

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



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

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

Зам. гл. редактора
В. С. УЛАЩИК
Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№1/2017

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований
по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в базу данных
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Редакционная коллегия:

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

МАЛИНОВСКИЙ Н. Н. (Россия)
МАНАҚ Н. А.
МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)
МОХОРТ Т. В.
НАСОНОВ Е. Л. (Россия)
ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)
ПФАЙФЕР Й. (Австрия)
СЛОБОЖАНИНА Е. И.
СМЫЧЕК В. Б.
СОРОКА Н. Ф.
ТЕРНОВ В. И.
ТИТОВ Л. П.
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
ЧУЧАЛИН А. Г. (Россия)
ШОТТ А. В.

Редакционный совет:

БАРАНОВ И. В. (Гомель)
БОЯРСКАЯ Н. И. (Минск)
ГЕРАСИМЕНКО М. А. (Минск)
ДЕРКАЧ Ю. Н. (Витебск)
ЖИЛИН А. Д. (Могилев)
ЖУКОВА Н. П. (Минск)
ЛОСИЦКИЙ И. Г. (Минск)
ЛЫЗИКОВ А. Н. (Гомель)
МИХАЙЛОВСКИЙ В. П. (Брест)
НИЧИТАЙЛО М. Е. (Украина, Киев)

ПИНЕВИЧ Д. Л. (Минск)
СИКОРСКИЙ А. В. (Минск)
СНЕЖИЦКИЙ В. А. (Гродно)
СТРИЖАК А. А. (Гродно)
СУКАЛО А. В. (Минск)
СУКОНКО О. Г. (Минск)
ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)
ШИЛО В. Д. (Минск)
ЩАСТНЫЙ А. Т. (Витебск)
ЮРКЕВИЧ И. В. (Минск)

Дорогие коллеги!

Несмотря на впечатляющие успехи, в XXI век медицина вошла с грузом нерешенных проблем, среди них — утрата гуманистического содержания. Взгляд на человека как на биологический организм без учета духовной составляющей стал преобладающим. Врач больше не занимается личностью пациента, а только «ремонтирует отдельные неправильно работающие части» его организма. Из субъекта пациент превратился в объект, из цели — в средство для решения проблем клинической медицины, которые если и затрагивают интересы пациента, то лишь с точки зрения отрицательного воздействия на него. Наблюдается феномен «отчужденности» — медицина, цель которой сохранять здоровье и лечить человека, на самом деле отдаляется от него. Сближение если и происходит, то не медицины и пациента, а медицины и болезни, что находит свое выражение в том, что врач лечит болезнь, а не пациента.

Следствием пренебрежения гуманитарными аспектами познания человека является технизм, обусловленный методологической парадигмой, утвердившейся со времен Р. Декарта (1596—1650), когда сформировалось классическое мышление в форме фундаментализма — для достижения всякого научного знания достаточно сложное разделить на про-

стые составляющие. Медицина, следуя этой методологии, «разделила» человека на органы, сделав их объектом своего исследования, а заодно и лечения, «потеряв» при этом самого человека. Ситуация напоминает ребенка, который из любопытства разобрал игрушку, а собрать не может, ибо не знает принцип, на основе которого она устроена. Так и медицина, «разобрав» человека, обратно «собрать» не может, поскольку нет общей теории, которая позволила бы «ухватить» его в целостности. «Разделение» человека потребовало создания технологий для диагностики и лечения патологии отдельных органов, на овладение которыми в основном и направлены усилия врача. Технизм стал настолько очевидным, что является азбучной истиной не только для юных эскулапов, зачастую и от ученого-медика можно услышать: «Личность врача должна отойти в сторону — сегодня все решают технологии». Так врачевание из искусства превратилось в ремесло, а доктор из мастера — в технолога.

Возникает вопрос, медицина — наука естественная или гуманитарная? Если объект медицины — человек как единое целое, почему это естественная наука? А где психология? Ведь страдание тела — это и страдание души. Странно, что психология, которая должна быть одной из основ медицинского образования, не изучается как общая теоретическая дисциплина. «Нельзя врачевать тело, не врачую душу» (Сократ). Естественнонаучная установка сужает взгляд на пациента, оставляя за его пределами такую важную сферу человеческого бытия, как духовность. При этом лечение сводится лишь к нормализации различных параметров организма медикаментозными и хирургическими методами и не зависит от личности врача.

В контексте естественнонаучного подхода человек предстает лишенным духовно-телесной сущности и это не просто лишает стимула развитие нравственной составляющей медицины. Взаимосвязь духовного и телесного не разрывается и в патологических процессах, что всегда было элементом обыденного опыта, подчеркивалось большинством религиозных учений и сегодня признается академической медициной (психосоматические болезни). «Плачет» мозг, а «слезы» — в сердце, желудке, кишечнике (Р.А. Лурия). Отказ от целостного взгляда на человека становится все менее обоснованным.

Ситуация может коренным образом измениться, если подойти к медицине как к дисциплине гуманитарной. Тогда объектом становится человек не только как организм, но и как личность. Смена объекта требует изменения методологии медицины. В отличие от врача-естественника, нацеленного на овладение практиками инженерного типа, врач-гуманитарий ориентируется на ситуацию, где нет двух пациентов, у которых болезнь протекала бы одинаково. Гуманитарная установка подчеркивает мощную терапевтическую роль деонтологического фактора — зависимость результатов лечения от духовной культуры врача, его мотивов и практики общения с пациентом (И.З. Шишков, 2010).

Научная медицина, ориентируясь на позитивизм и прагматизм, совершенствуя органокалистический подход к патологии и замыкаясь в рамках естественнонаучных дисциплин, все больше заходит в методологический тупик. Необходима теория медицины, объектом которой является человек как личность, а лечение представляет собой уникальную ситуацию. Построение такой теории возможно на основе сближения фундаментальных естественнонаучных дисциплин и философской антропологии, а связующим звеном между ними может быть психология.

С уважением,
профессор

Ю.К. Абаев

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Матиевская Н. В., Токунова И. О.,

Киреев Д. Е. Определения тропизма и субтипов ВИЧ по нуклеотидной последовательности петли V3 белка gp120 гена *env* ВИЧ-1 4

Кандрычын С. В. Дынаміка захворвання на туберкулёз у Беларусі, Літве і Польшчы ў другой палове XX — пачатку XXI стагоддзя 10

Кроткова Е. Н., Цыркунов В. М. Фармако-экономический анализ импортозамещения в областном инфекционном стационаре 14

Новицкая С. Ф., Щавелева М. В. Управленческий дискурс и культура речи руководителя 20

Лекции и обзоры

Гусина А. А., Зиновик А. В., Калинина Е. А., Гусина Н. Б. Наследственные болезни обмена веществ, обусловленные нарушением гликозилирования 26

Повелица Э. А., Доста Н. И., Ниткин Д. М., Шестерня А. М., Аничкин В. В., Сосновская А. С. Современные подходы к хирургическому лечению эректильной дисфункции 40

Дискуссии

Абрамов Б. Э., Сквиря И. М. К дискуссии по статье С. В. Кондричина «Праблемы саналогіі, або задача захавання “Здароўя здаровых”» (Здравоохранение. 2016; 5: 38—41) 49

Обмен опытом

Синайко В. В. Паллиативная лучевая и химиолучевая терапия в лечении пациентов с высокозлокачественными глиомами головного мозга 52

Круглый стол

Ведение пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф 58

Медицина Беларуси в лицах

Кудлач А. И. Антонина Лаврентьевна Леонович — первая женщина-профессор по неврологии в Республике Беларусь 68

Юбилеи

Леонид Петрович Титов (к 70-летию со дня рождения) 72

В помощь практическому врачу

Казakov С. А. Синдром Шерешевского — Тернера в практике кардиолога 74

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Matsiyenskaya N. V., Tokunova I. O.,

Kireev D. E. Results of HIV tropism and subtypes determination on HIV-1 *env* gene gp120 protein V3 loop sequence

Kandrychyn S. V. Changing trends in tuberculosis morbidity in Belarus, Lithuania and Poland in the second half of the XX century – the early years of the XXI century

Krotkova E. N., Tsyrukunov V. M. Pharmacoeconomic analysis of import substitution in regional infectious diseases hospital

Novitskaya S. F., Shchavaleva M. V. Administrative discourse and manager's speech culture

Lectures and Reviews

Gusina A. A., Zinovik A. V., Kalinina E. A., Gusina N. B. Congenital metabolic disorders caused by congenital disorders of glycosylation

Povelitsa E. A., Dosta N. I., Nitkin D. M., Shesternya A. M., Anichkin V. V., Sosnovskaya A. S. Modern approaches to surgical treatment of erectile dysfunction

Discussions

Abramov B. E., Skvira I. M. Article «Problems of rehabilitation or problem of “healthy subject's health” maintenance» discussing

Sharing Experience

Sinaika V. V. Palliative radiotherapy and chemoradiotherapy in managing patients with high-grade brain gliomas

Talking at Round Table

Management of patients at high risk of cardiovascular catastrophe development

Belarus Medicine in Portraits

Kudlach A. I. Antonina L. Leonovich – the first female professor of neurology in the Republic of Belarus

Anniversaries

Leonid P. Titov (to the 70 anniversary)

Help to Practitioner

Kazakov S. A. Shereshevsky – Turner syndrome in cardiologist's practice



¹Н. В. МАТИЕВСКАЯ, ¹И. О. ТОКУНОВА, ²Д. Е. КИРЕЕВ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОПИЗМА И СУБТИПОВ ВИЧ ПО НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПЕТЛИ V3 БЕЛКА GP120 ГЕНА ENV ВИЧ-1

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь,
²ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии, Москва, Россия

Цель исследования. Установить тропизм и субтипы ВИЧ по нуклеотидной последовательности петли V3 белка gp120 гена env ВИЧ-1 в группе пациентов, проживающих в Гродненской области.

Материал и методы. Определение тропизма ВИЧ-1 к корецепторам CCR5 и CXCR4 выполнено у 98 ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в Гродненской области. В ходе исследования определяли нуклеотидную последовательность петли V3 gp120 гена env ВИЧ. Тропизм ВИЧ устанавливали с помощью набора реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии (Россия) согласно инструкции производителя (FPR=20%). Субтип ВИЧ определяли на основании нуклеотидных последовательностей фрагмента гена белка оболочки с помощью ресурса REGA HIV-1 Subtyping Tool Ver. 3.0. Филогенетический анализ последовательностей петли V3 гена белка оболочки ВИЧ осуществляли при помощи ПО MEGA ver. 6.06.

Результаты. Удельный вес пациентов, инфицированных R5-тропным ВИЧ, составил 64,3%, инфицированных не R5-тропным ВИЧ — 35,7%. Расчетное количество пациентов Гродненской области, инфицированных R5-тропным ВИЧ, на 01.06.2016 составило 449 [424—474], пациентов, инфицированных не R5-тропным ВИЧ, — 250 [226—270]. Не установлено корреляций между характером тропизма вируса и клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции. У 91 (96,8%) пациента определен субтип А, у 3 — субтип В (3,2%). Выявлена высокая схожесть нуклеотидных последовательностей V3 петли гена оболочки ВИЧ-1 исследуемых образцов с последовательностями ВИЧ-1, полученными ранее на территории России, Беларуси и Украины и депонированными в базу данных Национальной лаборатории Лос-Аламоса.

Ключевые слова: ВИЧ, тропизм, CCR5, CXCR4.

RESULTS OF HIV TROPISM AND SUBTYPES DETERMINATION ON HIV-1 env GENE gp120 PROTEIN V3 LOOP NUCLEOTIDE SEQUENCE

Objective. To establish the HIV tropism and subtypes on the nucleotide sequence of the HIV-1 env gene gp120 protein V3 loop in patients living in Grodno region of Belarus.

Materials and methods. The HIV-1 tropism for CCR5 and CXCR4 co-receptors was identified in 98 HIV-infected patients living in Grodno region of Belarus. The study determined the HIV-1 env gene gp120 protein V3 loop nucleotide sequence. The HIV tropism was determined using reagents «AmpliSens HIV- Resist-Seq» produced by the Central Research Institute of Epidemiology (Russia) according to the manufacturer's instructions (FPR=20%). The HIV subtype was determined basing on the nucleotide sequences of the envelope protein gene fragment using the REGA HIV-1 Subtyping Tool, Ver. 3.0 resource. The phylogenetic analysis of the sequences of the HIV envelope gene protein V3 loop was carried out using the MEGA ver. 6.06 software.

Results. The rate of patients infected by the R5-tropic HIV was 64.3% and of those infected by the not R5-tropic HIV was 35.7% in the observed group. On 01.06.2016 the estimated number of the Grodno region patients infected with the R5-tropic HIV was 449 [95% CI: 424—474], the estimated number of patients infected with the not R5-tropic HIV was 250 [95% CI: 226—270]. The nature of the virus tropism was not established to correlate with the HIV infection clinical manifestations. The HIV-1 A subtype A was revealed in 91 (96.8%) patients, the B subtype — in three (3.2%) persons. A high similarity of the nucleotide sequences of the HIV-1 V3 loop in studied samples with the HIV-1 sequences obtained earlier on the territories of the Russian Federation, Belarus and Ukraine and deposited at the Los Alamos National Laboratory database was detected.

Key words: HIV, tropism, CCR5, CXCR4.

HEALTHCARE. 2017; 1: 4—9.

RESULTS OF HIV TROPISM AND SUBTYPES DETERMINATION ON HIV-1 env GENE gp120 PROTEIN V3 LOOP NUCLEOTIDE SEQUENCE

N. V. Matsiyevskaya, I. O. Tokunova, D. E. Kireev

Тропизм ВИЧ-1 — важное иммунобиологическое свойство вируса, которое определяется типом используемых им корецепторов (хемо-

киновые рецепторы (XP) CCR5 и/или CXCR4) при проникновении в клетки человека. Тропизм ВИЧ детерминирован аминокислотной последо-

вательностью вариабельного участка белка оболочки *gp120* петли V3 протяженностью приблизительно 35 аминокислот [1, 2].

Генотипический метод, основанный на анализе петли V3 *gp120* гена *env*, в настоящее время является доступной альтернативой фенотипическим методам. В связи с возможностью быстрого получения результатов, достоверностью в определении тропизма генотипический метод нашел широкое распространение во многих европейских лабораториях. Ретроспективный анализ образцов, включенных в рандомизированные исследования по маравироку (MOTIVATE, MERIT), как и ряд других исследований, продемонстрировал достоверность генотипических методов в отборе пациентов, отвечающих на маравиросодержащие режимы антиретровирусной терапии [3—5].

Большинство исследований в мире по определению тропизма выполнено на изолятах ВИЧ-1, относящихся к субтипам В и С, доминирующим в странах Западной Европы, Африки, США [6]. Известно, что на территории Республики Беларусь и в странах СНГ длительное время циркулирует субтип А, который обнаруживают у большинства пациентов [7—9]. Знание субтипа ВИЧ позволяет наиболее точно интерпретировать результаты генотипического метода при установлении тропизма ВИЧ. В связи с этим в Европейских рекомендациях 2012 г. подчеркивается необходимость определения субтипа ВИЧ параллельно с определением тропизма вируса [6, 8]. Преимуществом генотипического метода можно считать возможность одновременного определения тропизма и субтипа ВИЧ по одному региону — петле V3 *gp120* гена *env* [8, 10].

Цель исследования: установить тропизм и субтипы ВИЧ по нуклеотидной последовательности петли V3 белка *gp120* гена *env* ВИЧ-1 у пациентов, проживающих в Гродненской области Республики Беларусь.

Материал и методы

Определение тропизма ВИЧ-1 к корецепторам CCR5 и CXCR4 выполнено на 98 образцах плазмы/лимфоцитов крови ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в Гродненской области. В ходе исследования устанавливали нуклеотидную последовательность петли V3 гена *env* (*gp120*) ВИЧ. Матрицей для определения тропизма у пациентов с детектируемым

уровнем вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ была РНК ($n=40$), при недетектируемом уровне ВН ВИЧ — ДНК провируса, выделенная из лимфоцитов крови ($n=58$). Тропизм ВИЧ устанавливали с помощью набора реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии (Россия) согласно инструкции производителя. Редактирование нуклеотидных последовательностей и получение консенсусной нуклеотидной последовательности проводили с помощью программного обеспечения «ДЕОНА» (МедАйТи Групп, Россия). Анализировали нуклеотидную последовательность на сайте <http://www.geno2pheno.org> Института информатики Макса Планка (Max Planck institut informatik, Германия).

Определение тропизма вируса осуществляли на основании показателя FPR (false positive rate) — величины, определяющей вероятность, с которой данный вирус будет ложно определен как X4-тропный. CCR5-тропным считался образец при FPR более 20%. При величине FPR менее 20% образцы считались не CCR5-тропными (R5/X4 либо R4-тропными).

Генотипирование ВИЧ проводили на основании нуклеотидных последовательностей фрагмента гена белка оболочки с помощью программного метода REGA HIV-1 Subtyping Tool ver. 3.0, позволяющего эффективно определять субтип вируса по данному региону, в случае если он не является рекомбинантной формой.

Филогенетический анализ последовательностей петли V3 гена белка оболочки ВИЧ проводили при помощи ПО MEGA ver. 6.06. Дерево построено методом Maximum Likelihood с использованием модели эволюции НКУ. Полученное дерево протестировано методом статистического бутстрэп-анализа, количество выборок составило 1000.

При статистическом анализе использовали пакет STATISTICA, версия 10.

Результаты и обсуждение

Распределение образцов плазмы крови 98 ВИЧ-инфицированных пациентов по уровню FPR представлено в табл. 1.

Как видно из представленных данных, у 35,7% пациентов установлен не R5-тропный вирус. У 64,3% подтверждена инфекция R5-тропным вирусом. При этом группа пациентов, инфицированных не R5-тропным вариантом ВИЧ, неоднородна по своей структуре:

Таблица 1
Распределение пациентов по показателю FPR при определении тропизма ВИЧ

FPR, %	Абс.	%
0,0—2,0 (не R5-тропный)	3	3,06
2,0—10,0 (не R5-тропный)	14	14,29
10,0—20,0 (не R5-тропный)	18	18,37
20,0—40,0 (R5-тропный)	25	25,51
40,0—60,0 (R5-тропный)	18	18,37
60,0—100,0 (R5-тропный)	20	20,4
Всего...	98	100

лица, имеющие низкие показатели FPR (до 5%), могут быть отнесены к «чистым» X4-вариантам, использующим для входа в клетки только корецептор CXCR4 — 5 (5,1%) пациентов. Лица, имеющие показатель FPR более 5%, но менее 20%, инфицированы вирусом с двойным тропизмом, использующим как CXCR4, так и CCR5-корцепторы — составили 30 (30,6%) пациентов. Патогенность R5 и X4-вирусов *in vivo* связана с экспрессией корцепторов на поверхности различных клеток хозяина. CXCR4 экспрессируются в основном на CD4-клетках (в том числе гемопоэтических клетках-предшественниках Т-лимфоцитов, клетках тимуса, наивных Т-клетках и моноцитах), в то время как CCR5 чаще встречаются в основном на клетках памяти Т-лимфоцитов и макрофагах. Таким образом, переключение тропизма и использование корцепторов CXCR4 обеспечивают доступ вируса к пулу важных целевых клеток, участвующих в онтогенезе Т-клеток. В связи с этим определение тропизма вируса у конкретного пациента имеет значение для мониторинга прогрессирования заболевания и решения вопроса о начале антиретровирусной терапии при выявлении у пациента X4-тропного ВИЧ [3, 6]. Кроме того, знание тропизма позволяет рационально назначать антагонисты CCR5, которые ингибируют связывание комплекса CD4-gp120 с CCR5 и тем самым «обрывают» цикл репликации ВИЧ на уровне проникновения в клетки человека [2, 11, 12].

Учитывая, что по состоянию на 01.06.2016 в Республике Беларусь зарегистрировано 20 868 случаев ВИЧ-инфекции, количество людей, живущих с ВИЧ на эту дату составило 16 225, в Гродненской области соответственно 913 и 699 человек. Расчетное количество пациентов, инфицированных R5-тропным ВИЧ, в Гродненской области составило 449 (95% ДИ

(424—474)), что позволяет рассматривать их как потенциальных кандидатов для терапии антагонистами CCR5. Расчетное количество пациентов, инфицированных не R5-тропным ВИЧ, в Гродненской области составило 250 (95%ДИ (226—270)), при этом количество пациентов, инфицированных «чистыми» вариантами X4-тропного вируса (FPR<5%) — 36 (95%ДИ (25—50)).

Клинические данные пациентов в зависимости от тропизма вируса представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, отсутствовали статистически значимые различия в частоте распределения пациентов по клиническим стадиям ВИЧ-инфекции, что подчеркивает отсутствие корреляции между тропизмом ВИЧ и клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции. Известно, что R5-тропный вирус является доминирующим на стадии первичной инфекции, однако у 50% пациентов в динамике развития ВИЧ-инфекции происходит смена тропизма ВИЧ с R5 на X4 [1, 2, 6, 9]. Показано, что 30,2% лиц с R5-тропным ВИЧ были на стадии СПИД, несмотря на отсутствие переключения тропизма вируса.

Субтип ВИЧ по региону V3 gp120 определен у 94 пациентов. У 91 (96,8%) пациента установлен субтип А, у 3 — субтип В (3,2%).

Примеры определения тропизма и субтипа ВИЧ у 2 пациентов из группы наблюдения представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, матрицей для определения тропизма в обоих случаях была ДНК лимфоцитов крови, так как пациенты имели не детектируемый уровень ВН ВИЧ в плазме (менее

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов в зависимости от тропизма вируса

Показатель	R5-тропный вирус (n=63)	Не R5-тропный вирус (n=35)	P
Возраст, лет	36 [30—43]	35 [30—42]	>0,05**
Пол:			
муж	37 (58,7%)	20 (56,7%)	>0,05*
жен	26 (41,3%)	15 (43,3)	>0,05*
ПИН	23 (36,5%)	7 (20%)	>0,05*
Клиническая стадия:			
I	31 (49,2%)	18 (56,7%)	>0,05*
II	8 (12,7%)	4 (13,3%)	>0,05*
III	19 (30,2%)	8 (20,0%)	>0,05*
IV	5 (7,9%)	5 (10,0%)	>0,05*
СПИД	19 (30,2%)	13 (33,3%)	>0,05*

Примечание: * тест χ^2 ; ** тест Манна — Уитни.

Таблица 3

Тропизм и субтипы ВИЧ по результатам секвенирования региона петли V3 гена *env* ВИЧ

Матрица	FPR	Тропизм	Нуклеотидная последовательность петли V3 гена <i>env</i> ВИЧ-1	Субтип ВИЧ
ДНК	1,5	СXCR4	TGTRTCAGRC C ТКАС ARMAAAAМТAT AASAACAAGTAT ACGTATAGGACCAG GAMAAMCCTTCTATGCAACAGGTGAT GTAATAGGGGACCCAAGGAAAGCAУ ATTGT	А
ДНК	30,1	CCR5	TGTGCAAGACCCAACAACAATACAAG AAAAAGTATACATATAGGACCGGGGA GAGCAATGTATGCMACAGGAGACAT AATAGGAGATATAAGACAAGCACATT GT	В

500 коп./мл). По уровню FPR в 1-м случае у пациента, инфицированного субтипом А, установлен не R5-тропный вирус, во 2-м случае у пациента с субтипом В — R5-тропный вирус. Таким образом, у большинства пациентов с определенным тропизмом вируса установлен субтип А, что обосновывает применение показателя FPR, равного 20%, при определении тропизма с использованием алгоритма *geno2pheno* у пациентов, проживающих в Гродненском регионе Беларуси [6].

Результаты филогенетического анализа последовательности V3 петли гена *env* ВИЧ-1 в зависимости от тропизма вируса представлены на рисунке. В анализ включена 51 последовательность, полученная в ходе данного исследования (R5-тропные варианты отмечены на дереве закрашенными треугольниками, не R5-тропные — пустыми), и 22 последовательности, полученные ранее на территории Российской Федерации, Беларуси и Украины и хранящиеся в базе данных Национальной лаборатории Лос-Аламос (США) (отмечены на дереве кругом).

Большинство последовательностей, полученных в ходе данного исследования, образовали единый кластер. Так же в этот кластер вошли 7 последовательностей субтипа А из базы данных Национальной лаборатории Лос-Аламос. Отдельно от остальных находится последовательность 403, она кластеризуется совместно с последовательностями субтипа В из базы данных Лос-Аламос.

При проведении субтипирования полученных последовательностей с использованием REGA HIV-1 Subtyping Tool Ver. 3.0 последовательность 403 была отнесена к субтипу В, тогда как все остальные — к субтипу А.

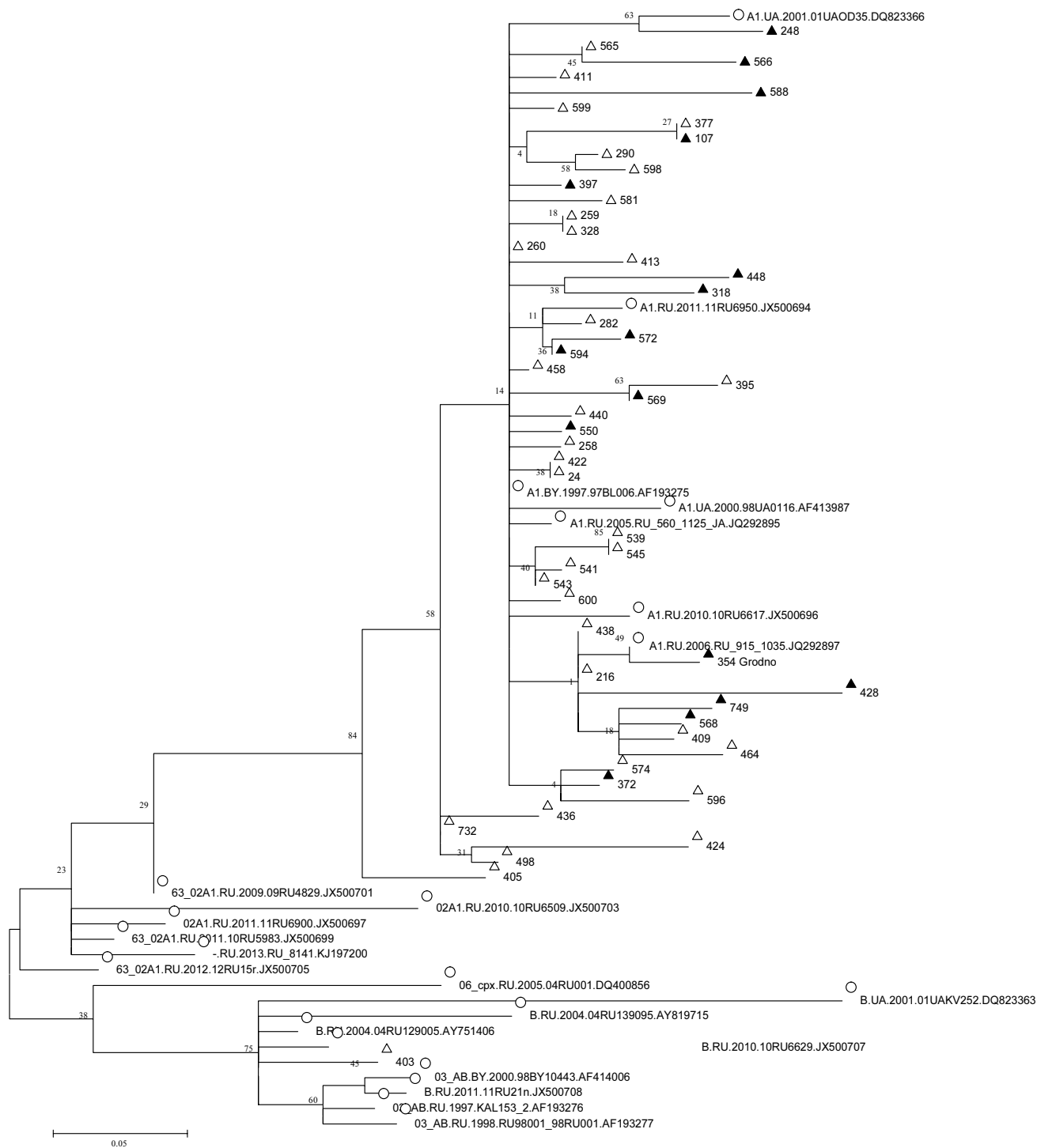
Зависимость между характером кластеризации исследуемых образцов и их тропизмом не обнаружена. Данное заключение является за-

кономерным, так как не R5-тропные изоляты формируются при переключении тропизма R5-тропных вирусов в динамике прогрессирования ВИЧ-инфекции [11, 12].

Приводим клиническое наблюдение пациента Ш., 28 лет (образец № 403) с установленным субтипом В ВИЧ на основании нуклеотидных последовательностей петли V3 гена *env*. Пациент инфицирован ВИЧ на территории России, где работает последние несколько лет. Состоит на учете в консультативно-диспансерном кабинете Гродненской инфекционной больницы с сентября 2013 г., путь инфицирования — половой. Диагноз (апрель 2016): «ВИЧ-инфекция, I клиническая стадия (CD4 252 кл./мкл). ПГЛ. Множественный кариес. Гепатоз. При объективном осмотре: жалоб не предъявляет. Избыточного питания. Увеличены заднешейные и углочелюстные лимфоузлы. Печень + 2 см». При проведении лабораторных исследований отмечено повышение уровня ферментов печени: АСТ — 53 ЕД/л, АЛТ — 76 ЕД/л, выявлены IgG к ЦМВ. За время наблюдения уровень вирусной нагрузки оставался ниже 500 кл./мл, уровень CD4 на момент проведения исследования на тропизм и субтип ВИЧ составлял 805 кл./мкл. Пациент инфицирован R5-тропным вирусом: FPR — 30,1%. В апреле 2016 г. рекомендовано начать АРВ-терапию.

Выводы

1. Частота встречаемости в группе наблюдения пациентов, инфицированных R5-тропным ВИЧ, составила 64,3%, инфицированных не R5-тропным ВИЧ — 35,7%. Расчетное количество пациентов, инфицированных R5-тропным ВИЧ, на 01.06.2016 в Гродненской области составило 449, что указывает на достаточную прослойку потенциальных кандидатов для терапии антагонистами CCR5. Расчетное количество пациентов, инфицированных



Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей петли V3 белка gp120 гена *env* ВИЧ-1, изолированных от пациентов, проживающих в Гродненском регионе Республики Беларусь

не R5-тропным ВИЧ, в Гродненской области составило 250.

2. Не установлена зависимость между характером тропизма вируса и клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции.

3. У 91 (96,8%) пациента выявлен субтип А ВИЧ-1, у 3 — субтип В (3,2%). Зависимость между характером кластеризации исследуемых образцов на филогенетическом дереве и их тропизмом не обнаружена.

4. Определялась высокая схожесть нуклеотидных последовательностей V3 петли гена *env* ВИЧ-1 с последовательностями ВИЧ-1, полученными ранее на территории Российской Федерации, Беларуси и Украины и депонированными в базу данных Национальной лаборатории Лос-Аламоса (США).

Контактная информация:

Матиевская Наталья Васильевна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней. Гродненский государственный медицинский университет. 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел. +375 152 43-53-01.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. В. М.
Сбор и обработка материала: И. О. Т., Д. Е. К.
Статистическая обработка данных: Н. В. М., И. О. Т., Д. Е. К.
Написание текста: Н. В. М., И. О. Т., Д. Е. К.
Редактирование: Н. В. М.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Sierra S., Dybowski J. N., Pironti A., et al. Parameters Influencing Baseline HIV-1 Genotypic Tropism Testing Related to Clinical Outcome in Patients on Maraviroc. 2015. Available at <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0125502>.
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
3. Kravchenko A. V. The use of the drug maraviroc — first CCR5 receptor antagonist — in schemes of treatment of HIV infection. *Terapevticheskiy Arhiv*. 2013; 11: 125—9. (in Russian)
4. Pokrovskij V. V., Jurin O. G., Kravchenko A. V. i dr. Protocols of follow-up and treatment of patients with HIV infection. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2012; 6 pril. (in Russian)
5. McGovern R. A., Thielen A., Mo T., Dong W., et al. Population-based V3 genotypic tropism assay: a retrospective analysis using screening samples from the A4001029 and MOTIVATE studies. *AIDS*. 2010; 24(16): 2517—25.
6. Poveda E., Paredes R., Moreno S., et al. Update on clinical and methodological recommendations for genotypic determination of HIV tropism to guide the usage of CCR5 antagonists. *AIDS Rev*. 2012. 14(3): 208—17.
7. Eremin V. F., Gasich E. L., Suetnov O. N. i dr. Features of development of HIV/AIDS in Gomel region in 2008—2011. *Message 3. Zdravookhranenie*. 2013; 4: 14—26. (in Russian)
8. Lopatuhin A. Ye., Kireev D. E., Pojkov A. N. i dr. Pervyi opyt primeneniya standartizirovannoi genotipicheskoi metodiki opredeleniya tropizma VICH. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 6: 46—8.
9. Shimizua N., Haraguchia Y., Takeuchia Y., et al. Changes in and Discrepancies between Cell Tropisms and Coreceptor Uses of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Induced by Single Point Mutations at the V3 Tip of the Env Protein. *Virology*. 1999; 259(2): 324—3.
10. Swenson L. C., Mo T., Dong Winnie W. Y., et al. Deep V3 Sequencing for HIV Type 1 Tropism in Treatment-Naive Patients: A Reanalysis of the MERIT Trial of Maraviroc. *Clin. Infect. Dis*. 2011; 53(7): 732—42.
11. Simen B. B. System and method for detection of HIV tropism variants. Patent 8344123 B2, US; 2013.
12. Cann A. J., Churcher M. J., Boyd M., et al. The region of the envelope gene of human immunodeficiency virus type 1 responsible for determination of cell tropism. *J. Virol*. 1992; 66(1): 305—9.

Поступила 19.10.16.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ

Аверков О. В. Ацетилсалициловая кислота как средство предотвращения смертельных исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях: выбор и дозы препарата / О. В. Аверков // Рос. кардиол. журн.— 2012.— № 4.— С. 82—86.

Гормональная терапия рака предстательной железы как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска / Е. С. Бокун [и др.] // Мед. журн.— 2015.— № 4.— С. 4—8.— Библиогр.: 32 назв.

Далантаева Н. С. Анализ влияния сибутрамина на сердечно-сосудистые события при назначении в рутинной клинической практике / Н. С. Далантаева // Ожирение и метаболизм.— 2015.— № 4.— С. 57.

Динамика показателей сердечно-сосудистого риска у пациентов с абдоминальным ожирением после бариатрических операций / Н. П. Митьковская [и др.] // Актуальные вопросы организации скорой медицинской помощи и медицины катастроф на современном этапе: сб. науч. тр. респ. науч.-практ. конф. — Минск, 2014.— С. 309—314.— Библиогр.: 5 назв.

Дроботя Н. В. Доказанная эффективность рамиприла у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска / Н. В. Дроботя // Рус. мед. журн.— 2014.— № 2.— С. 144—146.— Библиогр.: 20 назв.

Карпов Ю. А. Тройная комбинация антигипертензивных и липидснижающих препаратов — эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией / Ю. А. Карпов // Рус. мед. журн.— 2015.— № 27.— С. 1580—1583.— Библиогр.: 9 назв.

С. В. КАНДРЫЧЫН

ДЫНАМІКА ЗАХВОРВАННЯ НА ТУБЕРКУЛЁЗ У БЕЛАРУСІ, ЛІТВЕ І ПОЛЬШЧЫ Ў ДРУГОЙ ПАЛОВЕ ХХ — ПАЧАТКУ ХХІ СТАГОДДЗЯ

Мінская абласная клінічная бальніца, Мінск, Беларусь

Прадстаўлена дынаміка паказчыка захворвання на туберкулёз у Беларусі, Літве і Польшчы з 1965 г. па 2013 г. Праведзена параўнанне ўзроўню захворвання паміж суседнімі краінамі на працягу розных гістарычных перыядаў: у савецкія часы і ў перыяд сацыяльнай і эканамічнай трансфармацыі пасля распаду СССР. Вызначаны дамінуючыя трэнды зменлівасці паказчыкаў па асобных гістарычных перыядах у развіцці трох краін. Абмяркоўваюцца некаторыя гістарычныя і сацыякультурныя чыннікі, адказныя за зменлівасць патэрна рэгіянальнай дыферэнцыяцыі паказчыкаў захворвання на туберкулёз у рэгіёне.

Ключавыя словы: захворванне на туберкулёз, доўгатэрміновыя трэнды, Беларусь, Літва, Польшча.

CHANGING TRENDS IN TUBERCULOSIS MORBIDITY IN BELARUS, LITHUANIA AND POLAND IN THE SECOND HALF OF THE XX CENTURY — THE EARLY YEARS OF THE XXI CENTURY

This article presents the data of comparing the tuberculosis incidence and mortality trends in Belarus, Lithuania and Poland for the period 1965—2013. The tuberculosis statistics have been compared for three neighboring countries in two different historical periods: in the Soviet era and in the period of the social and economic transformations after the USSR dissolution. The dominating changes in the tuberculosis rates distribution in the countries over the two periods have been identified. Some historical and sociocultural factors responsible for the changes in tuberculosis cross-regional spatial pattern are discussed.

Key words: tuberculosis incidence, long-term trends, historical and sociocultural factors, Belarus, Lithuania, Poland.

HEALTHCARE. 2017; 1: 10—13.

CHANGING TRENDS IN TUBERCULOSIS MORBIDITY IN BELARUS, LITHUANIA AND POLAND IN THE SECOND HALF OF THE XX CENTURY — THE EARLY YEARS OF THE XXI CENTURY

S. V. Kandrychyn

Нягледзячы на этыялагічную значнасць інфекцыйнага агента ў развіцці туберкулёзу, гэта захворванне па ўсіх крытэрах належыць да групы хвароб, якія абумоўлены сацыяльнымі прычынамі. Больш за тое, яно ўжо даўно набыло значнасць індикатара сацыяльнага развіцця, зрабілася своеасаблівай лакмусавай паперкай узроўню дабрабыту грамадства і ў найбольш універсальных ацэнках сведчыць аб характары цывілізацыйных дасягненняў грамадства. Шэраг прычын унутранага (захаванне здароўя насельніцтва і эканамічныя страты з-за пашыранасці захворвання) і вонкавага (імідж краіны і міжнародныя абавязкі) характару робяць кантроль і барацьбу з туберкулёзам адным з прыярытэтаў дзяржаўнай палітыкі.

Сёння маюцца ўсе падставы, каб сцвярджаць аб існаванні залежнасці паміж узроўнем распаўсюджанасці туберкулёзу і гістарычнымі ўмовамі развіцця грамадства. Варта чакаць, што падчас войнаў і крызісаў, калі парушаюцца асновы функцыянавання сацыяльных інстытутаў, а грамадства перажывае перыяд выпрабаванняў ці стрэсу, захворванне на туберкулёз будзе расці. Аднак было б недаравальна звесці ўсю сутнасць вышэй згаданай залежнасці толькі

да пераломных этапаў развіцця грамадства або акрэсліць яе як перыядычную ці сітуацыйную. Сёння можна думаць, што кожны гістарычны перыяд будзе характарызавацца адметным узроўнем захворвання на туберкулёз, а некаторыя культурныя формы і элементы ўнутранага арганізацыі грамадства на працягу доўгага часу могуць спрыяць або, наадварот, стрымліваць развіццё эпідэмічнага працэсу.

Некаторыя даследчыкі выказваюць спрэчныя меркаванні аб своеасаблівай гістарычнай абцяжаранасці туберкулёзам асобных папуляцый, абумоўленай доўгатэрміновымі дэфармацыямі імуннай сістэмы і фарміраваннем пэўнай успрымальнасці да захворвання, ці, наадварот, неадчувальнасцю да хваробы, якая склалася гістарычна [5, 10]. Спрэчнасць падобных меркаванняў вызначана спекулятыўным характарам трактовак эпідэміялагічнага працэсу ў гістарычнай ці эвалюцыйнай перспектыве. Акрамя таго, розныя культурныя супольнасці здольныя па-рознаму рэагаваць на сацыяльныя і эканамічныя выпрабаванні (бо маюць розны адаптацыйны рэзерв), таму і паказчыкі захворвання на туберкулёз ва ўмовах сацыяльнага стрэсу ў гэтых супольнасцях могуць мяняцца.

Параўнальная ацэнка доўгатэрміновых трэндаў захворвання на туберкулёз уяўляе пэўную эпідэміялагічную значнасць. Калі параўноўваюцца краіны і рэгіёны з блізкімі фізіка-кліматычнымі ўмовамі, то можна думаць аб значнасці некаторых сацыяльных (рэгуляваных) чыннікаў, якія абумоўліваюць адрозненні эпідэміялагічных характарыстык. Прадметам дадзенага даследавання з'яўляюцца доўгатэрміновыя трэнды захворваемасці на туберкулёз у Беларусі ў параўнанні з трэндамі ў Літве і Польшчы.

Матэрыял і метады

Прадстаўлена доўгатэрміновая дынаміка паказчыкаў захворвання на туберкулёз у Беларусі, Літве і Польшчы з 1965 г. па 2013 г. Праведзены параўнальны аналіз размеркавання паказчыкаў захворвання і смяротнасці ад туберкулёзу паміж трыма краінамі на розных гістарычных этапах. Першы этап (1970—1989) адлюстроўваў узровень захворвання ў перыяд сацыялізму. Другі этап (1990—1999) адносіўся да перыяду пераўтварэнняў сацыяльна-эканамічнай сістэмы і крызісных з'яў у грамадстве пасля распаду савецкай сістэмы. Трэці этап (2000—2013) адносіўся да перыяду стабілізацыі сітуацыі ў грамадстве і працягу сацыяльна-эканамічных пераўтварэнняў. Паказчык смяротнасці ад туберкулёзу аналізаваўся за перыяд 1990—2013 г.

Дадзеныя аб захворванні на туберкулёз атрыманы з афіцыйных крыніц статыстычнай інфармацыі. Па Беларусі выкарыстаны дадзеныя Міністэрства аховы здароўя [2]. Звесткі па Літве атрыманы са штогадовых публікацый Дэпартаменту статыстыкі Літвы і працаў Інстытута гігіены [8, 9]. За савецкі перыяд дадатковыя дадзеныя па саюзных рэспубліках атрыманы з друкаваных крыніц ЦСУ СССР і Дзяржкамстата СССР [1, 3]. Статыстычны матэрыял па Польшчы прадстаўлены ў навуковых публікацыях, у якіх былі выкарыстаны дадзеныя штогадовых справаздач Інстытута туберкулёзу і хвароб лёгкіх [7].

