчинены единым общебиологическим законам: поражения СОРП, как правило, сопровождаются альтеративной, экссудативной или пролиферативной стадиями воспаления, а также могут происходить процессы с нарушениями ороговения – паракератоз, гиперкератоз, дискератоз [4, 6, 8, 9, 18]. Очевидно, что для многих заболеваний СОРП характерны некоторые общие признаки, что и дает возможность объединить их в отдельные «родственные» группы согласно принятым классификациям [10, 11, 14]. К первой группе относятся самостоятельные стоматиты, имеющие характерное клиническое течение и развивающиеся преимущественно при непосредственном воздействии на слизистую оболочку определенных факторов, таких как механическая, физическая и химическая травмы, воздействие грибов, вирусов, микроорганизмов и их токсинов, различных аллергенов и т.д. Частота самостоятельных стоматитов в последнее время возрастает [5, 9]. Ко второй группе поражений, независимо от их клинического течения, относят симптоматические стоматиты, которые являются проявлением на слизистой рта соматической патологии. Наиболее распространенными среди них являются стоматиты при дерматозах, инфекционных заболеваниях, при поражениях желудочно-кишечного тракта, заболеваниях крови, эндокринной системы и т.д. Кроме того, встречаются

изменения СОРП и губ, возникающие и развивающиеся как обязательный признак и составная часть синдромов, которых в настоящее время в стоматологической литературе описано более 300 [2, 4, 6, 13, 15, 17]. Еще одну группу составляют доброкачественные и злокачественные новообразования СОРП и губ [4, 7, 9].

Исследования последних десятилетий свидетельствуют, что в организме человека практически любое системное нарушение в той или иной мере отражается на состоянии СОРП, что объясняется тесной анатомо-физиологической взаимосвязью ротовой полости с различными системами организма. Кроме того, врачу следует помнить, что при соматической патологии изменения на слизистой рта могут возникать задолго до основных клинических симптомов болезни. Вот почему понимание сути заболеваний СОРП, выявление причин их возникновения, раскрытие патогенетических механизмов развития, установление взаимосвязи соматической и стоматологической патологии имеет важное значение не только для врачей-стоматологов, но и для специалистов общего профиля, особенно для терапевтов, дерматологов, гематологов, эндокринологов [1, 2, 6, 11, 14, 18]. Однако, несмотря на то что большинство поражений СОРП обусловлено общей патологией, значительное влияние на их течение оказывает стоматологический статус пациента.

В Республике Беларусь данные о заболеваемости СОРП в различных возрастных группах взрослого населения практически отсутствуют, имеются единичные сведения о распространенности патологии СОРП у пациентов старших возрастных групп [5], что подтверждает актуальность изучения данного вопроса.

**Цель исследования** – анализ заболеваемости СОРП у взрослого населения Республики Беларусь.

### Материалы и методы

Объект исследования – медицинские карты стационарных больных (ф.003/у), находившихся на лечении в Минском городском клиническом кожно-венерологическом диспансере (УЗ ГКВД), Минской городской клинической инфекционной больнице (УЗ ГКИБ), Минском городском онкологическом диспансере (УЗ МГОД), а также данные организационно-методического отдела Республиканской клинической стоматологической поликлиники (ГУ РКСП) по заболеваемости СОРП в государственных организациях здравоохранения по областям и Республике (форма 1-заболеваемость).

Статистическая обработка выполнялась с использованием методов описательной статистики, а также параметрической и непараметрической статистики с учетом критерия  $\chi^2$  [12].

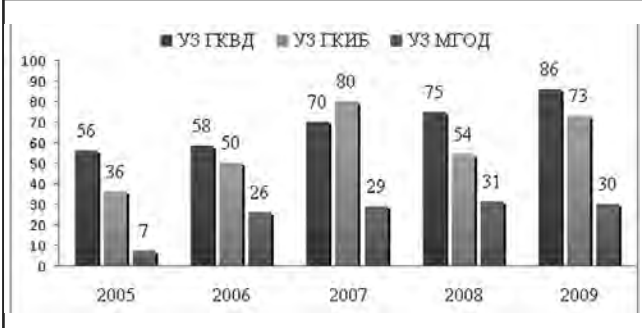
### Результаты и обсуждение

Ретроспективно за период 2005–2009 гг. проанализировано 34 457 медицинских карт стационарных больных (УЗ ГКВД – 17769 (51,6%), УЗ ГКИБ – 8392 (24,4%), УЗ МГОД – 8296 (24%)). Заболевания СОРП выявлены в 761 случае (2,2%) (УЗ ГКВД – 345 (1,0%); УЗ ГКИБ – 293 (0,9%), УЗ МГОД – 123 (0,36%)) (см. рисунок).

Нами также изучено распределение патологии СОРП у пациентов, находящихся на лечении в вышеуказанных учреждениях, по возрасту и полу, согласно рекомендациям ВОЗ (табл. 1).

Всего в вышеуказанных учреждениях здравоохранения зарегистрирована 761 медицинская карта стационарного больного с патологией СОРП. В возрастной группе 18–34 лет заболевания СОРП встречались чаще по сравнению с возрастными группами 35–54 лет (44,1 и 25,4% соответственно;  $\chi^2 = 59,2$ ;  $p < 0,001$ ) и 55 лет и старше (44,1 и 30,5% соответственно,  $\chi^2 = 30,4$ ;  $p < 0,001$ ). В группе 18–34

**Рисунок** Заболеваемость СОРП по данным ретроспективного анализа медицинских карт стационарных больных в учреждениях здравоохранения г. Минска в 2005–2009 гг.



лет представлено больше медицинских историй болезни мужчин, чем женщин (25,2 и 18,9% соответственно;  $\chi^2 = 4,3$ ;  $p < 0,05$ ). Такая же тенденция установлена и в возрастной группе 35–54 лет (16,4 и 8,9% соответственно;  $\chi^2 = 5,6$ ;  $p < 0,05$ ). В возрастной группе 55 лет и старше наблюдалось увеличение доли женщин с патологией СОРП по сравнению с мужчинами (15,8 и 14,7% соответственно;  $\chi^2 = 11,6$ ;  $p < 0,001$ ).

В результате исследования проанализирована структура заболеваний СОРП. Поражения слизистой рта распределены по нозологическим формам в зависимости от возраста больных. Несмотря на то что в УЗ ГКИБ находились на лечении в основном пациенты с диагнозами: СПИД – терминальная стадия и СПИД-ассоциированный комплекс, инфекционный мононуклеоз, герпетическая инфекция, грипп, гастроэнтериты и т.д., а в УЗ ГКВД – пузырьчатка, многоформная экссудативная эритема, красный плоский лишай, псориаз, микотические поражения кожи, atopические дерматиты и т.д., в медицинских картах стационарных больных были зарегистрированы схожие диагнозы, такие как хронический рецидивирующий афтозный стоматит, герпетический стоматит, кандидоз ротовой полости, герпетический хейлит, что позволило нам объединить данные по обоим учреждениям в общую табл. 2.

На базе УЗ ГКИБ из 8392 проанализированных медицинских карт стационарных больных было зарегистрировано 293 случая заболеваний СОРП, из них у 130 пациентов (20,3%) диагностирован кандидоз ротовой полости. В возрастной группе 18–34 лет кандидоз встречался чаще по сравнению с возрастными группами 35–54 лет (11,9 и 7,4% соответственно;  $\chi^2 = 4,8$ ;  $p < 0,05$ ) и 55 лет и старше (11,9 и

1% соответственно;  $\chi^2 = 5,4$ ;  $p < 0,05$ ). Герпетический стоматит выявлен в 68 случаях (10,6%), причем чаще зарегистрирован в возрастной группе 18–34 лет по сравнению с возрастными группами 55 лет и старше (5,5 и 2,8% соответственно;  $\chi^2 = 18,0$ ;  $p < 0,001$ ) и 35–54 лет (5,5 и 2,5% соответственно;  $\chi^2 = 6,1$ ;  $p < 0,05$ ). Сочетанные

поражения СОРП были определены в 27 случаях (4,1%) (в группе 18–34 лет – 19 (2,9%), 35–54 лет – 6 (0,9%), 55 лет и старше – 2 (0,3%)). Стоматиты неясной этиологии зарегистрированы в 23 случаях (3,6%), причем чаще наблюдались в возрастной группе 18–34 лет по сравнению с возрастной группой 35–54 лет (3,3 и 0,3% соответственно;  $\chi^2 = 5,4$ ;  $p < 0,05$ ). Герпетический хейлит был диагностирован в 17 случаях (2,6%) (в возрастной группе 18–34 лет – 6 (0,9%), 55 лет и старше – 6 (0,9%), 35–54 лет – 5 (0,8%)). Диагноз «волосатая лейкоплакия» встречался в 10 случаях (1,6%) (в возрастной группе 18–34 лет – 6 (0,9%), 35–54 лет – 4 (0,7%)). Хронический рецидивирующий афтозный стоматит наблюдался у 8 пациентов (1,2%) (в возрастной группе 18–34 лет – 7 (1,0%), 35–54 лет – 1 (0,2%)). У пациентов 55 лет и старше стоматиты неясной этиологии, хронический рецидивирующий афтозный стоматит и волосатая лейкоплакия не зарегистрированы. Многоформная экссудативная эритема и папилломатоз были диагностированы только в одном случае (0,2%) в возрастной группе 18–34 лет. При сравнении среднего числа случаев волосатой лейкоплакии, герпетического

хейлита, сочетанных поражений СОРП, многоформной экссудативной эритемы, папилломатоза и хронического рецидивирующего афтозного стоматита между возрастными группами статистически достоверного различия обнаружено не было.

На базе УЗ ГКВД из 17 769 проанализированных медицинских карт стационарных больных было зарегистрировано 345 случаев заболеваний СОРП. Из них диагноз «хейлит красной каймы губ» диагностирован у 84 пациентов (13,2%). Это заболевание встречалось значительно чаще в возрастной группе 18–34 лет по сравнению с другими группами (35–54 лет – 11 и 1,3% соответственно;  $\chi^2 = 24,8$ ;  $p < 0,001$ ; 55 лет и старше – 11 и 0,9% соответственно;  $\chi^2 = 50,1$ ;  $p < 0,001$ ). Многоформная экссудативная эритема наблюдалась в 83 случаях (13,0%) (в группе 18–34 лет – 56 (7,9%), 35–54 лет – 19 (3%), 55 лет и старше – 15 (2,3%)). Плоский лишай составил 72 случая (11,3%), чаще зарегистрирован в возрастной группе 55 лет и старше по сравнению с возрастными группами 35–54 лет (7,8 и 3,0% соответственно;  $\chi^2 = 6,1$ ;  $p < 0,05$ ) и 18–34 лет (7,8 и 0,5% соответственно;  $\chi^2 = 73,3$ ;  $p < 0,001$ ).

