

**РЕДАКЦИОННАЯ
КОЛЛЕГИЯ:**

Г.Г. Пискунов
(главный редактор),
А.В. Глазунов,
Ю.С. Голов,
В.И. Маколкин,
А.И. Мартынов,
Л.К. Мошетова,
Л.И. Ольбинская,
А.И. Синопальников
(зам. главного редактора),
Н.И. Фролов,
А.И. Хазанов
(научный редактор),
И.Л. Халиф,
А.М. Шилов,
Э.Г. Щербакова

Учредитель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати 20.03.1996 г.
(№ 014612)

Адрес редакции:

Москва, ул. Поликарпова, д.10
Тел./ факс: (495)946-0716

Для корреспонденции:

125284, г. Москва, а/я 74,
журнал «Российские
медицинские вести»

E-mail: gm-vesti@mtu-net.ru

«Russian Medical News»
Address of Editorial Office:
Polikarpova, 10,
Moscow, Russia.

Электронная версия журнала
находится в Интернете на веб-сайте
<http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения
главного редактора и издателя.

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несут рекламодатели

РОССИЙСКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ

Вести

В номере:

Инфекционное обострение хронической
обструктивной болезни легких

Антивирусное лечение хронических гепатитов В и С

Прогнозирование развития сердечно-сосудистых
заболеваний на основе результатов
лабораторной диагностики

Фотодинамическая терапия базальноклеточного
рака кожи наружного носа

Плоидометрические и иммуногистохимические
сопоставления в практике доклинической
диагностики рецидива рака яичника

Влияние табакокурения на состояние щитовидной
железы женщин репродуктивного возраста

Птичий грипп: прогноз и мероприятия
предпандемического периода

Популяционные взаимодействия в биологической
системе вирусы гриппа А – дикие и домашние
животные – человек

Ситуация с заболеваемостью гриппом птиц в мире
и Российской Федерации.

Разработка и апробация ПЦР-тест-систем
для выявления вирусов гриппа птиц

Лекции, обзоры

- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Романовских А.Г., Рачина С.А.*
Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких
(Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике) 4

Исследования

- Хазанов А.И., Плюснин С.В., Павлов А.И.*
Противовирусное лечение хронических гепатитов В и С: успехи и трудности 19
- Ярцев С.С.*
Зависимость информативности показателей легочной вентиляции у больных бронхиальной астмой от метода расчета бронходилатационных проб 29
- Кемалов Р.Ф.*
Прогнозирование развития сердечно-сосудистых заболеваний на основе результатов лабораторной диагностики 34
- Волгин В.Н.*
Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи наружного носа 38
- Колосов А.Е., Новичков Е.В., Вотинцев А.А.*
Плоидометрические и иммуногистохимические сопоставления в практике доклинической диагностики рецидива рака яичника 46
- Самсонова Л.Н., Чубарова Д.Ю., Пыков И.М., Ибрагимова Г.В., Боженко Т.С., Касаткина Э.П.*
Влияние табакокурения на состояние щитовидной железы женщин репродуктивного возраста, проживающих в регионе, характеризующемся легкой зубной эндемией 50

В президиуме РАМН

- Киселев О.И.*
Птичий грипп: прогноз и мероприятия предпандемического периода 54
- Львов Д.К.*
Популяционные взаимодействия в биологической системе вирусы гриппа А – дикие и домашние животные – человек: причины и последствия проникновения на территорию России высокопатогенного вируса гриппа А(Н5N1) 55
- Онищенко Г.Г.*
Ситуация с заболеваемостью гриппом птиц в мире и Российской Федерации. Совершенствование надзора и контроля за гриппом при подготовке к возможной пандемии 57
- Шипулин Г.А., Обухов И.Л., Панин А.Н.*
Разработка и апробация ПЦР-тест-систем для выявления вирусов гриппа птиц 60

Особое мнение

- Дегтярев В.А.*
К вопросу об оснащении медицинской аппаратурой лечебно-профилактических учреждений первичного звена здравоохранения России 62

Информация

- Календарный план циклов последипломного обучения в РМАПО на II–IV кварталы 2006 г. 71

CONTENTS № 1, 2006

Lectures, reviews

- Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Romanovskih A.G., Rachina S.A.*
Inflectional relapse of chronic obstructive pulmonary disease
(Practical references on diagnostics, treatment and prophylaxis) 4

Investigations

- Khazanov A.I., Plyusnin S.V., Pavlov A.I.*
The anti-viral treatment of chronic hepatitis B and C: successes and problems 19
- Yartsev S.S.*
Relation of informative value of lung ventilation scores in patients
with bronchial asthma to the design of bronchodilator tests 29
- Kemalov R.F.*
Forecasting of development of cardiovascular diseases
on the basis of laboratory diagnostics 34
- Volgin V.N.*
Photodynamic therapy of basal-cell skin carcinoma of the outer nose 38
- Kolosov A.E., Novichkov Ye.V., Votintsev A.A.*
Ploidometric and immunohistochemical comparisons in practice
of preclinical diagnostics of ovary cancer relapse 46
- Samsonova L.N., Chubarova D.Yu., Pykov I.M., Ibragimova G.V.,
Bozhenko T.S., Kasatkina E.P.*
Influence of tobacco smoking on the state of thyroid gland of women
of gestational age living in region with mild goiter endemic 50

In the Presidium of the RAMS

- Kiselyov O.I.*
Bird's flu: prognosis and actions of the pre-pandemic term 54
- Lvov D.K.*
Populational interactions in the biological system of influenza virus A – wild
and domestic animals – humans: the causes and consequences of invasion
of highly pathogenic flu virus A (H5N1) of the Russia territory 55
- Onischenko G.G.*
The status of the birds flu morbidity in the world and in the Russian Federation.
Improvement of supervision and control for flu at probable pandemy preparation. 57
- Shipulin G.A., Obukhov I.L., Panin A.N.*
Development and approbation of the PCR tests-systems for revealing of birds flu viruses 60

Special Opinion

- Degtyaryov V.A.*
To an issue of hardware equipment of treatment-and-prophylactic institutions
of the initial public health stage of Russia 62

Information

- The planned schedule of postgraduate education cycles
in the Russia academy of medical postgraduate education on II–IV quarter of 2006. 71

Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких

(Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике)

А.И. Синопальников¹, Р.С. Козлов², А.Г. Романовских¹, С.А. Рачина²

¹ Кафедра пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ,

² НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – широко распространенное хроническое медленно прогрессирующее заболевание, течение которого характеризуется периодическими возникающими обострениями. Обострения являются основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью, госпитализаций, летальных исходов; частые обострения ассоциируются с более низким качеством жизни и худшим прогнозом заболевания. По современным представлениям, до 75–80% обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу.

Настоящие рекомендации разработаны рабочей группой экспертов Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии и представляют собой первый в России согласительный документ, в котором изложены современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике, лечении и профилактике инфекционных обострений ХОБЛ.

Рекомендации составлены на основе принципов доказательной медицины (табл. 1); одновременно в них учитывали особенности оказания медицинской помощи, доступность методов диагностики и лече-

ния в России. Авторы надеются, что данные рекомендации будут использованы для разработки федеральных и региональных стандартов оказания медицинской помощи пациентам с инфекционным обострением ХОБЛ, а также в практической работе врачей различных специальностей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ХОБЛ – одна из важнейших причин заболеваемости и смертности в мире. Как свидетельствуют результаты современных эпидемиологических исследований, в странах Европы и Северной Америки ХОБЛ болеют от 4 до 15% взрослого населения [2, 3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевание ежегодно становится причиной смерти более 2,75 млн человек [4]. Согласно результатам фармакоэкономических исследований, по величине затрат на лечение ХОБЛ занимает лидирующее положение среди болезней органов дыхания. Только прямые медицинские затраты здравоохранения США на лечение больных ХОБЛ в 2002 г. составили 18 млрд долл. США, а общий экономический ущерб от заболевания превысил 32 млрд долл. США [5].

По официальным данным Минздравсоцразвития РФ, в России зарегистрировано 2,4 млн больных

Таблица 1

Шкала оценки уровня доказательности данных [1]

Уровень доказательности	Определение
I (высокий)	Данные получены в адекватно проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях
II (средний)	Данные получены в хорошо спланированных контролируемых исследованиях без рандомизации, в том числе когортных исследованиях, исследованиях типа «случай–контроль», сериях случаев
III (низкий)	Данные получены из отдельных сообщений, клинических наблюдений или отражают мнение экспертов

ХОБЛ, однако результаты эпидемиологических исследований позволяют предположить, что их число может составлять около 16 млн.

Установлено, что у пациентов с ХОБЛ возникают от одного до четырех и более обострений заболевания в течение года [6, 7]. Как показали недавно проведенные исследования, именно частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [8, 9].

Медико-социальное значение обострений ХОБЛ, кроме того, определяет высокая летальность больных данной категории. Так, госпитальная летальность колеблется от 4 до 10%, достигая 24% в *отделениях интенсивной терапии и реанимации* (ОРИТ). Еще более пессимистично оценивается долгосрочный прогноз у больных, госпитализированных по поводу тяжелого обострения ХОБЛ, летальность среди которых в течение ближайшего года приближается к 40% [10].

Следует отметить, что в связи с увеличивающейся ожидаемой продолжительностью жизни социально-экономическое значение ХОБЛ в мире будет расти, так как заболевание возникает преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста, длительно испытывавших воздействие известных факторов риска (табакокурение, профессиональные факторы, аэрополлютанты окружающей среды и др.).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, характеризующееся прогрессирующей бронхиальной обструкцией, обратимой лишь частично. Прогрессирующая бронхиальная обструкция обусловлена воспалительным «ответом» легких на ингаляционную экспозицию повреждающих частиц и газов [11].

Обострение ХОБЛ – ухудшение состояния пациента в течение 2 и более последовательных дней, возникающее остро и сопровождающееся усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением ее цвета, появлением/нарастанием одышки. В связи с этими клиническими изменениями, как правило, требуется модификация привычной терапии [12].

Классическими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные N.R. Anthonisen и соавт. [13]:

- появление или усиление одышки;
- увеличение объема отделяемой мокроты;
- усиление «гнояности» мокроты.

Наличие всех 3 вышеуказанных признаков рассматривается как I тип обострения заболевания, 2 из них – как II тип, одного – как III тип [13].

Термином «**простое (неосложненное) обострение ХОБЛ**» принято обозначать нечастые обострения заболеваниям (менее 4 в течение года), возникающие у больных в возрасте до 65 лет, у которых отсутствуют тяжелые сопутствующие заболевания, но отмечаются незначительные или умеренно выраженные нарушения бронхиальной проходимости: объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) > 50% от должного.

Признаками **осложненного обострения ХОБЛ** являются: возраст пациента 65 лет и более и/или выраженные нарушения вентиляционной функции легких (ОФВ₁ < 50% от должного), и/или наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся функциональной недостаточностью), и/или 4 обострения и более в течение года, и/или госпитализация по поводу обострения в предшествующие 12 мес, и/или использование системных глюкокортикостероидов (ГКС) или антимикробных препаратов (АМП) в предшествующие 3 мес.

По степени тяжести целесообразно выделять [14]:

- **легкое обострение** заболевания, не требующее госпитализации пациента;
- **обострение средней тяжести**, при котором необходимо лечение в стационаре;
- **тяжелое обострение**, сопровождающееся симптомами острой дыхательной недостаточности (ОДН). О развитии у пациента ОДН свидетельствует наличие, по крайней мере, 3 из нижеперечисленных критериев: РаО₂ < 60 мм рт.ст. (при дыхании комнатным воздухом), рН < 7,35, РаСО₂ > 45 мм рт.ст., частота дыхания (ЧД) в покое > 25 в минуту, признаки дисфункции дыхательной мускулатуры (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс).

Рецидив – сохранение или усугубление симптомов обострения ХОБЛ в течение 14 дней после его возникновения, несмотря на проводимую терапию [15].

ЭТИОЛОГИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

Практически важным является выделение двух различных по этиологии типов обострения ХОБЛ – инфекционно-зависимого обострения и обострения, вызываемого неинфекционными причинами.

Основную роль в развитии обострений ХОБЛ, несомненно, играет инфекция респираторного тракта, обуславливающая возникновение до 80% случаев обострений с установленной этиологией (*уровень доказательности II*). Основными неинфекционными причинами обострения являются: воздействие аэрополлютантов окружающей среды, тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии, декомпенсация сердечной недостаточности, ошибочное назначение седативных или наркотических *лекарственных*

Таблица 2

**Частота выявления бактериальных возбудителей обострений ХОБЛ
(данные, полученные при культуральном исследовании образцов мокроты)**

Авторы	Количество пациентов	Число изолятов	Процент от общего числа изолятов						
			<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
L. Allegra и соавт. [17]	728	375	28	11	26	5	11	–	15
A. Anzueto и соавт. [18]	2180	777	13	18	7	17	4	15	18
M.P. Habib и соавт. [19]	373	181	25	14	8	7	13	12	19
S. Chodosh и соавт. [20]	376	274	36	20	14	1	5	4	7
C.E. Langan и соавт. [21]	802	513	36	12	11	3		27	–
P.M. Shah и соавт. [22]	832	577	36	16	18	3	8	2	5
R. Wilson и соавт. [23]	750	342	31	15	25	5	1	5	5
R.C. Read и соавт. [24]	364	128	46	9	9	8	5	3	15

средств (ЛС), β -адреноблокаторов, низкая комплаентность и др.

Ключевое место в развитии инфекционных обострений ХОБЛ занимают бактериальные возбудители, которые, согласно результатам многочисленных исследований, выделяют из мокроты/бронхиального секрета у 40–50% больных, переносящих инфекционно-зависимые обострения болезни [16].

Доминирующими микроорганизмами, выявляемыми при бактериологическом исследовании образцов мокроты больных с обострением ХОБЛ, и наиболее вероятными возбудителями являются нетипируемая *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, удельный вес которых, согласно результатам разных исследований, составляет 13–46, 7–26 и 9–20% соответственно (табл. 2). Реже выделяют *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представителей семейства *Enterobacteriaceae*.

Необходимо отметить, что структура возбудителей зависит от степени тяжести ХОБЛ. Так, при неосложненном обострении заболевания чаще выделяют *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, для которых характерен природный уровень чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП). В этиологии осложнённого обострения ХОБЛ возрастает значение грамотрицательных энтеробактерий и *P. aeruginosa*, чаще выделяют пенициллинорезистентные *S. pneumoniae*, β -лактамазопродуцирующие

штаммы *H. influenzae*, составляющие в целом у пациентов с ОФВ₁ $\leq 35\%$ (от должного) до 63% от общего числа бактериальных изолятов [25].

Диагностическую ценность исследования мокроты ограничивает высокая вероятность контаминации образцов микрофлорой, колонизирующей ротоглотку. Однако и при исследовании неконтаминированного материала, получаемого с помощью фибробронхоскопа с «защищёнными» щетками, наличие бактериальных патогенов в дистальных отделах дыхательных путей выявляют более чем в 50% случаев обострений ХОБЛ. Спектр выделяемых при этом видов возбудителей аналогичен таковому при культуральном исследовании образцов мокроты (табл. 3).

В исследовании, проведенном E. Monso и соавт. [27], осуществляли микробиологическое исследование бронхоскопических образцов, полученных при помощи фибробронхоскопии с «защищенными» щетками у пациентов как во время обострения ХОБЛ, так и вне его. Авторами было показано, что при обострениях ХОБЛ бактериальные возбудители в концентрации $\geq 10^3$ КОЕ/мл (диагностически значимый титр) выделяют в 2 раза чаще, а в концентрации $\geq 10^4$ КОЕ/мл – в 4 раза чаще, чем при стабильном течении заболевания (рис. 1).

Новые доказательства этиологической роли бактериальных возбудителей в возникновении обострений ХОБЛ получены S. Sethi и соавт. [30]. В ходе ис-

Таблица 3

Бактериальные возбудители обострений ХОБЛ, выявляемые с помощью инвазивных методов диагностики

Авторы	Количество пациентов	Частота выделения изолятов, %	Количество изолятов/возбудитель
J.-Y. Fagon и соавт. [26]	50*	50	11/ <i>H. parainfluenzae</i> 7/ <i>S. pneumoniae</i> 6/ <i>H. influenzae</i> 3/ <i>M. catarrhalis</i> 3/ <i>P. aeruginosa</i>
E. Monso и соавт. [27]	29	51,7	10/ <i>H. influenzae</i> 3/ <i>S. pneumoniae</i> 2/ <i>P. aeruginosa</i> 2/ <i>M. catarrhalis</i>
N. Soler и соавт. [28]	50*	56	11/ <i>H. influenzae</i> 9/ <i>P. aeruginosa</i> 4/ <i>S. pneumoniae</i> 4/ <i>M. catarrhalis</i>
R. Pela и соавт. [29]	40	52,5	10/ <i>S. pneumoniae</i> 2/ <i>M. catarrhalis</i> 1/ <i>H. influenzae</i> 1/ <i>P. aeruginosa</i>

* Пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии, находившиеся на искусственной вентиляции легких.

следования осуществляли наблюдение за больными ХОБЛ, включавшее ежемесячный сбор информации о клинической картине заболевания, регистрацию эпизодов его обострения, культуральное исследование образцов мокроты, полученных как во время, так и вне обострения, а также молекулярное типирование выделенных из мокроты патогенов. Результаты исследования продемонстрировали, что в большинстве случаев возникновение обострений ХОБЛ ассоциировалось с «приобретением» пациентом но-

вых штаммов бактерий, к которым организм еще не приобрел действенного противоинфекционного иммунитета (рис. 2).

В 70-х годах прошлого века были выполнены крупные многоцентровые исследования, посвященные изучению роли респираторных вирусов в этиологии обострений ХОБЛ [31–33]. Согласно полученным данным, до 30% случаев инфекционных обострений имело вирусную природу. Частота идентификации респираторных вирусов при обострениях ХОБЛ значительно превышала таковую при стабильном течении заболевания (табл. 4). Основными «виновниками» ухудшения состояния больных ХОБЛ являются вирусы гриппа А и В, парагриппа, риновирусы, коронавирус, аденовирус. Так, результаты исследования, проведенного T.A.R. Seemungal и соавт. [34], свидетельствовали, что 26% обострений ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения (ОФВ₁ 40% от должного) было обусловлено риновирусами.

Помимо повреждающего влияния на эпителий бронхов, сопровождающегося развитием локального воспалительного процесса в дыхательных путях, большинство респираторных вирусов оказывают воздействие на адренергические и холинергические рецепторы бронхов, что обуславливает нарушение иннервации воздухоносных путей и возникновение бронхоконстрикции.

Этиологический «вклад» «атипичных» бактерий (в первую очередь *Chlamydomphila pneumoniae*) в развитие обострений ХОБЛ составляет 5–10% [35]. Однако следует отметить, что роль «атипич-

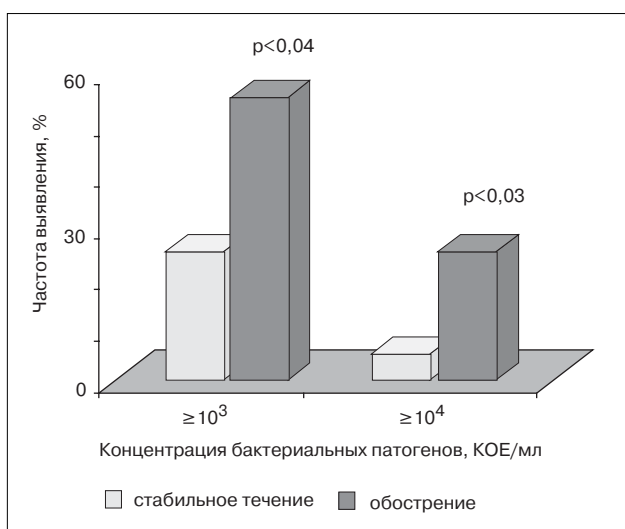


Рис. 1. Частота выявления бактериальных патогенов в разных концентрациях при стабильном течении и обострении ХОБЛ [27]

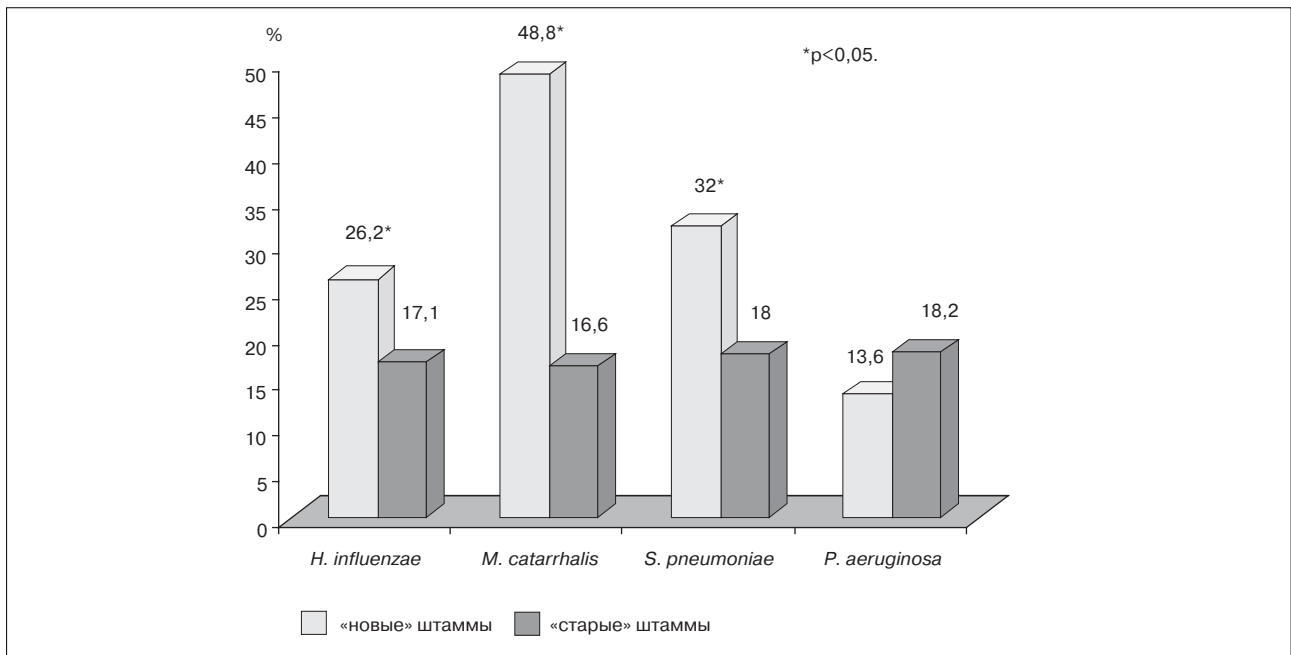


Рис. 2. Частота выделения «старых» и «новых» штаммов бактерий при обострениях ХОБЛ ($n=81$) [30]

Таблица 4

Частота идентификации респираторных вирусов при стабильном течении и обострениях ХОБЛ, %

Авторы	Количество обострений	Риновирусы		Вирусы гриппа		Вирусы парагриппа		Аденовирус	
		С	О	С	О	С	О	С	О
С.В. Smith и соавт. [33]	1030	0,5	4,8	0,2	4,9	0,7	2,8	0,5	0,7
R.O. Buscho и соавт. [32]	166	0,5	2,7	6,4	10,2	7	6	0,7	1,2
D.W. Gump и соавт. [31]	116	–	–	0,2	12,9	0,2	7,8	0	2,6

Примечание. С – стабильное течение, О – обострение ХОБЛ.

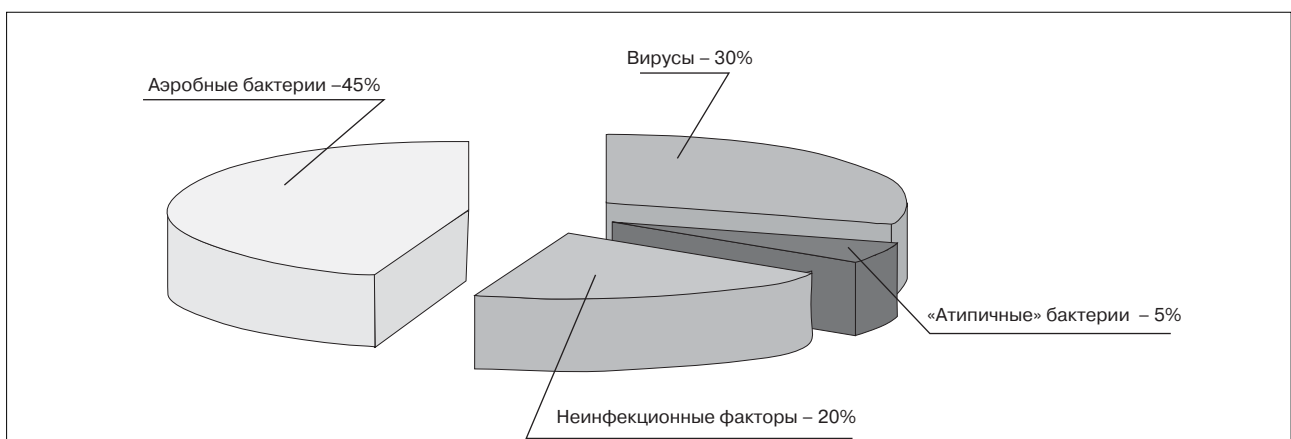


Рис. 3. Этиология обострений ХОБЛ.

Частота смешанных или ко-инфекций (сочетание бактерий и вирусов, типичных и «атипичных» бактериальных возбудителей) составляет около 15%

ных» микроорганизмов в качестве самостоятельных возбудителей обострений ХОБЛ, а также их способность влиять на клиническое течение и прогноз заболевания не до конца изучены. В обобщенном виде данные об этиологической структуре обострений ХОБЛ представлены на рис. 3.

Следует отметить, что в каждом третьем случае причину обострения ХОБЛ выявить не удастся. В качестве возможных причин обострений заболевания «неустановленной» этиологии могут рассматриваться как неинфекционные факторы (например, воздействие аэрополлютантов), так и бактериальные возбудители, которых не удастся обнаружить вследствие известной диагностической ограниченности традиционных методов микробиологического исследования респираторных образцов.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОСНОВНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Эмпирическая антибактериальная терапия инфекционных обострений ХОБЛ предусматривает выбор препаратов, активных в отношении наиболее вероятных бактериальных возбудителей с учетом их распространенности и механизмов приобретенной устойчивости к АМП различных классов.

H. influenzae. Высокой природной активностью в отношении гемофильной палочки обладают аминопенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины II–IV поколений, фторхинолоны. Основной механизм резистентности *H. influenzae* связан с продукцией плазмидных β -лактамаз. Состояние резистентности основных респираторных патогенов в России было изучено в ходе 7-летнего многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. Согласно полученным данным, частота продукции β -лактамаз гемофильной палочкой ($n=258$) составляет 5,4%, что свидетельствует о сохранении высокой чувствительности возбудителя к аминопенициллинам¹. Макролиды, за исключением азитромицина и кларитромицина, характеризуются умеренно выраженной активностью в отношении *H. influenzae*. Азитромицин в большей степени, чем другие макролидные антибиотики, способен проникать через клеточную оболочку грамотрицательных микроорганизмов и проявлять более выраженную активность в отношении гемофильной палочки. Особенностью кларитромицина является образование в организме активного метаболита 14-гидроксикларитромицина, обладающего большей, чем у кларитромицина, антигемофильной активностью. Согласно результатам исследования ПеГАС, уровень резистентности к азитромицину составляет

1,6%, кларитромицину – 10,5%. Наиболее высокий уровень устойчивости *H. influenzae* – 29,8% отмечен к ко-тримоксазолу (умереннорезистентные и резистентные штаммы), в связи с чем его применение в качестве препарата эмпирической терапии инфекционных обострений ХОБЛ, вызванных данным возбудителем, нецелесообразно.

S. pneumoniae. В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема распространения штаммов пневмококка, резистентных к пенициллину. Устойчивость возбудителя к β -лактамам обусловлена модификацией мишени действия антибиотиков – пенициллинсвязывающих белков. Частота выделения штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к пенициллину, колеблется от 6% в Новой Зеландии до 50% и более в Испании, Франции, странах Азии [36]. Многие из таких штаммов обладают устойчивостью и к АМП других классов. В России среди штаммов пневмококка, включенных в исследование ПеГАС в 2004–2005 гг. ($n=919$), умеренно резистентные к пенициллину штаммы составили 6,9% [37] (табл. 5).

Все выделенные штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к амоксициллину/клавуланату и левофлоксацину. Частота резистентности к эритромицину составила 6,4%, азитромицину – 6,2%. Наиболее высокий уровень устойчивости был отмечен к тетрациклину (24,8%) и ко-тримоксазолу (11,7%); уме-

Таблица 5

Резистентность *S. pneumoniae* к различным АМП

Препарат	Штаммы, %	
	УР	Р
Бензилпенициллин	6,9	1,2
Амоксициллин	0	0,3
Амоксициллин/клавуланат	0	0,3
Цефотаксим	0,9	1,1
Эритромицин	0,2	6,4
Азитромицин	0,2	6,2
Кларитромицин	0,3	6,1
Мидекамицин	0,1	0
Клиндамицин	0	3,6
Телитромицин	0	0
Левофлоксацин	0	0,1
Тетрациклин	4,8	24,8
Ко-тримоксазол	29	11,7
Хлорамфеникол	0	5,9
Банкомицин	0	0

Примечание. УР – умеренно резистентные, Р – резистентные.

¹Неопубликованные данные Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (г. Смоленск). Сайт: www.antibiotic.ru

ренно резистентными к последнему оказались 29% исследованных штаммов пневмококка [37]. Полученные данные свидетельствуют о сохранении высокой антипневмококковой активности β -лактамов и макролидов и одновременно обуславливают необходимость ограничения использования тетрациклина и ко-тримоксазола при лечении обострений ХОБЛ.

M. catarrhalis. Так же, как и в случае с гемофильной палочкой, основным механизмом резистентности возбудителя к β -лактамам является их ферментативная инактивация β -лактамазами. Согласно результатам многоцентрового исследования Alexander Project [38], посвященного изучению состояния резистентности респираторных патогенов, участниками которого стали центры в 26 странах мира, лишь 22,7% исследованных штаммов *M. catarrhalis* ($n=874$) оказались чувствительными к амоксициллину. Высокая активность в отношении возбудителя сохраняется у макролидов, цефтриаксона, ципрофлоксацина. В ходе исследования не было выявлено резистентности к амоксициллину/клавуланату, цефиксиму, моксифлоксацину.

Несмотря на общие тенденции, «профиль» устойчивости основных респираторных возбудителей существенно варьирует в разных странах и отдельных регионах, поэтому при выборе препаратов целесообразно руководствоваться локальными данными о резистентности микроорганизмов к АМП.

ПАТОГЕНЕЗ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

На протяжении второй половины прошлого века взгляды на роль бактериальной инфекции в патогенезе обострений ХОБЛ неоднократно менялись: от признания ведущей роли инфекционных агентов в возникновении обострений заболевания («британская гипотеза») до отрицания причинно-следственной связи между выявлением бактерий в секрете дыхательных путей и увеличением выраженности симптомов.

Рассматривая патогенез ХОБЛ, следует отметить, что респираторные инфекции не относятся к числу главных факторов риска развития заболевания. Первоначально под воздействием различных аэрополлютантов, основными из которых являются компоненты табачного дыма, у предрасположенных лиц происходят последовательные и тесно взаимосвязанные структурные изменения воздухоносных путей и легочной ткани, нарушаются реологические свойства бронхиального секрета, что приводит к развитию эндобронхиального воспаления и как следствие этого к сужению просвета воздухоносных путей, составляющему основу ХОБЛ.

Структурные изменения бронхов и нарушение местного противинфекционного иммунитета создают условия, в которых защитные факторы макроор-

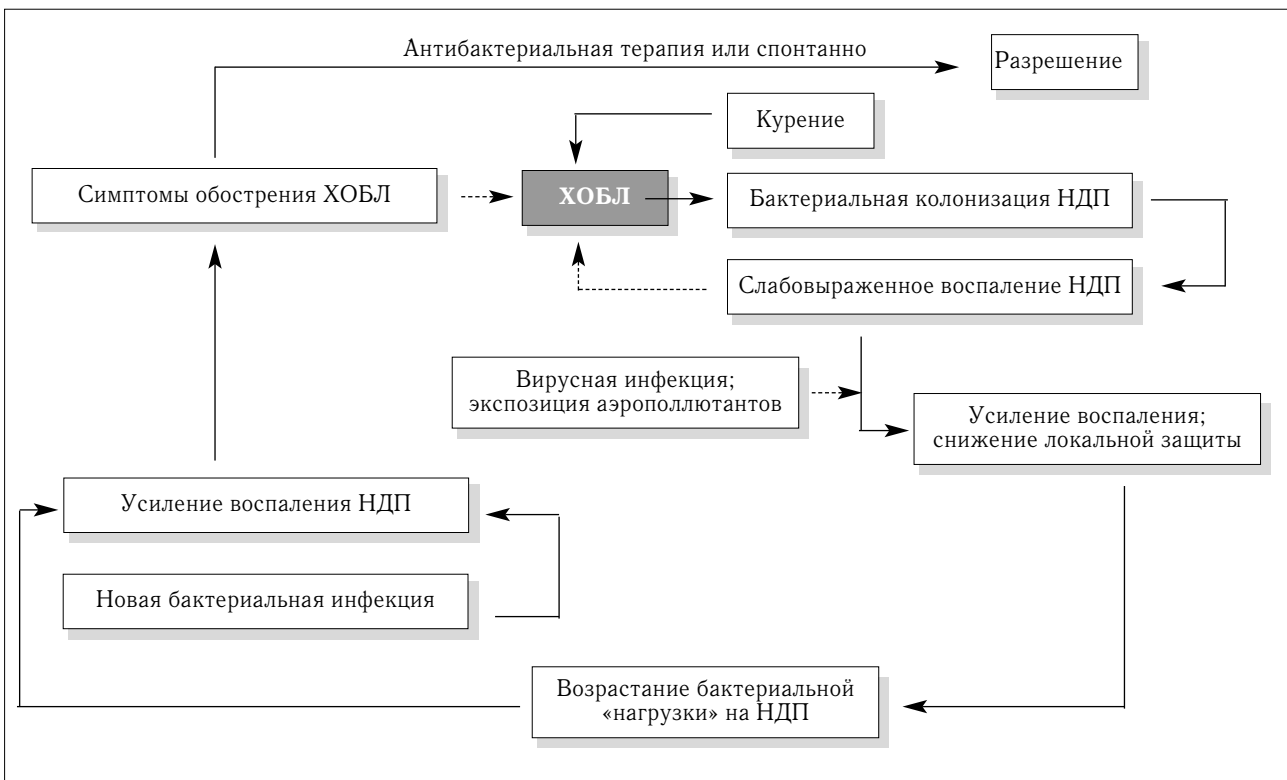


Рис. 4. Патогенез обострения ХОБЛ (схема).
НДП – нижние дыхательные пути

ганизма способны лишь ограничить «микробную нагрузку», но не элиминировать микроорганизмы, т.е. возникает колонизация поверхности эпителия дыхательных путей бактериальными агентами (в нормальных условиях дыхательные пути дистальнее гортани стерильны). Результатом колонизации воздухоносных путей является прогрессирование эндоbronхиального воспаления, обусловленное высвобождением продуктов микробного происхождения и ответным «выбросом» провоспалительных медиаторов. Помимо того, микроорганизмы вырабатывают субстанции, приводящие к развитию цилиарной дисфункции, стимулируют гиперсекрецию слизи (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) и оказывают прямое повреждающее действие на эпителий дыхательных путей (*H. influenzae*) [39–41].

В настоящее время для объяснения патогенеза обострений ХОБЛ используют гипотезу «порочного круга», показывающую связь между периодически возрастающей микробной «нагрузкой» на дыхательные пути и преходящим увеличением выраженности клинических проявлений заболевания (рис. 4).

ДИАГНОСТИКА ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

Обострение ХОБЛ клинически проявляется в первую очередь усилением основных симптомов заболевания – *нарастанием одышки, увеличением объема отделяемой мокроты и усилением ее гнойности*. Диагностическое значение цвета и характера мокроты для определения природы обострения заболевания было продемонстрировано в ходе исследования, проведенного R.A. Stokley и соавт. [42]. Было показано, что микробиологическое исследование гнойной мокроты сопровождалось выделением культуры бактериального патогена в 84% случаев, в то время как результативность исследования слизистой мокроты составила лишь 38%. Таким образом, наличие гнойной мокроты с высокой долей вероятности свидетельствует о бактериальной природе обострения (*уровень доказательности II*). Чувствительность этого признака 94%, специфичность 77%. Исчезновение гнойной мокроты коррелирует с разрешением других симптомов обострения заболевания [43].

В настоящее время для констатации обострения ХОБЛ и определения его выраженности предлагается использовать так называемые **большие** и **малые** диагностические критерии [44]. **«Большие»** критерии соответствуют критериям N.R. Anthonisen и соавт. [13], а к **«малым»** диагностическим критериям отнесены свистящее дыхание, боли в горле, кашель и симптомы простуды.

Обострение ХОБЛ диагностируют при наличии у пациента, по крайней мере, двух «больших» критериев или одного «большого» и одного «малого» критерия в течение 2 последовательных дней и более.

Лихорадка не является частым симптомом обострения ХОБЛ; ее возникновение в большинстве случаев связывают с вирусной инфекцией или развитием пневмонии [45].

Физическое обследование, лабораторная диагностика, рентгенография органов грудной клетки не несут какой-либо специфической информации, позволяющей диагностировать обострение заболевания. Однако при сборе анамнеза определенную диагностическую ценность имеют данные о длительности текущего обострения, частоте предшествовавших обострений, в том числе потребовавших госпитализации, характере лечения в период стабильного течения ХОБЛ. При оценке клинических симптомов следует обратить внимание на участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, парадоксальное движение грудной клетки, появление или усиление центрального цианоза, периферических отеков.

Рентгенография органов грудной клетки в задне-передней и боковой проекциях не является обязательным методом обследования, однако должна быть выполнена при подозрении на пневмонию, декомпенсации сердечной недостаточности, отсутствии ответа на адекватную терапию, а также всем госпитализированным пациентам (в 16–21% случаев изменения, выявляемые при рентгенологическом исследовании, определяют дальнейшую тактику ведения больного) [46, 47].

Исследование вентиляционной функции легких позволяет подтвердить наличие у пациента бронхиальной обструкции и определить степень ее выраженности. Необходимо отметить, что до настоящего времени не получены четкие доказательства взаимосвязи транзитного снижения спирометрических показателей и тяжести обострения ХОБЛ [13]. Как показали результаты исследований, степень бронхообструктивных нарушений слабо коррелирует с выраженностью одышки и количеством отделяемой мокроты [48, 49]. Согласно современным рекомендациям, выполнение спирометрии во время обострения заболевания не является обязательным (*уровень доказательности II*).

Госпитализированным пациентам показано проведение пульсоксиметрии с определением сатурации (SaO_2). При $\text{SaO}_2 < 90\%$ необходимо измерить напряжение газов в артериальной крови. Глубокая гипоксемия – $\text{PaO}_2 \leq 60$ мм рт.ст. (при дыхании комнатным воздухом) и наличие других признаков ОДН (*см. раздел «Определение и классификация»*) обуславливают необходимость помещения больного в ОРИТ и решения вопроса о проведении респираторной поддержки.

Исследование газов в капиллярной крови имеет относительную диагностическую ценность и плохую воспроизводимость, при этом выявляемые изменения часто не соответствуют изменениям газов в артериальной крови.

Лейкоцитоз более $(10-12) \cdot 10^9 / \text{л}$, определяемый при клиническом анализе крови, свидетельствует о высокой вероятности бактериальной инфекции.

Электрокардиографическое исследование позволяет установить признаки гемодинамической перегрузки правых отделов сердца, нарушений сердечного ритма, эпизодов коронарной недостаточности, и показано в условиях стационара.

Микробиологическое исследование мокроты имеет ограниченную диагностическую ценность в связи с имеющейся у пациентов с ХОБЛ колонизацией дыхательных путей бактериальной микрофлорой. Согласно современным рекомендациям, исследование показано при частых обострениях ХОБЛ (4 и более в течение года), хроническом отделении гнойной мокроты (увеличивается вероятность выделения антибиотикорезистентных микроорганизмов, расширяется спектр потенциальных возбудителей), а также при тяжелом обострении заболевания. Стандартными методами микробиологического исследования являются бактериоскопия мазка, окрашенного по Граму, и посев мокроты, получаемой при глубоком откашливании. При этом особое значение приобретают правила получения мокроты:

- мокроту необходимо собирать до приема пищи (по возможности нужно получить мокроту до начала антибактериальной терапии);
- перед сбором мокроты необходимо осуществить туалет полости рта (тщательное полоскание кипяченой водой);
- больных нужно проинструктировать о необходимости получить содержимое нижних отделов дыхательных путей, а не ротоносоглотки;
- сбор мокроты следует проводить в стерильные контейнеры;
- продолжительность хранения проб собранной мокроты при комнатной температуре не более 2 ч.