Вынікі і абмеркаванне

Характар размеркавання паказчыкаў захворвання на туберкулёз у Беларусі, Літве і Польшчы з 1965 г. па 2013 г. прадстаўлены ў табл. 1. Даная сведчаць аб тым, што суседнія краіны, якія маюць агульныя гістарычныя карані (два стагоддзі таму яны знаходзіліся ў межах адной

дзяржавы) і якія адносяцца да адной кліматычнай зоны на працягу гістарычных выпрабаванняў другой паловы XX — пачатку XXI стагоддзяў, дэманстравалі ўстойлівыя адрозненні па эпідэміялагічных характарыстыках туберкулёзу. Прычым вызначалася пэўная гістарычная зменлівасць у характары дыферэнцыяцыі паказчыкаў захворвання паміж суседнімі краінамі.

Даступныя даныя з 1950-х — пачатку 1960-х гг. сведчаць, што паказчыкі захворвання на туберкулёз у Беларусі былі ніжэйшыя, чым у Літве і Польшчы. У гэтыя часы ўзяла пачатак дзяржаўная сістэма супрацьдзеяння туберкулёзу і ва ўсіх трох краінах назіраўся істотны спад узроўню захворвання. У гэты ж перыяд адбылося станаўленне інстытута дзяржаўнай статыстыкі туберкулёзу. Так, за дзесяцігоддзе, з 1965 г. па 1975 г., паказчык захворвання ў Беларусі зменшыўся на 41,8%, у Літве — на 66,1%, у Польшчы — на 55,7%.

Табліца 1

Захворванне на туберкулёз (на 100 000 насельніцтва) у Беларусі, Літве, Польшчы (1965—2013)

Год	Краіна		
	Беларусь	Літва	Польшча
1965	121,9	167,6	182,6
1970	99	90,6	128,5
1975	70,9	56,8	77,2
1980	56,7	38,5	72,5
1985	44,8	33,9	58,2
1988	33,8	31,4	49,8
1989	31	32,5	42,6
1990	29,8	33,9	42,3
1991	30,9	34,4	43,1
1992	33,6	36,8	43,1
1993	37	43,6	43,8
1994	42,2	54,3	43,2
1995	43,9	57,3	41,4
1996	48,9	63,5	39,8
1997	52,8	75,3	36,1
1999	53,6	69,1	31,5
2000	49,9	66,6	29,7
2001	47,5	63,4	27,6
2002	51,8	60,4	27,4
2003	51,7	65,1	26,5
2004	55,4	59	24,9
2005	54,3	61,7	24,3
2006	52,8	61,8	22,5
2007	50,2	58,6	22,6
2008	47,9	56,3	21,2
2009	48,7	53	21,6
2010	45,8	50,8	19,7
2011	42,8	50,6	22,2
2012	41,4	47,9	19,6
2013	38,3	46,8	18,8

Нягледзячы на больш спрыяльную стартавую эпідэміялагічную сітуацыю па туберкулёзу ў Беларусі, у канцы 1960-х гг. суседняя Літва дасягнула лепшых вынікаў па стабілізацыі гэтага захворвання і з 1970 г. па 1989 г. паказчык захворвання ў Літве быў устойліва ніжэйшы, чым у Беларусі, у сярэднім на 26,6% за перыяд (табл. 2).

У той жа час на працягу ўсяго савецкага перыяду Літва мела больш высокія паказчыкі захворвання на туберкулёз, чым суседнія Латвія і Эстонія (гэтая ж тэндэнцыя назіраецца і ў сучасны перыяд) [1, 3]. Таму можна меркаваць аб адносна станоўчай эпідэміялагічнай сітуацыі па туберкулёзу ў прыбалтыйскіх рэспубліках, адпаведна, гэтыя краіны па паказчыку захворвання на туберкулёз можна разглядаць у ролі бенефіцыяраў савецкай сістэмы. Паказчыкі захворвання ў Польшчы былі вышэй, чым у савецкай Беларусі, адпаведна на 22,5% у сярэднім за перыяд 1970—1989 гг.

Перыяд сацыяльных выпрабаванняў, які настаў пасля краху савецкай сістэмы, вызначаўся ростам паказчыкаў захворвання ў Беларусі і Літве, у той час калі ў Польшчы пачынаючы з 1994 г. паказчык пачаў устойліва зніжацца. Варта падкрэсліць, што да 1990 г. ва ўсіх трох краінах адбывалася паступовае памяншэнне ўзроўню захворвання, а пасля 1990 г. трэнд змянілі сваю накіраванасць. У Польшчы пасля кароткага перыяду стабілізацыі ўзроўню захворвання (1989—1994) пачалося ўстойлівае зніжэнне паказчыка, і ў 1999 г. у параўнанні з 1990 г. узровень захворвання знізіўся на 25,5%. У той жа час у Беларусі і Літве паказчык павялічыўся адпаведна на 79,9 і 103,8%. Змяніўся таксама характар суаднесення па ўзроўню захворвання паміж краінамі. У перыяд 1990—1999 гг. сярэдні паказчык захворвання ў Беларусі стаў ніжэй, чым у Літве, на 19,5% і вышэй, чым у Польшчы, на 10,7%.

Перыяд пасля 2000 г. не змяніў рангавую расстаноўку паміж краінамі. Для ўсіх трох быў характэрны змяншальны трэнд захворвання, аднак за перыяд 2000—2013 гг. зніжэнне паказчыка захворвання ў Польшчы (на 36,7%) было

больш значным, чым у Беларусі (17,0%) і Літве (29,8%).

У 2013 г. паказчыкі захворвання ў Польшчы дасягнулі свайго гістарычнага мінімуму, і розніца з паказчыкамі Беларусі ў сярэднім за перыяд складала ўжо 109,7%.

Электронная база даных статыстыкі здароўя Сусветнага банка (Health Nutrition and Population Statistics) пачынаючы з 1990 г. уключае сведкі па захворванні і смяротнасці ад туберкулёзу па 190 краінах свету, у тым ліку па Беларусі, Літве і Польшчы [6]. Характэрна, што паказчыкі захворвання і смяротнасці ад туберкулёзу, якія прадстаўлены ў гэтай сусветнай базе, пераважна вышэйшыя за паказчыкі нацыянальных статыстычных інстытутаў усіх трох краін (велічыня гэтых адрозненняў не стала). Аднак, нягледзячы на пэўную розніцу ў паказчыках, што прадстаўлены ў нацыянальных і сусветных базах даных, агульная накіраванасць трэндаў і ступень адрозненняў у паказчыках паміж краінамі істотна не змянялася. Так, за перыяд 1990—2013 гг. сярэдняя розніца ў паказчыках захворвання паміж Літвой і Беларуссю, вылічаная па даных нацыянальных статыстычных крыніц, складала 16,8%, а паводле статыстычных даных Сусветнага банка — 16,2%.

У табл. 3 прадстаўлены паказчыкі смяротнасці ад туберкулёзу для трох краін па даным Сусветнага банка з 1990 па 2013 г. Для Беларусі асобна прадстаўлены афіцыйныя сведкі Міністэрства аховы здароўя. У цэлым даныя па смяротнасці пацвярджаюць накіраванасць трэндаў і характар дыферэнцыяцыі паказчыкаў захворвання на туберкулёз паміж трыма краінамі за вызначаны перыяд.

Прыведзеная дынаміка захворвання на туберкулёз сведчыць аб залежнасці паміж ступенню эпідэміялагічнага напружання па туберкулёзу і гістарычнымі ўмовамі развіцця грамадства. Паказчык захворвання даволі аператыўна рэагуе на змяненне сацыяльна-эканамічнай сітуацыі і маральнага клімату ў грамадстве. Дынаміка гістарычна абумоўленых змяненняў ва ўзроўні захворвання па трох краінах даволі

Табліца 2

Розніца сярэдніх паказчыкаў захворвання на туберкулёз паміж Беларуссю і Літвой, Беларуссю і Польшчай (даныя па Беларусі прыняты за 100%),

Краіна	1970—1989	1990—1999	2000—2013
Беларусь — Літва	-26,6%	19,5%	14,7%
Беларусь — Польшча	22,5%	-10,7%	-109,7%

Таблица 3

Смяротнасць ад туберкулёзу (на 100 000 насельніцтва) у Беларусі, Літве і Польшчы (1990—2013)

Краіна	1990 г.	1995 г.	2000 г.	2005 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Беларусь*,**	4,9	7,5	8,1	11,0	9,9	9,1	9,0	8,9	8,6	8,2
	4,3	6,3	7,3	12,1	8,6	8,0	8,2	7,8	6,9	5,8
Літва*	7,0	14,0	11,0	11,0	11,0	8,5	7,1	7,1	8,5	8,0
Польшча*	3,8	3,1	2,9	2,3	2,3	2,1	1,6	1,8	1,7	1,5

*Па даных The World Bank (<http://databank.worldbank.org>).

**Па даных Міністэрства аховы здароўя Рэспублікі Беларусь.

паказальна сведчыць аб спекулятыўным характары паняцця гістарычнай абцяжаранасці папуляцыі па туберкулёзу. У параўнальных даследаваннях эпідэміялагічнай сітуацыі па краінах і рэгіёнах хутчэй варта думаць аб абцяжаранасці пэўнымі геакліматычнымі ўмовамі (як для краін арэалу карпацкіх гор — Румыніі, Малдовы, паўднёвага захаду Украіны) ці аб эпідэміялагічнай значнасці сферы культуры і духоўнага жыцця для асобных рэгіянальных папуляцый (прыклад рэгіянальнай дыферэнцыяцыі паказчыкаў у Беларусі, Украіне і Расіі) [4].

Пазітыўным прыкладам з'яўляецца эпідэміялагічная дынаміка паказчыка захворвання ў Польшчы, якая за некалькі дзесяцігоддзяў з ліку аўтсайдэраў перайшла ў лік усходнееўрапейскіх краінаў з мінімальнымі паказчыкамі захворвання на туберкулёз. У той жа час Польшча істотна адстае па сваіх эпідэміялагічных паказчыкаў па туберкулёзу ад краін Заходняй Еўропы [6, 7].

Беларусь наперадзе яшчэ чакае праца па дасягненні мінімальнага ўзроўню захворвання на туберкулёз, які быў зарэгістраваны ў 1990 г. І зараз цяжка вызначыць, у якой ступені вынік гэтай працы будзе залежаць ад надзейнага функцыянавання медыцынскай службы, а ў якой ад сацыяльнага і духоўнага стану ўсяго грамадства, гатоўнасці і перспектывы яго развіцця. Пытанне гэта больш чым рытарычнае, бо без пазітыўных зрухаў у сацыяльнай і духоўнай сферах спадзяванні на поспехі медыцыны наіўныя.

Атрыманая вынікі дазваляюць разлічваць на тое, што па меры назапашвання эпідэміялагічных

даных па краінах і рэгіёнах правядзенне параўнальных даследаванняў доўгатэрміновай рэгіянальнай дынамікі туберкулёзу (як і іншых захворванняў) стане неад'емным элементам навуковага аналізу.

Аўтар удзячны Васілю Аўраменку за дапамогу і парады.

Кантактная інфармацыя:

Кандрычын Сяргей Вацлавіч.

Мінская абласная клінічная бальніца.

223040, а/г Лясны; сл. тэл. +375 17 265-20-36.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Demographic yearbook of the USSR. M.: Finansyistatistika. 1990. 639 s. (in Russian)
2. Health care in Republic of Belarus. Official statistical edition. Minsk: BelCNMI (annual edition). (in Russian)
3. Public health and social welfare in the USSR. M.: CSU SSSR (editions of 1975 and 1981). (in Russian)
4. Kandrychyn S. V. The resistance of population as psychosocial phenomena? The example of acute respiratory infection morbidity rate differentiation in Belarus. Medical news. 2014; 3: 36—48. (in Belarussian)
5. Szyłowa M. V. The view on tuberculosis epidemiological situation in Russian Federation (in contemporary social and economic situation). REJR. 2014; 4(1): 34—4. (in Russian)
6. The World Bank. Available at: <http://databank.worldbank.org>.
7. Korzeniewska-Kosela M. Tuberculosis in Poland in 2012. Przegł. Epidemiol. 2014, 68: 295—300.
8. Statistical yearbook of Lithuania. Vilnius: Lithuanian department of statistics (annual edition).
9. Health statistics of Lithuania 2013. Vilnius: Lithuanian Ministry of Health. 2014. 72 p.
10. Rowinska-Zakrzewska E., Korzeniewska-Kosela M., Roszkowski-Sliz K. Epidemiological situation of tuberculosis in Poland: Part II. What are the causes of the different epidemiological situation in various regions of Poland? Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82(5): 403—9.

Пасмыніў 18.08.2016.

Е. Н. КРОТКОВА, В. М. ЦЫРКУНОВ

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ
В ОБЛАСТНОМ ИНФЕКЦИОННОМ СТАЦИОНАРЕ**Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь,
Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Провести фармакоэкономический анализ использования лекарственных средств (ЛС) в инфекционном стационаре на примере учреждения здравоохранения «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» (ГОИКБ).

Материал и методы. Анализ затрат на ЛС проведен по отчетным формам: приходу и расходу ЛС в ГОИКБ за 2009—2015 гг. Для проведения фармакоэкономического анализа использовали метод минимизации затрат.

Результаты. В течение анализируемого периода прослеживалась четкая тенденция к увеличению в структуре закупок ЛС удельного веса отечественных ЛС с 44% в 2009 г. до 82% в 2015 г. В структуре расходов на приобретение ЛС областного инфекционного стационара 1/3 занимают средства на приобретение антибактериальных ЛС, среди которых лидирующие позиции занимают антибиотики цефалоспоринового ряда (более 50%), карбапенемы (20%) и пенициллины (8,1%).

Заключение. Результаты проведенного сравнительного исследования подтверждают экономическую целесообразность преимущественного использования ЛС отечественного производства, в том числе антибактериальных в связи с их достаточной, сопоставимой с импортными аналогами, эффективностью. Применение отечественных антибиотиков позволяет в 3,7 раза сократить расходы на приобретение ЛС в областных инфекционных стационарах.

Ключевые слова: инфекционный стационар, лекарственные средства, фармакоэкономический анализ.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF IMPORT SUBSTITUTION IN REGIONAL INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL

Objective. To carry out a pharmacoeconomic analysis of medicines use in infectious disease hospitals on the example of the Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital (GRIDCH).

Materials and methods. The analysis of the different medicines cost was carried out by the report forms: the medicines incomes and expenditures in GRIDCH in 2009—2015. The method of cost minimization was used to carry out the pharmacoeconomic analysis.

Results. An evident tendency to increasing the national medicines rate in the structure of medicines purchase — from 44% in 2009 to 82% in 2015 — was observed during the analyzed period. 1/3 of the money spent on medicines acquisition in the regional infectious diseases hospital is related with acquisition of antibiotics mostly of cephalosporin antibiotics (more than 50%), carbapenems (20%), and penicillins (8.1%).

Conclusion. The comparative research results confirm the economic expediency of the national medicines preferential use including antibiotics due to their sufficient comparability with the import analogues efficiency. The national antibiotics use allows reduce expenses on medicines purchase in the infectious diseases hospitals by 3.7 times.

Key words: infectious diseases hospital, medicines, pharmacoeconomic analysis.

HEALTHCARE. 2017; 1: 14—19.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF IMPORT SUBSTITUTION IN REGIONAL INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL

E. N. Krotkova, V. M. Tsyrukunov

Лекарственная политика в Республике Беларусь сохраняет социальную направленность. Одной из основных ее целей является удовлетворение потребности системы здравоохранения в эффективных и безопасных лекарственных средствах (ЛС), включая применение отечественных ЛС, обеспечивающих высокое качество медицинского обслуживания [1].

Ключевым звеном системы оказания медицинской помощи населению является стационарная ступень, одним из направлений реорганизации которой является оптимизация объемов стационарной помощи на основе сокращения необоснованных госпитализаций, уменьше-

ния средней длительности пребывания пациента на койке, внедрения инновационных медицинских технологий, в том числе в лекарственной терапии.

Проблемы совершенствования лекарственной помощи пациентам с различными нозологиями неоднократно разрабатывались российскими учеными (М. В. Авсентьева, М. В. Сура, Л. С. Страчунский, А. А. Пономарева и др.) на основе учета экономических составляющих использования, в том числе фармакоэкономического анализа применения антибактериальных ЛС (АБЛС). Проведенные исследования были посвящены изучению фармакоэкономических

аспектов терапии различной патологии, затратно-эффективной оценке АБЛС, анализу их назначений определенному контингенту пациентов и т. п. [2, 5, 7].

Следует отметить, что при достаточно определенных критериях клинической эффективности ЛС в Беларуси отсутствуют четкие экономические критерии выбора из нескольких альтернатив. Таким образом, при наличии ограниченных ресурсов необходимость проведения клинко-экономического анализа фармакотерапии в настоящее время приобретает особую значимость [2]. На сегодняшний день недостаточно представлены результаты научных исследований, касающихся комплексной фармакоэкономической оценки эффективности импортозамещающих ЛС, производимых в Республике Беларусь, применяемых в терапии инфекционных болезней и учитывающих современное состояние фармацевтического рынка и перспективы внедрения инновационных ЛС [4].

Цель исследования — фармакоэкономический анализ использования ЛС в инфекционном стационаре на примере учреждения здравоохранения «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» (ГОИКБ).

Материал и методы

Анализ затрат на ЛС проведен по отчетным формам: приходу и расходу ЛС в ГОИКБ за 2009—2015 гг. С учетом закупки и поступления ЛС в течение года и невозможностью использования курса белорусского рубля по отношению к корзине валют на конкретную дату сравнительный анализ стоимостных показателей ЛС проводили с использованием среднего официального курса белорусского рубля по отношению к корзине валют (доллар США, евро, российский рубль) за период январь 2009 г. — декабрь 2015 г. (табл. 1) [9].

Для проведения фармакоэкономического анализа использовали метод минимизации затрат в соответствии с инструкцией по применению № 256-1210, утвержденной 29.12.2010 [3, 6]. Анализ минимизации затрат (СМА — cost minimization analysis) является частным случаем анализа «эффективности затрат» (СЕА — cost effectiveness analysis), при котором сравнивают два и более вмешательства, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. СМА рассчитывали по формуле:

$$СМА = С1 - С2,$$

где СМА — показатель разницы затрат; С1 — затраты на ЛС при применении 1-го метода; С2 — затраты на ЛС при применении 2-го метода.

Рассматривали только затраты на приобретение ЛС при оказании стационарной медицинской помощи, поскольку остальные затраты для данной группы пациентов были приняты сопоставимыми. Стоимость ЛС взята из цен товарно-транспортных накладных при их поступлении в стационар.

Материалы обработаны с использованием статистического пакета компьютерной программы Microsoft Excel. Критерием статистической значимости различий считалась величина $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В течение 2009—2015 гг. в структуре расходов ГОИКБ затраты на приобретение ЛС занимали от 10,9% в 2009 г. до 7,0% — в 2015 г., что характеризует снижение расходов в 3,7 раза, несмотря на значительное увеличение цен на ЛС (табл. 2).

В течение анализируемого периода в структуре закупок ЛС прослеживалась четкая тенденция к увеличению удельного веса отечественных ЛС с 44% в 2009 г. до 82% в 2015 г. (рис. 1).

Таблица 1

Средний официальный курс белорусского рубля по отношению к иностранным валютам и к корзине валют за период январь 2009 г. — декабрь 2015 г.

Год	К доллару США	К евро	К российскому рублю	К корзине валют
2009	2792,52	3885,38	88,06	773,64
2010	2978,10	3949,89	98,11	827,64
2011	4623,47	6432,08	157,43	1320,78
2012	8335,86	10 713,07	268,28	2273,50
2013	8875,83	11 782,47	278,85	2420,93
2014	10 215,53	13 574,47	269,02	2597,22
2015	15 864,62	17 610,33	260,57	3163,94

Таблица 2

Затраты на ЛС и их удельный вес в структуре всех расходов ГОИКБ за 2009—2015 гг.

Показатель	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Затраты на ЛС, бел. рубли по отношению к корзине валют	453 600 000 586 317,2	506 500 000 611 979,47	510 200 000 386 286,7	1 056 162 137 464 553,31	1 058 048 850 437 042,69	1 163 810 000 448 098,12	1 668 498 000 527 347,36
Удельный вес в структуре расходов, %	10,9	9,6	6,5	7,6	6,6	6,1	7,0

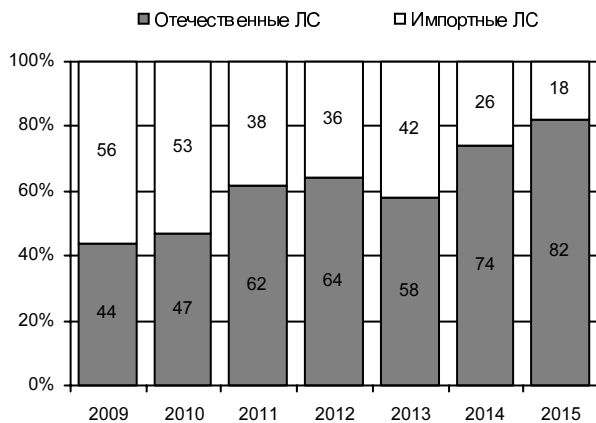


Рис. 1. Удельный вес отечественных и импортных ЛС, применявшихся в ГОИКБ в 2009—2015 гг.

В связи с изменениями в структуре закупок ЛС за счет увеличения использования отечественных ЛС в течение анализируемого периода проведена оценка основных показателей деятельности инфекционного стационара (табл. 3).

Как видно из табл. 3, преимущественное использование ЛС отечественного производства не оказало негативного влияния на результаты стационарного лечения пациентов с инфекционной патологией, наоборот, показатели эффективности лечения улучшились при уменьшении сроков стационарного лечения.

В ГОИКБ инфекционная патология в структуре составляет 91—93% от всей патологии, что сказывается на преобладании расходов на АБЛС. За анализируемый период при увеличении стоимости АБЛС отмечено снижение более чем в 2 раза удельного веса затрат на приобретение АБЛС среди всех расходов на ЛС (табл. 4).

Уменьшение расходов на приобретение АБЛС находилось в прямой зависимости от увеличения количества закупаемых АБЛС отечественного производства с 40% в 2009 г. до 84% — в 2015 г. (рис. 2).

В связи с тем, что пациенты с инфекционной патологией поступают в стационар преимущественно в тяжелом и среднетяжелом состоя-

Таблица 3

Количество развернутых коек, пролеченных пациентов, летальность и средняя длительность лечения в ГОИКБ в 2009—2015 гг.

Показатель	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Количество коек	170	176	150	121	116	116	134
Число пролеченных	6640	5227	5425	5081	4646	4980	5779
Летальность, %	0,09	0,087	0,10	0,10	0,17	0,14	0,04
Выписано с выздоровлением или значительным улучшением, %	96,4	96,2	96,7	96,8	96,82	97,3	97,86
Средний койко-день	7,05	7,05	7,02	7,37	6,96	6,60	6,52

Таблица 4

Затраты на приобретение АБЛС и их удельный вес в структуре расходов на ЛС в ГОИКБ за 2009—2015 гг.

Показатель	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Затраты на АБЛС, бел. рубли по отношению к корзине валют	169 300 000 218 834,88	182 900 000 220 989,23	167 900 000 127 121,75	381 724 770 167 901,94	359 051 661 148 311,59	348 800 000 134 297,37	463 896 000 146 619,49
Удельный вес в структуре расходов, %	37,0	36,0	33,0	36,1	33,9	30,0	27,8

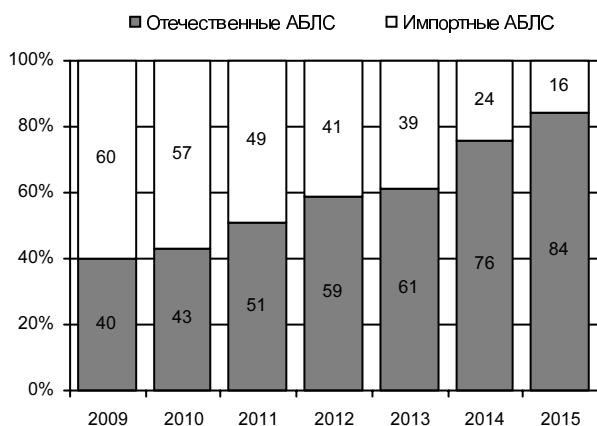


Рис. 2. Удельный вес отечественных и импортных АБЛС, применявшихся в ГОИКБ в 2009—2015 гг.

нии, парентерально вводимые АБЛС составили 95,9%, пероральные — 4,0%, для наружного применения — 0,1%.

В табл. 5 представлены фармакологические группы используемых в ГОИКБ АБЛС. Лидирующие позиции во все годы занимали цефалоспорины (более 50%), на 2-м месте — карбапенемы (20%), на 3-м — пенициллины (8,1%), применение которых в последние годы значительно сократилось. В последние 3 года увеличилась частота назначения макролидов, что можно связать с увеличением удельного веса в структуре нозологических форм среди пролеченных пациентов с респираторной патологией, включая острые пневмонии.

Одной из причин, повлиявшей на структуру используемых фармакологических групп АБЛС, стало внедрение в 2013 г. компьютерной про-

граммы WONET, которая повысила качество назначения антибиотиков с учетом определения чувствительности выделенных возбудителей к АБЛС и позволила проводить постоянный мониторинг результатов чувствительности/резистентности [8].

За анализируемый период установлено изменение структуры антибактериальных средств цефалоспоринового ряда в сторону значительного сокращения назначения цефепима (с 37% в 2009 г. до 6,8% в 2015 г.), цефотаксима (с 28% в 2007 г. до 0% в 2015 г.), цефоперазона/сульбактама (с 12% в 2009 г. до 0% в 2015 г.), при одновременном преобладании и увеличении доли цефтриаксона с 22% в 2009 г. до 91,6% в 2015 г., являющегося стартовым антибиотиком в клинических протоколах лечения пациентов с различной инфекционной патологией (табл. 6).

В связи с увеличением закупок цефтриаксона в последние годы (рис. 3) проведен сравнительный анализ стоимости 1 флакона и суточной дозы цефотаксима (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) и цефтриаксона (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) в ГОИКБ за 2010—2015 гг. (табл. 7, 8, 9).

Как видно из табл. 7, при наличии преимущества по стоимости 1 флакона цефотаксима за период 2010—2015 гг. отмечено увеличение частоты закупки и использования цефтриаксона по причине экономической целесообразности, что связано с различием в кратности введения ЛС в течение суток: цефтриаксон — 2 раза в сутки, цефотаксим — 3 раза в сутки.

Таблица 5

Фармакологические группы АБЛС (%), применявшиеся в ГОИКБ в 2009—2015 гг.

Фармакологическая группа	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Цефалоспорины	55,0	47,0	54,7	40,6	40,7	58,8	56,0
Карбапенемы	17,0	28,0	18,5	37,5	26,0	19,6	22,1
Пенициллины	15,0	13,0	13,0	14,7	17,4	12,8	8,1
Гликопептиды	4,5	4,9	8,0	1,2	2,0	1,5	4,0
Линезолид	4,0	3,0	3,0	2,8	4,7	0,1	3,9
Макролиды	2,5	2,0	1,8	1,3	6,0	5,9	4,0
Аминогликозиды	1,5	2,0	1,2	1,7	0,9	1,1	0,8
Другие	0,5	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3

Таблица 6

Используемые АБЛС цефалоспоринового ряда (%) в ГОИКБ в 2009—2015 гг.

Наименование	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Цефепим	37	35	45	71,6	9,3	6,0	6,8
Цефотаксим	28	29	27	13,5	4,3	0	0
Цефтриаксон	22	15	16	16	74,5	85	91,6
Цефоперазон/сульбактам	12	13	11	11	11,8	18,5	0
Другие	1	8	1	1	0,1	0	1,6

18 Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

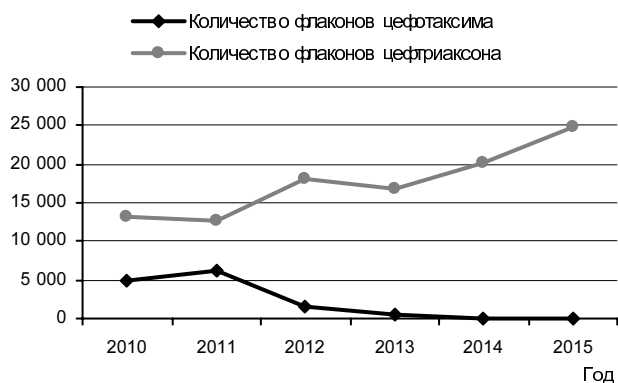


Рис. 3. Показатели закупки цефотаксима и цефтриаксона (флаконы) в ГОИКБ за 2010—2015 гг.

Стоимость затрат на проведение одной внутримышечной инъекции без учета стоимо-

сти препарата и раствора для разведения составляла на 01.01.2016 г. 14 400 рублей. Соответственно, происходит увеличение расходов в связи с увеличением числа инъекций, раствора для разведения, затрат времени персонала, а также участия субъективного фактора — нанесение дополнительной психоэмоциональной травмы пациенту из-за дополнительного медицинского вмешательства (инъекции), особенно у детей раннего возраста.

При сравнении стоимости 1 флакона АБЛС импортного производства и их аналогов белорусского производства, наиболее часто используемых в ГОИБК, установлена существенная разница (см. табл. 9).

Таблица 7

Стоимость 1 флакона и суточной дозы цефотаксима и цефтриаксона в 2010—2015 гг.

Год	Цефотаксим 1,0 г./3,0 г.				Цефтриаксон 1,0 г./2,0 г.			
	бел. руб.		по отношению к корзине валют		бел. руб.		по отношению к корзине валют	
2010	1665,0	4995,0	2,01	6,04	2442,0	4884,0	2,95	5,9
2011	1887,0	5661,0	1,43	4,29	2123,0	4246,0	1,61	3,21
2012	4341,0	13024,8	1,91	5,73	4440,0	8880,0	1,95	3,91
2013	4752,0	14256,0	1,96	5,89	6512,4	13024,8	2,69	5,38
2014	4752,0	14256,0	1,83	5,49	6804,0	13608,0	2,62	5,24
2015	7646,0	22939,2	2,42	7,25	8964,0	17928,0	2,83	5,67

Таблица 8

Показатель СМА 1-го флакона и суточной дозы цефотаксима и цефтриаксона за 2010—2015 гг.

Год	Показатель СМА цефотаксима и цефтриаксона			
	1-го флакона		суточной дозы	
	бел. руб.	к корзине валют	бел. руб.	к корзине валют
2010	-777	-0,94	111	0,14
2011	-236	-0,18	1415	1,08
2012	-99	-0,04	4144,8	1,82
2013	-1760	-0,73	1231,2	0,51
2014	-2052	-0,79	648	0,25
2015	-1317,6	-0,41	5011,2	1,58

Таблица 9

Сравнение стоимости 1-го флакона АБЛС импортного производства и его аналога белорусского производства

Наименование, форма выпуска АБЛС импортного производства	Стоимость 1-го флакона		Наименование, форма выпуска аналога АБЛС белорусского производства	Стоимость 1-го флакона		Разница в стоимости	
	бел. руб.	к корзине валют		бел. руб.	к корзине валют	бел. руб.	к корзине валют
Медаксон 1,0 № 10, «Medochemie», Кипр	6674	8,06	Цефтриаксон 1,0 № 1, РУП «Белмедпрепараты»	2442	2,95	4232	5,11
Цефикар 1,0 № 10 «Pharmacare PLC», Палестина	8058	9,74	Цефтриаксон 1,0 № 5, СООО «ТрайплФарм»	2397	2,9	5661	6,84
Валоран 1,0 № 10 «Medochemie», Кипр	5310	6,42	Цефотаксим 1,0 № 1, РУП «Белмедпрепараты»	1665	2,05	3645	4,37

Таблица 10

СМА стоимости в сутки терапии АБЛС импортного и белорусского производства

Наименование, форма выпуска АБЛС импортного производства	Стоимость в сутки		Наименование, форма выпуска аналога АБЛС белорусского производства	Стоимость в сутки		СМА	
	бел. руб.	к корзине валют		бел. руб.	к корзине валют	бел. руб.	к корзине валют
Медаксон 1,0 № 10 «Medochemie», Кипр	6674	8,04	Цефтриаксон 1,0 № 1, РУП «Белмедпрепараты»	2442	2,71	4232	5,33
Цефикар 1,0 № 10 «Pharmacare PLC», Палестина	8058	9,74	Цефтриаксон 1,0 № 5 СООО «ТрайплФарм»	2397	2,9	5661	6,84
Валоран 1,0 № 10 «Medochemie», Кипр	10 620	12,83	Цефотаксим 1,0 № 1 РУП «Белмедпрепараты»	3330	4,02	7290	8,81

Проведен СМА стоимости суточной терапии АБЛС импортного и белорусского производства (табл. 10). Стоимость терапии в 1 сут рассчитывали исходя из стоимости 1 флакона препарата и рекомендуемой суточной дозировки.

Как видно из табл. 10, результаты СМА стоимости 1 сут лечения пациентов показали отсутствие преимуществ по цене у импортных аналогов перед АБЛС белорусского производства и экономическую целесообразность применения отечественных АБЛС в инфекционном стационаре.

Таким образом, в структуре расходов на приобретение ЛС областного инфекционного стационара 1/3 занимают средства на приобретение АБЛС, среди которых лидирующие позиции занимают АБЛС цефалоспоринового ряда (более 50%), карбапенемы (20%) и пенициллины (8,1%). Среди АБЛС цефалоспоринового ряда в последние годы на долю отечественного цефтриаксона приходится 91,6%. Применение отечественных АБЛС позволяет в 3,7 раза сократить расходы областного инфекционного стационара на приобретение ЛС.

Контактная информация:

Цыркунов Владимир Максимович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней. Гродненский государственный медицинский университет. 230017, г. Гродно, б-р Ленинского Комсомола, 57; сл. тел. +375 152 43-42-86.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. М. Ц.
Сбор и обработка материала: Е. Н. К.
Статистическая обработка данных: Е. Н. К., В. М. Ц.
Написание текста: Е. Н. К.
Редактирование: В. М. Ц.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

- Zharko V. I., Malakhov I. V., Novikov I. I., Sachek M. M. *Health of the Republic of Belarus: Past, Present and Future. Minsk: Minskipproekt; 2012: 216—9. (in Russian)*
- Vorobev D. A., Avksentera M. V., Yrev A. S., Sura M. V. *Clinical and Economic Analysis (Assessment, Selection of Medical Technology and Management of Quality of Care). M.: Newdiamed; 2004. 404 s. (in Russian)*
- Kozhanova I. N. *Pharmacoeconomic analysis as part of health technology assessment in the Republic of Belarus. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravooxraneniya. 2013; 4: 44—51. (in Russian)*
- Kozhanova I. N., Romanova I. S., Khapalyuk A. V., Stepanova M. D. *Basics of pharmacoepidemiological and pharmaco-economic analyses of the use of medicines for chronic diseases. Mn.: BelMAPO; 2006: 39 s. (in Russian)*
- Ponomareva A. A., Kononova S. V., Mozgovaya N. A. et al. *The rational use of antibiotics in the treatment of community-acquired pneumonia. Meditsinskiy almanakh. 2011; 1(14): 230—2. (in Russian)*
- Application of Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiological Methods in the Development of Drug Formulary for Public Health Organizations: Instructions for Use № 256—1210: approved Ministry of Public Health of the Republic of Belarus 29.12.2010 / MZ RB, UO «BGMU»; compiled: Zhilevich, L. A., Migal T. F., Adamenko, E. I., Gavrilenko L. N., Kozhanova I. N., Romanova I. S. Minsk; 2010. 18 s. (in Russian).*
- Strachunskiy L. S., Kozlov S. N. *Current Antimicrobial Therapy. Guidelines for Doctors. M.: Borges; 2002. 432 s. (in Russian)*
- Krotkova E. N., Volosach O. S., Tsyrukunov V. M., Kuzmich I. A. *Use WHONET analytical program for microbiological monitoring in KM "Grodno Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases". Meditsinskaya panorama. 2015; 1: 9—12. (in Russian).*
- National Internet Portal of the Republic of Belarus [electronic resource] — Access mode <https://www.nbrb.by/statistics/Rates/AvgRate/> — Date of access: 03.08.2016. (in Russian)*

Поступила 11.10.16.

УПРАВЛЕНЧЕСКИЙ ДИСКУРС И КУЛЬТУРА РЕЧИ РУКОВОДИТЕЛЯ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

В последнее время на страницах журнала «Здравоохранение» все больше внимания уделяется вопросам построения коммуникаций при осуществлении медицинской деятельности, таким как искусство клинического обхода, ЧТО и КАК говорить пациенту, «деонтологические цепочки» при оказании медицинской помощи и т. п. Наш опыт проведения курсов по технологиям делового общения для руководителей здравоохранения и врачей-специалистов показывает, что подобные обучающие программы соответствуют потребностям обучающихся, но в них недостаточно представлены прикладные аспекты использования вербальных средств коммуникации. Руководители здравоохранения нуждаются в социолингвистических знаниях и соответствующих навыках для повышения эффективности профессионального общения. Это послужило основанием для подготовки данной статьи. В ней дана краткая характеристика управленческого дискурса, рассматриваются три аспекта культуры речи — языковой, коммуникативный и этический. Приводятся типичные речевые ошибки в управленческом дискурсе.

Ключевые слова: управленческий дискурс, культура речи, руководитель, типичные речевые ошибки.

ADMINISTRATIVE DISCOURSE AND MANAGER'S SPEECH CULTURE

Recently, issues of the communication rules in the medical practice such as art of clinical rounds, WHAT to say and HOW to speak to a patient, "deontological chains" when rendering medical care and others are more frequently discussed in the journal "Healthcare". Our experience in arranging postgraduate courses on business communication technologies for healthcare managers and specialists demonstrates that such training programmes meet the trainees' demands but lack the applied aspects of using verbal communication means. Healthcare managers need more social and linguistic knowledge and still more corresponding skills for an effective professional communication. It has given rise to preparing this article. The administrative discourse is described briefly and three aspects of speech culture are reviewed, i.e. the linguistic, communicative, and ethical ones. Typical speech errors of the administrative discourse are shown.

Key words: administrative discourse, speech culture, manager, typical speech errors.

HEALTHCARE. 2017; 1: 20—25.

ADMINISTRATIVE DISCOURSE AND MANAGER'S SPEECH CULTURE

S. F. Novitskaya, M. V. Shchavaleva

Генеральный секретарь Ассоциации европейских университетов А. Барблан сказал: «Требование жизни везде одинаково: требуются студенты, способные выразить себя в письменной и устной форме, личности, способные рассуждать и отстаивать свое мнение перед коллегами, и только после этого требуются работники, обладающие сноровкой в области своей профессии» [1]. Студенты приобретают профессиональные знания, умения, навыки и компетенции в рамках организованного образовательного процесса в соответствующих учреждениях образования и затем в ходе практической деятельности постоянно их совершенствуют. Социально-психологическая компетентность специалиста формируется достаточно стихийно, нередко методом проб и ошибок. Именно недочетам в области коммуникативной компетентности профессионала уделяется все больше внимания в обществе, особенно когда речь идет о специалистах так называемых лингвоинтенсивных профессий, к которым относятся медицина и управление.

В течение многих лет в рамках административно-командного стиля управления должностное положение руководителя давало ему возможность не утруждать себя вопросами культуры общения и тем более культуры речи. Нормой считалось руководство посредством преимущественно директивных вербальных методов. В наши дни директивные речевые акты остались в основном в жанрах организационно-распорядительной документации (приказы, распоряжения и т. п.). В связи с изменениями этических стандартов в менеджменте все больше внимания уделяется психологии делового общения, этике и деонтологии, правилам построения деловых коммуникаций, что постепенно изменяет традиционно формализованные отношения между руководителем и подчиненными. Вопросы обучения технологиям делового общения руководителей здравоохранения в той или иной мере решаются сегодня в системе последипломного образования, но, по оценкам самих организаторов здравоохранения, явно недостаточно внимания уделяется прикладным аспек-

там использования вербальных средств коммуникации.

Сказанное руководителем нередко воспринимается подчиненными некритично как с точки зрения содержания, так и с точки зрения формы, цитируется, тиражируется, закрепляется в сознании и передается другим членам данной социальной или профессиональной группы. Часто коллектив считает своего руководителя, особенно если тот пользуется авторитетом, источником нормы и имитирует (иногда неосознанно!) не только его приемы делового общения, но и речевые конструкции. Если руководитель нечувствителен к нарушению языковых норм в собственной речи, то, как правило, его подчиненные так же индифферентно относятся к вопросам культуры вербальной коммуникации. Таким образом в организации «размывается» культурное пространство.

В последние годы наряду с термином «культура речи» все чаще используется понятие «дискурс». Под дискурсом понимают «речь, погруженную в жизнь» [2]. Речь рассматривается как целесообразное социальное действие. Помимо текста (содержание речи) учитывается социальный или профессиональный контекст коммуникации, статус ее участников, степень их социальной (коммуникативная) компетентности и другие факторы.

Принято выделять два типа дискурса: личностно-ориентированный (персональный) и статусно-ориентированный (институциональный). Личностно-ориентированный дискурс характерен для бытовой сферы общения. В статусно-ориентированном дискурсе субъекты исполняют определенные социальные роли, их общение осуществляется, как правило, в рамках статусно-ролевых отношений, то есть они взаимодействуют в соответствии с нормами, выработанными в данном социуме. Говорящие (пишущие) проявляют себя как представители определенного социального института. Отличительными особенностями институционального дискурса являются регламентированность и трафаретность общения.

Выделяют следующие типы институционального дискурса: политический, дипломатический, управленческий (административный), научный, юридический, религиозный, педагогический, медицинский, военный, деловой, рекламный, спортивный и др. [3]. Для каждого типа дискурса характерна своя собственная языковая си-

стема, знание которой становится своего рода «кодом допуска» к определенному кругу общения. Использование элементов системы является одним из средств дифференциации по схеме «свой/чужой» («говорить на одном языке»).

