

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



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

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

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

Редакционная коллегия:

БЕЛЕЦКИЙ А. В.	МАЛАШКО В. А.
БЮХЛЕР М. В. (Германия)	МАЛИНОВСКИЙ Н. Н. (Россия)
ВАСИЛЕВСКИЙ И. В.	МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)
ВЕКСНЕР С. (США)	МОХОРТ Т. В.
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.	МРОЧЕК А. Г.
ВОРОБЕЙ А. В.	НАСОНОВ Е. Л. (Россия)
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.	ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)
ГУРЕВИЧ Г. Л.	ПФАЙФЕР Й. (Австрия)
ДЕДОВ И. И. (Россия)	СЛОБОЖАНИНА Е. И.
ДУБУСКИ Л. (США)	СМЫЧЕК В. Б.
ЕВСТИГНЕЕВ В. В.	СОРОКА Н. Ф.
ЗАТЕВАХИН И. И. (Россия)	ТЕРНОВ В. И.
КАРПОВ И. А.	ТИТОВ Л. П.
КЕВРА М. К.	ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
КОВАЛЕНКО В. Н. (Украина)	ЧУЧАЛИН А. Г. (Россия)
КРАСНЫЙ С. А.	ШОТТ А. В.
КУБАРКО А. И.	

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

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



Редакционный совет:

БАРАНОВ И. В.	НИЧИТАЙЛО М. Е. (Украина)
БОЯРСКАЯ Н. И.	ПИНЕВИЧ Д. Л.
ГЕРАСИМЕНКО М. А.	СИКОРСКИЙ А. В.
ДЕРКАЧ Ю. Н.	СНЕЖИЦКИЙ В. А.
ЖИЛИН А. Д.	СТРИЖАК А. А.
ЖУКОВА Н. П.	СУКАЛО А. В.
ЛОСИЦКИЙ И. Г.	СУКОНКО О. Г.
ЛЫЗИКОВ А. Н.	ЧАСНОЙТЬ Р. А.
МАЛЫШКО С. С.	ШИЛО В. Д.
МИХАЙЛОВСКИЙ В. П.	ЩАСТНЫЙ А. Т.



SCIENTIFIC-PRACTICAL MONTHLY JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

INSTITUTION OF MINISTRY
OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS

№11/2017

Journal awarded of
the Diploma
of the Supreme Council
of The BSSR (1974)

Included in the list of the scientific editions
of the Republic of Belarus for publication
of medical and biological dissertation research results

The journal is included
in the Russian Science Citation Index database (RSCJ)



Winner
of the VIII National
contest "Zolotaja Litera"
in the nomination
"The best specialized
publication"
(2012)

Editorial board:

BELETSKIY A. V.
BUHLER M. V. (Germany)
VASILEVSKIY I. V.
VEKSNER S. (USA)
VOLOTOVSKIY I. D.
VARABEI A. V.
GERASIMOVICH G. I.
GUREVICH G. L.
DEDOV I. I. (Russia)
DUBUSKE L. (USA)
EVSTIGNEEV V. V.
ZATEVAHIN I. I. (Russia)
KARPOV I. A.
KEVRA M. K.
KOVALENKO V. N. (Ukraine)
KRASNY S. A.
KUBARKO A. I.

MALASHKO V. A.
MALINOVSKIY N. N. (Russia)
MIHAYLOV M. I. (Russia)
MOKHORT T. V.
MROCHEK A. G.
NASONOV E. L. (Russia)
POKROVSKIY V. I. (Russia)
PFEIFER J. (Austria)
SLOBOZHANINA E. I.
SMYCHOK V. B.
SOROKA N. F.
TERNOV V. I.
TITOV L. P.
CHERSTVY E. D.
CHUCHALIN A. G. (Russia)
SHOTT A. V.

Editor-in-Chief
ABAYEV YU. K.

Deputy Chief Editor
ULASHCHYK V. S.
Executive Secretary
FEDOTOVA L. A.



Editorial council:

BARANOV I. V.
BOYARSKAYA N. I.
GERASIMENKO M. A.
DERKACH J. N.
ZHILIN A. D.
ZHUKOVA N. P.
LOSITSKIY I. G.
LYZIKOV A. N.
MALYSHKO S. S.
MIHAYLOVSKIY V. P.

NICHITAYLO M. E. (Ukraine)
PINEVICH D. L.
SIKORSKIY A. V.
SNEZHITSKIY V. A.
STRIZHAK A. A.
SUKALO A. V.
SUKONKO O. G.
CHASNOYT R. A.
SHILO V. D.
SHCHASTNY A. T.

Дорогие коллеги!

Позволяет ли сложившаяся практика работы диссертационных и экспертных советов надежно оценить научный вклад соискателя ученой степени? Вопрос не праздный. Защита некачественных диссертаций представляет угрозу прежде всего в медицине, где особенно опасны «ученые» неучи.

Общество давно использует такой инструмент государственного устройства как судопроизводство, где большинство процедур носит открытый характер. В системе научной аттестации также есть лица и организации, выносящие вердикт о соответствии диссертаций требованиям ВАК. Это руководитель учреждения, где выполнялась диссертация, утверждающий заключение о достоверности, научной новизне и практической значимости выполненной работы, ведущая организация, оппоненты, диссертационный совет. На этой стадии научные «судьи» известны. Но вот диссертация поступает в ВАК и здесь процедура оценки становится менее прозрачной. Состав экспертных советов и анализ рассмотрения диссертаций, по которым приняты отрицательные решения — тайна, хотя именно такие «разборы полетов»

являются эффективным средством повышения качества работы диссертационных советов. Гласность — это и есть настоящая открытость и публичная ответственность всех, кто своими подписями удостоверяет высокое качество диссертаций.

Для всего пути прохождения диссертаций характерна асимметричность — коллегиальность создания диссертации и единоличность получения ученой степени, публичность ее защиты и обезличенность заключения ВАК, несоответствие информированности о конкретной научной проблеме создателей диссертации и экспертного совета ВАК. Что можно этому противопоставить? Уже давно предлагается размещать на сайте ВАК полные тексты представляемых к защите диссертаций. Пока публикуются лишь авторефераты, но автореферат не является заменой диссертации. Свободный доступ к диссертациям привлечет внимание заинтересованных специалистов и упростит задачу экспертного совета, поскольку у него будут отзывы ученых, которые ознакомятся с работой. Противиться этому могут лишь те, кто знает ничтожную цену своих диссертаций, и советы, пропускающие слабые диссертации (В. В. Власов и соавт., 2007).

Согласно требованиям ВАК, диссертация должна представлять собой крупное научное достижение или содержать решение задачи, имеющей существенное значение для соответствующей отрасли знаний. Но защитить диссертацию и внести значительный научный вклад, а тем более решить важную научную проблему, далеко не одно и то же. Финансовые, методические и другие возможности при выполнении диссертации, как правило, недостаточны для получения результатов, действительно определяющих прогресс науки.

В европейских странах, у которых заимствована диссертационная система, уже давно журнальные статьи заменяют диссертацию, которая является лишь формой предоставления научных результатов, а не самостоятельным исследованием. Соискатель ученой степени занимается не «изготовлением» диссертации, а научными исследованиями, которые публикуются в рецензируемых (!) журналах. Он не тратит силы и время на «диссертационный марафон», а издает опубликованные статьи под одной обложкой и пишет к ним предисловие — это и есть диссертация, которая представляется к защите. Используя такой подход, а не жесточайшее требование к оформлению диссертаций, которые только усложняют «жизнь» тем, кто действительно занимается наукой, можно рассчитывать на повышение качества научных исследований.

Каждый ученый хотел бы гордиться, прежде всего, результатами своей работы, которые получили признание коллег и применяются в практической медицине, а не тем, что он 5 или 10 лет работал над диссертацией, стал кандидатом или доктором наук и имеет несколько сотен публикаций. Получение ученой степени не должно быть самоцелью, это плацдарм для реализации интеллекта, отдачи накопленных знаний и опыта в практическое здравоохранение, что является конечной целью приложения достижений медицинской науки. К сожалению, после защиты диссертации исследовательская активность снижается — синдром преждевременного «заката» научного интеллекта не является редкостью.

«Концентрация научной деятельности на «производстве» диссертаций отвлекает внимание, силы и средства от более важных проблем, заменяя их решение менее существенными» (Г. Селье, 1987).

С уважением,
профессор

Ю.К. Абаев

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Пиневич Д. Л., Глинская Т. Н., Щавелева М. В.
Здравоохранение Республики Беларусь: программно-
целевое планирование профилактических стратегий,
направленное на достижение целей повестки дня
в области устойчивого развития на период до 2030 года 5

Бакаева Т. Н., Янович О. О., Титов Л. П. Биопленко-
образование штаммами *L. monocytogenes*, выделенными
из клинического материала и пищевых продуктов 14

**Карлович Н. В., Мохорт Т. В., Юрениа Е. В., Сегень С. А.,
Стругач В. Н., Шишко О. Н., Барковская И. П.,
Камоцкая Е. Н.** Результаты проведения медико-
просветительной акции «стоп диабет» на промышленном
предприятии Минска 19

Клиническая медицина

Бобр Т. В. Состояние сетчатки у пациентов
с сахарным диабетом 2-го типа при переводе на
инсулинотерапию 27

Лекции и обзоры

Емельянцева Т. А. Синдром дефицита внимания
и гиперактивности у детей: новые подходы
к патофизиологии, диагностике и лечению 31

Волкова Н. В., Солнцева А. В. Врожденная
дисфункция коры надпочечников у детей 40

Обмен опытом

Антоненкова Н. Н. Первый опыт применения
ингибитора циклинзависимых киназ CDK 4/6 для лечения
рака молочной железы 48

Ремов П. С., Олизарович М. В. Использование
рентгеноанатомических параметров заднего опорного
комплекса позвоночника при планировании хирургического
доступа 53

Круглый стол

Сотрудничество санаторно-курортных и научных
учреждений Беларуси 60

Дискуссии

Данилов Д. Е., Мовчанский С. С., Карпов И. А.
Лечение хронического вирусного гепатита с ингибиторами
протеазы первого поколения 66

Сокровища медицинской мысли

Великий реформатор медицины 71

Случаи из практики

**Гюрджян Т. А., Ворушило Е. А., Пинчук Н. А.,
Антонова Е. В.** Осложнения параболбарных инъекций
в офтальмологической практике 78

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Pinevich D. L., Glinskaya T. N., Schaveleva M. N.
Healthcare in the Republic of Belarus: Program and targeted
planning of prophylactic strategies aimed at achieving the goals
of the 2030 agenda for sustainable development

Bakayeva T. N., Yanovich O. O., Titov L. P. Biofilm
production by *L. monocytogenes* isolated from clinical materials
and food products

**Karlovich N. V., Mokhort T. V., Yurenia E. V., Segen S. A.,
Strugach V. N., Shishko O. N., Barkovskaya I. P.,
Kamotskaya E. N.** Outcomes of medical educational action
«Stop Diabetes» at Minsk industrial enterprise

Clinical Medicine

Bobr T. V. Retina state in patients with diabetes type 2
transferred to insulin therapy

Lectures and Reviews

Yemelyantsava T. A. Childish attention deficit/hyperactivity
disorder: New approaches to pathophysiology, diagnosis
and management

Volkova N. V., Solntseva A. V. Congenital adrenal
hyperplasia in children

Sharing Experience

Antonenkova N. N. First experience of application of inhibitor
of CDK 4/6 cyclindependent kinases for breast cancer treatment

Remov P. S., Olizarovich M. V. Appliance of spine posterior
support complex x-ray anatomic parameters in planning surgical
access

Talking at Round Table

Cooperation of sanatorium-and-spa and scientific
institutions of Belarus

Discussions

Danilau D. E., Mauchanski S. S., Karpau I. A. Treatment
of chronic hepatitis C with first-generation protease inhibitors

Treasury of Medical Thoughts

Outstanding reformer of medicine

Case Reports

**Gyurdjan T. A., Vorushilo E. A., Pinchuk N. A.,
Antonova E. V.** Parabolbar injections complications
in ophthalmological practice



¹Д. Л. ПИНЕВИЧ, ²Т. Н. ГЛИНСКАЯ, ³М. В. ЩАВЕЛЕВА

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ: ПРОГРАММНО-ЦЕЛЕВОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ, НАПРАВЛЕННОЕ НА ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕЙ ПОВЕСТКИ ДНЯ В ОБЛАСТИ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ НА ПЕРИОД ДО 2030 ГОДА

¹Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь,

²РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь,

³Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

С позиции достижения целей Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. проведен анализ действующих на государственном уровне в Республике Беларусь документов программно-целевого планирования. Предметом изучения явились профилактические стратегии и подходы, направленные на решение проблемы хронических неинфекционных заболеваний. Проанализированы Национальная стратегия устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь до 2030 г.; Программа социально-экономического развития Республики Беларусь на 2016—2020 гг.; государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь». Обобщение международного и отечественного опыта, анализ особенностей медико-демографической ситуации в стране позволили научно обосновать схему построения отечественной стратегии профилактической работы по принципу «трех пятерок». Схема включает пять факторов риска (курение, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание, низкая физическая активность и производственные риски); пять целевых групп населения (дети и учащаяся молодежь, лица, трудящиеся во вредных условиях, лица старше трудоспособного возраста, социально-уязвимые слои населения, лица, определяющие политику в области охраны здоровья); пять уровней воздействия (правовая среда, информационная среда, непрерывное образование по вопросам здоровьесбережения, поддержка местных инициатив, индивидуальная профилактика).