Диагноз «пузырчатка» встречался у 50 больных (7,8%). В возрастной группе 55 лет и старше случаев этого заболевания зарегистрировано больше по сравнению с возрастными группами 18–34 и 35–54 лет (3,8% и 2% соответственно;  $\chi^2 = 9,3$ ;  $p < 0,01$ ). Кандидоз ротовой полости диагностирован в 13 случаях (1,9%) (в группе 18–34 лет не встречался, 35–54 лет – 6 (0,9%) случаев, 55 лет и старше – 7 (1,0%)). Герпетический стоматит наблюдался у 11 пациентов (1,7%) (в группе 18–34 лет – 7 (1,0%), 35–54 лет – 1 (0,2%), 55 лет и старше – 3 (0,5%)), аллергический стоматит выявлен в 7 случаях (1,1%) (в группе 18–34 лет – 3 (0,5%), 35–54 лет – 2 (0,3%), 55 лет и старше – 2 (0,3%)). Токсикодермия зарегистрирована

**Таблица 1** Распределение патологии СОРП в зависимости от возраста и пола пациентов, находившихся на стационарном лечении в учреждениях здравоохранения г. Минска в 2005–2009 гг.

Возраст, лет	Всего с патологией СОРП		Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18–34	336	44,1	192	25,2	144	18,9
35–54	193	25,4	125	16,4	68	8,9
55 и старше	232	30,5	112	14,7	120	15,8
Всего	761	100	449	56,4	332	43,6

**Таблица 2** Распределение поражений СОРП по нозологическим формам в зависимости от возраста, по данным ГКВД и ГКИБ за 2005–2009 гг.

Нозологические формы	ГКВД			ГКИБ			Всего
	18–34 года	35–54 года	55 лет и старше	18–34 года	35–54 года	55 лет и старше	
Многоформная экссудативная эритема	49 (7,7%)	19 (3%)	15 (2,3%)	1 (0,2%)	–	–	84 (13,2%)
Отек Квинке	2 (0,3%)	–	–	–	–	–	2 (0,3%)
Синдром Стивенса–Джонса	1 (0,2%)	2 (0,3%)	–	–	–	–	3 (0,5%)
Аллергический стоматит	3 (0,5%)	2 (0,3%)	2 (0,3%)	–	–	–	7 (1%)
Хронический рецидивирующий афтозный стоматит	2 (0,3%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	7 (1%)	1 (0,2%)	–	12 (1,9%)
Герпетический стоматит	7 (1%)	1 (0,2%)	3 (0,5%)	35 (5,5%)	15 (2,3%)	18 (2,8%)	79 (12,4%)
Стоматиты неясной этиологии	–	–	–	21 (3,3%)	2 (0,3%)	–	23 (3,6%)
Хейлит красной каймы губ (0,9%)	70 (11%)	8 (1,3%)	6 (0,9%)	6	2 (0,3%)	–	92 (14,4%)
Герпетический хейлит	2 (0,3%)	–	1 (0,2%)	6 (0,9%)	5 (0,8%)	6 (0,9%)	20 (3,1%)
Волосатая лейкоплакия	–	–	–	6 (0,9%)	4 (0,7%)	–	10 (1,6%)
Плоский лишай	3 (0,5%)	19 (3,0%)	50 (7,8%)	–	–	–	72 (11,3%)
Системная красная волчанка	–	–	3 (0,5%)	–	–	–	3 (0,5%)
Пузырчатка	13 (2%)	13 (2%)	24 (3,8%)	–	–	–	50 (7,8%)
Токсикодермия	5 (0,8%)	1 (0,2%)	2 (0,3%)	–	–	–	8 (1,3%)
Кандидоз	–	6 (0,9%)	7 (1,0%)	76 (11,9%)	47 (7,4%)	7 (1,0%)	143 (22,4%)
Папилломатоз	–	–	–	1 (0,2%)	–	–	1 (0,2%)
Сочетанные поражения СОРП	1 (0,2%)	1 (0,2%)	–	19 (2,9%)	6 (0,9%)	2 (0,3%)	29 (4,5%)
<b>Всего</b>	<b>158 (24,8%)</b>	<b>73 (11,4%)</b>	<b>114 (17,9%)</b>	<b>178 (27,9%)</b>	<b>82 (12,9%)</b>	<b>33 (5,2%)</b>	<b>638 (100%)</b>

на у 8 пациентов (1,3%) (в группе 18–34 лет – 5 (0,8%), 35–54 лет – 1 (0,2%), 55 лет и старше – 2 (0,3%)), синдром Стивенса–Джонса наблюдался в трех случаях (0,5%) (в группе 18–34 лет – 1 (0,2%), 35–54 лет – 2 (0,3%), в группе 55 лет и старше не выявлен). Системная красная волчанка зарегистрирована только в возрастной группе 55 лет и старше – 3 случая (0,5%), отек Квинке – в возрастной группе 18–34 лет – 2 случая (0,3%). При сравнении среднего числа случаев многоформной экссудативной эритемы, кандидоза, герпетического стоматита, аллергического стоматита, токсикодермии, синдрома Стивенса–Джонса, системной красной волчанки, отека Квинке между возрастными группами статистически достоверного различия не обнаружено.

На базе МГОД из 8296 проанализированных медицинских карт стационарных больных было зарегистрировано 123 случая заболеваний СОРП. Онкологическая

патология в возрастной группе 55 лет и старше выявлена у 85 пациентов (69,1%), 35–54 лет – у 38 (30,9%), 18–34 лет не зарегистрирована. Чаще всего встречались диагнозы «плоскоклеточный рак

тела и корня языка» – 45 (36,6%) случаев, «рак дна полости рта» – 31 (25,2%), «плоскоклеточный рак красной каймы губ» – 15 (12,2%), «плоскоклеточный рак СОРП» – 14 (11,4%). Значительно реже

**Таблица 3** Заболеваемость СОРП в государственных организациях здравоохранения по Республике Беларусь с 2005 по 2010 г. (%)

Регион	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Брестская область	0,5	0,5	0,2	0,3	0,4	0,4
Витебская область	0,6	0,3	0,1	0,4	0,4	0,4
Гродненская область	0,2	0,2	0,2	0,5	1,1	0,2
Гомельская область	0,6	0,7	0,3	1,0	0,2	0,7
Могилевская область	1,0	0,8	0,4	0,8	0,5	1,0
Минская область	0,3	0,3	Данные отсутствуют	0,4	0,8	0,5
Город Минск	0,6	0,6	1,4	0,5	0,5	0,6
<b>Всего по Республике Беларусь</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>	<b>0,6</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>	<b>0,6</b>

встречалась базалиома красной каймы губ – 6 (4,9%) случаев, кератопапиллома губ – 5 (4,1%), ангиопапиллома – 3 (2,4%), фибропапиллома – 2 (1,6%), меланома красной каймы губ – 1 (0,8%). При сравнении среднего числа случаев в возрастных группах 35–54 и 55 лет и старше не обнаружено статистически достоверного различия ( $p > 0,05$ ), кроме диагноза «плоскоклеточный рак красной каймы губ»: в возрастной группе 55 лет и старше этот диагноз зарегистрирован чаще по сравнению с возрастной группой 35–54 лет (11,4 и 0,8% соответственно;  $\chi^2 = 4,7$ ;  $p < 0,005$ ).

По данным организационно-методического отдела ГУ РКСП (табл. 3) установлено, что в государственных организациях здравоохранения Республики Беларусь среди стоматологических заболеваний поражения СОРП в 2005 г. составили 0,5%, в 2006 г. – 0,5%, в 2007 г. – 0,6%, в 2008 г. – 0,5%, в 2009 г. – 0,5%, в 2010 г. – 0,6.

На наш взгляд, не представляется возможным объяснить расхождения данных официальной статистики заболеваний СОРП. Так, например, максимальное количество пациентов, закончивших лечение поражений слизистой рта, зарегистрировано в 2007 г. в городе Минске (1,4%), а минимальное – в этом же году в Витебской области (0,1%). Также значительно большее количество больных с заболеваниями СОРП наблюдалось в 2008 г. в Гомельской (1,0%) и Могилевской (0,8%) областях по сравнению с Брестской (0,3%) и Минской (0,4%) областями. Ответить на вопрос, почему такая значительная разница в количестве больных, например, в городе Минске и Витебской области, не представляется возможным, поскольку неизвестно, какие нозологические формы патологии включены в эти данные. Кроме того, неизвестно, являются ли эти заболевания впервые установленными или пациент обращался повторно при рецидиве упорно протекающего герпеса, плоского лишая, кандидоза, пузырчатки и других поражений. Возможна и ситуация, когда больной с одним и тем же заболеванием неоднократно находился на лечении в различных учреждениях здравоохранения.

Таким образом, согласно официальным данным заболеваемость СОРП среди основных стоматологических заболеваний составляет примерно 0,5%. В то же время, по данным УЗ ГКВД, УЗ ГКИБ, УЗ МГОД, у пациентов с соматическими заболеваниями патология СОРП зарегистрирована в 2,2% случаях. В возрастной группе 18–34 лет заболевания СОРП вы-

явлены в 336 случаях (44,1%) (кандидоз, хейлит красной каймы губ, многоформная экссудативная эритема, герпетическая инфекция, стоматиты неясной этиологии). В возрастной группе 35–54 лет поражения слизистой рта составили 193 случая (25,4%) (многоформная экссудативная эритема, кандидоз, плоский лишай, плоскоклеточный рак тела и корня языка, пузырчатка). В возрастной группе 55 лет и старше зарегистрировано 232 случая (30,5%) патологии СОРП (плоский лишай, пузырчатка, кандидоз, рак дна полости рта, плоскоклеточный рак красной каймы губ). Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи заболеваемости СОРП с соматической патологией. Поражения СОРП в 2,2% случаев являются проявлением на слизистой рта различных системных заболеваний, что требует совместного сотрудничества врача общего профиля и врача-стоматолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова, Л.Л. Анализ заболеваний слизистой оболочки рта по данным стоматологического кабинета ГУ ГКВД / Л.Л. Александрова, А.С. Рутковская, А.А. Адасенко // Сб. трудов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Паринские чтения 2010». – Минск, 2010. – С. 229–231.
2. Александрова, Л.Л. Роль инфекции в развитии эрозивно-язвенных поражений слизистой рта / Л.Л. Александрова, Л.А. Казеко, О.А. Козел, И.Н. Федорова // Современная стоматология. – 2010. – № 2. – С. 29–31.
3. Александрова, Л.Л. Тактика стоматолога при выявлении заболеваний слизистой оболочки по-