Основными признаками управленческого дискурса являются:

1) легитимность общения базовой пары его участников (руководитель — подчиненный);

2) властно-подчинительный характер общения;

3) функциональная структура общения, которая реализуется через базовые функции управления — планирование, организация, мотивация, контроль [2].

Обязательные компоненты институционального дискурса:

- типовые участники;
- хронотоп;
- цели;
- базовые ценности;
- стратегии и тактики (способы общения);
- разновидности и жанры;
- прецедентные феномены (тексты);
- дискурсивные формулы.

Типовые участники — представители определенной социальной или профессиональной группы, имеющие общие цели, вступающие в общение в «интересах дела» и исполняющие определенные коммуникативные роли. Активного производителя действий принято называть адресантом, тех, кто обращается к нему «по делу», — адресатом (объект воздействия). В медицинском дискурсе взаимодействуют врач (адресант) и пациент (адресат), в управленческом дискурсе базовой парой являются руководитель (адресант) и подчиненные (адресат). В норме для типовых участников характерен особый тип речевого поведения.

Хронотопом называют пространственно-временную организацию дискурса. При этом важны место дискурса, расположение в пространстве адресанта и адресата, предметов обстановки, дистанция между ними.

Время рассматривается как одно из средств невербального общения. Оно может быть фиксированным (совещания, переговоры, прием по личным вопросам и т. п.) и произвольным (беседа).

Недочеты в организации хронотопа (например, неправильная рассадка участников дело-

вой беседы или психологически неудачное время ее проведения) могут снизить эффективность делового взаимодействия.

Цель дискурса — предполагаемый результат коммуникации, обусловленный причинами и условиями реализации данного дискурса. Цель медицинского дискурса — оказание квалифицированной помощи пациенту, управленческого — обеспечение выполнения миссии организации. Субъектно-адресатные отношения между адресантом и адресатом проявляются через директивные речевые акты и существуют в форме приказов, распоряжений, директив, решений и пр.

Базовые ценности медицинского дискурса — жизнь и здоровье пациента, управленческого — совокупность того, что необходимо для эффективной деятельности организации, выполнения ее миссии. Суть управленческого дискурса в том, чтобы все сотрудники имели общие корпоративные ценности.

Стратегии и тактики — избираемые участниками дискурса способы общения (открытое/закрытое, диалогическое/монологическое, социально-ролевое/личностное) и достижения цели коммуникации, которые определяют конкретный порядок действий и речевого поведения.

Тактика — совокупность практических ходов при реализации коммуникативной стратегии. Тактические ходы подбираются исходя из намерений адресанта, использующего адекватные, с его точки зрения, языковые средства.

В любом дискурсе присутствует устный или письменный *жанр* (их совокупность). К устному жанру относят доклад, выступление, переговоры, интервью, дискуссии, деловые беседы, телефонные разговоры и др. Письменный жанр включает деловую переписку (в том числе по электронной почте), протоколы, конспекты выступлений, тезисы докладов, тексты приказов, докладных записок, благодарностей, выговоров, стенограммы телефонных переговоров, бизнес-планы и др.

Прецедентные феномены (тексты) — цитаты/отсылки к произведенным ранее и известным текстам. Без знания прецедентных текстов полноценное общение «на одной волне» невозможно. Некоторые прецедентные тексты общепонятны и общеупотребительны («Быть или не быть?», «Кадры решают все»), другие понятны только «посвященным». Знание

прецедентных текстов облегчает взаимопонимание «между своими».

Дискурсивные формулы — отработанные практикой специфические речевые акты (обороты речи, реплики, выражения, риторические фигуры, клише), характерные для коммуникаций определенного вида [5]. Типичные дискурсивные формулы из арсенала врача: «На что жалуетесь?», «Что вас беспокоит?». Примеры из административного дискурса: «Контроль за исполнением возложить на...», «Вам надлежит сделать выводы», «Следует принять незамедлительные меры для...».

Управленческие дискурсивные формулы имеют свою специфику: поливариантность при выражении долженствования (вменить в обязанность, обязать, возложить обязанности, надлежит, следует, предлагается, приказываю), употребление особых лексических единиц (канцеляризм, штампы, заимствования из иностранных языков), особые грамматические формы (приказываю, утверждаю, обязываю, сообщаю, информирую) и др.

Эффективное речевое взаимодействие обеспечивается полным соответствием нормам культуры речи данной социальной или профессиональной группы людей.

Принято выделять 3 компонента культуры речи: языковой/нормативный; коммуникативный; этический (рисунок).

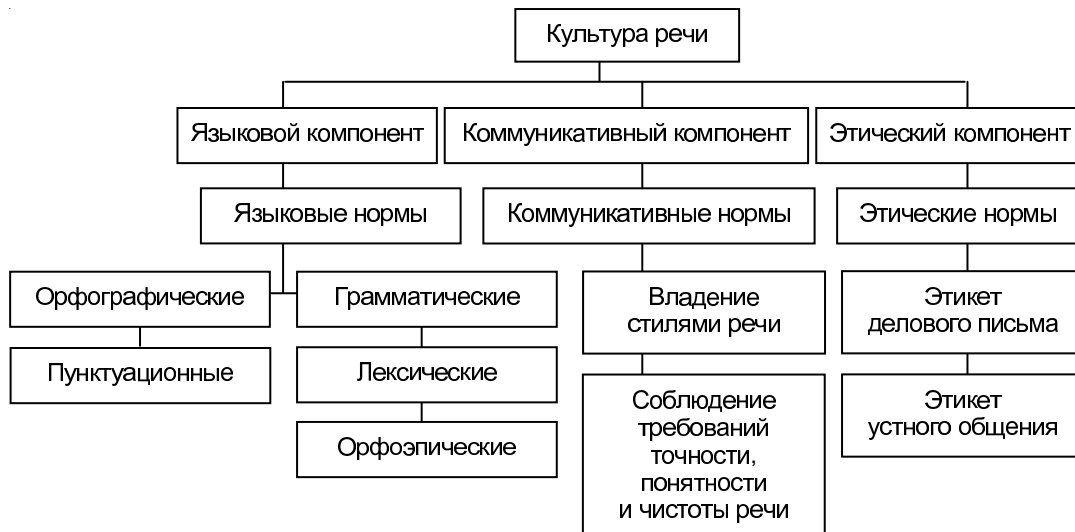
Языковой компонент. Под языковым компонентом подразумевается речевая правильность, то есть соблюдение норм языка.

Литературная норма зависит от условий, в которых осуществляется речь. Языковые средства, уместные в одном дискурсе (бытовое общение), могут оказаться нелепыми в другом (институциональном).

Принято различать нормы письменной и устной речи. Нормами письменной речи являются орфографические (правильность написания) и пунктуационные правила (знаки препинания). Орфоэпические нормы (правильность произношения) обслуживают устную речь. Лексические и грамматические правила работают как в устной, так и в письменной речи.

Примеры искажений орфографических норм в письменной речи:

сосредотачиваются (правильно: сосредотачиваются), обуславливают (правильно: обуславливают), прецедент (правильно: прецедент), компетентный (правильно: компетент-



Компоненты культуры речи

ный), констаНтировать (правильно: констати-
ровать), в течениИ месяца (правильно: в течение
месяца, но в течении реки), в последствииЕ
(правильно: впоследствии), по окончаниЮ (пра-
вильно: по окончании), по немногу (правильно:
понемногу).

Примеры искажений орфоэпических норм в
устной речи:

средствА (правильно: срЕдства), обеспече-
ние (правильно: обеспЕчение), договорА (пра-
вильно: договОры), бухгалтерА (правильно: бух-
галтеры), табелЯ (правильно: табелИ), она за-
нята (правильно: она занятА), я поНяла (пра-
вильно: я поняА), он звОнит (правильно: он
звонИт), диспансер (правильно: диспансЕр),
Алкоголь (правильно: алкогОль), эпИкриз (пра-
вильно: эпикриЗ).

Наиболее характерные для деловой речи
грамматические ошибки.

1. Неправильное употребление предлогов:

согласно, вопреки, благодаря: согласно пра-
вил трудового распорядка (правильно: соглас-
но правилАМ трудового распорядка), вопреки
распоряжения директора (правильно: вопреки
распоряжениЮ директора).

с, из: переехал с района (правильно: пере-
ехал ИЗ района), пришел с больницы (правиль-
но: пришел ИЗ больницы).

на, в: подождите на коридоре (правильно:
подождите В коридоре).

о: Я не раз отмечал о том, что мои приказы
надо выполнять быстро (правильно: Я не раз
отмечал, что мои приказы надо выполнять бы-
стро).

2. Неправильное употребление деепричаст-
ных оборотов: Проработав всего два месяца, у
него возникли осложнения с заведующим отде-
лением (правильно: После того, как он прора-
ботал два месяца, у него возникли осложнения
с заведующим отделением). Обработав эти
данные, выяснилась полная картина состояния
дел (правильно: После того, как были обрабо-
таны эти данные, выяснилась полная картина
состояния дел).

3. Неправильное употребление местоимений:
ихние документы (правильно: ИХ документы).

4. Неправильное употребление имен суще-
ствительных с числительным: более полутора
дня (правильно: более полутора днЕй), по-
здравление коллектива с 8 мартом (правильно:
с 8 марта).

5. Неправильное употребление падежей имен
существительных: заведующий отдела, отделе-
ния, кафедры (правильно: отделОМ, отделе-
ниЕМ, кафедрОЙ); контроль исполнения (правиль-
но: контроль ЗА исполнением); заслуживать
доверие (правильно: заслуживать довериЯ, но
заслужить довериЕ).

6. Неправильное использование форм жен-
ского рода имени существительного: заведую-
щая отделом Иванова Ирина Ивановна (правиль-
но: заведующИЙ отделом Иванова Ирина Ива-
новна); исполняющая обязанности заведующей
отделением Иванова Ирина Ивановна (правиль-
но: исполняющИЙ обязанности заведующЕГО
отделением Иванова Ирина Ивановна).

Наиболее характерные для деловой речи
лексические ошибки.

1. Неправильное использование терминов: Пациенты находятся на излечении в ожоговом центре (правильно: на лечении).

2. Неуместное использование иностранных слов: амбивалентность, сенситивность, ургентность, паттерн.

3. Неразличение паронимов (слов, сходных по звучанию, но различающихся значением): командировочное (удостоверение) — командированный (специалист); пожарный (профессия) — пожарник (жук).

4. Неправильное употребление синонимов (слов, различных по звучанию и написанию, но имеющих похожее значение): Высылаем ответ на Ваше требование от... (правильно: запрос).

5. Употребление архаизмов (устаревших слов): при сем (правильно: при этом), на предмет (правильно: для), каковой (правильно: который), в настоящем документе (правильно: в этом документе), вышепоименованный (правильно: указанный выше).

6. Употребление плеоназмов (оборотов речи, в которых повторяются одинаковые или близкие по значению слова) и тавтологии («масло масляное»): 15 000 рублей денежных средств (правильно: 15 000 рублей); следует учитывать следующие факторы (правильно: следует учитывать такие факторы, как...), свободная вакансия (правильно: вакансия), будущие перспективы (правильно: перспективы), моя автобиография (правильно: автобиография), преискурант цен (правильно: преискурант), хронометраж времени (правильно: хронометраж).

7. Неправильное употребление фразеологизмов (устойчивых сочетаний слов): не надо тянуть резину в долгий ящик (правильно: тянуть резину или откладывать в долгий ящик); зачем сыр-бор городить? (правильно: огород городить и сыр-бор разгорелся) [6].

Коммуникативный компонент. В соответствии с требованиями коммуникативного аспекта культуры речи в зависимости от условий общения используется соответствующий функциональный стиль речи. В деловом общении применяется так называемый официально-деловой стиль. От адресанта и адресата предполагается выбор и употребление языковых средств в соответствии с коммуникативной задачей и требованиями официально-делового стиля.

Требования к речи в деловом общении: правильность, понятность, точность, логичность, чистота, лаконизм.

Под правильностью понимают языковой компонент культуры речи (см. рисунок).

Понятность — употребление слов и выражений, понятных адресату, уверенность в том, что собеседники вкладывают одинаковый смысл в понятия.

Точность словоупотребления предполагает и знание предмета высказывания (предметная точность), и четкое соответствие между употребляемыми словами и их значениями (понятийная точность). Ошибки на уровне понятийной точности возникают из-за незнания значения слов, неверного употребления паронимов, синонимов, фразеологизмов, нарушения лексической сочетаемости слов (играет значение вместо имеет значение, оплатить за услуги вместо оплатить услуги или заплатить за услуги).

В управлении на смену командному дискурсу приходит дискурс убеждения. Отдать приказ легко, убедить — значительно сложнее. Фундаментом убеждения и доказательства является логика. Все положения адресанта должны быть логичны, то есть обоснованы, непротиворечивы и последовательно вытекать одно из другого. В конце концов, властно-подчинительный характер общения имеет существенные ограничения.

Чистота речи предполагает отсутствие чуждых официально-деловому стилю элементов, таких как диалектизмы (шумиха, свистопляска), варваризмы (икспенсы, дед-лайн, жобоффер, клави, отретьюировать), жаргонизмы (наехать, завязать, отстегнуть, зажигать). Особого внимания заслуживает проблема злоупотребления неологизмами и словами-паразитами. В административном дискурсе вместо понятных всем слов русского языка широко употребляются неологизмы: аутсорсинг (подряд), бонус (премия), контент (содержание), менталитет (мышление), тренд (тенденция), бренд (марка), эйчар менеджер (сотрудник отдела кадров).

Слова-паразиты удобны адресанту, поскольку они помогают выиграть время, продумать ответ или реакцию, «склеить» высказывание. Адресата же слова-паразиты, как правило, раздражают, так как мешают воспринимать высказывание, особенно длинный монолог. Подсчет слушающими количества слов-паразитов в выступлении докладчика свидетельствует о полном провале этого выступления. Наряду со старыми «в общем», «значит», «так сказать» и «как бы» сегодня

широко распространены «непосредственно», «на самом деле», «как-то так» и др.

Этический компонент. Еще относительно недавно особенностями этического компонента управленческого дискурса считались догматичность, категоричность/безапелляционность и утверждающий характер.

В управленческом дискурсе руководитель обладает «монополией на истину», что заставляет адресатов относиться к нему с уважением. Руководители различных уровней отличаются стремлением продемонстрировать свое преимущественное положение, что часто становится барьером для общения.

В современном мире этические нормы административного дискурса претерпевают изменения. Этический компонент культуры речи предписывает знание и применение правил речевого поведения в каждой конкретной ситуации (правомочность использования «здесь и сейчас», уместность).

Важным аспектом делового общения является соблюдение речевого этикета (обращение на «вы», выбор полного или сокращенного имени, выбор обращения, приветствие, прощание, приказ, просьба и т. п.).

Абсолютно неуместны в статусно-ориентированном (тем более управленческом) дискурсе:

- слова с уменьшительно-ласкательными суффиксами (телефончик, договорчик, денежка, добренько, ладненько);
- просторечные выражения (ага, ну, нету, о'кей, да ладно);
- слова-раздражители (проблема, жалоба, сложности, возражать, минутку) и клише-раздражители (Что вас не устраивает? Вы меня слышите или нет? Вы меня, конечно, извините, но...);
- обращение по гендерному признаку (женщина, девушка, мужчина, молодой человек);
- использование обращений из другого (лично-ориентированного) дискурса: дорогуша, милочка, родная моя, солнышко;
- фразы, задевающие чувство собственного достоинства адресата (Этого не может быть. Исключено! Что Вы со мной в таком тоне разговариваете? Я только что Вам объяснил. Я же Вам несколько раз повторил. Вы меня совсем

не слушаете. Это абсолютно неверно. Это полная чушь. Что за чушь Вы здесь городите? Ничего не хочу слышать!).

Основой речевого поведения руководителя становится открытость, стремление мотивировать подчиненных, учет их индивидуальных особенностей. Подчиненный рассматривается как партнер, равноправный участник диалога, вне зависимости от его социальной и коммуникативной позиции. Современный мыслящий руководитель вместо «Срочно зайдите ко мне» скажет «Будьте добры, зайдите ко мне прямо сейчас», вместо «Принесите мне документы» — «Пожалуйста, захватите с собой папку с документами», вместо «Проблему следует решить до завтра, к утру» — «Хотелось бы, чтобы проблема была решена к началу завтрашнего дня».

В заключение хотим подчеркнуть: культура речи — это та область, которая важна для каждого человека. Культура речи — принципиальная характеристика общей культуры личности, а культура речи руководителя — одно из требований социума к своим лидерам.

Контактная информация:

Новицкая Светлана Федоровна — ст. преподаватель кафедры общественного здоровья.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор. 3;
сл. тел. +375 17 292-62-51.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. Ф. Н.

Написание текста: С. Ф. Н., М. В. Щ.

Редактирование: С. Ф. Н., М. В. Щ.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Vorontsova T. A. *Speech Culture. Izhevsk; 2011. 141 s. (in Russian)*
2. Arutyunova N. D. *Metaphor and Discourse. In: Theory of Metaphors. Moscow: Progress; 1990: 136—7. (in Russian)*
3. Evtushenko O. A. *Lingvo-Cultural Study of Administrative Discourse Concepts. Vestnik Severo-Osetinskogo gosudarstvennogo universiteta im. K. L. Khetagurova: Obshchestvennyye nauki. 2015; 4: 214—8. (in Russian)*
4. Karasik V. I. *About the Types of Discourse. In: Linguistic Personality: Institutional and Personal Discourse. Volgograd: Peremena; 2000: 5—20. (in Russian)*
5. Karasik V. I. *Linguistic Circle: Personality, Concepts, Discourse. Moscow: Gnozis; 2004. 389 s. (in Russian)*

Поступила 04.10.16.



А. А. ГУСИНА, А. В. ЗИНОВИК, Е. А. КАЛИНИНА, Н. Б. ГУСИНА

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЕМ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ

РНПЦ «Мать и дитя» Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Обзор посвящен наследственным дефектам гликозилирования. Это новый класс редких генетически детерминированных нарушений метаболизма, развитие которых обусловлено дефицитом активности ферментов, осуществляющих модификацию белков и других макромолекул путем присоединения и изменения углеводных цепей (гликозилирование). Отражены современные представления о причинах развития, патогенетических механизмах, клинических проявлениях, методах диагностики и лечения наследственных нарушений гликозилирования.

Ключевые слова: наследственные нарушения гликозилирования, CDG-синдром, гликопротеины, клинические проявления, диагностика, гены, ферменты.

CONGENITAL METABOLIC DISORDERS CAUSED BY CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION

The review is dedicated to congenital disorders of glycosylation. It is a new class of rare determined disorders of metabolism caused by deficiency of enzymes participating in glycosylation (process of proteins and other macromolecules modification by oligosaccharide side chains adding and processing). Contemporary aspects of the inherited disorders of glycosylation origin, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment are represented in the article.

Key words: inherited disorders of glycosylation, CDG-syndrome, glycoprotein, clinical presentation, diagnosis, gene, enzyme.

HEALTHCARE. 2017; 1: 26—39.

CONGENITAL METABOLIC DISORDERS CAUSED BY CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION

A. A. Gusina, A. V. Zinovik, E. A. Kalinina, N. B. Gusina

В группе наследственных болезней обмена веществ (НБО), которая в настоящее время объединяет около 1000 различных нозологических форм, обусловленных повреждением 685 генов [1], существует уникальная группа заболеваний, описанных относительно недавно (70—80-е годы XX века) и пока недостаточно изученных. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы этих заболеваний лишь недавно были открыты, а методы диагностики и лечения только начинают разрабатываться. Эта группа заболеваний — наследственные дефекты гликозилирования (CDG-синдромы).

Не менее половины всех белков человеческого организма являются гликопротеинами, то есть содержат углеводные компоненты, несущие информационную функцию. Синтез углеводных цепей, их «пришивание» к сайтам гликозилирования специфических белков, дальнейшие изменения в ходе формирования зрелой молекулы гликопротеина называются посттрансляционной модификацией или процессингом и происходят в цитозоле, эндоплазматичес-

ком ретикулуме и аппарате Гольджи. В цитоплазме и органеллах имеется широкий набор специфических ферментов (гликозидазы, синтетазы, трансферазы, фосфорилазы и т. д.) для выполнения функции процессинга: гены, ответственные за синтез, деградацию и функционирование гликоконъюгатов составляют 0,5—1,0% транскрибируемого генома человека [2].

CDG-синдромы — редкие генетически детерминированные нарушения метаболизма, развитие которых обусловлено дефицитом активности ферментов, осуществляющих гликозилирование, то есть модификацию белков и других макромолекул путем присоединения и изменения углеводных цепей. Наследственные нарушения гликозилирования впервые описаны J. Jaeken в 1980 г. [3]. В настоящее время в мире эти заболевания диагностированы уже более чем у 1000 пациентов [1, 4]. Клинические проявления наследственных нарушений гликозилирования весьма разнообразны и зачастую характеризуются тяжелыми нарушениями функций различных органов и систем.

Общие представления о синтезе и процессинге гликопротеинов

Термин «гликозилирование» описывает процесс синтеза и ковалентного присоединения остатков углеводов к белкам и липидам [5].

В зависимости от типа связи между белковым и углеводным компонентами выделяют N- и O-гликопротеины. N-гликозилирование белков происходит по карбоксамидному атому азота остатка аспарагина в последовательности Asn-X-Ser/Thr, где X — любая аминокислота, а O-гликозилирование — по гидроксильным группам остатков серина или треонина [6].

Согласно современным представлениям, N-гликозилирование происходит одновременно с процессом трансляции последовательно в цитозоле, гранулярном и гладком эндоплазматическом ретикулуме и завершается в аппарате Гольджи. При N-гликозилировании в цитозоле синтезируются молекулы, которые являют-

ся донорами остатков моносахаров. Это, как правило, нуклеотид- или долихолфосфатсвязанные углеводы. Образование долихола и его производных играет важнейшую роль в процессе гликозилирования [7]. Молекулы-доноры являются субстратом для специфических гликозилтрансфераз, которые последовательно присоединяют остатки моносахаров к липидам и образуют липидсвязанные олигосахариды. Процесс формирования липидсвязанных олигосахаридов начинается в цитозоле и продолжается в эндоплазматическом ретикулуме. Завершающим этапом этого процесса является присоединение трех концевых остатков глюкозы и образование сложной молекулы, содержащей 14 остатков сахаров. Образование собственно N-гликопротеинов начинается с катализируемого олигосахарилтрансферазой переноса на белок разветвленного тетрадекасахаридного фрагмента (Glc₃Man₉(GlcNAc)₂) этой молекулы.

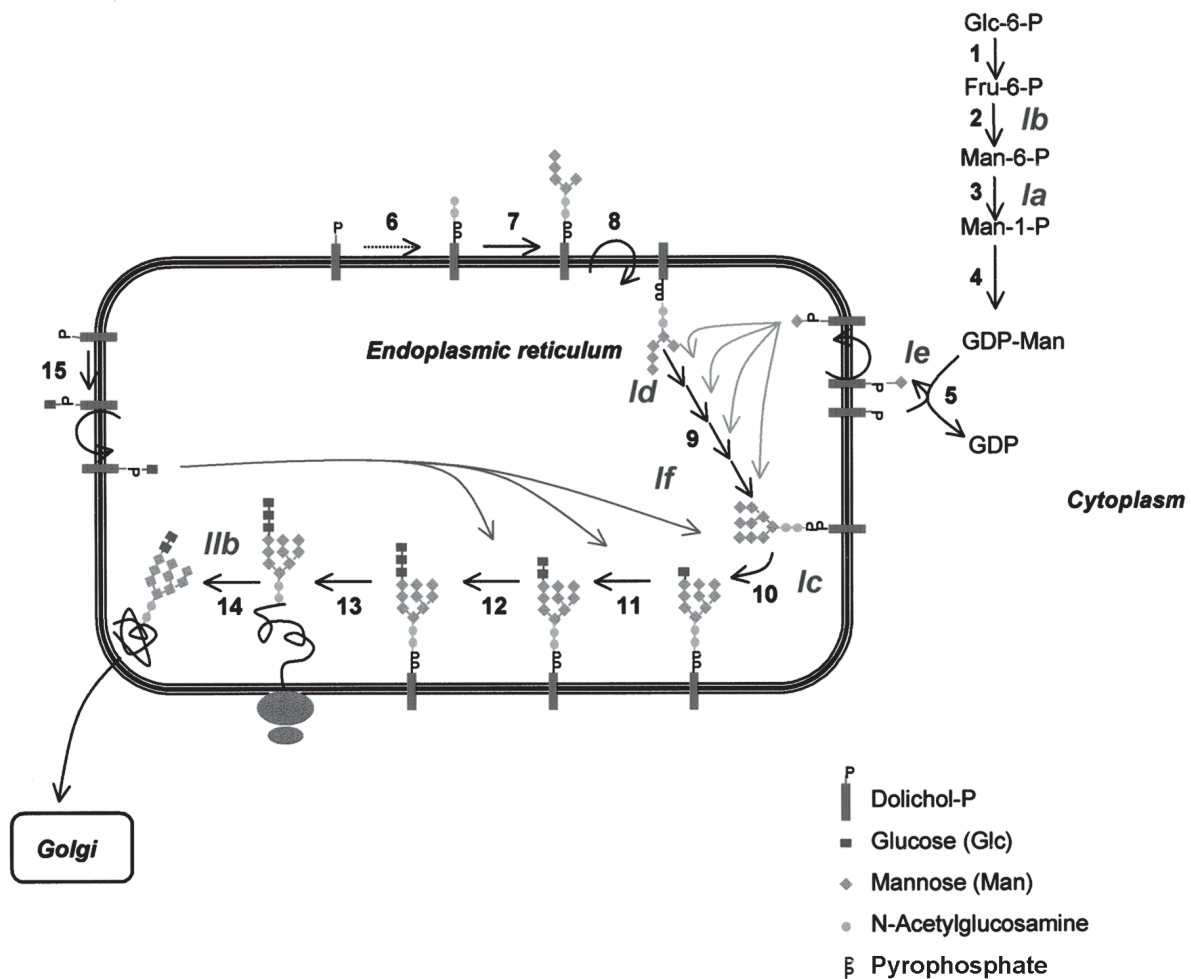


Рис. 1. Начальный этап N-гликозилирования:

Glucose (Glc) — глюкоза; Mannose (Man) — манноза; Fru — фруктоза, P — фосфат; GDP — гуанидиндифосфат; N-Acetylglucosamine — N-ацетилглюкозамин; Dolichol-P — долихолфосфат; Pyrophosphate — пиррофосфат; Cytoplasm — цитоплазма; endoplasmic reticulum — эндоплазматический ретикулум; Golgi — аппарат Гольджи [9]

Олигосахарилтрансфераза — ключевой фермент N-гликозилирования [8]. Схематично процессы начального этапа N-гликозилирования в цитозоле и эндоплазматическом ретикулуме представлены на рис. 1

Многообразие гликопротеинов обеспечивается последующим процессингом связанного с белком тетрадекасахаридного остатка, который осуществляется ферментами аппарата Гольджи [10]. Процессинг углеводных компонентов в аппарате Гольджи на примере N-гликопротеинов отражен на рис. 2

В отличие от N-гликозилирования O-гликозилирование, напротив, осуществляется после завершения синтеза белка преимущественно в аппарате Гольджи. O-гликозидные цепи в

гликопротеинах гораздо короче и проще, чем N-гликозидные. В зависимости от того, какой углеводный остаток (глюкозы, галактозы, маннозы, фукозы, ксилозы, N-ацетилглюкозамина или N-ацетилгалактозамина) присоединяется к белку первым, различают 7 типов O-гликозилирования. Как и при N-гликозилировании, разнообразие гликопротеинов обусловлено дальнейшей элонгацией и модификацией углеводных компонентов [6, 10].

Классификация и номенклатура наследственных нарушений гликозилирования

В настоящее время описаны более 80 генов, вовлеченных в процессы гликозилирования, повреждения которых приводят к развитию фенотипа заболевания [12].

В группе CDG-синдромов выделяют:

1. Изолированные нарушения N-гликозилирования:

I тип — дефекты синтеза углеводной части гликопротеина в эндоплазматическом ретикулуме;

II тип — дефекты процессинга, связанного с белком тетрадекасахаридного остатка в эндоплазматической сети и аппарате Гольджи.

2. Изолированные нарушения O-гликозилирования:

— дефекты присоединения маннозы;

— дефекты присоединения фукозы;

— дефекты присоединения N-ацетилгалактозамина.

3. Комбинированные нарушения N- и O-гликозилирования.

4. Нарушения синтеза долихола.

5. Нарушения синтеза гликозилфосфатидилинозитола.

6. Нарушения дегликозилирования.

При обозначении наследственных нарушений гликозилирования в начале указывают официальное обозначение гена, с дефектом которого связано развитие заболевания, затем через дефис сокращение CDG. В скобках указывают историческое (оригинальное) название. Например, PMM2-CDG (CDG-Ia) [13]. В оригинальной номенклатуре римские цифры I или II обозначают тип нарушений N-гликозилирования, а буквы — хронологический порядок опубликования первого описания болезни [14]. Перечень известных в настоящее время дефектов гликозилирования белков представлен в таблице.

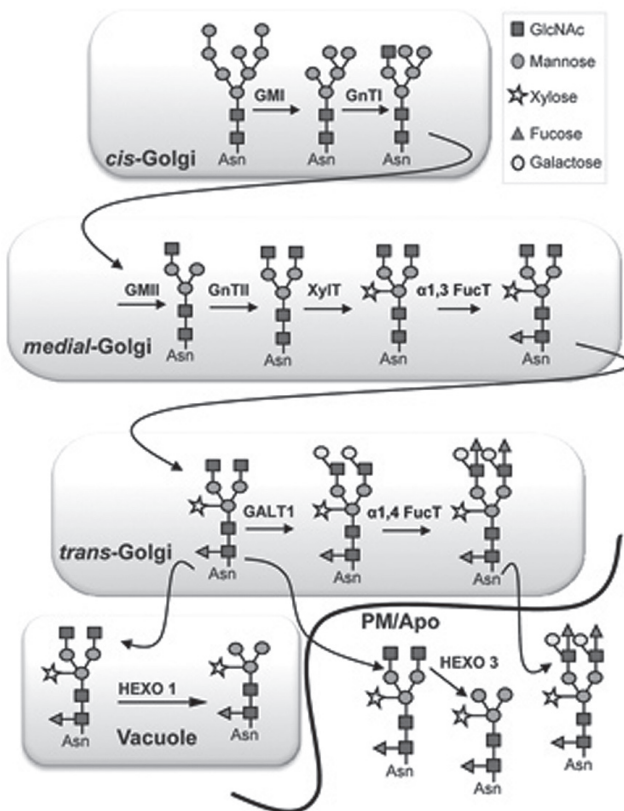


Рис. 2. Процессинг углеводных компонентов в аппарате Гольджи:

GlcNac — N-ацетилглюкозамин, mannose — манноза, xylose — ксилоза; fucose — фукоза; galactose — галактоза; cis-Golgi — цис-Гольджи; medial-Golgi — медиа-Гольджи; trans-Golgi — транс-Гольджи; vacuole — вакуоль; Asn — аспарагин; GMI — альфа-маннозидаза 1; GMII — альфа-маннозидаза 2; GnTII — бета-1,2-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза II; XylT — ксилотрансфераза; α -1,3-FucT — альфа-1,3-фукозилтрансфераза; GALT1 — галактозилтрансфераза 1; α -1,4-FucT — альфа-1,4-фукозилтрансфераза; HEXO 1 — бета-гексозаминидаза 1; HEXO 3 — бета-гексозаминидаза 3 [11]

Наследственные дефекты гликозилирования [4, 5, 12, 15]

№	Название заболевания, регистрационный номер по каталогу моногенных заболеваний OMIM	Ген	Белок, код фермента (EC) или запись о белке в базе данных UniProt	Описано случаев
Дефекты N-гликозилирования				
1	PMM2-CDG (CDG-Ia), 601785	<i>PMM2</i>	Фосфоманномутаза 2, EC: 5.4.2.8	>700
2	MPI-CDG (CDG-Ib), 154550	<i>MPI</i>	Маннозо-6-фосфатизомераза, EC: 5.3.1.8	25
3	ALG6-CDG (CDG-Ic), 604566	<i>ALG6</i>	Альфа-1,3-гликозилтрансфераза, EC: 2.4.1.267	54
4	ALG3-CDG (CDG-Id), 608750	<i>ALG3</i>	Альфа-1,3-маннозилтрансфераза, EC: 2.4.1.258	11
5	MPDU1-CDG (CDG-Ie), 604041	<i>MPDU1</i>	Белок дефекта утилизации долихолфосфат-маннозы, MPU1_HUMAN, O75352	4
6	ALG12-CDG (CDG-Ig), 607144	<i>ALG12</i>	Альфа-1,6-маннозилтрансфераза, EC: 2.4.1.260	8
7	ALG8-CDG (CDG-Ih), 608103	<i>ALG8</i>	Альфа-1,3-гликозилтрансфераза, EC: 2.4.1.265	10
8	ALG2-CDG (CDG-Ii), 607905	<i>ALG2</i>	Альфа-1,3-маннозилтрансфераза, EC: 2.4.1.132, EC: 2.4.1.257	1
9	DPAGT1-CDG (CDG-Ij), 191350	<i>DPAGT1</i>	Уридилдифосфат-N-ацетилглюкозамин-долихолфосфат N-ацетилглюкозаминфосфотрансфераза, EC: 2.7.8.15	5
10	ALG1-CDG (CDG-Ik), 605907	<i>ALG1</i>	Хитобиозилдифосфодолихоло-бета-маннозилтрансфераза, EC: 2.4.1.142	19
11	ALG9-CDG (CDG-Il), 606941	<i>ALG9</i>	Альфа-1,2-маннозилтрансфераза, EC: 2.4.1.259, EC: 2.4.1.261	2
12	RFT1-CDG (CDG-In), 611908	<i>RFT1</i>	Гомолог протеина RTF1, RFT1_HUMAN, Q96AA3	8
13	ALG11-CDG (CDG-Ip), 613666	<i>ALG11</i>	Альфа-1,2-маннозилтрансфераза, EC: 2.4.1.131	4
14	DDOST-CDG (CDG-Ir), 602202	<i>DDOST</i>	Олигосахарилтрансфераза, субъединица 48-kd, EC: 2.4.99.18	1
15	MAGT1-CDG, 300853	<i>MAGT1</i>	Магнийтранспортирующий протеин 1, Q9H0U3-MAGT1_HUMAN	4
16	N33/TUSC3-CDG, 601385	<i>TUSC3</i>	Протеин N33, TUSC3_HUMAN, Q13454	12
17	ALG13-CDG (CDG-Is), 300884	<i>ALG13</i>	Уридилдифосфат-N-ацетилглюкозамин-трансфераза, субъединица ALG13 гомолог, EC: 2.4.1.141, EC: 3.4.19.12	6
18	PGM1-CDG (CDG-It), 171900	<i>PGM1</i>	Фосфоглюкомутаза 1, EC: 5.4.2.2	21
19	ST3GAL3-CDG, 606494	<i>ST3GAL3</i>	Бета-галактозид-альфа-2,3-сиалилтрансфераза III, EC: 2.4.99.6	6
20	MGAT2-CDG (CDG-IIa), 602616	<i>MGAT2</i>	Альфа-1,6-маннозил-гликопротеин 2-бета-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза, EC: 2.4.1.143	13
21	MOGS-CDG (CDG-IIb), 601336	<i>MOGS</i>	Маннозил-олигосахарид глюкозидаза, EC: 3.2.1.106	3
22	SLC35C1-CDG (CDG-IIc), 605881	<i>SLC35C1</i>	Гуанидиндифосфатфукоза переносчик, FUCT1_HUMAN, Q96A29	9
23	B4GALT1-CDG (CDG-IId), 137060	<i>B4GALT1</i>	Бета-1,4-галактозилтрансфераза 1, EC: 2.4.1.38	1
24	SLC35A2-CDG (CDG-IIIm), 314375	<i>SLC35A2</i>	Уридилдифосфатгалактоза транслокатор, S35A2_HUMAN, P78381	6
25	GMPPA-CDG, 615495	<i>GMPPA</i>	Маннозо-1-фосфатгуанилтрансфераза-альфа, EC 2.7.7.13	13
26	SSR4-CDG (CDG-Iy), 300090	<i>SSR4</i>	Транслоктокишечный ассоциированный протеин, субъединица дельта, P51571-SSRD_HUMAN	1
27	STT3A-CDG, 601134	<i>STT3A</i>	Олигосахарилтрансфераза, субъединица STT3A, EC: 2.4.99.18	1
28	STT3B-CDG, 608605	<i>STT3B</i>	Олигосахарилтрансфераза, субъединица STT3B, EC: 2.4.99.18	1
Дефекты присоединения маннозы при O-гликозилировании				
29	POMT1-CDG, 607423	<i>POMT1</i>	Протеин-O-маннозилтрансфераза 1, EC: 2.4.1.109	60
30	POMT2-CDG, 607439	<i>POMT2</i>	Протеин-O-маннозилтрансфераза 2, EC: 2.4.1.109	41
31	POMGnT1-CDG, 606822	<i>POMGnT1</i>	O-маннозо-бета-1,2-N-ацетилглюкозаминтрансфераза 1, EC: 2.4.1.101	50

Продолжение таблицы

32	POMGnT2-CDG, 614828	<i>POMGnT2</i>	О-маннозо-бета-1,4-N-ацетилглюкозаминтрансфераза 2, EC: 2.4.1.143	3
33	FKTN-CDG, 607440	<i>FKTN</i>	Фукутин, FKTN_HUMAN,O75072	>100
34	LARGE-CDG, 603590	<i>LARGE</i>	Белок, подобный гликозилтрансферазе LARGE1, EC: 2.4.1.-	42
35	GNE-CDG, 603824	<i>GNE</i>	Уридилдифосфат-N-ацетилглюкозамин-2-эпимераза/N-ацетилманнозаминкиназа, EC:3.2.1.183, EC: 2.7.1.60	53
36	B3GALNT2-CDG, 610194	<i>B3GALNT2</i>	Уридилдифосфат-N-ацетигалактозамин: бета-1,3-N-ацетилгалактозаминтрансфераза 2, EC: 2.4.1.-	6
37	B4GAT1-CDG, 605517	<i>B4GAT1</i>	Бета-1,4-глюкуронилтрансфераза, EC: 2.4.1.-	4
38	SGK196/POMK-CDG, 615247	<i>SGK196/ POMK</i>	Протеин-О-маннозокиназа, EC: 2.7.1.183	6
39	TMEM5-CDG, 605862	<i>TMEM5</i>	Трансмембранный белок 5, TMEM5_HUMAN,Q9Y2B1	11
40	GMPPB-CDG, 615320	<i>GMPPB</i>	Маннозо-1-фосфатгуанилтрансфераза-бета, EC: 2.7.7.13	15
41	ISPD-CDG, 614631	<i>ISPD</i>	Изопреноидсинтаза доменсодержащего белка, EC: 2.7.7.-	27
42	DAG1, 128239	<i>DAG1</i>	Дистрогликан, DAG1_HUMAN,Q14118	9
Дефекты присоединения ксилозы при О-гликозилировании				
43	B4GALT7-CDG, 604327	<i>B4GALT7</i>	Бета-1,4-галактозилтрансфераза, EC:2.4.1.-, EC: 2.4.1.133	27
44	EXT1/EXT2-CDG, 608177, 608210	<i>EXT1/EXT2</i>	Экзостосингликозилтрансфераза 1 и 2, EC: 2.4.1.224, EC:2.4.1.225	>100 семей
45	SLC35D1-CDG, 610804	<i>SLC35D1</i>	Уридилдифосфатглюкуроновая кислота/ уридилдифосфат-N-ацетилгалактозамин переносчик, S35D1_HUMAN,Q9NTN3	7
Дефекты присоединения фукозы при О-гликозилировании				
46	B3GALTL-CDG, 610308	<i>B3GALTL</i>	Бета-1,3-гликозилтрансфераза, EC: 2.4.1.-	48
47	LFNG-CDG, 602576	<i>LFNG</i>	Фукозоспецифичная бета-1,3-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза, EC: 2.4.1.222	1 семья
Дефекты присоединения N-ацетилгалактозамина при О-гликозилировании				
48	GALNT3-CDG, 601756	<i>GALNT3</i>	Полипептид N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 3, EC: 2.4.1.41	19
49	C1GALT1-CDG, 610555	<i>C1GALT1</i>	Гликопротеин-N-ацетигалактозамин 3-бета-галактозилтрансфераза, EC: 2.4.1.122	Нет данных
Комбинированные дефекты N- и О-гликозилирования				
50	GFPT1-CDG, 138292	<i>GFPT1</i>	Глютамин: фруктоза-6-фосфат-аминотрансфераза 1, EC: 2.6.1.16	13 семей
51	PGM3-CDG, 172100	<i>PGM3</i>	Фосфоглюкомутаза 3, EC: 5.4.2.3	7 семей
52	SLC35C1-CDG (CDG-IIc), 605881	<i>SLC35C1</i>	Гуанидиндифосфатфукоза переносчик 1, FUCT1_HUMAN,Q96A29	7
53	COG1-CDG (CDG-IIg), 606973	<i>COG1</i>	Консервативный олигомерный комплекс Гольджи, субъединица 1, COG1_HUMAN,Q8WTW3	3
54	COG7-CDG (CDG-IIe), 606978	<i>COG7</i>	Консервативный олигомерный комплекс Гольджи, субъединица 7, COG7_HUMAN,P83436	8
55	COG8-CDG (CDG-IIh), 606979	<i>COG8</i>	Консервативный олигомерный комплекс Гольджи, субъединица 8, COG8_HUMAN,Q96MW5	2
56	COG4-CDG (CDG-IIj), 606976	<i>COG4</i>	Консервативный олигомерный комплекс Гольджи, субъединица 4, COG4_HUMAN,Q9H9E3	2
57	COG5-CDG (CDG-IIi), 606821	<i>COG5</i>	Консервативный олигомерный комплекс Гольджи, субъединица 5, COG5_HUMAN,Q9UP83	2

Продолжение таблицы

58	COG6-CDG (CDG-III), 606977	COG6	Консервативный олигомерный комплекс Гольджи, субъединица 6, COG6_HUMAN,Q9Y2V7	14
59	ATP6V0A2-CDG, 611716	ATP6V0A2	АТФ-аза, транспортирующая ионы водорода V0, субъединица A2, VPP2_HUMAN,Q9Y487	46
60	TMEM165-CDG (CDG-IIk), 614726	TMEM165	Трансмембранный белок 165, TM165_HUMAN,Q9HC07	5
61	MAN1B1-CDG, 604346	MAN1B1	Маннозилполисахарид-1,2-альфа-маннозидаза эндоплазматического ретикулума, EC: 3.2.1.113	3
62	SLC35A1-CDG (CDG-IIlf), 605634	SLC35A1	Цитидинмонофосфатсиаловая кислота переносчик, S35A1_HUMAN,P78382	2
Дефекты синтеза долихола и его производных				
63	DHDDS-CDG, 608172	DHDDS	Дегидродолихолдифосфатсинтетаза (циспренилтрансфераза), EC:2.5.1.87	18
64	SRD5A3-CDG (CDG-Iq), 611715	SRD5A3	Полипептид редуктаза, EC:1.3.1.94, EC:1.3.1.22	15
65	DPM1-CDG (CDG-Ie), 603503	DPM1	Долихолфосфатманнозилтрансфераза, субъединица 1, EC:2.4.1.83	12
66	DOLK-CDG (CDG-Im), 610746	DOLK (DK1)	Долихолкиназа, EC:2.7.1.108	17
67	DPM3-CDG (CDG-Io), 605951	DPM3	Долихолфосфатманнозилтрансфераза, субъединица 3, EC: 2.4.1.83	1
68	DPM2-CDG (CDG-Iu), 603564	DPM2	Долихолфосфатманнозилтрансфераза, субъединица 2, EC: 2.4.1.83	3
Дефекты синтеза гликозилфосфатидилинозитола				
69	PIGA-CDG, 311770	PIGA	Фосфатидилинозитол-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза, субъединица A, EC: 2.4.1.198	>100
70	PIGL-CDG, 605947	PIGL	N-ацетилглюкозаминилфосфатидилинозитол де-N-ацетилаза, EC: 3.5.1.89	6
71	PIGM-CDG, 610273	PIGM	Гликозилфосфатидилинозитол-маннозилтрансфераза 1, EC: 2.4.1.-	4
72	PIGN-CDG, 606097	PIGN	Гликозилфосфатидилинозитол-этанолламинфосфаттрансфераза 1, EC: 2.-.-.-	6
73	PIGV-CDG, 610274	PIGV	Гликозилфосфатидилинозитол-маннозилтрансфераза 2, EC: 2.4.1.-	18
74	PIGO-CDG, 614730	PIGO	Белок класса O биосинтеза гликозилфосфатидилинозитола, EC: 2.-.-.-	2
75	PIGT-CDG, 610272	PIGT	Белок класса T биосинтеза гликозилфосфатидилинозитола, PIGT_HUMAN,Q969N2	6
76	PGAP2-CDG, 615187	PGAP2	Фактор 2, осуществляющий присоединение гликозилфосфатидилинозитола, PGAP2_HUMAN,Q9UJH9	4 семьи
77	PIGW-CDG, 610275	PIGW	Белок класса W биосинтеза гликозилфосфатидилинозитола, EC: 2.3.-.-	1
78	PGAP1-CDG 1, 611655	PGAP1	Гликозилфосфатидилинозитолдиацилаза, EC: 3.1.-.-	6
79	ST3GAL5, 604402	ST3GAL5	Сиалилтрансфераза 9, EC: 2.4.99.9	46
80	B4GALNT1-CDG, 601873	B4GALNT1	Бета-1,4-N-ацетилгалактозаминилтрансфераза-1, EC: 2.4.1.92	13
Дефекты дегликозилирования				
81	NGLY-1-CDDG, 610661	NGLY1	N-гликаназа 1, EC: 3.5.1.52	8

Клинические проявления наследственных нарушений гликозилирования

Дефекты N-гликозилирования. Наиболее частыми наследственными нарушениями гликозилирования являются нарушения N-гликозилирования, обусловленные повреждением ге-

нов *PMM2, MPI, ALG6* [4, 5]. К наиболее характерным клиническим проявлениям наследственных нарушений N-гликозилирования относятся: задержку физического и психомоторного развития, умственную отсталость различной степени выраженности, нарушение функции печени, что проявляется увеличением активно-

сти аланин- и аспарагинаминотрасфераз, нарушение распределения подкожной жировой клетчатки с формированием выступающих жировых отложений (рис. 3), мышечную гипотонию, гипоплазию мозжечка, атаксию, страбизм и дегенерацию сетчатки, периферическую нейропатию, атрофию мышц нижних конечностей, деформации скелета, обусловленные поражением нервной системы (контрактуры, кифосколиоз, килевидная грудная клетка, низкий рост). Специфичны также дисморфии: высокое и широкое переносье, выступающие челюсти, большие оттопыренные уши (рис. 4), грубая кожа с



Рис. 3. Необычное отложение жира в области наружных частей ягодиц



Рис. 4. Черепно-лицевые дисморфии: большие оттопыренные уши, выступающая верхняя челюсть, антимонголоидный разрез глазных щелей, высокая спинка носа, сходящееся косоглазие, выступающие отложения жира в области щек

расширенными порами («апельсиновая корка»), втянутые соски (рис. 5).