Перед началом микробиологического исследования необходимо произвести окраску мазка по Граму с целью оценки «пригодности» образца мокроты для дальнейшего исследования. При наличии в мазке менее 25 лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток (просмотр не менее 8–10 полей зрения при малом увеличении) посев мокроты проводить нецелесообразно, так как в этом случае изучаемый материал с высокой вероятностью представляет собой содержимое ротовой полости и диагностическая значимость выделенных микроорганизмов в установлении этиологии обострения будет крайне низкой. Диагностически значимым является титр выделенной культуры возбудителя $\geq 10^6$ КОЕ/мл.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Обострение ХОБЛ следует дифференцировать со следующими заболеваниями и патологическими состояниями:

- пневмонией;
- пневмотораксом;
- тромбозом легочной артерии;
- застойной сердечной недостаточностью;
- новообразованиями бронхолегочной системы;
- гидротораксом;
- обструкцией верхних дыхательных путей и др.

Необходимо учитывать, что симптомы обострения ХОБЛ неспецифичны и многие из вышеуказанных заболеваний / патологических состояний также могут выступать в качестве «пускового» фактора обострения ХОБЛ.

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Лечение большей части пациентов с инфекционными обострениями ХОБЛ можно проводить в амбулаторных условиях. Госпитализация показана в следующих случаях [11]:

- значительная выраженность симптомов (например, «острое» появление одышки в покое);
- исходно тяжелое течение ХОБЛ;
- появление новых симптомов (цианоз, периферические отеки);
- неэффективность предшествующей терапии;
- выраженная сопутствующая патология (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся органной недостаточностью);
- пароксизмальные нарушения сердечного ритма;
- диагностические затруднения;
- старческий возраст;
- невозможность адекватного ведения пациента в амбулаторных условиях.

В том случае, если у больного имеются признаки ОДН, нарушения сознания, нестабильности гемодинамики, требуется неотложная госпитализация в ОРИТ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Данные рекомендации относятся к тактике ведения пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ. При этом следует помнить, что, как и в случае неинфекционного обострения заболевания, эти пациенты, помимо АМП, должны получать весь комплекс лечебных мероприятий, включая бронхолитическую терапию, по показаниям назначают системные глюкокортикоиды, проводят оксигенотерапию.

Антибактериальная терапия

За последние 40 лет выполнено большое число рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (с включением в них в общей сложности более 11 000 пациентов), цель кото-

рых – доказать превосходство антибиотикотерапии над плацебо при лечении обострения ХОБЛ. Однако следует отметить, что в этих исследованиях не было идентичного дизайна, популяция обследуемых не была строго унифицированной, нередко в исследованиях включали молодых пациентов с клиническими симптомами хронического бронхита и нормальными показателями спирометрии, что затрудняло экстраполяцию полученных данных на пациентов ХОБЛ.

Наиболее значимым явилось исследование, проведенное N.R. Anthonisen и соавт. [13], в ходе которого было установлено, что при I и II типах обострения заболевания имеет место клиническое преимущество антибиотикотерапии перед плацебо, при III типе обострения превосходство антибиотиков над плацебо продемонстрировать не удалось.

Дополнительные доказательства целесообразности применения АМП были получены при метаанализе результатов 10 контролируемых клинических исследований [50], продемонстрировавшем пусть минимальное, но статистически достоверное преимущество антибиотикотерапии по сравнению с плацебо (табл. 6).

Эффективность антибактериальной терапии при лечении обострений ХОБЛ у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, была проанализирована S. Nougia и соавт. [51], которые установили, что прием АМП приводит к статистически достоверному снижению летальности: 4% в группе пациентов, леченных офлоксацином, и 22% в группе пациентов, принимавших плацебо.

Показаниями к назначению антибактериальной терапии являются:

- обострение ХОБЛ I типа;
- обострение ХОБЛ II типа при наличии гнойной мокроты;
- любое обострение ХОБЛ, при котором требуется проведение неинвазивной или искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Выбор АМП при лечении обострения ХОБЛ предусматривает учет фармакодинамики и фармакокинетики препаратов, а также доказательств их клинической и бактериологической эффективности, получаемых в ходе рандомизированных контролируемых исследований.

Очевидно, что выбор препарата для эмпирической антибактериальной терапии в каждом конкретном случае должен минимизировать вероятность неудачи лечения. Частота неэффективности амбулаторного лечения обострений ХОБЛ, по разным данным, составляет 13–25%, вследствие чего существенно увеличиваются расходы на лечение пациентов [61]. Так, по данным M. Miravittles и соавт. [62, 63], на долю пациентов, у которых стартовая терапия оказалась неэффективной, приходится до 60% всех затрат на лечение обострений (*уровень доказательности II*).

В последние годы все большее внимание при оценке эффективности АМП различных классов привлекают не только способность улучшать клиническое течение заболевания, но и частота эрадикации бактериальных возбудителей. Так, уровень маркеров воспаления в бронхиальном секрете у пациентов с персистирующей колонизацией слизистой оболочки *H. influenzae* существенно выше, чем у пациентов с той же степенью обструкции, но без колонизации нижних дыхательных путей [64]. Персистенция *H. influenzae* ассоциируется с прогрессирующим ухудшением функции легких и уменьшением периода времени до следующего обострения (*уровень доказательности II*) [65]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о наличии корреляции между бактериологической эффективностью разных режимов терапии и продолжительностью так называемого безинфекционного интервала, т.е. промежутка времени до следующего обострения. В связи с этим особого внимания заслуживают «респираторные» фторхинолоны, демонстрирующие более высокую бактериологическую эффективность по сравнению с традиционно применяемыми АМП, в первую очередь амоксициллином и макролидами.

С целью повышения эффективности эмпирической терапии при лечении пациентов, нуждающихся в назначении антибиотиков, выделяют три группы больных, различающиеся между собой по структуре вероятных возбудителей, распространенности определенных механизмов устойчивости и тактике антибактериальной терапии (табл. 7).

В первую группу включены пациенты с **простым (неосложненным) обострением ХОБЛ**. Наиболее вероятными возбудителями заболевания у больных этой категории являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae* с природным уровнем чувствительности к антибиотикам. В качестве препаратов выбора рекомендуют амоксициллин или макролиды (азитромицин, кларитромицин), альтернативных препаратов – ингибиторозащищенные пенициллины, в случае аллергии на β -лактамы антибиотики – «респираторные» фторхинолоны.

Ко второй группе относятся пациенты с **осложненным обострением ХОБЛ**. Поскольку у этих больных вероятность этиологической роли представителей семейства *Enterobacteriaceae* возрастает, а также увеличивается частота выделения резистентных микроорганизмов, для лечения обострения рекомендуют ингибиторозащищенные пенициллины или «респираторные» фторхинолоны.

Доминирующая роль *P. aeruginosa* в этиологии обострения ХОБЛ у пациентов третьей группы с выраженными функциональными нарушениями (ОФВ₁ < 35% от должного), хроническим отделением гнойной мокроты, бронхоэктазами, предшествующим выделением *P. aeruginosa* из мокроты опреде-

Таблица 6

Плацебоконтролируемые исследования по оценке эффективности антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ

Авторы	Количество пациентов	Число обострений	Антибактериальная терапия	Результаты
P.C. Elmes и соавт. [52]	88	113	Окситетрациклин	В группе пациентов, получавших антибиотик, продолжительность временной нетрудоспособности была меньше на 5,2 дня
D.G. Вегу и соавт. [53]	53	53	»	Выздоровление пациентов с обострением средней тяжести, получавших антибиотик, происходило в более ранние сроки
E.C. Fear, G. Edwards [54]	62	119	»	Приём антибиотика сопровождался уменьшением продолжительности обострения
P.C. Elmes и соавт. [55]	56	56	Ампициллин	Не удалось продемонстрировать клиническое превосходство антибиотика над плацебо
E.S. Petersen и соавт. [56]	19	19	Хлорамфеникол	Не удалось продемонстрировать различий во влиянии антибиотика и плацебо на показатели бронхиальной проводимости
A. Pines и соавт. [57]	259	259	Тетрациклин (89) Хлорамфеникол (84)	Показано клиническое преимущество антибиотиков по сравнению с плацебо. При приеме тетрациклина, хлорамфеникола и плацебо отмечен прирост пиковой скорости выдоха (ПСВ) на 10,7; 12,6 и 4,7% соответственно
M.B. Nicotra и соавт. [58]	40	40	Тетрациклин	В группе пациентов, получавших антибиотик, отмечено повышение PaO_2 . Различий во влиянии антибиотика и плацебо на ПСВ не выявлено
N.P. Anthonisen и соавт. [13]	173	362	Триметоприм/ сульфаметоксазол, амоксциллин или доксциклин	Продемонстрировано клиническое превосходство антибиотиков над плацебо. У пациентов, получавших антибиотики, отмечалось более быстрое возвращение ПСВ к «привычным» значениям
A.F. Joergensen и соавт. [59]	268	268	Амоксициллин	Не удалось продемонстрировать клиническое и спирометрическое (ПСВ) превосходство антибиотика над плацебо
F. Allegra и соавт. [60]	335	335	Амоксициллин/клавулановая кислота	Продемонстрировано клиническое превосходство антибиотика над плацебо (частота терапевтических неудач составила 13,6 и 49,7% соответственно). У пациентов, получавших антибиотик, отмечалось более быстрое возвращение ОФВ ₁ к «привычным» значениям

ляет выбор ципрофлоксацина или левофлоксацина в качестве препаратов выбора для лечения больных данной категории.

Продолжительность антибактериальной терапии, как правило, составляет не менее 7 дней. Режим дозирования антибиотиков представлен в табл. 8. Путь введения антибиотиков выбирают с учетом степени тяжести обострения. При амбулаторном лечении предпочтительным является прием АМП внутрь, в случае тяжелого обострения, особенно у пациентов третьей группы, возможно парентеральное введение антибиотиков.

В случае клинической неэффективности, рецидива или возникновения очередного обострения ХОБЛ в течение 3 мес после проведения курса антибактериальной терапии целесообразно назначать препарат, обладающий клинической и микробиологической эффективностью в отношении потенциального возбудителя обострения, но относящийся к другому классу АМП (*уровень доказательности III*).

Предикторами частых (более 4 в течение года) обострений заболевания служат такие факторы, как гиперсекреция мокроты, возраст больного 65 лет и больше, $ОФВ_1 < 50\%$ от должного. Рецидивы наиболее часто возникают у пациентов с выраженной одышкой и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы [66].

К факторам риска неэффективности терапии относятся [61]:

- частые обострения (4 и более в предшествующие 12 мес) заболевания;
- тяжелые нарушения вентилиционной функции легких;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность);
- пожилой возраст (более 65 лет);

Таблица 7

Выбор антибиотиков при обострении ХОБЛ

Особенности нозологической формы	Вероятные возбудители	Антибактериальная терапия	
		препараты выбора	альтернативные препараты
Простое (неосложненное) обострение	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин или кларитромицин, или азитромицин	Амоксициллин / клавуланат «Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) при неэффективности β-лактамов и макролидов или аллергии на них
Осложненное обострение с факторами риска при ОФВ ₁ 35–50%: • возраст более 65 лет • тяжелая одышка • наличие тяжелых сопутствующих заболеваний* • 4 обострения и больше за предшествующие 12 мес • госпитализация по поводу обострения в предшествующие 12 мес • использование антибиотиков в предшествующие 3 мес • использование системных кортикостероидов в предшествующие 3 мес	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин / клавуланат или «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)	
Осложненное обострение с факторами риска возникновения инфекции, вызываемой <i>P. aeruginosa</i> : • ОФВ ₁ < 35% • бронхоэктатическая болезнь • хроническое отделение гнойной мокроты • предшествующее выделение <i>P. aeruginosa</i> из мокроты	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Фторхинолоны с антииснетной активностью (левофлоксацин, ципрофлоксацин)	

* Сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся органической недостаточностью.

- применение кортикостероидов в предшествующие 3 мес;
- использование кислородотерапии в домашних условиях;
- госпитализации по поводу обострений ХОБЛ в предшествующие 12 мес;
- применение системных АМП в предшествующие 15 сут;
- истощение.

Бронходилататоры

Одним из основных принципов лечения обострения ХОБЛ является интенсивная бронхолитическая терапия (*уровень доказательности I*). Как свидетельствуют результаты большинства исследований, антихолинергические препараты и β₂-агонисты короткого действия обладают сравнимой эффективностью во влиянии на показатели вентиляционной функции легких [67–69]. Роль антихолинергических средств возрастает при наличии тахикардии, гипоксемии.

Выбор средства доставки *лекарственного средства* (ЛС) в дыхательные пути должен основываться в первую очередь на его стоимости и доступности, а также способности пациента правильно его использовать. Целесообразность такого подхода подтверждают результаты метаанализа, продемонстрировавшие сравнимую эффективность лечения с использованием небулизированных растворов и дозированных ингаляторов бронходилататоров (*уровень доказательности I*) [70]. В большинстве случаев предпочтение следует отдать дозированным ингаляторам со спейсером. Небулайзеры имеют преимущества при лечении больных с выраженной одышкой.

Применение метилксантинов сопряжено со значительным риском развития нежелательных реакций [71]. В то же время при невозможности использовать ингаляционные формы ЛС, а также неэффективности других бронхолитиков назначение теофиллина становится оправданным. Бронхолитический эффект ингаляционных бронходилататоров превосходит таковой метилксантинов, однако последние способны улучшать газообмен, физическую работоспособность, увеличивать силу дыхательных мышц и уменьшать выраженность одышки [72]. Снизить риск развития нежелательных реакций при приеме теофиллина позволяет проведение терапевтического

Таблица 8

Режим дозирования антибактериальных препаратов при лечении больных с обострениями ХОБЛ

Препараты	Путь введения		Связь с приемом пищи
	внутри	парентерально	
Пенициллины: амоксциллин ампициллин амоксциллин / клавуланат	По 0,5 – 1 г 3 раза в сутки Не рекомендуется По 0,625 г 3 раза в сутки или 1 г 2 раза в сутки	– По 1–2 г 4 раза в сутки По 1,2 г 3 раза в сутки	Независимо от приема пищи Во время приема пищи
Макролиды: азитромицин кларитромицин	0,25 г 1 раз в сутки ¹ По 0,5 г 2 раза в сутки ²	– По 0,5 г 2 раза в сутки	За 1 ч до еды Независимо от приема пищи
Фторхинолоны: ципрофлоксацин левофлоксацин моксифлоксацин гемифлоксацин	По 0,75 г 2 раза в сутки 0,5 г 1 раз в сутки ³ 0,4 г 1 раз в сутки 0,32 г 1 раз в сутки ⁴	По 0,4 г 2 раза в сутки 0,5 г 1 раз в сутки ³ 0,4 г 1 раз в сутки –	До еды Независимо от приема пищи То же »

¹ Длительность терапии 3–5 дней, режим приема 0,5 г в сутки 3 дня или 0,5 г в 1-е сутки, далее 0,25 г в сутки 4 дня.
² Режим дозирования клацида СР 500–1000 мг 1 раз в сутки.
³ Для лечения инфекции, вызванной синегнойной палочкой, рекомендуется назначать в дозе 0,75 г 1 раз в сутки.
⁴ Длительность приема препарата не более 7 дней.

лекарственного мониторинга: сывороточная концентрация препарата при этом должна поддерживаться в пределах 10–15 мг/л.

В связи с отсутствием контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности использования пролонгированных β_2 -агонистов (сальметерол, формотерол) и антихолинергических препаратов (тиотропия бромид) при обострении ХОБЛ, в настоящее время эти препараты не рекомендованы для применения по данному показанию.

Глюкокортикостероиды

В последнее десятилетие выполнен ряд плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности системных ГКС при обострении ХОБЛ [73–75]. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение этих препаратов (внутри и/или парентерально) способствует более быстрому устранению симптомов обострения, улучшению спирометрических показателей и восстановлению газового состава крови, а также сопровождается уменьшением продолжительности госпитализации и числа случаев клинической неэффективности терапии. Результаты наблюдения за 101 пациентом с ХОБЛ в течение 2,5 лет продемонстрировали достоверное увеличение длительности периода без обострений в группе пациентов, принимавших ГКС во время обострения заболевания, в сравнении с пациентами, их не принимавшими [44].

Таким образом, в настоящее время получены доказательства, обосновывающие целесообразность при-

менения системных ГКС у пациентов с тяжелым и среднетяжелым обострением ХОБЛ (*уровень доказательности I*). Прием внутрь или внутривенное введение ГКС осуществляют параллельно с бронхолитической терапией. Продолжительность лечения составляет 5–14 дней. Для достижения эффекта в большинстве случаев достаточно приема ГКС внутрь в дозе, эквивалентной 30–40 мг преднизолона.

Несмотря на проведение ряда исследований, продемонстрировавших сравнимую эффективность системных ГКС и высокодозных режимов применения ингаляционных ГКС, их место в лечении обострений ХОБЛ окончательно не определено.

Контролируемая кислородотерапия

Усугубление гипоксемии при обострении ХОБЛ представляет наибольшую опасность для жизни пациентов. Цель кислородотерапии, являющейся одним из основных направлений комплексного лечения больных в условиях стационара, – достижение значений $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. или $SpO_2 > 90\%$. Одним из осложнений оксигенотерапии с использованием высоких концентраций O_2 является кислородиндуцированная гиперкапния, риск развития которой существенно повышается при $PaO_2 < 49$ мм рт. ст. и $pH < 7,35$. Точный контроль фракции O_2 во вдыхаемой кислородно-воздушной смеси (FiO_2) позволяет значительно уменьшить вероятность возникновения данного осложнения. Кислород может быть доставлен в дыхательные пути с помощью носовых канюль

или лицевой маски. Предпочтительнее использование лицевой маски, позволяющей обеспечить постоянные значения FiO_2 (24–28%). Контроль показателей артериальной крови (PaCO_2 , PaO_2 , pH) рекомендуется осуществлять через 30–60 мин после начала или изменения режима кислородотерапии.

Неинвазивная вентиляция легких

Необходимость в неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) – вентиляционном пособии без наложения искусственных дыхательных путей, во время которого взаимосвязь пациент–респиратор осуществляется с помощью носовых или лицевых масок, – возникает при ЧДД > 25 в 1 мин, признаках дисфункции дыхательной мускулатуры и нарушении газообмена ($\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст., pH < 7,35) [76]. Согласно данным, полученным в ходе контролируемых исследований, применение этого метода респираторной поддержки сопровождается уменьшением смертности и длительности госпитализации пациентов с обострением ХОБЛ (*уровень доказательности I*) [77, 78].

Противопоказаниями к проведению НВЛ являются: остановка дыхания, нестабильная гемодинамика (гипотония, неконтролируемые аритмии или ишемия миокарда), невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушения кашля и глотания), избыточная бронхиальная секреция, признаки нарушения сознания, неспособность пациента сотрудничать с медицинским персоналом, травма лица, ожоги, анатомические нарушения, препятствующие наложению маски [76].

В случаях остановки дыхания, выраженного нарушения сознания, утомления дыхательной мускулатуры, нестабильной гемодинамики: систолическое АД < 70 мм рт. ст., ЧСС < 50/мин или > 160/мин (абсолютные показания) или ЧДД > 35/мин,

pH < 7,25, $\text{PaO}_2 < 45$ мм рт.ст., несмотря на проведение кислородотерапии (относительные показания), проводят ИВЛ [79].

ПРОФИЛАКТИКА

1. Наиболее действенным методом профилактики прогрессирования ХОБЛ является устранение факторов риска развития заболевания, в первую очередь отказ от курения (*уровень доказательности I*).

2. Развитие гриппа у пациентов с ХОБЛ ассоциируется с высоким риском возникновения осложнений. Ежегодная вакцинация пожилых лиц данной категории позволяет снизить частоту эпизодов инфекции верхних дыхательных путей, заболеваемость и летальность, связанную с гриппом, а также уменьшить частоту госпитализаций [80]. В настоящее время ежегодное введение гриппозной вакцины рекомендовано всем пациентам ХОБЛ (*уровень доказательности I*).

3. С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций применяют 23-валентную неконъюгированную вакцину, содержащую очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae*. Целесообразность использования вакцины у пациентов с ХОБЛ объясняется прежде всего ролью пневмококка в этиологической структуре возбудителей инфекционно-зависимых обострений ХОБЛ. Согласно современным представлениям, однократное введение пневмококковой вакцины рекомендовано всем пациентам с данным заболеванием, ревакцинацию осуществляют в случае высокого риска развития пневмококковой инфекции (*уровень доказательности I*) [81].

4. В 1998 г. Р. Pool и Р. Black [82] опубликовали результаты метаанализа, позволяющие сделать вывод о значительном уменьшении частоты эпизодов

Таблица 9

Результаты плацебоконтролируемых исследований по оценке эффективности антибиотико-профилактики обострений ХОБЛ

Исследование и авторы	Результаты
The Working Party on Trials of Chemotherapy in Early Chronic Bronchitis of The Medical Research Council [87] A.L. Davis и соавт. [88]	Частота обострений не снизилась. Уменьшение длительности временной нетрудоспособности при приеме антибиотика
R.B. Priedie и соавт. [89]	Частота обострений не снизилась
R. Francis и соавт. [90]	»
R.N. Johnston и соавт. [91]	Частота обострений не снизилась. Уменьшение длительности временной нетрудоспособности при приеме антибиотика
A.L. Davis и соавт. [92]	Частота обострений не снизилась
J. Buchanan и соавт. [93]	Статистически достоверное снижение частоты обострений при приеме антибиотика
A. Pines [94]	То же
R.N. Johnston и соавт. [95]	»
	»

обострения ХОБЛ на фоне приема N-ацетилцистеина у пациентов с частыми обострениями болезни. Анализ результатов исследований, посвященных изучению эффективности применения муколитиков для профилактики обострений ХОБЛ, выполненный в 2001 г. теми же авторами, подтвердил целесообразность назначения N-ацетилцистеина больным данной категории [83]. Об эффективности длительной (до 6 мес) терапии муколитиком с целью предотвращения обострений ХОБЛ свидетельствуют и результаты систематического обзора, представленного С. Stey и соавт. [84]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют рекомендовать профилактическое применение N-ацетилцистеина при частом возникновении обострений болезни (*уровень доказательности I*).

5. Несомненный интерес представляет изучение эффективности профилактического применения АМП с целью уменьшения частоты и выраженности обострений заболевания. Как показали результаты

систематического обзора проведенных плацебоконтролируемых исследований [85], эффективность данного метода профилактики обострений ХОБЛ является статистически достоверной, но невысокой (табл. 9). По данным Т.Ф. Murphy и S. Sethi [86], эффективность приема антибиотиков с профилактической целью более вероятна у больных с частыми обострениями (~ 4 в год), чем у пациентов, переносящих 1–2 обострения в течение года.

По мнению большинства экспертов, недостаточно высокая эффективность в сочетании с риском развития нежелательных реакций и антибиотикорезистентности не позволяют рекомендовать использование антибиотиков с целью профилактики обострений ХОБЛ в широкой клинической практике.

6. Другие методы профилактики, включая вакцинацию против *H. influenzae*, применение пероральных вакцин с инактивированными возбудителями, прием витаминов, неэффективны в плане предупреждения обострений заболевания.

Список литературы к статье см. на сайте www.m-vesti.ru.

Противовирусное лечение хронических гепатитов В и С: успехи и трудности

А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, А.И. Павлов

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого

РЕЗЮМЕ

В последние годы эффективность противовирусного лечения хронических гепатитов В и С возросла как по непосредственным результатам, так и, по-видимому, по тормозящему влиянию на развитие и прогрессирование вирусных циррозов печени. Повышение эффективности связано с увеличением разовых и курсовых доз интерферона, введением пролонгированных форм препарата (пегинтерферон), широким использованием нуклеозидов (ламивудин, рибавирин, адефовир). Более четко определены показания к лечению противовирусными средствами, лучше изучены побочные действия этих препаратов, выделены формы вирусной инфекции, плохо поддающиеся лечению, выработана система оценки эффективности противовирусного лечения.

Ключевые слова: хронические гепатиты В и С, вирусные циррозы печени, противовирусное лечение, интерферон, нуклеозиды.

За последние 10 лет в противовирусном лечении (ПВЛ) хронических гепатитов В и С достигнуты очевидные успехи [3, 11, 13, 17]. Благодаря использованию новых схем лечения удалось заметно повысить его эффективность. Отмечена тенденция к увеличению разовых и курсовых доз интерферона (ИФН), все шире применяют пролонгированный (пегилированный) ИФН – пегинтерферон, в клиническую практику внедрены нуклеозиды, в первую очередь ламивудин и рибавирин, а также адефовир.

Применение новых схем лечения позволило поднять вопрос не только об улучшении непосредственных результатов ПВЛ, но и о возможности уменьшения частоты развития в дальнейшем вирусных циррозов и вирусзависимых циррозов-раков печени у больных, получивших полноценные курсы ПВЛ [13, 17, 18]. Наряду с успехами отмечен ряд сложностей как при подготовке и проведении лечения, так и при оценке его результатов. Большинство гепатологов считают показаниями к ПВЛ репликативные формы HCV- и HBV-инфекций со значительной вирусемией в сочетании, как правило, с проявлениями хронического гепатита – гипераминотрансфераземией и морфологическими признаками воспалительно-некротических изменений и фиброза печени. Эти показания касаются значительной части больных хроническими гепатитами, вызванными репликативными формами HBV-, HCV- и HDV-инфекций. При обнару-

жении у больных криптогенными хроническими гепатитами других форм гепатотропных вирусов (G, TT, SEN) лечение ИФН и нуклеозидами считают непоказанным. В клинической практике приходится сталкиваться с настойчивыми просьбами больных, у которых выявлена вирусемия G и TT, провести им ПВЛ, однако этим пациентам следует отказываться, тем более что у большинства из них отмечают также признаки алкогольного стеатогепатита.

Таков же подход и к лечению лиц, у которых предполагается недоказуемая вирусемия «ни А ни С»: репликативных форм парентеральных гепатотропных вирусов у таких пациентов обнаружить не удалось.

Иногда диагностируют хронические гепатиты, вызванные вирусами Эпштейна–Барр и цитомегаловирусом. Специально вопросы лечения этих гепатитов, имеющих особое значение после трансплантации печени, в статье обсуждаться не будут.

Обследование лиц, которые являются вероятными кандидатами на ПВЛ, обычно проводят в три этапа (табл. 1). В таблице указаны минимальные объемы необходимых исследований.

Основные показания к противовирусному лечению – сочетание признаков хронического гепатита и вирусемии. К признакам хронического гепатита относятся гипертрансаминаземия, а также симптомы воспалительно-некротического процесса и фиброза

Таблица 1

Три этапа обследования лиц, которым, вероятно, будет проведена противовирусная терапия

Этап обследования	Объем обследования
I. Скрининг 1. Исследование сыворотки крови 2. УЗИ	Активность aminотрансфераз, ГГПТ, уровень билирубина, триглицеридов, протромбина, железа HBsAg, anti-HBcore, anti-HCV УЗИ печени, поджелудочной железы, селезенки, воротной вены
II. Исследования при обнаружении маркеров вирусов	HBV: ДНК HBV (качественное), anti-HDV HCV: РНК HCV (качественное)
III. Исследования при выявлении маркеров репликации вируса (для уточнения ее характеристик)	HBV: уровень виремии (ДНК HBV - количественное), HBeAg, РНК HDV HCV: уровень виремии (РНК HCV - количественное), генотип вируса

Примечание. Уровень виремии и активность aminотрансфераз рекомендуется определять дважды с интервалом в 2 нед.

печени, выявляемые при исследовании материала, полученного при биопсии [1, 3, 14, 17]. В отсутствие гипертрансаминаземии выполнение биопсии печени становится обязательным, поскольку лечению подлежат лишь больные хроническим вирусным гепатитом. Виремия сама по себе не является доказательством наличия хронического гепатита, хотя при ее высоком уровне часто выявляют признаки хронического воспаления печени. Тем не менее, прямые доказательства наличия хронического гепатита необходимы при установлении показаний к лечению, а также при оценке его эффективности. Тяжесть хронического гепатита определяют в основном по результатам морфологических исследований. Более того, летальный исход хронического вирусного гепатита обусловлен не высоким уровнем виремии, а осложнениями, развившимися в дальнейшем на фоне цирроза печени или цирроза-рака [11, 17, 22].

Конечно, важен и уровень вирусной нагрузки. Без наличия репликативных форм HBV и HCV ПВЛ не проводят. Относительно новым является вопрос

о разделении репликативных форм виремии на активные и, вероятно, неактивные [1] (табл. 2). Под активными формами репликации подразумевают относительно высокие концентрации вируса, при которых, с одной стороны, часто развивается воспалительно-некротический процесс в печени, с другой – кровь больного становится особенно заразной.

Неактивные формы репликации чаще характеризуются вирусной нагрузкой 10^3 и 10^4 копий/мл и меньше. Они, как правило, не вызывают развития выраженного воспалительно-некротического процесса в печени, и кровь больного не всегда заразна. Лучше изучены подобные формы при HBV-инфекции, нередко наблюдающиеся у больных с ее неактивными и латентными формами, которые пока не считают показанием к ПВЛ.

Особенно сложен вопрос о гиперaminотрансфераземии как показании к противовирусной терапии. При HBV-инфекции показанием к ее проведению служит повышение активности aminотрансфераз в 2 раза и более по сравнению с верхней границей нор-

Таблица 2

Особенности вирусной нагрузки (преимущественно HBV), определяющие показания к противовирусной терапии

Вирусная нагрузка, количество копий/мл	Оценка нагрузки	Характер репликации вируса
10^3 и меньше (HBV – 0,0035 пкг/мл)	Очень низкая	Неактивная
10^{4-5}	Низкая	Чаще неактивная
10^6	Умеренная	Активная
10^7 и больше	Высокая	Высокоактивная

Примечание. Четкие показания к противовирусной терапии возникают при вирусной нагрузке 10^6 копий/мл, но в большинстве случаев эту терапию проводят и при нагрузке 10^5 , а иногда и при 10^4 .

Таблица 3

Индекс Кноделя (индекс гистологической активности)

Компонент	Диапазон цифровой оценки
Перипортальный некроз с наличием мостовидных некрозов или без них	0–10
Интерлобулярная дегенерация и фокальный некроз	0–4
Портальное воспаление	0–4
Фиброз	0–4

Примечание. Для определения ИГА суммируют величины первых трех составляющих индекса Кноделя:

- 1–3 – хронический гепатит с минимальной активностью;
 - 4–8 – слабовыраженный хронический гепатит;
 - 9–12 – умеренно выраженный (средней тяжести) хронический гепатит;
 - 13–18 – тяжелый хронический гепатит.
- ИГА 4–5 и выше является показанием к ПВЛ.

Таблица 4

Стадии фиброза печени по системе METAVIR, определяющие показания к противовирусному лечению

Выраженность фиброза	Стадия	Показания к ПВЛ
Отсутствие	F0	Отсутствуют
Слабовыраженный	F1	Имеются
Средней тяжести	F2	Имеются
Тяжелый	F3	В отсутствие противопоказаний ПВЛ необходимо
Септальный фиброз или цирроз	F4	При циррозе класса А по Чайльду–Пью имеются. При HBV-циррозе класса В и отчасти С допустимо использование ламивудина и адефовира

Примечание. Индексы Кноделя и фиброза могут играть решающую роль в установлении показаний к ПВЛ, особенно у больных с нормальной активностью aminotransferaz и низкой вирусемией.

мы, при HCV-инфекции – в 1,5 раза и более. При этом приходится учитывать, что у 10–20% больных хроническим гепатитом В и 30–40% больных хроническим гепатитом С при однократном исследовании выявляют нормальную активность aminotransferaz, поэтому при ее однократном обнаружении необходимо повторить исследование через 2 и 5 нед. В последние годы отношение к нормальной активности aminotransferaz у больных хроническим гепатитом изменилось, и в настоящее время при наличии соответствующей вирусемии и признаков активности воспалительно-некротического процесса в печени, особенно с наличием фиброза, проводят полноценное ПВЛ [7, 20, 23].

При относительно высокой вирусемии в сочетании с гиперaminotransferаземией морфологическое исследование печени выполняют не всегда, но в отсутствие гиперaminotransferаземии оно необходимо. Приходится признать, что диагностические воз-

можности aminotransferaz как индикаторов цитолиза не полностью удовлетворяют запросы клинической гепатологии: при активных формах хронических вирусных гепатитов гиперtransaminаземия наблюдается лишь у $3/4$ больных, причем она нередко отсутствует при значительно выраженном фиброзе (F2, F3).

Биопсия печени. Для оценки результатов биопсии печени используют индекс Кноделя (индекс гистологической активности – ИГА) и индекс фиброза (табл. 3, 4). Индекс Кноделя позволяет выделить заболевания средней тяжести и тяжелые. Они, безусловно, являются показанием к проведению ПВЛ. Сложнее определить тактику лечения больных со слабовыраженным хроническим гепатитом. Большинство гепатологов считают ИГА 5 нижним критерием показаний к пвл, но значительная часть специалистов относит к нуждающимся в лечении больных с ИГА 4 [13, 17].

Существенным дополнением к индексу Кноделя является индекс фиброза как своеобразный показатель тяжести течения хронического гепатита. Высокая клиническая оценка значения индекса фиброза требует также высокого качества оценки морфологической картины биоптатов печени, особенно при изучении результатов лечения, однако подобное происходит не всегда. В связи с этим в последнее время появляются настойчивые предложения о необходимости дополнять результаты морфологического исследования печени биохимическими показателями – «маркерами фиброза», такими как уровень гиалуронана и ламинина.

Приступая к оценке показаний к ПВЛ, до известной степени учитывают также предполагаемую, или вероятную, эффективность противовирусного лечения, которая повышается в следующих случаях.

1. В отсутствие «стертых форм» противопоказаний:

- возраст на момент заражения более 40 лет;
- длительное (многолетнее) течение заболевания;
- высокая вирусемия ($\geq 10^7$ копий/мл);
- выраженный фиброз (F2, F3);
- HBeAg-отрицательные формы;
- генотип 1 HCV;
- выраженное ожирение;
- хроническая интоксикация алкоголем;
- активная наркомания;
- избыточное накопление железа.

2. При полной приверженности больного лечению, т. е. безоговорочном, четком выполнении всего объема и всех условий лечения. Полную приверженность лечению обычно обозначают 80/80/80, подразумевая под этими цифрами, что больные получают не менее 80% назначенных доз ИФН и нуклеозидов в течение не менее 80% времени от необходимой продолжительности лечения, а также не менее чем на 80% выполняют дополнительные условия (пункты 3 и 4).

3. При полном воздержании от употребления наркотиков и алкоголя в течение 6 мес до начала и в процессе лечения.

4. При исключении возможности реинфицирования в процессе лечения (в первую очередь в результате введения наркотиков и случайных половых контактов).

Часть из этих условий необходимо обсудить с пациентом. Желательно объяснить ему смысл термина «полная приверженность лечению». Соблюдение этой приверженности – обязательная составляющая полноценного ПВЛ, в значительной степени определяющая его эффективность [8].

Важное значение в подготовке больного к возможному ПВЛ является учет противопоказаний, которые чаще выявляют у лиц старше 40 лет, особенно старше 60 лет.

Противопоказания к проведению интерферонотерапии больным с активными формами хронических гепатитов В, С, D включают:

- психические заболевания, в первую очередь депрессии;
- аутоиммунные заболевания, включая соответствующие поражения щитовидной железы;
- дремлющие хронические инфекции, часто являющиеся следствием иммунологической депрессии;
- угнетение кроветворения;
- тяжелые формы заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, почек, сахарного диабета;
- беременность и кормление грудью;
- злоупотребление алкоголем;
- наркомания;
- цирроз печени классов В и С по Чайльду–Пью;
- отказ больного от проведения противовирусной терапии в полном объеме.

Примечания. 1. Лицам, злоупотребляющим алкоголем, наркотиками, интерферонотерапию можно проводить после 6-месячной абстиненции.

2. Угнетение кроветворения выражается в снижении уровня гемоглобина до 110 г/л и ниже, а у лиц со стойким нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы – ниже 120 г/л, уменьшении числа нейтрофилов до $\leq 1 \cdot 10^9$ /л, числа тромбоцитов до $\leq 70 \cdot 10^9$ /л.

При наличии в анамнезе любых психических нарушений, особенно депрессий, требуется консультация психиатра. Достаточно сложное, но необходимое мероприятие – выявление очагов дремлющей хронической инфекции. Особые трудности у большинства больных вызывает обнаружение хронической интоксикации алкоголем. При этом не всегда помогает беседа с близкими родственниками больного. Несколько легче диагностировать наркоманию, причем к этому желательно привлечь нарколога или психиатра.

Переходим к краткому изложению основных противовирусных средств. Типовое лечение, как правило, имеет характер комбинированного и включает ИФН и нуклеозиды, в дополнение к которым часто назначают иммуномодуляторы и другие средства.

Интерфероны. Лечебный эффект ИФН обусловлен противовирусным (особенно при средней интенсивности вирусемии) и иммуностимулирующим, а также антипролиферативным и противоопухолевым действием. В качестве противовирусной терапии у большинства больных гепатитами используют так называемый традиционный непролонгированный интерферон альфа (ИФН α). Имеются две разновидности этого препарата – ИФН α_{2a} и ИФН α_{2b} . Препараты:

- *Реаферон (reaferon A)* – человеческий лейкоцитарный ИФН α_{2a} (Новосибирск, Россия).
- *Интераль (interal)* – рекомбинантный ИФН α_{2a} (Санкт-Петербург, Россия).

– *Роферон-А (roferon-A)* – рекомбинантный ИФН α_{2a} (фирма «F. Hoffmann-La Roche», Швейцария).

– *Интрон (intron A)* – рекомбинантный ИФН α_{2b} (фирма «Shering Plough», США).

– *Реальдирон (realdiron)* – рекомбинантный ИФН α_{2a} (фирма «TEVA», Израиль).

Виды упаковок: флаконы по 1 000 000, 3 000 000, 5 000 000, 6 000 000, 10 000 000 и 15 000 000 МЕ; шприцы-тюбики по 3 000 000 МЕ; картриджи по 18 000 000 МЕ для использования со шприц-ручкой «Роферон Пен». Наиболее применяемые дозы от 3 000 000 до 10 000 000 МЕ, чаще 3 раза в неделю. Продолжительность лечения различная. Подробнее о дозах указано в схемах лечения хронических вирусных гепатитов В и С.

– *Пегилированный интерферон альфа-2а (полиэтиленгликоль 40 кДа) – пегасис* (фирма «F. Hoffmann-La Roche», Швейцария). Рабочая доза 180 мкг 1 раз в неделю независимо от массы тела.

– *Пегилированный интерферон альфа-2b (полиэтиленгликоль 12 кДа) – пегинтрон* (фирма «Shering Plough», США). Рабочая доза 1,5 мкг на 1 кг массы тела 1 раз в неделю.

Эффективность пегилированного ИФН на 20–30% выше, чем обычного. Переносимость хорошая. Не показан детям, подросткам до 18 лет и беременным. Побочные действия ИФН указаны ниже.

Нуклеозиды оказывают прямое противовирусное действие. Препараты:

– *Ламивудин* (синонимы: *эпивир, зеффикс*) подавляет репликацию ДНК HBV. Суточная доза принимаемого внутрь препарата 100–150 мг. Малотоксичен, может быть применен при лечении больных циррозом печени классов В и С по Чайльду–Пью. К побочным эффектам можно отнести частое развитие мутантных штаммов YMDD. В этих случаях используют *адефовир*.

– *Адефовир* подавляет репликацию ДНК HBV. Суточная доза принимаемого внутрь препарата 10 мг. Малотоксичен, может быть применен при лечении больных циррозом печени классов В и С по Чайльду–Пью. Побочные эффекты: в больших дозах (30 мг/сут) может вызывать нарушения функции почек и обмена фосфатов. Используют для воздействия на мутантные штаммы YMDD.

– *Энтекавир, эмтрицитабин, телбивудин и клебудин* – новые нуклеозиды, предназначенные для борьбы с HBV-инфекцией, – проходят клинические испытания. По предварительным данным, особенно перспективен *клебудин*.