- лости рта / Л.Л. Александрова // Стоматол. журн. – 2007. – № 2. – С. 5.
4. Анисимова, И.В. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ / И.В. Анисимова, В.Б. Недосеко, Л.М. Ломмашвили. – М.: Мед. книга, 2008. – 194 с.
5. Борисенко, Л.Г. Особенности в распространенности болезней слизистой оболочки рта среди населения старших возрастных групп / Л.Г. Борисенко // Белорус. мед. журн. – 2005. – № 1. – С. 33–35.
6. Боровский, Е.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Под ред. Е.В. Боровского, А.Л. Машкиллэйсона. – М.: Медицина, 1984. – 400 с.
7. Казеко, Л.А. Заболеваемость слизистой оболочки ротовой полости у взрослых / Л.А. Казеко, Л.Л. Александрова, А.С. Рутковская // Мед. панорама. – 2010. – № 7. – С. 42–45.
8. Латышева, С.В. Клинические критерии состояния слизистой оболочки полости рта / С.В. Латышева, Л.Л. Александрова // Современная стоматология. – 2005. – № 2. – С. 11–15.
9. Луцкая, И.К. Практическая стоматология: справ. пособие / И.К. Луцкая. – 3-е изд. – Минск: Белорус. наука, 2001. – 359 с.
10. Международная классификация стоматологических болезней на основе МКБ-10. – Женева: ВОЗ, 1997. – 247 с.
11. Рабинович, И.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта / И.М. Рабинович, Г.В. Банченко // Стоматология для всех. – 1998. – № 3. – С. 16–19.
12. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С.Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
13. Тематические синдромы в стоматологии: учеб.-метод. пособие / В.П. Царев [и др.]. – Минск: БГМУ, 2010. – 16 с.
14. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ: учеб. пособие / Л.А. Цветкова [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 208 с.
15. Mattila, K.J. Infections and coronary heart disease / K.J. Mattila. – Helsinki: University of Helsinki, 1990. – 102 p.
16. Differential diagnosis of oral lesions and Maxillofacial Lesions / K. Norman [et al.]. – 5th ed. – London, 1997. – 150 p.
17. Peterson, L.J. Oral health promotion. European Association of Dental Public Health / L.J. Peterson. – Cork, 2000.
18. Schroeder, H.E. Differentiation of human oral stratified epithelia / H.E. Schroeder. – Basel: Karger Publ., 1981. – 308 p.

Поступила 21.07.2011 г.

Summary  
DISEASE OF ORAL MUCOSAL IN ADULT POPULATION IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Kazeko L.A., Aleksandrova L.L., Rutkovskaja A.S., Smirnov A.M., Jurovskij N.N., Gedrevich Z.E., Kovalenko E.V.

Belarusian State Medical University, City Clinical Dental Polyclinic №12, Minsk Republican Clinical Dental Polyclinic, City Clinical Dermatovenereological Dispensary, City Clinical Infectious Diseases Hospital, Minsk City Oncological Dispensary

Represents the results of the retrospective analysis of medical cards of the inpatients who were on treatment at 3 hospitals in Minsk. In total 34 457 medical cards (RHI CSVД – 17 769 (51.6%), RHI CCIH – 8392 (24.4%), RHI MСOD – 8296 (24%) are analyzed. Diseases of oral mucosal are revealed in 761 (2.2%) a cases (RHI CSVД – 345 (1.0%); RHI CCIH – 293 (0.9%), RHI MСOD – 123 (0.36%)). According to the official data disease of oral mucosal among the basic dental diseases (caries and disease of periodontium) makes approximately 0.5%. In the age group 18–34 years disease of oral mucosal identified in 336 cases (44.1%) (candidiasis, cheilitis red border of lips, erythema multiforme, herpes infection, stomatitis of unknown etiology). In the age group 35–54 years accounted for the defeat of the mouth 193 cases (25.4%) (exudative erythema multiforme, candidiasis, lichen planus, squamous cell carcinoma of the tongue and body, pemphigus). In the age group 55 years and older were registered 232 cases (30.5%) pathology disease of oral mucosal (lichen planus, pemphigus, candidiasis, cancer floor of the mouth, squamous cell carcinoma of the lips red border).

• Keywords: disease of oral mucosal, somatic pathology.

Резюме  
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Казеко Л.А., Александрова Л.Л., Рутковская А.С., Смирнов А.М., Юровский Н.Н., Гедревич З.Э., Коваленко Е.В.

Белорусский государственный медицинский университет, 12-я городская клиническая стоматологическая поликлиника, Минск Республиканская клиническая стоматологическая поликлиника, Минский городской клинический кожно-венерологический диспансер, Минская городская клиническая инфекционная больница, Минский городской онкологический диспансер

Представлены результаты ретроспективного анализа медицинских карт стационарных больных, находившихся на лечении в трех стационарах г. Минска. Проанализировано 34 457 медицинских карт (УЗ ГКВД – 17 769 (51,6%), УЗ ГКИБ – 8392 (24,4%), УЗ МГОД – 8296 (24%). Заболевания слизистой оболочки ротовой полости (СОРП) выявлены в 761 (2,2%) случае (УЗ ГКВД – 345 (1,0%); УЗ ГКИБ – 293 (0,9%), УЗ МГОД – 123 (0,36%). Согласно официальным данным, заболеваемость СОРП среди основных стоматологических заболеваний (кариес и болезни пародонта) составляет примерно 0,5%. В возрастной группе 18–34 лет заболевания СОРП выявлены в 336 случаях (44,1%) (кандидоз, хейлит красной каймы губ, многоформная экссудативная эритема, герпетическая инфекция, стоматиты неясной этиологии). В возрастной группе 35–54 лет поражения слизистой рта составили 193 случая (25,4%) (многоформная экссудативная эритема, кандидоз, плоский лишай, плоскоклеточный рак тела и корня языка, пузырчатка). В возрастной группе 55 лет и старше зарегистрировано 232 случая (30,5%) патологии СОРП (плоский лишай, пузырчатка, кандидоз, рак дна полости рта, плоскоклеточный рак красной каймы губ).

Ключевые слова: • заболеваемость слизистой оболочки ротовой полости, соматическая патология.



Плотникова К.Ю., Гудков В.Г., Виринская А.С.

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск

## Совершенствование антигенсвязывающей полимеразной цепной реакции для детекции вируса гепатита А

Полимеразная цепная реакция (ПЦР), основными стадиями которой является выделение из исследуемого материала, амплификация и последующая детекция диагностически значимых фрагментов генома различных биологических объектов, широко используется для обнаружения возбудителей вирусных инфекций, включая вирус гепатита А (ВГА). Этот метод, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью при относительно небольшой продолжительности исследования, особенно актуален при выявлении трудно- и некультивируемых вирусов, к которым относится ВГА. Благодаря использованию ПЦР получены доказательства продолжительной циркуляции ВГА (РНК ВГА) в крови больных и реконвалесцентов, она нашла широкое применение при выявлении случаев контаминации вирусом воды и продуктов питания, расшифровке вспышек инфекции, определении источников и путей инфицирования и др. [3, 6, 14]. Вместе с тем традиционная (классическая или так называемая прямая) ПЦР не способна различать полноценные (интактные) и неполноценные (с поврежденной белковой структурой) вирусные частицы, поскольку направлена на обнаружение исключительно нуклеиновой кислоты без учета ее связи с вирусными белками. Это существенно ограничивает значимость результатов ПЦР при выявлении источников инфекции, путей и факторов ее распространения, оценке вирулентной активности дезинфектантов и в других исследованиях, при которых большое значение имеет определение факта жизнеспособности выявленного возбудителя заболевания.

Новый метод антигенсвязывающей ПЦР (АС-ПЦР), предложенный для выявления вирионов ВГА [10], позволял устранить этот недостаток традиционной ПЦР. Согласно приведенной методике на первой стадии исследования происходило иммунологическое связывание вируса сорбированными на стенках 1,5 мл поли-

пропиленовых микроцентрифужных пробирок специфическими антителами. Последующие стадии отмывки позволяли удалять потенциально содержащиеся в пробе ингибиторы реакции, а прогревание при 95 °С в течение 5 мин – выделить из образовавшегося иммунокомплекса РНК возбудителя. Затем следовали стадии обратной транскрипции, амплификации и детекции ее продуктов. Таким образом, этот метод представлял собой комбинацию иммунологического и молекулярно-биологического исследования с сохранением преимуществ каждого из них. Более того, в отличие от них он позволял получать качественно иной результат исследования – с его помощью выявлялись только интактные вирусные частицы с сохраненной структурой нуклеопротеида.

Метод АС-ПЦР успешно применялся для обнаружения ВГА в сточных водах [8], других объектах окружающей среды и моллюсках [7], препаратах фактора VIII [13].

Однако предложенная методика имела существенные недостатки. Во-первых, ее эффективность сильно зависела от свойств используемых в качестве подложки для сорбции антител микропробирок, которые не стандартизуются по этому параметру [1], во-вторых, в связи с отсутствием специального оборудования первые этапы исследования не поддавались автоматизации и однотипные операции осуществлялись отдельно с каждой пробиркой.

Видимо, по этим и другим причинам наибольшее распространение получил вариант АС-ПЦР, включающий сорбцию специфических антител на магнитных частицах [2, 11, 15]. К преимуществам такого подхода можно отнести возможность концентрирования вируса уже на этапе его выделения, к недостаткам – необходимость наличия специального оборудования и материалов. Подобная методика использовалась при исследовании образцов грунтовых вод и продуктов питания [2, 15].

Несмотря на достоинства метода АС-ПЦР, позволяющего осуществлять детекцию интактных вирионов ВГА путем сочетанного выявления двух основных структур (маркеров) этого возбудителя: белка (антигена) и генома (фрагмент РНК) он пока не получил широкого применения. По-видимому, это обусловлено ограниченным объемом информации о результатах применения и возможностях этого метода, несовершенством методики исследования и отсутствием коммерческих диагностических наборов.

**Цель исследования** – совершенствование методики, изучение ее эффективности и разработка диагностического набора для выявления ВГА методом АС-ПЦР.

### Материалы и методы

**Вирус.** В работе использовались штаммы HAV707 и HAV027A, а также два изолята из коллекции лаборатории эпидемиологии энтеровирусных инфекций РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. Исходный вирусосодержащий материал разводился до необходимых концентраций вируса в фосфатно-солевом твинсодержащем буферном растворе или питательной среде DMEM в экспериментах с использованием культуры клеток.

**Образцы сточных вод.** Исследовался 21 образец сточных вод, отобранный из коллектора городской детской инфекционной клинической больницы г. Минска.