У пациентов с CDG-синдромами могут наблюдаться эпизоды потери сознания, транзиторные нарушения мозгового кровообращения или инфаркты мозга, которые обусловлены тромбофилией вследствие снижения активности антикоагулянтных белков (антитромбин III, протеин С, протеин S, гепарин-кофактор II). У значительной части пациентов наблюдают энтеропатию с потерей белка и развитием гипопропротеинемии, что сопровождается гидроперикардом, асцитом, анасаркой. Выявляют и поражение эндокринной и иммунной систем: гипотиреоз, гипогонадизм, частые инфекционные заболевания. В целом мультисистемное поражение с вовлечением нервной, эндокринной, пищеварительной, иммунной систем весьма характерно для наследственных нарушений N-гликозилирования [5, 12, 16].

Тип наследования большинства наследственных нарушений N-гликозилирования — аутосомно-рецессивный, за исключением MGAT1-CDG, ALG13-CDG, SLC35A2-CDG и



Рис. 5. Втянутые соски

SSR4-CDG, для которых характерно X-сцепленное рецессивное наследование [12].

PMM2-CDG (CDG-Ia). Наиболее распространенной причиной наследственных нарушений N-гликозилирования является повреждение гена *PMM2*. Именно его впервые описал J. Jaeken, с изучения этого дефекта началось исследование всей группы CDG-синдромов. Ген *PMM2* картирован на коротком плече 16-й хромосомы (локус 16p13) [17]. Это один из двух генов, кодирующий фермент фосфоманномутазу, превращающую маннозо-6-фосфат в маннозо-1-фосфат [18]. Эта молекула является непосредственным предшественником гуанидиндифосфатманнозы, активированного донора маннозы. *PMM2* высоко консервативен (57% идентичности между человеком и дрожжами) и экспрессируется во всех тканях человека. Мутации в нем приводят к снижению уровня внутриклеточной гуанидиндифосфатманнозы и липидсвязанных олигосахаридов, оставляя незанятыми сайты гликозилирования на многих белках. Самая частая мутация в гене *PMM2*, которую обнаруживают у 40% лиц с *PMM2*-CDG — p.Arg141His (p.R141H) [19, 20]. Эта мутация никогда не встречается в гомозиготном состоянии. Большинство пациентов из стран Северной Европы с дефицитом *PMM2* являются компаундными гетерозиготными носителями мутаций p.R141H и p.F119L [21]. Также у лиц европейского происхождения обнаруживают мутации p.D65Y, F119L [22] G117R, D223E [21], T237R, C241S, C9Y, L32R, T226S, V44A [23], p.V231M, p.P113L [20]. Мутации чаще возникают в 5-м (61% случаев) и 8-м экзонах гена *PMM2* [24]. Частота носительства мутаций в гене *PMM2*-CDG в Дании, по сведениям E. Scholten и соавт., составляет 1:60—1:79 [25], таким образом, ожидаемая распространенность наследственного дефицита *PMM2* — 1:20 000 [26].

К клиническим проявлениям дефицита фосфоманномутазы относят следующее:

- у плода: неиммунную водянку плода [27];
- в детском возрасте: задержку роста, гипотиреоз и гипогонадизм, эзотропию, гидроперикард, нарушение распределения подкожной жировой клетчатки с формированием выступающих жировых отложений, втянутые соски, судороги, транзиторные нарушения мозгового кровообращения, остеопению, сколиоз, гипоплазию/атрофию мозжечка, специфические изменения МРТ (признаки гипоплазии и прогрес-

сирующей атрофии мозжечка в виде увеличения *cisterna magna* и *superior cerebellar cistern*, мальформация Денди — Уокера, кисты белого вещества, непостоянные нарушения миелинизации, очаги ишемии и отека вследствие фокального некроза) [20, 28—30];

- у подростка или взрослого: признаки нарушения функции мозжечка (атаксия, дизартрия, дисметрия), специфические изменения МРТ (см. выше), непрогрессирующая умственная отсталость, судороги, транзиторные нарушения мозгового кровообращения, периферическая нейропатия с/без атрофии мышц; гипогонадизм: отсутствие пубертатного периода у девочек, маленькие яички у мальчиков, пигментный ретинит, прогрессирующий сколиоз и укорочение туловища, контрактуры суставов [20].

В соответствии с преобладающей клинической симптоматикой и характером течения заболевания различают три типа *PMM2*-CDG [20], которые ранее характеризовались как три стадии одного заболевания [16]:

1. Инфантильный мультисистемный тип, включает две формы: нефатальную чисто неврологическую, проявляющуюся задержкой психомоторного развития, гипоплазией мозжечка, страбизмом, нейропатией и пигментным ретинитом, и неврологическую мультисистемную форму, которая характеризуется высокой (до 20%) летальностью на первом году жизни вследствие некурабельной гипоальбуминемии, анасарки, поражения легких [31].

2. Позднеинфантильный, детский тип, манифестирует в возрасте от 3 до 10 лет, проявляется мышечной гипотонией, атаксией, выраженной задержкой психомоторного развития и умственной отсталостью. Кроме того, могут наблюдаться судороги, транзиторные нарушения мозгового кровообращения, пигментный ретинит, деформации скелета, контрактуры суставов [32].

3. Взрослый тип, проявляется умственной отсталостью, периферической нейропатией, прогрессирующим поражением скелета, гипогонадизмом, гипо- или гипергликемией, гиперпролактинемией, тромбофилией, венозными тромбозами [33].

MPI-CDG (CDG-Ib). Дефицит маннозо-6-фосфатизомеразы (MPI) описан впервые V. A. Pelletier и соавт. в 1986 г. [34]. Основными клиническими проявлениями заболевания являются энтеропатия, врожденный фиброз пе-

чени, коагулопатия и гипогликемия. Дисморфии, умственная отсталость, признаки поражения нервной системы у этих пациентов отсутствуют. Энтеропатия проявляется рвотой и диареей, которые сопровождаются массивной потерей белка с развитием вторичной гипоальбуминемии, отеков, асцита и анасарки. Коагулопатия, обусловленная снижением активности факторов свертывания и антикоагулянтных протеинов (как правило, антитромбина III) может приводить к возникновению как кровотечений, в том числе угрожающих жизни, так и тромбозов кровеносных сосудов и полостей сердца [35].

ALG6-CDG (CDG-Ic). Первое сообщение о ALG6-CDG (CDG-Ic) принадлежит P. Burda и соавт. [36]. В клинической картине при этом типе нарушений гликозилирования доминируют признаки поражения нервной системы: мышечная гипотония, задержка моторного и интеллектуального развития, умственная отсталость, судороги, атаксия.

Дефекты O-гликозилирования. Дистрогликанопатии — группа заболеваний, обусловленных нарушением присоединения маннозы к альфа-дистрогликану. Причиной дистрогликанопатий являются дефекты таких генов, как *POMGnT2*, *B3GALNT2*, *B4GAT1*, *LARGE*, *TMEM5*, *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKTN*, *FKRP*, *SGK196/POMK* [5, 37—46]. Альфа-дистрогликан является компонентом дистрофин-гликопротеинового комплекса, связывающего внутриклеточный цитоскелет и экстрацеллюлярный матрикс в мышечной ткани. Гликозилирование альфа-дистрогликана необходимо для обеспечения взаимодействия с белками экстрацеллюлярного матрикса и молекулами, осуществляющими синаптическую функцию, такими как ламинин, аргин, перлекан, неурексин, пикахурин и др. [37]. Кроме того, альфа-дистрогликан участвует в процессе миграции нейронов [5]. Таким образом, характерными клиническими проявлениями дистрогликанопатий являются мышечная дистрофия и аномалии развития центральной нервной системы. Выделяют три клинических фенотипа: мышечная дистрофия-дистрогликанопатия тип А (синдром Уокера — Варбург, врожденная миодистрофия — цереброокулярная дисгенезия, мио-окулоцеребральная болезнь, мио-окулоцеребральный синдром, синдром окулоцеребральной дисплазии — мышечная дистрофия), мышечная дистрофия-дистрогликанопатия тип В (наследственная

мышечная дистрофия Фукуямы), мышечная дистрофия-дистрогликанопатия тип С (поясно-конечностная мышечная дистрофия).

Тип А — наиболее тяжелый, пациенты, как правило, не достигают возраста 2 лет, проявляется грубыми пороками развития центральной нервной системы, которые обычно описывают как «булыжниковую» лиссэнцефалию (сочетание лиссэнцефалии II типа, агенезии мозолистого тела, гипоплазии мозжечка, расширения желудочков), микроцефалией, выраженной мышечной слабостью, поражением и пороками развития глаз (микрофтальм, аплазия или гипоплазия зрительного нерва, дисплазия или гипоплазия сетчатки, катаракта, колобома радужной оболочки или сетчатки, врожденная близорукость, глаукома и, как осложнение последней, буфтальм) [39—45]. Тип В — промежуточный, характеризуется мышечной слабостью в сочетании с умственной отсталостью или без таковой. Аномалии развития центральной нервной системы и глаз присутствуют непостоянно [37, 38, 43]. Клинические проявления мышечной дистрофии-дистрогликанопатии типа С варьибельны и включают преимущественно слабость и атрофию мышц плечевого и тазового пояса, которые манифестируют после того, как ребенок начинает самостоятельно ходить, умственная отсталость и аномалии развития головного мозга непостоянны [44—46]. Тип наследования дистрогликанопатий — аутосомно-рецессивный.

Развитие фенотипа заболевания при дефектах O-гликозилирования белков, обусловленных нарушением присоединения ксилозы, наблюдается при повреждении генов *B4GALT7*, *EXT1/EXT2* и *SLC35D1*. *B4GALT7-CDG* представляет прогероидный вариант синдрома Элерса — Данло [5]. Дефект *EXT1/EXT2* обуславливает возникновение синдрома наследственных множественных экзостозов [5]. Повреждение гена *SLC35D1* сопровождается развитием летальной скелетной дисплазии — дисплазии Schneckbecken [47]. *B4GALT7-CDG* и *SLC35D1-CDG* наследуются аутосомно-рецессивно, при повреждении генов *EXT1* и *EXT2* описаны фенотипы с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным наследованием.

Дефекты O-гликозилирования белков, обусловленные нарушением присоединения фукозы, связаны с повреждением генов *B3GALTL* и *LFNG*. *B3GALTL-CDG* известен как синдром

Петерс-плюс и характеризуется аномалиями передней камеры глаза, среди которых наиболее частой является аномалия Петерса [48]. LFNG-CDG проявляется фенотипом аутосомно-рецессивного спондилококостального дизостоза [49]. Тип наследования дефектов О-гликозилирования белков, обусловленных нарушением присоединения фукозы, аутосомно-рецессивный

К дефектам О-гликозилирования белков, обусловленным нарушением присоединения N-ацетилгалактозамина, относят GALNT3-CDG и C1GALT1-CDG. Повреждение гена *GALNT3* приводит к развитию семейного туморального кальциноза — тяжелого заболевания, которое проявляется гиперфосфатемией и массивными отложениями кальция в коже и подкожной клетчатке [50]. C1GALT1-CDG — дефицит галактозилтрансферазы, или Tn полиагглютинационный синдром, характеризуется приобретенной гемолитической анемией вследствие полиагглютинации эритроцитов, экспрессирующих Tn-антиген, представляющий собой не полностью гликозилированный мембранный гликопротеин [51]. GALNT3-CDG наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Характер наследования C1GALT1-CDG неизвестен.

Комбинированные дефекты N- и О-гликозилирования

Комбинированные дефекты N- и О-гликозилирования имеют место при повреждении генов, кодирующих субъединицы консервативного олигомерного комплекса Гольджи (COG1, COG7, COG8, COG4, COG5, COG6), а также генов *GFPT1*, *PGM3*, *SLC35C1*, *ATP6V0A2*, *TMEM165*, *MAN1B1*, *SLC35A1*. Консервативный олигомерный комплекс Гольджи осуществляет транспорт углеводов внутри аппарата Гольджи. Клинические проявления CDG-синдромов, обусловленных дефектами этого комплекса, сходны с симптомами наследственных дефектов N-гликозилирования и включают преимущественно задержку роста и психомоторного развития, признаки поражения нервной системы (судороги, атаксия, мышечная гипотония), дисморфии [5]. *GFPT1*-CDG проявляется врожденным миастеническим синдромом с проксимальной поясно-конечностной мышечной дистрофией [52]. *PGM3*-CDG характеризуется частыми инфекционными заболеваниями вследствие врожденной лейкопении с нейтропенией, T- и B-лимфопенией и прогрессирующим истощени-

ем костного мозга и скелетной дисплазией [53]. При *SLC35C1*-CDG отмечают выраженную задержку роста и развития, умственную отсталость, иммунодефицит, повторные бактериальные инфекции [54]. Мутации в гене *ATP6V0A2* выявлены у многих пациентов с фенотипом аутосомно-рецессивного синдрома «вялой кожи» [5]. Основными проявлениями *TMEM165*-CDG являются задержка роста и психомоторного развития. Умственная отсталость — ведущий симптом *MAN1B1*-CDG. При *SLC35A1*-CDG в качестве главных клинических признаков отмечены кровотечения вследствие тромбоцитопении и частые инфекции в результате нейтропении [15]. Комбинированные дефекты N- и О-гликозилирования наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Дефекты синтеза производных долихола. Производные долихола являются донорами углеводов при N- и О-гликозилировании, а также при образовании гликозилфосфатидилинозитола. Таким образом, клинические проявления нарушений синтеза производных долихола, обусловленные мутациями в генах *DHDDS*, *SRD5A3*, *DPM1*, *DOLK (DK1)*, *DPM3*, *DPM2* сходны с симптомами дефектов N- и О-гликозилирования [7]. Характерны поражение кожи (ихтиозоформные дерматозы), глаз (пигментный ретинит, пороки развития), поражение нервной системы (задержка психомоторного развития, умственная отсталость, судороги, мозжечковая атаксия, периферическая нейропатия), дисморфии, мышечная дистрофия, дилатационная кардиомиопатия, деформации скелета [5, 7, 55]. Тип наследования дефектов синтеза производных долихола — аутосомно-рецессивный.

Дефекты синтеза гликозилфосфатидилинозитола. Дефекты синтеза гликозилфосфатидилинозитола обусловлены мутациями в генах *PIGA*, *PIGL*, *PIGM*, *PIGN*, *PIGV*, *PIGO*, *PIGT*, *PGAP2*, *PIGW*, *PGAP1*. Клинические проявления этих нарушений весьма вариабельны: гиперфосфатазия, умственная отсталость, пороки развития глаз, сердца, уха, ихтиоз, мышечная гипотония, судороги, деформации скелета [5]. Характер наследования *PIGA*-CDG — X-сцепленный рецессивный, остальные дефекты синтеза гликозилфосфатидилинозитола наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Дефекты дегликозилирования. Единственное известное заболевание, обусловленное

нарушением дегликозилирования неправильно сформированных N-гликопротеинов, — это NGLY1-CDDG. Клинические проявления синдрома включают: задержку развития, гипотонию, судороги, периферическую нейропатию, поражение печени, нарушение миелинизации, расширение периваскулярных пространств, периваскулярный глиоз белого вещества при MPT головного мозга. Характерны врожденное отсутствие слез, микроцефалия, маленькие кисти и стопы [56]. Наследуется NGLY1-CDDG по ауто-сомно-рецессивному типу.

Лабораторная диагностика наследственных нарушений гликозилирования

Лабораторные исследования при CDG-синдромах выявляют нарушения функций пораженных органов и систем: дисфункцию печени (увеличение активности трансаминаз); уменьшение концентрации различных гликозилированных белков, включая альфа-1-антитрипсин, церулоплазмин, гаптоглобин, аполипопротеин В, факторы свертывания крови, антикоагулянтные протеины, гормоны и холестерин; коагулопатию (снижение активности факторов IX и XI свертывания крови, антитромбина III, протеина С и/или протеина S в сыворотке крови); гипоальбуминемию; гипотиреоз (снижение концентрации тироксинсвязывающего глобулина, свободного тироксина, увеличение уровня тиротропного гормона); гипергликемию; гиперпролактинемию; гипергонадотропный гипогонадизм; гиперинсулинемию-гипогликемию; увеличение активности сывороточной арилсульфатазы А [5, 12, 16, 20].

Перечисленные нарушения описаны у пациентов с наследственными дефектами N-гликозилирования, однако могут иметь место и при других CDG-синдромах. При дефектах O-гликозилирования описаны увеличение активности креатинфосфокиназы (мышечные дистрофии-дистрогликанопатии), гиперфосфатемия (GALNT3-CDG), гемолитическая анемия (C1GALT1-CDG), при PGM3-CDG — врожденная лейкопения с нейтропенией, T- и B-лимфопения, гиперфосфатазия при дефектах синтеза гликозилфосфатидилинозитола [5].

Специфическими в отношении лабораторной диагностики CDG-синдромов являются:

— тесты, демонстрирующие аномальное гликозилирование таких белков, как трансферрин [3, 19], аполипопротеин С-III [57], альфа-1-антитрипсин [58]. При этом могут использоваться

различные методы: изоэлектрическое фокусирование [3, 19], электрофорез в полиакриламидном геле с SDS [59], капиллярный электрофорез [60], жидкостная хроматография высокого давления [61], газовая хроматография/масс-спектрометрия, жидкостная хроматография/масс-спектрометрия, матрично-активированная лазерная дисорбция/ионизация/масс-спектрометрия [62];

— тесты, демонстрирующие дефект синтеза конкретного белка: иммуногистохимическая детекция отсутствия альфа-дистрогликана [37, 38], гликозилфосфатидилинозитола [63], определение активности ферментов, например, фосфоманномутаза 2 [64];

— тесты, демонстрирующие наличие мутаций в соответствующих генах, могут использовать весь спектр молекулярно-генетических методов от ПЦР-амплификации/рестрикции до секвенирования нового поколения [65].

Изоэлектрическое фокусирование трансферрина — первый и наиболее распространенный метод диагностики наследственных нарушений гликозилирования белков. Молекула трансферрина имеет два сайта N-гликозилирования, но не имеет сайтов O-гликозилирования [5]. Таким образом, этот метод можно использовать для диагностики только нарушений N-гликозилирования. Нормальная изоформа трансферрина (S4) содержит 4 остатка сиаловых кислот, которые формируют две разветвленные углеводные цепи, каждая из которых содержит два остатка сиаловой кислоты. Эти цепи соединены с молекулой белка в сайтах Asn413 и Asn611. При первом типе CDG-синдромов, когда нарушены ранние этапы процесса N-гликозилирования в эндоплазматической сети, при изоэлектрическом фокусировании трансферрина обнаруживают аномальные ди- и асиаловые трансферрины (изоформы S₂ и S₀). При втором типе CDG-синдромов, обусловленном нарушениями процессинга углеводного фрагмента в эндоплазматической сети и аппарате Гольджи, при изоэлектрическом фокусировании трансферрина обнаруживают аномальные три-, ди-, моно- и асиаловые трансферрины (изоформы S₃, S₂, S₁ и S₀). При этом изоформы S₃ и S₁ преобладают [5, 16].

Изоэлектрическое фокусирование трансферрина не информативно при обследовании пациентов моложе 6 нед жизни [66—67], в этих случаях предпочтительнее исследование альфа-1-антитрипсина [58].

Изучение гликозилирования аполипопротеина С-III, молекула которого не имеет сайтов N-гликозилирования и единственный сайт O-гликозилирования, используют для диагностики дефектов O-гликозилирования с нарушением присоединения N-ацетилгалактозамина [57].

Лечение наследственных нарушений гликозилирования

Специфическая терапия для большинства нарушений гликозилирования не разработана. Лечение направлено на коррекцию основных патологических синдромов и включает, в частности нормализацию питания, восполнение гипоальбуминемии, коррекцию нарушений в системе гемостаза, противосудорожную терапию и т. д.

MPI-CDG (CDG-1b) — единственный из CDG-синдромов, для которого существует специфическая терапия. Назначение маннозы *per os* в дозе 1 г на 1 кг массы тела, разделенной на 5 приемов, приводит к быстрой нормализации гипоальбуминемии, коагуляционных нарушений, гипогликемии и энтеропатии [35]. Лечение маннозой, однако, не купирует поражение печени у этих пациентов, которое при нарастании признаков печеночной недостаточности может потребовать трансплантацию печени [5]. Патогенетическое обоснование терапии маннозой заключается в следующем: снижение активности фосфоизомеразы приводит к нарушению образования маннозо-6-фосфата из глюкозо-6-фосфата, что приводит к недостатку молекул-доноров остатков моносахаров (см. рис. 1). Дополнительное введение маннозы извне позволяет восполнить этот дефицит, поскольку маннозо-6-фосфат может синтезироваться непосредственно из маннозы. Попытки назначения дисахаридов с целью коррекции дефицита субстратов гликозилирования предпринимались также при SLC35C1-CDG (CDG-11c) [68] и при PGM1-CDG (CDG-1t) [69]. Введение фукозы при SLC35C1-CDG (CDG-11c) и галактозы при PGM1-CDG (CDG-1t) приводило к улучшению состояния пациентов с этими заболеваниями.

Таким образом, наследственные нарушения гликозилирования — обширная группа наследственных болезней обмена, характеризующаяся крайне вариабельными клиническими проявлениями. Осведомленность врачей об этих заболеваниях недостаточна, что приводит к недооценке вклада CDG-синдромов в заболеваемость и смертность населения. Представ-

ленный обзор литературы призван привлечь внимание и пробудить интерес медицинской общественности к этой новой патологии.

Контактная информация:

Гусина Ася Александровна — к. м. н., ст. науч. сотр. лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». 220053, Минск, ул. Орловская, 66, корп. 9; сл. тел. +375 17 288-06-85.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Г. Н. Б.

Сбор и обработка материала: Г. А. А., З. А. В., К. Е. А.

Написание текста: Г. А. А., З. А. В.

Редактирование: К. Е. А., Г. Н. Б.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. *Rare inborn errors of metabolism / Orphanet* (2016). Available at [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10507&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=inborn-errors-of-metabolism&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Rareinbornerrorsofmetabolism&title=Rare-inborn-errors-of-metabolism&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10507&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=inborn-errors-of-metabolism&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Rareinbornerrorsofmetabolism&title=Rare-inborn-errors-of-metabolism&search=Disease_Search_Simple).
2. Varki A., Marth J. *Oligosaccharides in vertebrate development*. *Dev. Biol.* 1995; 6: 127—38.
3. Jaeken J., van Eijk H. G., van der Heul C., et al. *Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome*. *Clin. Chim. Acta.* 1984; 144: 245—7.
4. *Congenital Disorders of Glycosylation / NORD* (2016). Available at: <http://rarediseases.org/rare-diseases/congenital-disorders-of-glycosylation>.
5. Sparks S. E. *Congenital Disorders of Glycosylation / S.E. Sparks/ Glycobiology and Human Diseases / Gh.Wiederschain [et al.]; under redaction of Gh.Wiederschain — CRC Press Taylor & Francis Group, 2016: 284—312.*
6. Knorre D. G., Kudrjashova N. V., Godovikova T. S. *Chemical and functional aspects of posttranslational protein modification*. *Acta Naturae (in Russian)*. 2009; 3(3): 32—56.
7. Cantagrel V., Lefeber D. J. *From glycosylation disorders to dolichol biosynthesis defects: A new class of metabolic diseases*. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 34: 859—67.
8. Mohorko E., Glockshuber R., Aebi M. *Oligosaccharyltransferase: The central enzyme of N-linked protein glycosylation*. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 34: 869—78.
9. Grunewald S., Matthijs G. *Congenital disorders of glycosylation: a review*. *Pediatric Research.* 2002; 52: 618—24.
10. Marquardt T., Denecke J. *Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies*. *Eur. J. Pediatr.* 2003; 162: 359—79.
11. *Protein N-Glycosylation pathway in plants leading to complex... — Scientific Figure on Research Gate* (2016). Available at: https://www.researchgate.net/figure/230666219_fig1_Figure-1-Protein-N-Glycosylation-pathway-in-plants-leading-to-complex-N-glycan/
12. Sparks S. E. *Congenital disorders of N-linked glycosylation pathway overview* (2014). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332>.

13. Jaeken J., Hennes T., Matthijs G., Freeze H. H. CDG nomenclature: time for a change! *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1792: 825—6.
14. Aebi M., Helenius A., Schenk B., et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes become congenital disorders of glycosylation: An updated nomenclature for CDG. *First International Workshop on CDGS. Glycoconj J.* 1999; 16: 669—71.
15. OMIM (2016) Available at: <http://www.omim.org>.
16. Thomas G. H. Disorders of glycoprotein degradation and structure: alfa-mannosidosis, beta-mannosidosis, fucosidosis, sialidosis, aspartylglucosaminuria, and carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome / G. H. Thomas, A. L. Beaudet / *The metabolic and molecular bases of inherited disease / C. R. Scriver [et al.]; under redaction of C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly et al.* — N.Y.: McGraw Hill; 2001: 2549—61.
17. Matthijs G., Schollen E., Pardon E., et al. Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). *Nat. Genet.* 1997; 16(1): 88—92.
18. PMM2 gene (2016). Available at: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PMM2>.
19. Jaeken J., Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2001; 2: 129—51.
20. Sparks S. E. PMM2-CDG (CDG-Ia) (2014). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1110>.
21. Kjaergaard S., Skovby F., Schwartz M. Absence of homozygosity for predominant mutations in PMM2 in Danish patients with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1. *Europ. J. Hum. Genet.* 1998; 6: 331—6.
22. Matthijs G., Schollen E., van Schaftingen E., et al. Lack of homozygotes for the most frequent disease allele in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1A. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 542—50.
23. Phosphomannomutase 2; PMM2 (2015). Available at: <http://www.omim.org/entry/601785>.
24. Bjursell C., Erlandson A., Nordling M., et al. PMM2 mutation spectrum, including 10 novel mutations, in a large CDG type 1A family material with a focus on Scandinavian families. *Hum. Mutat.* 2000; 16(5): 395—400.
25. Schollen E., Kjaergaard S., Legius E., et al. Lack of Hardy-Weinberg equilibrium for the most prevalent PMM2 mutation in CDG-Ia (congenital disorders of glycosylation type Ia). *Europ. J. Hum. Genet.* 2000; 8: 367—71.
26. Matthijs G., Schollen E., Bjursell C., et al. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). *Hum. Mutation.* 2000; 16(5): 386—94.
27. Van de Kamp J. M., Lefeber D. J., Ruijter G. J., et al. Congenital disorders of glycosylation type Ia presenting with hydrops fetalis. *J. Med. Genet.* 2007; 44: 277—80.
28. Peters V., Penzien J. M., Reiter G., et al. Congenital disorder of glycosylation IId (CDG-IId) — a new entity: clinical presentation with Dandy-Walker malformation and myopathy. *Neuropediatrics.* 2002; 33: 27—32.
29. Akaboshi S., Ohno K., Takeshita K. Neuroradiological findings in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Neuroradiology.* 1995; 37: 491—5.
30. Aronica E., van Kempen A. A., van der Heide M., et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia: a clinicopathological report of a newborn infant with cerebellar pathology. *Acta Neuropathol. (Berl.).* 2005; 109: 433—42.
31. De Lonlay P., Seta N. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J. Med. Genet.* 2001; 38: 14—9.
32. Barone R., Sturiale L., Fiumara A., et al. Borderline mental development in a congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ia patient with multisystemic involvement (intermediate phenotype). *J. Inher. Metab. Dis.* 2007; 30: 107.
33. Monin M. L., Mignot C., De Lonlay P., Heron B., et al. French adult patients with PMM2-congenital disorder of glycosylation: outcome of the classical pediatric phenotype and depiction of a late-onset phenotype. *Orphanet J. Rare Dis.* 2014; 9: 207.
34. Pelletier V. A., Galeano N., Brochu P., Morin C. L., et al. Secretory diarrhea with protein-losing enteropathy, enterocolitis cystica superficialis, intestinal lymphangiectasia, and congenital hepatic fibrosis: a new syndrome. *J. Pediatr.* 1986; 108: 61—5.
35. Akoyev Yu. S., Migali A. V., Zhurkova N. V., et al. Glycosylation disorders syndrome type 1b: diagnostics and treatment. *Pediatriceskaja farmakologija.* 2008; 5(5): 31—3.
36. Burda P., Borsig L., de Rijk-Andel J., et al. A novel carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome characterized by a deficiency in glucosylation of the dolichol-linked oligosaccharide. *J. Clin. Invest.* 1998; 102: 647—52.
37. Congenital muscular dystrophies. (2015). Available at: <http://www.neurosar.ru/врождённые-мышечные-дистрофии>.
38. Muntoni F., Brockington M., Torelli S., Brown S. C. Defective glycosylation in congenital muscular dystrophies. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 205—9.
39. Buysse K., Riemersma M., Powell G., et al. Missense mutations in beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 1 (B3GNT1) cause Walker-Warburg syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22: 1746—54.
40. Clarke N. F., Maugenre S., Vandebrouck A., et al. Congenital muscular dystrophy type 1D (MDC1D) due to a large intragenic insertion/deletion, involving intron 10 of the LARGE gene. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011; 19: 452—7.
41. De Bernabe D. B., van Bokhoven H., van Beusekom E., et al. A homozygous nonsense mutation in the fukutin gene causes a Walker-Warburg syndrome phenotype. *J. Med. Genet.* 2003; 40: 845—8.
42. Di Costanzo S., Balasubramanian A., Pond H. L., et al. POMK mutations disrupt muscle development leading to a spectrum of neuromuscular presentations. *Hum. Mol. Genet.* 2014; 23: 5781—92.
43. Fukuyama Y., Osawa M., Suzuki H. Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type — clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev.* 1981; 3: 1—29.
44. Dincer P., Balci B., Yuva Y., et al. A novel form of recessive limb girdle muscular dystrophy with mental retardation and abnormal expression of alpha-dystroglycan. *Neuromusc. Disord.* 2003; 13: 771—8.
45. Clement E. M., Godfrey C., Tan J., et al. Mild POMGnT1 mutations underlie a novel limb-girdle muscular dystrophy variant. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 137—41.
46. Nigro V., Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol.* 2014; 33: 1—12.

47. Furuichi T., Kayserili H., Hiraoka S., et al. Identification of loss-of-function mutations of SLC35D1 in patients with Schneckenbecken dysplasia, but not with other severe spondylodysplastic dysplasias group diseases. *J. Med. Genet.* 2009; 46: 562—8.
48. Lesnik Oberstein S. A., Kriek M., White S. J., et al. Peters Plus syndrome is caused by mutations in B3GALTL, a putative glycosyltransferase. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79: 562—6.
49. Sparrow D. B., Chapman G., Wouters M. A., et al. Mutation of the lunatic fringe gene in humans causes spondylocostal dysostosis with a severe vertebral phenotype. *G. Am. J. Hum. Genet.* 2006; 78: 28—37.
50. Specktor P., Cooper J. G., Indelman M., Sprecher E. Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis caused by a mutation in GALNT3 in a European kindred. *J. Hum. Genet.* 2006; 51: 487—90.
51. Crew V. K., Singleton B. K., Green C., et al. New mutations in C1GALT1C1 in individuals with Tn positive phenotype. *Brit. J. Haematol.* 2008; 142: 657—67.
52. Senderek J., Muller J. S., Dusl M., et al. Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am. J. Hum. Genet.* 2011; 88: 162—72.
53. Stray-Pedersen A., Backe P. H., Sorte H. S., et al. PGM3 mutations cause a congenital disorder of glycosylation with severe immunodeficiency and skeletal dysplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 2014; 95: 96—107.
54. Etzioni A., Sturla L., Antonellis A., et al. Leukocyte adhesion deficiency (LAD) type II/carbohydrate deficient glycoprotein (CDG) IIc founder effect and genotype/phenotype correlation. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 110: 131—5.
55. Lefeber D. J., de Brouwer A. P., Morava E., et al. Autosomal recessive dilated cardiomyopathy due to DOLK mutations results from abnormal dystroglycan O-mannosylation. *PLoS Genet.* 2011; 7: e1002427.
56. He P., Grotzke J. E., Hg B. G., et al. A congenital disorder of deglycosylation: Biochemical characterization of N-glycanase 1 deficiency in patient fibroblasts. *Glycobiology.* 2015; 25(8): 836—44.
57. Wopereis S., Morava E., Grunewald S., et al. Patients with unsolved congenital disorders of glycosylation type II can be subdivided in six distinct biochemical groups. *Glycobiology.* 2005; 15: 1312—9.
58. Thiel Chr., MeЯner-Schmitt D., Hoffmann G. F. Komer Chr. Screening for congenital disorders of glycosylation in the first weeks of life. *J. Inh. Metab. Dis.* 2013; 36(5): 887—92.
59. Yuasa I., Ohno K., Hashimoto K., et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: electrophoretic study of multiple serum. *Brain. Dev.* 1995; 17(1): 13—9.
60. Carchon H. A., Chevigne R., Falmagne J. B., Jaeken J. Diagnosis of congenital disorders of glycosylation by capillary zone electrophoresis of serum transferrin. *Clin. Chem.* 2004; 50: 101—11.
61. Helander A., Eriksson G., Stibler H., Jeppsson J. O. Interference of transferrin isoform types with carbohydrate deficient transferrin quantification in the identification of alcohol abuse. *Clin. Chem.* 2001; 47: 1225—33.
62. Sturiale L., Barone R., Garozzo D. The impact of mass spectrometry in the diagnosis of congenital disorders of glycosylation. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 34: 891—9.
63. Murakami Y., Kanzawa N., Saito K., et al. Mechanism for release of alkaline phosphatase caused by glycosylphosphatidylinositol deficiency in patients with hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 6318—25.
64. Van Schaftingen E., Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS Lett.* 1995; 377: 318—20.
65. Jaeken J., Lefeber D., Matthijs G. Clinical utility gene card for phosphomannomutase 2 deficiency. *Eur. J. Hum. Genet.* 2014; 22(8). doi:10.1038/ejhg.2013.298
66. Stibler H., Stephani U., Kutsch U. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome — a fourth subtype. *Neuropediatrics.* 1995; 26: 235—7.
67. Clayton P., Winchester B. G., Keir G. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a neonate with the carbohydrate deficient glycoprotein syndrome. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1992; 15: 857—61.
68. Marquardt T., Luhn K., Srikrishna G., et al. Correction of leukocyte adhesion deficiency type II with oral fucose. *Blood.* 1999; 94: 3976—85
69. Tegtmeyer L. C., Rust S., van Scherpenzeel M., et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *New Eng. J. Med.* 2014; 370: 533—42.

Поступила 04.08.16.

¹Э. А. ПОВЕЛИЦА, ²Н. И. ДОСТА, ²Д. М. НИТКИН, ¹А. М. ШЕСТЕРНЯ, ³В. В. АНИЧКИН, ¹А. С. СОСНОВСКАЯ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

¹РНПЦ радиационной медицины и экологии человека Минздрава
Республики Беларусь, Гомель, Беларусь,

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

³Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Представлен обзор литературы о тактике хирургической коррекции органической эректильной дисфункции по данным рецензируемых медицинских изданий с использованием метода библиографического поиска и актуальных интернет-ресурсов, включая Pub-Med, с глубиной анализа 20 лет.

При артериальной пенильной недостаточности с сохранением дистальной проходимости *a. dorsalis penis* в 2% случаев сохраняется возможность выполнения реваскуляризирующих операций на артериальных сосудах эректильной дисфункции с использованием *a. epigastrica inferior*. Дискутабельным остается вопрос хирургической коррекции веноокклюзионной эректильной дисфункции венопликационными способами вследствие высокого процента рецидива эректильной дисфункции. Коррекция эректильной деформации полового члена осуществляется путем выполнения корпоропластики как местными тканями, так и с использованием различных видов графтов. Современный подход к хирургической коррекции эректильной дисфункции и сексуальной реабилитации пациентов при невозможности выполнения реваскуляризации полового члена, устранения веноокклюзионной патологии и выраженной деформации кавернозных тел с нарушением артериального кровообращения в половом члене заключается в применении эндофаллопротезов.

При органической эректильной дисфункции существуют эффективные хирургические способы ее коррекции с использованием современных пластических материалов и эндофаллопротезов. Необходимым условием является тщательное предоперационное обследование пациентов с целью уточнения патогенетических причин, приведших к ее возникновению, с целью правильного выбора способа хирургической коррекции и достижения максимального эффекта.

Ключевые слова: васкулогенная эректильная дисфункция, реваскуляризация, эректильная деформация, корпоропластика, эндофаллопротезирование.

MODERN APPROACHES TO SURGICAL TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION

Objective. Generalization of medical topical information about current approaches to the organic erectile dysfunction surgical correction. Analysis and presentation of information on indications and surgical methods for the erectile dysfunction treatment, their effectiveness and complications after operations for erection restoring.

Materials and methods. The article presents a peer-reviewed medical publications review referring to the tactics of the organic erectile dysfunction surgical correction using the method of literature search and actual Internet resources including the Pub-Med through a 20-year period.

Results. In case of the penile arterial insufficiency with the *a. dorsalis penis* preserved revascularization operations on the arterial erectile dysfunction using *a. epigastrica inferior* is still possible in 2% of cases. The problem of the veno-occlusive erectile dysfunction surgical correction with vein reefing has been under discussion due to the high percentage of recurrence of erectile dysfunction. The penile erectile deformation is used to be corrected by performing the reconstructive surgery (corporoplasty) using both — the local tissues or different types of grafts. In the case of inability to perform the penis revascularization, eliminate the veno-occlusive pathology and severe deformation of the corpora cavernosa with impaired blood circulation in the penis the modern approach to the surgical correction of erectile dysfunction and sexual rehabilitation of patients is used — a penile prosthesis is implanted.