Ключевые слова: программно-целевое планирование, профилактические стратегии, хронические неинфекционные заболевания, Цели устойчивого развития.

The state documents for program and targeted planning in the Republic of Belarus have been analyzed from the standpoint of achieving the goals of the 2030 Agenda for Sustainable Development. The prophylactic strategies and approaches aimed at solving the chronic non-communicable diseases problem have been the object of the study. The National Strategy for Sustainable Social and Economic Development until 2030, the Program of Social and Economic Development of the Republic of Belarus for 2016—2020, and the state program People's Health and Demographic Security of the Republic of Belarus have been analyzed. The generalization of the international and national experience, the analysis of the specific medical and demographic situation in the country made it possible to scientifically ground the scheme for creating a national strategy of prophylactic work based on the principle of "three fives". The scheme includes five risk factors (smoking, alcohol abuse, irrational nutrition, low physical activity, and professional risks); five target groups (children and students, persons working under harmful conditions, people older the working age, socially vulnerable segments of the population, and policy-makers in the sphere of healthcare); five levels of impact (legal environment, information environment, continuous education in the field of health saving behavior, support for local initiatives, and individual prophylaxis).

Key words: program and targeted planning, prophylactic strategies, chronic non-communicable diseases, Sustainable Development Goals.

HEALTHCARE. 2017; 11: 5—13.

HEALTHCARE IN THE REPUBLIC OF BELARUS: PROGRAM AND TARGETED PLANNING OF PROPHYLACTIC STRATEGIES AIMED AT ACHIEVING THE GOALS OF THE 2030 AGENDA FOR SUSTAINABLE DEVELOPMENT

D. L. Pinevich, T. N. Glinskaya, M. V. Schaveleva

Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. принята Организацией Объединенных Наций (ООН) в 2015 г. Документ утвердил Цели устойчивого развития, пришедшие на смену ранее продекларированному ООН (2000) Целям развития тысячелетия [1].

Выработанные Цели устойчивого развития во временном аспекте рассчитаны на период 2016—2030 гг. и направлены на совершенствование жизни человечества. Они предусматривают развитие человеческого сообщества, которое отвечает потребностям живущего в на-

стоящее время поколения, но без ущерба для возможностей существования и развития будущих поколений. Важным условием является сохранение благополучия и удовлетворение меняющихся потребностей следующих поколений. Многие вопросы здоровья и здравоохранения охватывает Цель № 3 «Обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте» [1, 2].

Республика Беларусь в достаточной мере привержена достижению Целей устойчивого развития. Основные стратегии социально-экономического развития Республики Беларусь в области здравоохранения созвучны цели устойчивого развития №3 и направлены на достижение благополучия населения. Программные документы, определяющие такую деятельность в нашей стране, логично согласуются с декларативными документами ООН [3]. Учитывая важность профилактического направления в отношении хронических неинфекционных заболеваний, анализ действующих на государственном уровне документов программно-целевого планирования проведен с данной точки зрения.

Вопросам долговременной стратегии в наибольшей степени соответствует Национальная стратегия устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь до 2030 г. «Национальная стратегия устойчивого развития (НСУР) — это документ, определяющий направления стабильного развития трех взаимосвязанных и взаимодополняющих компонентов: человека как личности и генератора новых идей — конкурентоспособной экономики — качества окружающей среды в условиях внутренних и внешних угроз и вызовов долгосрочного развития. НСУР-2030 — это долгосрочная стратегия, определяющая цели, этапы и направления перехода Республики Беларусь к постиндустриальному обществу и инновационному развитию экономики при гарантировании всестороннего развития личности, повышении

стандартов жизни человека и обеспечении благоприятной окружающей среды». [4].

В отношении социального компонента («развитие человека») нашей страной предприняты существенные шаги [5, 6].

В соответствии с Докладом о человеческом развитии 2016 (ПРООН) значение индекса человеческого развития для нашей страны составило 0,796, и она заняла 52-е место в рейтинге за 2015 г. Республика Беларусь открывает список стран с высоким уровнем данного индекса. Ожидаемая продолжительность жизни возросла с 69,0 лет в 2000 г. до 74,1 года в 2016 г. Коэффициент депопуляции (соотношение смертности и рождаемости) снизился за этот период с 1,4 (2000) до 1,01 (2016) [7].

Несмотря на положительную динамику, медико-демографические проблемы сохраняют актуальность и требуют решения. В частности, это проблемы старения населения, достаточно высокой заболеваемости населения и смертности в трудоспособном возрасте, в том числе от хронических неинфекционных заболеваний и от травм [8].

Общий коэффициент смертности составил в 2016 г. 12,6‰ (в 2005 г. — 14,7‰). В 2005 г. смертность от болезней системы кровообращения (БСК) составила 8,21‰, в 2016 г. — снизилась до 6,94‰ (в 1,2 раза). Однако данная причина продолжает лидировать в структуре смертности (табл. 1).

Другая проблема — смертность от новообразований. Значения интенсивных коэффициентов смертности по данной причине составили в 2005 г. — 1,92‰, в 2016 г. — 1,89‰. Показатель не имеет тенденции к росту, но существенного снижения также не наблюдается.

Много сделано, в том числе и на межведомственном уровне, для преодоления высокого уровня смертности от внешних причин. В 2005 г. уровень смертности от внешних причин составил 1,75‰, в 2016 г. — 0,87‰. Показатель снизился практически в 2,0 раза.

Таблица 1

Показатели смертности населения Республики Беларусь (2005, 2016)

Класс болезней (причина)	2005 г.		2016 г.		Темп прироста, %
	Коэффициент смертности, ‰	Удельный вес в структуре, %	Коэффициент смертности, ‰	Удельный вес в структуре, %	
Все причины	14,70	100	12,60	100	-14,3
БСК	8,21	55,90	6,94	55,20	-15,5
Новообразования	1,92	13,10	1,89	15,00	-1,6
Внешние причины	1,75	11,90	0,87	6,96	-50,3

Проблемой является «сверхсмертность» мужчин в трудоспособном возрасте. В 2005 г. коэффициент смертности в трудоспособном возрасте составлял у женщин 2,22‰, у мужчин — 9,24‰, соотношение 1:4. В 2016 г. тот же показатель снизился у женщин в 1,5 раза (1,51‰), у мужчин — более чем в 1,5 раза (6,09‰).

Динамика показателей смертности по отдельным причинам представлена в табл. 2, она свидетельствует о большой работе, проведенной на государственном уровне. Тем не менее у населения в трудоспособном возрасте разрыв показателей смертности в гендерном аспекте сохраняется (1:4).

Высокая смертность мужчин обусловила значительный разрыв в ожидаемой продолжительности жизни по полу. В 2000 г. показатель для обоих полов составлял 69,0 года, у мужчин — 63,4 года, у женщин — 74,7 года; в 2015 г. показатель для обоих полов составлял 73,9, для мужчин — 68,6, для женщин — 78,9 года. Мужчины в Беларуси живут на 10 лет меньше, чем женщины. С 2000 г. гендерный разрыв в ожидаемой продолжительности предстоящей жизни женского и мужского населения сократился только на 1 год. Для сравнения, в европейских странах разрыв составляет 5—6 лет [6].

Стратегия устанавливает риски и возможные угрозы для социального компонента. С проблемами неинфекционных заболеваний связаны следующие риски:

— рост демографической нагрузки, в том числе вследствие старения населения (с 416 на начало 2016 г. до 575 человек старше пенсионного возраста на 1000 трудоспособных граждан в 2030 г.);

— высокий уровень заболеваемости неинфекционными болезнями, риск появления новых видов заболеваний.

Главной составляющей устойчивого социально-экономического развития страны является улучшение режима воспроизводства населения, определяющего возобновление и качество человеческого капитала.

Стратегической целью демографического развития является создание условий для стабилизации на уровне 9,4—9,5 млн человек и последующего роста численности населения, увеличение продолжительности его здоровой жизни.

Достижение этих составляющих в контексте решения проблемы неинфекционных заболеваний позволит приблизить ожидаемую продолжительность жизни населения к уровню развитых европейских государств (увеличение в среднем на 2—3 года каждые 10 лет), а также сократить уровень смертности, прежде всего в трудоспособном возрасте. Переориентация медицинской помощи на здоровье здорового человека будет направлена на формирование у населения самосохранительного поведения, предотвращение смертности от внешних причин, пропаганду здорового образа жизни.

Стратегия акцентирует внимание на том, что активная пропаганда здорового образа жизни, широкое информирование населения о факторах риска, угрожающих здоровью, позволит снизить смертность населения и преодолеть негативную тенденцию высокой смертности граждан трудоспособного возраста.

Приоритетным условием стратегии, направленным на преодоление рисков и угроз для социального компонента в контексте укрепления здоровья, выступает «Качественное здравоохранение и поощрение здорового образа жизни».

Стратегической целью развития системы охраны здоровья выступает увеличение продолжительности здоровой жизни населения.

Таблица 2

Показатели смертности мужского и женского населения Республики Беларусь в трудоспособном возрасте (2005, 2016)

Класс болезней (причина)	2005 г.			2016 г.				
	Мужчины, ‰	Женщины, ‰	Соотношение мужчины/женщины	Мужчины, ‰	Темп прироста, %	Женщины, ‰	Темп прироста, %	Соотношение мужчины/женщины
Все причины	9,24	2,22	4:1	6,09	-34,09	1,51	-31,98	4:1
БСК	2,92	0,55	5:1	2,26	-22,60	0,37	-32,73	6:1
Новообразования	1,09	0,53	2:1	1,16	+6,42	0,49	-7,55	2:1
Внешние причины	3,43	0,64	5:1	1,64	-52,19	0,31	-51,56	5:1

Выделены задачи, решение которых направлено на достижение вышеназванной цели:

- сокращение существующего разрыва в показателях состояния здоровья населения Республики Беларусь и европейских стран;

- увеличение продолжительности жизни населения, скорректированной с учетом нарушений здоровья (DALE) до 69 лет в 2030 г. (против 61,7 года в 2012 г.);

- снижение уровня заболеваемости на 10% и тяжести первичной инвалидности всего населения до 60% к 2030 г.

На начальном этапе (до 2020 г.) приоритетным является преимущественное направление усилий на устойчивое снижение преждевременной смертности вследствие четырех основных групп неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, сахарного диабета, болезней дыхательной системы) за счет создания единой профилактической среды и развития межведомственного взаимодействия.

Основными направлениями деятельности в этот период являются:

- ресурсное и технологическое обеспечение отрасли;

- пересмотр механизма финансирования системы здравоохранения с позиций приоритетности развития амбулаторного звена и перехода к общеврачебной практике;

- сокращение уровня смертности от внешних причин с использованием межведомственного взаимодействия;

- развитие профилактических стратегий и работы с населением по формированию здорового образа жизни.

- развитие целостной системы управления качеством медицинской помощи (стандартизация системы показателей качества и методики их оценки).

На этапе 2021—2030 гг. наиболее важным станет дальнейшее «обеспечение доступности медицинской помощи и повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям науки. Предстоит выработать единую концепцию здорового образа жизни населения, направленную на формирование нравственной личной ответственности человека за сохранение своего здоровья и членов его семьи. Акцент будет сделан на создание условий, обеспечивающих сохранение

здоровья населения в процессе его жизнедеятельности».

Меры и механизмы реализации поставленной цели:

- формирование конкурентной модели оказания медицинских услуг организациями здравоохранения всех форм собственности, создание развитого рынка медицинских услуг;

- увеличение объемов и доступности высокотехнологичных видов медицинской помощи;

- развитие телемедицины и широкая доступность дистанционных форм мониторинга здоровья с использованием средств информатизации системы здравоохранения, развития ее материально-технической базы;

- развитие государственно-частного партнерства для целей финансирования здравоохранения.

Важнейший документ стратегической направленности — Программа социально-экономического развития Республики Беларусь на 2016—2020 гг. (утверждена Указом Президента Республики Беларусь № 466 от 15.12.2016). В контексте обсуждаемых вопросов реализация программы должна привести к пропорциональному росту валового внутреннего продукта и реальных доходов населения [9].

В качестве главной цели программы на 2016—2020 гг. выступает повышение качества жизни населения на основе роста конкурентоспособности экономики, привлечения инвестиций и инновационного развития. Экономические стратегии и совершенствование государственного управления дополнены приоритетами внешнеполитической и внешнеэкономической деятельности.