**АС-ПЦР.** При проведении АС-ПЦР сенсibilизация твердой фазы осуществлялась раствором иммуноглобулина класса G к ВГА, после чего для предотвращения неспецифической сорбции и сохранения свойств использовался раствор бычьего сывороточного альбумина и стабилизирующий раствор.

**Выделение РНК** проводилось с помощью термической денатурации или лизирующего раствора. Очищенная РНК использовалась в реакции обратной транскрипции и амплификации. В качестве целевых использовались фрагменты высоко консервативных участков гено-

ма ВГА из VP3-VP1 и 5-некодирующей областей. Праймеры были изготовлены ОДО «Праймтех» (г. Минск). При электрофоретической детекции результатов продукты амплификации анализировались в 2%-ном агарозном геле. В случае постановки ПЦР в режиме реального времени полученные в ходе реакции данные анализировались с помощью программы Rotor-Gene, версия 6.1.

*Исследование термической денатурации ВГА.* Исследуемые пробы разводились в 50 раз. Половина смеси отбиралась и оставлялась в качестве контроля, а вторая часть термостатировалась при 70 °С в течение 5 мин, после чего охлаждалась на льду в течение 5–7 мин.

*Исследование влияния 70%-ного этанола.* Суспензия ВГА добавлялась к 100 мкл 74,9%-ного этанола в объеме 7 мкл (конечная концентрация спирта – 70%, при этом вирусная взвесь разводилась в 15,3 раза). Полученная смесь выдерживалась при температуре 20 °С в течение 5 мин, после чего действие этанола нейтрализовывалось путем разведения в 20 (при использовании культуры клеток) или 50 раз. В качестве контроля использовался образец, приготовленный следующим образом: 70%-ный этанол и суспензия ВГА, предварительно разведенная в 15,3 раза, смешивались со средой DMEM или буферным раствором в объемном соотношении 1:1:18 или 1:1:48 соответственно.

*Определение инфекционного титра (концентрации) вируса* проводилось методом интегрированной с культурой клеток ПЦР (ИКК-ПЦР) путем титрования образцов на культуре клеток почки эмбриона макаки резус FRhK-4 с десятикратным шагом разведения. Считалось, что образец не содержит инфекционный вирус, если после 7 суток культивирования достоверный рост содержания РНК ВГА отсутствовал.

Концентрация вируса в АС-ПЦР измерялась в относительных единицах АС-PCRU, представляющих собой конечное детектируемое в АС-ПЦР разведение вирусосодержащей суспензии [9]. Для построения стандартной кривой использовались последовательные десятикратные парные разведения вирусосодержащей взвеси в фосфатно-солевом буферном растворе.

*Определение антигена ВГА методом иммуноферментного анализа (ИФА).* Детекция антигена ВГА методом ИФА проводилась с помощью тест-системы иммуноферментной для выявления антигенов вируса гепатита А «ГЕПА-АГ» производ-

ства РНПЦ эпидемиологии и микробиологии согласно прилагаемой инструкции.

#### Результаты и обсуждение

Методика АС-ПЦР для детекции интактных вирионов ВГА разрабатывалась с целью устранения недостатков существующих методик, обусловленных применением в качестве подложки для сорбции иммуноглобулинов не подлежащих стандартизации по уровню сорбцию микропробирок, сложностью автоматизации процесса из-за невозможности использования стандартного лабораторного оборудования [10] или необходимостью применения новых материалов и специального оборудования [2].

Поскольку первые стадии АС-ПЦР и ИФА по существу аналогичны, в качестве твердой фазы для сорбции анти-ВГА иммуноглобулинов испытывались разборные иммунологические планшеты со стандартизованной сорбционной способностью в отношении IgG. С целью подбора оптимальной концентрации специфических антител раствор иммуноглобулина G к ВГА в концентрации 8,5 мг/мл вносился в лунки планшета в трех разведениях: 1:1000, 1:5000 и 1:10000. Исследование показало, что оптимальным являлось разведение 1:5000 (1,7 нг/мл).

Выделение РНК из находящегося в составе иммунного комплекса ВГА проводилось путем внесения в лунки планшета лизирующего раствора, содержащего гуанидин изотиоцианат. Затем содержащий РНК ВГА лизирующий раствор переносился в центрифужные пробирки, в которых проводилась преципитация изопропанолом и осаждение РНК путем центрифугирования при 14000 об/мин в течение 15 мин.

Таким образом, использование иммунологических планшетов позволило стандартизовать процесс сорбции иммуноглобулинов и автоматизировать этапы сорбции иммуноглобулинов, внесения лизирующего раствора, а также промежуточные циклы отмычки лунок с помощью стандартного оборудования и инструментов, предназначенных для ИФА.

Подбор праймеров для диагностической ПЦР осуществляется на основе нуклеотидной последовательности наиболее консервативных участков генома вируса. У ВГА ими являются 5'-НТО и VP3-VP1 области. Однако анализ публикаций, посвященных разработке методик обнаружения ВГА методом ПЦР, показал, что с этой целью чаще всего используется VP3-VP1 регион [4, 5, 10, 16] и значительно реже –

5'-НТО [2]. Предварительно, для отработки методики нами были выбраны две пары праймеров, имеющих одинаковую 5'-последовательность: пара праймеров F и G длиной 24 и 25 нуклеотидных основания [5] и пара праймеров D и E длиной 39 нуклеотидных основания [4, 16], расположенных в VP3-VP1 области.

Постановка ПЦР с обеими парами праймеров показала, что эффективность реакции была выше при использовании пары F и G, однако в обоих случаях наблюдалось образование выраженных неспецифических сигналов, образованных димерами праймеров. С целью увеличения специфичности реакции подбирались оптимальные концентрации праймеров и хлорида магния, температура и режим амплификации. Однако добиться исчезновения праймер-димеров не удалось. В связи с этим было принято решение о замене обратного праймера. Используя программы Primer3 и Oligonucleotide Properties Calculator была подобрана последовательность праймера g. Использование сочетания праймеров F и g позволило не только существенно снизить образование димеров праймеров, но и повысить чувствительность реакции.

С целью определения оптимальных условий проведения ПЦР изучалось влияние на эффективность реакции температуры отжига праймеров, состава буферных растворов, концентрации хлорида магния и праймеров. Для отработки параметров использовалась кДНК лабораторного штамма HAV707.

*Подбор оптимальной температуры отжига праймеров.* Оптимальная температура отжига праймеров определялась в интервале температур 52–58 °С с шагом в 2 °С. Оптимальным значением оказалась 52 °С.

*Подбор оптимального состава реакционной смеси.* Исследовалось влияние на эффективность ПЦР буферных растворов следующего состава:

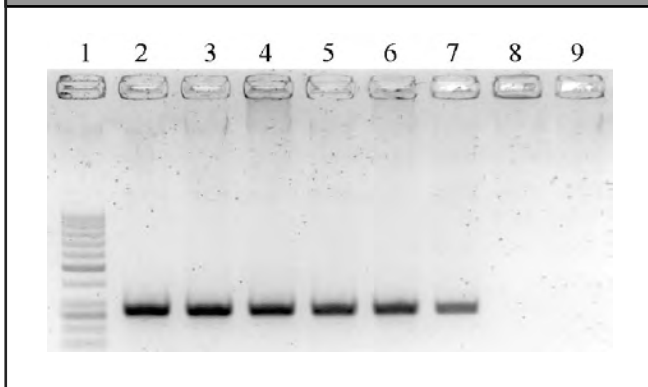
– 10 ммоль ТрисHCl (pH8,8 при 25 °С), 50 ммоль KCl, 0,08% Nonidet P40, 1,5 ммоль MgCl<sub>2</sub>;

– 75 ммоль ТрисHCl (pH8,8 при 25 °С), 20 ммоль (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,01 ммоль Твин 20, 2,0 ммоль MgCl<sub>2</sub>.

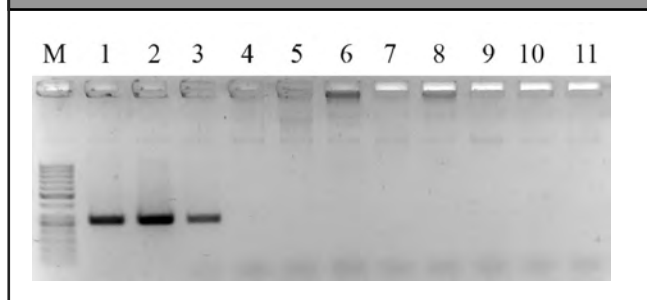
Результаты показали, что синтез ПЦР-продукта происходит эффективнее при использовании буферного раствора с сульфатом аммония.

Поскольку ПЦР-буфер с сульфатом аммония требует более высоких концентраций хлорида магния по сравнению с буферным раствором, содержащим

**Рисунок 1** Электрофореграмма продуктов амплификации при детекции десятикратных разведений суспензии ВГА методом АС-ПЦР: 1 – маркер, 2, 3 – 0,35 TCID<sub>50</sub>, 4, 5 – 0,035 TCID<sub>50</sub>, 6, 7 – 0,0035 TCID<sub>50</sub>, 8, 9 – 0,00035 TCID<sub>50</sub>



**Рисунок 2** Электрофореграмма продуктов амплификации при изучении специфичности методики АС-ПЦР для выявления ВГА: М – маркер, 1–3 – ВГА (субгенотипов IA, IB, IIIA), 4 – аденовирус, 5 – саповирус, 6 – вирус ECHO6, 7 – вирус ECHO30, 8 – норовирус 1-го генотипа, 9 – норовирус 2-го генотипа, 10 – вирус гепатита В, 11 – вирус гепатита С



хлорид калия, содержание ионов Mg<sup>2+</sup> варьировалось от 2 ммоль до 4 ммоль с шагом 0,5 ммоль. В ходе эксперимента было установлено, что оптимальной концентрацией, при которой удалось достичь наилучшего сочетания специфичности и чувствительности реакции, является 3 ммоль.

**Чувствительность и специфичность методики АС-ПЦР.** Чувствительность реакции оценивалась при исследовании десятикратных разведений культуральной ВГА-содержащей взвеси с исходным титром 10<sup>3,5</sup> TCID<sub>50</sub>. Каждое разведение проходило все этапы исследования, начиная с выделения РНК. Последним детектируемым разведением оказалось 10<sup>-6</sup>, что соответствует 0,0035 TCID<sub>50</sub> (рис. 1).

