

- лининская, С.И. Шляфер. — М.: РИО ГУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2001. — 212 с.
27. Руководство по поликлинической терапии: учебное пособие / Г.Н. Шеметова и др.; под ред. Г.Н. Шеметовой. — Саратов: изд-во СГМУ, 2007. — 555 с.
28. Кандрор, И.С. Комплексная характеристика тяжести, напряженности и условий труда на железнодорожном транспорте / И.С. Кандрор, Д.М. Демина, Е.М. Ратнер // Железнодорожная медицина. — М., 2004. — Т. 2. — Ч. 1. — С. 6-37.
29. Капцов, В.А. Производственно-профессиональный риск железнодорожников / В.А. Капцов, А.П. Мезенцев, В.Б. Панков. — М.: «Реинфор», 2002. — 350 с.
30. Клиническая апробация гигиенических критериев условий труда / В.Б. Панкова и др. // Гигиена и санитария. — 2003. — № 2. — С. 26-28.
31. Felson, D.T. Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability / D.T. Felson, D. J. Schurman // Clin Orthop. Oct. — 2004. — S. 16-21.
32. Преображенская, В.С. Формирование системы медико-социальной реабилитации работников промышленного производства / В.С. Преображенская, Т.Н. Гениатулина, М.В. Драбкина // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 1998. — № 5. — С. 3-6.
33. Данилова, Н.В. Медико-организационные технологии и восстановительные методы лечения при оказании и медицинской помощи населению / Н.В. Данилова // Межрегион. сб. науч. тр. с междунар. участием «Актуальные проблемы профилактической и реабилитационной медицины». — Саратов: Изд-во СГМУ, 2009. — С. 35-39.
34. Организация системы медицинской профессиональной реабилитации работников локомотивных бригад / В.С. Викторова, Ю.Н. Каменский, А.Б. Кирпичников и др. // Гигиена и санитария. — 2000. — №2. — С. 32-33.
35. Ручка, С.И. Санаторно-курортная реабилитация пациентов и динамика показателей общественного здоровья / С.И. Ручка. — СПб.: Изд-во СПбГУЭФ, 2001. — 263 с.
36. Санаторно-курортное и восстановительное лечение: Сб. нормативно-правовых и методических материалов / Под ред. А.Н. Разумова. — М.: МЦФЭР. — 2004. — 720 с.
37. Калининская, А.А. Научное обоснование медико-организационных основ развития стационарзамещающих форм медицинской помощи населению Российской Федерации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Калининская. — М., 2000. — 53 с.
38. Стародубов, В.И. Первичная медицинская помощь: состояние и перспективы развития / В.И. Стародубов, А.А. Калининская, С.И. Шляфер. — М.: ОАО «Издательство «Медицина». — 2007. — 264 с.
39. Грачева, Т.Ю. Организация диспансерной помощи пациентам-железнодорожникам в условиях транспортной поликлиники / Т.Ю. Грачева // Теоретические и прикладные проблемы современного здравоохранения и медицинской науки: Сб. науч. трудов. — М.: ВНИИЖГ, 2001. — С. 360-362.
40. Разумов, А.Н. Восстановление здоровья работников железнодорожного транспорта / А.Н. Разумов. — М., 2004. — 637 с.
41. Салыхов, Р.И. Здоровье работников железнодорожного транспорта (медико-социальные и управленческие аспекты): Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.И. Салыхов. — Казань, 2000. — 22 с.
42. Стародубов, В.И. Управляемые факторы в профилактике заболеваний / В.И. Стародубов, Н.П. Соболева, А.М. Лукашев. — М.: РИО ГУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ., 2003. — 170 с.

УДК616.36-002.2:613.816]-036-037 «312»(045)(048.8)

Обзор

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

С.П. Сернов — ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней; **В.Б. Лифшиц** — ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, профессор, доктор медицинских наук; **Ю.И. Скворцов** — ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, профессор, доктор медицинских наук; **В.Г. Субботина** — ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук; **А.Г. Мартынова** — ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук; **Л.С. Сулковская** — ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук; **В.И. Шульгин** — ГУЗ Саратовская областная психиатрическая больница им. Св. Софии, заведующий отделением; **Л.А. Сучилина** — ГУЗ Саратовская областная психиатрическая больница им. Св. Софии, врач.

IMPORTANT ISSUES OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE PROGNOSIS

S.P. Sernov — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Postgraduate; **V.B. Lifshitz** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **Yu.I. Skvortsov** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **V.G. Subbotina** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **A.G. Martynova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant, Candidate of Medical Science; **L.S. Sulkovskaya** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant, Candidate of Medical Science; **V.I. Shulgin** — Saratov Regional Psychiatric Hospital n.a. St. Sophia, Head of Department; **L.A. Suchilina** — Saratov Regional Psychiatric Hospital n.a. St. Sophia, Physician.

Дата поступления — 19.10.09 г.

Дата принятия в печать — 15.02.10 г.

С.П. Сернов, В.Б. Лифшиц, Ю.И. Скворцов и соавт. Актуальные проблемы прогнозирования алкогольной болезни печени. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, том 6, № 1, с. 94–100.

Проблема прогнозирования течения алкогольной болезни печени не разработана. Возможность прогноза заболевания по морфологии ограничена в связи с недостатками биопсии печени. Незначительное число исследований посвящено лабораторным методам. Обсуждаемая в литературе прогностическая значимость сывороточных маркеров фиброобразования печени касается последней цирротической стадии. В то же время результаты лечения определяются своевременным установлением болезни.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, лабораторные маркеры, прогнозирование.