Отдельная глава «Развитие человеческого потенциала и повышение качества жизни белорусского народа» посвящена вопросам улучшения демографического потенциала страны и укрепления здоровья населения; обеспечения эффективной занятости населения и роста реальных денежных доходов; совершенствования системы социальной поддержки уязвимых категорий граждан; развития физической культуры и спорта; обеспечения безопасности жизнедеятельности населения.

В сфере здравоохранения предусматривается оказание необходимого объема качественной медицинской помощи, включая медико-социальную и паллиативную медицинскую помощь, медицинскую реабилитацию, всем жите-

лям независимо от места проживания, а также развитие доступной высокотехнологичной помощи в регионах.

Совершенствование приоритетной амбулаторной помощи включает поэтапную организацию работы участковой службы по принципу «врач общей практики», развитие стационарозамещающих лечебных и диагностических технологий на амбулаторном этапе, реализацию эффективных скрининговых и диагностических программ. К 2020 г. в системе оказания первичной медицинской помощи (амбулаторная сеть) все врачи будут работать по принципу «врач общей практики».

Особое внимание планируется уделить оборудованию рабочих мест врачей общей практики, улучшению доступности и качества диагностики и лечения неинфекционных заболеваний на этапе оказания первичной медицинской помощи.

Внедрение современных форм подготовки и непрерывного образования врачей-специалистов (переподготовка, повышение квалификации), в том числе на базе симуляционных лабораторий, разработка соответствующих методических рекомендаций, включая методические рекомендации по неинфекционным заболеваниям, позволят обеспечить оказание качественной медицинской помощи населению.

В ближайшем будущем планируется внедрение информационной стратегии здорового образа жизни, издание руководств по медицинской профилактике с видеоматериалами для использования медицинскими работниками в работе школ по профилактике заболеваний и формированию мотивации к здоровому образу жизни у всех категорий населения.

Ресурсное обеспечение отрасли предусматривает ведение строительства и модернизацию организаций здравоохранения в соответствии с реальными потребностями населения административных территорий; развитие средств телемедицины для улучшения качества диагностики, проведения мониторинга состояния здоровья; развитие информационных технологий.

При сохранении государственных минимальных социальных

стандартов в области здравоохранения предусматривается создание условий для деятельности частных медицинских центров.

Реализация запланированных мер позволит обеспечить:

- увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 75,3 года;
- снижение смертности трудоспособного населения до 3,8‰;
- стабилизацию численности населения на уровне 9,5 млн человек.

Завершает перечень анализируемых программных документов государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» (утверждена Постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 200 от 14.03.2016), которая включает семь подпрограмм [10]. Ниже рассмотрены мероприятия, отражающие содержание профилактических стратегий.

Мероприятия подпрограммы 2 «Профилактика и контроль неинфекционных заболеваний». Подпрограмма посвящена решению четырех задач (рис. 1).

Реализация подпрограммы предусматривает внесение вклада в достижение к 2020 г. следующих целевых показателей:

- увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 75,3 года;
- уменьшение распространенности потребления табака среди лиц в возрасте от 16 лет до 24,5%;
- увеличение физической активности взрослого населения (средняя физическая активность не менее 30 мин в день) до 40%;



Рис. 1. Структура подпрограммы 2 «Профилактика и контроль неинфекционных заболеваний»

— уменьшение потребления поваренной соли до 5 г/сут;

— снижение содержания трансизомеров жирных кислот в продуктах переработки растительных масел до 2% и менее;

— доля врачей, работающих по принципу «врача общей практики» (амбулаторное звено первичной медицинской помощи) — 100%;

— удельный вес пациентов со злокачественными опухолями в I—II стадии заболевания в общем количестве пациентов с выявленными в процессе скрининга злокачественными заболеваниями — 70%;

— охват реабилитацией пациентов трудоспособного возраста после инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, оперативных вмешательств по поводу злокачественных, нейрохирургических, травматологических и иных неинфекционных заболеваний — не менее 80%;

— снижение коэффициента смертности трудоспособного населения до 3,8‰ на 1000 населения;

— показатель тяжести первичного выхода на инвалидность лиц трудоспособного возраста — 50%.

Задача 1. Снижение влияния факторов риска неинфекционных заболеваний за счет создания единой профилактической среды. На решение задачи направлены 25 мероприятий, различных по степени значимости и по объему охваченных территорий или населения.

Основные мероприятия можно представить в виде следующих блоков:

— осуществление международного сотрудничества по выполнению требований Рамочной конвенции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе против табака и мониторинг за ходом ее реализации, проведение эффективной антитабачной политики в Республике Беларусь, включая введение ограничительных мер, защищающих граждан (прежде всего некурящих) от воздействия табачного дыма;

— популяризация здорового образа жизни, самосохранительного поведения, профилактики неинфекционных заболеваний, вызванных основными факторами риска (курение, злоупотребление алкоголем, нездоровое питание и недостаточная физическая активность), разработка и внедрение информационной стратегии

здорового образа жизни. Мероприятия блока конкретизированы в региональном аспекте, аспекте расселения (город, село), в контексте организационных форм работы и целевой аудитории.

К примерам разовых мероприятий можно отнести реализацию общественных проектов «Здоровый город» и «Волонтер здорового образа жизни»; проведение единых дней здоровья, в том числе с использованием IT-технологий, культурных и спортивных мероприятий; информационных кампаний, создание условий для здорового семейного отдыха, активного досуга, занятий физкультурой и спортом. Блок требует соответствующего организационного и умеренно затратного ресурсного обеспечения.

Одна из целевых групп — лица старшего возраста. Работа с этой категорией населения включает меры, направленные на мотивацию к физически активному образу жизни, занятиям физической культурой и спортом в специальных группах для лиц пожилого возраста в организациях здравоохранения, территориальных центрах социального обслуживания. Среди населения старших возрастных групп особенно важна работа по внедрению рекомендаций по здоровому питанию.

В качестве отдельного блока рассматриваются вопросы организации здорового питания населения — жесткий контроль соблюдения требований по организации питания в организованных коллективах (организации здравоохранения и социального обслуживания, детские учреждения) с учетом снижения содержания соли, сахара, увеличения количества свежих овощей и фруктов. Сюда отнесено и ограничение рекламы вредной продукции с высоким содержанием соли, сахара и жира; совершенствование законодательства в части ужесточения гигиенических нормативов содержания трансизомеров жирных кислот в масложировой продукции, выборочного снижения содержания сахара и соли.

Отдельный блок посвящен созданию безопасных условий жизнедеятельности населения, он предусматривает совершенствование технических решений по предупреждению несчастных случаев, связанных с возгораниями и пожарами в жилых помещениях и общественных зданиях.

Задача 2. Обеспечение профилактики неинфекционных заболеваний на протяже-

нии всего жизненного цикла посредством всеобщего и доступного охвата населения услугами первичной медицинской помощи.

Решение данной задачи обеспечивается реализацией 8 мероприятий, которые требуют значимого ресурсного обеспечения (финансирование, кадры и их непрерывное образование, оборудование и расходные материалы и др.).

Прежде всего, это увеличение в системе оказания первичной медицинской помощи доли врачей, работающих по принципу «врача общей практики», оборудование рабочих мест таких специалистов, поддержка модернизации системы здравоохранения с упором на первичную медицинскую помощь.

Во-вторых, это нормативное и методическое обеспечение деятельности врачей и специалистов со средним медицинским образованием по профилактике неинфекционных заболеваний, создание условий для непрерывного образования, в частности, в вопросах реализации профилактических программ на территориальном уровне, маршрутизации пациентов в амбулаторных организациях здравоохранения, в клинических и профилактических аспектах лечения табачной зависимости. Данный блок работы органично дополняется созданием руководств и видеоматериалов по различным аспектам профилактики, знаний по здоровому образу жизни, проведением семинаров, тренингов, в том числе для специалистов со средним медицинским образованием, особенно тесно контактирующих с населением.

Отдельный блок касается выявления и лечения неинфекционных заболеваний на этапе оказания первичной медицинской помощи, акцент делается на доступность такой помощи, учитывая массовый характер явления (неинфекционные заболевания), и качество помощи, максимальная эффективность которой при наименьших затратах достигается именно на начальных стадиях заболеваний.

К автономным блокам отнесены:

- совершенствование доступности и качества работы кабинетов по лечению никотиновой зависимости (на базе наркологических диспансеров);

- профилактика основных стоматологических заболеваний среди всех категорий населения;

- совершенствование оказания скорой медицинской помощи, включая ресурсное и организационное обеспечение.

Задача 3. Снижение преждевременной смертности и стабилизация инвалидности населения, наступивших по причине неинфекционных заболеваний. На достижение этой непростой задачи направлена реализация более трех десятков мероприятий, часть из которых требует значимых финансовых вложений.

Выделяемые блоки можно сформулировать следующим образом:

- повышение грамотности населения, страдающего хроническими неинфекционными заболеваниями, а также их родственников в вопросах правильного образа жизни пациента с имеющимся заболеванием, обучение навыкам самоконтроля, знанию первых признаков сердечных и иных катастроф (сердечного приступа, острого инфаркта миокарда, гипертонического криза) и тактики поведения, включая вопросы оказания доврачебной помощи, самопомощи;

- методическое обеспечение школ пациентов и их родственников учебными программами, информационными и видеоматериалами, включая вопросы ухода за пациентами после выписки из стационара,

- меры, направленные на предупреждение предотвратимой смертности от острых сердечных катастроф, включающие оснащение на нормативном уровне массово посещаемых общественных мест портативными дефибрилляторами; совершенствование ранней диагностики БСК и их осложнений (включая нейро- и сосудистую визуализацию), внедрение современных медицинских технологий при оказании медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом, цереброваскулярными заболеваниями, активное внедрение тромболизиса, обеспечение выполнения эндоваскулярных хирургических вмешательств;

- меры, направленные на предупреждение инвалидности от неинфекционных заболеваний, включая организацию профильных центров и отделений, для оперативного оказания высокотехнологичной помощи;

- меры, направленные на предупреждение предотвратимой смертности от внешних причин, внедрение мероприятий по снижению травматизма, предупреждению осложнений, минимизации последствий травм;

- улучшение качества ранней диагностики неинфекционных заболеваний, оказания эндо- и лапароскопической медицинской помощи;

— массовый скрининг населения групп повышенного риска с целью выявления предопухольных заболеваний и злокачественных новообразований на ранних стадиях (скрининг рака предстательной, молочной железы, шейки матки, колоректального рака), ресурсное обеспечение диагностического скрининга и лечения выявленной патологии;

— меры, направленные на предупреждение предотвратимой смертности и инвалидности от осложнений сахарного диабета (контроль уровня гликированного гемоглобина, раннее выявление ретинопатии, адекватное лечение);

— меры, направленные на предупреждение инвалидности и предотвратимой смертности от хронических болезней органов дыхания и их осложнений (улучшение диагностики и оптимизация лечения);

— обеспечение безопасности в анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, профилактика осложнений;

— меры, направленные на предупреждение инвалидности в результате дегенеративных заболеваний костно-мышечной системы и суставов, включая развитие артроскопической хирургии крупных суставов;

— совершенствование системы реабилитации пациентов, прежде всего с цереброваскулярными заболеваниями;

— предоставление субсидий некоммерческим организациям на оказание социальных услуг и реализацию социальных проектов, оплата государственной закупки социальных услуг.

Задача 4. Обеспечение проведения мониторинга состояния здоровья населения посредством создания единого информационного пространства здравоохранения Республики Беларусь. На решение задачи направлен ряд мероприятий, включающих:

— мониторинг работы по борьбе с курением с оценкой эффективности этой деятельности и мониторинг факторов риска неинфекционных заболеваний у работающего населения;

— создание системы управления рисками здоровью в контексте обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения (на основании инновационных подходов к технологии ведения гигиенического аудита и управления рисками);

— обучение медицинских работников знаниям по репродуктивному здоровью пожилых, активному старению пожилых людей.

Формирование единых методологических подходов к проведению мониторинга состояния здоровья, к созданию единого информационного пространства предусматривает разработку методик расчета показателей уровня смертности населения, стандартизованных по возрасту, полу; систематизацию данных всех видов мониторинга, сопоставимых с международными базами и обобщаемых в национальном докладе «О состоянии здоровья и профилактике заболеваемости населения» [10].

Профилактическая работа в стране, направленная на преодоление проблемы неинфекционных заболеваний, ведется с использованием как методологических подходов, описанных в вышеназванных документах, так и международных актов, в частности, положений политики «Здоровье-2020» и положений «Минской декларации» [11, 12].

Обобщение международного опыта и создание отечественной стратегии профилактической работы предусматривает реализацию здоровьесберегающего поведения по принципу «трех пятерок», выделяющих соответственно для каждой составляющей пять ключевых позиций.

Схема построения отечественной стратегии профилактической работы, озвученная на итоговой коллегии Министерства здравоохранения Республики Беларусь в январе 2017 г., представлена на рис. 2.