Специфичность методики определялась путем исследования проб, заведомо содержащих три варианта ВГА различных генотипов, генетические маркеры аденовируса, энтеровирусов ECHO6, ECHO30, вируса гепатита В и саповируса, норовирусов 1-го и 2-го типов, вируса гепатита С. Как видно из электрофореграммы продуктов амплификации (рис. 2), специфический ПЦР-продукт был получен только при исследовании всех ВГА-содержащих проб, что свидетельствует о высокой специфичности метода и его универсальности в отношении различных генотипов вируса.

Помимо чувствительности и специфичности изучались другие свойства и возможности использования этой реакции. Известно, что чувствительность традиционной ПЦР нередко существенно снижается при исследовании субстратов содержащих ингибиторы этой реакции.

Таким субстратом, в частности, являются сточные воды. При параллельном исследовании методами традиционной и АС-ПЦР 21 пробы сточных вод из коллектора инфекционной больницы г. Минска ВГА был обнаружен в 4 (19,0%) из них, в то время как методом ПЦР РНК ВГА не была выявлена ни в одной пробе. Это свидетельствует об эффективности АС-ПЦР в присутствии ингибиторов реакции, которые, по-видимому, удаляются в процессе отмывок после сорбции вирионов.

В последние годы электрофоретическая детекция результатов ПЦР все больше вытесняется более информативной и технологически совершенной ПЦР в режиме реального времени. Это обусловило разработку аналогичной методики АС-ПЦР.

Было проведено сравнительное исследование различных типов флуоресцентных олигонуклеотидных проб для ПЦР в реальном времени (TaqMan, молекулярный бикон) и LUX-праймеров со шпилечной структурой и без нее, а также SYBR Green для детекции вируса гепатита А. Показано, что любой из них может быть использован для обнаружения РНК ВГА при условии соответствия требованиям к чувствительности и специфичности, однако применение LUX-праймеров (как и SYBR Green) требует дополнительного этапа подтверждения специфичности полученных результатов. Использование олигонуклеотидных проб (TaqMan, молекулярный бикон) позволяет снизить вероятность ложноположительных результатов исследования. Разработанная методика АС-ПЦР в режиме реального

времени позволила регистрировать количественное изменение содержания вируса в пробе.

Лежащий в основе АС-ПЦР принцип сочетанного выявления антигена и связанной с ним (упакованной в него) вирусной РНК указывает на возможность метода выявлять интактные вирусные частицы с сохранным нуклеопротеидом. С целью подтверждения этого предположения было проведено параллельное исследование вирусосодержащих образцов культуральной жидкости до и после воздействия теплового (70 °С в течение 5 мин) и химического (70%-ный этанол в течение 5 мин) факторов методами традиционной ПЦР, ИКК ПЦР, АС-ПЦР и ИФА. В результате было показано, что воздействие тепла не приводило к изменению содержания антигена и РНК в пробе, а обработка этанолом – концентрации РНК (определение антигена после обработки этанолом не проводилось в связи со снижением содержания антигена до недетектируемых в ИФА пределов после нейтрализации этанола разведением). Однако при этом наблюдалось значительное снижение измеряемых показателей как в реакции ИКК ПЦР, так и в АС-ПЦР. Образец ВГА, прошедший тепловую обработку, вовсе не давал роста в культуре клеток, при этом у контрольного образца ВГА, не подвергнутого тепловому воздействию, и двух его десятикратных разведений после 7 сут культивирования отмечался 87–139-кратный рост содержания РНК, свидетельствующий об интенсивной репродукции вируса. В экспериментах с этанолом рост содержания вирусной РНК регистрировался в культуре клеток,

**Таблица 1** Результаты инактивации лабораторных штаммов и изолятов ВГА 70%-ным этанолом

Вирус	Содержание вируса, log <sub>10</sub> AC-PCRU		
	исходный	после обработки	снижение
Штамм HAV707	5,1 ± 0,2*	4,7 ± 0,04	0,4 ± 0,25
Штамм HAV027	4,3 ± 0,06	0,8 ± 0,3	3,5 ± 0,37
BY_Minsk_2008_Jan_2*11	3,5 ± 0,02	2,5 ± 0,17	1 ± 0,22
BY_Brest_2008_Feb_7005	4,3 ± 0,03	3,0 ± 0,09	1,3 ± 0,12

\* Доверительный интервал при уровне значимости 0,05.

**Таблица 2** Результаты инактивации лабораторных штаммов и изолятов ВГА теплом (70 °С в течение 5 мин)

Вирус	Содержание вируса, log <sub>10</sub> AC-PCRU		
	исходный	после обработки	снижение
Штамм HAV707	5,2 ± 0,02*	2,7 ± 0,4	2,5 ± 0,49
Штамм HAV027	4,3 ± 0,01	–	4,3 ± 0,02
BY_Minsk_2008_Jan_2*11	4,4 ± 0,02	0,02 ± 0,03	4,4 ± 0,05
BY_Brest_2008_Feb_7005	5,4 ± 0,04	0,1 ± 0,27	5,3 ± 0,35

\* Доверительный интервал при уровне значимости 0,05.

инфицированной цельным и разведенным в 10 раз опытным образцом. Как и в эксперименте с нагреванием, последним разведением контрольного образца ВГА, которое давало репродукцию возбудителя, было 1:100.

Таким образом, при исследовании методом ИКК-ПЦР показано, что воздействие обоих указанных факторов на ВГА в использованных концентрациях приводило к снижению инфекционности этого возбудителя: не менее чем на 2 log<sub>10</sub> при нагревании и до 1 log<sub>10</sub> при спиртовой обработке (дискретность измерения инфекционности не позволила более точно определить снижение указанного параметра).

При исследовании аналогичных опытных и контрольных образцов ВГА методом АС-ПЦР также как и методом ИКК-ПЦР наблюдалось падение концентрации вируса после нагревания (на 2,5 log<sub>10</sub>) и обработки этанолом (на 0,5 log<sub>10</sub>), что свидетельствует об их принципиальной сопоставимости. Вместе с тем, АС-ПЦР выгодно отличается от ИКК-ПЦР более высокой чувствительностью и производительностью при значительно меньших продолжительности исследования и затратах на него. Полученные результаты также указывают на явное преимущество АС-ПЦР перед методами, направленными на детекцию отдельных компонентов вирусной частицы.

Сохранение способности вируса обнаруживаться методом прямой ПЦР после обработки этанолом объясняется его денатурирующим воздействием на вирусный белок, в то время как мишенью метода является РНК, которая этанолом не повреждается. Термическое же воздействие вызывает конформационные изменения вирусного капсида, приводящие к высвобождению РНК и потере инфекционности [12]. При этом наличие в среде катионов магния позволяли антигену ВГА сохранять свои свойства до 87 °С. Вследствие этого, а также термостабильности РНК, методы ИФА и ОТ-ПЦР в отличие от АС-ПЦР оказались неспособными адекватно отразить изменение содержания интактных вирусных частиц в пробе.

С помощью АС-ПЦР изучалась также резистентность к воздействию этанола и тепла лабораторных штаммов HAV707, HAV027 и двух изолятов ВГА.

Как следует из табл. 1, результаты экспериментов показали, что 70%-ный этанол при экспозиции со штаммами и изолятами ВГА в течение 5 мин проявлял свою вирулицидную активность, снижая концентрацию вирионов в пробах.

Однако степень снижения концентрации вирионов и, следовательно, резистентности штаммов и изолятов к воздействию 70%-ного этанола оказалась неодинаковой. Штамм HAV707 оказался гораздо более устойчивым к воздействию этилового

спирта, чем штамм HAV027. Различие значений концентрации интактных вирусных частиц штаммов HAV707 и HAV027 после обработки этанолом составляло 3,1 lg (p > 0,05). Значения постэкспозиционного снижения концентрации вирионов изолятов BY\_Minsk\_2008\_Jan\_2\*11 и BY\_Brest\_2008\_Feb\_7005 составили соответственно 1 и 1,3 lg и существенно не различались.

Результаты изучения устойчивости вирусов к воздействию тепла (70 °С в течение 5 мин) представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что обработка образцов в течение 5 мин при 70 °С привела к практически полной инактивации вирионов штамма HAV027 и изолятов ВГА в пробе, в то время как содержание вирусных частиц штамма HAV707 в пробе лишь снизилось на 2,5 lg.

Таким образом, разработана методика АС-ПЦР для детекции вирионов ВГА с учетом результатов реакции методом электрофореза в агарозном геле и в режиме реального времени. Методика позволяет выявлять вирионы ВГА, имеющие в своем составе нуклеопротеидный комплекс, в том числе в средах с высоким содержанием ингибиторов ПЦР. Стандартизация и автоматизация иммунологического этапа реакции с помощью оборудования для ИФА обеспечивает более высокую эффективность этой методики.

Методика АС-ПЦР реализована в разработанных в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии диагностических препаратах: «Набор для обнаружения вируса гепатита А методом антигенсвязывающей полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР ВГА)» и «Набор контрольных образцов РНК вируса гепатита А (НКО РНК ВГА)».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Плотникова К.Ю., Вириная А.С., Гудков В.Г. // Современные проблемы инфекционной патологии человека (эпидемиология, клиника, вирусология, микробиология и иммунология). Материалы НИИ эпидемиологии и микробиологии по итогам выполнения ГНТП «Инфекции и медицинские биотехнологии» 2001–2005. – Минск, 2005. – С. 255–260.
2. Abd El Galil K.H., El Sokkary M.A., Kheira S.M. et al. // Appl. Environ. Microbiol. – 2004. – Vol. 70, N 7. – P. 4371–4374.
3. Amon J.J., Devasia R., Xia G. et al. // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 192, N 8. – P. 1323–1330.
4. Amal C., Ferre-Aubineau V., Mignotte B. et al. // Appl. Environ. Microbiol. – 1999. – Vol. 65, N1. – P. 322–326.
5. Cromeans T.L., Nainan O.V., Margolis H.S. // Appl. Environ. Microbiol. – 1997. – Vol. 63, N 6. – P. 2460–2463.
6. De Paula V.S., Diniz-Mendes L., Villar L.M.