Conclusion. Effective methods of the organic erectile dysfunction surgical correction using modern plastics and penile prosthesis exist. A thorough patient preoperative examination for clarifying the pathogenesis causes having led to its development is necessary in order to select the right method of surgical treatment for achieving the maximal effect.

Key words: vasculogenic erectile dysfunction, revascularization, erectile deformation corporoplasty, penile prosthesis.

HEALTHCARE. 2017; 1: 40—48.

MODERN APPROACHES TO SURGICAL TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION

E. A. Povelitsa, N. I. Dosta, D. M. Nitkin, A. M. Shesternya, V. V. Anichkin, A. S. Sosnovskaya

По данным A. Melman и J. Gingell, эректильная дисфункция (ЭД) — одно из достаточно частых (52%) хронических заболеваний у мужчин в возрасте от 40 до 70 лет [1]. После комплексного обследования пациентов с жалобами на

ЭД, согласно общепринятым рекомендациям, лечение начинается с консервативной терапии (1-я линия терапии), включающей рациональную психотерапию, коррекцию эндокринных, лечение неврологических нарушений, в том чис-

ле с использованием ингибиторов фосфодиэстеразы V типа. В случае малой эффективности препаратов 1-й линии терапии пациенту предлагается 2-я линия терапии путем интракавернозного введения вазоактивных препаратов (простагландины группы E1) [2—7].

В случае неэффективности консервативной терапии 1-й и 2-й линии в течение одного года от момента установления диагноза пациенту рекомендуется рассматривать вопрос о хирургической коррекции ЭД — 3-я линия лечения [2, 3, 5, 7—9].

По мнению Э. Нишлага и соавт., основным условием проведения любой хирургической операции должно быть доказательство именно органических причин ЭД [4].

Основными хирургическими методами коррекции ЭД являются операции реваскуляризации артериальных сосудов полового члена (ПЧ) и эндофаллопротезирование. Операции на венозном аппарате ПЧ в случае венозной и корпоровенозной недостаточности (венозная утечка, патологический венозный дренаж) проксимального, дистального или смешанного типа считаются малоэффективными. Пик хирургии на венах ПЧ пришелся на середину 80-х годов XX века, однако после установления ранних рецидивов ЭД, развития венозных коллатералей и признания их неэффективности от этих операций хирурги отказались, признав более целесообразным в случае веноокклюзионных дисфункций эндофаллопротезирование [3, 4, 10, 11].

Однако в последнее десятилетие в связи с появлением современных технологий визуализации и проведения селективных эндоваскулярных вмешательств внимание хирургов вновь было обращено к вопросу хирургической коррекции венозной утечки [8, 12].

Цель исследования: обобщение медицинской тематической информации о современных подходах к хирургической коррекции органической ЭД; анализ и представление сведений о показаниях и методах хирургического лечения ЭД, их эффективности и осложнениях после операций, направленных на восстановление эрекции.

Представленный обзор литературы с глубиной анализа 20 лет посвящен тактике хирургической коррекции органической ЭД по данным рецензируемых медицинских изданий с использованием метода библиографического поиска и актуальных интернет-ресурсов, включая Pub-Med. Использовались ключевые слова «эректильная дисфункция», «пенильные протезы», «осложнения». Рас-

сматривались статьи с научно обоснованным изложением и преподнесением клинической информации, статьи авторов с признанным международным авторитетом в области андрогенитальной хирургии и коррекции ЭД.

Артериальная недостаточность, методы коррекции. Нарушение артериального кровоснабжения ПЧ является одной из причин ЭД. В связи с этим накопленный мировой хирургический опыт операций на артериальных сосудах ПЧ с целью улучшения артериального кровоснабжения говорит об определенном их успехе в качественном улучшении эрекции [3]. В то же время необходим очень тщательный отбор пациентов для операций реваскуляризации сосудов ПЧ. Критериями отбора служат возраст менее 40 лет; отсутствие сахарного диабета и артериальной гипертензии с сердечной недостаточностью. Противопоказанием является курение и ожирение. Соблюдение данных критериев позволяет добиться максимального эффекта от операций реваскуляризации ПЧ в плане улучшения эрекции, так как вышеуказанные факторы оказывают значительное влияние на развитие тромбоза артериальных анастомозов и сводят результаты выполненных операций к минимуму. Наибольший эффект от операций реваскуляризации ПЧ наблюдается у молодых мужчин с травмой костей таза, мочеполовой диафрагмы и повреждением *a. penis* и ее ветвей в анамнезе. Для получения хорошего эффекта, по мнению R. de Palma, из общего числа кандидатов на операцию реваскуляризации может быть отобрано после детального предоперационного дообследования только, 2% [13]. К сожалению, данный метод лечения представленный известными способами реваскуляризации ПЧ, не является радикальным, и, стало быть, не является окончательным.

Существует достаточное количество разнообразных методик выполнения операций реваскуляризации ПЧ, предложенных в 80-е годы XX столетия (Virag, Michal, Goldstein, Hauri, Furlow и др.).

Основными осложнениями после операций реваскуляризации ПЧ является тромбоз сосудистого анастомоза (8—25%) и гиперемия головки ПЧ [14, 42]. Диагностика тромбоза сосудистого анастомоза осуществляется путем проведения в послеоперационном периоде фармакодоплерографического или компьютерного томографического (КТ) ангиографического исследования [8].

Одним из методов коррекции артериальной пенильной недостаточности являются эндоваскулярные операции. Для ее лечения после топической диагностики уровня блокирования пенильного кровотока (преимущественно *a. pudenda interna*) на фоне локального атеросклероза многими хирургами предпринимаются попытки баллонной дилатации *a. pudenda interna* и ее ангиопластики с использованием рентгеноэндоваскулярных методов [8, 16]. Но для этого необходима четкая топическая диагностика, которая возможна либо после выполнения динамической КТ, либо магнитно-резонансной томографии (МРТ) *a. pudenda interna* и ее дистальных ветвей, либо путем выполнения интраоперационной селективной ангиографии внутренних подвздошных артерий. Однако, по мнению самих же авторов, в полной мере судить об эффективности подобных ангиопластик *a. pudenda interna* в улучшении эрекции из-за незначительного числа операций пока не представляется возможным [8, 14].

Таким образом, можно заключить, что показания к хирургической реваскуляризации ПЧ до настоящего времени остаются неясными. КТ или МРТ ангиографические исследования ПЧ после операций реваскуляризации показали, что после этих вмешательств не происходит достаточного возрастания артериальной перфузии кавернозных тел, обеспечивающей адекватную эрекцию [4].

Веноокклюзионные нарушения, методы коррекции. Операции на венах ПЧ. В зависимости от локализации венозной утечки выделяют следующие ее виды: проксимальный, дистальный и смешанный. Эффективность открытых (лигирование эмиссарных вен ПЧ, *v. dorsalis penis*, *v. pudenda externa*, операция спонгиолиза при наличии кавернозо-спонгиозных венозных шунтов), а также лапароскопических операций на венах ПЧ и простатическом венозном сплетении составляет около 40—50%. Эффективность операций на венах ПЧ с целью коррекции веноокклюзионной дисфункции составляет 30% шансов восстановления эрекции на один год после операции при сравнении с 90—95% шансов иметь практически нормальный секс после эндофаллопротезирования кавернозных тел. Поэтому вопрос об эффективности хирургической коррекции венозной утечки остается открытым и неоднозначным. Особенно это касается операций блокирования проксимальных вен ПЧ [3, 4, 8, 12, 17].

После этих операций отмечаются ранние рецидивы ЭД и неудовлетворенность пациентов. Послеоперационное прогрессирование ЭД обусловлено развитием венозных коллатералей ПЧ. Особенно это касается проксимальных и смешанных форм венозной утечки [14].

В связи с этим хирургические вмешательства на венозных коллекторах ПЧ, активно выполнявшиеся в 1980—90-е годы прошлого столетия, были признаны малоэффективными [4, 8, 18—23].

Однако, несмотря на, казалось бы, доказанную неэффективность веноблокирующих операций при ЭД, в настоящее время многие хирурги предпринимают попытки хирургического лечения венозной утечки как традиционными способами перевязки вен, так и с применением современных интравенозных технологий [8, 12, 24, 25].

Для этого используются рентгеноэндоваскулярные методы коррекции проксимальной формы венозной утечки путем селективного рентгеноэндоваскулярного контрастирования и блокирования заинтересованных вен проксимального сегмента ПЧ, участвующих в патологическом венозном сбросе. Зоной доступа для манипуляций на венозной системе ПЧ при рентгеноэндоваскулярных операциях является *v. dorsalis penis profunda* или трансфеморальный доступ через *v. femoralis* [8, 12, 24]. Использование подобных методик селективного блокирования проксимальных венозных утечек при ЭД позволяет, по мнению авторов, избежать на какое-то время эндофаллопротезирования ПЧ.

Необходимо отметить, что отбор пациентов для рентгеноэндоваскулярных операций на проксимальных венозных коллекторах ПЧ требует их тщательного предоперационного обследования с целью исключения лиц с выраженной артериальной пенильной недостаточностью, у которых вследствие недостаточного артериального кровоснабжения может наблюдаться недостаточная тумесценция ПЧ и, как следствие, присутствует венозная утечка ввиду неполного сдавления вен ПЧ. В то же время пациенты с незначительно выраженной артериальной пенильной недостаточностью, по мнению Д. Г. Курбатова, могут быть кандидатами для рентгеноэндоваскулярной окклюзии вен простатического сплетения, что позволяет компенсировать недостаточный артериальный приток к ПЧ за счет уменьшения венозного оттока [12].

Основным осложнением после операций на венах ПЧ является ранний рецидив ЭД. Диаг-

ностика рецидива осуществляется путем проведения фармакодуплерографии, а также МРТ или КТ ангиографии сосудов ПЧ [26].

Эректильная деформация. Болезнь Пейрони. Одной из возможных причин ЭД является эректильная деформация ПЧ, делающая невозможной как интрокоитус, так и фрикции движения во время полового акта. Фибропластические изменения в белочной оболочке ПЧ, лежащие в основе данного заболевания, приводят к деформации ПЧ в состоянии тумесценции с возможным его отклонением в дорсовентральном, либо латеральном направлении. В связи с этим одним из радикальных способов коррекции ЭД вследствие эректильной деформации является хирургическое лечение. Показанием к оперативному лечению при эректильной деформации, в том числе и при болезни Пейрони, является угол деформации ПЧ в состоянии тумесценции более 30° и длина ПЧ не менее 10 см [8, 10, 27—29]. В настоящее время общепризнанными методами коррекции являются укорачивающие (Nesbit), методика Yachia, и удлиняющие операции (иссечение белочной оболочки с фибропластической бляшкой и замещение дефекта графтами — графтинг). Для этого используются различные виды графтов для урогенитальной реконструктивной хирургии: аутографты (аутовена большая подкожная бедра, буккальная слизистая вставка, аутодермопластика), гомографты (трупные в виде твердой мозговой оболочки и перикарда) и биоксенографты (small intestinal submucosa (SIS) graft) (Surgisi ES, Surgisi SIS, Strata SIS, Tutoplast, COOK Medical) [30, 31].

Частота рецидивов искривления ПЧ после корпоропластики местными тканями составляет около 30% [10].

Однако в ряде случаев после операций при эректильной деформации с обширным по площади замещением дефекта возможно развитие ЭД (12—25%) вследствие нарушения кровоснабжения и иннервации ПЧ [10, 32]. В связи с этим рекомендуется проводить тщательное предоперационное обследование пациента — кандидата на корпоропластическую операцию ПЧ на предмет оценки пенильного кровообращения (фармакодуплерография с оценкой индекса резистентности, линейная скорость кровотока по пениальным артериям не менее 30 см/с), выявления скрытых субклинических васкулогенных и нейрогенных нарушений для

правильного планирования операции в последующем. В ряде случаев может потребоваться не только коррекция эректильной деформации с корпоропластикой ПЧ, но и одномоментное эндофаллопротезирование. При коррекции эректильной деформации необходимо обязательно учитывать наличие или отсутствие веноокклюзионной дисфункции, поскольку это также является показанием для одномоментной корпоропластики или эндофаллопротезирования [33].

Также необходимо учитывать длину ПЧ в состоянии тумесценции (не менее 10 см) и направление искривления (латеральное, дорсальное, вентральное или по типу песочных часов (*hourglass*)) [31, 34—37].

Наиболее частыми осложнениями после коррекции эректильной деформации являются рубцово-склеротические изменения в области графтов, которые могут еще больше вызывать эректильную деформацию. Чаще всего эти осложнения развиваются после использования аутоvenes и аутодермопластики. Описаны случаи появления спустя длительное время эпидермальных кист на спинке ПЧ после аутодермопластики белочной оболочки [8].

Эндофаллопротезирование. В связи с тем, что терапия ЭД препаратами 1-й линии (ингибиторы фосфодиэстеразы V типа) не всегда является эффективной, а консервативная терапия 2-й линии с использованием интракавернозных вазоактивных препаратов и наружных приспособлений для поддержания эрекции, создающих локальное отрицательное давление, не всегда удовлетворяет в полной мере пациентов (40%), эндофаллопротезирование является следующим этапом коррекции ЭД, рефрактерной к другим видам лечения [25, 38, 39]. Однако органическая ЭД только в 32% случаев является показанием к эндофаллопротезированию. Операция эндофаллопротезирования у мужчин может выполняться в широком возрастном диапазоне (от 28 до 80 лет) при условии тщательного предоперационного обследования и правильном выборе модели эндофаллопротеза [25]. Однако в этой связи важным как для пациента, так и для врача является знание принципа, что после эндофаллопротезирования кавернозных тел возможно только репротезирование, а не возврат к предыдущему состоянию. Это обусловлено тем, что методика имплантации эндофаллопротеза предполагает полное разрушение кавернозной

ткани, которое впервые было предложено и описано Beheri в 1960 г.

Основным принципом выбора модели эндофаллопротеза является возможность ПЧ находиться большую часть времени в расслабленном состоянии, но становиться ригидным при необходимости полового акта. Протез должен приводить не только к увеличению ПЧ по длине, но и вызывать его утолщение. Имплантация протеза должна быть технически простой, а стоимость приемлемой для его широкого применения.

Выбор протеза зависит от неврологического статуса пациента, наличия или отсутствия кавернозного фиброза и степени его выраженности, повторной реимплантации и сопровождавшейся при первичной имплантации инфекции, предпочтения хирурга и стоимости протеза [25].

Основными используемыми хирургическими доступами для имплантации фаллопротезов являются дорсальный субкоронарный, перинеальный и пеноскротальный, который применяется наиболее часто. В то же время некоторые авторы предлагают и малоинвазивные доступы для имплантации фаллопротезов типа инфрапубикального доступа [40].

В настоящее время представлено несколько видов эндофаллопротезов: полужесткие (без металлической вставки из одного силикона), сгибаемые (содержат металлическую вставку), гидравлические (однокомпонентные, двухкомпонентные, трехкомпонентные). Основными хорошо себя зарекомендовавшими производителями эндофаллопротезов являются компании «Mentor Corporation» (США), «Promedon» (Аргентина), «Coloplast» (Дания), «American Medical Systems» (AMS) (США).

Полужесткие сгибаемые протезы — AMS Spectra™, AMS Dura II™, AMS 650/600 M™, Promedon Tube™, Coloplast™ Genesis, Mentor Acu-Form™. Эндофаллопротезы представляют собой пару силиконовых стержней с внутренней металлической экранированной составляющей. Протезы этого типа обладают формой памяти и имплантируются внутрь кавернозных тел. Имплантация полужестких эндофаллопротезов является наиболее простой операцией. Установка этой модели протезов осуществляется пеноскротальным или субкоронарным доступом.

Из общего семейства полужестких протезов наиболее популярными («malleable») являются эндофаллопротезы AMS (Spectra, Dura), Promedon Tube, Coloplast Genesis.

Имплантация полужестких протезов имеет особое значение для пациентов с выраженной сопутствующей патологией, когда операция должна быть проведена с минимальной травмой (тяжелый сахарный диабет, после спинальной травмы, у колостомированных пациентов). Имплантация полужестких протезов является лучшим выбором пациента, которому трудно выполнять точные движения кистями рук при ревматоидном артрите с девиацией суставов, контрактуре пальцев кисти, отсутствии (травматическом) фаланги или целого пальца на руке. Полужесткие эндофаллопротезы содержат мало механических частей, в связи с чем риск механической их поломки минимален. Основным недостатком этих протезов является имитация постоянной эрекции, а также невозможность выполнения в случае необходимости в последующем трансуретральных манипуляций после имплантации данного типа протеза. В случае необходимости трансуретральных манипуляций необходимо наложение промежностной уретростомы [39, 41]. Необходимо отметить, что в случае инфицирования одного из протезов данного типа это не является основанием для удаления из кавернозного тела второго протеза. В случае индивидуальных морфометрических особенностей ПЧ с большим диаметром и длиной кавернозных тел может быть использован пенильный протез AMS 650/600 M™.

В целом удовлетворенность пациентов от имплантации полужестких протезов составляет 86,4—90,4% [42, 43].

Ambicor™ — двухкомпонентный эндофаллопротез компании AMS. Он состоит из двух компонентов, соединенных трубочками: пара силиконовых цилиндров и силиконовая помпа (одна на оба цилиндра). Помпа имплантируется в мошонку (между яичками, у основания мошонки), а цилиндры — внутрь кавернозных тел. Внутри фаллопротеза находится стерильный физиологический раствор. Достоинством протеза является хороший эстетический вид за счет его скрытности и незаметности в расслабленном состоянии, а также быстрое его приведение в «рабочее» состояние. Небольшое количество компонентов обуславливает малотравматичность операции, непродолжительность пребывания пациента в стационаре. Простота конструкции делает предпочтительным использование данного типа эндофаллопротеза у пациентов с ЭД. Ambicor может быть использован и у

пациентов с сахарным диабетом, болезнью Пейрони. После его имплантации в последующем возможно проведение трансуретральных манипуляций. Недостатком протеза Ambicor является то, что при приведении его в «рабочее» состояние не происходит заметного увеличения головки и увеличения ПЧ в толщину.

Установка протеза осуществляется пеноскротальным доступом. Положительный результат коррекции ЭД путем имплантации Ambicor составляет до 92%. Механические повреждения данного протеза встречались в 2,3% случаев [44].

Трехкомпонентные гидравлические фаллопротезы — Mentor™ Alpha 1, Mentor Alpha NB, AMS™ 700 CX, AMS™ 700 CXR, Coloplast™ Titan, AMS 700 Ultrex. Эндофаллопротезы данного типа состоят из трех компонентов, соединенных трубочками: резервуар, 2 цилиндра и помпа. Резервуар имплантируется в полость малого таза или в брюшную полость и заполняется стерильным физиологическим раствором. Цилиндры имплантируются в кавернозные тела. Помпу располагают в мошонке между яичками. Трехкомпонентные эндофаллопротезы признаны специалистами золотым стандартом в имплантационной хирургии при ЭД.

По данным E. Chung и соавт., в 54% случаев эндофаллопротезирования использовался протез Ultrex cylinder AMS. Он наиболее близко имитирует естественную эрекцию и расслабление ПЧ, что делает его практически незаметным даже для сексуального партнера. В «рабочем» состоянии протез имеет более наполненное и напряженное состояние по сравнению с двухкомпонентными. Основным недостатком протеза является его высокая цена. Хирургическая имплантация трехкомпонентного эндофаллопротеза может производиться как через пеноскротальный доступ, так и инфрапубикальным доступом. Общая удовлетворенность от использования данных протезов составляет до 92% [45—47].

С целью снижения инфекционных осложнений после имплантации протезов разработаны устройства с антибактериальным покрытием. Так, трехкомпонентные эндофаллопротезы серии AMS 700 IZ имеют антибактериальное покрытие ИнгибиЗон (InhibiZone, IZ), а эндофаллопротезы типа Coloplast™ Titan — гидрофильное покрытие с поливинилпирролидоном. Комбинация антибактериальных препаратов рифампицина и миноциклина, которая импрегнирована в поверхность протеза, обеспечивает устойчивую зону

подавления микробного роста вокруг имплантированного протеза. Это техническое решение позволило снизить инфекционные осложнения у пациентов с сахарным диабетом с 8 до 1,8%, а у не страдающих сахарным диабетом — с 3 до 0%. Более того, технология изготовления цилиндров включает применение специального микротонкого париленового покрытия, которое значительно снижает влияние фактора усталости и износа материала с образованием аневризм на протезе, что приводит к значимому увеличению срока службы эндофаллопротезов [48, 49]. Основным доступом для установки — срединный пеноскротальный.

По данным E. Chung и соавт., на 955 имплантаций осложнения эндофаллопротезирования в виде перфорации протеза и воспаления были отмечены лишь в 0,8% случаев [25]. При этом в основном перипротезное воспаление наблюдалось у пациентов после ранее перенесенной травмы костей таза с развившейся в последующем ЭД и у пациентов с сахарным диабетом. Наибольший процент инфекционных перипротезных осложнений выявляется у пациентов после спинальной травмы и развившейся в последующем ЭД [50].

В среднем частота инфекционных осложнений после эндофаллопротезирования встречается в 1% случаев [25, 48, 51, 52].

Среднее время наблюдения до развития осложнений, потребовавших ревизии протезов Ultrex, составляло в среднем 102 мес. С целью профилактики инфекционных осложнений рекомендуется интраоперационное внутривенное введение 240 мг гентамицина и 500 мг ванкомицина [25]. По мнению специалистов, это позволяет в сочетании с использованием протезов AMS с ингибизоном в значительной степени снизить риск возникновения инфекционных осложнений и отторжения имплантов в послеоперационном периоде [48, 53].

Общие осложнения после операций имплантации эндофаллопротезов: отторжение протезов, воспаление, ранение уретры, ишемический приапизм вследствие повреждения кавернозных артерий при гидравлической эрекции, гиперемия головки ПЧ, боль в головке ПЧ при установке несоизмеримого по длине кавернозного тела эндопротеза, пенетрация головки ПЧ, деформация несоответствия (деформация Конкорда) — установка протеза недостаточной длины, в результате чего головка ПЧ свисает на дисталь-

ной части установленных имплантов, что делает невозможным выполнение интрокоитуса и фрикций, проксимальная миграция протеза в область промежности, перекрестная перфорация пенильных ножек полужесткими протезами.

Механические повреждения эндопротезов ПЧ в 75% случаев после имплантации обусловлены утечкой жидкости из гидравлических систем и в 10% — повреждением помпы [25, 54—57].

Методом коррекции механических повреждений эндофаллопротезов является реэндофаллопротезирование. По данным W. Kearsе и K. Ferguson и соавт., рефаллопротезирование потребовалось выполнить в 5,1% клинических наблюдений [58, 59]. Эффективность реэндофаллопротезирования составляет 82% [60].

Сроки реимплантации не ограничены, однако если речь идет об имплантной инфекции, то они должны составлять, согласно рекомендациям E. Chung, не менее 12 мес от момента их удаления. При этом необходимо учитывать тот факт, что спустя 1 год после удаления имплантов к повторной имплантации фаллопротезов может произойти укорочение ПЧ до 5 см, что значительно усложняет реимплантацию и повышает риск интраоперационных повреждений дистальных отделов кавернозных тел и уретры [61].

В связи с этим ряд авторов предлагают одномоментную замену инфицированного эндофаллопротеза с успешным результатом 90% у определенной категории пациентов, за исключением случаев сахарного диабета, энтерококковой инфекции, механического повреждения второго протеза и выраженного гнойно-воспалительного процесса в кавернозных телах ПЧ [29].

Интраоперационные осложнения составляют около 1,1%. К ним относятся перфорация ножек ПЧ самими имплантами и перфорация при бужировании кавернозных тел в момент их установки, особенно при наличии выраженного кавернозного фиброза, а также повреждение уретры и самого устройства в момент имплантации [25].

Необходимо отметить, что объективным критерием механической эффективности эндофаллопротезов является оценка их работоспособности методом Каплана—Мейера, включающая наблюдение за пациентом в течение 5 лет с момента имплантации протеза [61].

Трехкомпонентные протезы ПЧ являются предпочтительными по сравнению с полужесткими и двухкомпонентными в силу их лучших функциональных и эстетических показателей.

В то же время имплантация двухкомпонентных систем более предпочтительна с точки зрения минимизации хирургической травмы, меньшего риска механического повреждения системы по сравнению с трехкомпонентными протезами. Не утратили своего практического значения и простые полужесткие эндофаллопротезы, после имплантации которых отмечается удовлетворительный эффект [10, 42, 43].

По данным разных авторов, эффективность после эндофаллопротезирования в плане сексуальной реабилитации и удовлетворенности пациентов составляет до 90% [25, 63—65].

Заключение

Таким образом, неременным условием для принятия решения о хирургической коррекции органической ЭД является неэффективность консервативной терапии 1-й и 2-й линии в течение 1 года с момента установления диагноза [39].

В настоящее время существуют эффективные способы коррекции доказанной органической ЭД, включая, в первую очередь, такие средства сексуальной реабилитации, как пенильные протезы.

Существует достаточное количество различных механических устройств от простых сгибаемых полужестких до сложных гидравлических имплантируемых систем. Накопленный мировой опыт использования пенильных протезов свидетельствует об их высокой эффективности при минимальном количестве постимплантационных осложнений (до 1%) и высокой механической прочности в течение 5 лет после их установки [25, 39]. Современные эндофаллопротезы при правильной постановке и соблюдении всех правил имплантации обладают небольшой частотой отторжения.

Неременным условием при определении показаний для эндофаллопротезирования является предшествующее комплексное обследование пациентов — кандидатов на операцию, включающее фармакодоплерографию, ангиографию пенильных сосудов, электронейромиографическое обследование.

Выбор модели пенильного протеза осуществляется индивидуально с учетом финансовых возможностей пациента, его предпочтений и пожеланий хирурга. Необходимо отметить, что в случае отторжения пенильного протеза существует возможность реимплантации спустя 1 год.

В то же время при артериальной пенильной недостаточности с сохранением дистальной

проходимости *a. dorsalis penis* в 2% случаев сохраняется возможность выполнения реваскуляризирующих операций на артериальных сосудах ПЧ с использованием *a. epigastrica inferior*.

Актуальным и спорным остается вопрос хирургической коррекции веноокклюзионной ЭД вследствие высокого процента рецидива и развития венозных коллатералей после венопликационных операций и непродолжительного по времени клинического эффекта.

Коррекция эректильной деформации (болезнь Пейрони) как одной из причин ЭД осуществляется при незначительных по площади поражения фибропластическим процессом кавернозных тел местными тканями, а в случае обширных фибропластических поражений используются различного вида графты в сочетании с одномоментным эндофаллопротезированием.

Контактная информация:

Повелица Эдуард Анатольевич — к. м. н, врач-хирург (уролог) отделения хирургии.
РНПЦ радиационной медицины и экологии человека.
246040, г. Гомель, ул. Ильича, 290; e-mail:
povelicaed@gmail.com.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. И. Д., Д. М. Н., В. В. А.
Сбор и обработка материала: А. М. Ш., А. С. С.
Написание текста: А. М. Ш.
Редактирование: Н. И. Д., Д. М. Н., В. В. А., А. С. С.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

- Melman A., Gingell J. C. *The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction*. *J. Urol.* 1999; 161: 5—11.
- Val'vachev A. A., Dosta N. I. *Erectile dysfunction*. *Medicine*. 2008; 3: 44—54. (in Russian)
- Greguar A., Prajora Dzh. P., eds. *Impotence: an Integrated Approach to Clinical Practice*. M.: Medicine; 2000. 240 s. (in Russian)
- Nishlag Je., Bere G. M., eds. *Andrology. Men's Health and Reproductive System Dysfunction: Publ. Ltd. Medical News Agency; Moscow, 2005. 554 pp.* (in Russian)
- Dosta N. I., Malashickij D. A., Val'vachev A. A. *Treatment of erectile dysfunction*. *Recipe*. 2007; 5: 134—45. (in Russian)
- Riley A. J., Athanasiadis L. *Impotence and its non-surgical management*. *Br. J. Clin. Pract.* 1997; 51: 99—103.
- Montorsi F., Adaikan G., Becher E., et al. *Summary of the recommendations on sexual dysfunction in men*. *J. Sex. Med.* 2010; 7: 3572—88.
- Baert A. L., Knauth M., Sartor K. *Color Doppler US of the Penis*. Springer; 2008. 204 pp.
- Rao D. S., Donatucci C. F. *Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery*. *Urol. Clin. North Am.* 2001; 28: 309—19.
- Krotovskij G. S. *Treatment of Vascular Impotence*. M.; SPb.: CJSC «Publishing Binom» — «Nevsky Dialect»; 1998. 160 s. (in Russian)
- Shartlip I. D. *The role of vascular surgery in arteriogenic and combined arteriogenic and venogenic impotence*. *Semin. Urol.* 1990; 8: 129—37.
- Kurbatov D. G., Lepetuhin A. E., Dubskij S. A., Sitkin I. I. *The new technology in surgery abnormal drainage of the corpora cavernosa*. *Androl. Genit. Surg.* 2013; 1: 15—21.
- de Palma R. G., Edwards C. M., Schab F. J., Steinberg D. L. *Modern management of impotence associated with aortic surgery*. In: *Arterial Surgery: New Diagnostic and Operative Techniques*. J. J. Bargan, S. T. Yao (eds.). Orlando Grune & Stratton. 1988: 337—8.
- Zhukov O. B., Shherbinin S. N., Ukolov V. A. *Endovascular treatment of vasculogenic erectile dysfunction*. *Androl. Genit. Surg.* 2014; 3: 67—73. (in Russian)
- Zorgniotti A. W. *Penile revascularization*. In: *Diagnosis and Management of Impotence*. A. W. Zorgniotti, E. F. Lizza, eds. Philadelphia: B. C. Decker; 1991: 121—38.
- Marsman J. W. P., Van Unik J.G. *Impotence due to external iliac streal syndrome treated by percutaneous transluminal angioplasty*. *J. Urol.* 1984; 131: 544—5.
- Korjakin M. V., Akopjan A. S., Stankevich V. Je. *Medical management of venous insufficiency and corporovenozny penis*. *Almanac of Clinical Medicine*. 2000; 3: 80—4. (in Russian)
- Da Ros C.T., Teloken C., Antonini C. C. et al. *Long-term results of penile vein ligation for erectile dysfunction due cavernovenous*. *Tech.Urol.* 2000; 6: 172—4.
- Sasso F., Gulino G., Di Pinto A., Alcini E. *Should venous surgery be still proposed or neglected?* *Int. J. Impot. Res.* 1996; 8: 25—8.
- Schultheiss D., Truss M. C., Becker A. J., et al. *Long-term results following dorsal penile vein ligation in 126 patients with veno-occlusive dysfunction*. *Int. J. Impot. Res.* 1997; 9: 205—9.
- Treiber U., Gilbert P. *Venous surgery in erectile dysfunction: a critical report on 116 patients*. *Urology*. 1989; 34: 22—7.
- Wespes E., Wilschuts T., Roumeguere T., Schulman C. C. *The place of surgery for vascular impotence in the third millennium*. *J. Urol.* 1994; 170: 1284—6.
- Wespes E., Delcour C., Preserowitz L., et al. *Impotence due to corporeal veno-occlusive dysfunction: long-term follow-up of venous surgery*. *Eur. Urol.* 1992; 21(2): 115—9.
- Klestov K. B., Dudin O. V. *Endovascular occlusion of the veins of the penis in the treatment of erectile dysfunction*. In: *Abstracts IV Russian Congress of interventional cardiology Russia, Moscow, 21—23 March 2001*: 64. (in Russian)
- Chung E., Van C. T. Wilson I. Cartmill R.A. *Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learn after 955 procedures*. *World J. Urol.* 2013; 31: 591—5.
- Pretorius E. S., Siegelman E. S., Ramchandani P., Banner M. P. *MR imaging of the penis*. *Radiographics*. 2001; 21: S283—98; discussion S. 298—9.
- Kushnirenko N. P., Pitomcev I. M., Skiba M. O., et al. *Erectile congenital curvature of the penis in young men of military age*. *Military Medical Journal*. 2011; 7: 62—3. (in Russian)
- Kalinina S. N., Tiktinskij O. L. *Pathogenetic treatment of fibroplastic induration of the penis (Peyronie's disease)*. *Experimental and clinical urology*. 2010; 3: 56—61. (in Russian)
- Kushnirenko N. P. *Diagnosis and surgical treatment of Peyronie's disease complicated by erectile dysfunction*. *Herald of the Russian Military Medical Academy*. 2011; 3(35): 87—90. (in Russian)

30. Kovac J. R., Brock G. B. Surgical outcomes and patient satisfaction after dermal pericardial and small intestinal submucosal grafting for Peyronies disease. *J. Sex. Med.* 2007; 3: 345—50.
31. Chung E., Clendinning E., Lessard L., Brock G. Five-year follow-up of peyronies graft surgery: outcomes and patient satisfaction. *J. Sex. Med.* 2011; 8: 594—600.
32. Kendirci M., Hellstrom W. J. Critical analysis of surgery for Peyronies disease. *Curr. Opin. Urol.* 2004; 14: 381—8.
33. Chung E., Hanmu Yan, Ling De Young, Brock G. Penile Doppler sonographic and clinical characteristics in Peyronies disease and/or erectile dysfunction: an analysis of 1500 men with male sexual dysfunction. *BJU Intl.* 2012; 8 (110): 1201—5.
34. Wessells H., Gonzalez C. M. Peyronie's disease: Use of grafts in surgical reconstruction: <http://urologytimes.modernmedicine.com/urology-times/news/modernmedicine/modern-medicine-news/peyronies-disease-use-grafts-surgical-reconst?page=full>
35. Wessells H., Joyce G. F., Wise M., Wilt T. Erectile dysfunction/Peyronie's disease. *Urol. Dis. America.* 2006; s: 483—530.
36. Staerman F., Pierrevelcin J., Ripert T., Menard J. Medium-term follow-up of plaque incision and porcine small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. *Int. J. Impot. Res.* 2010; 22(6): 343—8.
37. Chung E., Ling De Young, Brock G. Penile duplex ultrasonography in men with peyronies disease: is it veno-occlusive dysfunction or poor cavernosal arterial inflow that contributes to erectile dysfunction? *J. Sex. Med.* 2011; 8: 3446—51.
38. Montague D. K. Penile prosthesis implantation for endstage erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Rev. Urol.* 2005; 7: 51—7.
39. Sadeghi-Nejad H., Fam M. Penile prosthesis surgery in the management of erectile dysfunction. *Arab J. Urol.* 2013; 11: 245—53.
40. Antonini G., Busseto G. M., De Berardinis E., et al. Penile prosthesis implant for erectile dysfunction: A new minimally invasive infrapubic surgical technique. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia.* 2015; 4 (87): 322—4.
41. Kurbatov D. G., Shhetinin V. V. Minimally Invasive Surgery of Male Genitals. Moscow: Medpraktika-M; 2005. 92 s. (in Russian)
42. Fathy A., Shamioul R., Abdel Rahim A., et al. Experience with tube (Promedon) malleable penile implant. *Urol. Int.* 2007; 79 (3): 244—7.
43. Falcone M., Rolle L., Ceruti C., et al. Prospective analysis of the surgical outcomes and patients satisfaction rate after the AMS Spectra penile prosthesis implantation. *Urology.* 2013; 82 (2): 373—6.
44. Levine L. A., Estrada C. R., Morgentaler A. Mechanical reliability and safety of and patient satisfaction with the Ambicor inflatable penile prosthesis: results of a 2 center study. *J. Urol.* 2001; 166: 932—7.
45. Montorsi F., Rigatti P., Carmignani G., et al. AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: a long-term multi-institutional study in 200 consecutive patients. *Eur. Urol.* 2000; 37: 50—5.
46. Carson C. C., Mulcahy J. J., Govier F. E. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group. *J. Urol.* 2000; 164: 376—80.
47. Chung E., Solomon M., Ling De Young, Brock G. Comparison between AMS 700™ CX and Coloplast™ titan inflatable penile prosthesis for peyronies disease treatment and remodeling: clinical outcomes and patient satisfaction. *J. Sex. Med.* 2013; 10: 2855—60.
48. Carson C. C. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants. *J. Urol.* 2004; 171 (4): 1611—4.
49. Wolter C. E., Hellstrom J. G. The hydrophilic-coated penile prosthesis: 1-year experience. *J. Sex. Med.* 2004; 1 (2): 221—4.
50. Montorsi F., Deho F., Salonia A., et al. Penile implants in the era of oral drug treatment for erectile dysfunction. *BJU.* 2004; 94: 745—51.
51. Wolter C. E., Hellstrom W. J. G. The hydrophilic-coated inflatable penile prosthesis: 1-year experience. *J. Sex. Med.* 2004; 1: 1221—4.
52. Carson C. C. Penile prosthesis implantation and infection for Sexual Medicine Society of North America. *Int. J. Import Res.* 2001; 13: 35—8.
53. Abouassaly R., Angermeier K. W., Montague D. K. Risk of infection with an antibiotics coated penile prosthesis at device replacement for mechanical failure. *J. Urol.* 2006; 176: 2471—3.
54. Matveyev V. B., Gridneva Ya. V. Surgical rehabilitation of patients with erectile dysfunction after radical prostatectomy and cystectomy. *Oncourology.* 2010; 4: 65—71. (in Russian)
55. Taruashvili G. I., Avakimjan V. A., Kochov V. N., et al. Intraoperative and postoperative complications were two ways unilateral incomplete intracavernous prosthesis in patients with Peyronie's disease. *Kuban Research Medical Gazette.* 2009; 7(112): 139—42. (in Russian)
56. Aljaev Ju. G., Rapoport L. M., Abdusalamov A. F., et al. Abscess in the paravesical space as a complication of a foreign body after penile implant for erectile dysfunction. *Androl. Genit. Surg.* 2013; 1: 69—72. (in Russian)
57. Jarovoy S. K., Khromov R. A. Successful treatment of caverns on the background of penile prosthesis. *Research and Practice in Medicine.* 2015; 1 (2): 61—4. (in Russian)
58. Kears W. S., Sago A. L., Petersman S. J., et al. Report of a multicenter clinical evaluation of the Dura-II penile prosthesis. *J. Urol.* 1996; 155 (5): 1613—6.
59. Ferguson K. H., Cespedes R. D. Prospective long-term results and quality-of-life assessment after Dura-II penile prosthesis placement. *Urology.* 2003; 61 (2): 437—41.
60. Mulcahy J. J. Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J. Urol.* 2000; 163: 481—2.
61. Chung E., Solomon M., Ling De Young, Brock G. Clinical outcomes and patient satisfaction rates among elderly male aged ≥ 75 years with inflatable penile prosthesis implant for medically refractory erectile dysfunction. *World J. Urol.* 2014; 32: 173—7.
62. Holloway F. B., Farah R. N. Intermediate term assessment of the reliability, function and patient satisfaction with the AMS Ultrex penile prosthesis. *J. Urol.* 1997; 157: 1687—91.
63. Tefilli M. V., Dubocq F., Rajpurkar A., et al. Assessment of psychosexual adjustment after insertion of inflatable penile prosthesis. *Urology.* 1998; 52: 1106—12.
64. Lux M., Reyes-Vallejo L., Morgentaler A., Levine L. A. Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. *J. Urol.* 2007; 177 (1): 262—6.
65. Altunkol A., Ercil H., Sener N., et al. Clinical evaluation of outcomes of penile prosthesis implantation and partner satisfaction. *Erciyes Med. J.* 2014; 36 (4): 148—51.



Б. Э. АБРАМОВ, И. М. СКВИРА

**К ДИСКУССИИ ПО СТАТЬЕ С. В. КОНДРИЧИНА
«ПРАБЛЕМЫ САНАЛОГІІ, АБО ЗАДАЧА ЗАХАВАННЯ “ЗДАРОЎЯ ЗДАРОВЫХ”»
(ЗДРАВООХРАНЕНИЕ. 2016; 5: 38—41)**

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Обсуждаются некоторые аспекты поддержания, сохранения и укрепления здоровья населения. Подчеркивается необходимость решения возникающих проблем для обеспечения демографической безопасности страны. Предлагаются некоторые экономические идеи. Особенное значение придается психологическим факторам: необходимости изменения сознания граждан для выработки высокой мотивации личных усилий, обеспечивающих должный уровень своего здоровья. Заостряется внимание на режиме ограничений и нагрузок академика Н. М. Амосова. Говорится об обязательных и достаточных инвестициях государства в здравоохранение.

Ключевые слова: ограничения, нагрузки, психология, психотерапия, экономика, безопасность.

**ARTICLE “PROBLEMS OF REHABILITATION OR PROBLEM OF “HEALTHY SUBJECT’S HEALTH” MAINTENANCE”
DISCUSSING**

Some aspects of the maintenance, preservation and promotion of public health are discussed. The necessity of solving the problems arising in order to ensure the country demographic security is stressed. Some economic ideas are offered. Particular importance is attached to psychological factors: the need to restart the citizens’ understanding that highly motivated individual efforts should be undertaken to ensure the health proper level. It focuses on “the mode of constraints and loads” proposed by academician N. Amosov. It is stressed that the state should invest enough in the public health care.

Key words: limited load, psychology, psychotherapy, economics, safety.

HEALTHCARE. 2017; 1: 49—51.

**ARTICLE “PROBLEMS OF REHABILITATION OR PROBLEM OF “HEALTHY SUBJECT’S HEALTH” MAINTENANCE”
DISCUSSING**

B. E. Abramov, I. M. Skvira

Если нет силы характера — нет ничего.

Н. М. Амосов

Основной бедой нашей медицины академик Н. М. Амосов считал ее направленность на болезнь, а не на здоровье: «... Она переоценила саму себя и совершенно пренебрегла естественными силами сопротивления болезням, которые присущи всякому организму. Главное препятствие распространению здорового образа жизни — это психика людей, которая сопротивляется ограничениям и нагрузкам, пока нет реальной необходимости» [1].

Здоровье является неременным условием и составным элементом гармоничного развития человека. От этого зависит продолжительность жизни, а главное, активная деятельность человека, возможность пользоваться материальными, духовными богатствами, всеми социальными правами.

С экономической точки зрения укрепление здоровья, увеличение периода активной трудоспособности обеспечивают развитие человека

как главной производительной силы, определяющей эффективность всего общественного производства, приумножения ресурсов экономического роста.