Пять факторов риска — это курение, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание, низкая физическая активность и производственные риски.

Пять целевых групп — это дети и учащаяся молодежь, лица, трудящиеся во вредных условиях, лица старше трудоспособного возраста, социально-уязвимые слои населения, лица, определяющие политику в области охраны здоровья.

Пять уровней воздействия — это правовая среда, информационная среда, непрерывное

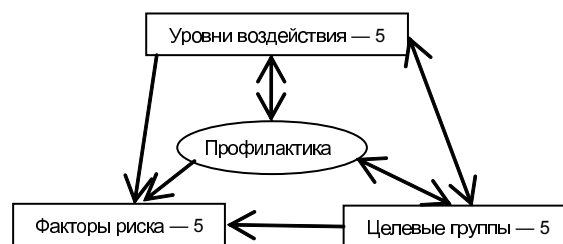


Рис. 2. Стратегия профилактической работы по принципу «трех пятерок»

образование по вопросам здоровьесбережения, поддержка местных инициатив, индивидуальная профилактика [13].

В 2018 г. запланировано проведение третьего Совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по проблеме неинфекционных заболеваний. Наша страна подходит к планируемому форуму с четко регламентированной стратегией проведения профилактической работы [14].

Контактная информация:

Пиневич Дмитрий Леонидович — первый зам. министра. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. 220048, г. Минск, ул. Мясникова, 39; сл. тел.: +375 17 222-61-47.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. Л. П.
Сбор и обработка материала: Д. Л. П., Т. Н. Г., М. В. Щ.
Написание текста: Т. Н. Г., М. В. Щ.
Редактирование: Д. Л. П.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. United Nations Organization. *The Millennium Development Goals Report 2015*. Available at: <http://www.un.org/ru/millenniumgoals/mdgreport2015.pdf>. (Accessed 10 July 2017). (in Russian)
2. United Nations Organization. *Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development. Resolution adopted by the General Assembly on September 25, 2015*. Available at: <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N15/285/75/PDF/N1528575.pdf?OpenElement>. (Accessed 10 July 2017). (in Russian)
3. Shchavaleva M. V., Glinskaya T. N. *Healthcare Issues in the «2030 Agenda for Sustainable Development»*. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2016; 3: 4—8. (in Russian)
4. *National Strategy of the Republic of Belarus for Sustainable Social and Economic Development until 2030. Approved by the Presidium of the Council of Ministers of the Republic of Belarus on May 2, 2017, No 10*. Available at: <http://www.economy.gov.by/uploads/files/NSUR2030/Natsionalnaja-strategija-ustojchivogo-sotsialno-ekonomicheskogo-razvitija-Respubliki-Belarus-na-period-2030-goda.pdf>. (Accessed 10 July 2017). (in Russian)
5. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. *The Republic of Belarus towards the Millennium Development Goals Formulated in the Millennium Declaration: Statistical data book*. Minsk; 2016. Available at: http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/publications/izdania/public_compilation/index_6311. (Accessed 10 July 2017). (in Russian)
6. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. *Belarus and Countries of the World: Statistical data book*. Minsk; 2016. Available at: http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/publications/izdania/public_compilation/index_6840/. (Accessed 10 July 2017). (in Russian)
7. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. *Natural Movement of the Population in the Republic of Belarus, 2016: Statistical bulletin*. Minsk; 2017. Available at: http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/publications/izdania/public_bulletin/index_7220/. (Accessed 10 July 2017). (in Russian)
8. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. *Network, Personnel of Healthcare Organizations and Morbidity of the Population of the Republic of Belarus, 2016: Statistical bulletin*. Minsk; 2016. Available at: http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/publications/izdania/public_bulletin/index_7295. (Accessed 10 July 2017). (in Russian)
9. Presidential Edict of the Republic of Belarus of December 15, 2016, No 466. *About approval of the Program of social and economic development of the Republic of Belarus for 2016-2020*. Available at: <http://www.pravo.by/document/?guid=3871&p0=P31600466>. (Accessed 10 July 2017). (in Russian)
10. Resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus of March 14, 2016, No 200 (with amendments). *About approval of the State Program «People's Health and Demographic Security» for 2016-2020*. Available at: <http://www.pravo.by/document/?guid=12551&p0=C21600200&p1=1>. (Accessed 10 July 2017). (in Russian)
11. WHO European Ministerial Conference on the life-course approach in the context of Health 2020. *Minsk Declaration*. *Semeynyy doktor*. 2015; 4: 5—7. (in Russian)
12. World Health Organization. *Health 2020: A European Policy Framework and Strategy for the 21st Century*. Available at: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-policy/health-2020-the-european-policy-for-health-and-well-being>. (Accessed 10 July 2017). (in Russian)
13. Resolution of the Collegium of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of January 25, 2017, No 1.1. *On the results of work of healthcare authorities and organizations in 2016 and main directions of the activity for 2017*. Available at: <http://med.by/normativ/rkmz/2017/rkmz1.1.pdf>. (Accessed 10 July 2017). (in Russian)
14. World Health Organization. *Prevention and control of non-communicable diseases: responses to specific assignments in preparation for the third High-Level Meeting of the United Nations General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases to be held in 2018*. Available at: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB138/B138_10-ru.pdf. (Accessed 10 July 2017). (in Russian)

Поступила 15.08.17.

Т. Н. БАКАЕВА, О. О. ЯНОВИЧ, Л. П. ТИТОВ

**БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ ШТАММАМИ *L. MONOCYTOGENES*,
ВЫДЕЛЕННЫМИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА
И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ**

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Целью исследования было изучение способности к биопленкообразованию изолятов *Listeria monocytogenes*, выделенных из клинического материала и пищевых продуктов. В исследование включены 33 изолята *L. monocytogenes* различного происхождения. Определение интенсивности пленкообразования проводили колориметрическим методом путем окрашивания биопленок кристаллическим фиолетовым в 96-луночных планшетах. Исследована пленкообразующая способность штаммов *L. monocytogenes* при 37°C, 20°C и 10°C через 24, 48 и 72 ч инкубации. Установлено, что температура инкубации является самым значительным фактором, влияющим на уровень образования биопленки. Показано, что источник выделения изолятов существенно не влияет на способность к биопленкообразованию при их инкубировании при 10°C и 20°C. Однако через 72 ч инкубации при 37°C выявлено достоверное повышение способности к пленкообразованию у изолятов из пищевых продуктов по сравнению с выделенными из клинического материала пациентов.

Ключевые слова: *L. monocytogenes*, биопленкообразование.

The study was aimed at evaluating the biofilm production by *L. monocytogenes* isolated from clinical material and food products. Thirty three *L. monocytogenes* isolates of different origins were included into the study. The film formation intensity was determined using the colorimetric method of staining the biofilms with crystalline violet in 96-well plates. The biofilm forming capacity of the *L. monocytogenes* strains was determined at 37°C, 20°C, and 10°C after 24, 48, and 72 hours of incubation. The biofilm formation was found to be affected mostly by the temperature of incubation resulting in increasing of the biofilm formation capacity as the temperature raised. It was shown that at 10°C and 20°C, the isolation source did not affect the biofilm formation ability significantly. However, after 72 hours of incubation at 37°C the biofilm formation ability of the food isolates was significantly higher than of the clinical material.

Key words: *L. monocytogenes*, biofilm production.

HEALTHCARE. 2017; 11: 14—18.

BIOFILM PRODUCTION BY *L. MONOCYTOGENES* ISOLATED FROM CLINICAL MATERIALS AND FOOD PRODUCTS

T. N. Bakayeva, O. O. Yanovich, L. P. Titov

Микроорганизмы рода *Listeria* представляют собой грамположительные, неспорообразующие, факультативно анаэробные мелкие (0,4—0,5×0,5—2,0 мкм), с закругленными концами коккоподобные палочки с тенденцией к образованию цепочек из трех и более клеток, оксидазоположительные и каталазоотрицательные, имеют перетрихально расположенные жгутики, придающие им характерную акробатическую моторику «кувыркания», возникающие при определенных температурных условиях [1]. Листерии способны к размножению в широком диапазоне температур (от 3 до 45°C), оптимальные значения pH среды близки к нейтральным (7,0—7,2) [2, 3].

Род листерий включает 16 представителей, типовым видом, патогенным для человека, является *Listeria monocytogenes* [4]. *L. monocytogenes* характеризуется наличием серологических вариантов. Из 13 известных серовариантов *L. monocytogenes* не все спо-

собны вызывать заболевание. Подавляющее большинство случаев (90%) листериоза у людей связано только с *L. monocytogenes* трех серовариантов — 1/2a, 1/2b и 4b, причем около 50% случаев вызывают штаммы последнего [5].

L. monocytogenes является внутриклеточным патогеном и при употреблении в пищу инфицированных пищевых продуктов (салаты, сырое молоко, сыры, овощи, яблоки и др.) вызывает редкое, но тяжелое заболевание листериоз, последствия которого могут завершиться смертельным исходом в 16—43% случаев. В США ежегодно регистрируется около 1600 случаев инфекции, 260 — с летальным исходом [6]. В 28 странах Европейского Союза в 2014 г. зарегистрировано 2194 случая листериоза или 0,6 на 100 000 населения [7].

Следует отметить, что к группам риска по данному заболеванию относят пожилых людей старше 65 лет, беременных женщин и лиц с ос-

лабленной иммунной системой (иммунодефицитами). На долю пациентов в возрасте 65 лет и старше приходится более половины всех случаев инфекции. Лица с ослабленной иммунной системой из-за сопутствующих заболеваний, таких как рак, диабет, гепатиты, нефриты, алкоголизм, ВИЧ/СПИД, имеют больше шансов инфицироваться листериями. Прием стероидов и химиотерапия также повышают чувствительность организма к инфекции. Беременные женщины в 10 раз чаще, чем другие люди, инфицируются листериями и передают инфекционный агент плоду, что может быть причиной выкидышей, мертворождений, преждевременных родов и даже смерти новорожденных.

Важной особенностью листерий является их высокая приспособленность к выживанию в окружающей среде благодаря возможности роста в широком диапазоне pH, устойчивости к действию солей, роста при низкой температуре, стойкости к действию различных стрессовых состояний, формированию биопленок.

Биопленки, образуемые *L. monocytogenes*, создают большие проблемы для безопасности пищевых продуктов. Обладая значительной устойчивостью к антибиотикам и дезинфицирующим агентам по сравнению с планктонными клетками, они могут сохраняться на производственных поверхностях длительное время и представлять собой источник повторного загрязнения. Изучение процесса формирования биопленки *L. monocytogenes*, интенсивность биопленкообразования, а также оценка чувствительности биопленок к антибиотикам и дезинфектантам является перспективной задачей дальнейших исследований.

Целью данной работы являлось изучение способности *Listeria monocytogenes*, выделенных из клинического материала и пищевых продуктов, к биопленкообразованию.

Материал и методы

В работе использованы 33 изолята *L. monocytogenes* различного происхождения: 12 выделены из клинического материала (кровь, ликвор, плацента) и 21 — из пищевых продуктов (мясо и мясные продукты, рыба).

Первичное выделение бактерий проводили путем посева на селективную среду — среда питательная сухая для культивирования и выделения листерий, разработанная в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии [8].

Видовую идентификацию и биохимические свойства изолятов листерий оценивали с помощью тест-системы собственной разработки (микротест-система для биохимической идентификации листерий «МТСЛ-стрип») и автоматического бактериологического анализатора «Vitek 2» («BIOMerieux», Франция), а также методом ПЦР.

Для количественного учета интенсивности пленкообразования исследуемых изолятов применяли метод D. Djordjevic и соавт. с небольшими модификациями [9]. Суточную бульонную культуру *L. monocytogenes* разводили стерильным фосфатным буфером до стандартной мутности 0,5 МакФарланд.

В лунки стерильного 96-луночного планшета вносили по 100 мкл полученной взвеси бактерий, соблюдая 5-кратные повторности. Отрицательным контролем служили лунки со стерильным питательным бульоном. Закрытые крышками планшеты инкубировали при 10°C, 20°C и 37°C в течение 24, 48 и 72 ч. Далее образованные в лунках планшета биопленки промывали 3 раза дистиллированной водой, окрашивали добавлением 0,1% кристаллического фиолетового на 15 мин. Затем планшеты снова трехкратно отмывали дистиллированной водой и проводили экстракцию красителя из биопленок путем добавления в лунки раствора этилового спирта (96%) в течение 10 мин. Измерение концентрации кристаллического фиолетового проводили на фотометре «Biotek EL» (США) при длине волны 540 нм.

Степень образования биопленок определяли по формуле, предложенной S. M. Soto и соавт.: $KП = \frac{ОПокр.}{ОПКонт.}$, где КП — коэффициент пленкообразования, ОПокр. — оптическая плотность при 540 нм окрашенных бактерий и ОКонт. — оптическая плотность в контрольных лунках [10].