S.P. Sernov, V.B. Lifshitz, Yu.I. Skvortsov, et al. Important issues of alcoholic liver disease prognosis. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2010, vol. 6, № 1, p. 94–100.

Alcoholic liver disease prognosis has not been thoroughly developed yet. The possibility of morphologic prognosis has been limited due to disadvantages of liver biopsy. Insignificant amount of studies is devoted to laboratory methods. Prognosis value of serum markers of liver fibrosis at the last cirrhotic stages is widely considered in the medical literature. At the same time the results of treatment are determined by making a diagnosis.

Key words: alcoholic liver disease, laboratory markers, prognosis.

Тот факт, что не у всех злоупотребляющих алкоголем, развивается заболевание печени, показывает, что генетические и экзогенные факторы играют важную роль в развитии цирроза печени (ЦП). Так, прямой корреляции между степенью поражения печени и количеством принимаемого алкоголя не выявлено. По данным [1], оказывается, что не у всех, злоупотребляющих спиртными напитками, развивается поражение печени: частота выявления у них цирроза патологоанатомами не превышает 10-15%, в то время как более, чем у 30% — изменения печени вообще отсутствуют.

Хорошо известна истина — действие алкоголя на людей очень вариабельно и индивидуально. Это касается не только внешних проявлений, сколько реакции организма. Именно эти различия позволили французам сформулировать афоризм, что алкогольный ЦП нужно еще «заслужить». Следующее наблюдение приводят [2]: из 5 тысяч обследованных «заслуженных» алкоголиков у 25% оказалась нормальная печень, у 25% был стеатоз, у 25% — алкогольный гепатит и только у 25% — цирроз. Также из 443 больных алкоголизмом, проходивших лечение в дезинтоксикационном центре г. Кракова (Польша), только у 194 (43,8%) было выявлено «повреждение печени» [3]. К сожалению, авторы не указывают характера поражения печени.

Согласно данным [4], структура алкогольной болезни печени (АБП) у стационарных пациентов характеризуется следующим образом: стеатоз — 70-75%, стеатогепатит — 15-25%, цирроз — 5-10%. В результате обзора литературы [5] приходят к выводу, что непонятно почему АБП возникает и прогрессирует только у незначительного числа злоупотребляющих спиртными напитками. Авторы подчеркивают, что неясно, каков конкретный вклад каждого из кумулятивных факторов: дозы этанола, женского пола, наследственности, ожирения, затем играющий ключевую роль в генезе и прогрессировании поражения печени. Им вторит Ли [6], попытавшийся установить «количественный риск» приема алкоголя и повреждения печени. Он отмечает, что не у каждого хронически употребляющего спиртное развивается АБП и главные факторы риска формирования заболевания и «механизмы, которыми это случается», в настоящее время остаются неразгаданными. Автор призывает в будущих исследованиях продвигаться к созданию баз данных, к количественному учету факторов и персонализации рисков.

Таким образом, нельзя ставить знак равенства между злоупотреблением алкоголем и прогрессированием АБП вплоть до ЦП. Важно подчеркнуть обратимость алкогольных повреждений печени на начальных, а у ряда больных даже на развернутых этапах болезни, при полном воздержании от приема спиртного [7]. Однако, [8] указывают, что далеко не всегда удается остановить прогрессирование АБП и предотвратить развитие фатальных осложнений, даже при условии отказа пациента от алкоголя. Это во многом связано с обращением за медицинской помощью на поздней стадии заболевания ввиду как психологических особенностей злоупотребляющих алкоголем, так и из-за отсутствия ранних специфических симптомов поражения печени. Наконец, по

мнению авторов, остается еще одна проблема. Если пациент оказался в поле зрения врача на относительно ранней стадии АБП, трудно однозначно решить — рекомендовать ли только отказ от употребления алкогольных напитков или назначить лечение, способствующее регрессу клинико-биохимической и гистологической картины заболевания. С формальной точки зрения пассивная тактика оправдана, так как элиминация этиологического фактора при любой нозологической форме остается методом выбора. Вместе с тем нельзя игнорировать, что после получения больными информации о наличии у них АБП в среднем лишь каждый третий полностью прекращает прием алкоголя, еще треть сокращает частоту и кратность его употребления, а остальные продолжают вести прежний образ жизни.

Как указывалось выше, по клинической классификации в структуре АБП выделяют три основные формы (клинико-морфологические варианты), которые являются ее последовательными стадиями: стеатоз печени, хронический гепатит (стеатогепатит) и цирроз печени. Хронический алкогольный гепатит признается не всеми авторами, однако, большинство исследователей считают, что «диагностика этой клинической формы АБП целесообразна» [1, 7]. Ввиду того, что цирротическая трансформация печени, вследствие некоторых патогенетических аспектов действия этанола и его метаболитов, может протекать при отсутствии выраженного воспаления, иногда отдельно рассматривают такую форму (стадию), как алкогольный фиброз. Однако, по мнению [8], выделение фиброза в качестве клинического варианта АБП нецелесообразно, учитывая отсутствие характерных клинико-биохимических признаков.

Стеатоз (жировой гепатоз) представляет собой начальную стадию АБП и наблюдается у 60-100% людей злоупотребляющих алкоголем [8], а по данным биопсии печени — лишь в 32 % случаев [9]. Это ранняя и обратимая (при условии прекращения приема спиртного) стадия алкогольного поражения печени. При продолжении злоупотребления алкоголем у генетически предрасположенных людей стеатоз прогрессирует в стеатогепатит (хронический алкогольный гепатит).