Важнейшая функция государства — сохранение и умножение людских ресурсов через инвестиции в здравоохранение, науку, образование, культуру, так как невозможно вначале обеспечить экономический рост, а потом решать социальные проблемы. Только четкая ориентация экономической, социальной, экологической политики государства на охрану здоровья может создать условия для серьезных сдвигов в качестве жизни. Предупреждение болезней не только наиболее гуманный, но и самый экономичный путь развития общества [2].

Какая бы сложная экономическая ситуация не складывалась, надо помнить, что здравоохранение — та часть человеческого капитала, которая «не понимает» нехватку финансовых средств и «мстит» обществу за невнимание и безответственное отношение к себе.

Современный *Homo pragmaticus* очень любит деньги. Надо сделать так, чтобы стало выгодно быть здоровым. Не куришь, не злоупотребляешь алкоголем, не болеешь — получи солидную премию за год. Эти затраты окупятся меньшими выплатами по листкам нетрудоспособности.

Финансирование здравоохранения рассчитывается на каждого жителя страны, но бюджетными средствами в основном пользуются те, кто чаще болеет. Может, стоит в индивидуальной амбулаторной карте пациента вести «накопительную ведомость»: сколько раз посетил врача, вызывал скорую помощь, лечился в стационаре и т. д. Был здоров — средства накапливаются, а если захворал — пойдут на оплату сложных методов лечения, дорогостоящих лекарств. Пусть люди зарабатывают деньги, укрепляя здоровье.

Нарушения и последующая болезнь начинаются в психической и соматической сферах человека одновременно. При наличии же психических расстройств, акцентуаций характера положение осложняется многократно, поскольку такие пациенты склонны к быстрому формированию развернутых нозогений, фиксируются на своих недомоганиях, ипохондризируются и становятся настоящей головной болью для врачей общей практики. Психотерапевтическое сопровождение необходимо в лечении любого заболевания, а психологическое консультирование должно быть доступно не меньше, чем стоматологическая помощь.

Н. М. Амосов старался убедить, что «здоровье, прежде всего, личное дело каждого». Медицина не может повысить уровень здоровья взрослого человека, потому что для этого нужна его собственная воля. Экспериментом длиною в жизнь, поставленным на самом себе, он доказал эффективность разработанного им метода — режима ограничений и нагрузок (РОН); шутил, что преуспел на поприще специалиста по здоровью даже больше, чем в хирургии. Современная цивилизация предлагает человеку для здоровой и долгой жизни достаточно много возможностей.

Главные идеи метода:

1. В большинстве болезней виноваты не природа, не общество, а только сам человек. Чаще всего он болеет от лени, жадности, иногда от неразумности.

2. Не надо надеяться на медицину: она неплохо лечит многие болезни, но не может сделать человека здоровым.

3. Чтобы стать здоровым, необходимы собственные усилия, постоянные и значительные. Заменить их нельзя ничем. Человек, к счастью, столь совершенен, что вернуть здоровье можно почти всегда. Только необходимые усилия возрастают по мере старения и углубления болезней.

4. Величина любых усилий определяется стимулами, стимулы — значимостью цели, временем и вероятностью ее достижения. И характером!

5. Для здоровья одинаково необходимы четыре условия: физические нагрузки, ограничения в питании, закаливание, время и умение отдыхать. Еще — счастливая жизнь! Но без первых условий она здоровья не обеспечивает.

6. Умение расслабляться — наука, но к ней нужен еще и характер.

7. Здоровье помогает добиться счастья в семье и на работе.

Н. М. Амосов фиксирует внимание на двух типах процессов, протекающих в клетке, а соответственно, и в организме. Первый — тренировка. Если внешний раздражитель сильный, он заставляет функционировать все молекулы «рабочих» элементов с максимальным напряжением, от них идет максимальный запрос на синтез в ДНК-рибосомы, и они максимально синтезируют новый белок. «Старый» при этом распадается с постоянной скоростью. В результате при большой нагрузке синтез обгоняет распад и масса белка возрастает. Соответственно, возрастает и мощность функции. Второй процесс — детренированность, когда внешний раздражитель резко ослабляется, при этом падает функция и уменьшается «запрос на синтез» новых молекул. Распад обгоняет синтез, суммарная масса белка уменьшается (атрофия) и уменьшается возможность функции. Эти механизмы белковых рабочих структур универсальны для всех клеток: мышечных, нервных, железистых — и для всех их функций. Именно детренированность определяет развитие многих болезней, когда орган не в состоянии справиться с возросшей нагрузкой [1].

Здоровье клетки (организма) выражается в выполнении программы жизни: питание, рост, специфические функции, размножение. «Уровень здоровья» — это интенсивность проявле-

ния жизни в нормальных условиях среды, которая определяется тренированностью структур клетки. Тренировка наиболее эффективна, когда величина функции приближается к границе форсированного режима. Достаточно 20—30 мин физкультуры в день, но такой, чтобы задохнуться, вспотеть и чтобы пульс участился вдвое. Если это время удвоить, то будет просто отлично [1].

Для каждого вида клеток существуют некоторые количественные характеристики тренировок. Есть несколько простых истин. Первая — постепенность: каждый день или неделю прибавлять на определенный процент уже достигнутую функцию. Вторая — «субмаксимальные нагрузки». Третья — систематичность, многократность повторения, по длительности не менее одного месяца. Низкими нагрузками нельзя достигнуть удовлетворительной тренированности, сколько бы их не повторять [1].

Н. М. Амосов полагал, что чем меньше организм получает пищи, тем совершеннее его обмен веществ. Качество пищи более значимо, чем ее количество. Природа не выработала специальных потребностей в полноценных аминокислотах, витаминах и микроэлементах, а требует только калорий. Поэтому ассортимент блюд человек выбирает по вкусу, а не по полезности. В этом источник многих болезней [1].

Развитие образования и культуры привело к уменьшению физической и увеличению психической нагрузки. Наше бурное время перемен привело к повышению уровня тревоги, совпало с неблагоприятными изменениями в поведении людей — физической детренированностью и перееданием.

Здоровье нельзя удержать лекарствами, таблетками, они предназначены для лечения болезней. Даже психотерапия, как пишет Н. М. Амосов, «меняет фронт: уже не жалеть, а побуждать к работе, ибо только собственными усилиями можно вернуть здоровье». Изменения, которые «служат непосредственной причиной болезни, — продолжает он, — как правило, являются следствием неправильного поведения людей, а не результатом внешних воздействий» [1].

Все хорошее требует усилий, а так как человек ленив по своей природе, РОН не нашел, к большому сожалению, широкого распространения, но абсолютно не утратил своей актуальности. В современных условиях, чтобы быть здоровым, нужны нагрузки и ограничения, отказ от курения и алкоголя. Долгая и плодотворная жизнь Н. М. Амосова — достойный пример для подражания.

Контактная информация:

Абрамов Борис Эвильевич — ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии. Гомельский государственный медицинский университет. 246009, г. Гомель, ул. Добрушская, 1; сл. тел. +375 232 35-61-09.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Б. Э. А., И. М. С.
Сбор и обработка материала: Б. Э. А.
Статистическая обработка данных: И. М. С.
Написание текста: Б. Э. А.
Редактирование: И. М. С.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Amosov N. M. *Amosov Encyclopedia. Health Algorithm*. Moscow: AST; Doneck: Stalker, 2003; 590 s. (in Russian)
2. Izmerov N. F. *Health of Russia working population: state and prospects of labor and social protection*. *Ohrana truda i social'naya zashchita*. 2004; 4: 45—7. (in Russian)

Поступила 04.10.16.



В. В. СИНАЙКО

ПАЛЛИАТИВНАЯ ЛУЧЕВАЯ И ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

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

Цель исследования. Оценить результаты применения паллиативной лучевой и химиолучевой терапии при лечении высокозлокачественных (grade III—IV) глиом головного мозга и факторы, влияющие на выживаемость пациентов.

Материал и методы. У 110 пациентов с высокозлокачественной глиальной опухолью головного мозга с неблагоприятным прогнозом после хирургического вмешательства был проведен курс послеоперационной паллиативной лучевой либо химиолучевой терапии с использованием различных методик облучения. Лучевая терапия проводилась 5 дней в неделю с использованием разовых очаговых доз (РОД) от 1,8 до 5 Гр и суммарных очаговых доз от 25 до 48 Гр; продолжительность лучевого лечения в зависимости от его схемы составила от 5 до 33 дней. Для локальной интраоперационной химиотерапии использовали препарат «Цисплацел», для системной монокимиотерапии — «Темозоломид».

Результаты. По данным проведенного мультивариантного анализа единственным фактором, статистически значимо повлиявшим на выживаемость пациентов, явился объем удаленной во время хирургического вмешательства опухоли ($p=0,014$). Статистически значимых различий в выживаемости в зависимости от режима фракционирования дозы лучевой терапии не выявлено, медиана общей выживаемости при использовании РОД 1,8—2 Гр, 2,67—3 Гр и 4—5 Гр была одинаковой и составила 6 мес ($p=0,570—0,920$).

Заключение. Использование коротких курсов лучевой терапии за счет увеличения РОД у пациентов с высокозлокачественными глиомами головного мозга с неблагоприятным прогнозом позволит сократить время лечения без снижения его эффективности и существенно снизить нагрузку на персонал онкологических клиник.

Ключевые слова: высокозлокачественные (grade III—IV) глиомы головного мозга, паллиативная лучевая и химиолучевая терапия, факторы прогноза.

PALLIATIVE RADIOTHERAPY AND CHEMORADIOTHERAPY IN MANAGING PATIENTS WITH HIGH-GRADE BRAIN GLIOMAS

Objective. Evaluating the outcomes of palliative radiotherapy and chemoradiotherapy in the management of high-grade (III—IV) brain gliomas and the factors affecting the patient's survival.

Materials and methods. Surgical interventions in 110 patients with high-grade (III—IV) glial brain tumors of poor prognosis were followed by postoperative courses of palliative radio- or chemoradiotherapy using various radiation techniques. The radiation therapy had been carried out for 5 days a week using single target doses (STD) 1.8 Gy to 5 Gy and total target doses 25 Gy to 48 Gy, the radiotherapy duration varied depending on its regimen from 5 to 33 days. Cisplacel was used for the local intraoperative chemotherapy and temozolomide – for the systemic monochemotherapy.

Results. Our multivariate analysis demonstrated that the volume of the tumor ablated in the course of surgical intervention had been the only factor having a statistically significant impact on the patient's survival ($P=0.014$). No statistically significant difference in the survival was found with regard to the radiotherapy dose fractionation regimen the median overall survival being similar – 6 months when STD 1.8—2 Gy, 2.67—3 Gy or 4—5 Gy had been applied ($P=0.570—0.920$).

Conclusion. The short radiation courses use thanks to an increased STD in high-grade brain glioma patients with poor prognosis makes possible reduction of the treatment duration without its efficacy decline and a considerable decrease of the burden on the staff of the cancer clinic.

Key words: high-grade (III—IV) brain gliomas, palliative radio- and chemoradiotherapy, prognostic factors.

HEALTHCARE. 2017; 1: 52—57.

PALLIATIVE RADIOTHERAPY AND CHEMORADIOTHERAPY IN MANAGING PATIENTS WITH HIGH-GRADE BRAIN GLIOMAS
V. V. Sinaika

Среди более чем 100 различных гистологических подгрупп опухолей головного мозга наиболее распространенной формой являются высокозлокачественные (grade III—IV) глиомы, составляющие более 50% первичных злокаче-

ственных опухолей этой локализации [1]. Многообразие клинических ситуаций, с которыми приходится сталкиваться при этой патологии, требует тщательной оценки возможностей лечения в зависимости от прогностических факторов,

особенно у пациентов пожилого возраста. Наиболее важными факторами, которые могут отрицательно влиять на результаты лечения, являются пожилой возраст, низкий показатель общего состояния (шкала Карновского менее 70%) и поражение двух полушарий головного мозга, не позволяющее выполнить адекватную резекцию опухоли [2, 3]. Кроме этого, сочетание нескольких неблагоприятных прогностических факторов существенно ухудшает результаты лечения пациентов в возрасте старше 50 лет, причем выживаемость их уменьшается с увеличением возраста, а часть из них вообще не в состоянии перенести «стандартное» комбинированное и/или комплексное лечение [4—7]. В связи с этим для сокращения времени лечения без снижения его эффективности, улучшения качества жизни пациентов и снижения нагрузки на персонал клиник, где проходит лечение этот тяжелый контингент заболевших, были разработаны паллиативные методы послеоперационной лучевой терапии, основанные на уменьшении времени лечения за счет увеличения разовой очаговой дозы (РОД) лучевой терапии. Несмотря на то что эффективность такого подхода при глиобластоме была доказана как в рандомизированных исследованиях, так и систематическим анализом, поиск оптимального метода лечения этой категории пациентов до настоящего времени не завершен [8—10].

Цель исследования — оценить результаты применения паллиативной лучевой и химиолучевой терапии при лечении высокозлокачественных (grade III—IV) глиом головного мозга и факторы, влияющие на выживаемость пациентов.

Материал и методы

В проведенное ретроспективное клиническое исследование включено 110 пациентов (56, или 50,9%, мужчин и 54, или 49,1%, женщины) с морфологически верифицированным во время хирургического вмешательства диагнозом высокозлокачественной (grade III—IV) глиальной опухоли головного мозга. Среди них только 10 (9,1%) были в возрасте младше 50 лет, 41 (37,3%) — в возрасте 50—59 лет, 42 (38,2%) — в возрасте 60—69 лет и 17 (15,4%) — в возрасте 70 лет и старше. В послеоперационном периоде в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова всем пациентам в 1993—2015 гг. был проведен курс послеопе-

рационной паллиативной лучевой либо химиолучевой терапии с использованием различных методик облучения. В связи с различными клиническими ситуациями, связанными, как правило, с сочетанием нескольких неблагоприятных прогностических факторов, у 71 (64,5%) пациента при проведении лучевого лечения в объем облучения включался весь головной мозг, а у 39 (35,5%) пациентов проводилось локальное облучение остаточной опухоли головного мозга и/или послеоперационной кисты расширенными полями. Лучевая терапия проводилась 5 дней в неделю (за исключением выходных и праздничных дней) с использованием РОД от 1,8 до 5 Гр и суммарных очаговых доз (СОД) от 25 до 48 Гр; продолжительность лучевого лечения в зависимости от его схемы составила от 5 до 33 дней. Для локальной интраоперационной химиотерапии использовали препарат «Цисплатин», для системной монокимиотерапии — «Темозоломид».

Общая характеристика всех 110 пациентов, включенных в исследование, с учетом сочетания прогностических факторов, способных оказывать влияние на результаты лечения, а также методик лучевой терапии представлена в табл. 1; характеристика различных клинических ситуаций, явившихся причиной проведения паллиативного курса лучевой терапии — в табл. 2.

Оценка результатов лечения проведена по показателям общей выживаемости и выживаемости до прогрессирования болезни. Общую выживаемость рассчитывали от даты операции до даты смерти либо даты последнего наблюдения, если на время оценки результатов не было получено данных о смерти пациента (жив либо выбыл из-под наблюдения). Выживаемость до прогрессирования рассчитывали от даты операции до даты регистрации прогрессирования заболевания, даты последнего наблюдения (если прогрессирования заболевания не было, а пациент продолжал наблюдаться) либо даты смерти пациента, если дату прогрессирования точно установить не удалось. Выживаемость пациентов определяли по данным канцер-регистра Республики Беларусь на 01.06.2016.

Оценку выживаемости пациентов проводили по методу Каплана — Мейера с использованием теста log-rank. Для анализа влияния основных клинических факторов на выживаемость использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Переменные с наиболее статис-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга

Показатель	Значение, абс. (%)
Морфологическое строение опухоли: анапластическая астроцитома (grade III) глиобластома (grade IV)	9 (8,2) 101 (91,8)
Возраст (диапазон и среднее значение), лет	32—83 (59,9±0,91)
Шкала Карновского: 50—60% >70%	76 (69,1) 34 (30,9)
Объем опухолевого поражения: одно полушарие два полушария	82 (74,5%) 28 (25,5%)
Объем удаления опухоли: полное (тотальное) субтотальное частичное биопсия	33 (30,0) 19 (17,3) 44 (40,0) 14 (12,7)
Методика паллиативного лечения: лучевая терапия лучевая терапия + локальная интраоперационная химиотерапия химиолучевая терапия	78 (70,9) 10 (9,1) 22 (20,0)
Методика лучевой терапии: РОД 2 Гр, СОД 30 Гр (весь головной мозг) + РОД 2 Гр, СОД 10 Гр (локально) РОД 2 Гр, СОД 40 Гр (весь головной мозг) РОД 2 Гр, СОД 20 Гр (весь головной мозг) + РОД 3 Гр, СОД 15 Гр (локально) РОД 3 Гр, СОД 30 Гр (весь головной мозг) РОД 4 Гр, СОД 20 Гр (весь головной мозг) РОД 4 Гр, СОД 20 Гр (весь головной мозг) + РОД 2 Гр, СОД 10 Гр (локально) РОД 4 Гр, СОД 28 Гр (весь головной мозг) РОД 1,8—2 Гр, СОД 42—48 Гр (локально) РОД 2,67 Гр, СОД 40,05 Гр (локально)* РОД 4 Гр, СОД 28 Гр (локально) РОД 5 Гр, СОД 25 Гр (локально)*	1 (0,9) 1 (0,9) 1 (0,9) 47 (42,7) 1 (0,9) 17 (15,5) 3 (2,7) 13 (11,9) 12 (10,9) 4 (3,6) 10 (9,1)
Объем облучения: весь головной мозг зона опухолевого поражения локально	71 (64,5) 39 (35,5)
Суммарная доза темозоломида (диапазон и среднее значение), мг	500—4480 (2098,2±244,49)

*Данные схемы локального облучения использовали в рамках мультицентрового рандомизированного исследования III фазы, которое проводилось Международным агентством по атомной энергии в 2010—2013 гг. [12].

тически значимым ($p \leq 0,1$) отношением рисков (ОР), выявленные при моновариантном анализе, включали в мультивариантный анализ. Для всех изучаемых факторов оценивали ОР, их 95% доверительный интервал (ДИ) и статистическую значимость (p). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA v. 19.

Результаты и обсуждение

Среди всех 110 пациентов на период оценки результатов исследования умерло 100 (90,9%) и продолжают наблюдаться 10 (9,1%) человек. Медиана общей выживаемости составила $6 \pm 0,49$ мес, а 1-, 2-, 3- и 4-летняя общая выживаемость — $23,8 \pm 4,1\%$, $4,2 \pm 2,1\%$, $4,2 \pm 2,1\%$

и 0% соответственно, причем 2- и 3-летний период наблюдения пережил только 1 (0,9%) пациент. Прогрессирование заболевания было зарегистрировано у 106 (96,4%) и отсутствовало только у 4 (3,6%) пациентов, все они наблюдаются менее 2 лет. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни составила $4 \pm 0,28$ мес, а 1- и 2-летняя выживаемость без прогрессирования — $10,1 \pm 2,9\%$ и 0% соответственно. Результаты моно- и мультивариантного анализа параметров с использованием градаций, указанных в табл. 1 и 2, в предсказании общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга представлены в табл. 3—6.

Таблица 2

Клиническая ситуация, явившаяся причиной проведения паллиативного курса лучевой терапии у пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга

Клиническая ситуация	Количество пациентов, абс. (%)
Возраст ≥50 лет, шкала Карновского 50—60%, мультифокальное поражение обоих полушарий	11 (10,0)
Возраст ≥50 лет, шкала Карновского 50—60%, опухоль, распространяющаяся на оба полушария	7 (6,4)
Возраст ≥50 лет, шкала Карновского 50—60%, поражение одного полушария (в том числе мультифокальное)	51 (46,4)
Возраст ≥50 лет, мультифокальное поражение обоих полушарий	8 (7,3)
Возраст ≥50 лет, опухоль, распространяющаяся на оба полушария	3 (2,7)
Возраст ≥50 лет, поражение опухолью одного полушария	20 (18,2)
Возраст ≤50 лет, шкала Карновского 50—60%, мультифокальное поражение обоих полушарий	3 (2,7)
Возраст ≤50 лет, шкала Карновского 50—60%, опухоль, распространяющаяся на оба полушария	1 (0,9)
Возраст ≤50 лет, шкала Карновского 50—60%, поражение одного полушария (в том числе мультифокальное)	3 (2,7)
Возраст ≤50 лет, мультифокальное поражение обоих полушарий	2 (1,8)
Возраст ≤50 лет, опухоль, распространяющаяся на оба полушария	1 (0,9)
Всего...	110 (100)

Таблица 3

Результаты моновариантного анализа в предсказании общей выживаемости пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Морфологическое строение опухоли	1,010	0,765—1,333	0,944
Возраст	1,021	0,999—1,043	0,059
Шкала Карновского	0,666	0,430—1,032	0,069
Объем удаления опухоли	1,214	0,994—1,483	0,058
Методика паллиативного лечения	1,001	0,830—1,207	0,993
Методика лучевой терапии	0,957	0,885—1,034	0,268
Суммарная доза темозоломида	1,000	1,000—1,000	0,100
Объем облучения	0,757	0,500—1,147	0,189
Объем опухолевого поражения	1,114	0,692—1,793	0,658
Клиническая ситуация	0,894	0,805—0,993	0,036

Таблица 4

Результаты мультивариантного анализа в предсказании общей выживаемости пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Возраст	1,019	0,994—1,046	0,141
Шкала Карновского	0,945	0,526—1,697	0,851
Объем удаления опухоли	1,305	1,056—1,614	0,014
Суммарная доза темозоломида	1,000	1,000—1,000	0,075
Клиническая ситуация	0,965	0,830—1,122	0,646

Результаты мультивариантного анализа показали, что среди проанализированных прогностических факторов, которые могли бы повлиять на выживаемость пациентов, независимое прогностическое значение в отношении общей выживаемости имел только объем удаленной во время хирургического лечения опухоли. При дополнительном анализе выявлено, что тотальное (полное) и субтотальное удаление опу-

холи статистически значительно улучшает результаты лечения пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга по сравнению с хирургическим лечением в объеме парциального (частичного) удаления опухоли либо ее биопсии (табл. 7).

Полученные результаты подтверждают данные как обсервационного наблюдения за пожилыми пациентами, так и мета-анализа с исполь-

Таблица 5

Результаты моновариантного анализа в предсказании выживаемости без прогрессирования болезни у пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга

Показатель	ОР	95% ДИ	р
Морфологическое строение опухоли	1,001	0,796—1,260	0,992
Возраст	1,010	0,989—1,030	0,352
Шкала Карновского	0,705	0,462—1,076	0,100
Объем удаления опухоли	1,185	0,987—1,422	0,069
Методика паллиативного лечения	1,042	0,876—1,240	0,643
Методика лучевой терапии	0,974	0,896—1,058	0,526
Суммарная доза темозоломида	1,000	1,000—1,000	0,803
Объем облучения	0,958	0,641—1,433	0,834
Объем опухолевого поражения	1,107	0,709—1,729	0,654
Клиническая ситуация	0,936	0,850—1,030	0,176

Таблица 6

Результаты мультивариантного анализа в предсказании выживаемости без прогрессирования у пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга

Показатель	ОР	95% ДИ	р
Шкала Карновского	0,747	0,487—1,145	0,181
Объем удаления опухоли	1,158	0,962 — 1,394	0,120

Таблица 7

Общая выживаемость (%) пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга в зависимости от объема удаленной опухоли

Показатель	Объем удаления опухоли		Статистическая значимость
	тотально+субтотально (n=52)	парциально+биопсия (n=58)	
Период наблюдения:			p=0,033
12 мес	32,1±6,5	14,9±4,8	
24 мес	6,0±3,4	3,1±2,9	
36 мес	6,0±3,4	0	
Медиана выживаемости, мес	8±1,28	6±0,36	

зованием базы данных Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), доказывающих, что тотальное и субтотальное удаление опухоли ассоциируется с повышением продолжительности жизни [11—14]. Следует отметить, что эти данные не учитывают факторы, влияющие на выбор хирургом объема удаления опухоли, хотя они также могут оказать существенное влияние на результаты лечения [15].

Для изучения влияния режима фракционирования дозы дополнительно были изучены сравнительные результаты лечения при использо-

вании стандартных (РОД 1,8—2 Гр) и укороченных (РОД 2,67—3 Гр и РОД 4—5 Гр) курсов лучевой терапии. Анализ полученных результатов показал отсутствие статистически значимых различий в зависимости от режима фракционирования дозы при проведении паллиативной лучевой терапии у пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга (табл. 8).

Отсутствие статистически значимых различий в выживаемости в зависимости от режима фракционирования дозы лучевой тера-

Таблица 8

Общая выживаемость (%) пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга в зависимости от режима фракционирования дозы облучения

Показатель	Режим фракционирования (РОД)			Статистическая значимость
	1,8—2 Гр (n=16)	2,67—3 Гр (n=59)	4—5 Гр (n=35)	
Период наблюдения:				p ₁₋₂ =0,668 p ₁₋₃ =0,570 p ₂₋₃ =0,920
12 мес	25,0±10,8	18,9±5,4	28,6±7,6	
24 мес	8,3±7,7	3,6±3,2	2,9±2,8	
36 мес	0	0	2,9±2,8	
Медиана выживаемости, мес	6±1,00	6±0,61	6±0,92	

пии позволяет рекомендовать использование коротких курсов лучевой терапии у пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга с неблагоприятным прогнозом. Применение такого подхода позволит сократить время лечения без снижения его эффективности и существенно снизить нагрузку на персонал онкологических клиник, где проходит лечение этот тяжелый контингент больных.

Выводы

1. По данным проведенного мультивариантного анализа при паллиативном лечении пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга единственным фактором, статистически значимо влияющим на выживаемость пациентов, является объем удаленной во время хирургического вмешательства опухоли ($p=0,014$).

2. Тотальное и субтотальное удаление опухоли с последующей паллиативной лучевой или химиолучевой терапией по сравнению с частичным удалением опухоли либо ее биопсией и последующей паллиативной лучевой либо химиолучевой терапией увеличивает медиану выживаемости и 3-летнюю общую выживаемость пациентов с $6,0\pm 0,36$ мес до $8,0\pm 1,28$ мес и с 0% до $6,0\pm 3,4\%$ соответственно ($p=0,033$).

3. При паллиативном лечении пациентов с высокозлокачественными (grade III—IV) глиомами головного мозга статистически значимых различий в выживаемости в зависимости от режима фракционирования дозы лучевой терапии не выявлено. Медиана общей выживаемости пациентов при использовании РОД 1,8—2 Гр, 2,67—3 Гр и 4—5 Гр составила $6,0\pm 1,00$ мес, $6,0\pm 0,61$ мес и $6,0\pm 0,92$ мес соответственно ($p=0,570—0,920$).

Контактная информация:

Синайко Валерий Васильевич — заведующий радиологическим отделением № 2.
РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова.
220040, агр./гор. Лесной, Минский р-н; сл. тел. +375 17 389-95-94.

Конфликт интересов отсутствует

REFERENCES

1. Mirimanoff R. O. High-grade gliomas: reality and hopes. *Chin. J. Cancer.* 2014; 33(1): 1—3.
2. Iwamoto F. M., Reiner A. S., Panageas K. S., et al. Patterns of care in elderly glioblastoma patients. *Ann. Neurol.* 2008; 64(6): 628—34.
3. Kita D., Ciernik I. F., Vaccarella S., et al. Age as a predictive factor in glioblastomas: population-based study. *Neuroepidemiology.* 2009; 33(1): 17—22.
4. Curran W. J. Jr., Scott C. B., Horton J., et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J. Nat. Cancer. Inst.* 1993; 85(9): 704—10.
5. Lamborn K. R., Chang S.M., Prados M. D. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro-Oncol.* 2004; 6(3): 227—35.
6. Gorlia T, van den Bent M. J., Hegi M. E., et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981—22981/CE.3. *Lancet Oncol.* 2008; 9(1): 29—38.
7. Scott J. G., Bauchet L., Fraum T. J., et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors for glioblastoma patients aged 70 years or older. *Cancer.* 2012; 118(22): 5595—600.
8. Roa W., Brasher P. M., Bauman G., et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(9): 1583—8.
9. Roa W., Kepka L., Kumar N., et al. International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(35): 4145—50.
10. Zarnett O. J., Sahgal A., Gosio J., et al. Treatment of elderly patients with glioblastoma: a systematic evidence-based analysis. *JAMA Neurol.* 2015; 72(5): 589—96.
11. Noorbakhsh A., Tang J. A., Marcus L. P., et al. Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis. *J. Neurosurg.* 2014; 120(1): 31—9.
12. Chaichana K. L., Chaichana K. K., Olivi A., et al. Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *Clinical article. J. Neurosurg.* 2011; 114(3): 587—94.
13. Almenawer S. A., Badhiwala J. H., Alhazzani W., et al. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncol.* 2015; 17(6): 868—81.
14. Babu R., Komisarow J. M., Agarwal V. J., et al. Glioblastoma in the elderly: the effect of aggressive and modern therapies on survival. *J. Neurosurg.* 2016; 124(4): 998—1007.
15. Zou Y., Bai H. X., Wang Z., Yang L. Biopsy versus resection in the management of high-grade gliomas in the elderly. *Neuro-Oncol.* 2015; 17(6): 901—3.

Поступила 16.09.16.



ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ

В редакции журнала «Здравоохранение» состоялась очередная круглый стол, где обсуждались возможности снижения числа случаев сердечно-сосудистых заболеваний в Беларуси. Большое внимание уделялось необходимости проведения успешной профилактики в группах риска. Активно дискутировался вопрос о том, где заканчиваются возможности врача в предотвращении катастрофы и начинается ответственность пациента.

М. М. Ливенцева, ведущий научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии РНПЦ «Кардиология», кандидат медицинских наук:

— Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место по распространенности и смертности. Приоритетная задача здравоохранения — определять кардиологические проблемы, поскольку население нашей страны можно отнести к категории высокого риска. В большинстве случаев мы имеем дело с сочетанием факторов, которые приводят к развитию острых сосудистых катастроф: мозговым инсультам и инфарктам миокарда. За последнее десятилетие в нашу клиническую практику были внедрены высокотехнологичные методы диагностики и лечения. Наибольшее распространение они получили для оказания помощи при остром коронарном синдроме, нарушениях ритма сердца. Для лечения хронической сердечной недостаточности, особенно ее терминальной стадии, стали использовать хирургические методы и имплантацию различных механических устройств. К сожалению, эти методы помогли решить отдельные проблемы, не решив радикально проблему сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. Поэтому, наряду с тем, что нужно продолжать улучшение оказания помощи при острых сосудистых заболеваниях, врачи должны глобально вмешиваться на уровне первичной и вторичной профилактики.

Т. Д. Тябут, профессор кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО, доктор медицинских наук:

— Весь мир доказал, что первичная профилактика эффективнее, чем все современные лечебные технологии. Беларусь находится среди той части европейских стран, где уровень сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них не снижаются. Поэтому начинать первичную профилактику необходимо с детских садов. Мы потеряли уже как минимум два поколения, которые не ценят здоровье, хотя, чтобы работал доктор, а сами не прикладывают усилий. В Беларуси количество потребляемого алкоголя составляет от 11 до 23 л на душу населения, 14,3 л алкоголя приходится на подростков. Отсюда и формирование неправильного поведения, курение, избыточная масса тела. В республике 27% взрослого насе-

ления имеют лишний вес, а у детей и подростков этот показатель еще выше. Поэтому первичную профилактику нужно начинать даже не с детского сада, а в период подготовки к беременности, поскольку все факторы риска, которые есть в семье, у матери, будут передаваться и ребенку. От врача не зависит, проявится ли генетика, но он может повлиять на санитарную грамотность взрослого населения. Необходимо об этом писать в той прессе, которую читают наши пациенты, выступать по радио, телевидению. Тогда, вероятно, мы сможем какое-то количество людей научить быть здоровыми. Мы нацелены на пациентов, которые страдают чисто кардиальной патологией: артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС). Но ведь болезней у пациентов гораздо больше, и мы сегодня говорим о коморбидности. Медицина XXI века — это медицина коморбидных состояний. Старее население, увеличивается количество заболеваний на душу населения. Сегодня есть большая группа пациентов с ревматической патологией. Если раньше считали, что остеоартроз это дегенеративно-дистрофическое заболевание, то сегодня мы знаем, что в суставном хряще и кости, синовиальной оболочке возникает воспалительный процесс. Интересна ассоциация остеоартрита с ишемической болезнью или иммунозависимого заболевания — ревматоидного артрита, с ИБС. Казалось бы, ревматоидным артритом страдают всего 1—3% населения. Но, преимущественно начинают болеть молодые женщины, у них атеросклероз возникает на 10—15 лет раньше, чем в популяции. Имея уже одно это заболевание, они сразу входят в группу высокого риска развития другого. Но, несмотря на международные рекомендации, медицинская профилактика им не проводится: ни поведенческая, ни медикаментозная. Есть национальные рекомендации по кардиологии, где все-таки эти блоки рассматриваются с профилактической платформы, но мне кажется, что этого мало.

М. М. Ливенцева:

— Безусловно, проблема первичной профилактики касается не только Министерства здравоохранения, но и образования. Это общая проблема государства, институтов питания, которые все же нацелены на здоровых людей. В основном же мы работаем с больными людьми, а институтов питания в нашей стране нет.

Р. В. Хурса, доцент кафедры поликлинической терапии БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Хотела бы затронуть три аспекта. Первый — диагностика. Последние европейские рекомендации 2013 г. сделали новые акценты на гипертензию. Впер-

вые уделяется большое внимание доклиническому повреждению органов мишеней как фактору риска. И если какие-то клинические проявления мы можем легко диагностировать в амбулаторной практике, например, гипертрофию левого желудочка, то возникает вопрос определения лодыжечно-плечевого индекса. Очень простая манипуляция, которая не делается. Сейчас на кафедре проводится научная работа, хотели измерить лодыжечно-плечевой индекс, и не смогли нигде купить узкую манжету, которая нужна для этого. Во всех рекомендациях это звучит как метод диагностики. Также необходимо измерять скорость распространения пульсовой волны. В первичном звене в функциональной диагностике скорость распространения пульсовой волны не определяется, и приборов нет. Есть реографические методы, и хотелось бы быть уверенными, что они работают по стандартам. Мы пользуемся не каротидно-лучевым методом, а каротидно-фemorальными, немного отстаем в этом плане. Нельзя сказать, что участковые терапевты используют такие методы для стратификации риска, так как к кардиологам пациенты с гипертензией без ишемической болезни в основном не попадают. Пациенты, у которых изначально надо определить риск, не приходят к кардиологу.

Второй аспект. Не на должном уровне происходит выявление пациентов на ранних стадиях. Хочу обратить внимание на немедикаментозную терапию. Когда консультируешь пациентов с гипертензией, особенно с плохо поддающейся терапии или высокого риска, то при тщательном расспросе оказывается, что никто не предупредил или предупреждение осталось не услышанным, что нельзя употреблять много жидкости. В результате побеждает телевизор, с которого устами известных артистов, телеведущих говорят, что надо употреблять как можно больше жидкости для сохранения молодости и здоровья. И никто не оговаривает, что пациентам с гипертензией нельзя этого делать. Следующий фактор риска — избыточная масса тела. Это огромная проблема во всем мире. Конечно, не так легко сбросить вес, это понятно, нужны рекомендации по диете. К сожалению, они иногда звучат формально, участковые доктора телеграфным стилем говорят не есть жирного и острого, но в результате пациенты едят, что хотят. Мы со студентами анкетировали пациентов по вопросам ожирения, узнавали об осведомленности населения, об их отношении к собственному лишнему весу. Получили интересные результаты, которые обсудили на студенческой конференции. Среди опрашиваемой группы были разные пациенты, молодые, здоровые и гипертоники. Многие пациенты осознают проблему ожирения и хотели бы похудеть. Среди людей, которые страдают ишемической болезнью, гипертензией, больше половины имеют лишний вес, один анкетированный имел перенесенный инфаркт в анамнезе, гипертензию, индекс массы 40 и при этом считал, что ему не нужно худеть, он был вполне удовлетворен своим весом. Хотела бы напомнить, что доктора тоже мало используют современные возможности. Работает

фармацевтическая промышленность, есть препараты, например, ксеникал, в том числе, отечественные. Я отнюдь не призываю всех подряд лечить такими препаратами, но пациенту с индексом массы 40 месячный или двухмесячный курс помог бы не столько сбросить лишние килограммы, сколько выработать правильные пищевые привычки. Для тех, кто хочет похудеть, это один из способов изменить свое пищевое поведение. И, естественно, необходима физическая активность. Во всех поликлиниках есть службы лечебной физкультуры, методисты. Много ли назначается ЛФК пациентам с гипертензией? Не назначается. Понятно, что мы не изменим образ жизни до такой степени, что перестанем пользоваться лифтом, автомобилем, но правило ходить каждый день пешком быстрым шагом полчаса должно быть привито с раннего детства также, как и чистить зубы. И третий аспект. Необходимо при гипертонии определять уровень риска. Естественно, работа терапевта и врача общей практики разрастается до каких-то невероятных размеров. В зарубежной практике терапевт имеет 5—6 медсестер. Гипертоников там ведет средний персонал по отработанной схеме, врач выполняет консультативную функцию, первоначально назначает препараты. Измерение лодыжечно-плечевого индекса, определение микроальбуминурии — это не врачебная работа. Но, к сожалению, не во всех поликлиниках делают даже это. Раннюю диагностику гипертензии и выявление пациентов высокого риска нужно делать более грамотно. Я думаю, что при текущем уровне загруженности врача-терапевта и одной медсестры мы будем отставать в этой сфере.

М. М. Ливенцева:

— Пациенты, которые посещают школы гипертонии, люди уже мотивированные. И хотя банально и неудобно опять говорить о формировании здорового образа жизни, но без этого высокие технологии результата не дадут. Если ранжировать все факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к летальному исходу, то можно выделить два главных — это артериальная гипертензия и мерцательная аритмия. Культура домашнего измерения артериального давления постепенно становится востребованной в нашем обществе. Значительная доля визитов к врачу людей старше 45 лет посвящена проблемам, связанным с повышенным артериальным давлением. Домашнее измерение артериального давления позволяет получить важную информацию как при первичном обследовании, так и при дальнейшем контроле эффективности лечения. Домашнее измерение артериального давления помогает оценить уровень давления в условиях «реального времени» и практически полностью устранить «синдром белого халата». Самоконтроль артериального давления дисциплинирует пациента и повышает его приверженность лечению. Он позволяет точно определить эффективность проводимой терапии и снизить затраты на лечение. Сравнительная экономическая эффективность измерения артериального давления в домашних условиях и в медицинских центрах показывает,

что при измерении на дому затраты на лекарства снижаются на 10% в год, расходы на визиты к врачам — на 10%. Ежедневный контроль артериального давления снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний на 20%. Домашнее измерение артериального давления предупреждает риск внезапной смерти гораздо надежнее, чем измерения в клинических центрах, а сведения об уровне артериального давления за определенный срок позволяют оптимизировать лечение, использовать принципы хронотерапии.

Фибрилляция предсердий — причина 20% всех инсультов. Риск инсульта при наличии фибрилляции предсердий возрастает до 6 раз. Инсульт, вызванный фибрилляцией предсердий, значительно увеличивает риск смертности. Фибрилляция предсердий отмечается у 1% взрослого населения, у 3—5% людей старше 60 лет, у 9% — старше 80. Одной из новых технологий может считаться технология АФИБ, используемая в приборах измерения артериального давления с целью выявления мерцательной аритмии. Технология была разработана, запатентована и введена в производство корпорацией «Microlife». Она прошла множество клинических исследований и была одобрена для использования как в домашних, так и в клинических условиях. Приборы «Microlife» с технологией АФИБ выявляют признаки мерцательной аритмии на 100% при специфичности значений 92%. При сравнении технологии АФИБ от «Microlife» с электрокардиограммами (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, которые расшифровывали кардиологи, чувствительность обнаружения мерцательной аритмии в этих исследованиях варьировала от 95 до 100% при специфичности 89—92%.

МAM-технология (режим получения средних значений) позволяет без снятия манжеты произвести подряд 3 измерения давления. Через специальный алгоритм прибор вычисляет оптимальное значение и выдает результат на экране. Если при измерении артериального давления в режиме МAM прибор зафиксировал случай мерцательной аритмии, на дисплее тонометра отобразится соответствующий символ. Метод обладает высокой точностью в выявлении мерцательной аритмии, сопоставимой с точностью ЭКГ. Увеличение количества пациентов с артериальной гипертензией и считающих себя здоровыми нормотензивных лиц, измеряющих артериальное давление с помощью тонометров, в которых используется технология АФИБ, позволит выявлять фибрилляцию предсердий в ранние сроки ее появления, что повысит возможности коррекции и уменьшит количество осложнений.

Е. И. Гайшун, зав. отделением функциональной диагностики 1-й ГKB Минска, кандидат медицинских наук:

— Пациенты высокого риска нуждаются в серьезном кардиологическом обследовании с применением максимального количества методов функциональной диагностики. Начиная с ЭКГ, которая должна выполняться регулярно, заканчивая, при необходимости, лучевыми и инвазивными методами диагностики. Для пациентов с артериальной гипертензией необхо-

дим контроль артериального давления, в чем помогают современные электронные тонометры, сохраняющие данные в памяти, имеющие usb-порт и возможность вывода данных на монитор компьютера с последующим анализом. Суточный мониторинг артериального давления, или СМАД — это один из самых информативных методов его оценки в привычных для человека условиях. По сравнению с разовым измерением суточный мониторинг давления позволяет эффективно диагностировать артериальную гипертензию. При суточном мониторинге выявляются все изменения артериального давления за сутки, в том числе значимые для прогноза дальнейшего развития сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда). Суточное мониторирование ЭКГ выявляет нарушения ритма, проводимости, транзиторные ишемические изменения. Этот метод диагностики является обычной процедурой при ведении пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, страдающих стенокардией или с подозрением на нее. Динамика показателей при мониторинге дает возможность оценить эффективность и безопасность лекарственных препаратов, позволяет фиксировать некоторые побочные эффекты. Тесты с физической нагрузкой как метод функциональной диагностики широко используют в кардиологии, они являются неотъемлемой составляющей кардиологического обследования. Нагрузочные тесты очень важны для оценки, диагностики и лечения ИБС.