КП менее 2 оценивали как отсутствие способности образовывать биопленку, 2—3,99 — как слабую способность образовывать биопленку, 4,00—5,99 — среднюю, более 6,0 — сильную.

Микроскопирование окрашенных биопленок проводили на инвертированном микроскопе «Nikon Eclipse» (Нидерланды) при увеличении 40.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 8.0. Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение. Для сравнения показате-

лей двух групп использовали метод Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

Формирование биопленок наблюдали с помощью инвертированного микроскопа (рис. 1, цв. вклейка). Проведенное исследование показало, что изоляты *L. monocytogenes* обладают различной способностью к пленкообразованию.

Исследована пленкообразующая способность 33 штаммов *L. monocytogenes* при 37°C, 20°C и 10°C через 24, 48 и 72 ч инкубации (рис. 2). В результате выполненного эксперимента выявлено, что время и температура инкубации оказывают влияние на способность бактерий к формированию биопленок.

Наибольшее влияние на пленкообразование оказывала температура инкубации. При 10°C не выявлено образования биопленки независимо от времени инкубации (среднее значение КП составляет 1,11—1,15) (см. рис. 2). При 20°C наблюдается повышение значения КП при достижении 48 ч инкубации и составляет

2,47±0,09, что оценивается как слабое пленкообразование. При температуре 37°C пленкообразование выявлено независимо от времени инкубации — КП составил от 2,55±0,2 до 4,25±0,78.

Из 33 изолятов, инкубированных при 37°C через 24 ч, 4 (12,1%) оцениваются как слабые биопленкообразователи, 4 (12,1%) обладают средней способностью к формированию биопленки и 7 (21,2%) являются сильными биопленкообразователями (см. рис. 2).

При более длительном инкубировании через 48 ч изолятов листерий с сильной способностью к образованию биопленки не выявлено, доля среднеобразующих биопленку изолятов составила 15,2%. Через 72 ч инкубации средняя способность к формированию биопленки отмечена у 21,2% изолятов, сильная — у 9,1% (рис. 3).

Все исследованные изоляты разделены на 2 группы в зависимости от источника выделения (происхождения): группа 1 (n=12) — из клинического материала и группа 2 (n=21) — из пищевых продуктов.

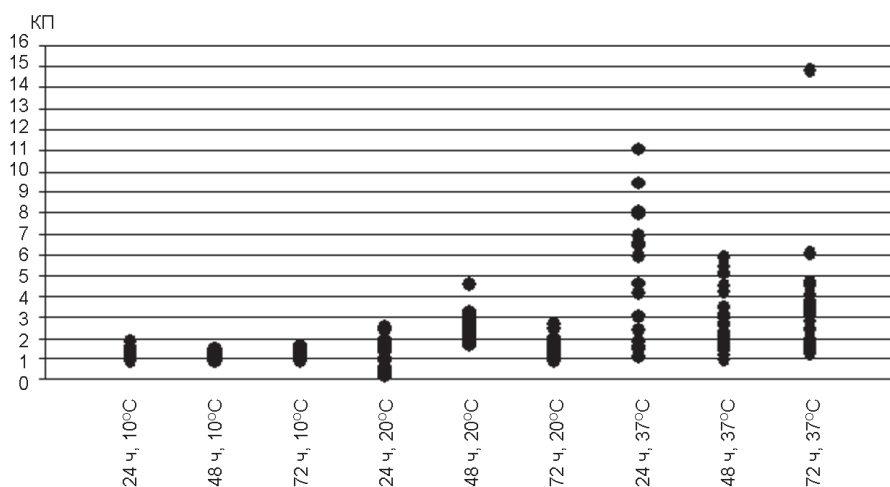


Рис. 2. КП 33 изолятов *L. monocytogenes* в зависимости от температуры и времени инкубации

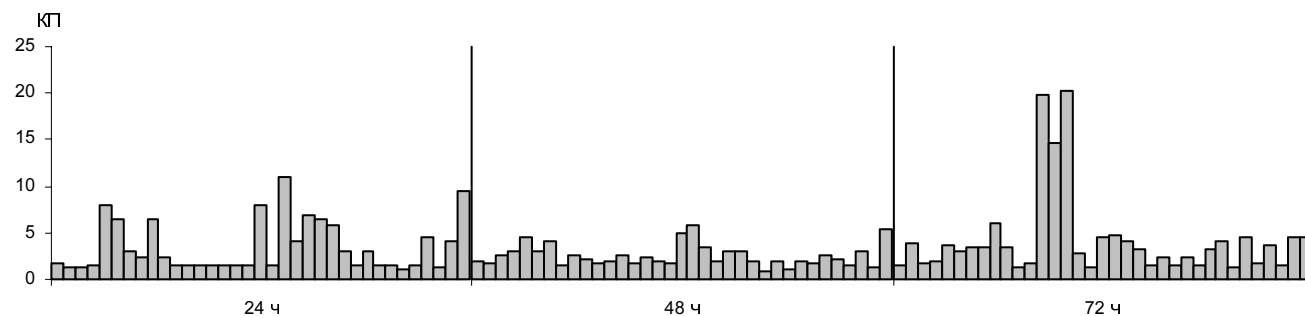


Рис. 3. КП *L. monocytogenes* при температуре 37°C в зависимости от времени инкубации

Как видно из рис. 4, источник выделения изолятов существенно не влияет на способность к биопленкообразованию при их инкубировании при 10°C и 20°C. Однако анализ результатов способности к биопленкообразованию листерий в зависимости от источника выделения через 72 ч инкубации при 37°C показал достоверное повышение КП у изолятов из пищевых продуктов по сравнению с выделенными из клинического материала ($6,39 \pm 1,94$ против $2,52 \pm 0,26$, $p < 0,05$), что

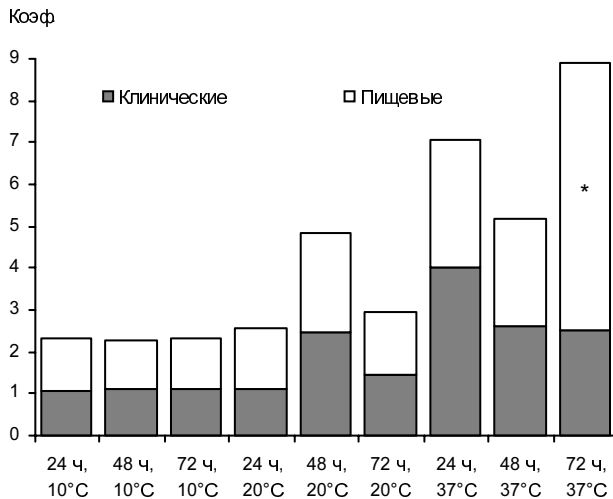


Рис. 4. Интенсивность пленкообразования в зависимости от источника выделения *L. monocytogenes*

*Достоверно при сравнении с клиническими изолятами ($p < 0,05$)

может указывать на их более высокий потенциал адаптироваться к изменяющимся факторам внешней среды.

Биопленку можно считать кластером живых бактерий, которые, располагаясь на интерфазе между различными средами, продуцируют внеклеточное вещество (матрикс), обволакивающее бактериальные клетки [11].

Листерии способны кодировать более 130 поверхностных белков, что придает им возможность выживать в различных средах. Полимерный состав биопленок листерий включает белки, полисахариды, фрагменты внеклеточной ДНК и другие молекулы, участвующие в адгезии к поверхности, сплочении внутри пленки и агрегации бактериальных клеток. Кроме того, биопленка удерживает воду (защитный фактор), сорбирует органические и неорганические вещества (источники энергии), является источником активности экзоферментов. Среди белков, участвующих в формировании биопленки, наиболее значимыми являются интернарины (α и β), Lmo2504, PlcA, FlaA и др. [12].

K. Sauer и соавт. предложили выделить 5 стадий развития биопленки: обратимое прикрепление, когда отдельные клетки прикрепляются к твердой поверхности (этап 1); необратимое прикрепление с образованием внеклеточного полисахарида (этап 2); созревание, когда клетки, прикрепившиеся к поверхности, облегчают прикрепление последующих клеток, внеклеточный матрикс удерживает вместе всю колонию (стадия 3); размножение прикрепленных клеток

путем деления с образованием кластеров (стадия 4), рассеивание некоторых клеток, которые отсоединяются от зрелой биопленки из-за внутренних или внешних факторов (этап 5) [13]. Каждый этап образования биопленки зависит от вида микроба, характеристики поверхности, условий окружающей среды.

Биопленки, образуемые *L. monocytogenes*, являются архитектурно простыми по сравнению с другими микроорганизмами, однако способность к пленкообразованию обеспечивает их рост на различных поверхностях в пищевой промышленности, так как они защищают бактерии от действия дезинфицирующих веществ. Биопленки представляют собой сотовую конструкцию, состоящую из слоев клеток, неоднородно распределенных с полыми пустотами диаметром от 0,5 до 50 мкм. В полых пустотах наблюдаются плавающие бактерии [14].

В связи с этим изучение биопленкообразующей способности *L. monocytogenes* представляет большой интерес. В нашем исследовании оценена биопленкообразующая способность *L. monocytogenes*, выделенных из различных источников, при различных температурах и времени инкубации.

Мы наблюдали широкий диапазон уровней формирования биопленки, что согласуется с результатами других авторов [15—18]. Установлено, что температура инкубации является самым значительным фактором, влияющим на уровень образования биопленки. Последний существенно увеличивается с температурой, что соответствует результатам проведенных ранее исследований [18, 19].

Показано, что штаммы, выделенные из различных источников, существенно не различаются по способности к формированию биопленок при температуре инкубации 10°C и 20°C. При температуре инкубации 37°C выявлено увеличение КП, что согласуется с данными, полученными другими исследователями [20].

L. monocytogenes является подвижной и образует жгутики при температуре менее 30°C, при повышении температуры бактерии теряют жгутики и становятся неподвижными [21]. Таким образом, инициатором образования биопленки может быть уменьшение подвижности и изменение поверхности клетки (изменение гидрофобности).

P. Sommer и соавт. выявили, что для гидрофобных поверхностей, таких как ПВХ, гидрофоб-

ные взаимодействия считаются главными силами и, таким образом, гидрофобность клеточных стенок штаммов играет главную роль в повышении клеточной адгезии и пленкообразовании [22]. Полученные данные указывают на необходимость проведения дальнейших исследований способности *L. monocytogenes* к биопленкообразованию.

Контактная информация:

Янович Ольга Олеговна — к. б. н.,
вед. научн. сотр. лаборатории клинической
и экспериментальной микробиологии.
РНПЦ эпидемиологии и микробиологии.
220114, Филимонова, 23; сп. тел.: +375 17 267-80-64.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. О. Я., Т. Н. Б.
Сбор информации и обработка материала: Т. Н. Б., О. О. Я.
Статистическая обработка данных: О. О. Я., Т. Н. Б.
Написание текста: О. О. Я., Т. Н. Б., Л. П. Т.
Редактирование текста: Л. П. Т.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Bakulov I. A. *Listeria and Listeriosis*. Uliyanovsk; 2008. 168 s. (in Russian)
2. Dzhey Dzh. M. *Modern Food Microbiology*. M.: Binom; 2011. 887 s. (in Russian)
3. Gaziumarova L. D., Titov L. P. *Listeriosis: epidemiology, etiopathogenesis, laboratory diagnosis*. *Zdravookhranenie*. 2011; 10: 9—15. (in Russian)
4. Karpova T. I., Firsova T. E., Rodina L. V., et al. *Listeria monocytogenes* typing on the basis of factor pathogenicity gene polymorphism. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2003; 5: 251—8. (in Russian)
5. Tartakovskiy I. S., Maleyev V. V., Ermolayeva S. A. *Listeria: role in human infectious pathology and laboratory diagnostics*. Moscow: *Meditsina dlya vsekh*; 2002. 200 s. (in Russian)
6. *Listeria (Listeriosis)* [Electronic resource]/CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Mode of access: www.cdc.gov/listeria.
7. *European Center for Disease Prevention and Control* [Electronic resource]. — Mode of access : www.ecdc.europa.eu.
8. Gaziumarova L. D., Titov L. P., Levshina N. N., et al. *Development of a dry selective medium for Listeria isolation*. *Zdravookhranenie*. 2012; 10: 17—21. (in Russian)
9. Djordjevic D., Wiedmann M., McLandsborough L.A. *Microtiter plate assay for assessment of Listeria monocytogenes biofilm formation*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2002; 68(6): 2950—8.
10. Soto S. M., Smithson A., Horcajada J. P., et al. *Implication of biofilm formation in the persistence of urinary tract infection caused by uropathogenic Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006; 12: 1034—6.
11. Donlan R. M. *Biofilms: microbial life on surfaces*. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8: 881—90.
12. Colagiorgi A., Di Ciccio P., Zanardi E., et al. *A Look inside the Listeria monocytogenes Biofilms Extracellular Matrix*. *Microorganisms*. 2016; 4(3): 22.
13. Sauer K., Camper A. K., Ehrlich G. D., et al. *Pseudomonas aeruginosa displays multiple phenotypes during development as a biofilm*. *J. Bacteriol.* 2002; 184: 1140—54.
14. Kalmokoff M. L., Austin J. W., Wan X. D., et al. *Adsorption, attachment and biofilm formation among isolates of Listeria monocytogenes using model conditions*. *J. Appl. Microbiol.* 2001; 91: 725—34.
15. Borucki M. K., Peppin J. D., White D., et al. *Variation in biofilm formation among strains of Listeria monocytogenes*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003; 69: 7336—42.
16. Di Bonaventura G., Piccolomini R., Paludi D., et al. *Influence of temperature on biofilm formation by Listeria monocytogenes on various food-contact surfaces: relationship with motility and cell surface hydrophobicity*. *J. Appl. Microbiol.* 2008; 104: 1552—61.
17. Pan Y., Breidt F., Kathariou S., *Competition of Listeria monocytogenes serotype 1/2a and 4b strains in mixed-culture biofilms*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2009; 75: 5846—52.
18. Nilsson R. E., Ross T., Bowman J. P. *Variability in biofilm production by Listeria monocytogenes correlated to strain origin and growth conditions*. *Int. J. Food Microbiol.* 2011; 150: 14—24.
19. Kadam S. R., den Besten H. M., van der Veen S., et al. *Diversity assessment of Listeria monocytogenes biofilm formation: impact of growth condition, serotype and strain origin*. *Int. J. Food Microbiol.* 2013; 165(3): 259—64.
20. Moltz A. G., Martin S. E. *Formation of biofilms by Listeria monocytogenes under various growth conditions*. *J. Food Prot.* 2005; 68: 92—7.
21. Grundling A., Burrack L., Bouwer H., et al. *Listeria monocytogenes regulates flagellar motility gene expression through MogR, a transcriptional repressor for virulence*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2004; 101: 12318—23.
22. Sommer P., Martin-Rouas C., Mettler E. *Influence of the adherent population level on biofilm population, structure and resistance to chlorination*. *Food Microbiol.* 1999; 16: 503—15.