- et al. // Water Res. – 2007. – Vol. 41, N 6. – P. 1169–1176.
7. Deng M. Y., Day S. P., Cliver D. O. // Appl. Environ. Microbiol. – 1994. – Vol. 60, N 6. – P. 1927–1933.
8. Graff J., Ticehurst J., Flehmig B. // Appl. Environ. Microbiol. – 1993. – Vol. 59, N 10. – P. 3165–3170.
9. Guévremonta E., Brassard J., Houdeb A. et al. // Journal of Virological Methods. – 2006. – Vol. 134, N 1–2. – P. 130–135.
10. Jansen R.W., Siegl G., Lemon S.M. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1990. – Vol. 87. – P. 2867–2871.
11. Jothikumar N., Cliver D.O., Mariam T.W. // Appl. Environ. Microbiol. – 1998. – Vol. 64, N 2. – P. 504–508.
12. Melnick J.L. // Vaccine. – 1992. – Vol. 10, N 1. – P. 24–26.
13. Normann A., Graff J., Flehmig B. // Vox Sang. – 1994. – Vol. 67, N 1. – P. 57–60.
14. Normann A., Jung C., Vallbracht A. et al. // J. Med. Virol. – 2004. – Vol. 72, N 1. – P. 10–16.
15. Shan X.C., Wolfs P., Griffiths M. W. // Appl. Environ. Microbiol. – 2005. – Vol. 71, N 9. – P. 5624–5626.
16. Traore O., Amal C., Mignotte B. et al. // Appl. Environ. Microbiol. – 1998. – Vol. 64, N 8. – P. 3118–3122.

Поступила 26.07.2011 г.

**РЕЗЮМЕ**  
**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩЕЙ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА А**  
 Плотникова К.Ю., Гудков В.Г., Виринская А.С.  
 РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск

Разработана методика антигенсвязывающей ПЦР (АС-ПЦР) для детекции вируса гепатита А (ВГА) с учетом результатов реакции методом электрофореза в агарозном геле и в режиме реального времени, изучена ее эффективность. Методика позволяет выявлять вирионы ВГА, имеющие в своем составе нуклеопротеидный комплекс, в том числе в средах с высоким содержанием ингибиторов ПЦР. Стандартизация и автоматизация иммунологического этапа реакции с помощью оборудования для ИФА обеспечивает более высокую эффективность этой методики. Методика АС-ПЦР реализована в разработанных в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии диагностических препаратах: «Набор для обнаружения вируса гепатита А методом антигенсвязывающей полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР ВГА)» и «Набор контрольных образцов РНК вируса гепатита А (НКО РНК ВГА)».

**Ключевые слова:** • вирус гепатита А, ВГА, ПЦР, АС-ПЦР.

**Summary**  
**IMPROVEMENT OF ANTIGEN-BINDING POLYMERASE CHAIN REACTION IN DETECTION OF HEPATITIS A VIRUS**  
 Plotnikova K.Y., Gudkov V.G., Virinskaya A.S.  
 Republican Scientific Practical Centre of Epidemiology and Microbiology, Minsk

The technique of the antigen-capture PCR (AC-PCR) method for the detection of hepatitis A virus (HAV) with detection results by agarose gel electrophoresis and real-time PCR was developed and its effectiveness was studied.

The technique allows to detect HAV virions that contain nucleoprotein complex, including samples with a high content of PCR inhibitors. Standardization and automatization of the immunological stage of reaction by applying the equipment for ELISA provides a higher efficiency of this technique.

AC-PCR technique is implemented in diagnostic preparations developed RSPC Epidemiology and Microbiology: «Kit for the detection of hepatitis A virus by antigen-capture polymerase chain reaction» and «Hepatitis A virus RNA control samples kit».

**Keywords:** • hepatitis A virus, HAV, PCR, AC-PCR.

**Лебедько А.В., Дармоян Н.А., Воробей Н.А., Милюк Н.С., Жуковская С.В.**

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск  
 Городской клинический родильный дом № 2, Минск  
 6-я городская клиническая больница, Минск

## Профилактика кровотечений при оперативном родоразрешении беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

Одним из наиболее важных и актуальных аспектов планирования семьи является лечение бесплодия, дающее возможность иметь желанных детей. Репродуктивная проблема становится актуальной для все большего числа стран. Бесплодные браки, доля которых составляет 10–15% от всех заключенных браков, – проблема медико-социальная.

Демографическая ситуация во многих странах мира ставит проблему бесплодного брака в ряд наиболее важных в современной медицине. В мировой литературе считается, что при частоте бесплодных браков более 15% проблема бесплодия приобретает государственное значение. В Республике Беларусь по статистическим данным 2010–2011 гг. зафиксировано до 18% бесплодных супружеских пар.

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты бесплодных браков. Причины, приводящие к этому, многообразны. Наряду с наличием генетической детерминированности

ряда эндокринных нарушений, ведущих к возникновению бесплодия, все большую роль играют социальные факторы и особенности репродуктивного поведения. Определенную роль играет и соматическая патология женщин, прежде всего нарушения сердечно-сосудистой системы функционального плана, ограничивающие подходы в лечении бесплодия, проведение хирургической коррекции и наркотозного пособия и т.д.

Ухудшение экологической обстановки, стрессы, технологизация быта и другие факторы неблагоприятно влияют на репродуктивное здоровье, но в то же время именно развитие высоких технологий позволяет внедрять в практику новые методы восстановления функции деторождения. Основным научным достижением, позволившим решить проблему лечения бесплодия, стала разработка и внедрение в клиническую практику методов ЭКО.

Пациенток с наступившей маточной беременностью ведут в соответствии с принципами современного акушерс-

тва как женщин группы риска. При наблюдении за женщинами, прошедшими значительную гормональную нагрузку в программе ЭКО, обращают на себя внимание разнообразные субъективные жалобы и объективная симптоматика нарушений сердечно-сосудистой системы, особенно выраженная при наступившей маточной беременности малых сроков.

Эффективность ЭКО снижается у пациенток с длительным бесплодием, нередко сочетающимся с различными гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями, в том числе заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Наступление беременности высокого риска после ЭКО объясняет использование оперативного метода родоразрешения с целью избежать родового травматизма. Частота кесарева сечения после лечения бесплодия методом ЭКО значительно выше, чем в популяции, и колеблется от 41 до 86% [1]. Абдоминальное родоразрешение на фоне отягощенного акушерского

**Таблица 1** Клиническая характеристика беременных 1-й группы ЭКО, группы сравнения и контрольной группы

Клинические данные	Группа сравнения (низкий риск кровотечения), n = 17	Контрольная группа (высокий риск кровотечения), n = 20	1-я группа ЭКО, n = 20
Возраст	29,18±4,17	29,75±3,71	32,1±3,98
Одноплодные беременности	17 (100%)	17 (85%)	10 (50%)
Многоплодные беременности	0	3 (15%)	10 (50%)
Первородящие	6 (35,3%)	9 (45%)	18 (90%)
Повторнородящие	14 (64,7%)	11 (55%)	2 (10%)
Соматическая патология	0	4 (20%)	8 (40%)
Отягощенный гинекологический анамнез	5 (29,4%)	5 (30%)	17 (85%)
Крупный плод	1 (5,9%)	10 (50%)	0
Многоводие	0	6 (30%)	0
Третья и более беременность	3 (17,7%)	8 (40%)	2 (10%)

**Таблица 2** Показатели величины кровопотери при операции кесарева сечения у женщин 1-й группы ЭКО, группы сравнения и контрольной группы

Клинические данные	Группа сравнения (низкий риск кровотечения), n = 17	Контрольная группа (высокий риск кровотечения), n = 20	1-я группа ЭКО, n = 20
Возраст	29,18±4,17	29,75±3,71	32,1±3,98
Кровопотеря во время операции	570,59±46,97	640±82,08	697±83,47*
Hb до операции	119,71±11,44	116,15±8,57	114,6±8,75
Hb после операции	118,82±11,48	116,25±8,48	106,6±12,12**
Анемия в послеоперационном периоде	4 из 13 (30,77%)	1 из 14 (7,14%)	10 из 16 (62,5%)*
Гематометра в послеоперационном периоде	–	–	4 (20%)*
Выписка, сутки	6,82±1,13	6,45±1,09	7,3±1,38*

Примечание: \* – статистическая значимость (p<0,05) по сравнению с контрольной группой; \*\* – статистическая значимость (p<0,05) по сравнению с уровнем Hb в предоперационном периоде

и гинекологического анамнеза женщин, подвергшихся ЭКО, является фактором риска интра- и послеоперационных кровотечений.

По данным анализа 80 историй родов после применения экстракорпорально-оплодотворения, произошедших в роддоме №2 г. Минска в 2008–2010 гг., 68 (85%) родов закончилось операцией кесарева сечения. При этом в группе ЭКО выявлено достоверно большее по сравнению с контрольной группой количество послеоперационных осложнений, связанных с нарушением сократительной способности матки.

Нами проведена доскональная оценка анамнеза, клинико-лабораторных показателей, величины кровопотери, а также течения послеоперационного периода у 67 беременных, роды которых закончились операцией кесарева сечения, проведенной в роддоме №2 и 6-й ГКБ г. Минска в 2008–2010 гг. Все женщины представлены четырьмя группами:

– 1-я группа ЭКО: 20 беременных после ЭКО;

– 2-я группа ЭКО: 10 беременных после ЭКО, которым проведены современные оперативные методы минимизации кровопотери при кесаревом сечении;

– контрольная (высокий риск кровопотери): 20 женщин, имеющих высокий риск кровопотери во время и после операции, беременных без применения вспомогательных репродуктивных технологий, прооперированных по разным показаниям в представленных медицинских учреждениях в это же время;

– сравнения (низкий риск кровотечения): 17 беременных со спонтанной беременностью, прооперированных в плановом или экстренном порядке, не имеющих значительного риска кровотечения во время операции и в послеоперационном периоде.

Кесарево сечение проводилось по общепринятой методике в нижнем сегменте. Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

Для определения объема кровопотери использовали следующие методы: визуальный – оценивали интенсивность пропитывания операционного материала и белья кровью; гравиметрический – взвешивали операционный материал и вычисляли объем кровопотери по формуле Либова: объем кровопотери равен 57% массы марлевых салфеток и шариков, использованных во время хирургического вмешательства.

Полученные результаты показывают достоверно большую кровопотерю у женщин в 1-й группе ЭКО (p<0,05) и статистически значимое снижение Hb (p<0,05) при практически равном исходном уровне. В группе после ЭКО анемия в послеоперационном периоде отмечалась у 10 женщин из 16 (62,5%), что достоверно выше (p<0,05), чем у пациенток контрольной и группы сравнения как с высоким, так и с низким риском кровотечения: 4 из 13 (30,77%) и 1 из 14 (7,14%) соответственно. При данном сравнении из всех групп были исключены женщины с анемией в предоперационном периоде. Также отмечается достоверно более длительное нахождение в стационаре после операции родильниц 1-й группы ЭКО (p<0,05) по сравнению с контрольной и группой сравнения. В 1-й группе ЭКО в послеоперационном периоде одной женщине понадобилась гемотрансфузия (перелито 3 гемокон СЗП), у четырех после операции выявлена гематометра, две женщины пролечены консервативно, двум произведен кюретаж полости матки. В контрольной и группе сравнения указанных осложнений послеоперационного периода не отмечено. Полученные данные приведены в табл. 2.