– *Рибавирин* [синонимы: *ребетол* (фирма «Shering Plough», США); *веро-рибавирин* (фирма «Веро-фарм», Белгород, Россия); *рибапег* (фирма «Маркиз-фарма», Москва, Россия); *рибамидил* (фирма «Биофарма», Московская область, Россия)] подавляет репликацию РНК HCV. Суточная доза принимаемого внутрь препа-

рата 1–1,2 г. Может вызывать небольшой гемолиз с понижением уровня гемоглобина на 20–30 г/л. При развитии анемии иногда используют эритропоэтин, восстанавливающий уровень гемоглобина.

Иммуномодуляторы:

– *Тимозин α_1 (задаксин)* – синтетический аналог гормона вилочковой железы. Рабочая доза 1,6 мг 2 раза в неделю. Повышает эффективность и отдаленные результаты лечения ИФН и нуклеозидами.

– *Анти-НВ-гипериммуноглобулин (НВ1g)*. Применяют преимущественно перед и после трансплантации печени у больных циррозом, вызванным HBV. Чаще вводят внутривенно по 10 000 МЕ 1 раз в месяц. Имеются и иные схемы лечения, в частности по 400 или 800 МЕ внутримышечно ежедневно.

– *Ронколейкин (интерлейкин 2)* – один из представителей противовоспалительных цитокинов. В настоящее время накапливается опыт лечения препаратом. Вследствие того что *ронколейкин* часто вызывает нарушения функций печени и почек, развитие артериальной гипотензии, его применение ограничено.

Препараты иного действия:

– *Амантадин* оказывает протовопаркинсоническое и противовирусное действие. Суточная доза принимаемого внутрь (в первой половине дня) препарата в 1-ю неделю составляет 100 мг, далее – 200 мг. При хроническом вирусном гепатите С применяют в сочетании с ИНФ и рибавирином. Противопоказания: эпилепсия, тиреотоксикоз, глаукома, аденома предстательной железы, печеночная и почечная недостаточность, беременность.

– *Глицирризиновая кислота*. В Японии используют при лечении хронических гепатитов, в том числе вирусных.

В качестве добавочных средств применяют преднизолон, в основном при бурно протекающих сероконверсиях (например, при исчезновении из сыворотки крови HBeAg и появлении anti-HBe). Вводят подкожно или внутривенно в малых дозах в течение 7–10 дней. Применяют также при наличии выраженного аутоиммунного компонента у больных хроническим вирусным гепатитом.

В настоящее время обсуждается возможность использования лечебных вакцин – рекомбинантных, Т-клеточных и ДНК-вакцины. Пока в широкой практике их не применяют. Допускается возможность использования этих вакцин в будущем для лечения неактивных носителей HBV-инфекции.

Далее представлены схемы типового лечения отдельных форм хронического вирусного гепатита [1, 11, 15, 21, 25, 26].

Хронический гепатит В

Интерферон. Вводят по 5 000 000 МЕ 3 раза в неделю при HBeAg-положительном варианте гепа-

тата. Продолжительность курса лечения 6 мес, реже 12 мес. Преимущественно при HBeAg-отрицательном варианте вводят по 5 000 000 МЕ 6–7 раз в неделю (в странах Европы) или по 10 000 000 МЕ 3 раза в неделю (в США) в течение 2 мес и далее в обычных дозах в течение 12 мес.

Ламивудин. Принимают по 100 мг/сут, обычно в сочетании с ИФН. При наличии HBeAg продолжительность курса лечения чаще 6 мес, в отсутствие – 12 мес. Полный стойкий ответ наблюдается у 25–40% больных, прошедших полноценный курс лечения. Желательно этот курс дополнить лечением одним *ламивудином* в течение 6 мес.

Сочетание ИФН и ламивудина – наиболее часто используемая форма противовирусного лечения хронического гепатита В.

Пролонгированный ИФН (пэгинтерферон). Пэгинтерферон альфа-2а применяют в дозе 180 мкг 1 раз в неделю в течение 48 нед. *Ламивудин*, особенно при возникновении мутантных штаммов YMDD, заменяют *адефовиrom*.

Адефовир. Принимают по 10 мг/сут. Полный стойкий ответ при этом варианте лечения повышается на 25–35%.

Тимозин α_1 (задаксин). Иногда в комплексное ПВЛ (ИФН + нуклеозид) добавляют тимозин, чаще при HBeAg-отрицательных формах гепатита. При этом эффективность лечения повышается на 10%.

Анти-НВ-гипериммуноглобулин. Перед и после трансплантации печени применяют также *анти-НВ-гипериммуноглобулин*. Однако в целом при активной репликации HBV далеко не всегда удается предотвратить активацию патологического процесса в пересаженной печени с помощью пвл и это обстоятельство несколько суживает показания к трансплантации печени у больных HBV-циррозами.

Основными лекарственными препаратами остаются традиционный (непролонгированный) интерферон и ламивудин. Определенные различия отмечаются в лечении HBeAg-положительного и HBeAg-отрицательного вариантов хронического гепатита. К настоящему времени общепризнана высокая резистентность к ПВЛ HBeAg-отрицательного варианта. В широкой клинической практике к мутантам такого типа обычно относят отсутствие HBeAg при наличии ДНК HBV. Постепенно внедряются и прямые методы определения мутантных штаммов HBV. Следует добавить, что предположение о более тяжелом клиническом течении гепатита, вызванного такими штаммами HBV, в последние годы подвергается сомнению. Учитывая резистентность HBeAg-отрицательных форм к терапии, лечение нередко проводят пегинтерфероном и ламивудином, а в дополнение назначают тимозин. Из нуклеозидов применяют также адефовир. Лечение обычно продолжается не менее 12 мес, тогда как у значительно-

го числа больных с HBeAg-положительными формами удается достичь эффекта уже через 6 мес.

К побочным действиям ламивудина относится частое развитие мутантных штаммов YMDD, резистентных к терапии ИФН и ламивудином. В этих случаях ламивудин заменяют адефовиrom.

Ламивудин и адефовир используют при лечении больных декомпенсированными HBV-циррозами печени. Нередко у этих тяжелобольных через 4–6 мес от начала подобного противовирусного лечения отмечают существенные положительные сдвиги в течении заболевания.

Хронический гепатит С

Интерферон вводят по 3 000 000–6 000 000 МЕ 3 раза в неделю или по 6 000 000 МЕ ежедневно в течение 4–12 нед, далее – по 3 000 000 МЕ в течение 6–9 мес. Такую схему применяют преимущественно при генотипах 2 и 3.

Рибавирин. В большинстве случаев одновременно используют рибавирин по 1 г/сут. Продолжительность лечения при генотипе 1–12 мес, генотипах 2 и 3 – 6 мес, редко – 9 мес.

Пролонгированный ИФН (пэгинтерферон). *Пэгинтерферон альфа-2а* применяют в дозе 180 мкг 1 раз в неделю при генотипе 1 в течение 48 нед, доза рибавирина 1000–1200 мг/сут, а при генотипе 2, 3 – в течение 24 нед, доза рибавирина 800 мг/сут.

Тимозин α_1 . При добавлении тимозина, чаще при генотипе 1, эффективность лечения повышается на 10%.

Амантадин. Обычно является дополнительным лечебным фактором при использовании ИФН и рибавирина.

В лечении хронического гепатита С, преимущественно при генотипе 1, все шире применяют пролонгированный интерферон [8, 18, 19]. Продолжительность лечения (ИФН + рибавирин) при генотипе 1–12 мес, генотипах 2 и 3 – чаще 6 мес. При генотипе 1 в качестве третьего компонента лечения все чаще используют тимозин, иногда – амантадин.

Под влиянием комплексного лечения HCV-инфекции, которое проводят до и после ортотопической трансплантации печени, существенно снижается виремия и замедляется активация патологического процесса в пересаженной печени, в связи с чем трансплантация печени показана при HCV-циррозах печени классов В и С по Чайльду–Пью. Они составляют до 40% всех случаев трансплантации печени.

В табл. 5 приведены данные о побочных эффектах ИФН [8, 14]. Опыт показывает, что они наблюдаются достаточно часто, в связи с чем приходится уменьшать дозы препарата, а при длительном применении иногда прерывать лечение. Так, по данным S. Zeuzem и соавт. [14], при продолжительности лечения 24 нед доза пегинтерферона уменьшена

Таблица 5

Частота обнаружения побочных эффектов при лечении интерфероном

Побочный эффект	Частота, %
Гриппоподобный синдром в первые месяцы лечения	Около 100
Повышенное выпадение волос	15–30
Слабость	15–30
Психическая депрессия:	
умеренная	10–15
выраженная	2–4
Транзиторный гипотиреоз	10–20
Активация других аутоиммунных заболеваний	1–4
Нейтропения (выраженная)	1–3
Тромбоцитопения (выраженная)	1–3
Активация очагов дремлющей инфекции	1–2

у 11%, 48 нед – у 19%, рибавирина – у 20 и 30% соответственно. При комплексной противовирусной терапии продолжительностью 24 нед лечение прекращено у 7% больных, 48 нед – у 18%. По данным Е.И. Никулкиной и соавт. [8], из-за побочных эффектов АВЛ у 14 % больных потребовалось временно уменьшить дозу препаратов и лишь у 2 % – прекратить лечение.

Согласно данным литературы, частота летальных исходов при ПВЛ составила 0,2–0,4 %. Эти цифры были выше, когда применяли ИФН при декомпенсированных циррозах печени.

Особенно привлекает внимание врача угнетение кроветворения. Снижение дозы ИФН требовалось при уменьшении количества лейкоцитов до $1,0–1,5 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилов до $0,5–0,75 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов до $35,0–50,0 \cdot 10^9$ /л.

Дозу рибавирина снижали при концентрации гемоглобина ниже 100 г/л, а у больных со стойкими нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы в случаях снижения уровня гемоглобина на 20 г/л. Лечение рибавирином прекращали при уровне гемоглобина ниже 85 г/л, а у лиц со стойкими нарушениями функции сердечно-сосудистой системы ниже 12–11,5 г/дл. Проведение ИФН-терапии прекращали при количестве нейтрофилов меньше $0,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов меньше $35,0 \cdot 10^9$ /л [5, 8, 9, 14].

Необходимо отметить, что во время ПВЛ рибавирином все мужчины и женщины репродуктивного возраста во время лечения и через 6 мес после его прекращения должны использовать эффективные методы контрацепции.

Переходим к оценке эффективности ПВЛ (табл. 6, 7).

Существуют две точки зрения относительно оценки эффективности ПВЛ. Распространено мнени-

е, что результаты лечения следует оценивать по всем трем основным параметрам: уровню виремии, активности аминотрансфераз, ИГА и индексу фиброза печени. Именно по этим показателям регистрируется «полный стойкий ответ» [11, 13].

Согласно другому мнению, оценивать эффект терапии следует только по наличию, отсутствию или уровню виремии [8, 18]. Конечно, этот подход реализовать технически проще. Возможно, таким путем автоматически устраняются трудности, связанные с оценкой эффективности лечения больных с исходно нормальной активностью аминотрансфераз, но, пожалуй, главное – этот метод позволяет отказаться от морфологической оценки состояния печени. На выбор такого подхода, возможно, оказывают влияние и несколько завышенные результаты лечения: как правило, «стойкий вирусологический ответ» в цифровом выражении выше «полного стойкого ответа». Однако хронический гепатит представляет собой взаимодействие двух факторов: фактора вируса и фактора хозяина, и, ориентируясь исключительно на показатели виремии, мы не учитываем важнейшие характеристики фактора хозяина, в первую очередь выраженность фиброза печени. В конце концов ее можно установить непрямым методом – определением гиалуронана или ламинина. В настоящее время прогнозировать судьбу больного хроническим вирусным гепатитом без характеристик фиброза печени невозможно, и это должны учитывать врачи, ориентирующиеся только на виремию.

Таким образом, при оценке эффективности ПВЛ предпочтение, по-видимому, нужно отдавать комплексным, а не однофакторным методам.

Результаты определения ПСО, приведенные в табл. 7, следует оценить как удовлетворительные.

Таблица 6

Оценка эффективности противовирусного лечения: категории ответа и показатели эффективности терапии

Категория ответа	Характеристика ответа
Биохимический ответ (БО)	Нормализация активности аминотрансфераз
Гистологический ответ (ГО)	Уменьшение ИГА на 2 балла и больше
Вирусологический ответ (ВО)	Отсутствие виремии либо снижение уровня ДНК HBV или РНК HCV сыворотки крови на 10^3 копий/мл
Ранний вирусологический ответ (РВО)	Результат контрольного исследования виремии на 12-й неделе лечения. Отсутствие ее у 10–20 % больных является основанием для прекращения лечения
Стойкий вирусологический ответ (СВО)	Отсутствие виремии, установленное на основании результатов качественной цепной полимеразной реакции спустя 6 мес после окончания лечения
Полный ответ (ПО)	Сочетание БО, ВО и ГО к моменту окончания ПВЛ
Полный стойкий ответ (ПСО)	Те же результаты обследования, что и при ПО, но спустя 6 мес после окончания лечения

Таблица 7

Полный стойкий ответ на противовирусное лечение больных хроническими вирусными гепатитами В и С

Гепатит	Особенности гепатита	Лекарственные препараты	Продолжительность лечения, мес	ПСО, %	Примечание
HBV	HBeAg+	ПИФН альфа-2а, ЛАМ	12	40–50	При развитии мутантных штаммов YMDD ЛАМ заменяют дефовиром То же
	HBeAg–	ПИФН альфа-2а, ЛАМ, нередко ТИМ	12	35–45	
HCV	Генотип 2–3	ПИФН+РИБ	6	80–90	– При высокой виремии ПСО у 40%, при низкой у 60% больных
	Генотип 1	ПИФН+РИБ, нередко ТИМ	12	45–55	

Примечания. 1. Таблица составлена на основании усредненных данных, приведенных в 19 статьях на эту тему, опубликованных в 2002–2005 гг.

2. ИФН – традиционный, непродолгованный интерферон, ПИФН – пегинтерферон, ЛАМ – ламивудин, РИБ – рибавирин, ТИМ – тимазин.

Положительная оценка современного ПВЛ представляется вполне убедительной, особенно если сравнить его с лечением, которое проводили в недавнем прошлом. В 1993 г. ведущий гепатолог Ш. Шерлок писала о неудовлетворительных результатах лечения хронических вирусных гепатитов В и С. В то время частота ПСО при обоих формах гепатитов равнялась 10–13%. Значительный прогресс по сравнению с серединой 90-х годов XX в. очевиден. У большой части больных, у которых не удалось добиться ПСО, но наблюдалось временное улучшение показателей, в дальнейшем при отсутствии сопутствующих повреждений печени отмечается улучшение ряда клинико-лабораторных параметров. У таких больных предполагается уменьшение вероятности развития вирусного цирроза печени и вирусозависимых карцином печени в отдаленном будущем.

В заключение следует отметить повышение эффективности ПВЛ в последние 5–7 лет. У большой части больных удается значительно снизить уровень виремии (до неопределяемого при лабораторном исследовании) и уменьшить интенсивность воспалительно-некротического процесса, а у части больных – и выраженности фиброза. Все это позволяет предположить снижение частоты развития вирусных циррозов и вирусозависимых циррозов-раков печени после успешного ПВЛ в будущем. Однако ПВЛ становится все более сложным, вырабатывается все больше критериев, которые необходимо учитывать при подготовке к ПВЛ и ее проведении. Показания к терапии хронических вирусных гепатитов нередко «перекрываются» противопоказаниями, а также предположением о возможной неэффективности лечения. Необходимо тщательно продумать эти вопросы, прежде чем принимать решение о начале ПВЛ.

При планировании полноценного курса ПВЛ больной должен быть предупрежден о всех сложностях этого лечения, необходимо также получить его согласие на соблюдение всех условий, изложенных выше (положение 80/80/80), особенно относительно соблюдения режима алкогольной абстиненции и воздержания от приема наркотиков. При проведении ПВЛ необходимо внимательно наблюдать за больным. В частности, лечение лиц старше 40 лет в течение первых 7–10 дней лучше проводить в стационаре. Оценку эффективности лечения осуществляют на 12-й неделе, далее – после окончания лечения, а также спустя 6 мес. Отличным считается результат при получении ПСО. Доля таких результатов увеличивается.

Оценивая значение ПВЛ, следует остановиться еще на одной проблеме. В 1994–1998 гг., особенно в зарубежной печати, часто фигурировало предположение о вероятном резком повышении частоты развития вирусных циррозов печени, особенно HCV-циррозов, в ближайшие 10 лет. В частности, во многих статьях и руководствах цитировалась «схема Дэвиса», опубликованная впервые G.L. Davis и соавт. в 1998 г. [16]. Согласно этой схеме, предполагалось, что в США к 2008 г. число больных HCV-циррозами печени увеличится по сравнению с таковым в 1998 г. на 528 %. Появились ссылки на эту статью и в нашей печати, тем более что изменения в эпидемиологических характеристиках основных заболеваний

печени в США и нашей стране часто протекают почти содружественно.

В течение многих лет мы изучали этиологию циррозов печени в крупных многопрофильных стационарах (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и 3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого). В ГВКГ им. Н.Н. Бурденко число больных HCV-циррозом печени в 2004–2005 гг. по сравнению с данными за 1992–1993 гг. увеличилось на 43,3%, а число больных HBV-циррозами в те же сроки уменьшилось на 52%.

Оценить причину резкого замедления роста частоты развития HCV-циррозов и существенного уменьшения числа больных HBV-циррозами непросто. Вероятно, среди причин этого замедления на первое место нужно поставить выполнение противоэпидемических мероприятий, включая отсев доноров по HBsAg, проводимый с 1972 г., а по anti-HCV - с 1994 г. Но также все большее значение приобретает противовирусное лечение, проводимое как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. По нашим данным, оно охватывает около 40% больных с HBV- и 60% с HCV-инфекцией.

В связи с существенным увеличением числа больных, прошедших лечение противовирусными препаратами, и расширением арсенала этих лекарственных средств, эффективность противовирусного лечения на всех этапах болезни (острый и хронический вирусный гепатит, цирроз печени) становится все более очевидным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абдурахманов Д.Т.* Хронический гепатит В и D // Практическая гепатология / Под ред. *Н.А. Мухина.* – М., 2004. – С. 58–77.
2. *Абдурахманов Д.Т.* Нуклеозидные/нуклеотидные аналоги в лечении хронического гепатита В: плюсы, минусы, перспективы // *Клин. фармакол. и тер.* – 2005. – Т. 14, № 1. – С. 24–30.
3. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина.* – Изд. 2-е – М.: «Издательский дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
4. *Васенко В.И., Плюснин С.В., Киселев А.В., Хазанов А.И.* Эффективность лечения гепатита С у молодых мужчин рофероном – отечественным интерфероном альфа-2 // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 51–58.
5. *Игнатова Т.М.* Хронический гепатит С // *Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина.* – М., 2004. – С. 78–95.
6. *Куленко П.И., Боборов А.Н., Язенок Н.С.* и др. Эффективность комбинированного лечения хронического гепатита С (генотип 1b) у мужчин с применением отечественного реферона и веро-рибовирин // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 63–67.
7. *Маевская М.В.* Лечение больных хроническим гепатитом С с исходно нормальным уровнем активности аланинаминотрансферазы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 21–25.
8. *Никулкина Е.Н., Сюткин В.Е., Лопаткина Т.Н.* и др. Комбинированная противовирусная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном α -2b и рибавирином с подбором доз препарата по массе тела // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 57–62.
9. *Плюснин С.В., Васенко В.И., Хазанов А.И.* Эффективность лечения хронического гепатита С отечественным рефероном в течение 6 месяцев // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2001. – Т. 11, Приложение 15. – С. 86.
10. *Плюснин С.В., Васенко В.И., Хазанов А.И.* Сравнительная характеристика эффективности и стоимости лечения хронического гепатита С отечественным и зарубежным интерфероном // *Клинические аспекты авиационной медицины.* – М., 2002. – С. 257–259.
11. *Хазанов А.И.* Принципы современных профилактики и лечения заболеваний печени // *Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии / Под ред. А.В. Калинин, А.И. Хазанова.* – М., 2002. – Т. 3. – С. 68–93.
12. *Хазанов А.И.* Эволюция этиологических факторов циррозов печени по результатам 58-летних наблюдений за больными в крупном многопрофильном стационаре // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2004. – Т. 14, № 3. – С. 66–72.
13. *Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной.* – М.: Медицина, 2002.
14. (*Zeuzem S., Diago M., Gane E.* et al.) *Зюзем С., Диаго М., Ган Е.* и др. Пегинтерферон альфа-2a (40 кДа)

- и рибавирин в лечении хронического гепатита С у больных с нормальными уровнями аминотрансфераз // *Клин. фармакол. и тер.* – 2005. – Т. 14, № 1. – С. 24–30.
15. *Conjeevaram H., Lok A.* Management of chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38 (suppl.). – P. 90–103.
 16. *Davis G.L., Albright J.E., Cook S.* et al. Projecting the future healthcare burden from hepatitis C in the United States // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 28 (4 pt. 2). – P. 390A.
 17. *Foster G.R., Goldin R.D.* Management of chronic viral hepatitis. – London: Martin Dunitz Book, 2005.
 18. *Fried M., Shiffman M., Reddy K.* et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 374. – P. 975–982.
 19. *Hadziyannis S., Sette H., Morgan T.* et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 346–355.
 20. *Hui C., Monto A., Belaye T.* et al. Outcomes of interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransaminases // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1644–1648.
 21. *Keeffe E., Dietrich D., Han S.* et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States // *Clin. Gastroenterol., Hepatol.* – 2004. – Vol. 2, N 2. – P. 87–106.
 22. *Manns M., Mc Hutchison S., Gordon S.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.
 23. *Martinot-Peignoux M., Boyer N., Casals-Hatem D.* et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 34. – P. 1000–1005.
 24. *McHutchison S., Gordon S.C., Schiff E.R.* et al. Alderence to combination therapy enhances sustained response in genotyp-1 infected patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123. – P. 1061–1069.
 25. *Perillo R., Hann H., Mutimer D.* et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 81–90.
 26. *Peters M., Hann H., Martin P.* et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 91–101.
 27. *Rumi M., De Filippi F., Donato M.* et al. Progressive hepatic fibrosis in healthy carriers of hepatitis C virus with transaminase breakthrough // *J. Viral. Hepat.* – 2002. – Vol. 9. – P. 71–74.

Зависимость информативности показателей легочной вентиляции у больных бронхиальной астмой от метода расчета бронходилатационных проб

С.С. Ярцев

Медицинский центр Банка России, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Работа проведена на материале 529 бронходилатационных проб, выполненных у 365 больных бронхиальной астмой. Обследована также контрольная группа (группа сравнения), состоявшая из 48 человек. Прирост показателей легочной вентиляции при проведении каждой пробы рассчитывали в процентах от «исходного» и «должного». Анализ полученных данных выполнен с использованием средних величин и «индекса обнаруживаемости». Установлено выраженное влияние методов расчета на информативность прироста показателей легочной вентиляции и оценку результатов бронходилатационных проб.

Ключевые слова: бронходилатационные пробы, методы расчета, бронхиальная астма.

Бронходилатационное тестирование – метод выявления и оценки степени тяжести синдрома обратимой бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой (БА). При этом если технология бронходилатационного тестирования у этих больных общепринята и стандартна, то методы оценки его результатов (в процентах к «исходному» или «должному») вызывают постоянные дискуссии [1,11].

Наиболее распространенный метод оценки бронходилатационного ответа у больных БА – расчет прироста показателей легочной вентиляции (ПЛВ) в процентах к «исходному» [3], однако в качестве альтернативного способа оценки указанных величин нередко рекомендуют определение прироста ПЛВ в процентах к «должному». Вместе с тем, предлагая замену одного метода расчета бронходилатационных проб на другой, обычно не учитывают последствия такой замены.

Цель настоящей работы – оценка информативности ПЛВ у больных бронхиальной астмой в зависимости от метода расчета бронходилатационных проб.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 365 больных БА различного генеза и степени тяжести (253 женщины, 112 мужчин). Диагноз БА устанавливали в соответствии с международными стандартами диагностики [2, 5, 6, 10].

В зависимости от степени выраженности вентиляционных нарушений больные БА были разделены на 3 группы. С этой целью были использованы стандартные интервалы значений ОФВ₁ в процентах от «должного»: 1-я группа – 80–140, 2-я – 60–80, 3-я – 0–60. Кроме больных БА, обследованы 48 человек – контрольная группа (группа сравнения – ГС). Реальные интервалы значений ОФВ₁ в процентах к «должному» по группам, а также другие характеристики больных БА и из группы сравнения представлены далее.

Группа сравнения – 48 больных поллинозом без клинических признаков бронхиальной обструкции и хронических заболеваний органов дыхания (женщин 31, мужчин 17; средний возраст $37,1 \pm 1,6$ года). Диапазон значений ОФВ₁ в процентах к «должному» от 86 до 140. Исходные вентиляционные показатели у больных данной группы соответствовали общепринятым нормам.

Первая группа – 209 больных БА (женщин 170, мужчин 39; средний возраст $47,6 \pm 0,9$ года). Диапазон значений $ОФВ_1$ в процентах к «должному» от 80 до 120. Средние значения $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ПОС в пределах нормы, но ниже аналогичных показателей в контрольной группе. Подобная характеристика может быть дана $МОС_{25,50,75}$ и $СОС_{25-75}$.

Вторая группа – 75 больных БА (женщин 49, мужчин 26; средний возраст $54,4 \pm 1,6$ года). Диапазон значений $ОФВ_1$ в процентах к «должному» от 60 до 80. Средние величины $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ПОС были в пределах нормы или имели субнормальные значения. Отмечалось заметное снижение $МОС_{25,50,75}$ и $СОС_{25-75}$. Различия с показателями в 1-й группе достоверны.

Третья группа – 81 больной БА (женщин 34, мужчин 47; средний возраст $58,8 \pm 3,5$ года). Диапазон значений $ОФВ_1$ в процентах к «должному» от 25 до 60. При умеренном снижении $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ПОС наблюдалось значительное снижение потоковых показателей ФЖЕЛ. Различия с показателями больных 2-й группы и ГС достоверны.

Всем обследованным больным БА проведены 1–2 бронходилатационные пробы с дозированными аэрозолями, суммарное количество проб – 529, в том числе: с салбутамола сульфатом в дозе 200 мкг – 276, с беротеком-Н в дозе 200 мкг – 253. Бронходилатационные пробы с салбутамолом выполнены также 48 пациентам ГС. Все бронхолитические тесты осуществляли по общепринятым пра-

вилам и стандартам, интервал между исходным и контрольным исследованиями составлял 20 мин [8, 9].

Таким образом, для сравнительного анализа информативности ПЛВ при оценке бронходилатационного ответа в процентах к «исходному» и «должному» использованы результаты 529 бронходилатационных проб, проведенных больным БА, и 48 бронхолитических проб, выполненных в контрольной группе.

Исследования ФВД осуществляли на компьютерном спирометре «Master Screen Pneumo» (фирма «Jaeger», Германия) и компьютерном кардиопульмональном комплексе «MedGraphics» (фирма «MedGraphics», США) в соответствии с международными стандартами [7]. Во внимание принимали динамику $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ПОС, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$ в процентах к «исходному» ($\Delta X_{исх}\%$) и «должному» ($\Delta X_{долж}\%$).

Для сравнительной оценки информативности ПЛВ при анализе бронходилатационных проб у больных БА в процентах к «исходному» и «должному» использован «индекс обнаруживаемости» – ИО (index detectability): $ИО = (X_{БА} - X_{ГС}) / \sigma_{ГС}$, где $X_{БА}$ – среднее значение показателя у больных БА, $X_{ГС}$ – среднее значение показателя в ГС, $\sigma_{ГС}$ – среднее квадратичное отклонение показателя в ГС [4]. Проведена статистическая обработка полученных данных с помощью программы «MS Excel-97» [7, 12, 13], результаты которой представлены в таблице и на рис. 1–3.

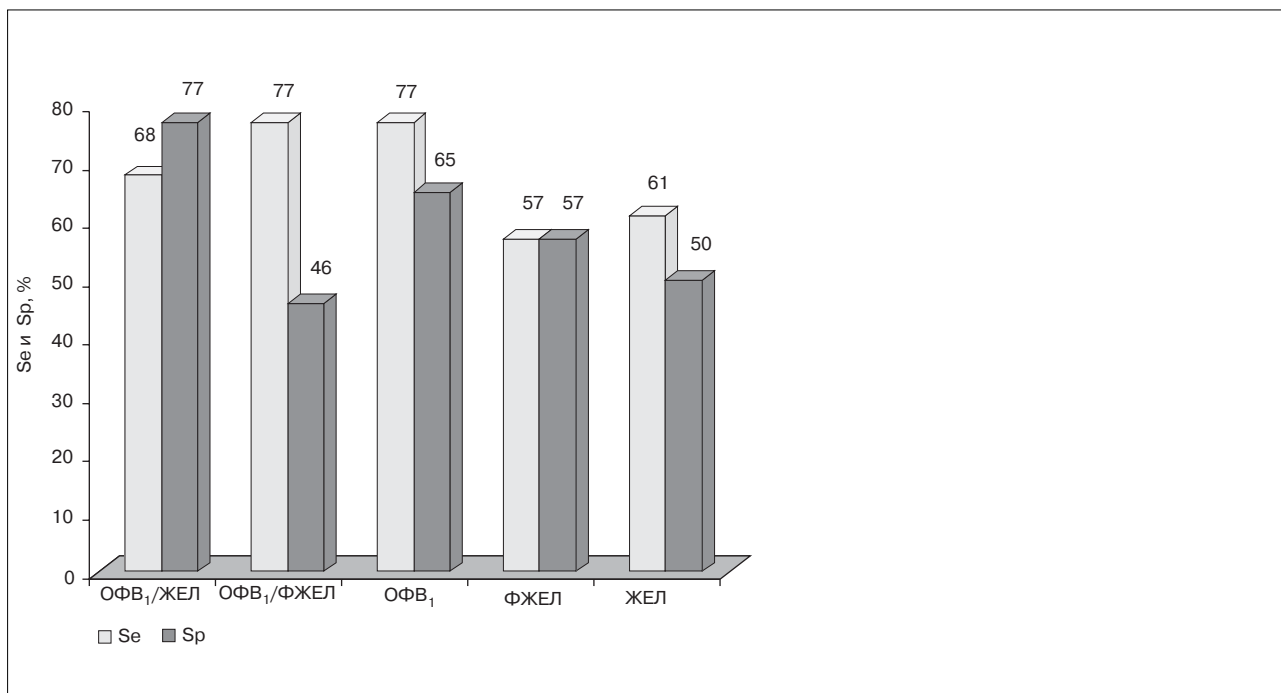


Рис. 1. Информативность ПЛВ у больных 1-й группы при оценке бронходилатационного ответа в зависимости от метода расчета результата к «исходному» (светлые столбики) или «должному» (темные столбики)

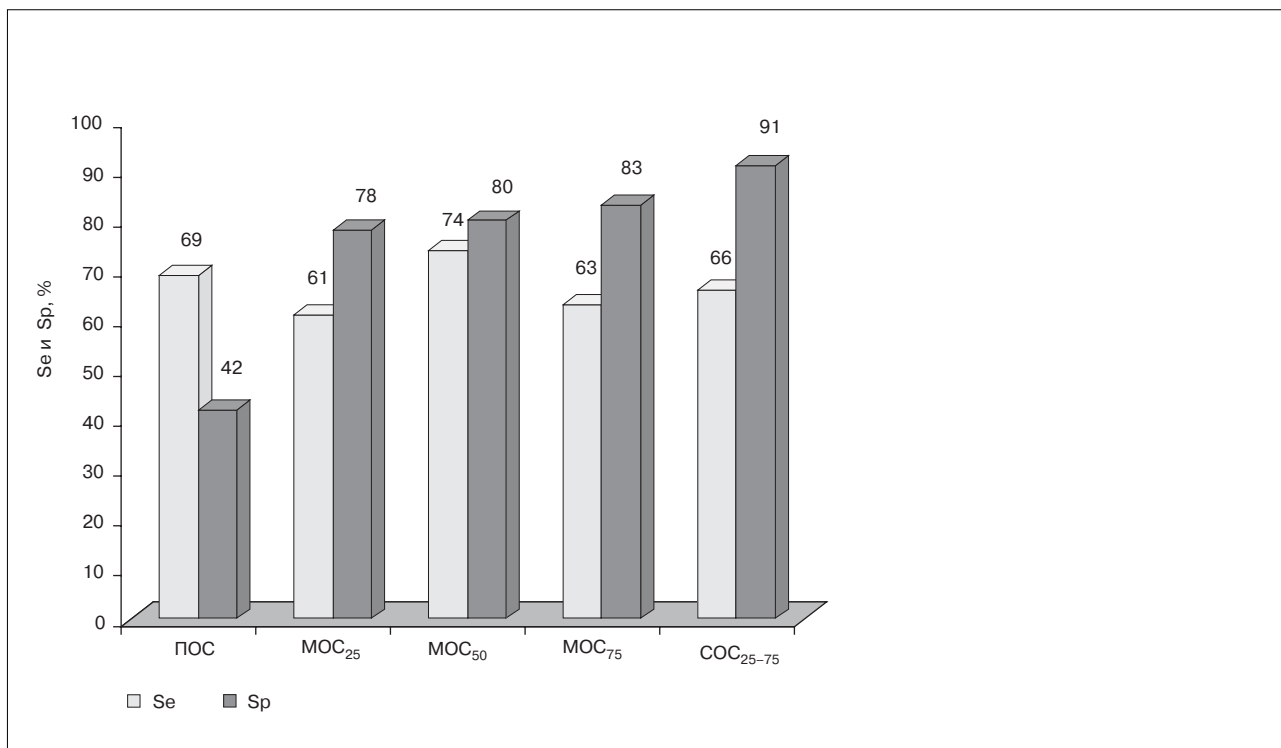


Рис. 2. Информативность ПЛВ у больных 2-й группы при оценке бронходилатационного ответа в зависимости от метода расчета результата к «исходному» (светлые столбики) или «должному» (темные столбики)

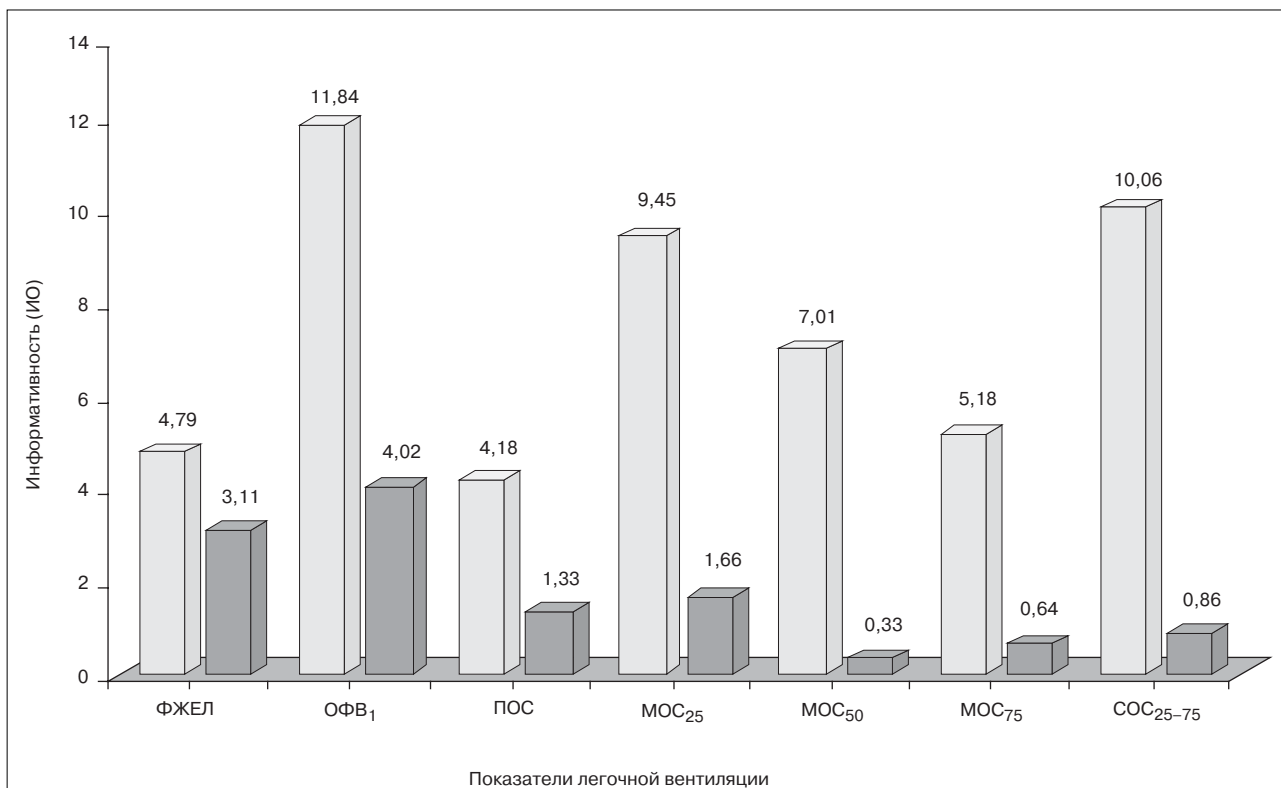


Рис. 3. Информативность ПЛВ у больных 3-й группы при оценке бронходилатационного ответа в зависимости от метода расчета результата к «исходному» (светлые столбики) или «должному» (темные столбики)

Таблица

Средние значения ($X \pm m$) бронходилатационного ответа показателей легочной вентиляции в группе сравнения и у больных бронхиальной астмой в процентах к «исходному» ($\Delta X_{исх\%}$) и «должному» ($\Delta X_{долж\%}$)

Группа	Диапазон значений ОФВ ₁ , % к должному	Количество обследованных			Средний возраст, годы
		всего	жен.	муж.	
Группа сравнения	87–140	216	142	74	43,8±0,8
Больные БА	80–138	209	170	39	47,4±0,9

Примечания. 1. Достоверность различий показателя группы, расположенной справа, с аналогичным показателем группы, расположенной слева: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; достоверность различия показателя группы с аналогичным показателем группы сравнения: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

2. Жирным шрифтом выделены данные, отражающие прирост ПЛВ в процентах к «исходному», обычным – прирост ПЛВ в процентах к «должному».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице приведены средние значения ($X \pm m$) бронходилатационного ответа ПЛВ ($\Delta X_{исх\%}$, $\Delta X_{долж\%}$) в ГС и 1–3-й группах больных БА. Из этих данных следует, что бронходилатационная динамика ПЛВ в ГС была незначительной по сравнению с динамикой показателей у больных БА. Как видно из таблицы, динамика всех ПЛВ больных БА в процентах к «исходному» ($\Delta X_{исх\%}$) характеризовалась закономерной тенденцией к нарастанию бронходилатационного ответа по направлению от 1-й группы к 3-й, т.е. от больных с исходно нормальными вентиляционными показателями (1-я группа) к больным БА с выраженными вентиляционными нарушениями (3-я группа). Аналогичной, но менее значимой была динамика средних значений ($\Delta X_{долж\%}$) ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПОС в направлении от 1-й группы к 3-й. Динамика МОС_{25,50,75} и СОС₂₅₋₇₅ ($\Delta X_{долж\%}$) была нарастающей лишь в 1-й и 2-й группах, в дальнейшем, согласно этим показателям, бронходилатационный ответ снижался у тяжелобольных 3-й группы.

Таким образом, результаты сравнительного анализа динамики вентиляционных показателей ($\Delta X_{исх\%}$ и $\Delta X_{долж\%}$) свидетельствуют, что динамика повышения ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПОС в 1–3-й группах совпадала, характеризуясь значительно большим повышением

показателей $\Delta X_{исх\%}$ по сравнению с показателями $\Delta X_{долж\%}$. Вместе с тем в 3-й группе больных на фоне продолжавшегося роста потоковых показателей ФЖЕЛ в $\Delta X_{исх\%}$ наблюдалось некоторое снижение МОС_{25,50,75} и СОС₂₅₋₇₅ в $\Delta X_{долж\%}$, что объяснялось спецификой методов расчета этих величин. Так, основной причиной более высокой информативности ПЛВ в процентах к «исходному» при бронхолитических пробах у больных БА являлась исходная тяжесть респираторных расстройств, которая искусственно завышала реальное действие препарата. Информативность бронходилатационного ответа ПЛВ у больных БА в процентах к «должному» не была связана с этим фактором и, значит, более объективно отражала бронхолитическое действие препарата.