Поступила 15.06.17.

¹Н. В. КАРЛОВИЧ, ²Т. В. МОХОРТ, ¹Е. В. ЮРЕНЯ, ²С. А. СЕГЕНЬ, ¹В. Н. СТРУГАЧ, ²О. Н. ШИШКО,
³И. П. БАРКОВСКАЯ, ³Е. Н. КАМОЦКАЯ

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИКО-ПРОСВЕТИТЕЛЬСКОЙ АКЦИИ «СТОП ДИАБЕТ» НА ПРОМЫШЛЕННОМ ПРЕДПРИЯТИИ МИНСКА

¹Городской эндокринологической диспансер, Минск, Беларусь,
²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
³Медико-санитарная часть ЗАО «Атлант», Минск, Беларусь

Цель: определение 10-летнего риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2) при помощи опросника FINDRISC.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 566 работников ЗАО «Атлант» (Минск), среди которых было проведено анкетирование с использованием анкеты FINDRISC, выполнено измерение антропометрических данных (рост, вес, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ)), уровня гликемии натощак экспресс-методом. В исследование не включались лица с установленным ранее диагнозом СД 2. Результаты выражены в виде $M \pm \sigma$, различия принимались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. В исследование были включены 566 человек, 310 мужчин и 256 женщин, в 2 анкетах данные отсутствовали. Средний возраст участников составил $44,26 \pm 12,62$ года, ИМТ $25,09 \pm 3,16$ кг/м² и уровень глюкозы крови — $5,02 \pm 0,42$ ммоль/л. Среди включенных в исследование 272 (46,9%) опрошенных имели низкий риск развития СД 2, из них мужчин было в 2 раза больше, 63,7%, чем женщин, 35,2% ($p < 0,05$). Незначительно повышенный риск определили у 193 (33,3%) принявших участие в акции лиц, с одинаковой частотой выявления у мужчин (50,3%) и у женщин (49,7%). Умеренный риск определен у 65 (11,5%) опрошенных, в том числе у 42 (64,6%) женщин, что в 2 раза больше количества лиц мужского пола 23 (35,4%). Высокий риск зарегистрирован у 36 (6,2%) опрошенных, из них у 16 (44,4%) мужчин и у 20 (55,6%) женщин.

Заключение. В ходе акции у более 50% участников установлен повышенный риск развития СД 2, что ассоциировано с полом и возрастом, ИМТ, ОТ и гликемией. Низкий риск развития заболевания характерен для лиц мужского пола, умеренный — для женского. Гипергликемия выявлена у 7,6% участников акции, в большинстве случаев у лиц с повышенным риском развития СД 2 по шкале FINDRISC.

Ключевые слова: сахарный диабет, факторы риска, гликемия, ожирение.

Objective. To determine the ten-year type 2 diabetes (T2DM) risk with FINDRISK questionnaire.

Materials and methods. We included 566 workers (310 men and 256 women) in the study who were proposed to write in FINDRISK questionnaire. We measured anthropometric data (height, weight, waist circumference (WC), body mass index (BMI)), the blood glucose was measured by a rapid test method. Patients with history of diabetes mellitus type 2 were excluded. The results are presented as $M \pm \sigma$, differences were statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Participants were 44.26 ± 12.62 years old with 25.09 ± 3.16 kg/m² BMI and 5.02 ± 0.42 mmol/l blood glucose. Of them, 46.9% of participants were at a low risk for T2DM the risk for the men (63.7%) being twice as much as for the women (35.2%) ($p < 0.05$). 34.1% of participants were at a slightly increased risk for T2DM with the same frequency among the men (50.3%) and the women (49.7%). A moderate risk was registered in 11.2% of participants in the group of women (64.6%) being twice as much as in the group of men (35.4%). A high risk was identified in 6.2% of the patients being a little higher among the women (55.6%) than among the men (44.4%).

Conclusion. In general, 50% of participants were at an increased risk for T2DM development and was associated with the gender, BMI, WC, and the blood glucose level. A low risk for the disease development was characteristic for men and an average one — for women. Hyperglycemia was identified in 7.6% of the action participants most often among the persons at a high risk for T2DM development determined by the FINDRISK scale. A relatively high risk of T2DM development among the participants confirmed applicability of prevention measures in that population group.

Key words: diabetes mellitus, risk factors, glycemia, obesity.

HEALTHCARE. 2017; 11: 19—26.

OUTCOMES OF MEDICAL EDUCATIONAL ACTION «STOP DIABETES» AT MINSK INDUSTRIAL ENTERPRISE

N. V. Karlovich, T. V. Mokhort, E. V. Yurenya, S. A. Segen, V. N. Strugach, O. N. Shishko, I. P. Barkovskaya, E. N. Kamotskaya

Согласно официальной статистике, на 01.01.2017 в Минске на диспансерном учете состояли 64 795 пациентов с сахарным диабетом (СД) — 4,2% от общей популяции взрослого населения, из которых 60 613 (93,5%) — пациенты с СД 2-го типа (СД 2). Ежегодный темп

прироста числа пациентов с СД 2 составляет 8—10%.

В связи с тем, что, по оценкам экспертов Международной федерации диабета (IDF), в 30% случаев дебюту СД 2 предшествуют нарушения углеводного обмена (нарушенная глике-

мия натошак и нарушенная толерантность к глюкозе [1]), а в 50% случаев заболевание протекает скрытно и своевременно не диагностируется [2], возрастает роль проведения среди населения медико-просветительных акций, в ходе которых осуществляется работа по повышению информированности населения о факторах риска возникновения СД 2, а также оценка факторов риска и скрининг гипергликемии.

Актуальность профилактики и ранней диагностики СД 2 определяется тем, что при СД значительно возрастает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые в настоящее время занимают 1-е место в структуре причин смерти взрослого населения.

Подтверждением этому являются крупные рандомизированные многоцентровые исследования. По результатам исследований NHANES II (US National Health and Nutrition Examination Survey) и DECODE (Data from the Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe), увеличение риска смертности от ССЗ и увеличение числа случаев смертности от ССЗ ассоциировалось с наличием гипергликемии через 2 ч после приема 75 г глюкозы. Относительный риск смерти от ССЗ повышен на 30% у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, на 80% — у лиц с недиагностированным СД. У людей с установленным диагнозом СД риск смерти выше в 2,8 раза по сравнению с теми, у кого его нет. При сочетании СД 2 с артериальной гипертензией в 5 раз возрастает риск инфаркта миокарда, в 6 раз выше смертность после перенесенного инфаркта миокарда, в 8 раз — риск развития острого нарушения мозгового кровообращения [3].

Для выявления группы риска СД 2 используются специальные опросники (табл. 1), разработанные на основании оценки факторов рис-

ка развития заболевания [4—8]. Они могут заполняться участниками акций самостоятельно либо с помощью специально подготовленных работников.

Материал и методы

Медико-профилактическая акция «СТОП ДИАБЕТ» проводилась с 10.10.2016 по 21.10.2016 среди работников ЗАО «Атлант», у которых ранее не устанавливался диагноз СД 2. Своевременная диагностика заболевания у работников предприятия обеспечена ежегодным скрининговым исследованием гликемии натошак.

Целью акции было повышение информированности работников предприятия о факторах риска СД, выявление групп риска развития заболевания, оценка распространенности гипергликемии.

Мероприятия акции:

- чтение лекции на тему «Сахарный диабет 2-го типа, его симптомы, диагностика и профилактика»;
- опрос для уточнения субъективной оценки участником акции своего риска развития СД 2;
- уточнение риска развития СД 2 по анкете FINDRISC;
- определение уровня гликемии натошак;
- направление участников акции при значениях гликемии более 6,1 ммоль/л на консультацию к врачу-эндокринологу для диагностики и определения тактики лечебно-профилактических мероприятий;
- индивидуальное консультирование участников акции в формате «вопрос — ответ».

Опросник (анкета) FINDRISC применяется во многих странах и рекомендован рабочей группой Европейского общества кардиологов и Ев-

Таблица 1

Опросники для выявления группы риска развития СД 2

Опросник	Оцениваемые факторы риска
Немецкий [4]	Возраст, окружность талии (ОТ), артериальная гипертензия (АГ), физическая активность, употребление алкоголя, кофе, цельного зерна и красного мяса
Кембриджский [5]	Возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), наследственность по диабету, использование гипотензивных препаратов или глюкокортикостероидов, курение
Датский [6]	Возраст, пол, ИМТ, наследственность по диабету, АГ, физическая активность
Финский FINDRISC [7]	Возраст, ИМТ, ОТ, гипотензивная терапия, гипергликемия в анамнезе, физическая активность, употребление фруктов, овощей и ягод, наследственность по диабету
Опросник Американской диабетической ассоциации (ADA) [8]	Возраст, пол, рождение ребенка с большим весом, этническая принадлежность, уровень образования, ожирение, гиподинамия, наследственность по диабету

ропейской ассоциации по изучению СД. Безусловным преимуществом опросника является то, что вопросы анкеты просты и доступны для понимания лицам без медицинской подготовки, являются хорошим средством для ознакомления людей с факторами риска СД, акцентируют их внимание на важности здорового образа жизни и на те факторы образа жизни, на которые он может самостоятельно оказать влияние [9].

Ответ на каждый вопрос оценивается по определенному числу баллов, на основании которого определяется риск СД 2 (максимально возможная сумма баллов — 26). В зависимости от набранных баллов проводится стратификация участников акции по группам риска СД в течение последующих 10 лет: низкий риск (менее 7 баллов), незначительно повышенный (7—11), умеренный (12—14), высокий (15—20), очень высокий (более 20). Анкета участника акции представлена на рис. 1.

АНКЕТА акции «СТОП ДИАБЕТ»
заполняет участник акции

Фамилия, имя, отчество _____

Ваш пол: муж жен Год рождения _____

1. Как Вы думаете, у Вас есть риск развития сахарного диабета?

низкий средний высокий

2. Имеете ли Вы ежедневно как минимум 30 мин физической активности на работе и во время досуга? (например, ходьба)

Да 0 баллов
Нет 2 балла

3. Как часто Вы употребляете в пищу овощи, фрукты, ягоды?

Ежедневно 0 баллов
Не каждый день 2 балла

4. Принимали ли Вы когда-либо регулярно лекарственные средства для снижения артериального давления?

Нет 0 баллов
Да 2 балла

5. Был ли у Вас когда-либо уровень глюкозы в крови выше нормы? (при обследовании, во время болезни, в период беременности)

Нет 0 баллов
Да 2 балла

6. Болеет ли кто-либо из членов Вашей семьи или ближайших родственников сахарным диабетом? (1-го или 2-го типа)

Нет 0 баллов
Да: дед, бабушка, тетя, дядя, двоюродные братья/сестры 3 балла
Да: родители, братья, сестры или дети 5 баллов

После первичной обработки были исключены анкеты, которые имели дефекты заполнения и могли исказить результаты анализа. В окончательную разработку включены анкеты 564 участников акции.