В группе ЭКО обращает на себя внимание большая продолжительность

**Таблица 3** Показатели величины кровопотери в 1-й и 2-й группах женщин после ЭКО с применением и без применения методов минимизации кровопотери при операции кесарева сечения

Клинические данные	2-я группа ЭКО (с применением компрессионного шва по В-Линч), n = 10	1-я группа ЭКО (без применения компрессионного шва), n = 20
Возраст	34,11±5,44	32,1±3,98
Кровопотеря во время операции	577,78±44,1	697±83,47*
Нв до операции	123,78±14,71	114,6±8,75
Нв после операции	123,33±11,8	106,6±12,12**
Анемия в послеоперационном периоде	0	10 из 16 (62,5%)*
Гематометра в послеоперационном периоде	0	4 (20%)*
Выписка, сутки	6,56±0,73	7,3±1,38*

Примечание: \* – статистическая значимость (p<0,05) между группами; \*\* – статистическая значимость (p<0,05) по сравнению с уровнем Нв в предоперационном периоде

операции, особенно после извлечения плодов и большая величина интраоперационной кровопотери, а также кровопотери в раннем послеоперационном периоде, связанной как с гипотоническим состоянием матки, так и с нарушениями в свертывающей системе крови.

Таким образом, вышеперечисленное предполагает поиск методов минимизации как интраоперационной, так и кровопотери в раннем послеоперационном периоде.

В современном акушерстве взгляды на этапы, объемы хирургического гемостаза претерпели значительную эволюцию. Одним из основных методов лечения массивной кровопотери остается хирургический гемостаз. Радикальным оперативным вмешательствам (гистерэктомии) по медицинским и социальным

аспектам противостоят альтернативные методики.

В развитых странах гистерэктомия при акушерских кровотечениях является исключением и как способ достижения гемостаза применяется в 10% случаев (Радзинский В.Е. и соавт., 2010). В основе успеха органосохраняющей тактики лежит возможность привлечения современных технологий при высоком риске или уже развившемся кровотечении (метод баллонной тампонады матки (БТМ), ангиографическая эмболизация маточных артерий (ЭМА), интраоперационная реинфузия крови (ИРК) с применением клеточных сепараторов крови, введение полностью фторированных органических соединений (ПФОС) – перфторуглеродов.

Наряду с лигированием маточных и тазовых сосудов в последнем десятилетии стали применять гемостатические компрессионные швы на матке.

#### Деваскуляризация матки по методике Линч

Описаны различные методы деваскуляризации матки и наложения компрессионных швов на матку. В 1997 г. Кристофер Б-Линч (В-Lynch) предложил операцию, предусматривающую деваскуляризацию матки и наложение компрессионных швов при массивных акушерских кровотечениях, и описал ее с соавторами. Эта операция в последние годы стала необходимой операцией в акушерской практике и фактически рассматривается как альтернатива гистерэктомии. Операция может вызвать немедленный и надежный гемостаз. Модифицированная техника операции В-Lynch с дополнительными обхватывающими швами может выполняться в случаях значительных осложнений. При массивных акушерских кровотечениях Операция В-Lynch позволяет не только спасти жизнь женщине, но и сохранить матку, фертильность и иметь возможность последующих беременностей [2–6]. Многие авторы отмечают, что операция В-Lynch технически простая, способствует сохранению матки и может быть принята во внимание как первоочередная хирургическая помощь при атонии матки перед проведением или как замена гистерэктомии.

Ниже приведено *краткое описание модифицированной методики В-Lynch* (1997) для остановки массивного послеродового кровотечения как альтернатива гистерэктомии [2–6].

Полость матки очищается, проверяется и просушивается тампонами. Матка

**Таблица 4** Показатели гемостазиограммы у женщин 1-й и 2-й групп ЭКО по сравнению с контрольной группой и группой сравнения

Лабораторные данные	Группа ЭКО без применения компрессионного шва, n = 20		Группа ЭКО с применением компрессионного шва по В-Lynch, n = 10		Группа сравнения с низким риском кровотечения, n = 17		Контрольная группа с высоким риском кровотечения, n = 20	
	до операции	после операции	до операции	после операции	до операции	после операции	до операции	после операции
АЧТВ	27,15±4,02	26,35±3,47	27,57±4,1	27,24±3,92	26,6±2,71	28,54±4,16	26,25±2,07	26,4±2,74
ПТИ	1,01±0,04	1±0,05	0,96±0,07	0,99±0,07	0,99±0,07	0,96±0,07	1,01±0,04	1,01±0,05
Фибриноген А	5,78±1,42	5,97±1,77	6,45±0,76	6,33±0,53	5,72±1,13	6,13±1,54	6,18±1,26	6,64±1,56
Общий белок	62,19±4,8	56,77±6,32*	66±3,95	63,6±5,56	61,97±4,69	57,37±5,87	57,96±4,72	55,1±5,77
Билирубин общий	13,05±3,64	13,13±4,84	8,42±1,28	8,22±1,7	11,16±2,07	12,86±3,37	12,34±2,48	13,17±3,06
Мочевина	3,4±0,92	4,05±0,99	3,49±0,99	3,67±0,83	4,14±3,37	4,38±2,4	3,27±1,29	3,45±1,04

Примечание: \* – статистическая значимость (p<0,05) по сравнению с показателями предоперационного периода

тщательно осматривается с внешней стороны и перепроверяется на предмет обнаружения мест кровотечения. Если кровотечение диффузное, например как при атонии матки, ДВС-синдроме, обильном кровотечении при аномалиях прикрепления плаценты, когда невозможно выделить зримый участок кровотечения, то сначала матку сжимают двумя руками, чтобы определить, будет ли успешным применение В-Lynch метода наложения швов. Матка просушивается тампонами для подтверждения адекватного контроля за кровотечением. Если влаглищное кровотечение контролируется, то последовательность действий хирурга, находящегося слева от пациентки, такова:

1) берется круглая игла с рассасывающейся хирургической нитью № 2 и делается прокол в матке на расстоянии 3 см от правого нижнего края разреза на матке и 3 см от правой боковой границы матки;

2) нить продевается сквозь полость матки и выводится на 3 см выше верхнего края разреза и примерно на 4 см от боковой границы матки;

3) шовный материал ложится вертикально так, чтобы сжималось дно матки, располагаясь примерно в 3–4 см от правой боковой поверхности матки;

4) далее нить заводится назад, проходит вертикально вниз по задней наружной стенке матки и вводится в полость матки на уровне прокола передней стенки;

5) хирургическая нить умеренно натягивается при помощи ассистента, который использует мануальную компрессию. Затем шовный материал ведется горизонтально по внутренней поверхности матки, делается прокол, и нить выводится на заднюю стенку с левой стороны матки;

6) выведенный на заднюю наружную поверхность матки шовный материал далее укладывается вертикально через дно матки слева, попадая на переднюю стенку матки и сжимая дно матки слева, так же как и справа. Иглой делается прокол с левой стороны над верхним краем разреза (по такому же принципу), нить заводится в полость матки и выходит из полости матки под нижним краем разреза на расстоянии 3 см от нижнего края разреза;

7) получившиеся две нити натягиваются, при натягивании матка сжимается руками, чтобы уменьшить риск травмы и достичь сжатия. Во время такого сжатия контролируется кровотечение со стороны влаглища;

8) в случае контролируемого кровотечения (матка в это время находится под компрессией) при помощи ассистента хирург завязывает узел (двойная петля), затем еще две или три петли, чтобы обезопасить натяжение;

9) нижний поперечный разрез матки закрывается как обычно, с закрытием или без закрытия нижнего сегмента матки брюшиной.

#### **Применение методов минимизации кровопотери при оперативном родоразрешении после ЭКО**

В отличие от описания авторов приведенная выше методика использовалась нами не как мера борьбы с уже имеющим место кровотечением, а как метод минимизации кровопотери у женщин группы высокого риска по развитию кровотечения как в процессе оперативного вмешательства, так и в первые часы после него. Беременные после ЭКО относятся к этой группе риска (клиническая характеристика группы ЭКО представлена в табл. 1). Операции с наложением компрессионного шва выполнены у 10 женщин, беременных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Отмечено, что средняя величина кровопотери при использовании описанных выше методик составила  $577,78 \pm 44,1$  мл, что достоверно меньше ( $p < 0,05$ ), чем у женщин в группе ЭКО без применения компрессионного шва. В группе женщин после ЭКО с использованием методов минимизации кровопотери ни у одной из обследованных пациенток не отмечалось анемии в послеоперационном периоде, сократительная способность матки по результатам ультразвукового исследования на 5–6-е сутки после операции соответствовала норме, гематометра не была выявлена ни в одном случае. Длительность лечения в послеоперационном периоде женщин группы ЭКО без применения компрессионного шва достоверно больше ( $p < 0,05$ ), чем у родильниц с применением предложенных способов минимизации кровопотери. Полученные результаты представлены в табл. 3.

При анализе лабораторных показателей не было выявлено достоверных различий данных гемостазиограммы перед операцией и в послеоперационном периоде ни в одной из исследуемых групп.

При сравнении биохимического анализа крови до и после операции отмечено снижение уровня общего белка в послеоперационном периоде в 1-й группе ЭКО без применения компрессионного шва. В контрольной группе, группе сравнения,

во 2-й группе ЭКО с применением компрессионного шва по В-Lynch все анализируемые лабораторные показатели не имели достоверных отличий. Результаты представлены в табл. 4.

Таким образом, рекомендуемые и внедренные нами методики минимизации кровопотери при кесаревом сечении просты, легко воспроизводимы, эффективны, снижают стресс хирурга в связи с риском кровотечения в раннем послеоперационном периоде, экономически выгодны, могут быть рекомендованы для применения в родовспомогательных учреждениях республики.

Применение вышеописанных методик у беременных после ЭКО позволило минимизировать интраоперационную кровопотерю, уменьшить частоту послеоперационных осложнений, что сократило объемы послеоперационных гемотрансфузий, уменьшило количество оперативных вмешательств в послеоперационном периоде, а также снизило вероятность акушерских гистерэктомий, что в последующем позволит сохранить репродуктивное здоровье женщин, получивших беременность путем ЭКО.

Результаты нашего анализа подтверждают сложившееся в медицинской практике утверждение, что беременные после ЭКО относятся к группе высокого риска (по невынашиванию беременности, кровотечениям в родах, прежде всего при оперативном родоразрешении, а также функциональным нарушениям сердечно-сосудистой системы). Проведение процедур вспомогательной репродукции требует тщательной подготовки: не только к наступлению беременности, но и к возможности ее вынашивания до срочных родов, а также профилактики кровотечения, что предполагает гормональную поддержку, санацию очагов инфекции, коррекцию экстрагенитальной патологии, в которой определяющую роль играют функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, часто не диагностируемые и не поддающиеся коррекции, а также другие мероприятия.