В дальнейшем анализ средних величин был дополнен сравнительным анализом информативности бронходилатационного ответа ПЛВ у больных БА с использованием ИО. Во внимание принимали тот факт, что информативность прироста ПЛВ считалась тем выше, чем больше были значения ИО. На рис. 1–3 показаны данные об информативности ПЛВ в 1–3-й группах больных БА в зависимости от метода расчета бронходилатационных проб (в процентах к «исходному» или «должному»). Из этих данных следует, что информативность ПЛВ при бронхолитических пробах имела индивидуальный характер и при расчетах в $\Delta X_{исх\%}$ закономерно повышалась от 1-й группы

к 3-й: она была ниже у больных легко протекавшей БА (1-я группа) и достигала максимальных значений у тяжелобольных БА (3-я группа). Так же, как и при анализе средних величин (см. таблицу), увеличение ИО при оценке бронходилатационного ответа в процентах к «должному» у ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПОС в направлении от 1-й группы к 3-й оказалось менее значительным, а информативность бронходилатационного прироста МОС_{25,50,75} и СОС₂₅₋₇₅ в $\Delta X_{\text{долж}}\%$ сначала возрастала от 1-й группы ко 2-й, а затем несколько снижалась у больных 3-й группы. В целом при расчете бронходилатационных проб в процентах к «исходному» информативность прироста ПЛВ у больных БА всегда была выше таковой при оценке бронходилатационного ответа в процентах к «должному», за исключением ФЖЕЛ в 1-й группе, в которой информативность этого показателя при обоих методах расчета была одинаковой (ИО 0,88 и 0,85 соответственно). Нужно отметить, что степень несовпадения информативности ПЛВ у больных БА при оценке бронхолитических проб к «исходному» и «должному» находилась в прямой зависимости от исходной тяжести респираторных расстройств: она была незначительной при легком течении БА (1-я группа) и более выраженной у тяжелобольных БА (3-я группа).

Таким образом, комплексный анализ полученных данных показал, что на информативность прироста ПЛВ и результат бронходилатационных проб, помимо бронхолитической активности препарата, степени выраженности и обратимости бронхиальной обструкции, существенное влияние оказывает метод расчета бронходилатационных проб, что следует учитывать при оценке результатов бронхолитических тестов в клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, №1. – С. 9–34.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: Совмест. докл. Нац. ин-та Сердце, легкие, кровь и Всемирной организации здравоохранения, март 1993 // Пульмонология. – 1996. – Прил. 165.
3. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит: Клиническая рекомендация / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2002. – 253 с.
4. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. – М.: Медицина, 1988 – 256 с.
5. Гриппи М. Патофизиология легких: Пер. с англ. – М.: БИНОМ, 1997. – 327 с.
6. Княжеская Н.П. Бронхиальная астма: некоторые аспекты диагностики и лечения // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 12. – С. 575–579.

ВЫВОДЫ

1. Методы оценки бронходилатационного ответа у больных бронхиальной астмой существенно влияют на информативность показателей легочной вентиляции и результаты бронходилатационных проб.

2. В связи с неоднозначным влиянием методов расчета на оценку бронходилатационных проб необходим учет последствий их применения.

3. При оценке бронходилатационного ответа у больных бронхиальной астмой в процентах к «исходному» установлена высокая информативность прироста показателей легочной вентиляции. Она оказалась ниже при расчете указанных величин в процентах к «должному», однако определяющим фактором высокой информативности прироста показателей легочной вентиляции у этих больных при оценке бронходилатационных проб в процентах к «исходному» является не бронхолитическое действие препарата и обратимости бронхиальной обструкции, а исходная тяжесть вентиляционных расстройств.

4. Определяющими факторами информативности прироста показателей легочной вентиляции у больных бронхиальной астмой при оценке бронходилатационных проб в процентах к «должному» являются бронхолитическое действие препарата и обратимость обструктивных нарушений.

5. При сравнительном анализе информативности бронходилатационного ответа показателей легочной вентиляции у больных бронхиальной астмой установлено, что при оценке бронходилатационных проб у больных бронхиальной астмой методом выбора следует считать расчет показателей легочной вентиляции в процентах к «должному», который не зависит от исходной тяжести вентиляционных расстройств и не дает ложноположительных результатов.

7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: Морион, 2000. – 319 с.
8. Согласованное заявление Европейского респираторного общества (ERS). Оптимальная оценка и лечение хронической обструктивной болезни легких // Рус. мед. журн. – 1998. – №3, Прил. – С. 3–30.
9. Стандартизация легочных функциональных тестов / Европейское сообщество стали и угля. Люксембург, 1993 // Пульмонология. – 1993. – Прил. – С. 92.
10. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Грантъ, 1999. – 40 с.
11. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. – М.: Рус. врач, 2001. – 143 с.
12. Armitage P., Berry G. Statistical methods in medical research. – 4th ed. – Oxford: Blackwell, 2001. – 817 p.
13. Hedges L.V., Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. – New York: Academic Press, 1985. – 369 p.

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2

Прогнозирование развития сердечно-сосудистых заболеваний на основе результатов лабораторной диагностики

Р.Ф. Кемалов

Кафедра гигиены и медицины труда с курсом медицинской экологии
Казанского государственного медицинского университета

РЕЗЮМЕ

В эпидемиологических исследованиях, проведенных в последние годы, установлена прямая корреляционная зависимость между нарушениями липидного обмена и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В статье детально проанализированы клинические подходы к определению и классификации дислипидемии, которая считается главным фактором риска развития атеросклероза и его осложнений. Указывается, что существенное значение в формировании атеросклеротического процесса имеют изменения соотношений различных фракций и субфракций липидов крови (дислипидемии) даже при нормальном и незначительно повышенном уровне общего холестерина. Однако в клинической практике именно воздействие на повышенный уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности следует считать основной целью терапии, наиболее обоснованным и эффективным методом проведения первичной и вторичной профилактики атеросклероза.

Ключевые слова: дислипидемия, холестерин, атеросклероз.

Заболевания сердечно-сосудистой системы, как известно, — одна из наиболее значимых причин смерти и инвалидизации населения. Из заболеваний системы кровообращения наибольшее распространение получили атеросклероз и его клиническое проявление — ишемическая болезнь сердца (ИБС), характеризующиеся специфическим поражением артерий эластического и мышечно-эластического типов. В их стенках происходит разрастание соединительной ткани в сочетании с липидной (жировой) инфильтрацией внутренней оболочки, что приводит к органным и общим нарушениям кровообращения [1, 6, 7]. В организме человека большинство процессов регулируют противоположно действующие механизмы с их конкретными «исполнителями». Противовесом «вредному» холестерину выступает так называемый «полезный» холестерин, или холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). В отличие от «вредного» белково-жирового комплекса, привлекающего холестерин к сосудистой стенке для образова-

ния атеросклеротической бляшки, ХС ЛПВП забирает из стенки артерий «плохой» холестерин и отводит его для переработки в печень. Атеросклероз может развиваться и в тех случаях, когда количество «вредного» холестерина в крови не превышает норму, но при этом снижен уровень «полезного» холестерина. Соответственно самым нежелательным вариантом является сочетание высокого уровня «вредного» и низкого уровня «полезного» холестерина. На практике такое сочетание наблюдается более чем у 60% больных, что особенно усложняет их лечение [3, 7, 26, 31].

Ведущим фактором патогенеза атеросклероза являются нарушения обмена липопротеинов (белков, связанных с жирами) — дислипидемии (ДЛП). Их выявление и детальный анализ — основа лабораторной диагностики ранних, «доклинических», стадий атеросклеротических поражений. Обнаружение даже небольших нарушений обмена липопротеидов служит показанием к исследованию других лабораторных и физиологических показате-

лей [2, 5, 7, 11, 21]. Очень важно отметить, что не все липопротеины способствуют развитию атеросклероза. Некоторые из них – так называемые липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – дают антиатеросклеротический эффект. Именно соотношение различных показателей, входящих в систему липидного (жирового) обмена, позволяет определить опасность развития атеросклероза и выбрать наилучшие методы его предупреждения и лечения [4, 7, 8, 18].

Согласно классификации ВОЗ, выделяют 5 типов гиперлипидемии (ГЛП): I, IIa, IIb, III, IV, V, различающиеся степенью нарушения обмена тех или иных липопротеинов. На практике врачу чаще приходится встречаться с ГЛП IIa, IIb и IV типов, которые необходимо рассмотреть более подробно.

Тип II – гипер- β -липопротеинемия (син.: семейная гиперхолестеринемия, множественная бугорчатая ксантома). Выделяют два подтипа – IIa и IIb.

Гиперлипидемия IIa характеризуется увеличенным содержанием ЛПНП (β -ЛП) при нормальном содержании липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) – пре- β -ЛП. Она обусловлена замедлением метаболизма ЛПНП и элиминации холестерина из организма. Проявляется ранним атеросклерозом (коронаросклероз, инфаркт миокарда), ксантоматозом, коагулопатией.

Гиперлипидемия IIb характеризуется увеличенным содержанием ЛПНП и ЛПОНП. Диагноз устанавливают при обнаружении повышенного уровня холестерина, триглицеридов (ТГ), β - и пре- β -ЛП, сниженной толерантности к глюкозе. В качестве вторичной формы может сопровождать сахарный диабет, заболевания печени [2, 7, 11, 16].

Тип IV – гипер-пре- β -липопротеинемия (син.: семейная эссенциальная гиперлипемия, индуцированная углеводами липемия). Заболевание характеризуется повышенным уровнем ЛПОНП (пре- β -ЛП) при нормальном или уменьшенном содержании ЛПНП и отсутствии хиломикрон, гиперинсулинизмом и избытком углеводов в пище, вызывающими интенсивный синтез триглицеридов в печени. Заболевание встречается часто, проявляется атеросклерозом коронарных и периферических сосудов, снижением толерантности к глюкозе и гиперурикемией. Эруптивные ксантомы образуются при содержании ТГ в крови более 17,0 ммоль/л и легко рассасываются при нормализации уровня ТГ.

Нередко гиперлипемия сочетается с диабетом. Как вторичная форма сопровождается гликогенозы, подагру, алкоголизм, синдром Кушинга, гиподислипидемия, диабет, панкреатиты, нарушения переработки липидов. Заболевание диагностируют лабораторно на основании повышения уровня пре- β -липопротеинов и ТГ, при этом содержание β -липопротеинов не изменено или понижено.

Необходимо отметить, что представляют интерес и другие типы ДЛП, среди них наиболее важные I и II.

Тип I – гипер- β -липопротеинемия (син.: гипер- α -холестеринемия). Заболевание характеризуется повышенным уровнем ЛПВП при нормальном содержании остальных фракций ЛП и обнаруживается у лиц с нормальным содержанием липидов в крови. Это вариант благоприятного соотношения липопротеиновых фракций в крови в плане развития атеросклероза и продолжительности жизни.

Тип II – гипо- β -липопротеинемия (син.: гипо- α -холестеринемия). Характерны уменьшение содержания ЛПВП при нормальной концентрации остальных фракций ЛП. Неблагоприятное снижение уровня ЛПВП является фактором повышенного риска развития атеросклероза и ИБС, независящим от других липидных показателей.

Для оценки риска развития атеросклероза на основании определения общего холестерина и β -липопротеинового холестерина рассчитывают холестерин-коэффициент атерогенности. У новорожденных этот коэффициент «идеальный» – 1. У здоровых женщин в возрасте до 30 лет он равен примерно 2,2, у мужчин – 2,5. После 40 лет у здоровых людей коэффициент атерогенности не превышает 3,5, а у больных с ИБС или другими проявлениями атеросклероза он превышает 4, нередко достигая 6 и более. При подозрении на дислипидемии очень важно провести определение уровня ТГ и ХС на фоне смены диетических режимов. Если под влиянием диеты с уменьшенным количеством жиров уровень ТГ понижается на 50% и более, то прогноз можно считать благоприятным при условии соблюдения этой диеты [11, 14, 16, 25]. Таким образом, лабораторные исследования основных показателей обмена липидов (особенно в сочетании с показателями обмена углеводов и функций печени) позволяют определить степень риска развития атеросклероза, ИБС и наметить пути их профилактики и терапии [4, 7, 10, 15, 19].

Количественные характеристики лабораторных показателей липидного обмена, расцениваемые как норма, в течение последних 50 лет претерпели значительные изменения. Так, в конце 40-х годов прошлого столетия диагноз гиперхолестеринемии устанавливали при уровне ХС выше 300 мг/дл. В настоящее время нормальным считают уровень общего ХС ниже 200 мг/дл. Необходимо отметить, что, несмотря на установленные нормы лабораторных показателей для липидных фракций, продолжается обсуждение вопроса о степени их рациональной коррекции. Считают, что в общей популяции уровень ХС в сыворотке крови должен быть ниже 5 ммоль/л (190 мг/дл), а уровень ХС ЛПНП – ниже 3 ммоль/л (115 мг/дл). В связи с этим уместно вспомнить о простом мнемоническом правиле «пятерки», помогающем легко запомнить ориентировочные величины нормального липидного спектра крови, согласно которому уровень

общего ХС должен быть ниже 5 ммоль/л, индекс атерогенности – ниже 4, уровень ХС ЛПНП – ниже 3 ммоль/л, ТГ – ниже 2 ммоль/л, ХС ЛПВП – выше 1 ммоль/л. Для пациентов с клиническими проявлениями ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также для больных с сахарным диабетом целевые уровни должны быть ниже: для общего ХС ниже 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), для ХС ЛПНП ниже 2,5 ммоль/л (100 мг/дл). Целевые уровни для ХС ЛПВП и ТГ окончательно не установлены, однако уровни ХС ЛПВП ниже 1 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и ниже 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин, а также ТГ выше 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) являются маркерами повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 8, 11, 14, 17, 19, 27].

Учитывая антиатерогенный эффект ХС ЛПВП, снижение его уровня в крови можно рассматривать как один из факторов риска развития ИБС. В то же время повышенный уровень ХС ЛПВП – более 60 мг/дл (более 1,6 ммоль/л) – негативный фактор риска развития атеросклероза и ИБС. Снижение уровня ХС ЛПВП может быть связано с гипертриглицеридемией, избыточной массой тела, низкой физической активностью, сахарным диабетом 2-го типа, курением, употреблением избыточного количества углеводов (более 60 % от общего количества калорий), влиянием лекарственных препаратов (β -адреноблокаторов, анаболических стероидов и др.). Вместе с тем, возможности специфической фармакологической коррекции уровня ХС ЛПВП в настоящее время ограничены. Фибраты и никотиновая кислота эффективны только в случае сочетания низких уровней ХС ЛПВП с повышенным уровнем ТГ [5, 9, 15, 17, 20, 27].

Общепризнанными рекомендациями для нормализации содержания ХС ЛПВП считаются изменение стиля жизни, регуляция массы тела, увеличение физической активности, а также коррекция уровня ХС ЛПНП, поскольку часто наблюдается сочетание указанных нарушений. Установлено, что алкоголь в умеренных количествах, очевидно, способствует увеличению синтеза апоА-I – ключевого белка в метаболизме ХС ЛПВП и повышению уровня ХС ЛПВП в плазме крови, в то время как интенсивные физические упражнения лишь усиливают катаболизм триглицериднасыщенных липопротеинов, повышение ХС ЛПВП в этом случае происходит редко и имеет вторичный характер [6, 15, 17, 22, 30].

Независимым фактором риска развития ИБС признана гипертриглицеридемия (уровень ТГ выше 150 мг/дл). Однако в клинической практике пока не получено убедительных доказательств того, что снижение уровня ТГ приводит к снижению частоты летальных исходов сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности. У больных с очень высоким уровнем ТГ (выше 500 мг/дл) увеличивается риск развития панкреатита. В последнем случае сниже-

ние уровня ТГ рассматривают как более важную задачу терапии, чем влияние на содержание ЛПНП. Для таких больных, помимо фармакотерапевтических препаратов и общих мероприятий по изменению стиля жизни, обязательным является диетический режим с уменьшением употребления жиров до 15 % и менее от суммарного суточного рациона [1, 3, 6, 26, 30]. В связи с этим больные с атеросклеротическими заболеваниями (перенесшие инфаркт, инсульт, операции на сердце или сосудах, имеющие стенокардию, кардиосклероз, перемежающуюся хромоту и другие сердечно-сосудистые заболевания) должны постоянно принимать базовое медикаментозное лечение на фоне постоянного соблюдения диеты [1, 3].

Для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний важное значение имеет определение содержания гомоцистеина (ГЦ) в плазме. Исследования, проведенные в последние годы, показывают, что уровень ГЦ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным клинических исследований, при повышении концентрации ГЦ в плазме на 5 мкмоль/л риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и общая смертность увеличиваются в 1,3–1,7 раза. Снижение уровня ГЦ в плазме может предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений. При нарушениях метаболизма ГЦ вследствие генетических или функциональных дефектов ферментов, участвующих в метаболических реакциях, при дефиците необходимых витаминов ГЦ накапливается внутри клеток в повышенных количествах и поступает во внеклеточное пространство, а затем в плазму. В повышенных концентрациях ГЦ цитотоксичен. Он может повреждать стенки сосудов, делая их поверхность рыхлой. На поврежденной поверхности осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку. При повышенном уровне ГЦ усиливается тромбообразование. Повышение уровня ГЦ крови на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80% у женщин и 60% у мужчин. Наиболее частой причиной повышения ГЦ является дефицит фолиевой кислоты. Нехватка витамина В₁₂, даже при адекватном поступлении фолиевой кислоты, также может привести к накоплению ГЦ. Следует отметить, что дефицит как фолиевой кислоты, так и витамина В₁₂ может и независимо от уровня ГЦ увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 4, 8, 9, 11, 14, 17, 18]. Исходя из этого, при обнаружении повышенного уровня ГЦ рекомендуется параллельно определить концентрацию креатинина, ТТГ, фолиевой кислоты, витамина В₁₂ для установления возможной причины повышения ГЦ и проведения адекватного лечения.

Лечение дислипидемий включает немедикаментозные мероприятия по профилактике атеросклеро-

за и назначение гиполипидемических препаратов. Основная цель этих воздействий – достижение оптимальных параметров липидного спектра. Однако в практическом аспекте именно воздействие на повышенный уровень общего ХС и ХС ЛПНП следует считать основной целью терапии, наиболее обоснованным и эффективным методом первичной и вторичной профилактики атеросклероза. В последние годы активно разрабатываются также подходы к коррекции других независимых факторов риска развития ИБС: воздействие на гипертриглицеридемию, ЛПВП, субфракции ЛПНП (маленькие плотные частицы). При проведении первичной и вторичной профилактики атеросклероза важное значение имеет

оценка риска развития ИБС у конкретного пациента с учетом дополнительных нелипидных факторов риска [2, 4, 11, 16, 18, 27].

Таким образом, исследования липидного спектра позволяют определить комплекс патогенетически значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, осуществить не только диагностику дислипидемий, но и индивидуализированный мониторинг субъектов с назначением оптимальных рекомендаций по коррекции стиля жизни, диеты и двигательной активности, а также применению профилактических и лечебных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беркович О.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. и др. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца // РМЖ. – 2002. – №10. – С. 8–14.
2. Доборджинидзе Л.М. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе // РМЖ. – 2000. – № 8. – С. 7–12.
3. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов // РМЖ. – 2001. – №9(10). – С. 5–9.
4. Курданов Х.А., Хашимов Х.А. Коронарный атеросклероз и липопротеиды высокой плотности плазмы крови // Атеросклероз человека. – М.: Наука, 1989. – С. 204–230.
5. Либов И.А., Ройтман А.П. и др. Показатели липидного обмена в остром периоде ИМ // Сборник трудов научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической медицины». – М., 2000.
6. Репин В.С. Современные молекулярно-клеточные основы липопротеидной теории атеросклероза. – М.: ВНИИМИ, 1987. – 69 с.
7. Репин В.С. Фундаментальные науки против атеросклероза. – М.: Союзмединформ, 1989. – 57с.
8. Тертов В.В. Множественно-модифицированные липопротеиды низкой плотности, циркулирующие в крови человека // Ангиол. и сосуд. хир. – 1999. – № 5. – С. 218–239.
9. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Рос. кардиол. журн. – 1999. – № 5. – С. 48–56.
10. Abraham R., Kumar N.S., Kumar G.S. et al. Synthesis and secretion of apo B containing lipoproteins by primary cultures of hepatocytes isolated from rats fed atherogenic diet // Atherosclerosis. – 1993. – N 100. – P. 75–83.
11. Asymptomatic hypercholesterolemia: a clinical policy review: The Toronto Working Group on Cholesterol Policy // J. clin. Epid. – 1990. – N 43. – С. 121–127.
12. Athyros V., Papageorgiou A., Mercouris B. et al. Threatment with atorvastatin to the national cholesterol educational program goal versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study // Curr. Med. Res. – 2002. – Vol. 18. – P. 220–228.
13. Bilheimer D.W., Goldstein J.L., Grundy S.M., Starzl T.E. Liver transplantation to provide low density lipoprotein receptors and lower plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia // New Engl. J. Med. – 1984. – N 311. – С. 1658–1664.
14. Boisvert W.A., Spangenberg J., Curtiss L.K. Treatment of severe hypercholesterolemia in apolipoprotein E-deficient mice by bone marrow transplantation // J. clin. Invest. – 1995. – Vol. 96, № 2. – P. 1118–1124.
15. Boisvert W.A., Spangenberg J., Curtiss L.K. et al. J clin Invest. – 1995. – N 96. – P. 1118–1124.
16. Buja L.M., Kita T., Goldstein J.L. et al. Cellular pathology of progressive atherosclerosis in the WHHL rabbit. An animal model of familial hypercholesterolemia // Arteriosclerosis. – 1983. – N 3; 1. – P. 87–101.
17. Canadian Consensus Conference on Cholesterol: Final Report. The Canadian Consensus Conference on the Prevention of Heart and Vascular Disease by Altering Serum Cholesterol and Lipoprotein Risk Factors // Canad. Med. Assoc. J. – 1988. – N 139. – P.139–145.
18. Chowdhury R.J., Grossman M., Gupta S. et al. Long-term improvement of hypercholesterolemia after ex vivo gene therapy in LDLR-deficient rabbits // Science. – 1991. – N 254. – P. 1802–1805.
19. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 782–788.
20. Fazio S., Linton M.F. Trends Cardiovasc. Med. – 1996. – N 6. – P. 58–65.
21. Garber A.M., Browner W.S., Hulley S.B. Cholesterol screening in asymptomatic adults, revisited // Ann. Intern. Med. – 1996. – Vol. 124. – P. 518–531.
22. Goldstein J.L., Brown M.S. Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis // Circulation. – 1987. – N 76. – P. 504–507.
23. Gotto A.M., Whietney E., Stein E.A. et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in Air Force: Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 477–484.
24. Lambert M., Lupien P.J. et al. Pediatrics. – 1996. – N 97. – P. 619–62.
25. Linton M.F., Atkinson I.B., Fazio S. Science. – 1995. – N 267. – P. 1034–1037.

26. Linton M.F., Atkinson J.B., Fazio S. Prevention of atherosclerosis in apolipoprotein E – deficient mice by bone marrow transplantation // Science. – 1995. – N 276. – P. 1034–1037.
27. McNamara D.J., Kolb R., Parker T.C. et al. Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man: response to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity // J. clin. Invest. – 1987. – Vol. 79. – P. 1729–1739.
28. Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316 099 white men (multiple risk factor Interventional trial research group) // Arch. Intern. Med. – 1992. – Vol. 152. – P. 56–64.
29. Periodic health examination, 1993 update: 2. Lowering the blood total cholesterol level to prevent coronary heart disease. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination // Canad. Med. Assoc. J. – 1993. – N 148. – P. 521–38.
30. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.
31. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel // Arch. Intern. Med. – 1988. – N 148. – P. 36–69.
32. Shimano H., Namba Y. et al. J. clin. Invest. – 1994. – N 93. – P. 2215–2223.

Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи наружного носа

В.Н. Волгин

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Проведено лечение 110 больных с базальноклеточным раком кожи наружного носа (из них 59,1% мужчины) с помощью фотодинамической терапии. Отработаны оптимальные режимы светового воздействия при использовании различных фотосенсибилизаторов: фотогема, фотосенса, производных хлорина-е6. В процессе лечения полная резорбция опухолей наступила у 91,8% больных, частичная – у 8,2%, получены отличные и хорошие косметические результаты, что позволяет считать фотодинамическую терапию более эффективным методом лечения по сравнению с традиционными (хирургическим, лучевым, криодеструкцией).

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы, нос.

В настоящее время актуальной является проблема лечения базальноклеточного рака кожи (БКРК) в области носа, учитывая особенности его анатомического строения, высокую частоту встречаемости БКРК, недостаточную эффективность лечения и частоту образования косметических дефектов.

Базальноклеточный рак кожи (базалиома, базальноклеточная карцинома кожи, базальноцеллюлярная эпителиома) – злокачественная эпителиальная опухоль, возникающая из эпидермиса или волосяных фолликулов, характеризующаяся местно-инвазивным и деструктирующим ростом, чрезвычайно редким метастазированием [2, 12, 21, 24, 25, 27]. По частоте

БКРК занимает третье место среди всех злокачественных новообразований после рака желудка и легких, а в структуре злокачественных эпителиальных новообразований кожи его доля равна 75–97% и продолжает увеличиваться [6, 12, 17, 20, 21, 27]. С 1980 по 1999 г. ежегодный прирост базалиом в разных странах мира составил 40–65% [6, 10, 17, 20].

Преимущественная локализация БКРК – лицо и волосистая часть головы. По данным А.И. Пачеса и соавт., злокачественные опухоли кожи наружного носа составляют около 30% всех опухолевых поражений лица [8]. По гистологической структуре 83,4% злокачественных новообразований головы –

базалиомы, плоскоклеточный рак встречается в 13,6% случаев [7].

Анатомически и клинически нос подразделяется на наружный и внутренний. Наружный нос (*nasus externus*) является важной анатомической составляющей лица, во многом определяя его индивидуальные особенности. Нос как важный элемент формирования единого ансамбля лица наделен косметической функцией, или, по В.И. Воячке, функцией благообразия лица [5]. Внешнюю форму носа сравнивают с трехгранной пирамидой. В наружном носе различают: корень, расположенный между глазами; кончик (верхушку); спинку; боковые стороны; крылья; ноздри, ограниченные крыльями носа; перегородку. Наружный нос состоит из костной и хрящевой частей. В хрящевую часть перегородки носа входят: верхнее ребро четырехугольного хряща перегородки носа, являющиеся продолжением спинки носа; парные латеральные и большие хрящи крыльев, а также добавочные (сесамовидные) хрящи. Латеральные хрящи, имеющие треугольную форму, составляют остов хрящевой части наружного носа. Большой хрящ крыла вместе с одноименным хрящом на противоположной стороне формируют вершину носа и ноздри. Пространство между латеральными, большими и сесамовидными хрящами заполнено фиброзной тканью, которая формирует и край ноздрей. Костные и хрящевые образования наружного носа покрыты кожей. Внутренняя поверхность преддверия носа также выстлана кожей [5].

БКРК обычно распространяется неравномерно во всех направлениях как поверхностно, так и в глубину. Поскольку одновременно с ростом опухоли развиваются некротические процессы, образуются дефекты кожи – язвы. Они постепенно увеличиваются в диаметре, достигая в запущенных случаях большой величины. Базалиома чаще локализуется на крыльях носа, по ходу носогубной складки (области эмбриональных линий соединения лицевых складок) в виде одиночного узла у лиц старше 50 лет.

Клиническое течение базалиомы разнообразное и зависит от ее локализации и клинической формы. Обычно вначале на коже появляется безболезненное уплотнение, затем кожа над ним изъязвляется и покрывается корочкой. Гноя обычно не бывает. Если корочку удалить, то вскоре она появляется вновь. Язва и уплотнение вокруг нее постепенно увеличиваются. Процесс длится месяцами, и часто пациенты обращаются к врачу спустя год и более после появления уплотнения.

В раннем периоде развития базалиомы можно выделить опухолевую, язвенную и переходную формы роста. Во всех случаях вначале образуется опухолевый узел, а изъязвление появляется позже и может занимать ограниченный участок кожи. Некоторые авторы выделяют три типа базалиом: опухолевый, язвен-

ный и поверхностный [24], большинство же – поверхностную, солидную, язвенную, пигментную и склеродермоподобную формы БКРК [12, 17, 21].

Учитывая склонность базалиомы к инфильтративному росту, хотя и замедленному, В.С. Погосов и соавт. (1975) относят ее к злокачественным процессам и считают, что лечение больных с этим новообразованием должно быть таким же, как и при других злокачественных опухолях.

Диагностика базалиомы, как и плоскоклеточного рака, не всегда легка, особенно в начальных стадиях, когда процесс напоминает мокнущую экзему или имеются бледные грануляции в области носа. Базалиому носа нужно дифференцировать также с волчанкой и туберкулезом. Во всех случаях следует осуществлять цитологическое исследование мазков отпечатков или пунктатов из опухоли и биопсию.

Традиционные методы лечения базалиомы наружного носа – хирургический и лучевой. При достаточном радикализме хирургического метода его существенным недостатком является возможность образования косметического дефекта. После лучевой терапии могут сохраняться остатки опухоли, в связи с чем после стихания лучевого дерматита необходимо выполнить электроэксцизию новообразования. Весьма эффективен криогенный метод лечения, однако при злокачественных новообразованиях носа глубокое промораживание не всегда приводит к полной резорбции опухоли и излечению. Кроме того, криодеструкция сопровождается образованием выраженного косметического дефекта, для устранения которого требуется пластическая коррекция или протезирование [4]. Считают, что криодеструкция не показана при новообразованиях с эндофитной формой роста, когда технически трудно достичь нужной глубины промораживания опухоли и пограничных тканей. Эти обстоятельства являются важным стимулом для разработки новых медицинских технологий, характеризующихся высокой терапевтической эффективностью и вызывающих минимальные косметические повреждения.

В последние годы из органосохраняющих методов лечения злокачественных новообразований все большее распространение получают способы лазерной хирургии и фотодинамической терапии (ФДТ) [1, 7, 15]. Особое место занимает ФДТ, основанная на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в опухолевой ткани. В присутствии красителя, фотосенсибилизатора и света с длиной волны, соответствующей пику поглощения данного фотосенсибилизатора, происходит сочетанное воздействие на опухолевые клетки. Возникающая в них фотохимическая реакция приводит к избирательной гибели злокачественных клеток, резорбции опухоли с последующим замещением ее соединительной тканью и образованием нежного рубца. Поскольку максимум

Таблица 1

Распределение больных БКРК носа с учетом возраста и длительности патологического процесса

Показатель	Первичный БКРК	Рецидивный БКРК	Всего
Число больных	66	44	110
Средний возраст, годы	70,1±9,5	68,1±9,9	69,3±9,7
Средняя длительность заболевания, мес	40,8	87,3	59,4

светопропускания биотканей находится в области длин волн 600–800 нм, красный свет сравнительно легко проникает через кожу. К тому же в этой зоне находится длинноволновая полоса поглощения используемых фотосенсибилизаторов. Красный свет практически полностью поглощается на глубине 1,0–1,5 см, поэтому ФДТ с использованием красного света может быть применена для лечения опухолей толщиной не более 1 см. Именно на эту глубину проникает красный свет с энергией, достаточной для возбуждения фотохимической реакции. При более массивных опухолях используют интерстициальное (внутриканальное) подведение световой энергии. Вследствие развивающегося в процессе лечения фотодинамического повреждения эффективно разрушается опухоль, при этом максимально сохраняются окружающие здоровые ткани [13]. По данным большинства исследователей [16, 22, 28], градиент накопления фотосенсибилизатора в здоровой и патологически измененной тканях может составлять от 1:2 до 1:15 в зависимости от типа фотосенсибилизатора и гистологической структуры опухоли.

Рядом авторов проведены морфологические исследования с целью выявления изменений, происходящих в ткани под влиянием ФДТ [14, 19, 26, 29]. Отмечена уникальная особенность фотодинамического повреждения тканей, заключающаяся в разрушении клеточных элементов с сохранением коллагеновых структур. Даже при низком градиенте накопления фотосенсибилизатора этот «коллаген-сохраняющий» некроз при условии разрушения опухоли является очень благоприятным фоном для последующей репарации и формирования рубца, сохраняющего конфигурацию поврежденной части тела. Некоторые авторы отмечают отличный косметический и функциональный результат при лечении опухолей головы и шеи, что особенно актуально при их локализации в области носа [23]. Многие авторы при исследовании морфологических изменений в опухоли под влиянием ФДТ наблюдали не только некроз опухолевых клеток, но и явления апоптоза [14, 18]. Развитие апоптоза в опухолевых клетках ведет к экономному избирательному разрушению ткани и как следствие – к эстетичному заживлению дефекта кожи. При лечении опухолей небольшого размера резорбция может не сопровождаться нарушением целостности кожного покрова, т. е. проис-

ходит как бы подкожное «рассасывание» опухолевого узла.

Среди публикаций отечественных и зарубежных авторов, в том числе из крупнейших дерматологических клиник, редко встречаются сообщения о ФДТ БКРК носа. Так, по данным А.Н. Наседкина и соавт. [7], данный метод был применен у 5 больных с базалиомой уха и носа, предшествовавшее лечение которой было безрезультатным. В итоге произошла полная резорбция опухоли с постепенным формированием нежного рубца без деформации органа. Тем не менее, нельзя не отметить, что лечение рака этой локализации имеет особенности и характеризуется невысокими результатами.

Цель настоящего исследования – разработка оптимальных режимов ФДТ при лечении БКРК носа с использованием различных фотосенсибилизаторов (фотогем, фотосенс и производные хлорина-е6).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко и Государственном научном центре лазерной медицины Минздравсоцразвития РФ лечение с помощью ФДТ проведено 110 больным БКРК носа (1992–2005 гг.). Возраст больных колебался от 42 до 89 лет, составив в среднем 69,3±9,7 года. Мужчин было 65 (59,1%), женщин – 45 (40,9%). В табл. 1 приведены данные о частоте встречаемости в выборке первичного и рецидивного БКРК с учетом возраста больных и длительности заболевания.

Преобладали больные первичным БКРК (60%). Рецидивы опухоли развились у 40% больных, в основном после удаления опухолей с помощью криодеструкции или хирургическим путем. Больные первичным БКРК были несколько старше, чем рецидивным, однако эти различия не были статистически достоверными ($p>0,05$). В то же время длительность заболевания во втором случае была в 2,1 раза больше, чем в первом ($p<0,05$), что закономерно в связи с рецидивным течением заболевания при неэффективности предшествующей терапии.

Чаще (45,7%) опухоли локализовались на спинке и боковых сторонах носа, реже – на крыльях (31,8%) и кончике (22,5%) носа. Две области носа были поражены в 12,7% случаев, три – в 1,8%. Важно отметить, что у 48 (43,6%) больных БКРК но-

Таблица 2

Физико-технические условия лазерного воздействия при ФДТ

Показатель	Минимальная	Максимальная	Средняя
Выходная мощность, Вт	0,1	2,5	1,3
Плотность мощности, Вт/см ²	0,1	2,0	0,6
Плотность энергии, Дж/см ²	20	300	120

Таблица 3

Эффективность ФДТ при лечении БКРК носа

Характер заболевания	Число больных	Результаты ФДТ			
		ПР		ЧР	
		абс. число	%	абс. число	%
Первичный БКРК	66	63	95,2	3	4,8
Рецидивный БКРК	44	38	86,4	6	13,6
Всего...	110	101	91,8	9	8,2

са сочетался с аналогичными опухолями на других участках кожного покрова. В 5 (4,5%) случаях базалиомы носа сочетались с плоскоклеточным (ПКРК) и метатипическим (МТРК) раком кожи (1 и 4 случая соответственно). При этом в области носа ПКРК был диагностирован в 1 случае, МТРК – в 2. Среди клинических вариантов БКРК преобладала солидная форма (74,6%). Реже наблюдались поверхностная (13,9%) и язвенная (7,9%) формы. Редкими формами были пигментная и склеродермоподобная (по 1,8%).

У 110 больных в области носа был 151 очаг БКРК. Преобладали больные с одной базалиомой носа – 89 (80,9%). По два очага было у 9 (8,2%) пациентов, по 3 – у 7 (6,4%), по 4 – у 2 (1,8%), по 5 – у 3 (2,7%).

Методика проведения ФДТ при лечении БКРК носа. Использовали лазерные установки «Альфа-фотосенс» НПО «Полюс» (Россия), «Милон» (Россия), «Аткус» (Россия), «Кералаз» (Германия). Физико-технические условия приведены в табл. 2.

Количество вводимого фотосенсибилизатора рассчитывали на 1 кг массы тела больного: для фотогема оно составляло 1–2,5 мг/кг, для фотосенса – 0,5–1 мг/кг, для производных хлорина-е6 – 0,03–0,05 мг/кг. Колебание разовой дозы в указанном диапазоне было обусловлено необходимостью отработать в эксперименте наиболее эффективный режим дозирования препарата. Длительность облучения зависела от размера опухоли и составляла от 30 с до 10 мин. В случае возникновения локальной болезненности делали перерыв на несколько минут, т. е. облучение проводили фракционно. Для облучения опухолей на видимых участках носа использовали световод с микролинзой на конце, при переходе опухоли с

наружного носа в носовые ходы – световод с цилиндрическим диффузором.

Сеансы ФДТ (введение фотосенсибилизатора, световое воздействие), а также динамическое наблюдение за больными и перевязки в большинстве случаев проводили амбулаторно. Количество визитов больного к врачу, начиная с первичного осмотра и до получения результатов оценки эффективности выбранного метода терапии (спустя 2 мес), составляло в среднем 7.

При лечении использовали различные дозы световой энергии – от 20 до 300 Дж/см². В случае использования минимальных (20–50 Дж/см²) и максимальных (100–300 Дж/см²) доз показатели плотности световой энергии при лечении производными хлорина-е6 больных БКРК значимо не различались. В то же время при минимальной дозе световой энергии косметические дефекты были незначительными по сравнению с таковыми при высоких дозах, поэтому рекомендовано использовать дозы около 50 Дж/см². При проведении ФДТ с фотогемом и фотосенсом учитывали форму, распространенность и локализацию опухолей: для воздействия на поверхностные очаги использовали дозу 100–150 Дж/см², на солидные образования – 150–200 Дж/см², на язвенные формы БКРК и опухоли с глубоким инфильтративным ростом – 200–300 Дж/см².

Оценка эффективности ФДТ. С этой целью используют следующие критерии:

- полная резорбция (ПР) опухоли – отсутствие визуальных и пальпаторных признаков опухолевого роста;
- частичная резорбция (ЧР) – уменьшение опухоли не менее чем на 50%;
- без эффекта (БЭ) – уменьшение опухоли менее чем на 50%.