Статистическую обработку результатов проводили средствами прикладной программной системы STATISTICA, version 13. Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического \pm среднее квадратичное отклонение ($M \pm \sigma$).

Результаты и обсуждение

Среди 564 участников акции было 310 (54,9%) мужчин и 254 (45,0%) женщины. В двух анкетах данные о поле отсутствовали. Подавляющее большинство (84,5%) — лица трудоспособного возраста (от 40 до 60 лет).

В ходе оценки факторов риска развития СД 2 по анкете FINDRISC установлено следующее.

АНКЕТА акции «СТОП ДИАБЕТ»
медицинский работник

Рост, см	ИМТ, кг/м ²
Вес, кг	Окружность талии, см

7. Индекс массы тела

<25 кг/м ²	<input type="checkbox"/>	0 баллов
25-30 кг/м ²	<input type="checkbox"/>	1 балл
>30 кг/м ²	<input type="checkbox"/>	3 балла

8. Окружность талии (измеряют на уровне пупка)

Муж	Жен		
<94 см	<80 см	<input type="checkbox"/>	0 баллов
94-102 см	80-88 см	<input type="checkbox"/>	3 балла
>102 см	>88 см	<input type="checkbox"/>	4 балла

9. Возраст, лет

До 45	<input type="checkbox"/>	0 баллов
45-54	<input type="checkbox"/>	2 балла
55-64	<input type="checkbox"/>	3 балла
старше 64 лет	<input type="checkbox"/>	4 балла

Сумма баллов, набранных по пунктам 2-9 _____

Риск развития сахарного диабета

низкий (<7) слегка повышен (7-11) умеренный (12-14)
 высокий (15-20) очень высокий (>20)

Гликемия _____ ммоль/л
дата время результат

Последний прием пищи _____
дата время

Рис. 1. Анкета участника акции

Оценка ИМТ. Нормальный ИМТ установлен у 33,2% участников акции, избыточный — у 43,6%, ожирение — у 23,2% (рис. 2).

По результатам расчета ИМТ проводилась стратификация риска развития ССЗ (табл. 2). Таким образом, почти 2/3 участников акции имели риск развития ССЗ от повышенного до чрезвычайно высокого. При этом установлена достоверная корреляционная взаимосвязь ИМТ и возраста участника: чем больше возраст пациента, тем больше ИМТ ($R=0,24$; $p<0,05$). Нормальный ИМТ установлен у 33,2% участников акции, причем среди мужчин этот показатель составил 33,4%, у женщин — 33,6%. Избыток массы тела (МТ) имели 43,6% участников акции, причем мужчин (49,5%) в этой группе оказалось больше, чем женщин (36,8%). Ожирение I степени зарегистрировано у 15,6% респондентов: 14,9% мужчин, 16,6% женщин. Доля лиц с ожирением II степени составила 5,5% (9,1% женщин и 2,6% мужчин, $p>0,05$). Ожирение III степени выявлено у 2,1% опрошенных, распространенность его у женской части участников акции составила 4% ($p>0,05$).

Окружность талии. В норме ОТ не превышает 80 см у женщин, 94 см у мужчин. Увеличением ОТ I степени считается 80—88 см у жен-

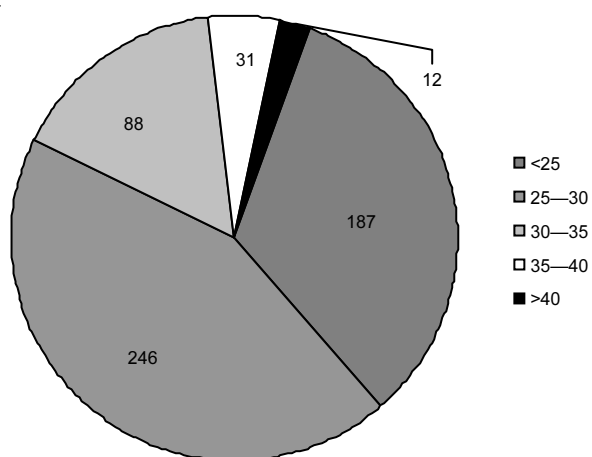


Рис. 2. Распределение участников акции по ИМТ

щин и 94—102 см у мужчин; II степени — более 88 см у женщин и более 102 см у мужчин. Нормальный показатель ОТ установлен у 55,1% участников акции, среди них у 54,8% мужчин и у 32,7% женщин. Увеличение ОТ II степени имели 13,2% мужчин и 39,0% женщин (рис. 3).

Физическая активность. 497 (87,8%) участников акции отметили в анкете, что имеют достаточную физическую активность — более 30 мин в день. Однако в анкете не уточнено, какие виды физической активности имеются в виду. В настоящее время рекомендуется следующая практика физической активности: в возрасте 18—65 лет люди должны уделять не менее 150 мин в неделю аэробной физической нагрузке средней интенсивности или не менее 75 мин в неделю высокой интенсивности или аналогичной физической активности средней и высокой интенсивности [10]. По рекомендациям ВОЗ, достаточная аэробная физическая нагрузка необходима для укрепления сердечно-легочной системы, костно-мышечных тканей, снижения риска неинфекционных заболеваний и депрессии.

Употребление в пищу овощей, фруктов или ягод. 162 (28,7%) участника акции не каждый день употребляют в пищу овощи, фрукты или ягоды. Эксперты ВОЗ с целью снижения риска развития СД 2 рекомендуют ежедневно



Рис. 3. Распределение участников акции по ОТ

Классификация ожирения по ИМТ и риск развития ССЗ (ВОЗ, 1997)

Таблица 2

Тип МТ	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит МТ	<18,5	Низкий (повышенный риск других заболеваний)
Нормальная МТ	18,5—24,9	Обычный
Избыточная МТ	25,0—29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0—34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0—39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	≥40	Чрезвычайно высокий

употреблять не менее 3—4 порций фруктов и овощей [11]. Однако в опроснике отсутствует конкретное указание на объем овощей и фруктов, поэтому делать выводы о том, что опрошенные в своем большинстве употребляют достаточно овощей и фруктов не представляется возможным.

Артериальная гипертензия или прием гипотензивных препаратов. У 213 (37,6%) опрошенных ранее установлен диагноз АГ, они принимали гипотензивные препараты. Полученные данные о приеме антигипертензивных лекарственных средств почти у 37,0% участников акции подтверждали факт наличия метаболического синдрома, включающего также избыточную массу тела у 45,1% и ожирение у 38,0% среди опрошенных с АГ. Изменения такого характера часто сопутствуют нарушению углеводного обмена, а в 25—45,0% случаев предшествуют развитию гипергликемии.

Интересным является тот факт, что пятая часть опрошенных (19,5%) указали на гипергликемию в анамнезе, в то время как участие лиц с СД 2 было исключено дизайном исследования. Довольно высокая частота гипергликемии в анамнезе может быть обусловлена гестационным СД, стрессовой гипергликемией либо незавершенным обследованием по поводу предиабета.

Отягощенный наследственный анамнез. Известно, что наследуемость СД 2 очень высока и составляет, по данным разных источников, 26—80% [12]. Отягощенный наследственный анамнез по СД зарегистрирован у 20,0% участников акции, из них у близких родственников — в 9,1% случаев, у дальних — в 10,9%.

В ходе оценки суммарного риска развития СД 2 по анкете FINDRISC установлено следующее.

Среди участников акции низкий риск развития СД в течение последующих 10 лет установлен у 48,1% участников (272 человека). Низкий риск развития СД 2 характерен для пациентов молодого и среднего возраста ($44,26 \pm 12,62$ года) ростом $171,65 \pm 8,07$ см, весом $74,19 \pm 10,73$ кг, с нормальной или избыточной массой тела (ИМТ $25,09 \pm 3,16$ кг/м²), ОТ $83,35 \pm 7,89$ см и нормальным уровнем глюкозы в крови — $5,02 \pm 0,42$ ммоль/л.

Слегка повышенный риск развития СД установлен у 34,1% (193 человека), из них 50,3% мужчин, 49,7% женщин. Средний возраст — $51,85 \pm 7,86$ года, ИМТ — $29,20 \pm 3,37$ кг/м², ОТ —

$94,34 \pm 7,65$ см, уровень глюкозы в крови — $5,32 \pm 0,47$ ммоль/л.

Умеренный риск развития СД имели 65 (11,5%) участников. В данной подгруппе преимущественно женщины (64,6%). Средний возраст пациентов с умеренным риском развития СД составил $53,69 \pm 7,02$ года, ИМТ — $30,86 \pm 4,60$ кг/м², ОТ — $97,63 \pm 8,42$ см, уровень глюкозы в крови — $5,63 \pm 0,56$ ммоль/л.

Высокий риск зарегистрирован у 6,2% респондентов. В данной группе женщин было 55,6%, мужчин — 44,4%. Средний возраст составил $55,94 \pm 5,61$ года, ИМТ — $31,66 \pm 2,55$ кг/м², ОТ — $100,72 \pm 8,39$ см, уровень глюкозы в крови — $5,43 \pm 0,46$ ммоль/л.

Очень высокий риск развития СД у участников акции зарегистрирован не был.

Для сравнения, в 2001 г. в Беларуси был проведен скрининг СД 2 по уровню фруктозамина с оценкой результатов теста на толерантность к глюкозе, определивший наличие предиабета и СД у 11,7% обследованных аналогичной возрастной группы в условиях отсутствия ежегодного скрининга заболевания по результатам тощаковых значений гликемии [13]. При проведении Республиканской акции по ранней диагностике и профилактике СД (2011 г.) в случайной популяции обратившихся по результатам использования шкалы FINDRISC 10-летний риск СД 2 составил 15,5%, что значительно выше результатов, полученных в нашем исследовании (6,2% с высоким риском) [14]. Выявленное уменьшение риска среди обследованных по сравнению с республиканскими значениями, отражает эффективность диагностических и профилактических мероприятий, проводимых среди работников ЗАО «Атлант». Также необходимо учитывать, что опрос проводился среди лиц с отсутствием СД 2, поскольку все работники ЗАО «Атлант» ежегодно обследуются на уровень гликемии, и выявляемость нарушений углеводного обмена по гликемии у них высокая.

Анализ данных, полученных в ходе аналогичных исследований с использованием опросника FINDRISC в других странах, свидетельствует о схожести полученных результатов. Так, среди опрошенных жителей Финляндии более 15 баллов, что соответствует высокому и очень высокому риску развития СД 2 в течение 10 лет, выявлено у 15,0%, у 19,5% опрошенных жителей Испании. Более 12 баллов, что соответству-

ет умеренному, высокому и очень высокому риску развития СД 2 в течение 10 лет, отмечено у 24,7% опрошенных жителей Венгрии [15].

В рамках международного проекта НАPIEE в 2003—2005 гг. проведено обследование (1-й скрининг) репрезентативной популяционной выборки мужчин и женщин в возрасте 45—69 лет в Новосибирске. Получены следующие результаты: низкий и слегка повышенный риск развития СД в ближайшие 10 лет имеют 68,3% респондентов (82,3% мужчин, 56,5% женщин), средний риск — 22,9% (13,8% мужчин, 30,6% женщин), высокий и очень высокий риск — 8,8% (3,9% мужчин, 12,2% женщин).

Характеристика участников акции в зависимости от степени риска развития СД 2 по возрасту, ИМТ, ОТ и уровню глюкозы представлена на рис. 4.

Пациенты с различным уровнем риска развития СД различались по весу, ИМТ, ОТ и уровню глюкозы в крови, а также по возрасту ($p < 0,001$). Исследования последних лет пока-

зали, что при ИМТ менее 35 надежным признаком избыточного накопления жировой ткани в абдоминальной области является ОТ. Причем и ИМТ, и ОТ независимо друг от друга связаны с риском развития СД 2, но ОТ является более сильным фактором риска у женщин, чем у мужчин. Увеличение ОТ является также показателем клинического риска развития метаболических осложнений ожирения, таких как инсулинорезистентность, дислипидемия, подагра, гипертензия.