Дети, рожденные после ЭКО, в первую очередь недоношенные, особенно от многоплодной беременности, нуждаются в более тщательном и длительном наблюдении для определения характера, объема и продолжительности лечебных мероприятий и тактики дальнейшего диспансерного наблюдения.

Наиболее оптимальный и бережный метод родоразрешения при преждевременных родах и многоплодии после ЭКО – кесарево сечение.



Следует оптимизировать кардиологическую подготовку женщин репродуктивного возраста в прегравидарной подготовке женщин в программе ЭКО, включающей серьезную гормональную нагрузку. Правильная тактика ведения пациенток в программе ЭКО будет способствовать значительному снижению осложнений вспомогательных репродуктивных технологий, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы, а также являться профилактикой кровотечений в родах.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Корсак В.С., Аржанова О.Н., Жаворонкова Н.В., Пайкачева Ю.М. // Вестн. Росс. ассоц. акуш.-гинекол. – 1997. – №3. – С.52–56.
2. Allam M.S., B-Lynch C. // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2005. – Vol.89, N3. – P.236–241.
3. B-Lynch C., Coker A., Lawal A.H. et al. // Br. J. Obstet Gynaecol. – 1997. – Vol.104, N3. – P.372–375.
4. Price N., B-Lynch C. // Int. J. Fertil. Womens. Med. – 2005. – Vol.50, N4. – P.148–163.
5. Sentilhes L., Gromez A., Razzouk K. et al. // Acta Obstet. Gynaecol. Scand – 2008. – Vol.16 – P.1–7.
6. Smith K.L., Baskett T.F. // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2003. – Vol.25, N6. – P.456–458.

Поступила 25.04.2011 г.

#### РЕЗЮМЕ ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ РОДРАЗРЕШЕНИИ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО)

Лебедзько А.В., Дармоян Н.А.,  
Воробей Н.А., Милиук Н.С., Жуковская С.В.

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования  
Городской клинической родильный дом №2, Минск  
6-я городская клиническая больница, Минск

Вспомогательные репродуктивные технологии играют крайне важную роль для демографического состояния нашей страны, так как количество бесплодных пар с каждым годом не снижается, а наоборот, увеличивается. Одним из самых эффективных методов лечения бесплодия, успешно применяемым в Республике Беларусь в течение более 15 лет, является экстракорпоральное оплодотворение. Однако беременность после применения вспомогательных репродуктивных технологий всегда требует повышенного внимания из-за различных осложнений и анамнеза пациентки. Частая необходимость абдоминальных родов в случае наличия соматических заболеваний, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы, определяет увеличение риска возникновения послеоперационных осложнений, связанных с нарушением сократительной способности матки. В данной статье описывается применение методов минимизирования потери крови и снижения риска возникновения послеоперационных осложнений при абдоминальных родах у беременных женщин после ЭКО.

**Ключевые слова:** •  
вспомогательные репродуктивные технологии,  
экстракорпоральное оплодотворение,  
минимизирование потери крови,  
абдоминальные роды

#### Summary PREVENTION OF BLEEDING DURING OPERATIVE DELIVERY PREGNANT AFTER IN VITRO FERTILIZATION (IVF)

Lebedzko A.V., Darmayan N.A.,  
Vorobey N.A., Miliuk N.S., Zhukovskaya S.V.

Belarusian Medical Academy  
of Post-graduate Education, Minsk  
City Clinical Maternity Hospital №2, Minsk  
City Clinical Hospital №6, Minsk

The problem of assisted reproductive technology is extremely important from the demographic point of view for our country, as the number of infertile couples each year are not reduced, but on the contrary increases.

One of the most effective methods of treatment of infertility is in vitro fertilization, which has been successfully applied in the Republic of Belarus for more than 15 years. However, the pregnancy after assisted reproductive technologies, always require assisted midwifery attention, because of the aggravated as midwives, and physical history. The need for frequent use of abdominal delivery in the presence of somatic diseases, including from the cardiovascular system, determines a high rate of postoperative complications related to violation of the contractile ability of the uterus. This article describes the use of techniques to minimize blood loss and reduce postoperative complications in abdominal delivery in pregnant women after IVF

**Keywords:**  
assisted reproductive technology,  
in vitro fertilization,  
minimize blood loss,  
abdominal delivery

#### ЧИТАЙТЕ В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ

##### ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

Жукова Т.В. – Механизмы влияния контаминации вируса простого герпеса на рост и развитие нейроэпителиальных опухолей

##### ЛЕКЦИИ

Луцкая И.К. – Клинические проявления самостоятельных заболеваний губ

##### ВОПРОСЫ АТТЕСТАЦИИ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

Бова А.А., Рудой А.С., Лысый Ю.С. – Пропалс митрального клапана: ошибки диагностики, экспертные подходы

##### ПРОБЛЕМЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И РЕФОРМИРОВАНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ростовцев В.Н., Рябкова О.И., Марченкова И.Б., Кузьменко В.Е. – Антропология сердечно-сосудистой патологии (Смысловое обоснование общих закономерностей и статистическое подтверждение частных фактов)

Разводовский Ю.Е. – Причины кризиса сердечно-сосудистой смертности в республиках бывшего СССР

Фоменко А.Г. – Удовлетворенность пациентов качеством медицинской помощи и их ожидания относительно перспектив развития здравоохранения

#### ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

«Медицинские новости» №10 (205) 2011 г.  
Рецензируемый научно-практический  
информационно-аналитический журнал.  
Свидетельство о регистрации № 965  
выдано Министерством информации  
Республики Беларусь 9 июля 2010 года.  
Периодичность – 1 раз в месяц

##### Учредитель

Частное издательское  
унитарное предприятие ЮпокомИнфоМед  
Юридический адрес:  
220018, г. Минск, ул. Якубовского, 70-5  
УНП 191350993

##### Редакция

Шарабчиев Юрий Талетович (гл. редактор,  
директор)  
Третьякова Ирина Георгиевна (отв. секретарь,  
реклама)  
Марковка С.Н., Пручковская О.Н. (редакторы)

Шусталик М.В. (дизайн)  
Колоницкая О.М. (верстка)  
Вашкевич С.В. (зам. директора)  
Гордеева О.К. (маркетолог)

##### Адрес редакции:

220030, Минск, пл. Свободы, 23-72.  
Тел./ факс (+375-17) 226-03-95,  
227-07-54 (гл. редактор),  
моб. (029) 695-94-19 (Velcom).

E-mail: redakcia@tut.by  
www.mednovosti.by

##### Для сведения

Рукописи рецензируются независимыми  
специалистами.

С информацией «К сведению авторов»  
можно ознакомиться на сайте www.mednovosti.by

Ответственность за достоверность  
и интерпретацию предоставленной  
информации несут авторы.

Редакция оставляет за собой право  
по своему усмотрению размещать  
полные тексты публикуемых статей  
на сайте редакции www.mednovosti.by  
и в электронных базах данных (на сайтах)  
своих партнеров.

Перепечатка материалов только  
с разрешения редакции.  
Рукописи не возвращаются.

Подписано в печать 28.10.2011 г.  
Формат 60x84 1/8. Гарнитура Helvetica Narrow.  
Уч.-изд. л. 12,08. Тираж 1112 экз. Заказ 1951

##### Цена свободная.

**Подписка:** по каталогу РУП «Белпочта»  
индекс: 74954 (инд.), 749542 (вед.);  
по каталогу ОАО «Агентство Роспечатать»  
индекс: 74954

**Типография** ООО «Полиграфт»  
Лицензия №02330/0494199 от 03.04.09  
Минск, ул. Кнорина, 50



АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА группы **МАКРОЛИДОВ** от "ФАРМЛЭНД"

Показания	Рокситромицин	Кларитромицин	Азитромицин
Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов	+	+	+
Инфекции нижних дыхательных путей	+	+	+
Инфекции кожи и мягких тканей	+	+	+
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ассоциированная с <i>H. pylori</i>	+	+	+
Инфекции мочевыводящих путей	+	+	+
Болезнь Лайма	-	-	+
Скарлатина, мигрирующая эритема	+	-	+
Инфекции полости рта	+	+	-
Инфекции костей	+	-	-
МАС-инфекции при СПИДе	-	+	-
Муковисцидоз	-	+	-

	Рокситромицин	Кларитромицин	Азитромицин
Способ приема	До еды	Независимо от приема пищи	За 1 ч. до еды или через 2 ч. после еды
Дозы для взрослых и детей старше 12 лет	150 мг 2 р. в день	250 мг 2 р. в день, 500 мг 2 р. в день – при тяжелых инфекциях	500 мг 1 р. в день, 1 г 1 р. в день – ИПП, <i>H.pylori</i> -инф.
Дозы в педиатрии	С 4-летнего возраста: 4 мг/кг через 12 часов	С 6 месяцев: 12,5 мг/кг (макс. 500 мг) через 12 часов	Детям с массой тела более 10 кг: 5–10 мг/кг (макс. 1 г) однократно
Применение при беременности, грудном вскармливании	Запрещено	Запрещено	С осторожностью
Изменение дозировки при клиренсе креатинина у пациентов с почечной недостаточностью >50 мл/мин 10–50 мл/мин <10 мл/мин	100% на 12 ч 100% на 12 ч 100% на 12 ч	100% на 12 ч 75% на 12 ч 50% на 12 ч	100% на 24 ч 100% на 24 ч 100% на 24 ч
Биодоступность при приеме внутрь	50%	50–55%	37–40%
ТС <sub>max</sub>	2,2 часа	2–3 часа	2–3 часа
Концентрация в тканях и клетках	в 2–10 раз выше, чем в плазме	в 3–40 раз выше, чем в плазме	в 10–15 раз выше, чем в плазме
Биотрансформация	Не > 5% от дозы метаболизируется в печени	На 78% от дозы метаболизируется в печени с участием цитохрома P450 с образованием активного метаболита	На 50% от дозы метаболизируется с образованием неактивных метаболитов. Цитохром P450 не участвует в метаболизме
Выведение	ЖКТ (кал) – 75% Легкие – 15% Почки – 10%	ЖКТ (желчь) – 30–40% ЖКТ (кал) – 20–40% Почки – 30–40%	ЖКТ (кал) – 47% ЖКТ (желчь) – 47% Почки – 6%
Частота нежелательных реакций	3–4 %	16–19 %	9–10 %

Ваш выбор для лучшего здоровья!