Что же касается ультразвуковых методов, то это в первую очередь, эхо-кардиография, которая позволяет определить степень ремоделирования левого желудочка, его сократимость, размер камер сердца, состояние клапанного аппарата.

Дуплексное сканирование периферических артерий позволяет выявить самые ранние доклинические признаки сосудистых заболеваний, оценить поражения сосудов и нарушения кровотока. Путем математических расчетов можно узнать скорость распространения пульсовой волны и определить локальную жесткость артерий, которая считается значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Когда-то в нашей клинике мы занимались вопросами доклинического атеросклероза и рассчитывали различные показатели жесткости сосудов, то есть нарушения упруго-эластичных свойств сосудистой стенки. При исследовании группы практически здоровых молодых людей в возрасте до 30 лет в 30% случаев было выявлено нарушение упруго-эластических свойств крупных артерий. Сейчас, когда прошло 2—3 года, мы пытаемся узнать судьбу этих пациентов.

М. М. Ливенцева:

— Насколько врач в поликлинике может ориентироваться на реографические методы, актуальны ли они сегодня?

Е. И. Гайшун:

— Мы пробовали выполнять и эту методику, но, к сожалению, у нас не было возможности сравнить результаты исследования, потому что эта методика оценивает регионарные нарушения, мы же занима-

лись локальными методами. Однако я считаю этот метод устаревшим, так как существуют уже более современные методики и аппаратура. Мы отказались от него в нашей клинике.

М. М. Ливенцева:

— Елена Ивановна как автор предложила ряд показателей, которые характеризуют свойства артерий. Для них не нужно специальное оборудование, можно пользоваться тем, что есть сегодня в амбулаторном звене. Измерения систолического и диастолического диаметра выводятся математически. Пока поражение артериального русла находится на субклиническом уровне, ультразвуковые методы не приемлемы, такой способ оптимален для применения.

Е. И. Гайшун:

— В настоящее время в стандартный протокол, утвержденный Минздравом, параметры оценки корня аорты не введены. В случае дилатации какого-то участка аорты в клинике мы описываем в какой части это случилось. Но в настоящее время дискутируется новый протокол на эту тему.

А. С. Рудой:

— Вопрос о размерах дилатации аорты сейчас очень спорный и чрезвычайно актуальный, так как имеет место недооценка наследственных факторов, что приводит к несвоевременной диагностике начального этапа развития аневризмы — дилатации, которая начинается при значительно меньших размерах, чем в обычной популяции. Общепризнанный критерий аневризмы аорты без учета наследственного компонента — 55 мм, в этих случаях необходимо переключаться на кардиохирургический профиль. Существует спектр пограничных состояний — пограничное расширение корня аорты, на что и следует обращать внимание в целях профилактики жизнеугрожающих состояний. В частности, при наследуемых формах аневризмы расслаивающейся грудной аорты (АРГА) не существует безопасного размера аорты. Расслоение или разрыв аорты могут происходить уже при диаметре 40—45 мм, что гораздо меньше предельно допустимых размеров аорты (55 мм и более), по достижении которых обычно принято приглашать для консультации кардиохирургов.

Сейчас существует центр пограничного состояния, пограничного расширения корня аорты. И на что следует обращать внимание?

Е. И. Гайшун:

— В 2015 г. вышли новые рекомендации по эхокардиографии, в которых описаны нормативные значения диаметра аорты в разных отделах. Наиболее частой аномалией аорты является ее дилатация, а увеличение диаметра более чем на 50% от нормативного считается аневризмой. Зачастую аневризма аорты является случайной находкой, которая может быть выявлена при проведении рутинного обследования по другим причинам.

При подозрении на патологию восходящего отдела аорты целесообразно начать обследование с трансторакальной эхокардиографии.

При умеренном и выраженном расширении аорты необходимо проведение магнитно-резонансной или

компьютерной томографии. При отсутствии показаний к хирургическому вмешательству пациент остается под динамическим наблюдением кардиолога. При умеренном расширении аорты (более 45 мм), выявленном впервые, повторное обследование целесообразно проводить не позднее чем через 6 мес.

А. С. Рудой:

Есть еще и другие рекомендации, в которых имеется некая противоречивость взглядов на подходы к эхокардиографической оценке корня аорты. Например, в упомянутых рекомендациях по эхокардиографической оценке структур сердца у взрослых — обновленной информации Американского общества по эхокардиографии совместно с Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации 2015 г. в отношении размеров корня аорты ссылка идет на старую эталонную модель М. J. Roman (1989), тогда как в руководстве по ведению пациентов с клапанными заболеваниями сердца Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (2014), а также в отдельном руководстве по диагностике и лечению заболеваний аорты Европейского общества кардиологов 2014 г. есть ссылка на новую формулу Devereux 2012 г.

М. М. Ливенцева:

— Когда здоровые люди с нормальным уровнем артериального давления и холестерина принимают кардиоаспирин, получив информацию, у которой четко не определен адресат, из телевизора и интернета, мы имеем значительное количество кровотечений.

А. С. Рудой:

— Нужно объяснить пациенту, что, если снизить уровень холестерина, скорректировать давление до 120—140 мм рт. ст., бросить курить, то и кардиомагнил не понадобится. Минус сигарета — минус таблетка. Это мотивирует пациента бросить курить.

Р. В. Хурса:

— Проблема курения уделяется внимания меньше, чем проблеме употребления алкоголя. Среди курильщиков больше всего пациентов с бессимптомной ишемической болезнью сердца, которая не проявляется никаким образом. В Беларуси самые дешевые сигареты и самые низкие штрафы за курение, никто на это не обращает внимания. Часто доктор дает рекомендации пациенту по снижению давления, веса, а про курение он может даже и забыть. Если пациент будет придерживаться диеты, выполнять другие рекомендации и курить, то это не даст никакого результата. Даже среди медиков нет понятия, что бросить курить для пациента намного важнее.

Т. Д. Тябут:

— Положительный эффект от того, что человек бросил курить, проявится через 20 лет. Основная масса людей начинает курить в подростковом возрасте и к 40 годам имеет приличный стаж, курит по пачке в день и считает это нормой. К 10 годам попробовали курить 10% населения Беларуси, к 18 — 90%.

М. М. Ливенцева:

— Мы рассчитывали на то, что интервенционная кардиология позволит решить проблему, но решилась

только часть ее. Рассмотрим подробнее острый коронарный и аортальный синдромы.

А. С. Рудой:

— Мне пришлось участвовать в экспертизе внезапной сердечной смерти двух юношей в возрасте до 27 лет в Вооруженных Силах Республики Беларусь. На вскрытии обнаружено развитие острого аортального синдрома — рассечение аорты на фоне кистозного перерождения и развития медианекроза аорты, или болезни Эрдгейма, которая входит в десятку болезней, сопровождающихся крайне высоким летальным исходом. При заболеваемости аневризмой грудной аорты (АГА) приблизительно 10 на 100 000 человеко-лет не трудно подсчитать, что в Беларуси теоретически около 700 пациентов будут иметь высокий сердечно-сосудистый риск. При этом ежегодное число вновь выявленных АГА составляет приблизительно 3—5 случаев на 100 000, а смертность от расслоения аорты выросла с 2,4 до 2,7 на 100 000 человек в год в 21 регионе мира. Но самое важное, что, согласно современным данным, 20—25% от всех случаев АРГА — результат генетической предрасположенности, то есть каждый 4-й случай предопределен генетически и предполагает смертность в молодом возрасте — до 45 лет. Появляется очень важный социальный момент. Накопленные на сегодняшний день знания требуют более широкой осведомленности практикующих врачей о современном состоянии проблемы — генетически обусловленной патологии грудного отдела и корня аорты, ассоциируемой с формированием ее аневризмы, рассечения (АРГА) и/или риском внезапной сердечной смерти в молодом возрасте. А ведь возможно проведение своевременной гипотензивной терапии для устранения кардиогемодинамического стресса аорты, профилактическое назначение тех же сартанов, которые рассматриваются в настоящее время в качестве таргетной терапии для данных состояний. Сартаны — антагонисты рецепторов I типа ангиотензина II, вовлечены в общие пути трансдукции внеклеточных сигналов от таких лигандов, как TGF- β и ангиотензина II — медиатора прогрессирования аневризмы аорты. Имеются крайне важные и современные данные о том, что сартаны препятствуют накоплению в тканях фосфорилированных SMAD — белков трансдукторов/факторов активации транскрипции генов, отвечающих за «нестабильность» СТ, тем самым предотвращающих формирование АРГА.

Такие люди чаще могут выживать при своевременной терапевтической профилактико-ориентированной поддержке, но не все врачи знают специфику данных генетических состояний. Кстати, не исключается, что острая аортальная диссекция может замаскировать и острый инфаркт миокарда, тот же коронарный синдром, о котором сегодня также идет речь, и истинные цифры заболеваемости могут быть значительно выше. Поэтому хотелось бы анонсировать выход в свет первых рекомендаций по ортопатиям, или аневризмам, и рассечениям грудной аорты при наследственных нарушениях соединительной ткани.

Они условно определяют отдельную группу лиц высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Это международные наднациональные рекомендации, которым присвоен статус Евразийского согласительного документа. Напомню, что наследственные ортопатии выявляются в 1/4 случае всех аневризм грудной аорты, 5% из них имеют классические синдромные признаки, то есть те, которые можно заподозрить клинически на основании внешних признаков дисплазии соединительной ткани. А вот 15—20% — это семейные, так называемые несиндромные аневризмы и расслоения грудной аорты, которые проявляются изолированно на фоне «немого» течения при отсутствии распознаваемых клинико-фенотипических признаков риска и выявляются, как правило, случайно при скрининговых методах диагностики. Вместе с тем, при пограничных размерах диаметра аорты достаточно указаний на положительный семейный анамнез АРГА у более чем одного члена семьи, чтобы заподозрить назревающую проблему.

М. М. Ливенцева:

— Что необходимо сделать, чтобы генетические особенности не приводили к внезапной смерти?

А. С. Рудой:

— Ситуация осложняется тем, что при определенных мутациях в генах, ответственных за компартмент сосудистых гладкомышечных клеток аорты риск диссекции аорты возможен даже без формирования первичной аневризмы (!) или возможен вариант других ранних кардиоваскулярных событий на фоне заболеваний сосудов в цереброваскулярной системе (ранние ишемические инсульты, болезнь «моямая», аневризмы сосудов головного мозга), ранних поражений коронарных артерий уже в возрасте до 40—45 лет. Вместе с тем подозревать семейные или наследственные формы поражения грудного отдела аорты можно при быстром прогрессировании диаметра аорты, что должно нас настораживать. Обязательно направлять таких пациентов к ревматологу, который может оценить минимальные признаки, имеющие непосредственное отношение к наследованным ортопатиям: сетчатое ливедо, флоккулы радужки, раннее начало окклюзивных сосудистых заболеваний или наличие клапанной патологии — двустворчатого аортального клапана, или аневризм с вовлечением других артерий. Рутинная рентгенография грудной клетки играет весьма ограниченную роль, а вот МРТ, особенно эхоКГ — отличный метод визуализации для последовательных измерений диаметров корня аорты, правда он является достаточно точным и воспроизводимым исследованием только при соблюдении требований протокола — измерении 4 диаметров, в том числе на уровне Вальсальвы. Мало того, важно рассчитать фактический и должный диаметр аорты, так называемый Z-критерий. Точный учет этих факторов и модели расчета Z-критерия в норме чаще всего клинического значения не имеет, в то же время при генетических ортопатиях величина ежегодного увеличения размера аорты имеет наиважнейшее тактическое значение и поэто-

му расчет должен быть произведен максимально точно. От этого зависит тактика хирургического лечения.

М. М. Ливенцева:

— Если в Минске УЗИ сердца доступно, то в областных, районных центрах один аппарат на 60 тыс. пациентов. И доступность УЗИ-исследования достаточно небольшая. Поговорим о таком глобальном факторе риска как фибрилляция предсердий.

В. Ч. Барсукевич, старший научный сотрудник лаборатории нарушений ритма РНПЦ «Кардиология», кандидат медицинских наук:

— Фибрилляция предсердий — одно из самых часто встречаемых нарушений ритма. Согласно мировой статистике, 1—2% популяции страдает этим заболеванием в той или иной форме (пароксизмальная, персистирующая, перманентная). Научная общественность считает, что цифры, имеющиеся в литературе, занижены минимум вдвое. По данным за 2010 г., в Европе 20 млн мужчин и 12 млн женщин имели данную патологию. Соответственно в нашей стране фибрилляция предсердий встречается примерно у 90—180 тыс. человек. Несмотря на значительный прогресс в ведении пациентов с данной патологией, она все равно представляет большую проблему, так как 20—30% инсультов развиваются вследствие фибрилляции предсердий. Она является независимым фактором риска смертности. Независимо от других предикторов отмечается повышение риска ВСС для женщин вдвое, для мужчин — в 1,5 раза. Значимой социальной проблемой является частота госпитализаций. От 10 до 40% наших пациентов имеют случаи ежегодной госпитализации, а некоторые и чаще, в зависимости от количества пароксизмов. Чем быстрее мы восстановим ритм, тем меньше вероятность развития сосудистых катастроф. Быстро действуя, можно предупредить повторный пароксизм и замедлить переход персистирующей формы фибрилляции предсердий в постоянную.

В. Ч. Барсукевич:

— Пациент с пароксизмом фибрилляции предсердий с высокой частотой сердечного ритма имеет большое количество обоснованных жалоб, появляются признаки относительной коронарной недостаточности, вплоть до развития серьезных клинических состояний, например, острой левожелудочковой недостаточности или острого коронарного синдрома. Поэтому мы работаем в одном ключе с европейскими и американскими коллегами и рекомендуем восстанавливать ритм как можно быстрее. В новых европейских рекомендациях отмечается более жесткий подход к оценке риска тромбоэмболических осложнений. Для этого существует общепризнанная шкала CHA2DS2-VASc, в которой учитываются пол, возраст пациента, а также наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность, перенесенный инсульт/ТИА, заболевания сосудов). Для оценки риска кровотечения применяется шкала HAS-BLED, в которой учитываются возраст, сопутствующая патология (гипертензия,

нарушение функции печени, почек, перенесенный инсульт), а также прием некоторых лекарственных препаратов и употребление алкоголя. Если раньше при 1 балле по шкале CHA2DS2-VASc требовалось обязательное назначение антикоагулянтной терапии, то теперь для мужчин — это 2 балла и более, для женщин — 3 балла и более. Это первый класс показаний. Сложность заключается в том, что один и тот же фактор, например, перенесенный инсульт или артериальная гипертензия, повышает риск тромбоэмболических осложнений и в то же время является фактором риска возникновения кровотечения на фоне приема антикоагулянтного препарата. Также важно учитывать время нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО — показателе, характеризующем эффективность гипокоагуляции на фоне приема варфарина. Доказано, что если время нахождения в целевом диапазоне МНО на фоне приема антагонистов витамина К менее 60%, это некорректное ведение пациента с мерцательной аритмией, которое требует изменения терапии, назначения новых оральных антикоагулянтов. В мировой практике их принято называть не витамин К-зависимые антикоагулянты. В августе 2016 г. вышли новые европейские рекомендации по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, а уже в октябре 2016 г. Белорусская ассоциация ритма сердца провела республиканскую научно-практическую конференцию «Современные возможности лечения нарушений ритма сердца: от теории к практике», на которой обсуждались новые подходы к лечению пациентов с мерцательной аритмией. В ближайшее время ожидается выход новых национальных рекомендаций со всеми изменениями и уточнениями. Тот факт, что наши пациенты относятся к категории высокого риска, требует корректного, грамотного индивидуализированного подхода. Очень важно понимать, что в настоящее время мы имеем большие возможности в оказании помощи: практически весь спектр антиаритмических препаратов, также высокотехнологические методы — радиочастотная абляция (эндокардиальная и эпикардиальная), не забываем и о кардиохирургии. Я всегда говорю, что фибрилляция предсердий — заболевание, с которым, если мы столкнулись один раз, то обязательно столкнемся еще не раз. Есть 20-летние пациенты с мерцательной аритмией, у которых нет возможности бороться за синусовый ритм, а есть 80-летние с синусовым ритмом. Вместе с тем, мерцательная аритмия — заболевание, с которым можно жить без потери качества жизни, принимать препараты, антикоагулянты и обязательно регулярно общаться с доктором.

М. М. Ливенцева:

— Любой практикующий кардиолог понимает, что самая большая проблема на амбулаторном приеме — это мерцательная аритмия. Расскажите, пожалуйста, о развитии научных направлений.

В. Ч. Барсукевич:

— Мы развиваем методики комбинированного лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (эндоэпикардиальная абляция). Еще одно из направлений

работы нашей команды — бессимптомные микроэмболии головного мозга у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема различных антикоагулянтных препаратов. Но следует помнить, что мерцательная аритмия — это заболевание, которое имеет хронически прогрессирующее течение, и далеко не всем пациентам показано выполнение абляции. Показания к абляции — это высокосимптомные, плохо переносимые пароксизмы. Эндо- или эпикардальная абляция не влияют на продолжительность жизни, на количество осложнений, только на возможное качество жизни. Сотрудники нашей лаборатории в первые начала говорить о том, что избыточная масса тела является фактором, влияющим на развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий. Более того, если речь идет о хирургической помощи, мы строго следуем международным рекомендациям и ожидаем снижения индекса массы тела до нормальных или слегка повышенных значений, поскольку при интервенционном вмешательстве присутствуют риски осложнений. Первичная эффективность РЧА колеблется от 50 до 70%.

М. М. Ливенцева:

— Беларусь относится к странам с инсультным парадоксом, где количество инсультов почти в 3 раза превышает количество инфарктов миокарда. Это соотношение не меняется на протяжении 10 лет.

А. В. Астапенко, главный внештатный невролог комитета по здравоохранению Мингорисполкома, ведущий научный сотрудник РНПЦ неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук:

— Когда начинаешь говорить об инсультном парадоксе, сразу хочется выявить причины. Инсульты — не самостоятельные заболевания, это осложнения болезней сердца, сосудов и системы коагуляции. При отсутствии таких патологий не будет и инсульта. Для снижения количества инсультов необходимо проводить на должном уровне первичную профилактику, то есть предупреждать заболевания, приводящие к инсульту, если это не удалось — адекватно их лечить. Ведущие факторы риска развития инсульта: атеросклероз, артериальная гипертензия, мерцательная аритмия, диабет. Существует также группа более редких заболеваний. Основные усилия и должны быть сосредоточены на этих факторах. При артериальной гипертензии одинаково плохо и высокое и низкое давление. Потому что высокое давление запускает одни патологические процессы, а низкое — снижает мозговую перфузию, особенно если это происходит на фоне стенозирующего атеросклеротического поражения артерий. В мировой неврологической практике выделяют атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный подтипы инфаркта мозга. В развитии острой церебральной ишемии играют роль гемореологический и гемодинамический факторы. Такое деление необходимо для того, чтобы при развитии заболевания проводить адекватное лечение и одновременно думать уже о вторичной профилактике. Ведь в течение 5 лет у 30% пациентов развивается повторный инсульт. Говоря об инсульте, невозмож-

но не упомянуть, что от него страдает большое количество трудоспособного населения. В структуре причин смерти от ОНМК среди взрослого населения (18 лет и старше) около 65% имели ишемический инсульт, 35% — геморрагический. Среди трудоспособного населения другая ситуация. До 60—65% причиной смерти были геморрагические формы ОНМК, 35—40% — ишемические. Именно на мужское трудоспособное население должны быть направлены усилия для достижения результатов по снижению смертности от кровоизлияния в мозг. Мы проводили анализ по амбулаторным картам, как лечатся наши пациенты. Брали карты умерших от ОНМК и анализировали их. Выяснилось, что примерно у 70% артериальная гипертензия была установлена в поликлинике, но из них лечились не более 40%. Целевого давления достигали всего 30%, 15% от этого числа имели сложную сочетанную соматическую патологию. Примерно 20% были лица, которые поликлинику практически не посещали, что объясняет причину их смерти. Таким образом, неврологи предлагают в качестве варианта такой выход из ситуации. Трудоспособный человек работает в большинстве случаев до 17—18 часов вечера. Поликлиника открыта до 20.00. В детских поликлиниках есть день здорового ребенка. Все знают, что в этот день в поликлинику идти не стоит, там принимаются только маленькие дети. Поэтому мы предлагали в поликлиниках выделить вечерние часы для приема трудоспособного населения. Тогда они могли бы быстро получить нужное направление, еще раз поговорить, проконтролировать, обсудить свое лечение. Когда в республике года 3 назад начала увеличиваться смертность в трудоспособном возрасте, во всех регионах проводились такие организационные совещания и обсуждали, что сделать и как помочь. Дополнительный контакт с врачом принесет только пользу.

С. М. Шилко, зам. главного врача по медицинской части 36-й поликлиники Минска:

— От амбулаторного звена я хочу сказать, что это делается. Однако такие специально отведенные часы для принятия трудоспособного населения приходят только тем, кому нужна водительская медицинская справка. Другое население не обращается.

А. В. Астапенко:

— Я думаю, что это может быть связано с тем, что население слабо информировано о таком специальном времени. Стоит поискать варианты более эффективного доведения информации до населения района обслуживания.

Р. В. Хурса:

— В Минске проводится такое мероприятие, которое называется день участка. Для приема трудоспособного населения без талонов выделяется один день в неделю. Эта информация размещена на сайте поликлиники, врачи во время визитов развешивают объявления на подъездах. Но люди не бегут туда.

А. В. Астапенко:

— Кроме информированности населения, есть еще другая проблема. Все знают, что инсульт страшен и

опасен, но никто не спешит обращаться за помощью к врачу в первые часы. Мы проводили анализ по вызову скорой помощи, брали карты вызова, анализировали большое количество случаев от появления первых симптомов до выезда «скорой». В первые 3 ч от начала инсульта скорую помощь вызывают 30%, в первые 6 ч — 45%. При том, что все знают, насколько важно обращаться за медицинской помощью как можно быстрее. При инфаркте миокарда обращаются намного быстрее, чем при инсульте, из-за боли. А при инсульте обычно боли нет. Только наличие очевидных симптомов влияет на скорость вызова медицинской помощи: потеря сознания, развитие грубых двигательных нарушений. Но в таких случаях необходимо, чтобы был кто-то рядом, чтобы вызвать «скорую». Если у человека только что-то немеет, слабеет, вызывает неловкость, симптоматика не грубая, когда есть большой шанс восстановиться, однако ждут, пока пройдет само. А для неврологов очень важно, чтобы медицинская помощь была оказана в кратчайшие сроки, потому что тромболитическая терапия в Минске оказывается всем, у кого есть показания. Метод активно внедряется и в других регионах. Терапевтическое окно для тромболитической терапии раньше это было 3 ч, а теперь 4,5 ч. Клиники готовы принимать пациентов с инсультом, но они обращаются в большинстве случаев с большой задержкой.

А. С. Рудой:

— Тем не менее камнем преткновения становится концепция ишемических инсультов с неустановленным источником эмболии, так называемых криптогенных инсультов, частота которых может достигать крайне высоких цифр — 20—40%. Значительная часть этой категории пациентов имеют кардиальную патологию (кардиоэмболический генез), для которой характерен существенно меньший риск эмболизации по сравнению с классическими факторами риска кардиоэмболического инсульта.

А. В. Астапенко:

— В классификации инфаркта мозга, о которой я говорила, выделяются его патогенетические подтипы. Каждый подтип должен устанавливаться четко по критериям. Если мы не обнаружили характерные изменения, позволяющие диагностировать наиболее частые подтипы инфаркта мозга, необходимо продолжить диагностический поиск. В литературе криптогенному инсульту уделено много внимания. Описываются случаи, когда не были найдены критерии для определения патогенетического подтипа, есть варианты, когда выявлено несколько возможных причин и сложно определить, какая из них является ведущей. Поэтому предложено понятие «фенотипирование инфаркта мозга», классификация, которая учитывает ранее использованные варианты и диссекцию артерий. Каждый фактор имеет 4 градации. Для каждой есть шкала степени вероятности влияния данного фактора на развитие острой мозговой катастрофы. С их учетом определяется ведущий патогенетический подтип, даются рекомендации по антитромботической терапии, коррекции липидного спектра, ар-

териального давления и т. д. Это очень интересная система диагностики, которая позволяет получить дополнительную информацию.

Д. В. Романовский, зав. отделением реанимации и анестезиологии № 1 РНПЦ «Кардиология», кандидат медицинских наук:

— У наших пациентов отсутствует желание заниматься самообразованием для поддержания своего здоровья. Когда поступают пациенты, мы всегда пытаемся выяснить, какие факторы риска привели его к инфаркту. В реанимации даже сформировался образ нашего типичного пациента. Это курящий водитель с повышенной массой тела, дальнобойщик. В центре достаточно технологий, чтобы помочь пациенту с острым коронарным синдромом. И мы получаем хорошие результаты.

М. М. Ливенцева:

— Кардиохирургическое вмешательство наиболее эффективно через 1—1,5 мес после инфаркта миокарда.

Д. В. Романовский:

— Согласно мировой статистике, от инфаркта умирают 5—7% пострадавших. Даже при высоких технологиях она остается такой. Помочь может только первичная профилактика и повышение приверженности к лечению.

М. М. Ливенцева:

— За последние 5 лет структура пациентов, которые доходят до кардиологического отделения, изменилась или нет? Может, какие-то острые формы стали преобладать?

О. В. Евтух, зав. амбулаторно-поликлиническим отделом Минского городского кардиологического центра:

— Все пациенты кардиологического центра стоят на учете после случившейся сердечно-сосудистой катастрофы. Каждый год мы ставим на учет в диспансер 700 человек трудоспособного возраста, 90% из них страдают артериальной гипертензией, оставшиеся 10—13% — сахарным диабетом, 20% сахарного диабета впервые диагностируется в период стационарного лечения. То есть пациент, который приходит к нам, подвержен не высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, а высокому риску смерти от этих заболеваний. Это первая группа наших пациентов, вторая — консультативный прием, он очень маленький. Тут в основном курящие и пьющие «как все» мужчины, приближающиеся к 42 годам. Анализируя смертность, выясняем, что 10—12% лиц, которые к нам попали, вообще в поликлинику не обращаются. 10—15% — лица, которые обращаются в поликлинику к врачу-окулисту, из-за травм, но не для диагностирования болезни системы кровообращения. Высокие технологии свое дело сделали. С 2012 г. амбулаторное звено успешно лечит и реанимирует пациентов после острого коронарного синдрома. Мы очень снизили в Минске первичный выход на инвалидность. До 2012 г. 80% пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, выходили на инвалидность, и только 20% возвращались к труду. Сегодня 60% выходит на инвалидность. За 9 мес 2016 г. — 20%

получили инвалидность. За 9 мес 2015 г. 29% получили II группу. Я глубоко убеждена, что каждый пациент на уровне участкового терапевта или доврачебного кабинета должен быть классифицирован по факторам риска.

Т. Д. Тябут:

— Тщательное, регулярное наблюдение за пациентами, возможность постоянного врачебного контроля и выполнения медицинских рекомендаций, не только лечебных, но и профилактических, приверженность пациентов к здоровому образу жизни приводит к тому, что средний возраст людей с инфарктами и инсультами превышает 80-летний рубеж. Такой опыт дорогого стоит! Его нужно рассматривать и распространять в качестве модели профилактического здравоохранения.

М. М. Ливенцева:

— Наверное, скоро мы выйдем на предельные показатели снижения уровня инвалидности, который могут обеспечить высокие технологии. Все равно необходимо переключиться на первичную профилак-

ку, которая направлена на то, чтобы здоровые люди как можно дольше оставались здоровыми. Больных же людей мы должны ориентировать на то, что эффективность лечения зависит не только от медиков, но и от самого пациента. Домашнее измерение артериального давления позволяет снизить количество возможных ошибок при оценке его уровня для стратификации риска и определения прогноза. Вовлечение пациента в лечебно-диагностический процесс может улучшить его приверженность к проводимой терапии. Появление новых технологий, в том числе и для домашнего измерения артериального давления, расширяющих возможности диагностирования не только артериальной гипертензии, но и фибрилляции предсердий, позволяет надеяться на уменьшение развития осложнений у пациентов высокого риска, что улучшит ситуацию со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в стране.

*Подготовила М. Елистратова.
Фото автора.*

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ

Комажда М. Эффективность Кораксана в уменьшении риска сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка: исследование shift / М. Комажда // Лечеб. дело.— 2010.— № 6.— С. 65.

Конорский С. Г. Конгресс Европейского общества кардиологов (Лондон, 2015): результаты важнейших клинических исследований / С. Г. Конорский // Кардиология в Беларуси.— 2015.— № 6.— С. 98—112.— Библиогр.: 24 назв.

Корнеева Е. В. Профилактика кардиоваскулярных рисков у молодых пациентов с ожирением / Е. В. Корнеева // Рус. мед. журн.— 2015.— № 27.— С. 1644—1648.— Библиогр.: 8 назв.

Минушкина Л. О. Лечение больного артериальной гипертензией высокого риска: нужна ли антиагрегантная терапия: обзор / Л. О. Минушкина, Н. М. Савина // Артериальная гипертензия.— 2015.— Т. 21, № 2.— С. 190—196.— Библиогр.: 3 назв.

Недогода С. В. Розувастатин: доказательная база и значение для реальной клинической практики / С. В. Недогода // Рус. мед. журн.— 2015.— № 15.— С. 886—889.— Библиогр.: 43 назв.

Нейрогуморальные маркеры кардиоваскулярного риска у лиц с синдромом обструктивного апноэ во сне / Е. К. Юшкевич [и др.] // Мед. журн.— 2016.— № 2.— С. 53—57. Библиогр.: 40 назв.

Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О. И. Мендель [и др.] // Рус. мед. журн.— 2010.— Т. 18, № 6.— С. 400—404.

Напалков Д. А. Тактика ведения пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском / Д. А. Напалков, А. В. Жиленко // Рос. мед. вести.— 2014.— Т. 19, № 2.— С. 4—11.

От риск-стратификации пациентов с дилатационной кардиомиопатией к оптимальной тактике лечения / А. В. Фролов [и др.] // Анналы аритмологии.— 2016.— № 2.— С. 80—86.— Библиогр.: 28 назв.

Прогнозирование рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после эффективной эндоваскулярной реперфузии / Н. П. Митьковская [и др.] // Кардиология в Беларуси.— 2016.— № 1.— С. 32—44.— Библиогр.: 25 назв.

Распространенность и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при плановых абдоминальных операциях по данным предоперационного обследования / Н. В. Мозжухина [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.— 2016.— Т. 9, № 4.— С. 55—62.— Библиогр.: 40 назв.

Руксин В. В. Неотложная профилактика сердечно-сосудистых катастроф / В. В. Руксин.— СПб.: Нев. диалект, 2000.— 207 с. (Шифр 537786).

**ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ**

Сердечно-сосудистые катастрофы при беременности / О. Н. Ткачева, Н. В. Шарашкина // Терапевт. архив.— 2009.— Т. 81, № 10.— С. 15—20.— Библиогр.: 46 назв.

Скворцов В. В. Актуальные вопросы современной фармакотерапии стенокардии (лекция) / В. В. Скворцов, Н. Г. Фомина, У. А. Халилова // Терапевт.— 2015.— № 7.— С. 82—90.

Соловей С. П. Актуальные вопросы терапии статинами. Розувастатин и перспективы его применения в клинической практике / С. П. Соловей // Медицина.— 2015.— № 4.— С. 37—44.— Библиогр.: 33 назв.

Соловей С. П. Стратификация риска сердечно-сосудистых событий при диагностике ишемической болезни сердца / С. П. Соловей, Н. А. Манак, И. С. Карпова // Кардиология в Беларуси.— 2015.— № 2.— С. 97—108.— Библиогр.: 22 назв.

Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и кардиоваскулярный риск у пациентов с безболевым ишемией миокарда / Н. П. Митьковская [и др.] // Кардиология в Беларуси.— 2016.— № 3.— С. 405—415.— Библиогр.: 14 назв.

Стрюк Р. И. Место препаратов магния у беременных с кардиоваскулярными заболеваниями / Р. И. Стрюк // Мед. совет.— 2015.— № 9.— С. 100—105.— Библиогр.: 37 назв.

Факторы кардиоваскулярного риска у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и ишемической болезнью сердца / О. В. Лойко [и др.] // Медицина.— 2016.— № 2.— С. 37—40.— Библиогр.: 12 назв.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постклимактерическом периоде и профилактические методы: обзор литературы / Л. А. Николенко [и др.] // Рус. мед. журнал.— 2016.— № 5.— С. 328—330.— Библиогр.: 27 назв.

Фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией высокого риска / А. К. Стародубцев [и др.] // Рус. мед. журн.— 2014.— № 18.— С. 1350—1355.— Библиогр.: 46 назв.

Хафизова Л. Ш. Влияние на суточный профиль артериального давления комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией с высоким кардиоваскулярным риском / Л. Ш. Хафизова, Н. З. Срождинова, Г. А. Хамидуллаева // Кардиология в Беларуси.— 2015.— № 4.— С. 139—148.— Библиогр.: 5 назв.

Церебральная оксиметрия в кардиохирургии высокого риска: актуальность и протокол клинического исследования / П. П. Перовский [и др.] // Вестн. анестезиологии и реаниматологии.— 2016.— Т. 13, № 2.— С. 78—85.— Библиогр.: 39 назв.

Шибeko Н. А. Факторы риска развития острой сердечной недостаточности при кардиохирургических вмешательствах у лиц с ИБС с пограничной фракцией выброса / Н. А. Шибeko, Л. Г. Гелис, Т. В. Русак // Кардиология в Беларуси.— 2016.— № 1.— С. 6—14.— Библиогр.: 14 назв.

Широков В. А. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевого синдрома с позиции кардиоваскулярной безопасности / В. А. Широков // Рус. мед. журнал.— 2015.— № 12.— С. 716—719.— Библиогр.: 5 назв.

Широков Е. А. Технология предупреждения инсульта. Пять лекций для врачей общей практики / Е. А. Широков.— М.: Кворум, 2011.— 96 с. (Шифр 584507).

Эффективность применения лираглутида для снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) // Доказательная кардиология.— 2016.— № 2.— С. 10—14.— Библиогр.: 25 назв.

*Подготовила Наталья Дмитриевна Гололоб,
главный библиограф отдела справочной и нормативно-правовой информации РНМБ, т. 226-21-56;
e-mail: NGololob@rsml.med.by.*



А. И. КУДЛАЧ

АНТОНИНА ЛАВРЕНТЬЕВНА ЛЕОНОВИЧ — ПЕРВАЯ ЖЕНЩИНА-ПРОФЕССОР ПО НЕВРОЛОГИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

19-я городская детская поликлиника Минска, Минск, Беларусь

Статья посвящена 65-летию врачебной, научной и педагогической деятельности первой женщины-профессора в области неврологии в Республике Беларусь А. Л. Леонович. Подробные биографические сведения содержат описание трудового пути, сферы научных интересов и общественной деятельности профессора. Приведены основные достижения и научные публикации.

Ключевые слова: история медицины, неврология, А. Л. Леонович.

ANTONINA L. LEONOVICH — THE FIRST FEMALE PROFESSOR OF NEUROLOGY IN THE REPUBLIC OF BELARUS

The article is devoted to the 65th anniversary of the medical, scientific and educational activities of the first female professor of neurology in the Republic of Belarus — A. L. Leonovich. The detailed biographical information contains a description of the professor's labor way and of the research and public professor work scope. The main achievements and scientific publications are listed.

Key words: history of medicine, neurology, A. L. Leonovich.

HEALTHCARE. 2017 ; 1: 68—71.

ANTONINA L. LEONOVICH — THE FIRST FEMALE PROFESSOR OF NEUROLOGY IN THE REPUBLIC OF BELARUS

A. I. Kudlach

Антонина Лаврентьевна Леонович родилась 15 января 1929 г. в г. Борисове Минской области в семье рабочего. В 1951 г. окончила лечебный факультет Минского медицинского института. Уже будучи студенткой она проявляла интерес к научным исследованиям в области неврологии: принимала участие в работе научного студенческого кружка, делала доклады по материалам научных съездов.

Свою трудовую деятельность А. Л. Леонович начала с практической работы врачом-ординатором в неврологических отделениях 2-й городской (1951—1952) и Минской областной (1952—1954) клинических больниц, затем младшим и старшим научным сотрудником Белорусского НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии (1954—1961).

«У истоков моего “неврологического созревания” — вспоминает А. Л. Леонович, — стояли два очень ответственных и знающих человека. Это доцент кафедры нервных болезней Е. Г. Юрацкая и заслуженный невролог БССР Т. М. Гельман». Е. Г. Юрацкая и ее руководитель профессор М. А. Хазанов сразу обратили внимание на трудолюбие и тягу к знаниям тогда еще молодого и неопытного специалиста. Когда во 2-м неврологическом отделении 2-й городской клинической больницы, которое курировала кафедра нервных болезней БелГИУВа (совр. БелМАПО), появилось свободное место врача-ординатора, А. Л. Леонович по совету доцента Е. Г. Юрацкой попыталась трудоустроиться на это место и была принята. В этом отделении она и познако-

милась с работавшим там Т. М. Гельманом — человеком добрейшей души, внимательным, грамотным, с большим клиническим опытом, которым он стремился поделиться с молодыми врачами — своими учениками. Он курировал пациентов этого отделения и консультировал ординаторов (их было 6—7 человек), которые готовы были следовать за ним повсюду. Антонина Лаврентьевна не была исключением. Т. М. Гельман стал для нее незабвенным учителем и доброжелательным другом. Она с улыбкой вспоминает, как в шутку он их всех называл «своими дочками».

Еще будучи практическим врачом А. Л. Леонович занималась научно-исследовательской работой и активно продолжила ее в НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии. В 1961 г. она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-иммунологические особенности рассеянного склероза». В этом же году она была переведена на кафедру невропатологии БелГИУВа. Работала сначала ассистентом, затем доцентом, профессором.

В свое время известный советский ученый, патриарх белорусской школы неврологов академик Д. А. Марков, продолжая традиции своего учителя академика М. Б. Кроля, создал легендарную школу неврологов и физиотерапевтов, занимавшую ведущие позиции в советской неврологии. Его учениками и последователями стали академики И. А. Антонов, В. С. Улащик; профессора Э. И. Злотник, Л. С. Гиткина, Г. Е. Багель, В. Б. Шалькевич, И. А. Склют, Г. Г. Шанько; доценты Л. М. Шевченко;



С. Е. Гинзбург и др. В их числе и профессор А. Л. Леонович. «Это был период расцвета белорусских неврологов XX века — вспоминает Антонина Лаврентьевна — их деятельность и принципы признавались во всех уголках бывшего СССР и даже за его пределами. Все относились друг к другу с любовью и уважением».

В 1969 г. А. Л. Леонович защитила докторскую диссертацию на тему «Дифференциальная диагностика и патогенез демиелинизирующих заболеваний нервной системы». С 1973 г. по 1992 г. она возглавляла кафедру невропатологии БелГИУВа. Таким образом, на кафедре она выросла профессионально, в целом проработав на ней более 30 лет, из них около 20 — в должности заведующей.

За этот период кафедра невропатологии подготовила 12 клинических ординаторов и 5 аспирантов; под руководством или при непосредственном участии А. Л. Леонович было издано 3 тематических сборника научных работ и 9 монографий. Возглавляемое ею подразделение постоянно занимало призовые места на терапевтическом факультете института; также проводились выездные циклы и конференции в областных центрах Беларуси, в Прибалтике и других республиках бывшего СССР.

Под руководством Антонины Лаврентьевны выполнены 15 кандидатских диссертаций. Ее ученики успешно работали и работают на ответственных долж-

ностях (главные врачи, заведующие отделениями) в различных уголках Республики Беларусь и ближнего зарубежья.

В 1992—2013 гг. А. Л. Леонович работала в Городском клиническом наркологическом диспансере (ГКНД) в должности врача высшей квалификационной категории консультативного отдела. В этот же период она работала в медицинских центрах «ЛОДЭ» и «Институте резервных возможностей человека», читала лекции на кафедре биологии и валеологии Белорусского педагогического университета им. М. Танка и одновременно по собственной инициативе и по просьбам бывших ее учеников, а теперь уже сотрудников, вела факультативный курс обучения по неврологии врачей-наркологов ГКНД.

Научную деятельность А. Л. Леонович можно разделить на два этапа: до и после распада Советского Союза, принесшего перемены не только в социальную среду, но и кардинально изменившего ее научно-практическую работу.

Первый этап врачебной, педагогической и научной работы А. Л. Леонович характеризуется следующим. Стержневая проблема, которой она занималась, — это демиелинизирующие заболевания нервной системы: рассеянный склероз, параинфекционные и инфекционно-аллергические энцефаломиелиты, полирадикулоневриты, лейкоэнцефалиты и лейкодистрофии. Особенно актуальными с научно-практической точки зрения были поствакцинальные неврологические осложнения при использовании антирабических вакцин. Данная проблема изучалась совместно с сотрудниками Института микробиологии, НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии и лабораторией патофизиологии АН БССР. В результате многосторонних и многоступенчатых исследований (клинические, иммунологические, вирусологические, гистологические и др.) удалось доказать, что поражение нервной системы при вакцинации против бешенства вызывается не ослабленным вирусом бешенства, а самой вакциной Ферми. Было установлено, что мозговые вакцины не подходят для использования в клинической практике, так как в них образуются новые субстанции, которые А. Д. Адо и А. Х. Канчурин назвали «промежуточными антигенами». В последующем это привело к разработке и созданию тканевых антирабических вакцин, которые в настоящее время успешно применяются в профилактике бешенства без неврологических осложнений. А ведь при использовании мозговой вакцины Ферми только в клинике нервных болезней, руководимой А. Л. Леонович, было зарегистрировано 9 летальных исходов.

Параллельно с этим возник интерес к модели демиелинизирующих заболеваний нервной системы — экспериментальному аллергическому энцефаломиелиту (ЭАЭ). Ведь по своей сути стимулятор Фрейда — это тот же аналог мозговой вакцины Ферми, это, на-

конец, тот же аналог первых мозговых вакцин Маргулиса—Шубладзе, которыми пытались лечить энцефаломиелиты и рассеянный склероз — так рассуждала Антонина Лаврентьевна. При помощи клинико-экспериментальных, клинико-морфологических и клинико-иммунологических исследований ей и ее коллегам удалось доказать возможность образования в организме так называемых комплексных антигенов инфекционной и неинфекционной природы, которые являются пусковым фактором в развитии демиелинизирующих процессов через олигодендролитоз.