При этом тяжелое поражение печени (стеатогепатит, цирроз) развивается лишь у немногих людей, злоупотребляющих спиртным, по разным данным в 8-15% случаев [10]. Однако по некоторым сведениям только стеатогепатит выявляют при морфологическом исследовании у 20-35% людей, злоупотребляющих алкоголем [9]. Как указывалось выше, токсическое действие этанола на печень реализуется в условиях восприимчивого организма под влиянием внешних и внутренних факторов. У больных, продолжающих прием алкоголя, существенно выше вероятность прогрессирования фиброза. Кроме того, стеатогепатит часто ассоциируется с двумя клиническими признаками: высоким индексом массы тела и повышенным содержанием глюкозы в сыворотке, которые при АБП расцениваются как факторы риска фиброза. Несмотря на прекращение приема алкоголя, особенно при высокой активности процесса в печени, возможно прогрессирование стеатогепатита в цирроз [11].

ЦП, по данным различных авторов, развивается лишь у 8-20% людей, хронически злоупотребляющих алкоголем [8]. При наблюдении в течение 12,7 лет за пациентами с алкогольным стеатозом, подтвержденным морфологически, формирование цирроза отме-

Ответственный автор — Лифшиц Владимир Борисович
410012 г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112
ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава
Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Тел.: (8452)77-92-01.
E-mail: vlif@yandex.ru.

чено у 22% [12]. Таким образом, частота алкогольных ЦП не соответствует относительно высокой распространенности неблагоприятного протекающего алкоголизма [13]. Кроме того, больные циррозом попадают в поле зрения врача именно на этой терминальной стадии, что объясняется как многолетним бессимптомным течением алкогольных поражений печени, так и отсутствием их специфических маркеров (в отличие, например, от вирусных гепатитов). В этом плане очень демонстративные сведения получили [14] при анализе этиологии новых случаев болезней печени в трех южных штатах США за 1999-2001 гг. (популяция 1,5 миллиона взрослого населения). Так, было диагностировано ежегодно 150.000 пациентов и только 82 (8%) из них — с АБП, но при этом среди всех 184 (18%) наблюдаемых циррозов — алкогольных 44%.

Особая форма — острый алкогольный гепатит (ОАГ), который может развиваться на любой стадии АБП после употребления больших доз спиртного, характеризуется яркой клинической картиной (желтушная или холестатическая формы), встречается у 10-20 % злоупотребляющих алкоголем [7, 15] и сопровождается высокой смертностью.

К показателям плохого прогноза при ОАГ относят энцефалопатию, асцит и почечную недостаточность. По выраженности этих признаков делается вывод о вероятности летальности. Так, например, если показатели билирубина снижаются в такой степени, что делают невозможной биопсию печени, то вероятность летального исхода возрастает до 40% [16]. По мнению [17], наличие асцита и значительный рост билирубина требуют неотложной терапии для снижения вероятности смерти. Наихудший прогноз — у пациентов с ОАГ, развившимся на фоне цирроза: средняя летальность среди госпитализированных больных достигает 50 % [1]. По наблюдению [18], при тяжелых формах в 90% случаев ОАГ развился на фоне ЦП и в 10% — на фоне стеатогепатита.

Отдаленный прогноз при ОАГ в решающей мере зависит от компенсаторных возможностей печени, а также от того, продолжает ли больной употреблять алкоголь. По данным [18], возникновение ОАГ ускоряет формирование ЦП. Известен тот факт, что и вирусный гепатит может существенно влиять на прогноз ОАГ. По данным литературы 4-летняя выживаемость больных с отрицательными вирусными маркерами составила 49% [16]. Если больной был анти-HCV-положительным, то этот показатель снижался до 24%.

Прогноз ЦП зависит от функционального состояния печени и осложнений. До 40% больных ЦП в течение длительного времени не предъявляют никаких жалоб, и у них сохраняется бессимптомное течение болезни. Трудно прогнозировать течение алкогольного ЦП, но при наличии желтухи, асцита, энцефалопатии, похудания и снижения сывороточных альбуминов больному угрожают опасные для жизни осложнения, особенно кровотечение из расширенных вен пищевода. Пятилетняя выживаемость при алкогольном ЦП в целом составляет 50%, для пациентов продолжающих употреблять спиртные напитки — 30%, для людей, прекративших прием алкоголя — 70%. По наблюдению [19], длительная абстиненция — решающий фактор в прогнозе алкогольного цирроза. При декомпенсированном циррозе через 3 года остаются в живых 11-40 % больных [7]. Прогностически неблагоприятны: гипоальбуминемия ниже 30% и снижение активности протромбинового индекса до 50%. Про-

должительность жизни больных с асцитом редко превышает 3-5 лет. Летальность при развитии печеночной комы составляет 80-100%, при сепсисе — 88%, при осложнении перитонитом — 50%. Как отмечают [20], в пожилом возрасте прогноз АБП плохой.

Было показано, что наличие избыточной массы тела, является одним из факторов существенно меняющим прогноз развития цирроза [21]. Для пациентов, имевших избыточную массу тела на протяжении 10 лет, возможность ЦП превышала в 2,2 раза таковую для больных без ожирения. В исследовании [10], проведенном в Китае, риск алкогольного цирроза оказался также в 2 раза выше у людей с избыточной массой тела (11% против 5,5%).