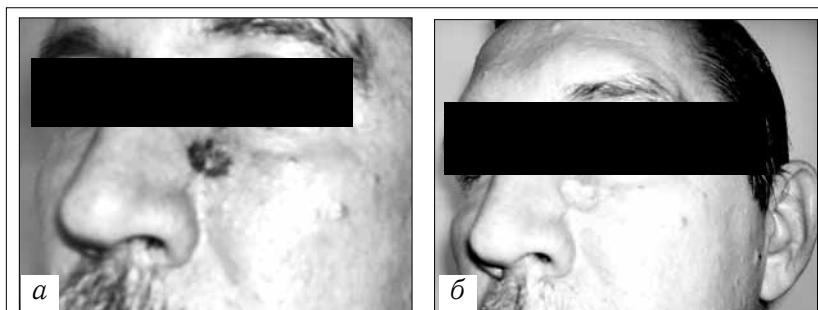


Рис. 1. Больной М. с пигментной формой базальноклеточного рака кожи левого ската носа.

a – до лечения; *б* – через 2 мес после лечения

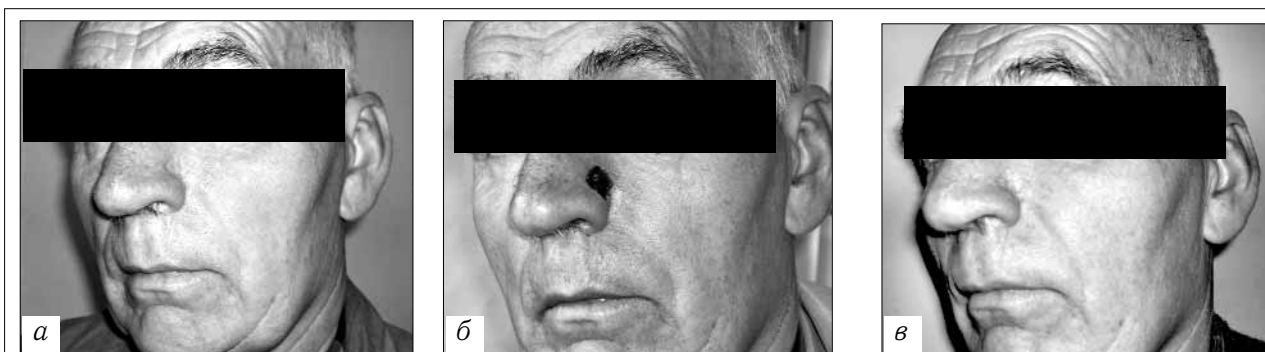


Рис. 2. Больной П. с солидной формой базальноклеточного рака кожи левого крыла и ската носа.

a – до лечения; *б* – через 1 день после лечения; *в* – через 2 мес после лечения

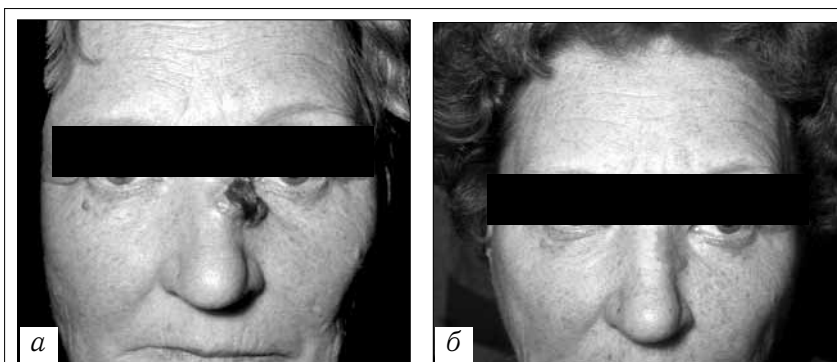


Рис. 3. Больная Н. с язвенной формой базальноклеточного рака кожи спинки носа.

a – до лечения; *б* – через 2 мес после лечения

Таблица 4

Отдаленные результаты ФДТ при лечении БКРК носа

Характер заболевания	Число больных	Без рецидива		Рецидив	
		абс. число	%	абс. число	%
Первичный БКРК	63	58	92,1	5	7,9
Рецидивный БКРК	38	30	78,9	8	21,1
Всего...	101	88	87,1	13	12,9

Таблица 5

Частота возникновения рецидивов БКРК носа после полной резорбции опухоли при лечении ФДТ

Характер заболевания	Число больных	Срок возникновения рецидивов, мес		
		2—6	6—12	>12
Первичный БКРК	5	4	1	0
Рецидивный БКРК	8	2	2	4
Всего...	13	6	3	4

Таблица 6

Эффективность ФДТ БКРК носа при использовании различных фотосенсибилизаторов

Фотосенсибилизаторы	Число больных	Первичный БКРК				Рецидивный БКРК			
		ПР		ЧР		ПР		ЧР	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Фотогем	19	9	47,4	0	0	7	36,8	3	15,8
Фотосенс	28	12	42,9	1	3,6	13	46,4	2	7,1
Производные хлорина-е6	63	42	66,6	2	3,2	18	28,6	1	1,6
Всего...	110	63	57,2	3	2,7	38	34,6	6	13,6

Таблица 7

Ближайшие и отдаленные результаты ФДТ БКРК носа с использованием различных фотосенсибилизаторов

Фотосенсибилизаторы	Число больных	Ближайшие результаты ФДТ (через 2 мес)				Отдаленные результаты ФДТ			
		ПР		ЧР		без рецидива		рецидив	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Фотогем	19	16	84,2	3	15,8	14	87,5	2	12,5
Фотосенс	28	25	89,3	3	10,7	19	76,0	6	24,0
Производные хлорина-е6	63	60	95,2	3	4,8	55	91,7	5	8,3
Всего...	110	101	91,8	9	8,2	88	87,1	13	12,9

При этом следует учитывать, что ЧР расценивают как положительный терапевтический эффект. В соответствии с общепринятой в онкологии установкой оценку непосредственных результатов ФДТ проводили через 2 мес. В большинстве случаев этого срока было достаточно для резорбции опухоли и эпителизации дефектов кожи. Если заживление не наступало в течение 2 мес, выполняли повторную биопсию с гистологическим и цитологическим исследованием полученного материала. При выявлении опухолевых клеток, даже при минимальном размере очага, результат расценивали как ЧР опухоли. Результаты лечения больных БКРК носа отражены в табл. 3.

Из данных, представленных в табл. 3, видно, что ПР опухоли отмечена у 101 (91,8%) больного, ЧР –

у 9 (8,2%). Оба результата принято расценивать как положительный терапевтический эффект. Важно отметить, что при первичном БКРК ПР наблюдалась в 1,7 раза чаще. Абсолютной резистентности опухоли к ФДТ не обнаружено. Из 9 больных, у которых достигнута ЧР опухоли, 6 с небольшой остаточной опухолью проведена электрокоагуляция, 3 – повторный курс ФДТ.

На рис. 1–3 представлены результаты лечения больных БКРК с использованием ФДТ. Анализ отдаленных результатов лечения отражен в табл. 4.

Продолжительность диспансерного наблюдения за больными составила от 4 мес до 10 лет. Из 101 больного, у которого достигнута ПР опухоли, рецидивы в дальнейшем возникли у 12,9%. Рецидивы наблюда-

лись в 2,7 раза чаще при лечении рецидивного БКРК, чем первичного (21,1 и 7,9% соответственно). Диспансерное наблюдение удалось осуществить практически за всеми больными (96,4%), только 4 пациента переехали в другие города.

У 13 больных, у которых отмечена ПР опухоли, рецидивы возникли в разные сроки (табл. 5).

У 6 больных рецидив БКРК наступил в сроки до 6 мес, в среднем через 4,3 мес. Более поздние рецидивы отмечены у 7 больных, из них у 3 – в сроки до 12 мес, у 4 – более года. В целом по данной выборке (13 больных) рецидив БКРК носа после лечения методом ФДТ наступил через 11,2 мес.

Оценка эффективности ФДТ при лечении БКРК носа с учетом использования различных фотосенсибилизаторов представлена в табл. 6

Из данных, представленных в табл. 6, видно, что ПР опухоли значительно чаще наблюдалась при использовании в качестве фотосенсибилизатора производных хлорина-е6. При первичном БКРК этот показатель составил 66,6%, при рецидивном – 28,6%, в сумме – 95,2%. Частота ПР опухоли при использовании фотогема (84,2%) и фотосенса (89,3%) была несколько ниже. Отдаленные результаты лечения отражены в табл. 7.

В отдаленные сроки наилучшие результаты получены после ФДТ с производными хлорина-е6 (отсутствие рецидива у 91,7% больных). При проведении ФДТ с фотогемом длительный безрецидивный период отмечен у 87,5% больных, с фотосенсом – у 76,0%.

Проведенный анализ позволяет сделать следующие выводы. ФДТ существенно расширяет арсенал средств, используемых при лечении как первичного, так и рецидивного рака кожи «неудобных» локализаций, в том числе в области носа. ФДТ также эффективна при опухолях, резистентных к ранее проведенной традиционной терапии. Эффективность ФДТ зависела как от физико-химических свойств фотосенсибилизаторов, так и от дозы и плотности световой энергии. В некоторых случаях при лечении рецидивов рака мы сознательно увеличивали дозу световой энергии, чтобы «справиться» с опухолевым

процессом. Использование высоких доз световой энергии рассчитано на получение быстрого геморрагического некроза благодаря тромбозу сосудов стромы опухоли, а при низких дозах происходят изменения в генетическом аппарате клеток и их гибель идет по типу апоптоза. Вследствие лучевого фиброза, развивающегося после близкофокусной рентгенотерапии, ухудшается кровоснабжение тканей, в связи с чем при рецидивах БКРК уменьшается поступление фотосенсибилизатора в опухоль и происходит его неравномерное распределение.

БКРК, локализующийся в области носа, характеризуется упорным течением. Это связано с анатомическими особенностями носа, поэтому неслучайно традиционные методы лечения не всегда применимы для лечения рака этой локализации, а при их использовании отмечается относительно высокая частота возникновения рецидивов и остаточных опухолей. Благодаря высокой скорости накопления некоторых производных хлорина-е6 в опухолях можно проводить сеансы светового воздействия уже через 1–3 ч после внутривенного введения фотосенсибилизатора (фотодитазин, радохлорин), что позволяет уменьшить продолжительность терапевтического воздействия (или сеанса ФДТ) до 2–4 ч, в связи с чем этот метод удобен для амбулаторного применения, особенно при лечении иногородних больных. Кроме того, производные хлорина-е6 характеризуются высоким клиренсом (коротким периодом выведения из организма), что практически решает проблему длительной кожной фототоксичности, свойственной фотосенсибилизаторам первого поколения (1,5–2 мес и более), которая была одним из основных недостатков этих препаратов.

Для окончательного суждения об эффективности ФДТ при лечении БКРК и определения оптимальных доз фотосенсибилизаторов и режимов ФДТ необходимо большее число клинических наблюдений, но уже на этом этапе работы очевидно, что ФДТ – эффективный метод лечения БКРК наружного носа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонив В.Ф., Дмитриев А.А., Дайхес Н.А. и др. Адаптивная лазерная иммунотерапия и фотодинамическая терапия в ЛОР-онкологии // Вестн. оторинолар. – 1990. – № 5. – С. 3–8.
2. Апатенко А.К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. – М., 1973. – 240 с.
3. Венкей Т., Шугар Я. Злокачественные опухоли кожи. Ранняя диагностика, патогистология и лечение: Пер с венг. – Будапешт: Изд-во Акад. наук, 1962. – 341 с.
4. Вержбицкий Г.В. Клинико-косметическая оценка результатов криогенного лечения при новообразованиях ЛОР-органов // Симановский – основоположник отечественной оториноларингологии: Материалы
5. Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2004. – С. 253–254.
6. Киселев А.С. Нос и околоносовые пазухи // Оториноларингология / Под ред. И.Б. Солдатова, В.Р. Гофмана. – СПб., 2000. – С. 194–332.
7. Курдина М.И., Денисов Л.Е., Грецова В.И., Заева Н.Н. Заболеваемость раком кожи среди постоянного контингента населения // Вопр. онкол. – 1992. – Т. 6. – С. 727–732.
8. Наседкин А.Н., Зенгер В.Г. Лазеры в оториноларингологии. – М.: ТОО «Фирма «Техника», 2000. – 140 с.
9. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина, 1983. – 416 с.
10. Пачес А.И., Шенталь В.В., Птуха Т.П. и др. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи. – М.: Медицина, 1978. – 168 с.

10. Писклакова Т.П., Ильин И.И. К вопросу об эффективности лечения базалиомы кожи // Вест. дерматол. – 1990. – № 6. – С. 66–67.
11. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека / Под ред. М.Г. Привеса. – М.: Медицина, 1985. – 672 с.
12. Сергеев Ю.В., Борисова С.В., Шубина С.И. Актуальные проблемы практической дерматоонкологии: рост заболеваемости, совершенствование диспансеризации и профилактика базальноклеточного рака кожи // Рос. журн. кожн. и вен. бол. – 1999. – С. 1.
13. Странадко Е.Ф., Астраханкина Т.А. Фотодинамическая терапия рака кожи. – М., 1996. – 11 с.
14. Странадко Е.Ф., Байбеков И.М., Азимова Т.В. Ультрараспределение ядер опухолевых клеток при фотодинамической терапии: Материалы 2-го Всерос. симпозиума «Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований». – М., 1997. – С. 74–82.
15. Странадко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований различных локализаций: Пособие для врачей. – М., 2002. – 22 с.
16. Странадко Е.Ф., Мешков В.М., Рябов М.В., Маркичев Н.А. Использование фотобиологических свойств порфиринов в клинической онкологии: Материалы 2-го Всерос. съезда фотобиологов. – Пушкино, 1998. – С. 402–405.
17. Шумай Н.И. Эпидемиология опухолей кожи // Вест. дерматол. – 1993. – № 2. – С. 26–31.
18. Agarwal R., Korman N.J., Mohan R.R. et al. Apoptosis is an early event during phthalocyanine therapy-induced ablation of chemically induced squamous papillomas in mouse skin // Photochem. Photobiol. – 1996. – Vol. 63, N 4. – P. 547–552.
19. Barr H., Tralau C.J., MacRobert A.J. et al. Photodynamic therapy in the normal rat colon with phthalocyanine sensitisation // Brit. J. Cancer. – 1987. – Vol. 56. – P. 111–118.
20. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin. – 1989. – Vol. 39. – P. 3–20.
21. Dahl E., Aberg M., Rausing E.L. // Cancer. – 1992. – Vol. 70, N 1. – P. 104–108.
22. Dougherty T.J. Photoradiation therapy for cutaneous and subcutaneous malignancies // J. Invest. Dermatol. – 1981. – Vol. 77. – P. 122–124.
23. Grant W.E., Speight P.M., Hopper C. et al. Photodynamic therapy: an affective, but nonselective treatment of superficial cancers of the oral cavity // Int. J. Cancer. – 1997. – Vol. 71. – P. 937–942.
24. Lever W.F., Shaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. – 7th ed. – Philadelphia: Lippincott, 1990.
25. Miller S.J. Biology of basalcell carcinoma (Part 1, 2) // J. Am. Acad. Dermat. – 1991. – Vol. 24. – P. 1–13.
26. Pope I.J., Bown S.G. The morphological and functional changes in the rat bladder following photodynamic therapy with phthalocyanine photosensitisation // J. Urol. – 1991. – Vol. 145. – P. 1064–1070.
27. Preston D.S., Stern R.S. // New Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327, N 23. – P. 1649–1662.
28. Sitnik T.M., Henderson B.W. The effect of fluence rate on tumor and normal tissue responses to photodynamic therapy // Photochem. Photobiol. – 1998. – Vol. 67, N 4. – P. 462–466.
29. Smith S.G.T., Bedwell J., MacRobert A.J. et al. Experimental studies to assess the potential of photodynamic therapy for the treatment of bronchial carcinomas // Thorax. – 1993. – Vol. 48. – P. 474–480.

УДК 618.146-006.-076.5

Плоидометрические и иммуногистохимические сопоставления в практике доклинической диагностики рецидива рака яичника

А.Е. Колосов, Е.В. Новичков, А.А. Вотинцев

ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»

РЕЗЮМЕ

С целью выявления прогностической значимости содержания нуклеиновых кислот и пролиферативной активности неоплазмы в развитии повторного опухолевого роста проведены плоидометрия 120 гистологических препаратов, полученных от больных с карциномой яичника, и иммуногистохимическое исследование 20 срезов с использованием моноклональных антител к антигену ядер пролиферирующих клеток. Рецидивирующие серозные карциномы яичника характеризуются более высоким уровнем плоидности, чем нерецидивирующие (4,5 и 4,1с соответственно). В серозных неоплазмах при высоком риске повторного опухолевого роста регистрируются более высокий индекс пролиферации – 61,0% клеток, экспрессирующих антигены клона PC-10 к PCNA, при этом отмечается сильная обратная корреляционная связь ($r = -0,884$) между сроком возникновения рецидива карциномы и уровнем экспрессии антигена ядер пролиферирующих клеток.

Ключевые слова: рак яичника, плоидометрия, рецидив, иммуногистохимическое исследование.

Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женского населения в России имеют злокачественные новообразования репродуктивной системы (более 35,9%), при этом опухоли половых органов составляют 17% всех злокачественных новообразований, диагностированных у женщин. На 100 000 женского населения приходится 47,8 случая возникновения злокачественных опухолей женских половых органов [5], из которых рак яичника остается наиболее фатальной формой.

Рецидивирование карцином яичника – наиболее сложный и недостаточно изученный раздел онкогинекологии. В связи с этим, по общему мнению, в третьем тысячелетии основные усилия должны быть направлены на изучение теоретических, клинических, лечебных и прогностических аспектов возобновления опухолевого роста, что особенно актуально в отношении рака женских гонад [8].

Несомненно, возможность определения вероятности рецидивирования злокачественного новообразования по первичной опухоли позволит применить индивидуальный подход при выборе лечебной тактики. С этой целью может быть использован комплекс новых сверхточных методов морфологического и иммуногистохимического исследования опухолевого эпителия, которые дают возможность оценить интенсивность пролиферативной активности клеток и выявить изменения их дифференцировки. Указанные процессы, происходящие в карциноме яичника, наиболее достоверно отражают нарастание клеточного атипизма и злокачественный потенциал опухоли.

Результаты серии микроспектрофотометрических исследований гистологических препаратов в отличие от данных проточной цитофотометрии показали, что содержание ДНК в интерфазных ядрах клеток может служить объективным тестом для оп-

ределения ploидности ядер и характера пролиферации клонов клеток различных органов [1, 2]. Изучение содержания ДНК в ядрах клеток опухолеподобных образований и опухолей различных органов позволило установить закономерность экспоненциального накопления ДНК в ядрах клеток ростковых зон новообразований по мере их озлокачествления [3]. Особое значение придают иммуногистохимическому методу, основанному на выявлении опухолевых антигенов, отражающих пролиферативную активность неоплазмы.

Цель настоящего исследования – оценка значения ploидометрии в сочетании с иммуногистохимическим исследованием в доклинической диагностике рецидивов злокачественных эпителиальных неоплазм яичников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала, полученного от 120 больных серозным раком яичников Ic, II и III клинических стадий (Классификация FIGO, 1976). Больным с первичными карциномами яичника проводили хирургическое лечение (экстирпация матки с придатками и резекцией сальника). Послеоперационное лечение, представлявшее собой химиотерапию в сочетании с гормонотерапией по стандартной схеме, было выполнено всем больным. На основании результатов диспансерного наблюдения больных разделили на 2 группы:

1-я группа – 60 пациенток, у которых в последующем возобновился опухолевый рост;

2-я группа – 60 больных, у которых не возник рецидив онкологического заболевания.

Согласно рекомендациям А.Ф. Урманчеевой и соавт. [7], выделяли ранние рецидивы, развившиеся в течение 6 мес после окончания первичного лечения или на фоне химиотерапии 1-й линии (рефрактерные формы). К поздним относили рецидивы, диагностированные через 6 мес и более с момента окончания первичного лечения.

Pлоидометрию опухолевых клеток при раке яичника осуществляли с использованием окраски микропрепаратов по методу Фельгена посредством компьютерного анализатора изображений «Quantimet 500 C+ QWin» (Leica Cambridge Ltd., 1998), совмещенного с микроскопом «Leica REICHERT POLIVAR 2» с план-объективом FI APO 40×/0,30 на монохроматическом светофильтре с длиной волны 570 нм. В автоматическом режиме (Mesure Feature) измеряли интегральную яркость окрашенных ядер эпителиальных клеток. При стандартизованной окраске по методу Фельгена содержание ДНК в ядрах клеток точно соответствует количеству энергии монохроматического луча (570 нм), поглощенной красителем, связавшимся с мо-

лекулами ДНК. С целью установления «тканевого стандарта ploидности» [4] в тех же гистологических срезах определяли среднюю интегральную яркость ядер малых лимфоцитов, которая соответствует парапloidному набору хромосом (2c). Для получения данных, удовлетворяющих принятому в медико-биологических исследованиях порогу вероятности безошибочного суждения, равному 0,95, среднюю интегральную яркость ядер измеряли в 396 малых лимфоцитах [2]. Вычисляя ploидность ядер исследуемых эпителиальных клеток в единицах «с», средние показатели интегральной яркости ядер делили на половину указанного тканевого стандарта.

Иммуноморфологическое исследование проводили на базе иммуногистохимической лаборатории Клинического онкологического центра МЗ ТР (профессор С.В. Петров). Материал фиксировали в растворе формалина и заливали в парафин, после чего делали срезы толщиной 5 мкм и обрабатывали моноклональными антителами. Для иммуногистохимической оценки пролиферативной активности рецидивирующего и безрецидивного рака яичника использовали мышиные моноклональные антитела к PCNA (антиген ядер пролиферирующих клеток) клон PC-10, Ig G2 (NCL-PCNA Novocastra) в разведении 1:200 при продолжительности инкубации 60 мин. Затем суммировали количество клеток (%), в ядрах которых была выявлена экспрессия антигена PCNA на 300 раковых клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значимость показателей ploидности ядер клеток карцином яичника в определении прогноза возникновения рецидива мы изучали при исследовании 120 препаратов первичных злокачественных эпителиальных опухолей яичника (60 наблюдений рецидивирующего рака и 60 – карцином без рецидива). Результаты компьютерной ploидометрии ядер клеток рака яичника в исследованных группах отображены на рис. 1.

Установлено, что средняя ploидность ядер клеток карциномы яичника в случае высокого риска развития рецидива достоверно ($p = 0,042$) отличается от показателей, характеризующих безрецидивный рак яичника (см. рис. 1). Так, в 1-й группе показатель ploидности составил $4,5 \pm 0,12c$, что было значительно выше, чем при нерезидивирующем раке ($4,1 \pm 0,09c$). Полученные данные свидетельствуют, что для злокачественных эпителиальных неоплазм яичника характерны значения ploидности, превышающие паратетраploидный набор (более 4c). Одновременно при возобновлении опухолевого роста отмечаются максимальные значения ploидности, что отражает выраженную пролиферативную активность и нарастание клеточного атипизма в этих новообразованиях.



Рис. 1. Средние значения плоидности ядер эпителиальных клеток рака яичников в исследуемых группах

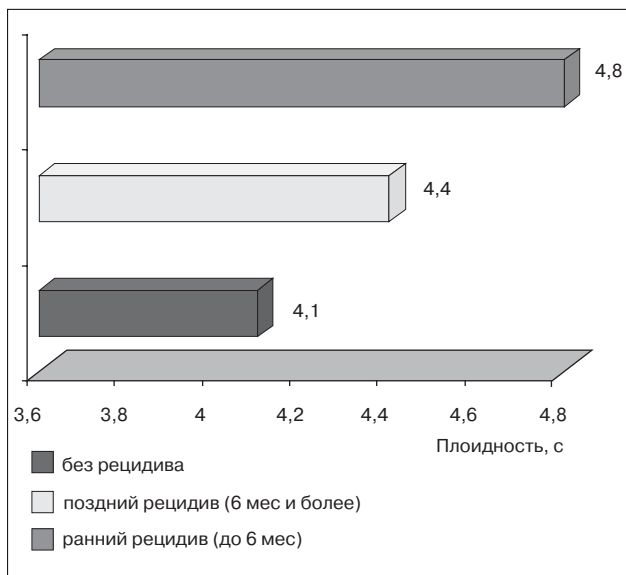


Рис. 2. Сравнительная характеристика плоидности ядер опухолевых клеток у больных раком яичника с учетом срока наступления рецидива

Для уточнения значения плоидности опухолевых клеток при рецидивировании рака яичника мы оценили значения этого показателя в новообразованиях в зависимости от срока возобновления опухолевого роста (рис. 2).

На рис. 2 видно, что клетки неоплазм, повторный рост которых отмечен в ранние (до 6 мес) сроки после радикального лечения, характеризуются наибольшими значениями плоидности (4,8с), на основании чего можно сделать заключение о повышении уровня анеуплоидии в этих новообразованиях. Показатель плоидности клеток поздно рецидивировавших карцином был достоверно ($p=0,05$)

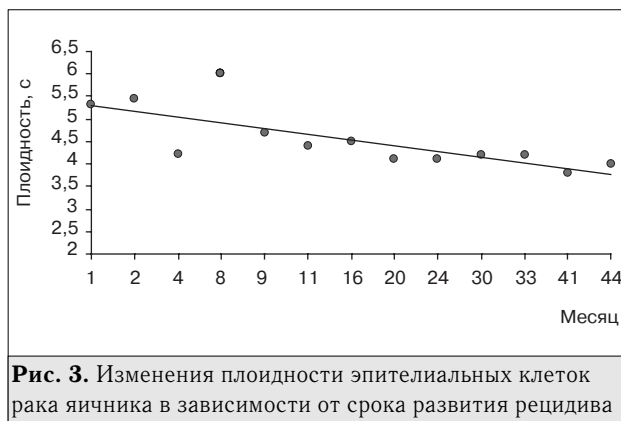


Рис. 3. Изменения плоидности эпителиальных клеток рака яичника в зависимости от срока развития рецидива

ниже (4,4), однако превышал паратетраплоидный набор.

При статистическом анализе данных, представленных на рис. 2, установлено, что плоидность клеточных ядер является значимым ($p=0,01$) параметром, который позволяет определить вероятность наступления рецидива онкологического заболевания и срок его развития. Таким образом, чем этот показатель ниже, тем позднее следует ожидать наступление рецидива, а при значениях, приближающихся к паратетраплоидному набору, риск возникновения рецидива минимальный.

При изучении взаимосвязи срока возобновления опухолевого роста и показателя плоидности ядер опухолевых клеток (рис. 3) нами установлена выраженная отрицательная корреляция (коэффициент корреляции $r=-0,835$, $p=0,001$). В связи с этим указанный параметр можно рассматривать как самостоятельный маркер при определении времени возникновения рецидива эпителиальной злокачественной опухоли яичника.

Подобные закономерности в содержании ДНК и плоидности ядер опухолевых клеток при раке яичника показаны К. Sahni и соавт. [10], I.V. Panichenko и соавт. [9]. J.J. Valverde и соавт. [11] предложили алгоритм, позволяющий по первичной опухоли яичника прогнозировать возобновление опухолевого роста у 78% женщин при многофакторном анализе с учетом количества ДНК, плоидности и стадии онкологического заболевания.

При иммуногистохимическом исследовании злокачественных эпителиальных новообразований яичника установлено, что реакция на PCNA выявляется в виде диффузной и / или зернистой окраски ядер раковых клеток. Позитивное окрашивание антителами PC-10 к PCNA констатировано во всех изученных опухолях. Возможность использования количественной оценки реакции на PCNA в качестве прогностического критерия продемонстрирована на примере первичного рака печени [6]. При этом увеличение числа опухолевых клеток, экспрессирующих PCNA, свидетельствует о повышении биологической актив-

Таблица

Уровень экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток в клетках серозных овариальных карцином ($M \pm m$, %)

PCNA	
Рецидивирующие новообразования	Без рецидива
61,0±8,17	52,4±7,63
Достоверность $p < 0,01$	

ности опухоли и ухудшении прогноза заболевания. Результаты изучения связи уровня PCNA с риском развития рецидива овариального рака представлены в таблице.

Из данных, приведенных в таблице, видно, что у больных, вошедших в 1-ю группу, индекс пролиферации выше – 61,0±8,17%, в то время как во 2-й группе он составил 52,4±7,63% ($p < 0,05$).

Согласно нашим расчетам, корреляционная связь между уровнем экспрессии PCNA и сроком наступления рецидива рака яичника оказалась сильной и имела отрицательный знак ($r = -0,884$, $p < 0,001$). Таким образом, в качестве прогностического критерия можно использовать количественную оценку реакции на PCNA (рис. 4).

ВЫВОДЫ

1. Рецидивирующие серозные карциномы яичника характеризуются более высокими показателями содержания нуклеиновых кислот по сравнению

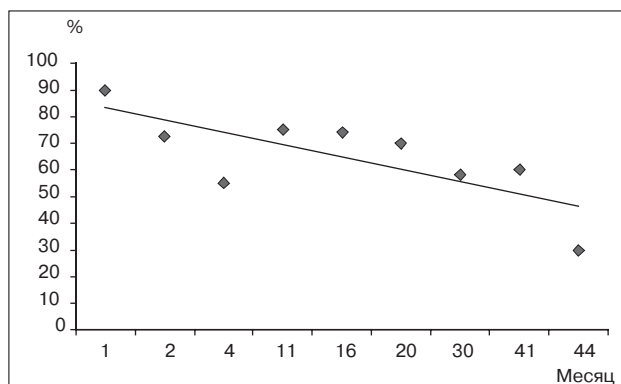


Рис. 4. Уровень экспрессии PCNA в зависимости от срока наступления рецидива рака яичника

с неоплазмами этого органа без возобновления опухолевого роста (плоидность 4,5 и 4,1с соответственно).

2. Информативным морфологическим критерием высокого риска развития раннего (до 6 мес) рецидива рака яичника является плоидность опухолевых клеток 4,8с и выше. В поздние сроки (более 6 мес после лечения) рецидив серозной карциномы яичника наступает преимущественно при плоидности эпителиальных клеток неоплазмы 4,4с.

3. В серозных неоплазмах, характеризующихся высоким риском повторного опухолевого роста, регистрируются более высокий индекс пролиферации – 61,0 % клеток, экспрессирующих антигены клона PC-10 к PCNA, при этом отмечается сильная обратная корреляционная связь ($r = -0,884$) между сроком наступления рецидива карциномы и уровнем экспрессии антигена ядер пролиферирующих клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Индекс клональной пролиферации и его изменения в процессе озлокачествления ткани (по данным цитофотометрии ДНК) // *Вопр. онкол.* – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 423–426.
2. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 238 с.
3. Автандилов Г.Г., Лысенко О.Н. Плоидометрия в диагностике гиперпластических процессов эндометрия // *Рос. мед. вестн.* – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 22–27.
4. Гундорова Л.В., Автандилов Г.Г., Санцев К.Б., Зайратьянц О.В. Морфометрическая диагностика предрака и рака предстательной железы по данным исследования плоидности // *Арх. пат.* – 2003. – № 4. – С. 46–50.
5. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Медицинское информационное агентство, 2003. – С. 293.
6. Колосов А.Е. Рак печени и прогноз для больных / А.Е. Колосов, В.А. Журавлев. – СПб. – Киров, 2002. – 144 с.
7. Урманчеева А.Ф. Современная химиотерапия рака яичника // *Практическая онкология.* – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 295–304.
8. Ozols R.F. The management of borderline and/or localized ovarian cancer (stage I and stage II FIGO) // *10th International Congress on Anti-Cancer Treatment.* – Paris, 2000. – Jan. 31. – Feb. 3. – P. 34–35.
9. Panichenko I.V., Bogatyrev V.N., Kozachenko V.P., Zhordaniia K.I. Laser DNA flow cytometry in patients with ovarian epithelial tumors // *Klin. lab. Diagn.* – 2002. – № 4. – P. 48–51.
10. Sahni K., Tribukait B., Einhorn N. Flow cytometric measurement of ploidy and proliferation in effusions of ovarian carcinoma and their possible prognostic significance // *Gynecol. Oncol.* – 1989. – Vol. 35, № 2. – P. 240–245.
11. Valverde J.J., Martin M., Garcia-Asenjo J.A. et al. Prognostic value of DNA quantification in early epithelial ovarian carcinoma // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97, № 3. – P. 409–416.

Влияние табакокурения на состояние щитовидной железы женщин репродуктивного возраста, проживающих в регионе, характеризующемся легкой зобной эндемией

Л.Н. Самсонова¹, Д.Ю. Чубарова², И.М. Пыков³, Г.В. Ибрагимова³, Т.С. Боженко⁴, Э.П. Касаткина¹

¹Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста РМАПО; ²Кафедра лучевой диагностики детского возраста РМАПО; ³Кафедра медицинской радиологии РМАПО; ⁴Городская специализированная поликлиника № 156 г. Москвы

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты изучения влияния табакокурения на тиреоидный статус женщин репродуктивного возраста, проживающих в условиях умеренно выраженного дефицита йода и промышленного мегаполиса, и исследования тиреоидного статуса курящих и некурящих женщин с диффузным эндемическим зобом (ДЭЗ), аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и без патологии щитовидной железы.

Ключевые слова: табакокурение, женщины, щитовидная железа, гипотироксинемия.

В последнее время широко обсуждается вопрос о влиянии табакокурения на состояние щитовидной железы. В 2001 г. был проведен метаанализ данных литературы базы Medline о клинических исследованиях, выполненных с целью выявления роли табакокурения в этиологии различных заболеваний щитовидной железы [6]. Хорошо известно, что в состав сигаретного дыма входят такие вещества, как тиоцианат, производные резорцина, флаваноиды, гидроксипиридины и др., оказывающие доказанное анти тиреоидное действие, проявляющееся нарушением транспорта (торможение захвата и повышенное выведение) и органификации йодида [2]. Следует отметить, что табакокурение может служить самостоятельной причиной снижения функции щитовидной железы или увеличивать выраженность уже имеющейся тиреоидной недостаточности [1, 3–5].

Таким образом, анти тиреоидный эффект сигаретного дыма проявляется гипотироксинемией, у женщин репродуктивного возраста часто сопряженной с нарушениями репродуктивной функции, диапазон которых чрезвычайно широк. Гипотироксинемия, развивающаяся вследствие табакокурения у беременных, может привести к невынашиванию беремен-

ности, повышению детской и перинатальной смертности, снижению ментальных функций у потомства, что оказывает негативное влияние на интеллектуальный потенциал нации в целом. Следует также отметить, что табакокурение беременной может привести к возникновению неонатального зоба у потомства [3]. Несмотря на это, число курящих женщин неуклонно увеличивается. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют, что распространенность табакокурения среди женщин репродуктивного возраста, проживающих в г. Москве, составляет 26%.

Все изложенное выше определило *цель настоящего исследования* – изучить влияние табакокурения на тиреоидный статус женщин репродуктивного возраста, проживающих в условиях умеренно выраженного дефицита йода и промышленного мегаполиса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения влияния табакокурения на тиреоидный статус женщин, проживающих в условиях умеренно выраженного дефицита йода и промышленного мегаполиса, в 2002–2003 гг. в г. Москве у 16 ку-

рящих (средний возраст $28,31 \pm 7,4$ года) и 46 некурящих (средний возраст $28,28 \pm 5,17$ года, $p=0,9$) женщин, не имеющих патологии щитовидной железы; у 6 курящих (средний возраст $25,5 \pm 7,064$ года) и 18 некурящих (средний возраст $29,95 \pm 8,19$ года, $p=0,2$) женщин с ДЭЗ; у 6 курящих (средний возраст $29,67 \pm 6,08$ года) и 16 некурящих (средний возраст $24,88 \pm 5,188$ года, $p=0,8$) женщин с АИТ проведена оценка уровня свободного тироксина (fT4) и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови, титра циркулирующих в сыворотке крови аутоантител к тиреоидной пероксидазе (АТТПО), результатов эхотомографии щитовидной железы, которую выполняли по традиционной методике на аппарате «Acuson 128 X/P» с датчиком 7,5 МГц.

Тиреоидный объем (ТО) рассчитывали по формуле J. Vignn (1981):

$$\text{ТО} = \left[\frac{\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{толщина} \text{ левой доли} + \text{длина} \times \text{ширина} \times \text{толщина} \text{ правой доли}}{0,479} \right] \text{ (в мл или см}^3\text{)}.$$

Уровни fT4 (референтные значения 12–22 пмоль/л) и ТТГ (референтные значения 0,27–4,2 мкЕд/мл) в сыворотке крови определяли электрохемилюминесцентным методом на приборе «Loche Elecsys 10101». За минимальную тиреоидную недостаточность (МТН) принимали уровень ТТГ в референтных пределах, но более 2 мкЕд/мл.

Для оценки антитиреоидного аутоиммунитета посредством неконкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов фирмы «Иммунотех» (Россия) на микропланшетном фотометре «Multiskan» (фирма «LAB-SYSTEMS OY», Финляндия) определяли титр циркулирующих в сыворотке крови АТТПО (референтные значения 0–30 МЕ/мл).

Все женщины без патологии щитовидной железы имели ТО 18 мл, однородную по структуре ткань щитовидной железы средней экзогенности.

У всех женщин с ДЭЗ объем щитовидной железы составлял больше 18 мл, ткань щитовидной железы была по структуре однородной, средней экзогенности, уровень АТТПО – в пределах референтных значений.

При АИТ у всех женщин выявлены классические эхографические признаки данного заболевания: размытые изо- и гиперэхогенные фокусы на фоне диффузного снижения экзогенности ткани щитовидной железы, при этом у 13 (59%) из них зарегистрировано диагностически значимое повышение титра АТТПО, а у 9 (41%) женщин диагноз АИТ был верифицирован на основании результатов тонкоигольной аспирационной биопсии.

Результаты исследования представлены в виде средних значений, стандартного отклонения и медианы. Оценка достоверности различий средних абсолютных величин для пар выполнена по критерию t Стьюдента, для рядов с неравным числом вариантов – по критерию Манна–Вилкоксона–Уитни. Значи-

мость различий относительных величин оценивали по критерию χ^2 и критерию Фишера. Статистически значимыми считали различия при величине $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении тиреоидного статуса курящих и некурящих женщин без патологии щитовидной железы, проживающих в условиях умеренно выраженного дефицита йода и промышленного мегаполиса, не выявлено различий в медиане ТО (в группе курящих 8,7 мл, в группе некурящих 9,7 мл, $p=0,2$), среднем значении fT4 ($15,12 \pm 1,6$ и $15,6 \pm 3,2$ пмоль/л соответственно, $p=0,5$) и медиане АТТПО (5,5 и 5,3 МЕ/мл, $p=0,8$). Однако медиана ТТГ в группе курящих женщин соответствовала значениям МТН – 2,47 мкЕд/мл, в то время как в группе некурящих женщин она составила 1,36 мкЕд/мл ($p < 0,001$) (рис. 1), что нашло отражение и в частоте МТН. Так, частота МТН в группе курящих женщин без выраженной патологии щитовидной железы составила 68,7%, а в группе некурящих женщин она была значительно ниже – 13,04% ($p < 0,001$) (рис. 2).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у курящих женщин без выраженной патологии щитовидной железы частота МТН была в 5 раз выше, чем у некурящих. Принимая во внимание тот факт, что у 68,7% не имеющих патологии щитовидной железы курящих женщин выявляют МТН, следует отнести этих женщин репродуктивного возраста, проживающих в условиях умеренно выраженного дефицита йода и промышленного мегаполиса, к группе повышенного риска развития зоба, гипотиреоза и гестационной гипотироксинемии в связи с повышенной потребностью в тиреоидных гормонах (беременность).

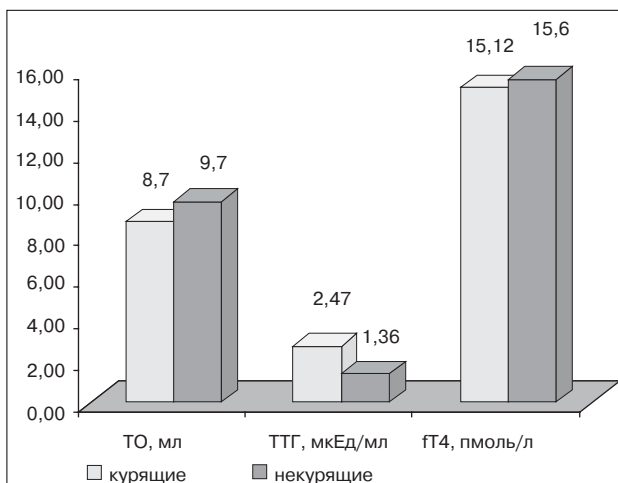


Рис. 1. Тиреоидный статус курящих и некурящих женщин, не имеющих патологии щитовидной железы

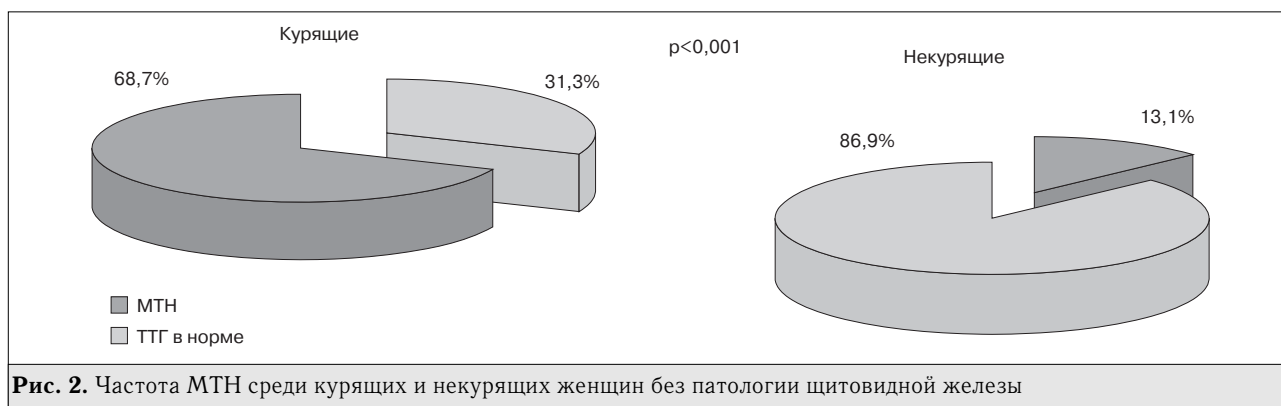


Рис. 2. Частота МТН среди курящих и некурящих женщин без патологии щитовидной железы

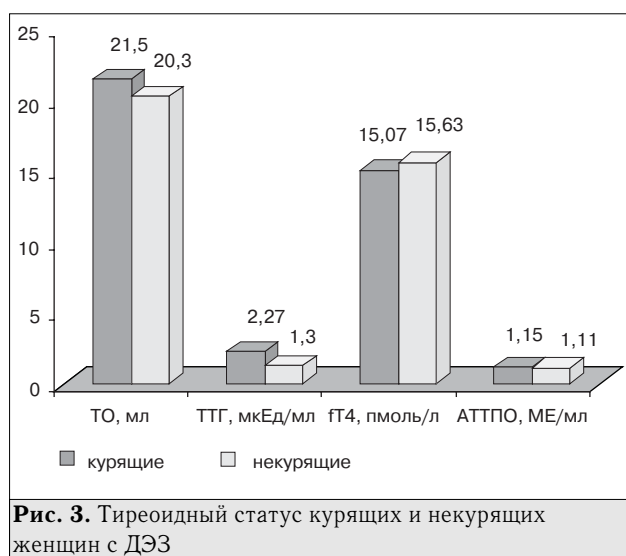


Рис. 3. Тиреоидный статус курящих и некурящих женщин с ДЭЗ

При изучении тиреоидного статуса курящих и некурящих женщин репродуктивного возраста с ДЭЗ, проживающих в условиях умеренно выраженного дефицита йода и промышленного мегаполиса, не выявлено различий в медиане ТО (в группе курящих 21,5 мл, в группе некурящих 19,4 мл, $p=0,2$), среднем значении fT4 ($15,07 \pm 3,3$ и $15,63 \pm 4,9$ пмоль/л соответственно,

$p=0,8$) и медиане АТТПО (1,15 и 1,11 МЕ/мл, $p=0,6$). Однако медиана ТТГ в группе курящих женщин с ДЭЗ соответствовала значениям МТН – 2,27 мкЕд/мл, в то время как в группе некурящих женщин она составила 1,3 мкЕд/мл ($p=0,02$) (рис. 3), что нашло отражение в частоте МТН. Так, частота МТН в группе курящих женщин с ДЭЗ составила 66,6%, а в группе некурящих – 16,6%, ($p=0,03$) (рис. 4).