Эти исследования позволили окончательно обосновать несостоятельность мозговых вакцин, в том числе вакцины Маргулиса — Шубладзе, для лечения больных острым энцефаломиелитом и рассеянным склерозом и отказаться от их применения. А. Л. Леонович одна из первых выступала на съездах неврологических обществ, а также в печати с обоснованием нецелесообразности применения мозговых вакцин.

Антонина Лаврентьевна разработала клинико-функциональную классификацию и дифференциально-диагностическую схему рассеянного склероза, описала новые клинические формы подострого склерозирующего панэнцефалита, первичных энцефаломиелитов и полирадикулоневритов, рассеянного склероза. Особую клиническую значимость при этом приобрели разработанные и внедренные в практику пентада Маркова — Леонович и синдром клинической диссоциации в шести сферах. Она совместно с профессором Л. С. Гиткиной впервые предложила активную терапию острой формы и обострений рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний нервной системы «ударными» дозами глюкокортикоидных гормонов по прерывистой и непрерывной схемам. При этом Антонина Лаврентьевна всегда выступала против широкого применения гормонов при хроническом течении рассеянного склероза, которое сегодня, к сожалению, можно встретить во многих рекомендациях.

Второй этап научных исследований связан с изучением неврологических осложнений при синдроме зависимости от алкоголя (СЗА). Особенный интерес А. Л. Леонович проявляла к коморбидным пациентам, которые всегда являются сложными как в диагностическом, так и лечебном отношениях.

Ее работа в наркологической службе была направлена на повышение качества и интенсивности лечебно-профилактической помощи наркологическим больным и их семьям. Особое внимание уделялось ранним формам болезни и неврологическим осложнениям при СЗА у подростков и взрослых.

Совместно с наркологами была разработана и внедрена в практику образовательная психотерапевтическая программа освобождения от алкогольной зависимости и созависимости в рамках проекта «Новый подход к обучению/образованию в области зависимостей (1995—1997)», утвержденная Минздравом Респуб-

лики Беларусь. В результате А. Л. Леонович совместно с главным специалистом по наркологии В. П. Максимчуком и главным врачом С. М. Молочко опубликовали научно-практическое пособие «Алкоголизм: понятие, предупреждение, лечение» (2001), предназначенное для врачей различных специальностей. Антонина Лаврентьевна составила образовательную программу «Синдром зависимости от алкоголя. Созависимость. Факторы риска. Фазы развития, предупреждение и лечение» (2007), предназначенную для наркологов, психиатров, врачей смежных специальностей. Основной девиз программ, над которыми работала А. Л. Леонович: «Алкоголизм легче предупредить! Надо знать, как это делать и делать это только вместе!».

Результатом плодотворной научной деятельности А. Л. Леонович явились многочисленные научные труды, обогатившие отечественную медицинскую литературу. Ей принадлежат более 300 печатных работ. Это уникальные, раритетные монотематические монографии: «Прогрессирующие лейкоэнцефалиты» (1970), «Инфекционно-аллергические энцефаломиелиты и полирадикулоневриты» (1973), «Рассеянный склероз» (1976), «Дифференциальная диагностика рассеянного склероза с помощью вычислительного метода» (1976), «Клинико-экспериментальное обоснование патогенетической терапии рассеянного склероза» (1982), которая была удостоена диплома II степени ВДНХ БССР. Антонина Лаврентьевна издала (и переиздала) три учебных пособия по неврологии: «Актуальные вопросы неврологии» (1990), «Невропатология» (1996), «Нервные болезни» (2002). Эти труды по сей день служат настольными руководствами для практических врачей-неврологов.

А. Л. Леонович разработала нозологическую классификацию неврологических осложнений алкогольной зависимости (1998), описала редкие формы этих осложнений (1995, 1997), наметила пути своевременного и активного лечения тяжелых форм с последующим благоприятным исходом (2001). Итогом этой работы стало учебно-методическое пособие «Неврологические осложнения при злоупотреблении алкоголем» (2016) и статья «Современные особенности течения неврологических осложнений хронического алкоголизма» (2016).

А. Л. Леонович имеет более 20 рационализаторских удостоверений и 1 авторское свидетельство на изобретение «Способ лечения больных рассеянным склерозом» (1984). Последним рационализаторским предложением стал новый экономичный физиотерапевтический метод «Бифорез ганглиоблокаторов и спазмолитиков для снятия абстинентных состояний легкой и средней степени тяжести» (2001).

Антонина Лаврентьевна награждена почетными грамотами различных вышестоящих инстанций, включая грамоту Верховного Совета БССР (1979), а также медалями, почетными знаками и премиями, такими

как «Отличник здравоохранения», «Ветеран труда» и др.

Антонина Лаврентьевна занималась и общественной работой. В течение более 20 лет она исполняла обязанности главного областного специалиста по неврологии Минской области, являлась председателем неврологической секции областного университета «Прогресс», заместителем председателя аттестационной комиссии Минздрава БССР и Минского областного здравоохранения, членом специализированного совета «Внутренние и нервные болезни» при БелГИУВе, членом Республиканской проблемной комиссии Минздрава БССР, заместителем председателей Всесоюзного и Республиканского научно-практических обществ невропатологов и Международной ассоциации по рассеянному склерозу.

Совместно с наркологами А. Л. Леонович участвовала в создании образовательных программ и использовала в своей работе психотерапевтические методы, включая метод кодирования по Довженко и Кондрашенко в собственной оригинальной модификации. В совершенстве овладела программой «12 шагов» Анонимных Алкоголиков (АА). Использовала эту программу в работе с родственникам в группах Ал-Анон (подтверждено дипломом конфиденциального центра «Доверие и исцеление», 1996 г.). На базе ГКНД участвовала в организации семейных групп (Ал-Анон) по оказанию помощи и моральной поддержки родственникам больных, страдающих алкогольной зависимостью, то есть с созависимыми, которые не меньше, а зачастую и больше, страдают от злоупотребления алкоголем зависимыми лицами и нуждаются в квалифицированной помощи.

А. Л. Леонович также участвовала в разработке программы CINDI (профилактика хронических заболеваний через первичное здравоохранение), сотрудничала с общественными организациями и участвовала в волонтерском движении по профилактике алкоголизма, наркомании и СПИДа (подтверждено международным сертификатом, «Светлогорск», 1996). Неоднократно выступала с информацией и организационными предложениями в газетах, по радио и телевидению. При этом Антонина Лаврентьевна активно

привлекала к научной работе сотрудников диспансера, как и в свое время — сотрудников больницы, на базе которой располагалась кафедра невропатологии БелГИУВ.

Являясь достойной ученицей и последовательницей профессора Д. А. Маркова, Антонина Лаврентьевна успешно продолжала и совершенствовала традиции своего учителя. Более 65 лет она посвятила врачебной, педагогической и научной деятельности в области неврологии, вырастила в своей семье уже третье поколение врачей-неврологов (дочь — нейростоматолог, внучка — детский невролог). Антонине Лаврентьевне сегодня 87 лет, она полна вдохновения и желания жить, творить, помогать людям и продолжает работать над проблемами, которыми занималась в своей научной деятельности.

А. Л. Леонович и по сей день пользуется большим уважением и авторитетом среди своих коллег и многочисленных учеников, признанием и любовью пациентов, которым никогда не отказывает в консультациях. Она удерживает на высоком уровне свое педагогическое мастерство, профессионализм, требовательность к себе и другим, доброжелательность к больным и коллегиальность к сотрудникам. Подготовленные ею монографии и справочные пособия пользуются спросом и сегодня. Разработанные классификации и принципы диагностики, лечения и профилактики демиелинизирующих заболеваний нервной системы и неврологических алкогольных осложнений широко используются врачами практической медицины.

Путь профессора А. Л. Леонович от врача-практика в науку и педагогическую деятельность и возвращение вновь к практической работе, не расставаясь с наукой и педагогикой — свидетельство безграничной преданности и любви к своей профессии — врачеванию.

Контактная информация:

Кудлач Алиса Игоревна — врач-невролог.
19-я городская детская поликлиника.
220114, г. Минск, пр-т Независимости, 119; e-mail:
kudlatch.alisa@gmail.com.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 25.08.16.



ЛЕОНИД ПЕТРОВИЧ ТИТОВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Леонид Петрович родился 3 октября 1946 г. в дер. Михайловичи, Маслаковского сельского совета, Горецкого района. Отец — Титов Петр Ефремович, ветеринарный врач, уроженец дер. Михайловичи. Мать — Титова Мария Алексеевна (девичья фамилия Давыденко), уроженка дер. Ферма.

В 1975 г. с отличием окончил Минский государственный медицинский институт (МГМИ) и поступил в аспирантуру при кафедре микробиологии.

В 1978 г. под руководством профессора А. П. Красильникова защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Изучение гуморальных факторов естественного иммунитета у больных первично хроническими инфекциями дыхательных путей».

В 1986 г. Л. П. Титов избран доцентом по специальности иммунология, в 1988 г. — заведующим кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии МГМИ. В 1991 г. защитил докторскую диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Физиологические и патологические закономерности функционирования системы комплемента» по специальности «клиническая иммунология и аллергология». В 1993 г. ему присвоено звание профессора по специальности «микробиология».

В настоящее время Л. П. Титов — заведующий лабораторией клинической и экспериментальной микробиологии Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, а также профессор кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией Белорусского государственного медицинского университета.

Его научные исследования посвящены биологии, молекулярной



генетике и геномике патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, клеточно-молекулярным механизмам противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета, влиянию ионизирующего излучения на иммунную систему человека, разработке методов и препаратов для диагностики и профилактики инфекционных и иммунопатологических состояний, резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам.

Впервые в бывшем СССР им проведены исследования роли системы комплемента в патогенезе хронических инфекций и вторичных иммунодефицитных состояний, аутоиммунных и аллергических заболеваний, разработаны и внедрены в практику здравоохранения методы оценки факторов естественного иммунитета и специфической иммунореактивности (анергии и гипозергии) организма на анамнестические бактериальные антигены и митогены.

После аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Л. П. Титов предложил включить специальный раздел по изучению функции иммунной системы в государствен-

ную программу ликвидации медицинских последствий Чернобыльской аварии. При Центральной научно-исследовательской лаборатории МГМИ в 1986 г. была организована научная лаборатория иммунологии детского возраста с целью изучения влияния малых доз радиации на иммунную систему детского населения страны. Совместно с коллегами он установил спектр и глубину молекулярно-клеточных нарушений иммунной системы у детей в первые недели/месяцы после Чернобыльской аварии и в отдаленный период (1986—2008), формирование гиперчувствительности, аутоиммунитета, повреждения ДНК лимфоцитов. На основании полученных данных и наблюдений Леонид Петрович выдвинул гипотезу формирования у детей радиационно-индуцированного Т-клеточного иммунодефицита с анергией, гипер-IgE-глобулинемией, избыточной продукцией аутоантител.

Л. П. Титову принадлежит инициатива создания иммунологической службы в практическом здравоохранении республики. Более 15 лет он являлся главным иммунологом Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

С 1995 г. по 2009 г. Л. П. Титов работал директором НИИ эпидемиологии и микробиологии. Под его руководством была проведена структурная реорганизация института, определены приоритетные направления его развития. В 1996 г. им обоснована стратегия развития нового научного направления — медицинской биотехнологии на основе достижений молекулярной биологии, геномики и протеомики. С целью ее реализации была разработана концепция государственной научно-технической программы «Инфекционные болезни и медицинские био-

технологии» (1996—2005), ориентированные на создание и внедрение в практику здравоохранения отечественных инновационных биотехнологий новых поколений. В 2009 г. совместно с НИИ микробиологии НАН Беларуси была сформирована новая межгосударственная программа «Инновационные биотехнологии» стран ЕврАзЭС, которая способствует развитию биотехнологии в рамках данной организации.

В 2000 г. в структуре НИИ эпидемиологии и микробиологии была организована новая лаборатория клинической и экспериментальной микробиологии, совет по защите диссертаций в области эпидемиологии и вирусологии, национальные референс-центры по гриппу, полиомиелиту, дифтерии, мониторингу резистентности микроорганизмов к противомикробным препаратам, инвазивным бактериальным заболеваниям, активно сотрудничающие с региональными центрами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Леонид Петрович Титов является одним из инициаторов создания Республиканского научного общества иммунологов и аллергологов, с 1986 г. по 2000 г. он был его председателем. С 1995 г. и по настоящее время возглавляет Белорусское научное медицинское общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. С 1986 г. — председатель совета по защите диссертаций при БГМУ, с 2000 г. — представитель Федерации европейских микробиологических обществ (FEMS) в Беларуси.

Л. П. Титов интенсивно развивает международное научное со-

трудничество с учеными ближнего и дальнего зарубежья. В 1994 г. в качестве эксперта он участвовал в работе международной комиссии по изучению медицинских последствий крупнейшей в мире аварии на химическом заводе в г. Бхопал (Индия). В 2003 г. избран почетным профессором Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (АСААИ), членом Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), членом Европейской федерации иммунологических обществ (ЕFIS), председателем координационного совета стран СНГ по мониторингу резистентности бактерий к антибиотикам.

Является членом редакционных советов ряда международных журналов, таких как Health (США), Journal of Medical Microbiology (Иран), Central European Journal of Immunology (Польша), Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии (Россия), Проблемы вирусологии (Россия), ряда отечественных научных журналов (Здравоохранение, Известия НАН Беларуси, серия медицинских наук, Медицина) и других.

Л. П. Титов является автором более 600 научных работ, в том числе монографий: «Слоўнік па агульнай і медыцынскай вірусалогіі» в соавт. (1995); «Бешенство и другие лисавирусные инфекции человека» в соавт. (2002); «Иммунология: Терминологический словарь» (2004); «Иммунология: терминологической словарь» (2008); «Вирусология: терминологический словарь» (2009); 23 методических рекомендаций, 28 патентов и авторских свидетельств на изобретения. Под его

редакцией издан 31 сборник научных трудов.

Им создана научно-педагогическая школа иммунологов и микробиологов, подготовлено 9 докторов и 37 кандидатов медицинских и биологических наук. Двое из них иностранные граждане, кандидаты биологических наук по микробиологии — Саид Закер Бостанабад и Мохаммад Сэтаре из Ирана.

В 2000 г. Л. П. Титов избран членом-корреспондентом НАН Беларуси. За достижения в области медицинской иммунологии в том же году удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь». Он является академиком Российской академии медицинских наук и Российской академии медико-технических наук.

В 2003 г. за цикл научных работ «Новые технологии профилактической и экологической медицины» в соавторстве с академиком В. И. Вотьяковым, профессором Н. А. Скепьяном и профессором С. В. Федоровичем он удостоен Государственной премии Республики Беларусь в области науки и техники.

Л. П. Титов награжден орденом Почета (2016), медалью «За доблестный труд», Почетной Грамотой Верховного Совета Республики Беларусь, Почетной Грамотой НАН Беларуси, Почетной Грамотой Министерства здравоохранения, знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь».

Коллеги, ученики, редакция журнала «Здравоохранение» сердечно поздравляют Леонида Петровича с юбилеем, желают крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов.



С. А. КАЗАКОВ

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО — ТЕРНЕРА В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Представлена информация о сердечно-сосудистых заболеваниях у пациенток с синдромом Шерешевского — Тернера. Рассмотрены клинические подходы к консультированию пациенток с данной патологией в кардиологической практике. Обсуждены одобренные в США и Европейским обществом кардиологов современные диагностические критерии и клинические рекомендации для курации синдрома Шерешевского — Тернера.

Ключевые слова: синдром Шерешевского — Тернера, артериальная гипертензия, диссекция аорты, ишемическая болезнь сердца, синдром удлиненного QT.

SHERESHEVSKY – TURNER SYNDROME IN CARDIOLOGIST'S PRACTICE

The information concerning cardiovascular diseases at various life periods of patients with Shereshevsky-Turner syndrome is presented. Clinical approaches to counseling those patients in the cardiologic practice are considered. The modern diagnostic criteria and clinical guidelines proposed for managing Shereshevsky-Turner syndrome and approved by the United States and the European Cardiologic Societies are discussed.

Key words: Shereshevsky-Turner syndrome, arterial hypertension, aortic dissection, ischemic heart disease, long QT syndrome.

HEALTHCARE. 2017; 1: 74—80.

SHERESHEVSKY – TURNER SYNDROME IN CARDIOLOGIST'S PRACTICE

S. A. Kazakov

Клинические проявления синдрома Шерешевского — Тернера впервые описаны Н. А. Шерешевским в 1925 г. и, независимо, Н. Turner в 1928 г., а хромосомные мутации установлены в 1959 г. Традиционно пациенток консультирует врач-эндокринолог в связи с малорослостью, нарушением развития из-за дефицита половых гормонов для решения ассоциированных с этими явлениями клинических вопросов. Изучение коморбидности — одно из приоритетных направлений медицинских исследований в последние годы. В связи с прогрессированием комплексной патологии сердечно-сосудистой системы формируется прогноз для жизни пациенток данной группы. Наблюдения за ними выявили целесообразность кардиологического обследования и лечения. Рассмотрим принципы консультирования кардиологом пациенток с синдромом Шерешевского — Тернера, генетическим заболеванием, ассоциированным с коморбидной патологией.

Распространенность указанного синдрома составляет 25—55 случаев на 100 000 женщин. Диагностируется в течение первых 6 нед у трети пациенток, еще у трети — в детском возрасте из-за патологии, выявляемой педиатром, остальные случаи — в пубертатном периоде.

При обследовании пациенток выявляется комплексная патология: низкорослость (100%); черепные уродства; микрогнатия (60%), высокое «арочное» небо (38%); короткая шея (40%); низко посаженные повернутые уши; перепончатая шея (25%), низкий рост волос сзади (42%); множественные пигментные невусы (26%); гипопластичные и/или недоразвитые соски; укорочение четвертой метакарпальной кости (37%); искривление в локтевом суставе (47%); лимфатическая обструкция, отек рук и ног (22%); гипервыпуклые, тонкие и хрупкие ногти (13%); почечные анатомические уродства, подковообразные почки (40%); первичный гипогонадизм (96%); тиреоидит Хашимото, гипотиреоз (44%); искривление в коленных суставах (35%) [1].

Диагностика аномалий кариотипа (45,X (45,X/46,XX, структурная патология X-хромосомы) проводится с помощью генетического тестирования и ПЦР-анализа. Для синдрома Шерешевского — Тернера характерен мозаицизм. При этом клиническом состоянии не все клетки человека содержат одинаковые хромосомы: могут присутствовать две или более генетически различные клеточные популяции. Наиболее часто выявляется вариант 45x/46xx, а 45,X/46,Xr(X) — один из самых редких. Поиск ано-

мальной Y-хромосомы определяет прогноз из-за развития опухоли: гонадобластома или дисгерминома. Последняя ассоциирована с плохим прогнозом из-за метастатического роста [2].

Факторами риска по кардиологической летальности пациенток с синдромом Шерешевского — Тернера являются врожденные сердечно-сосудистые заболевания, диссекция аорты, ишемическая болезнь сердца [3]. Расчетное снижение продолжительности жизни в возрасте 1 года составляет 12,5 года, а для групп в возрасте 20 и 40 лет соответственно 11 и 10 лет [4]. При этом наибольшая смертность установлена среди имеющих кариотипы 45,X и isoXq [5]. При анализе смертности в разных возрастных группах оказалось, что с увеличением возраста увеличивался вклад сердечно-сосудистой и респираторной патологии, а вклад влияния врожденных аномалий сердца уменьшался [6].

Скрининг сердечно-сосудистой патологии осуществляется следующим образом. Всем пациенткам при диагностике синдрома проводится обследование кардиолога с экспертизой врожденных пороков сердца, комплексное обследование с измерением артериального давления на всех конечностях, а также качественная визуализация сердца, аортального клапана, дуги аорты, легочных вен [7]. Изучение комплексной сосудистой патологии при синдроме Шерешевского — Тернера способствовало формулированию рекомендаций по визуализации: в связи с тем, что эхоКГ рекомендовано для диагностики в раннем возрасте, МРТ следует использовать у старших девочек и взрослых, которые способны перенести процедуру без седатации. Визуализация рекомендуется каждые 5—10 лет, при этом модальность повторения тестов неспецифична [8].

Рекомендуется проводить ежегодный скрининг заболеваний сердечно-сосудистой системы у взрослых с целесообразным измерением массы тела, роста, артериального давления, биохимических показателей крови (гликемии и HbA1c, креатинина, мочевины, электролитов, печеночных трансаминаз, липидного профиля — если он не изменен, то повторно контролировать через более редкие интервалы), общего анализа мочи и показателей гормонов щитовидной железы [9].

Наряду с традиционными факторами риска ишемической болезни сердца (артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, сахар-

ный диабет, дислипидемия, ожирение), имеются и специфические (дефицит эстрогенов, дефицит гормона роста, статус гиперкоагуляции и тромбообразования) [6]. Факторами, определяющими летальность от ИБС, являются: аномалии сердца, эндотелиальная дисфункция, ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет и дефицит эстрогенов [3]. Клиническое течение синдрома связано с развитием вторичной артериальной гипертензии из-за коарктации аорты, гипоплазии дуги аорты, мальформации почечных сосудов и при вторичной почечной дисфункции [6]. Ассоциированная патология увеличивает риск прогрессирования сердечно-сосудистой патологии по сравнению с популяционными группами, не имеющими генетической патологии. Это следует учитывать при планировании диспансерных мероприятий.

Скрининговыми критериями для выявления коарктации аорты по анамнезу являются головная боль, носовое кровотечение, слабость в ногах. Объективное обследование выявляет шум над аортой с распространением по току крови. При комплексном обследовании порока у пациентки устанавливаются признаки перераспределения крови по крупным сосудам: различие в артериальном давлении ($\geq 20/10$ мм рт. ст.) между верхними и нижними конечностями или правой и левой рукой, а также изменения формы тени аорты при рентгенографическом исследовании органов грудной клетки с верификацией по данным эхоКГ и других тестов визуализации [10].

Для диагностики артериальной гипертензии следует использовать существующие клинические рекомендации, при этом следует учесть некоторые особенности данной клинической группы. В рамках концепции старения сосудов следует рассматривать результаты популяционных исследований при синдроме Шерешевского — Тернера, которые продемонстрировали увеличение показателей систолического и диастолического артериального давления с возрастом пациенток. Установлена корреляционная связь между увеличением индекса массы тела и повышением показателей систолического и диастолического артериального давления [11]. Целевым показателем индекса массы тела считается значение не более 25 кг/м^2 [9]. На основании этих фактов немедикаментозные способы коррекции артериального давления столь же акту-

альны, как и для других групп пациентов с артериальной гипертензией. При выявлении офисного артериального давления более 130/80 мм рт. ст. следует выполнить суточное мониторирование артериального давления. Целевые показатели среднего дневного артериального давления соответствуют значению 130/80 мм рт. ст. При лечении пациентке дают только советы по изменению образа жизни при значениях артериального давления от 130/80 до 140/90 мм рт. ст. при отсутствии признаков прогрессирования кардиальной патологии. При наличии коарктации аорты, бicuspidального аортального клапана и дилатации аорты следует начать медикаментозную антигипертензивную терапию, при показателях не менее 140/90 мм рт. ст. медикаментозную терапию следует провести при отсутствии структурных изменений аорты [9]. Эти рекомендации основаны на первичных данных выявления линейной взаимосвязи между систолическим артериальным давлением и диаметром корня аорты ($r=0,5$; $p=0,003$) [12]. Артериальная гипертензия является фактором риска развития диссекции аорты [3], а структурным фоном для развития этой неотложной ситуации являются дилатация восходящей аорты, элонгация дуги аорты, коарктация аорты, бicuspidальный аортальный клапан [8].

Старение сосудов и прогрессирование сосудистой патологии отмечается при наличии сахарного диабета. Нарушение толерантности к глюкозе встречается у 50% пациенток [9], распространенность диабета 2-го типа определяется встречаемостью генетического варианта: для делеции Xq распространенность диабета составляет 9% относительно общей популяции, при 45,X — 18%, Xp — 23%, изохромосоме Xq — 43%. При этом развивается сосудистая симпатическая дисфункция из-за формирования диабетической автономной нейропатии, дефицита эстрогенов и дисбаланса в системе ренин-ангиотензин-альдостерона [6]. Лечение пациенток с синдромом Шерешевского — Тернера целесообразно проводить совместно с кардиологом и эндокринологом.

Мониторирование течения кардиологической патологии проводится по показаниям, при артериальной гипертензии — ежегодно. Для пациенток с практически нормальным артериальным давлением и сердечно-сосудистой системой повторная визуализация сердца и аорты осуществляется при переводе в клинику для взрослых

по возрасту пациентов, перед беременностью, при первичном выявлении артериальной гипертензии. Если уже проводилась сонография сердца, то по возрасту показана МРТ и дальнейшая визуализация каждые 5—10 лет. В случае выявления сердечно-сосудистого заболевания показано мониторирование и лечение у кардиолога по программам наблюдения, соответствующим выявленному заболеванию [7].

У пациенток с синдромом Шерешевского — Тернера наблюдается атерогенный характер изменения липидограммы: повышение липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, снижение липопротеинов высокой плотности [13]. При наличии сердечно-сосудистого заболевания, сахарного диабета 1-го и 2-го типа с поражением органов-мишеней, хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² и значением по шкале SCORE 10% и более пациентку следует отнести к очень высокому риску. Высокий риск устанавливается при семейной дислипидемии, тяжелой артериальной гипертензии, сахарном диабете без осложнений, умеренно сниженной скорости клубочковой фильтрации 30—59 мл/мин/1,73 м² и значении по шкале SCORE 5% и более, но менее 10%. Умеренный риск — при значении SCORE 1% и более, но менее 5% за 10 лет, а также при семейном анамнезе кардиальной патологии, абдоминальном ожирении, низкой физической активности, изменениях значений холестерина, триглицеридов, С-реактивного белка, установленных тест-системами высокой чувствительности. Низкий риск определяют при значении SCORE менее 1% и отсутствии факторов риска. Целевыми значениями для группы очень высокого риска будет величина липопротеинов низкой плотности менее 1,8 ммоль/л, высокого риска — менее 2,5 ммоль/л, умеренного риска — менее 3 ммоль/л. Целевым значением липопротеинов высокой плотности для женщин является значение более 1,2 ммоль/л [14].

После лабораторного подтверждения гиперхолестеринемии следует определить процент снижения уровня холестерина у конкретной пациентки до целевого значения в зависимости от подгруппы риска. Далее подбирают препарат и соответствующую условиям дозировку статина. Так, для снижения липопротеинов низкой плотности до 55% следует использовать розувастатин 20 мг или аторвастатин 80 мг в сутки, а для снижения на 63% — только розу-

вастатин в дозе 40 мг в сутки [15] (по таблице FDA — Food and Drug Administration, США).

Для достижения целевого уровня липидограммы следует назначать статины в наибольшей рекомендованной дозе или максимальной по переносимости у данной пациентки. При непереносимости статинов рекомендуется использовать секвестранты желчных кислот или препараты никотиновой кислоты; в этих условиях возможно применение ингибиторов абсорбции холестерина — одних или в комбинации с секвестрантом желчных кислот, или с препаратом никотиновой кислоты. Если целевой уровень показателей липидограммы не достигнут, то может быть рекомендована комбинация статина и ингибитора абсорбции холестерина или секвестранта желчных кислот, или препарата никотиновой кислоты. Целевые значения триглицеридов менее 1,7 ммоль/л достигаются назначением фибратов [16].

При лечении артериальной гипертензии следует использовать современные клинические рекомендации. Предпочтительными к использованию считаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, удобной представляется комбинация бета-адреноблокатора и тиазидного диуретика. Возможны их сочетания, за исключением сочетания первых двух групп из-за установленного повышенного риска сердечно-сосудистых событий. При низком риске возможно использование монотерапии с титрованием дозы, при высоком риске целесообразно начать лечение с комбинированных препаратов. В дальнейшем проводится увеличение их дозировок, в том числе титрованием двух и более препаратов до достижения максимальной дозы каждым из препаратов. При выявлении резистентной артериальной гипертензии может быть использовано 3—4 и более групп препаратов при достижении максимальной дозы каждым из этих препаратов. Оптимально сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина в сочетании с блокатором кальциевых каналов в максимальных дозах и тиазидным диуретиком. В дальнейшем тестируется уровень ренинемии. При низких показателях ренина дополнительно назначают блокаторы рецепторов альдостерона, при умеренном повышении — блокатор альфа-адренорецепторов, при высоком уровне целесообразно использовать бета-адреноблокатор.

При анализе электрокардиограмм пациенток с синдромом Шерешевского — Тернера установлено, что часто встречается блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса, ускоренное атрио-вентрикулярное проведение и патология зубца Т, происходит укорочение интервала PR и удлинение интервала QT, суррогатного маркера гетерогенности реполяризации, приводящего к фатальному исходу. В связи с этим необходимо тестирование ЭКГ при назначении препаратов, удлиняющих интервал QT [17]. Для скрининга вероятного синдрома удлиненного интервала QT следует использовать соответствующие критерии [18]. При проведении генетического типирования пациенток с синдромом Шерешевского — Тернера установлены связь удлиненного QT с кариотипом 45X; гены *SCN5A* и *KCNH2* (при большом удлинении QT), а также ген *KCNE2* (при малом удлинении QT) [19]. Для выявления группы риска среди кровных родственников по внезапной сердечной смерти у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT и для их динамического наблюдения можно использовать адреналиновую пробу. При проведении тестирования следует пользоваться современными рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике желудочковых аритмий [20]. Все рассмотренные методы поиска синдрома удлиненного QT следует широко применять при консультировании пациенток с синдромом Шерешевского — Тернера.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, синдром удлиненного QT диагностируется при повторной записи 12-канальной ЭКГ с выявлением QTc ≥ 480 мс или при значении более 3 баллов по шкале риска синдрома удлиненного QT. Независимо от продолжительности QT синдром удлиненного QT диагностируется по наличию типичных генетических мутаций. Диагноз синдрома удлиненного QT устанавливается по ЭКГ при QTc ≥ 460 мс в повторной 12-канальной ЭКГ у пациентов с необъяснимыми синкопальными эпизодами при отсутствии вторичных причин удлинения интервала QT [20].

Для всех пациенток с синдромом удлиненного QT рекомендуются следующие направления модификации образа жизни: 1) избегать препаратов, удлиняющих интервал QT (<http://www.crediblemeds.org>); 2) коррекция дизэлектрولитемии (гипокалиемии, гипомagneмии, гипокальциемии) вследствие диареи, рвоты, мета-

болических нарушений; 3) избегать триггеров генотипической аритмии (плавание с нагрузкой, особенно при LQTS1, и громких звуков при LQTS2). При медикаментозном лечении для клинически диагностированного синдрома удлиненного QT пациенткам рекомендованы бета-адреноблокаторы. При случайных мутациях синдрома удлиненного QT последние должны рекомендоваться при нормальном интервале QT. При предшествовавших остановках сердца при использовании бета-адреноблокаторов имплантация кардиовертера-дефибриллятора рекомендована пациентам с синдромом удлиненного QT. В дополнение к бета-адреноблокаторам следует рекомендовать имплантацию кардиовертера-дефибриллятора у пациенток с синдромом удлиненного QT, перенесших синкопе и/или желудочковую тахикардию при приеме адекватных доз бета-адреноблокаторов. Симпатическая денервация левых отделов должна рекомендоваться при симптомном синдроме удлиненного QT: а) бета-адреноблокаторы неэффективны, имеется непереносимость, противопоказаны; б) терапия путем имплантации кардиовертера-дефибриллятора противопоказана или отклонена; в) пациенткам при использовании бета-адреноблокаторов с отмеченными множественными шоками при терапии имплантированным кардиовертером-дефибриллятором [20].

Важным направлением консультативной поддержки пациенток с синдромом Шерешевского — Тернера является период наблюдения при беременности и в родах. Уже 20 лет существует технология фертилизации с помощью донорских яйцеклеток, при этом в США в 1997 г. из 258 женщин в программе помощи 52% получали лечение в связи с синдромом Шерешевского — Тернера [21]. Возможно появление пубертата у 10% пациенток при соматических признаках синдрома Шерешевского — Тернера, при этом спонтанная беременность возможна у 2% женщин этой группы [22]. Течение беременности у них сопровождается увеличением риска материнской смертности в 150 раз относительно общей популяции беременных женщин [23].

При планировании беременности пациентке с синдромом Шерешевского — Тернера сообщают о возможности наследования генетических аномалий при спонтанной беременности, что требует участия в консилиуме специалиста по медицинской генетике. Обсуждается воз-

можность влияния на течение беременности сердечно-сосудистых (артериальная гипертензия, преэклампсия, разрыв аорты) и метаболических осложнений (сахарный, гестационный диабет), возможных осложнений при использовании медицинских технологий поддержки в родах (в 85% случаях выполняется кесарево сечение). Из-за развития акушерских или сердечно-сосудистых осложнений для плода возможны преждевременные роды, задержка внутриутробного развития и появление потребности в интенсивной терапии, относящейся к новорожденному [24].

Скрининг до беременности включает: обследование кардиолога на наличие врожденного порока сердца с оценкой степени гемодинамических нарушений; проведение ЭКГ, эхоКГ, МРТ, контроль артериальной гипертензии, обследование углеводного обмена (гликемия натощак и HbA1c), УЗИ абдоминальное и исследование функции печени, почек, тест Рапапиколаои и ультразвуковое гинекологическое исследование [25]. Беременность противопоказана при наличии данных анамнеза по хирургическому лечению аорты, диссекции аорты, дилатации аорты с максимальным размером более 25 мм/м² или 35 мм, коарктации аорты, неконтролируемой артериальной гипертензии (несмотря на проводимое лечение), а также при портальной гипертензии с расширением вен пищевода [24].

К осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы при течении беременности следует отнести диссекцию аорты вследствие врожденного порока и артериальной гипертензии. К выделенным факторам прогрессирования, способствующим проявлению осложнения, отнесены индекс размера аорты более 2,0 см/м², аномалии сердца — 25—50% случаев, артериальная гипертензия — 40—50%, кариотип 45,X. Артериальная гипертензия, индуцированная беременностью, способствует появлению преэклампсии и эклампсии с осложнениями у матери и плода. При первично выявленной артериальной гипертензии на 50% чаще развиваются преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром [25]. Беременность возможна при размере аорты в диаметре менее 25 мм/м² или 35 мм, если отсутствует связь с коарктацией аорты. В случае верифицированного увеличения дилатации аорты на 10% и более следует рекомендовать другие техники визуализации (МРТ, КТ или чреспищеводную эхоКГ). Беременность

противопоказана при обнаружении документированного расширения аорты [24].

Координированный сердечно-сосудистый мониторинг и эхоКГ показаны в следующие сроки: по окончании I и II триместров; ежемесячно в III триместре, МРТ рекомендовано при увеличении диаметра аорты на 10% и более между двумя исследованиями эхоКГ. В случае развития дилатации аорты потребуются госпитализация в клинику, имеющую кардиохирургическое отделение и роддом с отделением неонатологии и/или неонатологической реанимации при сроке беременности более 32 нед, кардиологическая и хирургическая консультативная помощь специализированного центра; контроль развития легочной системы плода при родах в сроке 25—34 нед; планирование кесарева сечения. При отсутствии дилатации показано кесарево сечение у 85% пациенток после 34 нед вследствие анатомически узкого таза, в зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы. Естественные роды протекают с мониторингом артериального давления, при отсутствии диспропорции размеров плода/таза. Рекомендовано использование пособия при родах (вакуум-экстракция или наложение хирургических щипцов). Роды проводятся при участии команды специалистов, включающей кардиолога и кардиохирурга [24].

Следует оценить отношение риск/польза при назначении следующих препаратов во время беременности: амиодарон, клопидогрель, ингибиторы IIb/IIIa-рецепторов, прасугрела гидрохлорид, пропafenона гидрохлорид, тикагрелор, варфарин. Препараты: аденозин, ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы (исключая атенолол), гидралазин, метилдопа, нитраты, нифедипин, соталол, дигоксин, дилтиазем, верапамил, флекаинид, фуросемид, нефракционированный гепарин — оценены как безопасные для применения во время беременности [26]. Низкомолекулярные гепарины используются в программе лечения тромбозов легочной артерии при существующей коагулопатии (эноксапарин 1 мг/кг каждые 12 ч или дельтапарин 100 МЕ/кг каждые 12 ч; максимальный уровень анти-Ха-активности через 4—6 ч от введения препарата составляет 0,6—1,2 МЕ/мл) [27]. При использовании препаратов, удлиняющих интервал QT, следует дополнительно оценить риск и пользу от их применения при синдроме Шерешевского — Тернера.

В постнатальном периоде сохраняется сердечно-сосудистый риск, вследствие этого следует выполнить мониторинг размеров корня аорты по протоколу обследования на 5-е и 8-е сутки после родов в специализированном сонографическом центре. Во внутриутробном периоде возможно обследование плода путем сонографии и кариотипирования клеток ворсин хориона или амниотической жидкости. Тестирование новорожденного на наличие синдрома Шерешевского — Тернера выполняется при спонтанной беременности [24]. В постнатальный период возможно проведение кариотипирования клеток, ПЦР-диагностика и поиск Y-мозаицизма [28].

Современная клиническая кардиологическая практика постоянно совершенствуется благодаря разработке и применению клинических рекомендаций по ведению пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, пороками сердца. Представленные материалы, разработанные зарубежными специалистами, по консультативной кардиологической помощи пациенткам с синдромом Шерешевского — Тернера способствуют формированию обоснованного клинического использования диагностических и лечебных технологий для этой генетически детерминированной патологии, сложной при клиническом наблюдении.

Контактная информация:

Казаков Сергей Алексеевич — к. м. н., доцент кафедры кардиологии и ревматологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сл. тел. 375 17 331-92-82.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Stratakis C. A., Rennert O. M. Turner syndrome: an update. *Endocrinologist*. 2005; 15(1): 27—36.
2. Cools M., Drop S. L., Wolffenbuttel K. P., et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocrinol. Rev.* 2006; 27(5): 468—84.
3. Power T., Langlois N. E. I., Byard R. W. The forensic implications of Turner's syndrome. *J. Forensic Sci.* 2014; 59(3): 671—5.
4. Price W. H., Clayton J. F., Collyer S., et al. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome. *J. Epidemiol. Commun. Health.* 1986; 40 (2): 97—102.
5. Stochholm K., Juul S., Juul K., et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(10): 3897—902.
6. Mortensen K. H., Andersen N. H., Gravholt C. H. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome — integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocrinol. Rev.* 2012; 33(5): 677—714.

7. Carolyn A. Bondy for the Turner syndrome consensus study group clinical practice guideline. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(1): 10—25.
8. Gutmark-Little I., Backeljauw P. F. Cardiac magnetic resonance imaging in Turner syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2013; 78(5): 646—58.
9. Turtle E. J., Sule A. A., Bath L. E. Assessing and addressing cardiovascular risk in adults with Turner syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2013; 78(5): 639—45.
10. Rimoldi S. F., Scherrer U., Messerli F. H. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur. Heart J.* 2014; 35(19): 1245—54.
11. Elsheikh M., Conway G. S. The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome. *Clin. Endocrinol.* 1998; 49(4): 447—50.
12. Elsheikh M., Casadei B., Conway G. S., et al. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2001; 54(1): 69—73.
13. Van P. L., Bakalov V. K. Bondy C. A. Monosomy for the X-chromosome is associated with an atherogenic lipid profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(8): 2867—70.
14. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2012; 33(13): 1635—701.
15. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury// FDA announced new safety recommendation for high-dose simvastatin 6/8/2011. Режим доступа: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>.
16. Reiner Z., Catapano A. L., De Backer G., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2011; 32(14): 1769—818.
17. Bondy C., Van P. L., Bakalov V. K., et al. Prolongation of the cardiac QTc interval in Turner syndrome. *Medicine.* 2006; 85(2): 75—81.
18. Schwartz P. J., Moss A. J., Vincent G. M., et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation.* 1993; 88(2): 782—4.
19. Trolle C., Mortensen K. H., Pedersen L. N. Long QT interval in Turner syndrome — a high prevalence of LQTS gene mutations. *PLoS ONE.* 2013; 8(7): e69614. Режим доступа: doi:10.1371/journal.pone.0069614.
20. Priori S. G., Blomstrom-Lundqvist, C., Mazzanti, A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 2793—867.
21. Karnis M. F., Zimon A. E., Lalwani S. I., et al. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil. Steril.* 2003; 80(3): 498—501.
22. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann. Med.* 1999; 31(2): 106—10.
23. U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Maternal and Child Health Bureau. Women's health USA 2011. Rockville, Maryland: U.S. Department of Health and Human Services, 2011.
24. Cabanes L., Chalas C., Christin-Maitre S. Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 152(1): 18—24.
25. Karnis M. F. Fertility, pregnancy, and medical management of Turner syndrome in the reproductive years. *Fertil. Steril.* 2012; 98(4): 787—91.
26. Arif S., Thorne S. A. Heart disease in pregnancy. *Medicine.* 2014; 42(11): 644—9.
27. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 3147—97.
28. Wolff D. J., Van Dyke D. L., Powell C. M. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet. Med.* 2010; 12(1): 52—5.

Поступила 05.10.16.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение. Healthcare”(Минск), № 1 2017 г.
Рецензируемый научно-практический журнал
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 09.09.2016 г.
Регистрирующий орган:
Министерство информации Республики Беларусь
Учредитель
Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Главный редактор

Абаев Юрий Кафарович
Редакция
Вронская Т. П. (информация, реклама)
Гелжец Н. Ф. (верстка)
Бильдюк Е. М., Голдарь С. А., Лозицкая Н. А.,
Чапковская У. Л. (редакторы)
Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Подписные индексы:

для организаций – 749122,
для индивидуальных подписчиков – 74912,
Цена: свободная

Подписано в печать 22.12.2016.
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.
Физ. печ. л. 10,0+0,75 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,0
Тираж 1913 экз. Зак. 3119

Адрес редакции:

220007, Минск, Фабрициуса, 28
Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48
E-mail: zdrav@tut.by
zdravmag@mailgov.by
С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Типография:

Республиканское унитарное предприятие
“Издательство “Белорусский Дом печати”
ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.
Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

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