По данным [22], летальность у больных алкогольным ЦП при продолжительности наблюдения 4,5 года достигала 39,0%, при сочетании инфицирования вирусным гепатитом С или В — 77,0-100,0%. На ухудшение прогноза у пациентов с АБП при инфекции вирусами гепатита В и С указывает также [23]. В исследовании [24] показано, что асцит в комбинации с другими осложнениями: гепаторенальный синдром, кровотечение и спонтанный бактериальный перитонит — независимые предрасполагающие факторы смертности у пациентов с сочетанным алкогольно-вирусным циррозом. В этой группе за 3 года смертность составила 61%, в случае только алкогольного ЦП она была меньше. По мнению [25], главная причина определяющая прогноз гепатита С — это употребление алкоголя. Отказ от спиртного среди пациентов может привести к снижению заболеваемости, смертности и стоимости лечения.

На этом фоне неожиданными представляются сведения [8] о том, что у больных алкогольным ЦП сопутствующая HCV-инфекция существенно не влияет на течение заболевания, осложнения (кровотечения) и прогноз (выживаемость пациентов).

Кроме прогностической оценки летальности в группе больных АБП в зависимости от некоторых факторов, выраженной в процентах, что фактически не дает возможности индивидуального прогноза течения заболевания у каждого пациента, было предложено для оценки смертности или выживаемости при ОАГ и ЦП (любой этиологии, включая и алкогольную) несколько простых моделей (индексов и шкал).

Одна из первых и наиболее известных при ОАГ — индекс Мэддрей (Maddrey Discriminant Function), который был предложен для оценки эффективности кортикостероидной терапии и рассчитывается на основании двух показателей — билирубина сыворотки крови и протромбинового времени (ПВ) — по формуле $4,6 \times (\text{ПВ больного} - \text{ПВ контроль}) + \text{билирубин сыворотки (мг\%)}$. Так показано, что у пациентов с индексом Мэддрей более 32 единиц летальность составляет 35-60% [26], особенно при наличии признаков печеночной энцефалопатии. Авторы относят также к независимым прогностическим факторам возраст пациентов и креатинин сыворотки. Особое значение прогностической шкалы Мэддрей [27] видят не только в определении тяжелого течения ОАГ и краткосрочной летальности (менее 1 месяца госпитализации), но также в выборе соответствующей кортикостероидной терапии. Однако некоторые исследователи указывают на значительную летальность пациентов с индексом Мэддрей ниже 32 единиц и «низкую специфичность теста» [28].

В последние годы для оценки тяжести и прогноза ОАГ применяется также индекс MELD (Mayo End-stage Liver Disease) — модель терминальной стадии

болезни печени [29]. MELD (в баллах) рассчитывается по формуле: $10 \times (0,957 \times \log[\text{креатинин мг/дл}] + 0,378 \times \log[\text{протромбиновое время}] + 0,643 \times \text{этиология цирроза [0 – алкоголь, 1 – другая этиология]})$. Показано, что при сумме баллов до 40 продолжительность жизни ограничивается 3 месяцами. Ряд авторов при сравнении индексов Мэддрей и MELD установили их эквивалентность при прогнозе 30-90-дневной летальности у больных с ОАГ [29]. Только одно наблюдение нашло MELD более прогностически значимым в определении выживаемости пациентов после первой недели госпитализации [30].

Учитывая низкую специфичность индекса Мэддрей и трудность определения оптимальной точки отсчета MELD, [31] предложили использовать шкалу Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score), которая рассчитывается на основании возраста больного, показателей мочевины и билирубина сыворотки крови, протромбинового времени и количества лейкоцитов периферической крови (табл. 1). Индекс Глазго более 9 баллов указывает на плохой прогноз. Отмечается более высокая прогностическая достоверность шкалы GAHS при летальности пациентов с ОАГ [32].

В настоящее время подчеркивается необходимость тщательного прогноза ОАГ с применением шкал Maddrey или MELD или GAHS для подбора наиболее эффективной терапии. По данным [33], снижение сывороточного билирубина демонстрирует успешность лечения и прогноза. Так, пациенты с ОАГ, у которых не наблюдается уменьшение этого показателя через 1 неделю, имеют риск смерти в течение 6 месяцев более 50%.

Разработана также балльная оценка клинических симптомов, позволяющая установить степень тяжести цирроза — шкала (классификация) Чайльда-Пью (Child A., Pugh R.H.), которая еще ранее, чем MELD, была предложена для определения выживаемости больных ЦП при шунтировании портальной гипертензии. Согласно данной шкале, различным уровням сывороточного билирубина, альбумина и протромбинового времени, а также имеющимся печеночной энцефалопатии и асциту придают определенные числовые значения (табл. 2). Этот способ оценки тяжести заболевания и состояния больного нашел

широкое применение в клинике, высоко коррелируя с показателями выживаемости пациентов.

В последние годы при циррозе в качестве прогностического индикатора MELD приходит на смену шкале Child-Pugh [34]. Так, китайские авторы предлагают пользоваться индексом MELD для прогноза у больных ЦП и проводят сравнение со шкалой Child-Pugh, в том числе и при подготовке к трансплантации печени [35]. Другие исследователи [36] считают, что MELD — индикатор прогноза ЦП, хотя отмечают его прогностическое сходство с классификацией Child-Pugh. В Индии [37] также нашли высокую корреляцию ($r = 0,98$) между индексом MELD и шкалой Child-Pugh.