Результаты проведенного исследования показали, что у курящих женщин с ДЭЗ частота МТН была в 4 раза выше, чем у некурящих. Принимая во внимание тот факт, что у 66,6% курящих женщин с ДЭЗ обнаруживают МТН, следует отнести этих женщин репродуктивного возраста, проживающих в условиях умеренно выраженного дефицита йода и промышленного мегаполиса, к группе повышенного риска развития гипотиреоза и гестационной гипотироксинемии в связи с повышенной потребностью в тиреоидных гормонах (беременность).

При изучении тиреоидного статуса курящих и некурящих женщин с АИТ выраженных различий в показателях не выявлено. Так, медиана ТО в группе курящих 14,9 мл, у некурящих 12,7 мл, ($p=0,9$); медиана ТТГ – 2,7 и 2,1 мкЕд/мл соответственно ($p=0,5$); среднее значение fT4 $15,05 \pm 4,2$ и $14,41 \pm 3,4$ пмоль/л ($p=0,6$); медиана АТТПО 60,8 и 129,4 МЕ/мл ($p=1,0$). Частота МТН в группе курящих 33,3 %

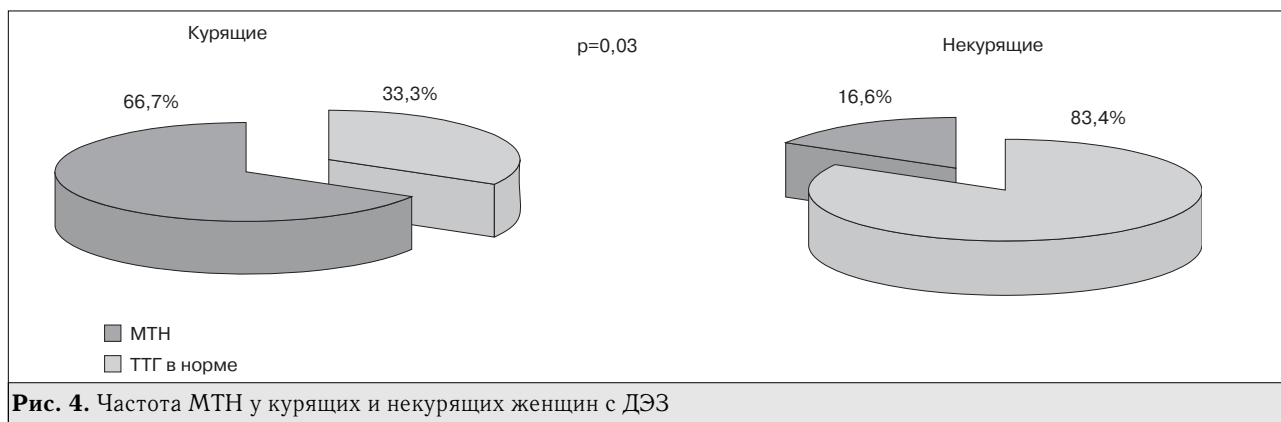


Рис. 4. Частота МТН у курящих и некурящих женщин с ДЭЗ

($n=2$), в группе некурящих 25% ($n=4$) ($p=1,0$). Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что табакокурение не оказывает влияния на показатели функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы и антитиреоидного аутоиммунитета женщин с АИТ, проживающих в условиях умеренно выраженного дефицита йода и промышленного мегаполиса.

Таким образом, в условиях умеренно выраженного дефицита йода и промышленного мегаполиса антитиреоидный эффект табакокурения отмечается у женщин репродуктивного возраста как с ДЭЗ, так и без выраженной патологии щитовидной железы. В то же время табакокурение не оказывает выраженного влияния на состояние этой железы у женщин с АИТ, что, по-видимому, можно объяснить тяжелыми

нарушениями функции гипофизарно-тиреоидной системы на фоне основного заболевания у больных данной группы.

ВЫВОДЫ

1. В условиях умеренно выраженного дефицита йода и промышленного мегаполиса у 68,7% курящих женщин репродуктивного возраста без патологии щитовидной железы и у 66,6% курящих женщин с ДЭЗ имеется минимальная тиреоидная недостаточность.

2. В условиях умеренно выраженного дефицита йода и промышленного мегаполиса табакокурение не влияет на состояние щитовидной железы женщин репродуктивного возраста с АИТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карасева Н.С. Курение отрицательно влияет на функцию щитовидной железы // РМЖ. – 1996. – Т. 3, №7. – С. 5.
2. Окминян Г.Ф. Ремониторинг зобной эндемии в г. Москве (на примере Юго-Западного административного округа): Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2003. – 54 с.
3. Шилин Д.Е., Пыков М.И., Логачева Т.С., Байкова А.Д. Курение и беременность: влияние на щитовидную железу родильниц и новорожденных в йододефицитной местности // Клин. тиреология. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 25.
4. Brix T.H., Hansen P.S., Kyvik K.O., Hegedus L. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 661–666.
5. Muller B., Zulewski H., Huber P. et al. New Eng. J. Med. – 1995. – Vol. 333. № 16. – P. 964–969.
6. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders – a meta-analysis // Europ. J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 146. – P. 153–161.

14 декабря 2005 г. состоялось совместное заседание президиумов Российской академии сельскохозяйственных наук и Российской академии медицинских наук, на котором были подведены итоги выполнения совместного Постановления от 14 апреля 2005 г. по проблеме «Грипп А птиц – непредсказуемый и социально опасный зооноз». Публикуем тезисы выступлений основных докладчиков. По результатам обсуждения принято Постановление №12/257.

Птичий грипп: прогноз и мероприятия предпандемического периода

О.И. Киселев – академик РАМН, директор ГУ НИИ гриппа РАМН

За последние 9 лет, начиная с 1997 г., когда произошла вспышка птичьего гриппа в Гонконге с беспрецедентно высокой смертностью, опасность эпидемий гриппа или эпидемических вспышек, вызываемых респираторными вирусами, стали осознавать не только специалисты в этой области, но и правительства заинтересованных стран. Последние события на территории Сибири и Юге Европы свидетельствуют о том, что птичий грипп перестал быть проблемой только стран Юго-Восточной Азии. При изучении пандемий XX столетия установлено, что пандемические процессы имеют двухфазный характер и быстро распространяются по всем континентам. Большое влияние на скорость распространения новых штаммов вирусов гриппа оказывают увеличение численности и плотности населения и быстрое развитие транспортных коммуникаций. Однако впервые в ближайшей истории гриппозных эпидемий столь отчетлив и значителен вклад перелетных птиц в распространение инфекций. Вероятно, впервые в истории исследования маршрутов перелета водоплавающих птиц можно проследить географию их перемещения по локальным вспышкам птичьего гриппа среди домашней птицы на подворьях и в частных хозяйствах. Вместе с тем эпидемические вспышки в Юго-Восточной

Азии, вызванные вирусом H5N1, локальные и тесно связаны с первичным источником заражения. Локальность эпидемических вспышек свидетельствует о том, что циркулирующий в предпандемический период вирус H5N1 не имеет достаточного эпидемического потенциала.

Вирусы птичьего гриппа H5N1 подразделяются на высокопатогенные и низкопатогенные, однако среди них встречаются вирусы и с умеренной патогенностью. Такая разнородность популяции вирусов H5N1 свидетельствует о том, что этот вирус находится на промежуточном этапе эволюции и, сохраняя значительный потенциал изменчивости, может обрести стабильные свойства и быть непосредственным участником процессов появления пандемического вируса. Иными словами, следует подчеркнуть, что вирусы H5N1 не представляют реальной пандемической угрозы в ближайшие 5 лет. Попытки формулирования прогноза появления пандемического вируса предпринимались в течение многих лет. Каждый год ряд центров по надзору за гриппом даже осмеливаются публиковать эти прогнозы. В числе этих центров и ГУ НИИ гриппа РАМН. Несмотря на сложность таких прогнозов, в устойчивый период стабильной циркуляции вирусов гриппа они чаще всего подтверж-

даются. В предпандемический период прогнозирование – неблагоприятное дело. Однако точно оценить потенциально активно циркулирующих вирусов и предсказать их пандемическую судьбу возможно. Результаты филогенетического анализа (филогенетические деревья обычно строят для индивидуальных вирусных генов и соответственно белков) позволяют предположить, что активная циркуляция вирусов H5N1 в данный период приведет к появлению пандемических вирусов H1N1 и H2N2. Какой из них станет пандемическим лидером, покажет время. Эти вирусы будут иметь рекомбинационное происхождение и содержать практически во всех генах фрагменты генов птичьих вирусов (преимущественно H5N1).

Почему так необходим прогноз? Ситуация с вакциной против H5N1 как никогда и с особой остротой подтвердила необходимость такого прогноза. Требования немедленного выпуска вакцины против вирусов H5N1 на фоне полного отсутствия эпидемических показаний и определения групп риска, нуждающихся в такой вакцинации, наивны и малообоснованны. Разработка вакцины против особо патогенных вирусов – задача сложная, а ее производство, особенно на уровне завышенного резерва, – исключительно дорогое мероприятие. **Работы над вакциной против вируса H5N1 проводятся в отрыве от ветеринарных служб, без исследований групп профессионального и сейчас уже географического риска, то есть речь идет о том, что мы**

разрабатываем вакцину, а совершенно не понятно, кого мы будем вакцинировать. Следует ли вакцинировать работников птицефабрик, население, пострадавшее от птичьего гриппа на подворьях, пограничников и таможенных работников на границе с Китаем и т. д.?

В наших действиях наблюдается несогласованность, даже суета. Следует обратить внимание на заявления ВОЗ. В одном из них предлагалось предпринять меры к уничтожению природного резервуара вирусов H5N1, в другом формулировалась тактика вакцинации на эпидсезон, так как повышенное внимание к вирусам H5N1 заслонило необходимость вакцинации сезонными вакцинами, и тогда вакцина против H5N1 была отнесена к вакцинам *резерва*. Далее, для лечения и профилактики гриппа рекомендован только один препарат – тамифлю. Рекомендации слабо обоснованы и разработаны на фоне

компрометации ремантадина. ВОЗ не имеет права рекомендовать один препарат против любой распространенной инфекции. К чему это приводит, нам известно из опыта лечения туберкулеза. В таких случаях разрабатывается тактика комплексного лечения и комплексной профилактики гриппа, что позволяет избежать акцента на одном препарате и обвинений в лоббировании интересов крупного фармацевтического концерна.

В Российской Федерации накоплен достаточно большой опыт борьбы с инфекционными заболеваниями и гриппом в частности, поэтому в ближайшее время следует определиться и активизировать работы в следующих направлениях.

1. Поднять уровень работ по выделению, идентификации и секвенации вирусов гриппа во всех регионах страны.

2. Создать единую систему диагностического мониторинга виру-

сов гриппа у человека, животных и птиц в тесном взаимодействии с ветеринарными службами страны.

3. Создать при ГУ НИИ гриппа РАМН производственную лабораторию и опытное производство по конструированию вакцинных штаммов на основе активно циркулирующих вирусов гриппа человека, птиц и животных. При производстве совместно с ФГУП «Микроген» и ГИСК им. Л.А. Тарасевича создать Банк кандидатов в вакцинные штаммы и Банк вакцинных штаммов.

4. Создать при ГУ НИИ гриппа РАМН опытное производство противовирусных препаратов и в первую очередь противовирусного препарата широкого спектра действия «Триазовирин» для обеспечения резерва на период пандемии гриппа.

В докладе будут представлены данные о генетическом паспорте пандемических вирусов и возможности создания «универсальной» противогриппозной вакцины.

Популяционные взаимодействия в биологической системе вирусы гриппа А – дикие и домашние животные – человек: причины и последствия проникновения на территорию России высокопатогенного вируса гриппа А(H5N1)

Д.К. Львов – академик РАМН

Среди вирусов, способных вызывать чрезвычайные эпидемические ситуации, борьба с которыми на этапе их возникновения трудна или невозможна, особенно опасны вирусы гриппа А. Обладая высокой изменчивостью сегментированного генома, они способны в процессе реассортации генов в клетках человека и животных при их одновременном заражении двумя различными вирусами продуцировать реассортанты с новыми антигенными и биологическими свойствами. При этом возникают новые пандемические варианты, молниеносно распрост-

раняющиеся в мире, поражающие до четверти населения и уносящие десятки миллионов человеческих жизней. Начатое 35 лет назад в Австралии Г. Лейвером, в США Р. Вебстером и в СССР Д. Львовым, а позднее и другими исследователями изучение экологии вирусов гриппа показало широчайшее распространение 16 уже известных вирусов гриппа среди различных представителей диких животных, главным образом птиц водного и околородного комплексов. Все вирусы, циркулирующие среди людей, домашних и диких животных, способны к обмену генетическим материалом

в процессе реассортации и, следовательно, обладают единым защитным генофондом. Свиньи, благодаря специфике клеточных рецепторов обладающие уникальной способностью к инфицированию известными вирусами гриппа А птиц и человека, являются идеальной ареной, где может происходить реассортация. Все четыре пандемии XX века были вызваны реассортантами вирусов гриппа птиц и человека.

Основной задачей наших исследований в России было изучение эволюции вирусов гриппа А в процессе взаимодействия вирусных популяций с популяциями диких птиц и домашних животных и формирования штаммов с эпидемической потенцией. Имея в виду, что эволюция есть история экологии вида, мы изучаем экологию вирусов в различных условиях среды обитания. Для решения поставленных задач проводится мо-

нитинг в ключевых точках Северной Евразии. Изолированы 14 из 16 известных вирусов, причём 14-й до сих пор известен только на территории России.

За 3 мес до первых сообщений в конце 2003 г. о начале эпизоотии птичьего гриппа H5 в странах Юго-Восточной Азии на конгрессе по гриппу в Японии было доложено о выделении в России этих вирусов от диких птиц – на Алтае и юге Приморья. На основании результатов молекулярно-генетического исследования эти штаммы отнесены к группе низкопатогенных. Тогда был сделан прогноз о возможности их интродукции с перелетными птицами в птички хозяйства в Юго-Восточной Азии, где они через какое-то время могли бы превратиться в высокопатогенные. Возможно, так и произошло. Возникшая эпизоотия за короткий срок охватила 8 стран. Погибло и было забито более 100 млн кур и уток, заразились более 130 человек, большинство которых умерли. Эпизоотия продолжается и сейчас, причем вирусы проникли и в свинные популяции, что вызывает особую тревогу. Возможно, мир стоит на пороге эпидемиологической катастрофы. Реассортанты могут сформироваться в любой момент при одновременном заражении свиней вирусом H5 и вирусами гриппа человека H1 и H3, циркулирующими по всему миру. На этом этапе был сделан второй прогноз: в случае заражения диких птиц высокопатогенными штаммами становится очень высоким риск их занесения на территорию России, особенно в Сибирь и на Дальний Восток, во время весенних миграций.

А затем произошло то, что и должно было произойти: в середине июля в ряде населенных пунктов Новосибирской области, расположенных в пределах озерной северной лесостепи Барабинской низменности, была выявлена эпизоотия среди домашних птиц

с летальностью свыше 90% и быстрым распространением. Были собраны материалы от домашних и диких птиц, обитавших в непосредственной близости от места эпизоотии. Для выделения вируса были использованы некоторые клеточные линии. Этот нестандартный метод сейчас проходит патентование. Изолированы 6 штаммов от домашних птиц и чомги *Podiceps cristatus*, причем титры вируса были очень высокими – до 10 логарифмов. С приоритетом 8 августа штаммы депонированы в Государственную коллекцию вирусов. Секвенирование показало, что сайт протеолитического нарезания гемагглютинина всех полученных штаммов имеет последовательность PQGERRRKKRGLF, характерную для высокопатогенных вирусов гриппа птиц. Нуклеотидные последовательности генов гемагглютинина всех штаммов, полученных от домашних птиц, оказались полностью идентичны, а их отличие от штамма, выделенного у дикой птицы чомги, составило всего 2 нуклеотидные замены. Филогенетический анализ выявил высокий уровень гомологии гемагглютининов западносибирских штаммов со штаммами, изолированными весной 2005 г. от диких птиц на озере Кукунор в северо-западной провинции Цинхай (КНР). Это полностью подтвердил сиквенс остальных семи генов.

Западносибирские и цинхайские штаммы образуют один изолированный клайд. Идентичность генетических характеристик изолированных штаммов доказывает непосредственную связь между вирусами, циркулирующими в популяциях диких и домашних птиц. Вместе с тем выделенные штаммы имеют существенные отличия от штаммов вируса гриппа А/H5, выделенных в предыдущие годы, в том числе от полученного из Англии штамма А/Вьетнам/1194/2004, предлагаемого в нашей стране для производства вакцины. Очевидно, что, по крайней мере, для ветери-

нарной вакцины может быть использован только штамм из Государственной коллекции вирусов, соответствующий им по антигенным свойствам и обладающий способностью накапливаться в высоких титрах в некоторых клеточных линиях, что в свою очередь позволяет отказаться от использования куриных эмбрионов при производстве вакцины и тем самым избежать аллергических реакций на куриный белок. Это уже касается вакцины для людей – все преимущества за культуральным, а не эмбриональным препаратом. А вот какой штамм следует использовать для иммунизации людей, будет зависеть от антигенной характеристики возникшего пандемического варианта. Возможно, он будет отличаться от того, который существует в настоящее время.

Сиквенс генома выделенных нами штаммов выявил ряд особенностей, коррелирующих с биологическими свойствами. Специфика аминокислотных последовательностей сайта протеолитического расщепления гемагглютинина определяет высокий уровень патогенности. Делеции в позиции 49–68 белка NA указывают на принадлежность к генотипу Z с повышенным тропизмом к домашним птицам и патогенностью для людей. Глутамин (Q) в 92-й позиции NS1 определяет устойчивость к действию интерферона и повышенную вирулентность для свиней. Серин в 31-й позиции M2 указывает на чувствительность к ремантадину. Лизин (K) в 627-й позиции белка PB2 объясняет повышенный тропизм к клеткам млекопитающих. Выявленные свойства проникшего на территорию России вируса свидетельствуют о его высоком патогенном потенциале в отношении домашних птиц и людей. Наличие серина, а не аспарагина в 31-й позиции M2 полностью совпало с данными прямого изучения влияния противовирусных препаратов на репродукцию вируса. Имеющиеся в аптеках ремантадин, виразол (для внутривенного и аэро-

зольного применения), арбидол, а также тамифлю могут быть использованы для профилактики и раннего лечения.

Как и когда высокопатогенный грипп H5 проник на территорию России?

Сначала слабопатогенные штаммы, циркулирующие в Сибири и на Дальнем Востоке среди диких птиц, были занесены в последние годы во время осенних миграций в страны Юго-Восточной Азии. Там они превратились в высокопатогенные и с дикими же птицами весной этого года через Джунгарские ворота проникли в Западную Сибирь и резко активизировались в период появления молодняка птиц. Затем после попадания вируса в популяции домашних птиц произошел эпизоотический взрыв. Это всерьез и надолго. Высокопатогенные штаммы разлетелись с птицами в места гнездовых на территории более 10 млн км².

Третий прогноз заключался в том, что, когда осенью птицы по-

летят обратно в места зимовок через густонаселенные территории России и других стран, они вновь разнесут вирус. Так и произошло. Вирус уже долетел до Румынии, Турции, Хорватии, а по некоторым данным, — до Канады и США, в нашей стране — до Тулы и дельты Волги. Вирусом заражены многие водоемы в местах гнездовых и на путях пролета птиц. Вирус там сохранится зимой до весны. Каждый водоем, куда попали фекалии зараженных птиц, превращается в мину замедленного действия. Весной зараженные и здоровые птицы вернутся обратно, и летом события могут быть значительно более драматичными, чем в прошедшем сезоне. А когда высокопатогенные штаммы, циркулирующие сейчас среди диких птиц, вернуться к слабопатогенным, сколько времени займет этот процесс — месяцы или годы, прогнозировать невозможно. Это предмет изучения. Что касается пандемического вируса, то он может возникнуть и у нас через за-

ражение свиней вирусами человека и птиц, но, скорее всего, этот вирус попадет к нам из Китая, где возможности трансформации реассортанта особенно велики, учитывая активность эпизоотического процесса и огромный восприимчивый контингент среди населения. Пандемический вирус может появиться у нас в любой момент.

В последние 5 лет исследования проводились совместно с Федеральными службами по фитосанитарному надзору и надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в рамках Федеральных программ «Защита от патогенов», «Разработка средств и методов противодействия биотерроризму», проекта МНТЦ № 2800 и стали возможными благодаря целевому финансированию президиумом РАМН приобретения оборудования для молекулярно-генетических исследований (ПЦР в реальном времени, секвенатор, оборудование для биочипов).

Ситуация с заболеваемостью гриппом птиц в мире и Российской Федерации. Совершенствование надзора и контроля за гриппом при подготовке к возможной пандемии

Г.Г. Онищенко — академик РАМН, главный государственный санитарный врач РФ

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), несмотря на определенные успехи в вакцино- и химиофилактике, остаются одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем. Чрезвычайная активность механизма передачи этих инфекций обуславливает их повсеместное распространение и высокую интенсивность эпидемического процесса.

В России на грипп и ОРВИ ежегодно приходится до 90% от всей регистрируемой инфекционной за-

болеваемости (до 30 млн больных, из них 45–60% — дети). Кроме того, после каждой эпидемии возрастает число летальных исходов наиболее частых осложнений гриппозной инфекции — сердечно-сосудистых и легочных заболеваний.

Эти инфекции наносят огромный ущерб не только здоровью населения, но и экономике страны. Экономический ущерб, причиняемый гриппом и ОРВИ, составляет около 86% от экономических потерь, связанных с инфекционными болезнями. В 2004 г. он составил 82,6 млрд рублей.

В ходе изучения эпидемического процесса при гриппе в последние десятилетия выявлены следующие закономерности:

- снижение частоты напряженных эпидемий гриппа с повышением активности других респираторных вирусов;
- одномоментная циркуляция вирусов гриппа разных серотипов: А(Н3N2), А(Н1N1) и В;
- одномоментная циркуляция разных штаммов вирусов гриппа одного и того же серотипа (новые штаммы не вытесняют из циркуляции предыдущие);
- более частое, чем раньше, подключение к эпидемическим событиям штаммов вируса гриппа В.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует появление в ближайшие годы нового антигенного варианта вируса гриппа, что может привести к развиту крупную пандемии с 4–5-

кратным повышением заболеваемости и 5–10-кратным увеличением смертности.

В настоящее время ВОЗ, согласно новой классификации, определила ситуацию по гриппу в мире как межпандемическую. ВОЗ подготовила план всемирной готовности ответа на угрозу возникновения и распространения гриппозной пандемии, состоящий из 3 периодов, каждый из которых подразделяется на несколько фаз. Так, Российская Федерация в соответствии с данной классификацией находится во 2-й фазе межпандемического периода, когда среди населения не регистрируются случаи заболевания, вызванного новым подтипом вируса гриппа, однако подтип, циркулирующий среди животных, с достаточной долей вероятности может вызвать заболевания людей.

Грипп птиц – высококонтагиозная вирусная инфекция, которая может поражать все виды пернатых. До недавнего времени считалось, что вирусы гриппа птиц непатогенны для людей и в случае заражения вызывают у них быстропроходящие симптомы конъюнктивита, легкое недомогание, иногда – слабовыраженный респираторный синдром.

С января 2004 г. по 24 ноября 2005 г. в мире зарегистрирован 131 случай гриппа, вызванного вирусом А(Н5N1), в том числе 68 (51%) случаев с летальным исходом. Во Вьетнаме зафиксированы 92 случая, в Таиланде – 21, Камбодже – 4, Индонезии – 11, Китае – 3.

За последние 7 лет в результате мутаций резко изменились биологические свойства вирусов гриппа птиц Н5N1, Н7N7 и Н9N2, они приобрели способность не только преодолевать «хозяйский барьер» с непосредственным инфицированием людей (минуя промежуточного хозяина), но и вызывать чрезвычайно тяжелые клинические формы заболевания, в значительной части случаев с летальным исходом.

Сезонные миграции птиц способствуют эффективной трансмиссии новых вариантов вирусов в различные географические регионы. Это определяет важность и необходимость эпидемиологического мониторинга ситуации с вирусом гриппа птиц в дикой природе.

В ФГУП ГНЦ ВБ «Вектор» совместно с Новосибирским областным охотуправлением и Институтом экологии и систематики СО РАН, начиная с 2002 г., проводят плановый мониторинг вируса гриппа у перелетных диких птиц. За период с 2002 по май 2005 г. изучено 1250 образцов, полученных от диких птиц, выделено и идентифицировано 24 изолята вируса гриппа различных серотипов. Исследовано 2400 образцов, полученных от домашней птицы, в том числе выявлено более 40 штаммов вируса гриппа птиц непатогенных для человека подтипов (Н4N6, Н4N8, Н3N6, Н1, Н9).

В Российской Федерации в период с 10 июля по ноябрь 2005 г. на территории Сибирского (в 3 субъектах Российской Федерации), Уральского (в 3 субъектах) и Центрального (Тульская и Тамбовская области) федеральных округов зарегистрирована эпизоотия гриппа птиц. Заболевания регистрировали среди дикой, а также домашней птицы в личных подворьях граждан. Случаев заболевания людей, контактировавших с пораженной птицей, не выявлено.

В проведенных генетических исследованиях установлено родство вируса гриппа А(Н5N1), выделенного в Новосибирской области (с. Суздалка), с вирусами, выделенными в Юго-Восточной Азии, которые вызывали массовые эпизоотии птиц, а также тяжелые заболевания людей, контактировавших с зараженной птицей.

Аналогичные характеристики выделенных изолятов вируса гриппа А(Н5N1) имели место и в биологическом материале, полученном от домашней птицы из других

пострадавших от эпизоотии сел Новосибирской области, а также Челябинской, Курганской, Тюменской, Омской, Тульской и Тамбовской областей, Алтайского края.

Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека с целью обеспечения готовности к пандемическому распространению вируса гриппа и усиления мероприятий по профилактике гриппа птиц в Российской Федерации разработан и издан ряд нормативно-методических документов:

- Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11.08.2005 г. № 20 «Об усилении мероприятий по профилактике гриппа птиц»;

- методические рекомендации «Критерии расчета запаса профилактических и лечебных препаратов для субъектов Российской Федерации на период пандемии гриппа»;

- методические рекомендации по защите людей, контактирующих с инфицированной птицей и участвующих в массовом забое животных, потенциально инфицированных вирусами гриппа птиц;

- рекомендации по клинической симптоматике, дифференциальной диагностике и лечению птичьего гриппа (разработаны директором НИИ гриппа РАМН академиком РАМН О.И. Киселевым и главным инфекционистом Минздравсоцразвития России академиком РАМН В.В. Малеевым);

- информационно-аналитические письма «О мерах по защите населения, проживающего в эпизоотически неблагоприятных по гриппу районах», «О мероприятиях по профилактике гриппа птиц» и совместное с руководителем Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору письмо «Об усилении надзора за птицеводческими и птицеперерабатывающими предприятиями».

Организовано и проведено совещание экспертов по вопросу о состоянии и перспективах произ-

водства препаратов для диагностики гриппа А(Н5N1) в Российской Федерации. В настоящее время в России НИИ гриппа РАМН и ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора производят ряд диагностических тест-систем для идентификации вируса гриппа А(Н5N1) у человека, из них две (разработанные НИИ гриппа РАМН) зарегистрированы в установленном порядке – диагностический гриппозный для РТГА и новые серии иммуноглобулинов флюоресцирующих диагностических для выявления антигенов вирусов гриппа типов А и В – и применяются в настоящее время в учреждениях Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Диагностические тест-системы предназначены для скрининговых исследований. В качестве подтверждающего теста необходимо проведение реакции микронейтрализации в специализированных центрах, имеющих разрешение на работу с микроорганизмами I–II группы патогенности.

В ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора разработана тест-система для выявления РНК вируса гриппа А подтипа Н5 с флюоресцентной индикацией результатов в реальном времени, которая прошла испытания в ГИСК им. Л.А. Тарасевича и рекомендована для регистрации.

По информации НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, разработаны экспериментальные тест-системы для идентификации вирусов гриппа А(Н5 и Н7) у птиц и животных, а также совместно со специалистами Института молекулярной биологии им. Энгельгарта идет разработка микрочипов для исследований на животных.

Вопрос о перспективах разработки специфической вакцины против гриппа А(Н5N1) в Российской Федерации обсуждался 16 августа на совещании экспертов (ведущих ученых НИИ гриппа РАМН, НИИ вирусологии РАМН

и ГИСК им. Л.А. Тарасевича) в Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Принято решение о подготовке из сертифицированного ВОЗ реассортанта вируса А/Вьетнам/1194/2004(Н5N1) и PR8 (полученного методом обратной генетики), переданного Институту гриппа из референс-лаборатории ВОЗ, экспериментальных серий инактивированной моновакцины для дальнейшего изучения возможности ее применения в случае заболевания людей. В настоящее время отработывается антигенная нагрузка вновь создаваемой вакцины против гриппа А(Н5N1) с использованием адъюванта. Для производства «пилотных» серий вакцин будут использованы производственные мощности предприятия «Микроген» – ГУП «Иммунопрепарат» (г. Уфа).

Учитывая, что вероятность выпуска достаточного количества вакцин для защиты населения в первую пандемическую волну невелика, ключевую роль в профилактике и лечении гриппа до начала использования специфичной вакцины будут играть средства химиофилактики, запасы которых необходимо предусмотреть как в российском, так и в региональном масштабе:

- производные адамантана (ремантадин, алгирем, амантадин);
- ингибиторы активности нейраминидазы (озельтамивир – тамифлю, занамивир – реленза); в России получил распространение *арбидол* – представитель класса индолов;
- препараты интерферона и их индукторы: амиксин, циклоферон, неовир (низкомолекулярные синтетические соединения), кагоцел, ларифан, ридостин (природные соединения).

Проведенный специалистами Института систематики и экологии животных СО РАН анализ путей миграции птиц позволяет предположить, что весенняя миг-

рация 2006 г. может привести к распространению патогенных вирусов гриппа Н5 по всей территории Европейской части России. Это связано с тем, что птицы, мигрирующие в Европейской части России, и часть птиц, мигрирующих из Сибири, имеют общие районы зимнего гнездования.

ВОЗ заявила об имеющихся общих недостатках в подготовке к предстоящей пандемии гриппа, особенно в части оценки и прогнозирования смертности, объема социальных разрушений и размеров экономических потерь.

В настоящее время особо важно, руководствуясь Резолюцией ВОЗ WHA 58/5 от 23.05.2005 г., укрепить имеющийся потенциал в области эпиднадзора и кооперативные связи санитарных, ветеринарных и других заинтересованных служб, мобилизовать научный потенциал на разработку и реализацию национальной, региональных и международной программ по разработке диагностических вакцин для человека и животных, а также лекарственных препаратов для здравоохранения и сельского хозяйства.

В связи с регистрацией в России случаев заражения птиц патогенными вирусами Н5N1 необходимо усилить ветеринарный надзор за этими инфекциями, особенно на Дальнем Востоке и в Сибири, куда вирус может быть занесен стаями диких птиц, мигрирующих из стран Юго-Восточной Азии. Кроме того, следует контролировать ситуацию и среди людей, для чего необходимо своевременно разработать соответствующие диагностические препараты и методы.

В период подъема заболеваемости ОРВИ учреждениями здравоохранения совместно с руководителями птицеводческих хозяйств необходимо устанавливать медицинское наблюдение за персоналом, госпитализировать больных и проводить противоэпидемические мероприятия в очагах этих инфекций.

С целью предотвращения широкомасштабного распространения инфекции на территории России целесообразно осуществлять медицинское наблюдение за экипажами воздушных и морских судов, а также поездными бригадами, прибывающими из стран, неблагополучных по заболеваемо-

сти гриппом типа А(Н5N1), при необходимости осуществлять рейдовые проверки предприятий торговли и рынков с целью выявления птицы и птицеводческой продукции, поступающих из стран, неблагополучных по заболеваемости гриппом, вызываемым вирусом типа А(Н5N1).

В России должен быть создан резервный запас вакцинных и диагностических штаммов вирусов — потенциальных возбудителей пандемий, включая Н5N1 и Н7N7, которые могли бы быть быстро запущены в производство в случае начала пандемии.

Разработка и апробация ПЦР- тест-систем для выявления вирусов гриппа птиц

Г.А. Шипулин¹, И.Л. Обухов², А.Н. Панин² — ¹ ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, ² ФГУ ВГНКИ Россельхознадзора

В настоящее время большую обеспокоенность вызывает ситуация, связанная с эпизоотией высокопатогенного гриппа птиц в мире. С 7 июля 2005 г. впервые в России была зарегистрирована крупная эпизоотия на территории Сибирского и Уральского федеральных округов. С 14 октября падеж домашних птиц зафиксирован в Тульской области, а с 17 октября случаи заболевания отмечались в Турции, Румынии, Греции. 14 ноября был отмечен падеж 200 диких лебедей в Астраханской области. Заболевания регистрировали среди дикой и домашней птицы (куры, утки, гуси, индейки) в личных подворьях граждан. С середины ноября — начала декабря началась эпизоотия гриппа птиц в Автономной республике (АР) Крым.

С целью проведения филогенетического анализа нами были секвенированы протяженные сегменты генома вируса, кодирующие гемагглютинин и нейраминидазу, изолятов из Новосибирской, Тульской, Астраханской областей и АР Крым. Полученные последовательности нуклеотидов депонированы в Gen Bank под номерами DQ212791, DQ212792, DQ279300, DQ279301, DQ320136, DQ320137, DQ340847, DQ340848. Секвенирование показало, что циркулирующий в дан-

ной эпизоотии вирус наиболее близок (по гену гемагглютинина 99,2–99,5%, по гену нейраминидазы 99,5–99,7% гомологии) вирусу гриппа А (Н5N1), выделенному от диких водоплавающих птиц, павших при эпизоотии в мае–августе 2005 г. в Китайской провинции Qinghaihu на озере Цинхай, которое является местом скопления птиц, мигрирующих из Южной Азии, Новой Зеландии, Австралии и Сибири. Следует отметить, что обнаруженные на территории России и Крыма изоляты следует отнести ко второму клайду вируса гриппа Н5N1, для представителей которого не были характерны случаи смерти людей в Азии в 1997–2005 гг. Циркулирующий в данной эпизоотии вирус содержит несколько характерных маркеров: последовательность сайта протеолиза гемагглютинина, кодирующую 6 основных аминокислот (PQGERRRRKKR/GL), которая ассоциирована с высоким индексом патогенности для домашних птиц, деление в гене нейраминидазы (20 аминокислот в позиции 49–68), что является маркером адаптации вируса в организме птиц, а также видоспецифичный для птиц участок связывания гемагглютинина с сиаловыми рецепторами.

В условиях угрозы развития пандемии для быстрой оценки

эпизоотологической и эпидемической ситуаций и своевременного проведения санитарно-карантинных мероприятий с целью предотвращения распространения инфекции актуальна разработка и внедрение в практику эффективных методов экспресс-диагностики этого заболевания. Для диагностики гриппа птиц ВОЗ рекомендует проводить вирусологическое исследование с верификацией выделенных культур методами иммунофлюоресценции с моноклональными антителами к вирусу гриппа А определенного субтипа. В частности, для идентификации субтипа Н5 рекомендованы тест-система WHO Infl-Reagent kit, а также полимеразная цепная реакция (ПЦР) с амплификацией специфических участков гена гемагглютинина типа 5 и нейраминидазы типа 1 с последующим секвенированием фрагментов амплификации.

В настоящее время в мире не существует ни одной зарегистрированной диагностической ПЦР-тест-системы для идентификации субтипов вируса гриппа А. В связи с этим в ФГУН ЦНИИ эпидемиологии совместно с ФГУ ВГНКИ с 2003 г. велась разработка ПЦР-тест-систем с различными вариантами детекции продуктов ПЦР для обнаружения РНК вируса гриппа А с последующей идентификацией наиболее значимых в данный момент субтипов. Для ветеринарных служб разработана и производится тест-система «Грипп», позволяющая обнаруживать РНК вируса гриппа А и идентифицировать

субтипы Н5 и Н7 с использованием как электрофоретического способа детекции, так и гибридационно-флюоресцентной детекции в формате реального времени и после окончания ПЦР (с помощью детекторов «А1а-1» и «Джин»). Последний из упомянутых способов позволяет уменьшить продолжительность анализа, а также обеспечить более высокую аналитическую чувствительность с сохранением высокой специфичности теста и автоматизировать интерпретацию результатов анализа. Тест-система показала 100% специфичность в рамках панели, включавшей 12 штаммов вируса гриппа А различных субтипов, штаммы других возбудителей заболеваний птиц, а также образцы биологического материала различных типов. Установлено, что тест-система выявляет 0,1 ЭИД₅₀/см³ штамма А/крячка/Ю. Африка/61/Н5N3 и 0,1 ЭИД₅₀/см³ штамма А/утка/вирус чумы птиц/росток/34/Н7N1 (или 5×10³ ГЭ/мл при тестировании рекомбинантного положительного контрольного образца).

Разработанные нами тесты способны обнаруживать в 20–100 раз меньшее количество вируса, чем методика, рекомендованная ВОЗ для выявления субтипа Н5. Тест-система «Грипп» была рекомендована для регистрации в РФ на расширенном заседании научно-проблемных методических комиссий по контролю и стандартизации биологических лекарственных средств для животных, применяемых при бактериальных и грибковых болезнях, и биологических лекарственных средств для животных, применяемых при вирусных

болезнях (14 октября 2003 г.), была включена в Государственный заказ и в количестве 600 наборов поставлена в региональные и районные ветеринарные центры для проведения мониторинга за гриппом птиц на территории РФ. Для учреждений системы санэпиднадзора разработана тест-система «АмплиСенс Influenza virus Н5» на основе гибридационно-флюоресцентной детекции, позволяющая обнаруживать РНК вируса гриппа А и идентифицировать субтип Н5N1. Тест-система успешно прошла государственные испытания в ГИСК им. Л.А. Тарасевича, после чего была рекомендована для регистрации и использования в системе санэпиднадзора (№ ФС 42-015-723905).