С другой стороны, некоторые авторы используют шкалу Child-Pugh для прогнозирования исходов ОАГ. Так [30], отмечали, что и эта модель и индекс Maddrey по достоверности прогноза госпитальной смертности в первую неделю ОАГ значительно уступают MELD. Однако [38] нашли, что шкала Child-Pugh и индекс Мэддрей коррелировали с 90-дневной летальностью больных ОАГ, а индекс MELD — нет.

По мнению [32], дальнейшее усовершенствование системы шкал (индексов) позволит наилучшим образом идентифицировать пациентов, отвечающих на лечение, минимизировать риск побочных эффектов терапии и максимально увеличить выживаемость при ОАГ.

Ряд авторов предприняли анализ отдельных критериев (лабораторных показателей) или их совокупностей, которые могли бы детерминировать прогноз ОАГ, в основном сводящийся к определению летальности. В исследовании [39] было показано, что измерение печеночного венозного давления дает важную информацию для прогноза госпитальной смертности больных ОАГ и сравнимо с MELD. Так, [40] нашли некоторые отличия в группе умерших от ОАГ пациентов по сравнению с выжившими: их возраст был старше, лейкоцитоз — выше, эритропения — значительнее и протромбиновое время — больше.

Незначительное число наблюдений посвящено лабораторному прогнозу не ОАГ, а других вариантов АБП. Так, японские авторы [41], рассматривая прием этанола как важнейший фактор

Таблица 1

Шкала Глазго для оценки прогноза острого алкогольного гепатита

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Возраст, лет	< 50	≥ 50	
Лейкоциты, 10 /л	< 15	≥ 15	
Мочевина, моль/л	< 5	≥ 5	
Протромбиновое время, пациент/контроль	< 1,5	1,5 – 2,0	> 2,0
Билирубин, моль/л	< 125	125 – 250	> 250

Таблица 2

Определение степени тяжести ЦП: индекс Child – Pugh

Балл	Билирубин мг%	Альбумин г%	Протромбиновое время, с (протромбиновый индекс)	Печеночная энцефалопатия	Асцит
1	< 2	> 3,5	1 – 4 (80 – 60)	Нет	Нет
2	2 – 3	2,8 – 3,5	4 – 6 (60 – 40)	I – II	Эпизодически
3	> 3	< 2,8	> 6 (< 40)	III – IV	Рефрактерный

Примечание: Классы по Child: А – от 5 до 6; В – от 7 до 9; С – > 9 баллов.

прогрессирования АБП, на основании снижения γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) после госпитализации пациентов (следовательно, абстиненции) считают, что этот показатель может быть использован в прогнозировании заболевания. Только на основании изучения литературы [42] пришли к выводу, что традиционно используемые в качестве индикаторов злоупотребления алкоголем печеночные энзимы: γ -глутамилтрансфераза (ГГТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ), могут быть полезны для мониторингирования потребления этанола, выполнения пациентами лечения и прогноза смертности у них при патологии печени.

Было предложено рассматривать концентрацию сывороточного цитокина в качестве прогностического фактора у пациентов с АБП [43]. Авторы нашли, что высокое содержание IL-6, IL-8, TNF- α в сыворотке коррелирует с плохим прогнозом при циррозе (33 % больных с самым высоким уровнем цитокинов – умерли). В качестве индикатора неблагоприятного прогноза при алкогольном циррозе печени [44] предлагают использовать нарастание макроцитоза эритроцитов. Однако они тут же приводят доводы о неточности такого прогностического показателя в связи с возможностью других этиологических причин анемического синдрома с макроцитозом.

Отдавая должное тому, что биопсия признана золотым стандартом диагностики заболеваний печени, некоторые авторы изучили возможность использовать морфологические результаты с целью прогнозирования алкогольного ЦП. Так, для выявления predisposing факторов риска прогрессирования в цирроз на ранних стадиях АБП [45] обследовали 83 пациента злоупотребляющих алкоголем (60 мужчин и 23 женщины) у которых первая биопсия показала норму или стеатоз печени. Было выявлено, что при одинаковом интервале между двумя биопсиями женский пол и гистологически определяемая значительность стеатоза являются двумя независимыми факторами риска развития цирроза у злоупотребляющих спиртными напитками.

В последние несколько лет ряд исследователей, указывая на существенные недостатки метода биопсии печени: инвазивность, высокая стоимость, наличие противопоказаний у многих пациентов (кровоточивость), возможность осложнений и даже смертности, вариабельность и неточность диагностики в связи с местом забора материала — предлагают прогнозировать развитие цирроза при АБП с помощью лабораторных тестов фиброзогенеза. В качестве такого маркера рассматривается концентрация гиалуроновой кислоты в сыворотке, которая коррелирует с гистологическим фиброзированием при прогрессировании АБП [46]. По мнению [47], при оценке прогноза АБП сывороточная концентрация гиалуроновой кислоты может быть полезна в мониторингировании фиброза печени, в уменьшении потребности в повторных биопсиях и при наличии противопоказаний к ним. Авторы признают, что за таким неинвазивным исследованием будущее, но в настоящее время это не заменяет биопсию печени и может рассматриваться, как метод выбора при АБП.