За период с 27 июля по 14 декабря 2005 г. на базе ФГУП ГНЦ ВБ «Вектор», ФГУ ВГНКИ и ФГУН ЦНИИЭ проведена апробация разработанных тест-систем на материале, полученном от больных птиц и птиц, павших во время эпизоотии гриппа птиц на территории РФ и АР Крым. Исследованию подвергали образцы селезенки, трахеи, легких и мозга, фекалии и мазки из клоаки. В общей сложности было исследовано 173 образца из частных хозяйств Сибирского федерального округа, Тульской области и АР Крым и 1498 образцов из 155 птицефабрик 28 областей и 8 АР России. Во всех образцах, полученных от павших птиц из частных хозяйств на территории Сибирского федерального округа (155 образцов) и из д. Яндовка Тульской области (8 образцов), обнаружена РНК вируса гриппа А и идентифицирован субтип Н5N1. В 7 из 10 исследо-

ванных образцов от 7 птиц из Крыма был обнаружен вирус гриппа А и идентифицирован субтип Н5N1. Исследован материал от павших лебедей из Астраханской области (2 объединенных образца), в котором также обнаружена РНК вируса гриппа А и идентифицирован субтип Н5N1. Ни в одном из образцов, поступивших с птицефабрик от клинически здоровых птиц (1498 образцов), РНК вируса гриппа А не обнаружена. Ни один из этих образцов также не дал положительных результатов в тестах по идентификации субтипов Н5, Н7 или N1 вируса гриппа А. Положительные результаты ПЦР были подтверждены в дополнительных исследованиях. Проведено секвенирование фрагментов ПЦР и показано, что обнаруженный в образцах материала вирус гриппа А относится к субтипу Н5N1. Выполнено секвенирование продуктов, полученных путем амплификации с праймерами, рекомендованными ВОЗ для выявления геммагглютинина Н5 и нейраминидазы N1, и с праймерами на другие локусы этих генов. Секвенирование подтвердило, что обнаруженный в образцах материала вирус гриппа А относится к субтипу Н5N1. 10 положительных в ПЦР образцов из Омской области и 2 образца из Астраханской области параллельно были исследованы с помощью выделения вируса в развивающихся куриных эмбрионах с последующим серологическим анализом (РГА-РТГА) с использованием панели специфических антисывороток. Результаты этого исследования также свидетельствовали о наличии в этих образцах вируса гриппа серогруппы Н5.

УДК 616.12-07

К вопросу об оснащении медицинской аппаратурой лечебно-профилактических учреждений первичного звена здравоохранения России

В.А. Дегтярев

ООО «Восточно-европейский центр инновационных технологий», г. Москва

РЕЗЮМЕ

В свете принятой Правительством РФ приоритетной национальной программы «Здоровье» в статье показано, что успех реформирования здравоохранения страны полностью зависит от ответственности при выборе диагностической аппаратуры, поставляемой в лечебно-профилактические учреждения первичного звена здравоохранения, так как на нем лежит вся тяжесть работ по оказанию медицинской помощи многомиллионному населению России. На примере анализа работ в области диагностики нарушений функции сердечно-сосудистой системы доказано, что Россия в состоянии решить проблему поставки во все лечебные учреждения страны современной аппаратуры, изготовленной на основе передовых отечественных технологий.

Ключевые слова: первичное звено здравоохранения, аппаратурно-программный комплекс АПКО-8-РИЦ, объемно-компрессионная осциллометрия, метод Короткова.

Реформирование первичного звена здравоохранения с поставкой в лечебные учреждения современной медицинской аппаратуры является приоритетной национальной задачей, на решение которой выделены десятки миллиардов рублей.

К реализации этой уникальной возможности, предоставленной Правительством РФ, нужно пойти очень ответственно, детально изучив имеющиеся в стране передовые технологии и аппаратуру, отобрав лучшее и наиболее перспективное как в плане сегодняшнего оснащения аппаратурой лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), так и с точки зрения создания основы для ее дальнейшего совершенствования. По су-

ществу речь идет о стратегии развития медицины в России на многие годы вперед.

Совершенно ясно, что современные медицинские центры, находящиеся в крупных городах, даже при условии планируемого увеличения их количества еще на 10–15 проблему профилактики заболеваний и лечения многомиллионного населения России не решат. Для нашей страны с ее многочисленными районными городами, множеством крупных и мелких поселков, в том числе расположенных в отдаленных, труднодоступных местностях, имеется единственный путь выхода из создавшегося положения – укрепление первичного звена здравоохранения и оснащение его современной аппа-

ратурой. Без этой широкомасштабной акции невозможно остановить поток больных в крупные медицинские центры, которые заведомо не справятся с такой работой – вылечить сотни тысяч людей. Только хорошо развитая сильная «периферийная» медицина, начиная с ее первичного звена, в состоянии в корне изменить ситуацию, остановив миграцию больных в крупные медицинские центры и взяв на себя решение задачи ранней диагностики, профилактики и своевременного лечения заболеваний, предупреждая их дальнейшее развитие. В этом случае существенно уменьшится нагрузка на передовые, хорошо оснащенные медицинские центры, которые возьмут на себя выполнение функции оказа-



ния квалифицированной лечебной помощи, особенно тяжелобольным, которые не смогут получить ее по месту жительства. Фактически существующая многоуровневая система обследования и лечения населения наполняется новым содержанием, в ней меняются акценты и приоритеты (рис. 1).

Базовыми являются ЛПУ первичного звена здравоохранения. В них входят поликлиники, родильные дома, женские консультации, медико-санитарные части предприятий, фельдшерско-акушерские пункты. Здесь же работают врачи частной практики и семейные врачи. Следующий уровень (вторичное звено здравоохранения) – районные, областные и городские больницы, инфекционные больницы, спецдиспансеры (онкологические, туберкулезные и т. д.). Вместе с первичным звеном здравоохранения они составляют фундамент системы здравоохранения. Третье звено в организационной структуре здравоохранения – клинические больницы в городах и центрах, имеющих медицинские институты. И, наконец, крупные научно-исследовательские центры федерального уровня (четвертое звено), такие как Российский кардиологический научно-производ-

ственный комплекс Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ.

Естественно, основная нагрузка в плане обследования населения с целью ранней диагностики, профилактики и лечения заболеваний ложится на ЛПУ первичного и вторичного звеньев здравоохранения. Далее по объему оказываемой помощи идут клинические больницы и научно-исследовательские центры. В связи с этим задача сегодняшнего дня – поставка во все ЛПУ первичного звена здравоохранения современной, информативной и простой в обслуживании медицинской аппаратуры.

Есть еще один важный момент, который, по нашему мнению, не учитывается. Такая же аппаратура должна быть в ЛПУ, по крайней мере, второго и третьего уровней, для того чтобы обеспечить преемственность обследований. Именно эти звенья в первое время возьмут на себя основную работу по проведению консультаций для медицинского персонала пер-

вичного звена здравоохранения и обучению его выполнению обследований населения на новой аппаратуре.

В дальнейшем медицинская служба первичного звена здравоохранения достаточно быстро освоит новую аппаратуру и будет выполнять все большие объемы работ в области как диагностики, так и профилактики и лечения заболеваний с использованием данных, полученных с помощью новой аппаратуры.

Закупка импортной аппаратуры не решит проблему. На нее в масштабах страны просто не хватит финансовых средств. Выход один – использовать передовые отечественные технологии и аппаратуру. Необходимо более внимательно и профессионально изучить разработки отечественных ученых.

Поскольку эта проблема имеет принципиальное значение для реформирования здравоохранения, нам хотелось бы рассмотреть ее с учетом собственного опыта разработки аппаратуры и ее внедрения в медицинские учреждения.

В 2003 г. для первичного звена здравоохранения был предложен аппаратно-программный комплекс АПКО-8-РИЦ [4], который, будучи простым в эксплуатации, обеспечивает одновременное определение свыше 20 показателей кровотока, в том числе АД с помощью объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) [15], имеющей практически такую же точность, как прямая манометрия, что было показано в совместной работе с НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздравсоцразвития РФ при параллельной регистрации АД с введением катетера в плечевую артерию [4]. Комплекс позволяет определять также сердечный выброс, венозное давление, тонус магистральных и периферических артерий и т. д. По полученным данным с точностью, сопоставимой с точностью измерений на современ-

ной ультразвуковой аппаратуре, оценивают состояние функции эндотелия. Следовательно, на уровне первичного звена здравоохранения возможно раннее прогнозирование развития тяжелых осложнений гипертонической болезни, таких как инфаркт миокарда, инсульт или внезапная смерть.

Полностью отвечая требованиям времени, АПКО-8-РИЦ обеспечивает автоматическую расшифровку, статистическую обработку, табличное и графическое отображение, распечатку результатов, хранение и воспроизведение данных, их передачу в случае необходимости в консультационные центры, что находится в полном соответствии с положениями Приказа МЗ и РАМН от 27.08.2001 г. № 344/76 [13].

В случае включения АПКО-8-РИЦ в приоритетную национальную программу «Здоровье» имеется возможность оснастить им к 2007 г. все лечебные учреждения страны. При этом АПКО-8-РИЦ будет преобразован в носимый монитор, с помощью которого можно будет осуществлять суточное мониторирование любого показателя кровообращения. Передача полученных данных возможна с мобильных телефонов, что значительно расширит диапазон применения аппаратуры. К ней добавляется блок полного электрокардиографического обследования и оперативной оценки состояния сократительной функции миокарда. Врач получит возможность проводить анализ только тех показателей, которые ему необходимы в момент приема больного и оказания помощи пострадавшему. Поскольку вся информация сохраняется в базе данных аппаратуры, ее можно повторно проанализировать с привлечением дополнительных показателей или в полном объеме передать в консультационный центр.

АПКО-8-РИЦ прошел клинические испытания и апробацию в крупнейших клиниках и госпиталях

страны, в том числе в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко, НИИ трансплантологии и искусственных органов и т. д., и везде была дана положительная оценка его функциональных возможностей, в связи с чем рекомендовано использовать комплекс в поликлиниках и при массовых обследованиях населения.

По инициативе РАМН под руководством ГНИЦПМ Минздравсоцразвития РФ были проведены многоцентровые клинические испытания АПКО-8-РИЦ с участием 10 научно-исследовательских институтов, госпиталей, ведущих клиник г. Москвы, Московской области и г. Казани с целью определения и классификации уровней АД, измеренного с помощью ОКО, чтобы рекомендовать Минздравсоцразвития РФ включить этот комплекс в систему обследования населения.

По ряду, не зависящих от нас причин, обобщение полученных результатов затягивается. Тем не менее, мы сочли целесообразным опубликовать часть данных, полученных при многоцентровых исследованиях.

Объясняется это тем, что в настоящее время принимается недостаточно обоснованное, на наш взгляд, решение об использовании в приоритетной национальной программе «Здоровье» метода определения АД по Короткову. Это решение обосновывается требованиями международных стандартов и решений [1, 2, 26–31].

Поскольку определение АД у населения занимает одно из центральных мест в приоритетной национальной программе «Здоровье», вопрос о выборе метода его измерения заслуживает особого внимания и обсуждения, так как является как бы лакмусовой бумажкой, высвечивающей состояние дел с отбором современной аппаратуры, поставляемой в ЛПУ первичного звена здравоохранения.

Предложенный в 1905 г. русским врачом Н.С. Коротковым [7]

метод определения АД по звуковым эффектам, возникающим при пережатии плечевой артерии, в связи с его простотой стал практически единственным неинвазивным методом оценки АД, который используют во всех странах мира. Этот метод сыграл выдающуюся роль в развитии кардиологии, тем не менее, за более чем вековую историю не найдено общепризнанного научного объяснения возникновения звуковых тонов. Существует практически общее мнение о больших погрешностях определения АД этим методом, которые часто носят индивидуальный характер и также не находят научного объяснения.

Сам создатель метода считал появление звуков при компрессии плечевой артерии результатом схлопывания ее стенок при сдавливании. Аналогичного мнения придерживается Ю.З. Саакян [18], однако он считает, что при прохождении крови через сдавленный сосуд возникает клапанный эффект в результате закрытия артерии в фазу диастолы и резкого раскрытия ее в фазу систолы. Существует довольно распространенная теория возникновения звуковых тонов вследствие линейного ускорения тока крови в сжимаемой артерии и возникновения ее турбулентных завихрений, порождающих звук [8, 9]. Г.И. Косицкий, потративший многие годы на исследование происхождения тонов Короткова, придает также большое значение вибрации стенок артерии дистальнее манжеты. Еще в начале века М.В. Яновский [24], активно поддерживавший Н.С. Короткова в деле внедрения его метода в клиническую практику, считал, что аномалии тонов Короткова зависят от тонуса артериальной стенки, изменяющегося в связи с ее ритмическими сокращениями, направленными на продвижение крови. Такого же мнения придерживается Е. Stein [46]. На состояние тонуса стенок артерий и его

изменения при склерозировании сосуда, как на важный фактор, влияющий на тоны Короткова, указывали R. Altmann и A. Howe [25], а также P.E. Nielsen [37]. Об изменении звуковых явлений под действием средств, влияющих на просвет сосудов и сердечную деятельность, писал Д.О. Крылов [10]. Н. Ochiai и соавт. [40] считают, что на формирование тонов влияют исходный тонус стенок артерий, сила сердечных сокращений, величина выброса крови. И это еще не все привходящие факторы, которые могут оказывать влияние на формирование тонов артерии. Здесь и нервные влияния на тонус стенок артерий, и состояние функции эндотелия, способного изменить просвет, и характер кровотока в артерии, и т. п.

Результаты этого анализа должны насторожить ученых. Метод определения АД, не имеющий научного обоснования, зависящий от множества привходящих факторов, не имеющих прямого отношения к уровню АД, не может быть точным. По-видимому, по этой причине до сих пор не объяснен феномен так называемого бесконечного тона, который наблюдается у лихорадящих больных, при анемиях, тиреотоксикозах, физических и эмоциональных нагрузках, пороках сердца, у детей [26, 28, 39, 41]. Остается неясной природа так называемых провалов АД, когда в процессе его определения артерия вдруг перестает «звучать» в диапазоне 10–20 и даже 50 мм рт. ст. [11]. До сих пор не решено, по какой фазе шумов, IV или V, нужно определять АДд [43, 44].

Мы ознакомились с несколькими десятками публикаций, в которых проводилась сравнительная оценка точности метода Короткова и инвазивных методов. Предпочтение отдавали работам, в которых катетер вводили в плечевую артерию. Как правило, АДс, определенное по тонам Короткова, ниже, чем установленное с помощью прямого метода [35, 36], а АДд –

выше [34, 45]. При усреднении результатов измерений ошибка обычно равна 10–12 мм рт. ст. Некоторые авторы [29] считают, что она выше и находится в пределах 20 мм рт. ст.

По данным S.N. Hupuro и соавт., сравнивавших показатели, полученные с помощью 7 разных сфигмоманометров и инвазивным методом, АДс, измеренное по тонам Короткова, у ряда обследованных было на 31 мм рт. ст. ниже, а АДд на 10 мм рт. ст. выше [35].

Во время обследования 59 пациентов, проведенного P.E. Nielsen и соавт., при средней ошибке определения АДс аускультативным методом, равной –8,8 мм рт. ст., разброс данных составлял от +13 до –28 мм рт. ст. [38]. Средняя ошибка определения АДд у этих обследованных равнялась +10,8 мм рт. ст., а разброс – от +29 до –8 мм рт. ст. В других группах обследованных, по данным этих же авторов, разброс показателей, полученных прямым методом и методом Короткова, при определении АДс составил от –70 до +48 мм рт. ст., АДд по IV фазе тонов Короткова – от –14 до +36 мм рт. ст., по V фазе – от –36 до +19 мм рт. ст.

При обследовании 11 здоровых молодых людей в возрасте 21–28 лет в положении лежа, стоя и под углами до 10° к горизонтальной плоскости установлено, что АДс, определенное по тонам Короткова, было в среднем ниже, чем зафиксированное инвазивным методом, на 4,7 мм рт. ст., разброс же данных при парных сравнениях составил от –38 до +15 мм рт. ст. Среднее значение АДд было выше на 17,1 мм рт. ст. при разбросе данных от –8 до +52 мм рт. ст. [33].

При обследовании беременных показано, что среднее отклонение АДс, определенного по методу Короткова, от полученного прямым методом составило –5,4 мм рт. ст. при разбросе данных от +17,8 до –28,6 мм рт. ст., АДд, определенного по IV фазе тонов, – +11,1 при

разбросе от +28,7 до –6,5 мм рт. ст., по V фазе – +6,6 мм рт. ст. при разбросе от +26,2 до –13 мм рт. ст. [42].

Интересна комплексная работа, выполненная совместно рядом клиник Канады [45]. Перед исследователями стояла задача при сравнении метода Короткова с прямой манометрией плечевой артерии у разных лиц преимущественно старшей возрастной группы установить погрешность определения АДд при выслушивании тонов до IV и V фаз. Прямые измерения проводили через 15–30 мин после начала обследования, когда АД устанавливалось на относительно постоянном уровне. Всего обследовано 47 человек. АДс, измеренное по тонам Короткова, в среднем было ниже, чем определенное прямым методом, на 11 мм рт. ст., при этом разброс данных был от 0 до 42 мм рт. ст. У 21% обследованных ошибка определения АДс оказалась равной или ниже 5 мм рт. ст., у 40% – равна или ниже 10 мм рт. ст., у 64% – равна или ниже 15 мм рт. ст. У 36% обследованных ошибка превышала 15 мм рт. ст., у 26% – 20 мм рт. ст., у 15% – 30 мм рт. ст. Ошибка измерения АДд по V фазе методом Короткова была в пределах 5 мм рт. ст. и меньше у 39% обследованных, 10 мм рт. ст. и меньше у 63%, 15 мм рт. ст. и меньше у 90%. Разброс данных составил от –62 до +1 мм рт. ст.

По нашему мнению, представленные примеры работ, в которых показана высокая погрешность метода Короткова при определении АД, убедительны и приводят новые примеры в статье ограниченного объема не имеет смысла.

Мы решили проанализировать часть материала, полученного в многоцентровых клинических исследованиях, в которых сравнивали методы определения АД – ОКО и по тонам Короткова. Из имеющегося материала многоцентровых исследований, в которых было обследовано 1000 чело-

век и выполнено 7000 парных измерений АД с помощью ОКО и по тонам Короткова, в статью включены результаты обследования 198 человек, которые были типичны для работы в целом. Поскольку точность измерения АД посредством ОКО сопоставима с точностью прямого метода при катетеризации плечевой артерии [4], при анализе материала за эталонный был принят этот метод, за исследуемый – метод Короткова.

Определение АД по тонам Короткова осуществляли в соответствии с международными протоколами [26–29]. Два врача, хорошее состояние слуха которых было подтверждено аудиометрически, имеющие соответствующие сертификаты, подтверждающие их профессиональную подготовку для определения АД по тонам Короткова, проводили измерения одновременно и независимо друг от друга, используя спаренный фонендоскоп.

Среди обследованных были 135 мужчин и 63 женщины, средний возраст которых составлял 49 ± 17 лет (от 16 до 82 лет). Средний уровень АДс был равен 140 ± 27 мм рт. ст. (от 93 до 222 мм рт. ст.), АДд – 84 ± 14 мм рт. ст. (от 40 до 120 мм рт. ст.). В общей сложности выполнено 290 парных измерений, из них 49 – у 39 человек с 1-й категорией АД по классификации ВОЗ/МОАГ, 48 – у 38 человек со 2-й категорией АД, 45 – у 40 человек с 3-й категорией АД, 38 – у 33 человек с 4-й категорией АД, 33 – у 25 человек с 5-й категорией АД, 38 – у 28 человек с 6-й категорией АД и 39 – у 25 человек с 7-й категорией АД [1]. У 107 обследованных диагностирована гипертоническая болезнь, у 38 – гипертоническая болезнь в сочетании с ИБС, у 21 – ИБС, у 4 – вегетососудистая дистония, 36 человек были здоровы.

Существуют определенные требования к классу точности приборов для определения АД. Приведенные в табл. 1 данные предпола-

Таблица 1

Требования к классу точности приборов для определения АД, %

Класс	≤ 5 мм рт. ст.	≤ 10 мм рт. ст.	≤ 15 мм рт. ст.
A	60	85	95
B	50	75	90
C	40	65	85

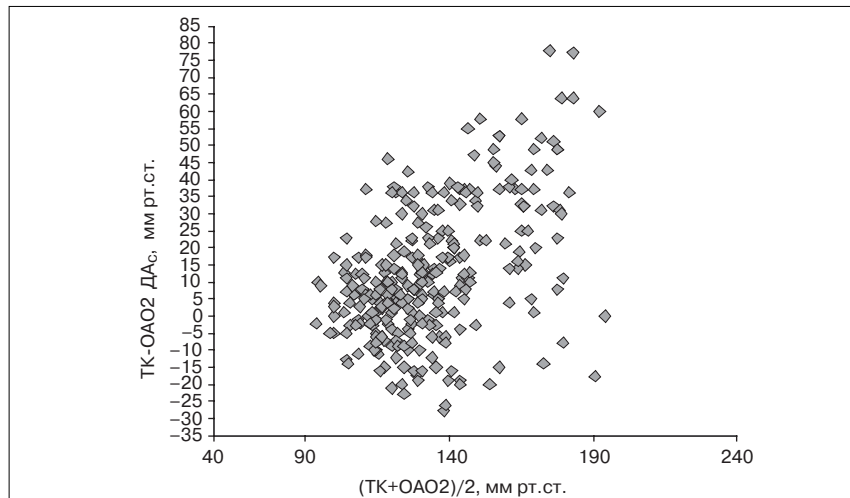


Рис. 2. Разброс погрешностей определения АДс по тонам Короткова

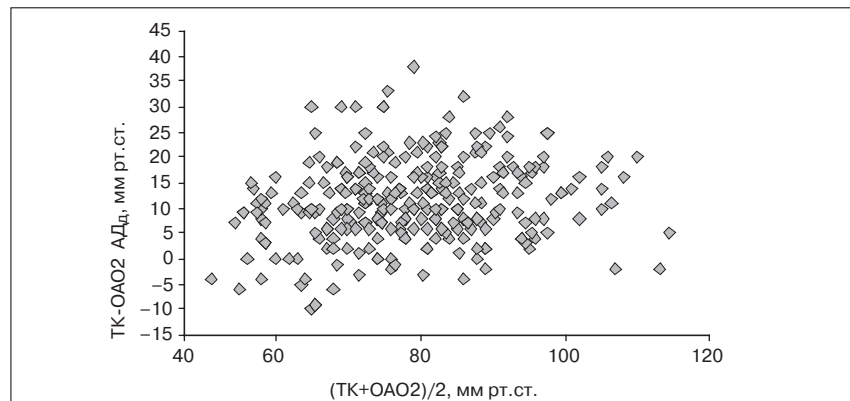


Рис. 3. Разброс погрешностей определения АДд по тонам Короткова

гают оценку точности приборов по самым мягким требованиям, предусмотренных протоколом BHS-93 [27]. Согласно этому протоколу, приборы для определения как АДс, так и АДд должны иметь класс точности не ниже В. В случае несоответствия этому требованию они не могут быть рекомендованы для применения.

Далее приведены основные результаты исследований.

Ошибка определения АДс по тонам Короткова в среднем по всем обследованным составила $-12,6$ мм рт. ст. (SD $-19,6$), АДд – $11,4$ мм рт. ст. (SD $-8,02$).

Разброс погрешностей определения АДс по методу Короткова в целом по группе обследованных показан на рис. 2. Их крайние значения составили -29 и $+79$ мм рт. ст.

Разброс погрешностей определения АДд по методу Короткова в це-

Таблица 2

Точность метода Короткова при определении АДс, %

≤ 5 мм рт. ст.	≤ 10 мм рт. ст.	≤ 15 мм рт. ст.	> 15 мм рт. ст.	> 20 мм рт. ст.	> 30 мм рт. ст.
23	44	58	42	30	21

Таблица 3

Точность метода Короткова при определении АДд, %

≤ 5 мм рт. ст.	≤ 10 мм рт. ст.	≤ 15 мм рт. ст.	> 15 мм рт. ст.	> 20 мм рт. ст.	> 30 мм рт. ст.
19	49	71	29	12	1

лом по группе обследованных показан на рис. 3. Их крайние значения равнялись -10 и +37 мм рт. ст.

В табл. 2 и 3 представлены результаты оценки точности метода Короткова при определении АДс и АДд в целом по группе обследованных.

Представленные данные по АДс практически совпадают с результатами исследований [45], которые также выполняли с введением катетера в плечевую артерию.

По нашему мнению, полученные данные должны заставить задуматься руководителей соответствующих ведомств Минздрава и Росздравнадзора, которым поручена комплектация первичного звена здравоохранения аппаратурой для определения АД.

Преимуществом АПКО-8-РИЦ, помимо высокой точности определения АД, является то, что он позволяет регистрировать, а не рассчитывать, как это часто делают, такой важный показатель гемодинамики, каким является среднединамическое АД (АДср), которому придают большое значение в современной кардиологии.

В обновленной программе АПКО-8-РИЦ при мониторинговании АД компрессия в манжете уменьшается на 40–50%, так как точкой отсчета становится АДср, которое, как правило, даже у тяжелобольных не превышает 120–130 мм рт. ст. Особую ценность это имеет при определении АД в ночные часы, когда высокая компрессия в манжете совре-

менных мониторов по существу «срывает» чистоту исследования, так как представляет большие неудобства для больного, который, как правило, просыпается при нагнетании воздуха в манжету и нервничает.

Важное место в программе АПКО-8-РИЦ займут оценка состояния сердца по общепринятым критериям электрокардиографического обследования пациента и экспресс-оценка сократительной функции миокарда по ЭКГ.

Многие исследователи давно отметили тесную сопряженность электрических и механических параметров левого желудочка сердца [5, 14, 22, 23]. Рассматривая распространение электрокардиосигнала с позиции антенно-волновой теории, Ю.Д. Сафонов и Б.И. Киселев показали зависимость его временных интервалов от механической деятельности сердца, а также возможность оценки функциональных объемов левого желудочка (ОФП ЛЖ) сердца по ЭКГ [20]. В дальнейшем были разработаны способы определения ОФП ЛЖ на основе анализа временных интервалов ЭКГ [21].

В 1989 г. М.Ю. Сафонов защитил диссертацию [19] по клинико-физиологическому обоснованию электрокардиографического метода определения ОФП ЛЖ сердца и исследования их динамики при моделировании факторов полета. В клиниках Воронежского государственного медицинского ин-

ститута им. Н.Н. Бурденко результаты определения ОФП ЛЖ по ЭКГ сопоставляли с данными, полученными при их одновременном определении с помощью кино-вентрикулографии и ультразвуковой эхокардиографии.

Всего обследованы 115 пациентов в возрасте от 12 до 60 лет. У 80 человек, у которых одновременно регистрировали ЭКГ и КВГ, имелись строгие показания к инвазивному исследованию по поводу ИБС, приобретенных, врожденных пороков сердца и гипертрофической кардиомиопатии. У 35 пациентов, у которых проводили сравнительное исследование ЭКГ и ЭхоКГ, были ИБС, приобретенные и врожденные пороки сердца, гипертрофическая кардиомиопатия и миокардиты.

Больные были разделены на 3 группы: с уменьшенным (до 110 см³), условно нормальным (110–140 см³) и увеличенным (более 140 см³) конечно-диастолическим объемом (КДО) левого желудочка.

ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении или в отведении V₄–V₅, иногда в отведении А по Нэбу. Расчеты КДО и конечно-систолического объема (КСО) при сравнении с КВГ проводили по Hammermeister, при сравнении с ЭхоКГ – по формуле Teichholz. При статистической обработке результатов сравнительных исследований определяли коэффициент корреляции (r).

Основные результаты исследований, подтверждающие возможность определения ОФП ЛЖ по ЭКГ, представлены в табл. 4 и 5.

Важно отметить, что при сопоставлении значений КДО, КСО, УО и ФВ, установленных при электрокардиографии и киновентрикулографии, выявлена тесная корреляционная связь во всех группах обследованных. Особенно это ценно для ФВ, имеющей решающее значение в определении сократительной функции миокарда. Как видно из данных табл. 4, различия сред-

Таблица 4

Результаты определения ОФП ЛЖ сердца по ЭКГ и КВГ ($M \pm m$)

Показатель	Группа I (n=28)		Группа II (n=22)		Группа III (n=30)	
	ЭКГ	КВГ	ЭКГ	КВГ	ЭКГ	КВГ
КДО, см ³	91,3±2,8	89,2±2,7	123,9±2,4	120,6±2,2	172,6±6,8	171,8±6,3
r	0,85 (p<0,01)		0,75 (p<0,01)		0,92 (p<0,01)	
КСО, см ³	31,7±1,4	29,8±1,4	48,5±2,5	46,1±2,5	79,8±5,3	79,0±5,0
r	0,84 (p<0,01)		0,96 (p<0,01)		0,95 (p<0,01)	
УО, см ³	59,5±1,9	59,4±1,9	75,3±2,1	74,5±2,2	92,6±2,5	92,8±2,7
r	0,87 (p<0,01)		0,83 (p<0,01)		0,80 (p<0,01)	
ФВ, %	65,4±0,9	66,8±1,1	61,0±1,7	62,0±1,8	54,7±1,3	54,9±1,4
r	0,90 (p<0,01)		0,97 (p<0,01)		0,90 (p<0,01)	

Примечание. УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса.

них значений ФВ в I группе находились в пределах от -3,7 до +2,6%, во II – от -2,6 до +2,3%, в III – от -4,1 до +3,4%. Различия средних величин ФВ, полученных при электрокардиографии в 3 группах, составляли еще меньшую величину: -2,1%, +1,6%, -0,4% соответственно. Корреляционная связь между ними была еще более сильной.

Анализ результатов определения КДО, КСО, УО и ФВ ЛЖ сердца по ЭКГ и ЭхоКГ показал, что во всех 3 группах обследованных корреляционная связь должна быть оценена как сильная при малой вероятности ошибки. Нельзя не отметить также, что результаты определения ФВ ЛЖ по ЭКГ и КВГ, а так-

же ЭКГ и ЭхоКГ, отражающей соотношение УО и КДО, т. е. интегральную сократительную способность левого желудочка, по данным исследований с использованием попарно сравниваемых методов, были практически одинаковыми во всех группах и эта закономерность сохранялась во всем диапазоне исследованных параметров.

Может возникнуть мысль о перегрузке медицинского персонала первичного звена здравоохранения в связи с таким большим количеством данных о сердечно-сосудистой системе. По нашему мнению, этой опасности не существует. Во-первых, появились совершенно новые технические возможности регистрации, анализа

и клинической оценки данных. Например, для определения АД достаточно надеть на руку манжету и нажать кнопку на приборе. Через 30–40 с врач получит выверенную, свободную от субъективной оценки информацию о величинах АД. Более того, они сохраняются в памяти прибора. Аппаратура «высвечивает» «больные точки» в гемодинамике, анализирует взаимосвязь систем, например сердечный выброс (СВ) и состояние сосудов, и т. д.

С включением в национальную программу «Здоровье» аппаратно-программного комплекса АПКО-8-РИЦ создается основа для изготовления и поставки в поликлиники приборов для ранней диагностики

Таблица 5

Результаты определения ОФП ЛЖ сердца по ЭКГ и ЭхоКГ ($M \pm m$)

Показатель	Группа I (n=10)		Группа II (n=12)		Группа III (n=13)	
	ЭКГ	ЭхоКГ	ЭКГ	ЭхоКГ	ЭКГ	ЭхоКГ
КДО, см ³	94,5±4,9	93,7±3,7	116,3±4,3	122,7±2,4	179,5±11,8	218,8±12,8
r	0,95 (p<0,01)		0,84 (p<0,01)		0,83 (p<0,01)	
КСО, см ³	32,7±3,3	33,8±2,8	44,1±3,0	48,2±1,9	90,1±9,5	114,9±11,1
r	0,97 (p<0,01)		85 (p<0,01)		88 (p<0,01)	
УО, см ³	61,8±1,9	59,9±1,6	72,2±2,9	74,6±2,2	89,4±5,6	103,9±5,5
r	89 (p<0,01)		89 (p<0,01)		0,88 (p<0,01)	
ФВ, %	66,2±1,9	64,4±1,8	62,3±1,8	60,8±1,3	51,1±3,0	48,8±2,8
r	0,80 (p<0,01)		0,89 (p<0,01)		0,95 (p<0,01)	

и профилактики нарушений функции кровообращения. Это может быть отдельный комфортный монитор АД или ВД. В отличие от известной аппаратуры АПКО-8-РИЦ с такой же легкостью может мониторировать СВ, показатели податливости сосудов, динамику периферического сопротивления и т. д.

В данной статье рассматривается главный стратегический вопрос для здравоохранения России. Последовательное улучшение оснащения ЛПУ первичного звена здравоохранения современной аппаратурой позволило бы перенести центр тяжести оказания медицинской помощи многомиллион-

ному населению России в места его постоянного проживания. Тем самым крупные медицинские центры освобождаются от пациентов, обследование и лечение которых могут быть проведены на высоком уровне на местах. Или же остается скудное аппаратное оснащение, и тогда поток больных в центры будет ограничиваться только их материальными возможностями, но эти больные не смогут получить квалифицированную помощь, их заболевания будут прогрессировать, а они – умирать или становиться тяжелыми инвалидами на десятилетия раньше.

Предлагаемый нами путь – оснащение всех поликлиник, родиль-

ных домов, женских консультаций, медсанчастей, фельдшерско-акушерских пунктов, а также врачей общей практики АПКО-8-РИЦ может изменить ситуацию в области оказания медицинской помощи больным с нарушениями кровообращения. Это направление медицины в России снова стало бы таким, как раньше, когда проводили тщательную диспансеризацию населения, своевременно оказывали профилактическую и лечебную помощь. Только теперь это можно делать на более высоком уровне, соответствующем современным техническим возможностям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертония. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Международного общества гипертонии. – М., 1999. – 18 с.
2. Всероссийское научное общество кардиологов. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). – М., 2004. – 18 с.
3. Григорян С.С., Саакян Ю.С., Цатурян А.К. К теории метода Короткова // Биомеханика (София). – 1984. – № 15–16. – С. 54–75.
4. Дегтярев В.А. Возможности комплексного исследования системы кровообращения у населения методом объемной компрессионной осциллометрии // Рос. мед. вести. – 2003. – Т. 8, № 4. – С. 18–28.
5. Дембо А.Г., Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.
6. Европейское общество по артериальной гипертонии. Европейское общество кардиологов 2003. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
7. Коротков Н.С. К вопросу о методах исследования кровяного давления // Труды Военно-медицинской академии. – СПб, 1905. – Т. 2, № 9. – С. 365.
8. Косицкий Г.И. Анализ причин возникновения звуковых явлений в артерии при сдавливании ее манжетой // Биофизика. – 1958. – Т. 3, вып. 6. – С. 648–657.
9. Косицкий Г.И. Теория звукового метода исследования артериального давления // Физиол. журн. СССР. – 1958. – Т. 44, № 12. – С. 1146–1157.
10. Крылов Д.О. Материалы к вопросу об изменении звуковых явлений Короткова в плечевой артерии под влиянием средств, изменяющих калибр сосудов и сердечную деятельность // Изв. Военно-медицинской академии. – 1908. – Т. XVI. – С. 1–5, 29–185, 323–451, 586.
11. Маляренко Ю.Е. Метод Короткова на современном этапе развития кардиологии // Кардиология. – 1976. – № 9. – С. 142–146.
12. Микаелян Г.З. К исследованию процесса, протекающего при измерении артериального давления методом Короткова // Кровообращение. – 1977. – № 4. – С. 55–57.
13. Об утверждении концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации. Приказ МЗ и РАМН от 27.08.2001 г. № 344/76.
14. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. – М.: Медицина, 1984. – 528 с.
15. Рагозин В.Н., Дегтярев В.А. Способ измерения артериального давления // Патент РФ № 2088140 от 27.08.1997 г.
16. Розенблюм А.А. О методической погрешности измерения артериального давления по методу Короткова // Измерения в медицине и их метрологическое обеспечение. – М., 1986. – С. 85–85.
17. Саакян Ю.З. Исследование механики тонов Короткова: Дис. канд. ... физ.-мат. наук. – М., 1985. – 134 с.
18. Саакян Ю.З. Ударные волны при течении несжимаемой жидкости в схлопывающихся трубках в приложении к крупным кровеносным сосудам // Изв. АН СССР. Мех. жидкости и газа. – 1987. – № 6. – С. 44–50.
19. Сафонов М.Ю. Клинико-физиологическое обоснование электрокардиографического метода определения объемно-функциональных показателей левого желудочка сердца и исследование их динамики при моделировании факторов полета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – 28 с.
20. Сафонов Ю.Д., Киселев Б.И. Новые данные о генезе зубцов электрокардиограмм // Сб. науч. тр. Воронежского гос. мед. ин-та. – Воронеж, 1983. – С. 4–16.
21. Сафонов Ю.Д., Киселев Б.И., Сафонов М.Ю. Способ определения объемно-функциональных параметров левого желудочка сердца. – А.с. 1325738 СССР, 22.03.1987.
22. Фогельсон Л.И. Болезни сердца и сосудов. – М.: Изд-во АН СССР, 1951. – 863 с.
23. Фуркало Н.К., Лутай М.И. Амплитуда зубца R и сократительная функция левого желудочка у больных ишемической болезнью серд-

- ца // Кардиология. – 1982. – Т. 22, № 6. – С. 44–50.
24. Яновский М.В. Аномалии явлений Короткова в связи с вопросом о ритмических сокращениях сосудистой стенки // Изв. Военно-медицинской академии. – 1911. – XXII, № 1. – С. 20–25.
 25. Altmann R., Howe A. Relation between arterial tones and stroke volume // Z. Kreislaufforsch. – 1954. – Vol. 43, N 5–6. – P. 180–185.
 26. American national standard: electronic or automated sphygmomanometers. – Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation, 1993.
 27. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American national standard for electronic or automated sphygmomanometer ANSI/AAMI, SP 10–1992. – Arlington, VA; AAMI, 1993.
 28. Beevers G., Lip G.Y., O'Brien E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part II conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement // BMJ. – 2001. – Vol. 322, N 7293. – P. 1043–1047.
 29. Bergen F.H., Weatherhead D.I., Treolar A.E. et al. Comparison of indirect and direct methods of measuring arterial blood pressure // Circulation. – 1954. – Vol. 10. – P. 481–490.
 30. British Standard BSEN 1060–1, 1996.
 31. British Standards Institution BSI 1060–2, 1996.
 32. Harris J. The resistance of arterial walls and its effect on blood pressure readings // J. Physiol. (Lond.). – 1934. – Vol. 1. – P. 270.
 33. Henschel A., de la Vega F., Longstreet H. Simultaneous direct and indirect blood pressure measurements in man at rest and work // J. Appl. Physiol. – 1954. – Vol. 6. – P. 506–508.
 34. Holland W.W., Humerfelt S. Measurement of blood-pressure: comparison of intra-arterial and cuff values // BMJ. – 1964. – Vol. 2. – P. 1241–1243.
 35. Hunyor S.N., Flynn J.M., Cochineas C. Comparison of performance of various sphygmomanometers with intra-arterial blood-pressure readings // BMJ. – 1978. – Vol. 2. – P. 159–162.
 36. Lewis R.R., Evans P.J., McNabb W.R., Padayachee T.S. Comparison of indirect and direct blood pressure measurements with Osler's manoeuvre in elderly hypertensive patients. Department of Geriatric and General Medicine, Guys Hospital, London, UK // J. Hum. Hypertens. – 1994. – Vol. 8, N 12. – P. 879–885.
 37. Nielsen P.E. The accuracy of auscultatory blood pressure measurement in the elderly // Acta Med. Scand. – 1983. – N 676 (suppl). – P. 39–44.
 38. Nielsen P.E., Larsen B., Holstein P. Accuracy of auscultatory blood pressure measurements in hypertensive and obese subjects // Hypertension. – 1983. – N 5. – P. 122–127.
 39. O'Brien E., Asmar R., Beilin L. et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 821–848.
 40. Ochiai H., Miyazaki N., Miyata N. et al. Assessment of the accuracy of indirect blood pressure measurements // Jpn. Heart J. – 1997. – Vol. 38, N 3. – P. 393–407.
 41. Perloff D., Grim C., Flack J. et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometer // Circulation. – 1993. – Vol. 88, N 5, Pt 1. – P. 2460–2470.
 42. Rattery E.B., Ward A.P. The indirect method of recording blood pressure // Cardiovasc. Res. – 1968. – N 2. – P. 210–218.
 43. Recommendations for Human Blood Pressure Determinations by Sphygmomanometers. Statement of the Committee of the American Heart Association of Revise Standardization of Blood Pressure Reading // JAMA. – 1951. – Vol. 147, N 7. – P. 632–636.
 44. Recommendations of the American Heart Association and the Cardiac Society of Great Britain and Ireland; Standardization of Blood Pressure Reading // Am. Heart J. – 1939. – Vol. 18. – P. 95.
 45. Roberts L.N., Smiley J.R., Manning M.D.A. Comparison of direct and indirect blood-pressure determinations // Circulation. – 1953. – Vol. 8. – P. 232–242.
 46. Stein E. Die spontane vasomotorische Activitat der peripheren Strombahn des Menschen // Z. Kreislaufforsch. – 1954. – Vol. 43, N 3–4. – P. 73–88.