Помимо гиалуроновой кислоты, [48] указывают также на значение и других сывороточных маркеров предрасположенности к фиброзу у пациентов с прецирротическим алкогольным поражением печени: тканевой ингибитор матрикса металлопротеиназы, пропептид коллагена III типа, матрикс металлопротеиназы, тенасцин, ламинин. Однако авторы отме-

чают, что только дальнейшие исследования выделяют лучшие маркеры или их комбинации в определении стадии фиброза, на которые возможно влияет метаболизм этанола, а пока они имеют ограниченное применение в диагностике по сравнению с биопсией печени. С ними соглашаются и [49], отмечая, что подобные лабораторные тесты слежения за фиброзированием могут рассматриваться как скрининговые и при отрицательном результате большое количество пациентов с заболеваниями печени может избежать следующего диагностического этапа — биопсии. В тоже время [50] считают, что лучшие диагностические результаты будут достигнуты при комбинации неинвазивных маркеров фиброза. Авторы предсказывают 90-95% диагностическую достоверность этих методов со значительным снижением потребности в биопсии печени. По их мнению, именно такие маркеры фиброзогенеза в будущем будут наиболее востребованы в клиническом наблюдении пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Таким образом, в настоящее время вопросы прогнозирования возможности наступления последовательных стадий (прогрессирования) АБП у определенного пациента в доступной литературе не освещаются. Поскольку, ОАГ и ЦП ассоциированы во всем мире с высокой госпитальной смертностью, то прогноз течения АБП сводится к оценке процентной вероятности летального исхода или выживаемости в этих группах больных в зависимости от наличия некоторых факторов. Другим направлением индивидуального прогнозирования летальности при ОАГ и ЦП является использование простых индексов и шкал (индекс Мэддрей, шкалы MELD и Глазго, классификация Чайльд-Пью). Также в нескольких работах приводится анализ отдельных биохимических показателей, которые могли бы детерминировать смертность при ОАГ. Только незначительное число исследований посвящено лабораторному прогнозу не ОАГ, а других вариантов АБП, например, ЦП. Однако и в этом случае речь идет о летальности пациентов. Что касается единичной публикации о прогнозировании течения АБП по результатам морфологии, то такая возможность ограничена в связи с вышеуказанными недостатками метода биопсии печени. Существующие способы лабораторного анализа сыворотки крови не позволяют выявить лиц с риском развития прогрессирующего фиброза. Однако последние наблюдения свидетельствуют о том, что исследование нескольких маркеров в одной и той же пробе сыворотки позволяет с большей вероятностью дифференцировать минимальные изменения печени от выраженного фиброза. По предварительным данным, суммарная оценка полученных данных позволяет дифференцировать начальные стадии фиброза от поздних, но не выявляет различий в промежуточных стадиях. Поэтому, обсуждаемая в современной литературе прогностическая значимость сывороточных маркеров фиброзирования печени, касается только последней прецирротической (цирротической) стадии АБП и не может являться полноценным методом прогноза течения заболевания.

Следовательно, проблема прогнозирования течения АБП от стеатоза через стеатогепатит до цирроза у конкретного пациента, продолжающего злоупотреблять алкоголем, не разработана. Фактически в настоящее время отсутствует прогностическая оценка цепочки возникновения и прогрессирования АБП (здоровая печень — стеатоз — стеатогепатит — цирроз). В то же время достижение желаемых результа-

тов лечения при АБП во многом определяется своевременным установлением стадии заболевания [8].