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (до 1993 г. Центральный институт усовершенствования врачей) было основано 6 декабря 1930 г. В настоящее время на 7 факультетах академии, объединяющих 110 кафедр и 7 курсов, трудятся 330 профессоров и докторов наук, 550 кандидатов наук. Среди преподавателей 3 академика РАН, 32 академика и члена-корреспондента РАМН, 19 заслуженных деятелей науки РФ, 13 лауреатов Государственной премии РФ, 22 заслуженных работника высшей школы, 35 заслуженных врачей РФ. На кафедрах и в 5 научно-исследовательских лабораториях и отделах ведется большая научная работа.

Ежегодно в академии проходят обучение более 30 тыс. слушателей, докторантов, аспирантов и ординаторов. Академия располагает современными клиническими базами в передовых клиниках и институтах, включая собственную клинику, двумя современными общежитиями-гостиницами, библиотекой.

Предлагаемый Вашему вниманию календарный план циклов последипломного обучения на II–IV кварталы 2006 г. является отражением многогранной деятельности Российской медицинской академии последипломного образования.

Ректор – академик РАМН **Л.К. Мошетова**

Календарный план циклов последипломного обучения в РМАПО на II–IV кварталы 2006 г.

Факультет организации национального и международного здравоохранения

Кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья (тел.: 458-95-62, 458-63-37)

Организация здравоохранения и общественное здоровье. ОУ. 15.05-10.06; 02.10-21.10; 01.11-29.11; 13.11-09.12

Правовые и организационные аспекты деятельности работников кадровых служб здравоохранения. ТУ. 06.11-25.11

Вопросы финансово-экономической деятельности органов и учреждений здравоохранения. ТУ. 27.11-16.12

Организация здравоохранения и общественное здоровье. ОУ. 09.10-06.11

Организация плано-экономической деятельности органов и учреждений здравоохранения. ТУ. 10.04-29.04

Актуальные вопросы плано-экономической деятельности органов и учреждений здравоохранения. ТУ. 07.06-28.06

Вопросы финансовой деятельности органов и учреждений здравоохранения. ТУ. 15.05-03.06; 04.09-23.09

Принятые сокращения:

ТУ – тематическое усовершенствование;

ОУ – общее (сертификационное) усовершенствование;

ПП – профессиональная переподготовка.

Выездные циклы проводятся по заявкам от органов и учреждений здравоохранения.

Кафедра медицинской статистики и информатики (тел.: 458-95-67)

Организация здравоохранения и общественное здоровье. ОУ. 11.05-07.06

Медицинская статистика. ОУ. 09.10-06.11

Компьютерная грамотность ТУ. 20.11-02.12

Кафедра международного здравоохранения (тел.: 458-95-66)

Менеджмент в системе здравоохранения. ТУ. 03.04-29.04

Организация здравоохранения и общественное здоровье. ОУ. 15.05-10.06; 02.10-28.10

Кадровый менеджмент в системе здравоохранения. ТУ. 11.09-23.09

Курс ВОЗ. Технология управленческой деятельности в работе администраторов здравоохранения. ТУ. 11.11-08.12

Кафедра технологии последипломного обучения (тел.: 458-62-20)

Педагогика и психология высшей школы. ТУ. 09.10-06.11

Актуальные вопросы дополнительного медицинского образования. ТУ. 22.11-19.12

Кафедра транспортной медицины (тел.: 490-42-43)

Психокоррекция и психотерапия на транспорте. ТУ. 03.04-29.04; 02.10-28.10; 01.11-29.11; 30.11-27.12

Восстановительная медицина на транспорте. ТУ. 03.05-31.05; 01.06-29.06

Современная функциональная диагностика на транспорте. ТУ. 04.09-30.09

Кафедра управления и организации медико-социальной службы (тел.: 141-90-64, 246-61-20)

Сестринское дело. ОУ. 03.04-29.04; 15.05-10.06; 04.09-30.09; 30.10-27.11; 27.11-23.12

Организация сестринского дела. ОУ. 02.10-28.10

Организация медико-социальной помощи. ОУ. 01.06-29.06

Кафедра тропических и паразитарных болезней (тел.: 455-90-92, 458-63-55)

Паразитарные заболевания желудочно-кишечного тракта. ТУ. 17.04-29.04

Эпидемиология (паразитология). ОУ. 15.05-10.06

Санитарно-паразитологический надзор в системе сертификации продукции. ТУ. 06.11-02.12

Иммунитет и иммунодиагностика паразитарных болезней ТУ. 04.12-16.12

Терапевтический факультет

Кафедра терапии и подростковой медицины (тел.: 945-48-70, 484-94-75)

Терапия. ОУ. 10.05-06.06; 14.09-11.10; 17.10-14.11; 15.11-12.12; 21.11-18.12

Функциональная диагностика. ОУ. 09.10-06.11

Кафедра клинической фармакологии и терапии (тел.: 152-31-91)

Терапия. ОУ. 01.11-29.11; 30.11-27.12

Клиническая фармакология. ОУ. 04.10-31.10; ПП. 15.03-07.07

Кафедра гематологии и интенсивной терапии (тел.: 257-39-02)

Гематология. ОУ. 04.09-30.09; 20.11-16.12
Трансфузиология. ОУ. 02.10-28.10
Клиническая гематология и трансфузиология. ТУ. 10.04-22.04

Кафедра ревматологии (тел.: 115-93-95, 115-95-34)

Ревматология. ОУ. 10.05-06.06; 19.10-16.11
Внутрисуставное введение препаратов при заболеваниях суставов. ТУ. 04.10-17.10
Дифференциальная диагностика заболеваний суставов. ТУ. 17.11-28.12

Кафедра терапии (тел.: 490-10-21, 490-10-69)

Терапия. ОУ. 01.06-29.06; 04.09-30.09; 04.10-31.10; 08.11-05.12

Кафедра гастроэнтерологии (тел.: 268-54-53)

Гастроэнтерология. ОУ. 04.10-31.10; 02.11-30.11; 01.12-28.12

Кафедра питания (тел.: 113-17-72)

Диетология (для среднего мед. персонала). ОУ. 15.11-12.12
Диетология (для врачей). ОУ. 12.05-08.06; 25.09-06.11; ПП. 06.09-27.12

Кафедра инфекционных болезней (тел.: 945-99-58)

Инфекционные болезни. ОУ. 01.04-28.04; 01.11-29.11; 01.12-28.12
Клиническая диагностика ВИЧ и СПИД ассоциированных заболеваний. ТУ. 01.07-14.07

Клинико-лабораторная диагностика инфекционных заболеваний. ТУ. 04.09-16.09

Актуальные проблемы инфектологии. ТУ. 19.09-16.10

Заболевания, передающиеся половым путем. ТУ. 18.10-31.10

Кафедра профпатологии (тел.: 365-40-03)

Профпатология. ОУ. 11.05-07.06; 05.10-01.11; 02.11-30.11; 01.12-28.12

Профессиональная патология от воздействия физических факторов. ТУ. 13.04-26.04

Кафедра эндокринологии и диабетологии (тел.: 152-35-40, 152-77-01)

Эндокринология. ОУ. 14.09-11.10; 16.10-27.11; 29.11-26.12; ПП. 14.03-06.07

Диабетология. ОУ. 11.05-31.05

Кафедра дерматовенерологии и клинической микологии с курсом лабораторной диагностики и лабораторной микологии (тел.: 964-11-52)

Инфекции, передающиеся половым путем. ТУ. 29.05-10.06

Дерматовенерология. ОУ. 31.08-27.09; 28.09-25.10; 26.10-23.11; 28.11-25.12

Дерматовенерология. ПП. 01.09-22.12

Дерматомикозы. ТУ. 14.06-27.06

Курс лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии (тел.: 964-11-52)

Диагностика инфекций, передающихся половым путем. ТУ. 14.06-27.06

Лабораторная диагностика сифилиса. ТУ. 04.10-17.10

Клиническая лабораторная диагностика. ОУ. 06.04-04.05; 15.05-10.06; 06.09-03.10; 01.11-29.11

Клиническая интерпретация результатов лабораторных исследований в дерматовенерологии. ТУ. 30.11-27.12

Кафедра неврологии (тел.: 252-93-63)

Неврология. ОУ. 25.04-24.05; 30.05-27.06; 24.08-20.09; 27.09-24.10; 26.10-23.11; 29.11-26.12

Кафедра рефлексологии и мануальной терапии (тел.: 945-56-18)

Рефлексотерапия. ОУ. 10.05-06.06

Мануальная терапия. ОУ. 07.06-05.07

Мануальная терапия. ПП. 06.09-27.12

Кафедра психиатрии (тел.: 954-90-02)

Психиатрия. ОУ. 03.05-31.05; 02.06-30.06; 13.09-10.10

Клиника, диагностика и лечение ларвированных депрессий и соматоформных расстройств. ТУ. 14.04-27.04; 13.12-26.12

Клиника, дифференциальная диагностика и лечение эндогенных аффективных психозов. ТУ. 13.10-08.12

Кафедра психотерапии, медицинской психологии и сексологии (тел.: 193-55-77)

Терапия творческим самовыражением. ТУ. 04.10-17.10; 18.10-31.10; ОУ. 11.05-07.06; 27.10-24.11

Сексология. ОУ. 11.05-07.06; 27.10-24.11

Психотерапия, медицинская психология и сексология. ТУ. 08.09-05.10

Психотерапия в наркологии. ТУ. 27.10-24.11

Психотерапия и фитотерапия в практике среднего медицинского персонала. ТУ. 13.04-12.05

Психотерапия психических последствий террора и катастроф. ТУ. 25.05-22.06; 29.11-26.12

Психотерапия, медицинская психология, психологическое консультирование. ТУ. 30.05-13.06

Клиника и терапия сексуальных расстройств. ТУ. 10.10-06.11

Кафедра физиотерапии (тел.: 270-59-08, 270-27-96)

Физиотерапия. ОУ. 04.05-01.06; ПП. 07.09-28.12

Кафедра физической реабилитации и спортивной медицины с курсом восстановительной медицины (тел.: 193-35-78, 491-68-65)

Лечебная физкультура и спортивная медицина. ОУ. 05.04-18.05; 21.09-01.11; 15.11-26.12

Лечебная физкультура (с высшим физкультурным образованием). ОУ. 24.05-21.06
Мануальная терапия. ОУ. 23.11-20.12
Фитотерапия. ТУ. 25.05-06.07; 14.09-11.10
Мануальная терапия в акушерстве и гинекологии. ТУ. 05.10-01.11

Курс восстановительной медицины при кафедре физической реабилитации и спортивной медицины (тел.: 190-46-83)

Актуальные вопросы профессиональной и медицинской реабилитации лиц опасных профессий. ТУ. 01.06-29.06; 31.10-28.11

Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и ЛФК в восстановительной медицине и реабилитации лиц опасных профессий. ТУ. 29.11-26.12

Актуальные вопросы кардиологии в восстановительной медицине и реабилитации лиц опасных профессий. ТУ. 03.05-31.05

Психофизиологическое обеспечение лиц опасных профессий. ТУ. 11.09-07.10

Актуальные вопросы мануальной терапии в восстановительной медицине и реабилитации лиц опасных профессий. ТУ. 02.10-28.10

Кафедра медицинской экспертизы (тел.: 264-00-02)

Экспертиза временной нетрудоспособности, медико-социальная экспертиза. ТУ. 15.05-26.06; 04.10-31.10; 03.11-29.12

Кафедра фтизиопульмонологии (тел.: 490-48-00)

Фтизиатрия. ОУ. 06.04-04.05; 05.05-02.06; 01.09-28.09; 29.09-26.10; 31.10-28.11; 29.11-26.12

Кафедра клинической аллергологии (тел.: 196-19-54)

Методы диагностики и терапии аллергических заболеваний. ТУ. 03.05-31.05; 01.06-29.06; 01.09-28.09; 01.11-29.11

Аллергология-иммунология. ОУ. 03.10-30.10

Кафедра кардиологии (тел.: 414-68-58)

Кардиология. ОУ. 11.05-07.06; 09.06-07.07; 27.09-24.10; 31.10-28.11

Кардиология. ПП. 05.09-26.12

Нарушения ритма и проводимости сердца. ТУ. 14.12-27.12

Кафедра наркологии (тел.: 350-28-75)

Психиатрия-наркология. ОУ. 03.10-30.10; 04.12-30.12

Профилактика и лечение алкоголизма, наркоманий и токсикоманий в подростковом и юношеском возрасте. ТУ. 17.05-30.05

Экспертиза в наркологии. ТУ. 13.04-26.04

Клиника, терапия и реабилитация больных с зависимостью от психоактивных веществ. ТУ. 08.11-05.12

Кафедра клинической токсикологии (тел.: 928-45-45)

Токсикология. ОУ. 01.12-28.12

Реанимация и интенсивная терапия острых отравлений. ТУ. 30.03-26.04; 02.10-28.10

Диагностика и неотложная мед. помощь при острых отравлениях на догоспитальном этапе. ТУ. 03.05-31.05

Клиника, диагностика и лечение острых отравлений у детей. ТУ. 01.11-29.11

Кафедра клинической гериатрии и организации геронтологической помощи (тел.: 489-95-04, 262-88-86)

Гериатрия. ОУ. 16.05-13.06; 04.09-14.10; 28.09-25.10; 26.10-23.11; 28.11-25.12

Кафедра лечебного дела (тел.: 141-98-25)

Лечебное дело. ОУ. 20.04-19.05; 05.09-02.10; 02.11-30.11

Сестринское дело. ОУ. 23.05-20.06; 05.10-01.11; 01.12-28.12

Хирургический факультет

Кафедра общей, лазерной и эндоскопической хирургии (тел.: 945-98-95, 945-84-22)

Хирургия. ОУ. 24.04-23.05; 29.05-26.06; 11.09-07.10; 20.11-16.12

Актуальные вопросы грудной и брюшной хирургии. ТУ. 16.10-13.11

Лазерная медицина. ТУ. 10.04-22.04; 13.06-26.06; 02.10-14.10; 20.11-02.12;

Лазерная хирургия и медицина. ТУ. 04.09-30.09

Лазерная хирургия. ТУ. 15.05-10.06; 23.10-20.11

Оперативная лапароскопия в абдоминальной хирургии и гинекологии. ТУ. 24.04-23.05

Эндоскопия и оперативная лапароскопия в абдоминальной хирургии. ТУ. 01.06-29.06

Диагностическая и оперативная эндоскопия органов грудной, брюшной полости и полости малого таза. ТУ. 13.11-09.12

Внутрипросветная, абдоминальная оперативная эндоскопическая хирургия. ТУ. 02.10-28.10

Кафедра неотложной и общей хирургии (тел.: 490-10-71, 490-10-79)

Хирургия. ОУ. 11.05-07.06; 08.06-06.07; 02.10-28.10; 30.10-27.11; 27.11-23.12

Кафедра нейрохирургии (тел.: 972-85-97)

Нейрохирургия. ОУ. 05.10-16.11

Актуальные вопросы патологии позвоночника, спинного мозга и периферической нервной системы. ТУ. 24.11-22.12

Актуальные вопросы сосудистой патологии головного и спинного мозга. ТУ. 11.12-23.12

Кафедра урологии и хирургической андрологии (тел.: 252-20-55)

Урология. ОУ. 15.05-10.06

Оперативная андрология. ТУ. 02.10-28.10

Онкоурология. ТУ. 02.10-28.10

Кафедра эндоскопической урологии (тел.: 490-37-53)

Эндоурология и лапароскопическая урология. ТУ. 04.09-30.09

Эндоурология и дистанционная литотрипсия. ТУ. 09.10-06.11

Ультразвуковая диапневтика в урологии. ТУ. 13.11-09.12

Кафедра офтальмологии с курсом детской офтальмологии и курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии (тел.: 299-07-01)

Офтальмология. ОУ. 10.05-06.06; 04.09-30.09; 09.10-06.11; 13.11-09.12

Курс детской офтальмологии при кафедре офтальмологии (тел.: 496-91-11)

Офтальмология (детская). ОУ. 04.09-30.09; 09.10-06.11

Курс офтальмоонкологии и орбитальной патологии при кафедре офтальмологии (тел.: 299-07-01)

Офтальмоонкология. ТУ. 09.10-06.11

Патология орбиты. ТУ. 04.09-30.09

Кафедра оториноларингологии с курсом сурдологии (тел.: 490-01-08)

Оториноларингология. ОУ. 07.04-05.05; 15.05-10.06; 02.10-28.10; 30.10-27.11

Кафедра сурдологии (тел.: 433-27-53, 438-65-48)

Сурдология-оториноларингология. ОУ. 15.05-10.06; 25.09-21.10; 13.11-09.12

Кафедра травматологии и ортопедии (375-33-41, 450-09-26)

Травматология и ортопедия. ОУ. 17.04-16.05; 22.05-19.06; 23.10-20.11

Диагностика и лечение пострадавших с множественными и сочетанными повреждениями. ТУ. 27.11-23.12

Лечение переломов костей и поврежденных суставов. ТУ. 18.09-14.10

Кафедра травматологии, ортопедии и реабилитации (тел.: 450-28-42, 450-09-26)

Травматология и ортопедия. ОУ. 03.04-29.04; 15.05-10.06; 04.09-30.09; 09.10-06.11; 13.11-09.12

Ортопедия детского возраста. ТУ. 14.06-11.07

Кафедра онкологии (тел.: 324-15-00, 324-72-58)

Онкология. ОУ. 05.06-03.07; 16.10-13.11

Актуальные вопросы онкологии и организации онкологической службы. ТУ. 10.04-22.04

Опухолевые гемобластозы. ТУ. 27.11-09.12

Кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики (тел.: 324-71-44, 324-63-60)

Рентгенология. ОУ. 03.04-29.04; 04.09-30.09; 04.12-30.12

Медицинская физика. ТУ. 30.10-27.11

Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография в онкологии. ТУ. 15.05-27.05; 02.10-14.10

Ангиография и интервенционная радиология в онкологии. ТУ. 16.10-28.10

Кафедра торакальной хирургии (тел.: 963-80-46)

Сестринское дело. ОУ. 04.09-30.09; 01.11-29.11

Торакальная хирургия. ОУ. 10.05-06.06; 05.06-03.07; 02.10-28.10

Неотложная торакальная хирургия. ТУ. 17.04-29.04

Хирургия рака и туберкулеза легких. ТУ. 11.12-23.12

Кафедра анестезиологии и реаниматологии (тел.: 945-97-25, 252-19-00)

Анестезиология и реаниматология. ОУ. 03.04-29.04; 04.05-01.06; 05.06-03.07; 04.09-30.09; 02.10-28.10; 01.11-29.11; 30.11-27.12

Кафедра лучевой диагностики (тел.: 252-19-19, 917-17-02)

Рентгенология. ОУ. 03.04-29.04; 18.09-14.10; 20.11-16.12

Магнитно-резонансная томография. ТУ. 16.10-13.11

Кафедра радиологии (тел.: 945-82-72, 945-87-15)

Радиология ПП. 04.09-25.12

Сестринское дело (радиология). ОУ. 15.05-10.06

Радиология (изотопная диагностика). ОУ. 13.11-09.12

Маммология. ТУ. 25.09-21.10; 13.11-09.12

Кафедра колопроктологии (тел.: 199-15-67, 199-95-28)

Колопроктология. ОУ. 11.09-21.10; 13.11-23.12

Онкоколопроктология. ТУ. 15.05-10.06

Кафедра гипербарической оксигенации (тел.: 166-87-74)

Организация службы ГБО и эксплуатация одноместных лечебных барокамер. ОУ. 09.10-06.11

Клиническая гипербарическая оксигенация. ОУ. 30.10-25.12

Сестринское дело. ОУ. 11.09-21.10

Новое в гипербарической технике. ТУ. 27.11-09.12

Кафедра клинической ангиологии и сосудистой хирургии (тел.: 236-40-63, 236-20-13)

Сердечно-сосудистая хирургия. ОУ. 19.06-15.07; 04.09-30.09; 02.10-28.10; 06.11-02.12; 04.12-30.12

Кафедра нефрологии и гемодиализа (тел.: 945-49-01)

Нефрология. ОУ. 24.04-23.05; 27.11-23.12

Диализ в нефрологии. ТУ. 09.10-20.11

Кафедра пластической и реконструктивной микрохирургии и рентгенохирургии (тел.: 246-75-70, 440-56-06)

Микрохирургия. ТУ. 10.04-06.06

Микрохирургия в ангиологии и лимфологии. ТУ. 08.06-06.07

Микрохирургия в травматологии. ТУ. 04.09-30.09

Рентгенохирургия. ТУ. 10.05-05.07; 04.09-28.10; 30.10-25.12

Кафедра эндоскопии (тел.: 945-97-81, 252-91-20)

Эндоскопия ОУ. 10.05-06.06; 16.10-13.11

Актуальные вопросы эндоскопии. ТУ. 11.09-07.10

Кафедра поликлинической хирургии и реабилитации (тел.: 305-09-89)

Сестринское дело. ОУ. 04.09-30.09
Хирургия. ОУ. 11.05-07.06; 02.10-28.10; 30.10-27.11; 28.11-25.12

Кафедра термических поражений, ран и раневой инфекции (тел.: 236-20-23)

Актуальные вопросы лечения ожогов, ран и раневой инфекции. ТУ. 04.09-30.09
Хирургия. ОУ. 30.10-27.11
Сестринское дело. ОУ. 06.04-04.05; 29.11-26.12
Гнойная хирургия. ТУ. 08.05-05.06
Реконструктивно-пластические операции при ранах и последствиях ожогов. ТУ. 02.10-28.10

Кафедра неотложной медицины с курсом экстренной медицинской помощи (тел.: 490-02-50, 490-02-72)

Скорая медицинская помощь. ОУ. 03.04-29.04; 11.05-07.06; 04.09-30.09; 02.10-28.10; 02.11-30.11; 01.12-28.12

Курс экстренной медицинской помощи при кафедре неотложной медицины (тел.: 190-46-83)

Актуальные вопросы хирургии в медицине катастроф. ТУ. 16.05-13.06; 04.09-30.09; 10.10-06.11

Актуальные вопросы скорой медицинской помощи в медицине катастроф. ТУ. 14.11-11.12

Кафедра косметологии и реконструктивно-восстановительной хирургии (внебюджетная) (тел.: 246-62-00)

Косметические и реконструктивно-восстановительные операции. ТУ. 10.04-22.04; 10.05-23.05; 29.05-10.06; 04.09-16.09; 18.09-30.09; 09.10-21.10; 30.10-13.11; 20.11-02.12; 04.12-16.12

Челюстно-лицевая хирургия. ОУ. 10.05-06.06; 11.09-07.10; 13.11-09.12

Кафедра клинического ухода и реабилитации (тел.: 905-16-44)

Сестринское дело. ОУ. 06.04-04.05; 04.09-30.09; 30.10-27.11; 28.11-25.12

Операционное дело. ОУ. 04.05-01.06; 02.10-28.12

Педиатрический факультет**Кафедра акушерства и гинекологии (тел.: 140-55-67, 149-25-02)**

Акушерство и гинекология. ОУ. 03.04-29.04; 02.10-28.10; 30.10-27.11; 27.11-23.12
УЗИ в акушерстве и гинекологии. ТУ. 03.05-31.05; 25.09-21.10; 20.11-16.12

Эндокринология в акушерстве и гинекологии. ТУ. 04.09-30.09

Эндоскопия в акушерстве и гинекологии. ТУ. 15.05-10.06

Кафедра неонатологии (тел.: 118-59-66)

Неонатология. ОУ. 15.05-10.06; 04.09-30.09; 04.10-31.10; 08.11-23.12

Кафедра педиатрии (тел.: 496-52-38)

Педиатрия. ОУ. 10.05-06.06; 05.06-03.07; 04.09-14.10; 16.10-13.11; 08.11-19.12
Актуальные вопросы педиатрии. ТУ. 17.04-29.04

Детская кардиология. ОУ. 02.10-28.10

Гастроэнтерология. ОУ. 03.10-30.10

Кафедра детских инфекционных болезней с курсом детской дерматовенерологии (тел.: 949-17-22)

Инфекционные болезни (детского возраста). ОУ. 10.05-06.06; 30.10-27.11

Актуальные вопросы инфекционной патологии и фармакотерапии у детей. ТУ. 03.04-29.04

Актуальные вопросы инфекционной патологии и врожденные инфекции. ТУ. 05.06-03.07; 02.10-28.10

Неотложные состояния и инфекционная терапия при инфекционных заболеваниях у детей. ТУ. 28.11-25.12

Курс детской дерматовенерологии при кафедре инфекционных болезней детского возраста (тел.: 964-46-74)

Дерматовенерология (детского возраста). ОУ. 15.05-10.06; 04.09-30.09; 09.10-06.11; 13.11-09.12

Атопический дерматит и другие зудящие дерматозы. ТУ. 11.12-23.12

Кафедра детской и подростковой психиатрии, психотерапии и медицинской психологии (тел.: 954-13-14, 256-70-74)

Психиатрия. ОУ. 11.05-07.06; 31.10-28.11
Медицинская психология в детской и подростковой психиатрии. ТУ. 10.04-08.05; 02.10-28.10

Психотерапия. ОУ. 01.12-28.12

Лечение нервно-психических расстройств у детей и подростков. ТУ. 04.09-30.09

Кафедра неврологии детского возраста (тел.: 496-62-07)

Неврология (детского возраста). ОУ. 16.10-13.11; 20.11-16.12

Кафедра детской хирургии (тел.: 490-70-13, 268-84-01, 268-43-53)

Детская хирургия. ОУ. 03.04-29.04; 03.05-31.05; 02.06-30.06; 04.09-30.09; 30.10-27.11; 27.11-23.12

Хирургия новорожденных. ОУ. 02.10-28.10

Кафедра лучевой диагностики детского возраста (тел.: 496-54-31, 254-26-10)

Ультразвуковая диагностика (в педиатрии). ОУ. 10.05-06.06; 02.10-28.10; 31.10-28.11

Рентгенология (в педиатрии). ОУ. 07.06-05.07

Кафедра поликлинической педиатрии (тел.: 486-57-56)

Педиатрия. ОУ. 04.10-31.10

Современные технологии реабилитационного процесса в педиатрии. ТУ. 04.09-30.09

Основы медицинской педагогики и реабилитологии. ТУ. 06.11-02.12

Кафедра детской оториноларингологии (тел.: 496-64-38, 490-89-79)

Оториноларингология (детского возраста). ОУ. 11.05-07.06; 09.10-06.11; 04.12-30.12
Заболевания верхнего отдела дыхательных путей и уха у детей. ТУ. 03.04-29.04; 01.06-29.06; 07.09-04.10

Традиционные и нетрадиционные методы лечения в ЛОР-практике. ТУ. 06.11-02.12

Кафедра детской нейрохирургии (тел.: 250-85-22)

Нейрохирургия (детская). ОУ. 10.10-06.11
Травма ЦНС, опухоли, пороки развития, гидроцефалия у детей. ТУ. 12.04-11.05

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста (тел.: 490-87-07)

Анестезиология и реаниматология (детская). ОУ. 03.04-29.04; 11.05-07.06; 04.09-30.09; 02.10-28.10; 30.10-27.11; 27.11-23.12

Кафедра медико-социальных проблем охраны материнства и детства (тел.: 936-94-89)

Организация здравоохранения и общественное здоровье. ОУ. 15.05-10.06; 13.06-10.07; 30.10-27.11

Организация медико-социальной помощи подросткам. ТУ. 09.10-21.10

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (тел.: 496-41-38, 156-59-47)

Эндокринология детского и подросткового возраста. ОУ. 11.09-07.10

Детская эндокринология. ОУ. 30.05-11.07; 13.11-23.12

Репродуктивное здоровье детей и подростков (эндокринные аспекты). ТУ. 15.05-27.05

Заболевания щитовидной железы у детей и подростков. ТУ. 17.04-29.04

Кафедра медицинской генетики (тел.: 496-98-19)

Лабораторная генетика. ПП. 07.09-28.12
Генетика. ПП. 07.09-28.12

Современные достижения медицинской генетики в акушерстве и перинатологии. ТУ. 03.04-15.04

Генетика в кардиологии. ТУ. 17.04-29.04

Кафедра питания детей и подростков (тел.: 230-16-72)

Актуальные вопросы питания здоровых и больных детей (для врачей). ТУ. 29.05-26.06

Актуальные вопросы питания здоровых и больных детей и подростков, беременных и кормящих женщин (для среднего мед. персонала). ТУ. 13.11-09.12

Диетология (детского возраста). ОУ. 09.10-06.11

Нутрициология в педиатрии. ТУ. 24.04-23.05; 11.09-07.10

Кафедра детской онкологии (тел.: 324-73-53)

Актуальные вопросы детской онкологии. ТУ. 13.11-25.11

Основные принципы диагностики и лечения злокачественных опухолей у детей. ТУ. 10.04-22.04

Детская онкология. ОУ. 18.09-14.10; ПП. 04.09-25.12

Кафедра сестринского дела в педиатрии и акушерстве (тел.: 936-90-79)

Сестринское дело в педиатрии. ОУ. 10.04-08.05; 11.09-07.10; 08.11-05.12; 04.12-30.12
Акушерское дело. ОУ. 15.05-10.06; 09.10-06.11

Медико-биологический факультет

Кафедра биохимии (тел.: 945-24-15)

Клиническая лабораторная диагностика. Клиническая биохимия. ОУ. 03.04-29.04; 11.05-07.06; 07.06-05.07; 11.09-07.10; 09.10-06.11; 08.11-05.12; 20.11-16.12

Кафедра патологической анатомии (тел.: 321-46-14)

Гистология. ОУ. 06.05-03.06; 24.11-21.12
Патологическая анатомия. ОУ. 04.10-31.10; 15.11-12.12
Микроскопическая диагностика биопсий. ТУ. 03.04-29.04

Кафедра ультразвуковой диагностики (тел.: 150-90-61, 150-90-62)

Ультразвуковая диагностика. ОУ. 29.05-26.06; 11.09-07.10; 02.10-28.10; 13.11-09.12; ПП. 11.09-25.12

Ультразвуковая диагностика в акушерско-гинекологической практике. ТУ. 15.05-10.06
Комплексное ультразвуковое исследование сосудистой системы. ТУ. 15.05-27.05; 08.12-21.12

Ультразвуковая диагностика в кардиологии – эхокардиография. ТУ. 27.02-27.03; 09.10-06.11

Допплерография в акушерстве и гинекологии. ТУ. 11.09-23.09

Избранные вопросы эхокардиографии. ТУ. 08.12-21.12

Кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики (тел.: 958-09-69)

Функциональная диагностика. ОУ. 15.05-10.06

Ультразвуковая диагностика. ПП. 12.09-26.12

Функциональная диагностика. ОУ. 02.10-28.10

Кафедра общей патологии и патофизиологии (тел.: 255-18-00)

Озонотерапия. ТУ. 03.04-15.04; 20.11-02.12
Дисрегуляторная патология органов и систем. ТУ. 23.10-06.11

Кафедра судебной медицины (тел.: 458-95-64)

Судебно-медицинская экспертиза. ОУ. 04.09-30.09; 04.09-30.09

Кафедра авиационной и космической медицины (тел.: 490-02-93)

Авиационная и космическая медицина. ОУ. 15.05-10.06; 25.09-21.10; ПП. 04.09-25.12
Авиационная медицина. ТУ. 23.10-20.11

Кафедра клинической лабораторной диагностики (тел.: 945-84-00)

Клиническая лабораторная диагностика (гематологические, общеклинические исследования). ОУ. 02.10-28.10

Клиническая лабораторная диагностика (клиническая биохимия). ОУ. 04.09-28.10

ПЦР-анализ в клинико-диагностических лабораториях. ТУ. 10.04-22.04; 19.06-01.07; 11.09-23.09; 13.11-25.11

Лабораторная диагностика. ОУ. 27.11-23.12
Лабораторная диагностика урогенитальных инфекций. ТУ. 18.09-30.09

Клиническая лабораторная диагностика (актуальные вопросы клинической лабораторной диагностики и организации лабораторной службы). ОУ. 03.04-29.04

Клинико-лабораторные исследования эякулята. ТУ. 15.05-10.06; 27.11-09.12

Клиническая лабораторная диагностика (исследования системы гемостаза). ОУ. 15.05-27.05

Клиническая лабораторная диагностика (избранные разделы цитологической диагностики). ОУ. 15.05-10.06; 27.10-24.11

Кафедра иммунологии (тел.: 945-80-32)

Клиническая лабораторная диагностика (лабораторная иммунология). ОУ. 11.05-15.06; 06.09-10.10; 18.10-22.11; 29.11-26.12

Кафедра медицинской техники (тел.: 946-07-23)

Организация эффективной работы на физиотерапевтической аппаратуре. ТУ. 17.04-29.04; 23.10-06.11; 11.12-23.12

Охрана труда в учреждениях здравоохранения (инженеры). ТУ. 04.09-23.09

Охрана труда в учреждениях здравоохранения (врачи). ТУ. 20.03-08.04; 13.11-02.12

Охрана труда в учреждениях здравоохранения (члены совместных комитетов). ТУ. 15.05-03.06

Технические вопросы эксплуатации медицинской техники. ТУ. 05.06-03.07; 25.09-21.10

Медико-профилактический факультет

Кафедра эпидемиологии (тел.: 451-06-89)

Эпидемиология. ОУ. 03.04-29.04; 02.10-28.10; 13.11-09.12

Организация противоэпидемического обеспечения населения в чрезвычайных ситуациях. ТУ. 15.05-10.06

Санитарно-гигиенические лабораторные исследования. ТУ. 13.11-09.12

Кафедра общей гигиены и медицины труда (тел.: 252-50-17, 945-50-13)

Санитарно-гигиенические лабораторные исследования. ОУ. 18.09-14.10

Лабораторное дело. ОУ. 15.05-10.06
Гигиена и санитария. ОУ. 18.09-07.10

Кафедра коммунальной гигиены (тел.: 945-46-05)

Гигиена и санитария. ОУ. 02.10-28.10
Коммунальная гигиена. ОУ. 27.11-23.12

Социально-гигиенический мониторинг и оценка риска здоровью населения. ТУ. 10.05-30.05

Оценка риска здоровью факторов окружающей среды в условиях населенных мест. ТУ. 06.11-25.11

Кафедра дезинфекционного дела и медицинской энтомологии (тел.: 455-88-06)

Дезинфекционное дело. ОУ. 09.10-06.11
Стерилизация и дезинфекция в ЛПУ. ТУ. 03.04-29.04

Дезинфектология. ОУ. 15.05-10.06; 20.11-16.12

Стерилизационный и дезинфекционный режим в ЛПУ. ОУ. 11.09-07.10

Кафедра гигиены питания (тел.: 945-53-12)

Гигиена и санитария. ОУ. 04.09-30.09

Методические подходы к оценке степени риска воздействия загрязнителей пищи на организм человека. ТУ. 06.04-26.04

Гигиена питания. ОУ. 05.06-03.07; 02.10-28.10; 30.10-27.11; 27.11-23.12

Кафедра радиационной гигиены (тел.: 945-85-84)

Радиационная гигиена. ОУ. 02.10-28.10

Ограничение облучения населения от природных источников. ТУ. 13.11-25.11

Кафедра медицины катастроф (тел.: 942-45-49)

Организация и планирование работы городских больниц в чрезвычайных ситуациях. ТУ. 10.05-06.06; 16.10-13.11

Организация медицинского обеспечения населения на догоспитальном этапе в чрезвычайных ситуациях (врачи). ТУ. 13.11-02.12

Организация медицинского обеспечения населения на догоспитальном этапе в чрезвычайных ситуациях (средний мед. персонал). ТУ. 10.05-30.05

Организация и основы работы медицинской службы гражданской обороны. ТУ. 05.06-03.07; 11.09-07.10

Организация работы приемных отделений больниц в чрезвычайных ситуациях. ТУ. 13.06-03.07; 09.10-28.10

Организация и планирование работы региональных, республиканских, территориальных центров медицины катастроф. ТУ. 04.09-30.09

Кафедра гигиены детей и подростков (тел.: 945-46-18)

Укрепление здоровья детей в современной школе. ТУ. 03.04-29.04

Сестринское дело в педиатрии. ОУ. 11.09-07.10; 27.11-23.12

Гигиена детей и подростков. ОУ. 09.10-06.11

Медико-педагогическая реабилитация детей в учреждениях коррекционного типа. ТУ. 13.11-09.12

Кафедра микробиологии (тел.: 111-41-88)

Бактериология. ОУ. 15.05-10.06; 09.10-06.11

Рациональная антибиотикотерапия воспалительных заболеваний с основами клинической бактериологии. ТУ. 20.11-02.12

**Кафедра вирусологии
(тел.: 455-90-95)**

Вирусные инфекции беременных, плода и новорожденных. ТУ. 15.05-03.06; 16.10-06.11

СПИД. Вирусные гепатиты. Оппортунистические инфекции. ТУ. 25.09-07.10; 11.12-23.12

Вирусные инфекции, передающиеся половым путем. ТУ. 04.09-16.09

Вирусология. ОУ. 13.11-09.12

**Кафедра здорового образа жизни
и философии
(тел.: 458-95-28)**

Гигиеническое воспитание. ОУ. 03.04-29.04; 03.05-31.05; 02.10-28.10; 01.11-29.11

**Кафедра организации
санитарно-эпидемиологической службы
(тел.: 287-18-30)**

Организация деятельности органов и учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. ОУ. 15.05-10.06; 13.06-10.07; 11.09-07.10

Правовое обеспечение деятельности органов и учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. ТУ. 13.11-25.11

Актуальные вопросы организации надзора в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. ТУ. 10.04-22.04; 09.10-21.10

Кадровое обеспечение органов и учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. ТУ. 23.10-06.11

**Кафедра мобилизационной
подготовки здравоохранения
(тел.: 946-00-58)**

Основы деятельности и организационные мероприятия по мобилизационной подготовке здравоохранения. ТУ. 13.11-09.12

Факультет стоматологии**Кафедра терапевтической стоматологии
(тел.: 684-55-74)**

Терапевтическая стоматология. ОУ. 03.04-29.04; 15.05-10.06; 04.09-30.09; 02.10-28.10; 08.11-05.12; 27.11-23.12

**Кафедра хирургической стоматологии
и челюстно-лицевой хирургии
(тел.: 245-05-50)**

Хирургическая стоматология. ОУ. 03.04-29.04; 15.05-10.06; 04.09-30.09; 02.10-28.10; 08.11-05.12; 27.11-23.12

**Кафедра ортопедической и общей
стоматологии
(тел.: 681-96-26, 631-05-34)**

Ортопедическая стоматология. ОУ. 03.04-29.04; 15.05-10.06; 04.09-30.09; 02.10-28.10; 08.11-05.12; 27.11-23.12

**Кафедра стоматологии детского возраста
(тел.: 681-91-01)**

Стоматология детского возраста. ОУ. 03.04-29.04; 15.05-10.06; 04.09-30.09; 02.10-28.10; 08.11-05.12; 27.11-23.12

**Кафедра стоматологии
(тел.: 681-57-63)**

Стоматология. ОУ. 03.04-29.04; 15.05-10.06; 04.09-30.09; 02.10-28.10; 08.11-05.12; 27.11-23.12

**Кафедра стоматологии и зубопротезных
технологий
(тел. 254-57-81, 497-33-25)**

Стоматология. ОУ. 03.04-29.04; 15.05-10.06; 04.09-30.09; 02.10-28.10; 27.11-23.12
Ортопедическая стоматология. ОУ. 08.11-05.12

Стоматология (зубные врачи). ОУ. 08.11-05.12

Ортопедическая стоматология (изготовление цельнолитых металлокерамических и бюгельных протезов). ОУ. 03.04-29.04; 15.05-10.06; 04.09-30.09; 02.10-28.10; 08.11-05.12; 27.11-23.12

**Кафедра ортодонтии
(тел.: 681-93-86)**

Ортодонтия. ОУ. 03.04-29.04; 15.05-10.06; 04.09-30.09; 02.10-28.10; 08.11-05.12; 27.11-23.12