Библиографический список

1. Бугаев, А.О. Алкогольная болезнь печени / А.О. Бугаев, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин // *Рус. мед. журн.* – 2001. – Т. 3. – № 2. – С. 61-65.
2. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
3. Somatic and psychiatric disorders in alcohol-addicted patients treated in detoxification unit / S. Kroch, A. Kamenczak, M.J. Chrostek, A. Polewka // *Przegl. Lek.* – 2004. – Vol. 61. – № 4. – P. 300-302.
4. Хазанов, А.И. Эволюция этиологических факторов циррозов печени по результатам 58-летних наблюдений за больными в крупном многопрофильном стационаре / А.И. Хазанов // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2004. – Т. 14. – № 3. – С. 66-72.
5. Review article: alcoholic liver disease – pathophysiological aspects and risk factors / A. Gramenzi, F. Caputo, M. Biselli et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 24. – № 8. – P. 1151-1161.
6. Li, T.K. Quantifying the risk for alcohol-use and alcohol-attributable health disorders: present findings and future research needs / T.K. Li // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Suppl. 1. – S. 2-8.
7. Подымова, С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. (4-е изд. перераб. и доп.) / С.Д. Подымова. – М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2005. – 768 с.
8. Ивашкин, В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени / В.Т. Ивашкин, А.О. Бугаев, М.В. Маевская // *Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2005. – № 5. – С. 8-13.
9. Алятин, Ю.С. Алкогольное поражение печени: дифференциальная диагностика с вирусными гепатитами / Ю.С. Алятин, М.Х. Турьянов // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2003. – № 1. – С. 58-63.
10. Risk factors for alcoholic liver disease in China / X.L. Lu, J.Y. Luo, M. Tao et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – № 16. – P. 2423-2426.
11. Неинвазивная диагностика активного алкогольного гепатита у больных циррозом печени / В.Е. Сюткин, О.Ю. Шипов, С.В. Петухова, И.О. Иваников // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2006. – № 3. – С. 30-35.
12. Histological characteristics and prognosis in patients with fatty liver / S. Dam-Larsen, M.B. Franzmann, P. Christoffersen et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40. – № 4. – P. 460-467.
13. Алкогольное поражение печени / Ю.П. Сиволап, В.А. Савченков, Е.В. Волчкова, Т.Н. Лопаткина // *Медицина критических состояний.* – 2005. – № 2. – С. 22-28.
14. The epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: Results from population-based surveillance / B.P. Bell, M.M. Manos, A. Zaman et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Jul. 31.
15. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH / P. Mathurin, C.L. Mendenhall, R.L. Carithers et al. // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 36. – № 4. – P. 547-548.
16. Майер, К.П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. / К.П. Майер. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 316 с.
17. Sheth, M. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis / M. Sheth, M. Riggs, T. Patel // *BMC Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 2. – № 2.
18. Хазанов, А.И. Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени / А.И. Хазанов // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2005. – № 2. – С. 26-28.
19. Nguyen-Tang, T. Clinical management of a patient with alcoholic cirrhosis / T. Nguyen-Tang, A. Hadengue, L. Spahr // *Rev. Med. Suisse.* – 2006. – Vol. 2. – № 77. – P. 1974-1978.
20. Seitz, H.K. Alcoholic liver disease in the elderly / H.K. Seitz, F. Stickel // *Clin. Geriatr. Med.* – 2007. – Vol. 23. – № 4. – P. 905-1021.
21. Павловская, Н. Фактор риска избыточной массы тела в отношении алкогольной болезни печени / Н. Павловская // *Рус. мед. журн.* – 1998. – Т. 6. – № 2.
22. Значение основных и добавочных этиологических факторов в развитии HCV и HBV циррозов печени / А.И. Хазанов, А.П. Васильев, С.Г. Пехташев и др. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2001. – Т. 11. – № 4. – С. 8-12.
23. Моисеев, С.В. Поражения внутренних органов при алкогольной болезни / С.В. Моисеев // *Врач.* – 2004. – № 9. – С. 15-18.
24. Prognostic factors of survival in complicated viral and alcoholic cirrhosis without hepatocellular carcinoma. A retrospective study / A. Spadaro, C. Luigiano, G. De Caro et al. // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* – 2007. – Vol. 53. – № 4. – P. 311-319.
25. Duggan, J.M. Alcohol and hepatitis C / J.M. Duggan, A.E. Duggan // *Med. J. Aust.* – 2007. – Vol. 187. – № 1. – P. 47-48.
26. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis / P.S. Haber, R. Warner, D. Seth et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 18. – № 12. – P. 1332-1344.
27. Sass, D.A. Alcoholic hepatitis / D.A. Sass, O.S. Shaikh // *Clin. Liver Dis.* – 2006. – Vol. 10. – № 2. – P. 219-237.
28. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis / K. Kulkarni, T. Tran, M. Medrano et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 38. – P. 453-459.
29. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis / W. Dunn, L.H. Jamil, L.S. Brown et al. // *Hepatol.* – 2005. – Vol. 41. – № 2. – P. 353-358.
30. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis / W. Srikureja, N.L. Kyulo, B.A. Runyon, K.Q. Hu // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 700-706.
31. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score / E.H. Forrest, C.D. Evans, S. Stewart et al. // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1174-1179.
32. Rongey, C. Current concepts and controversies in the treatment of alcoholic hepatitis / C. Rongey, N. Kaplowitz // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – № 43. – P. 6909-6921.
33. Maher, J.J. Alcoholic steatohepatitis: management and prognosis / J.J. Maher // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2007. – Vol. 9. – № 1. – P. 39-46.
34. Kalaitzakis, E. Abstinence in patients with alcoholic liver cirrhosis: A follow-up study / E. Kalaitzakis, J. Wallskog // *Hepatol. Res.* – 2008. – № 5.
35. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis / T.I. Huo, H.C. Lin, J.C. Wu et al. // *Liver Transpl.* – 2006. – Vol. 12. – № 1. – P. 65-71.
36. The prognostic value of end-stage liver disease model in liver cirrhosis / J.Y. Zhang, F.K. Zhang, B.E. Wang et al. // *Zhonghua Neu Ke Za Zhi.* – 2005. – Vol. 44. – № 11. – P. 822-824.
37. Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: an Indian experience / P. Mishra, N. Desai, J. Alexander et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – № 2. – P. 1232-1235.
38. Comparison of model for end-stage liver disease score with discriminant function and Child-Turcotte-Pugh scores for predicting short-term mortality in Korean patients with alcoholic hepatitis / J.Y. Jeong, J.H. Sohn, B.K. Son et al. // *Korean J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 49. – № 2. – P. 93-99.
39. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis / D. Rincon, O. Lo Iacono, C. Ripoll et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 25. – № 7. – P. 841-848.
40. Horie, Y. Severe alcoholic hepatitis in Japan: prognosis and therapy / Y. Horie, H. Ishii, T. Hibi // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2005. – Vol. 29. – Suppl. 12. – S. 251-258.
41. Studies on the mode of progression of alcoholic liver disease / N. Yoshida, T. Hatori, Y. Ueno et al. // *Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison.* – 1991. – Vol. 26. – № 6. – P. 531-543.
42. Traditional markers of excessive alcohol use / K.M. Conigrave, P. Davies, P. Haber, J.B. Whitfield // *Addiction.* – 2003. – Vol. 98. – Suppl. 2. – P. 31-43.
43. Serum cytokine concentration as prognostic factor in patients with alcoholic liver disease / I. Michalska, M. Szczepanek, D. Cibor et al. // *Przegl. Lek.* – 2006. – Vol. 63. № 5. – P. 249-252.

44. Mean corpuscular volume and ADH1C genotype in white patients with alcohol-associated diseases / L. Sun, I.R. Konig, A. Jacobs et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2005. – Vol. 29. – P. 788-793.

45. Predictive risk factors for progression to cirrhosis in early stage alcoholic liver disease / V. Giraud, S. Naveau, A. Balian et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 1998. – Vol. 22. – № 12. – P. 997-1002.

46. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease / S. Naveau, B. Raynard, V. Ratzu et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – № 2. – P. 167-174.

47. Philips, M. G. Assessment of prognosis in alcoholic liver disease: can serum hyaluronate replace liver biopsy? /

M.G. Philips, V.R. Preedy, R.D. Hughes // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 15. – № 9. – P. 941-944.

48. Lieber, C.S. Value of fibrosis markers for staging liver fibrosis in patients with precirrhotic alcoholic liver disease / C.S. Lieber, D.G. Weiss, F. Paronetto // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2008. – Vol. 32. – № 6. – P. 1031-1039.

49. Mardini, H. Detection assessment and monitoring of hepatic fibrosis: biochemistry or biopsy / H. Mardini, C. Record // *Ann. Clin. Biochem.* – 2005. – № 6. – P. 441-447.

50. Sebastiani, G. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy / G. Sebastiani, A. Alberti // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – № 23. – P. 3682-3694.

УДК616.23/.25, 615.47:616-085,615.2.03

Оригинальная статья

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Н.А. Фараджеева – Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева Минздрава Азербайджанской Республики, доцент кафедры терапии, кандидат медицинских наук.

ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF LASER THERAPY AT COMPLEX TREATMENT OF THE CHRONIC BRONCHITIS

N.A. Faradzheva – Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Studies n.a. A. Aliev, Department of Therapy, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 25.11.09 г.

Дата принятия в печать — 15.02.10 г.

Н.А. Фараджеева. Противовоспалительный эффект лазеротерапии при комплексном лечении больных хроническим бронхитом. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, том 6, № 1, с. 100–102.

Цель исследования – выявить влияние лазеротерапии на степень эндобронхиальных изменений и интегральный показатель активности воспалительного процесса при комплексном лечении больных хроническим бронхитом.

Было обследовано 64 больных хроническим бронхитом, разделенные на 2 клинические группы: больные с хроническим гнойно-обструктивным бронхитом (ХГОб) – 33 человека и с хроническим гнойным необструктивным бронхитом (ХГНБ) – 31. Для выявления степени эндобронхита и определения интегрального показателя активности воспалительного процесса в организме проводились бронхофиброскопическое исследование состояния слизистой оболочки бронхов и биохимическое исследование крови. Показатели выражались в баллах: до 1 – умеренные, 1-2 – выраженные и более 2 баллов – резкие изменения. Результаты показали, что сочетание медикаментозной терапии с эндобронхиальным лазерным облучением оказывает оптимальный противовоспалительный эффект, выражающийся в снижении степени эндобронхита – 1,12 и 0,81 баллов и интегрального показателя активности воспаления – 1,75 и 0,75 ($P < 0,01$) соответственно группам, что позволяет рекомендовать введение эндобронхиального лазерного облучения в комплекс лечебных мер в терапии хронического бронхита.

Ключевые слова: хронический бронхит, лазеротерапия, эндобронхит, интегральный показатель.

N.A. Faradzheva. Anti-inflammatory effect of laser therapy at complex treatment of the chronic bronchitis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2010, vol. 6, iss. 4, p. 100–102.

The research goal is to reveal influence of laser therapy on endobronchial changes and integrated indicator of inflammatory process in complex treatment of patients with chronic bronchitis. 64 patients with chronic bronchitis divided into 2 clinical groups have been under study: 33 patients with chronic purulent obstructive bronchitis and 31 – with chronic purulent nonobstructive bronchitis. Bronchial fibroscopic investigation of mucous membrane of bronchial tubes and biochemical research of blood have been performed to reveal endobronchitis degree and integrated indicator of inflammatory process. Indicators have been expressed in points: under 1 – moderated, 1-2 – expressed and more than 2 points – sharp changes. Results have demonstrated that the combination of drug therapy with endobronchial laser irradiation has an optimum anti-inflammatory effect indicated by decrease of endobronchitis degree – 1,12 and 0,81 points and integrated indicator – 1,75 and 0,75 ($P < 0,01$). That allows to recommend introduction of endobronchial laser irradiation into the complex therapy of chronic bronchitis.

Key words: chronic bronchitis, laser therapy, endobronchitis, integrated indicator.

Введение. Нарушение микроциркуляции в бронхолегочной системе при хроническом бронхите блокирует поступление лекарственных препаратов в воспалительный очаг, нарушает репаративные процессы в тканях, тромбирует просвет артериол и капилляров. Поэтому проблема базисной патогенетической терапии хронического бронхита в плане поиска более оптимальных противовоспалительных мер все еще сохраняет свою актуальность. Среди методов эндобронхиального лечебного воздействия особый

интерес представляет излучение гелий-неонового лазера. Под влиянием лазеротерапии усиливаются окислительные процессы в клетках, нормализуется активность простагландинов и тромбоксана, стабилизируется капиллярный кровоток, уменьшается проницаемость сосудов, улучшается гемоциркуляция, лимфоциркуляция и фибринолиз. Вследствие этого снимается лекарственный блок и стимулируются трофические процессы [1]. Известны также иммуномодулирующий, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты гелий-неонового лазера [1-4].

Цель исследования – выявить влияние лазеротерапии на степень эндобронхиальных изменений и

Ответственный автор – Фараджеева Натаван Алыш кызы
Адрес: 370000 Азербайджан, г. Баку, квартал 3165.
Тел. (+ 994 55) 774-43-44 (моб); (+ 994 12) 438-13-86 (дом).
E-mail: nauchnaya@rambler.ru