По последним рекомендациям Американской диабетологической ассоциации, скрининг СД 2 следует проводить у лиц старше 45 лет. Распределение участников акции в возрасте до 45 лет и 45 лет и старше в зависимости от установленного риска развития СД 2 представлено на рис. 5. В старшей возрастной группе (старше 45 лет) доля пациентов с высоким риском существенно преобладает над долей пациентов с таким же риском в возрасте до 45 лет ($p < 0,001$). Преобладающим в группе до 45 лет

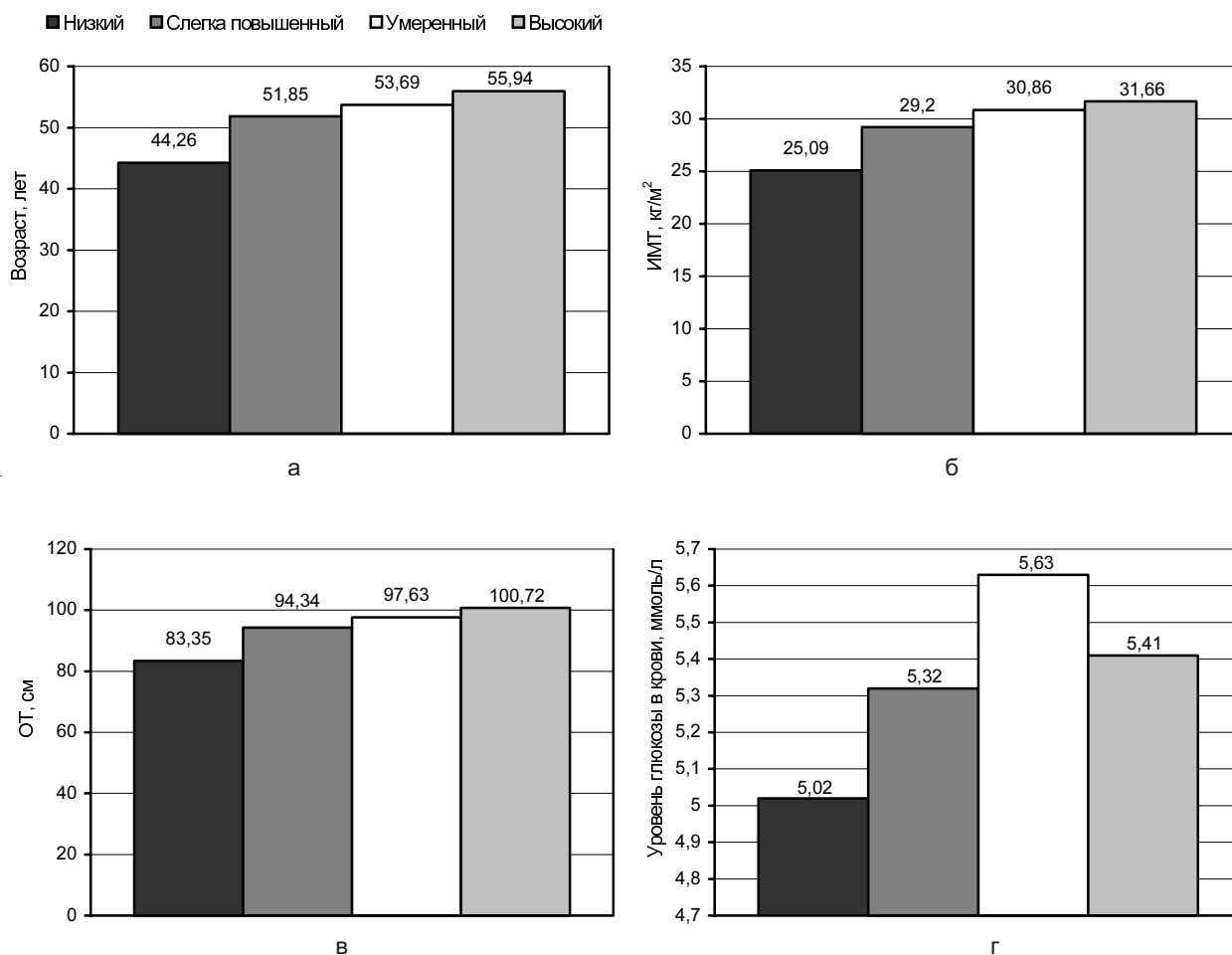


Рис. 4. Риск развития СД у участников акции в зависимости от среднего возраста (а), ИМТ (б), ОТ (в), уровня глюкозы в крови (г)

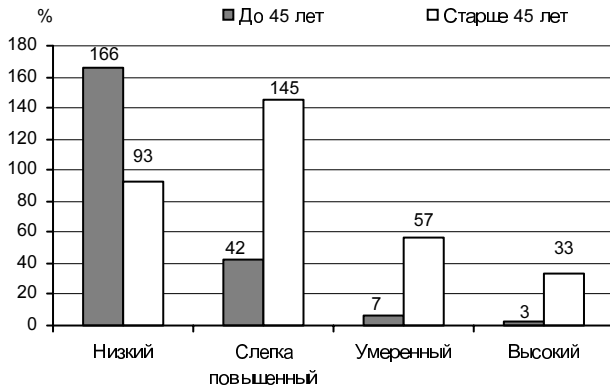


Рис. 5. Риск развития СД 2 у пациентов в возрастных категориях до 45 лет и старше 45 лет: 1 — низкий; 2 — слегка повышенный; 3 — умеренный; 4 — высокий

стал низкий риск, тогда как для участников старше 45 лет — слегка повышенный.

При проведении корреляционного анализа установлена достоверная взаимосвязь риска развития СД со всеми параметрами, данные приведены в порядке убывания коэффициента корреляции: ИМТ ($R=0,59$); ОТ ($R=0,56$); АГ или прием гипотензивных лекарственных средств ($R=0,54$); возраст ($R=0,51$); наличие гипергликемии в анамнезе ($R=0,39$), физическая активность ($R=0,27$); употребление овощей и фруктов ($R=0,17$). Таким образом, наиболее важными факторами риска развития СД 2 являются абдоминальное ожирение, АГ в анамнезе и возраст пациента.

Ответы на вопрос анкеты о том, считают ли пациенты, что у них есть риск развития СД, распределились следующим образом:

— 59,0% пациентов (333 человека) считают, что риск развития СД низкий, среди них по шкале FINDRISK низкий риск установлен у 57,7%, слегка повышенный — у 32,4%, умеренный — у 7,2%, высокий — у 2,7% опрошенных;

— 33,8% (191 участник) указали на наличие у себя среднего риска развития СД. Расчетный риск в данной группе составил: 34,0% участников акции имели низкий риск, немногим больше оказалось количество пациентов со слегка повышенным (38,8%), 17,3% опрошенных с умеренным риском и наименьшее количество (10,0%) пришлось на долю пациентов с высоким риском развития СД;

— 3,2% (18 пациентов) отметили высокий риск развития СД. Удельный вес пациентов в данной группе с высоким риском, рассчитанным по шкале FINDRISK, составил 33,3%, с умеренным — 38,9%, со слегка повышенным —

22,2% и с низким — 5,6% респондентов. Очень высокий риск среди обследованных не был выявлен.

При корреляционном анализе установлена достоверная взаимосвязь риска развития СД, рассчитанного по шкале FINDRISK, и субъективно оцененного участником акции ($R=0,32$). На рис. 6 представлены результаты сравнения субъективной оценки риска СД 2 участником акции и расчетного 10-летнего риска развития СД по шкале FINDRISK. Данные свидетельствуют о довольно точной оценке риска участниками акции, что косвенно свидетельствует об удовлетворительной информированности работников ЗАО «Атлант» о факторах риска развития заболевания.

Гипергликемия выявлена у 43 (7,7%) респондентов из 557. Среди участников акции с гипергликемией высокий риск развития СД по шкале FINDRISK имели 16,3% (7), умеренный — 25,6% (11), слегка повышенный — 41,8% (18), низкий — 16,3% (7). В подгруппе респондентов с нормогликемией (92,3% (514) участников акции) высокий риск развития СД установлен у 5,6% (29), умеренный — у 10,5% (54), слегка повышенный — у 34,1% (175), низкий — у 49,8% (256), $p<0,001$. В ходе корреляционного анализа установлено, что на выявление гипергликемии наибольшее влияние оказывает возраст респондента ($R=0,25$), ОТ ($R=0,24$), ИМТ ($R=0,22$), наличие в анамнезе гипергликемии ($R=0,21$), АГ ($R=0,20$).

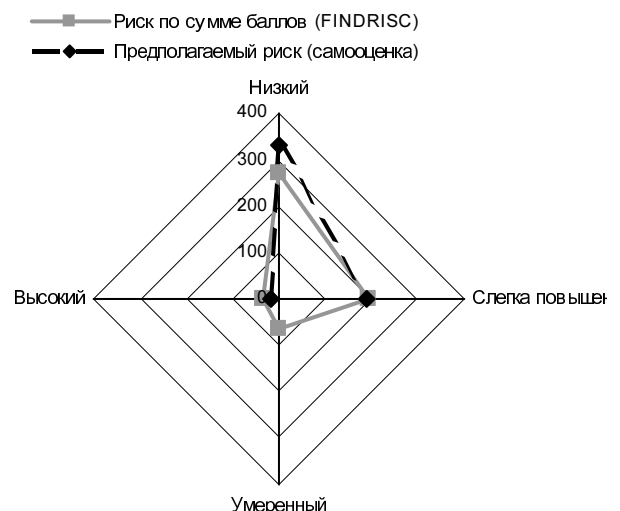


Рис. 6. Риск развития СД по сумме баллов опросника FINDRISK и по результатам самооценки риска участником акции

Таким образом, в ходе акции у более чем у 50% участников установлен повышенный риск развития СД 2. Это подтверждает актуальность проведения активных профилактических мероприятий среди населения данной возрастной группы, в том числе в формате медико-просветительной акции. Проведение акций среди работников предприятий эффективно с точки зрения привлечения к акции лиц трудоспособного возраста. По данным официальной статистики, именно данная категория лиц в республике менее активно обращается за медицинской помощью.

Гипергликемия выявлена у 7,7% опрошенных, в большинстве случаев у лиц с повышенным риском СД 2 по шкале FINDRISC. На данный показатель оказало влияние ежегодное проведение среди работников предприятия скрининга гипергликемии в рамках медицинского осмотра, что обеспечивает своевременную диагностику СД. Выявление гипергликемии в наибольшей степени зависит от возраста человека, наличия избыточного веса или ожирения по абдоминальному типу, а также гипергликемии в анамнезе. Оценке данных факторов следует отдавать предпочтение при планировании скрининга гипергликемии. 2/3 работников ЗАО «АТЛАНТ», принявших участие в акции, имели избыточный вес или ожирение, пятая часть — гипергликемию в анамнезе.

Оценка риска СД 2 по шкале FINDRISC является примером прогностической модели, так как позволяет проводить стратификацию риска развития заболевания в последующие 10 лет, а также носит просветительный характер для населения в отношении факторов риска развития СД 2. Однако данная шкала не предлагает алгоритм действий для каждой группы риска с целью своевременной диагностики СД 2 и уменьшения вероятности развития заболевания в указанный период, что требует дальнейшей работы в этом направлении.

Контактная информация:

Карлович Наталья Викторовна — главный врач.
Городской эндокринологический диспансер.
220029, г. Минск, ул. Киселева, 7; сл. тел.: +375 17 284-74-15.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. В. К., Е. В. Ю.
Сбор и обработка материала: Н. В. К., В. Н. С., С. А. С., Е. Н. К., И. П. Б.

Статистическая обработка данных: С. А. С., Н. В. К., О. Н. Ш.

Написание текста: Н. В. К., С. А. С., Е. В. Ю., О. Н. Ш.

Редактирование: Н. В. К., Т. В. М., О. Н. Ш., Е. Н. К., И. П. Б.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Knowler W. C., Barrett-Connor E., Fowler S. E., et al. *Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N. Engl. J. Med.* 2002; 346(6): 393—403.
2. Rowley W. R., Bezold C., Arian Y., et al. *Diabetes 2030: insights from yesterday, today, and future Trends. Popul. Health Manag.* 2017; 20(1): 6—12.
3. Schulze M. B., Hoffmann K., Boeing H. et al. *An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. Diabet. Care.* 2007; 30(3): 510—5.
4. *Implementation of Type 2 Diabetes Prevention Plan in Pirkanmaa, South Ostrobothnia, North Ostrobothnia, Northern Savo and Central Finland Hospital Districts. Tampere: Finnish Diabetes Association; 2006. 62 p.*
5. Herman W. H., Smith P. J., Thompson T. J., et al. *A new and simple questionnaire to identify people at increased risk for undiagnosed diabetes. Diabet. Care.* 1995; 18(3): 382—7.
6. *World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Global recommendations on physical activity for health. Geneva, 2004. Available at: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/ru>. (in Russian)*
7. *World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Stimulation of consumption of fruits and vegetables all over the world. Geneva, 2004. Available at: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/ru>. (in Russian)*
8. Galstyan G. R. *Metabolic disorders of type 2 diabetes and methods for their correction. RMZh.* 2001; 24: 1098. (in Russian)
9. Kuraeva T. L., Dedov I. I. *Genetics of diabetes mellitus: history and current state of the problem. Sakharnyy diabet.* 2005; 3: 14—6. (in Russian)
10. Mokhort T., Bylodid I., Zalutskaya H. *The results of screening-diagnostics of NIDDM in Belarus. Diab. Nutr. Metab.* 1997. 10 (Suppl. 1.3). (in Russian)
11. *November14 — International Day for Struggling with Diabetes. Available at: <http://www.5gp.by/index.php/polezno/17-edz/260-14-noyabrya-vsemirnyj-den-borby-protiv-diabeta>. (in Russian)*
12. Sahnero-Fort M. A. *Baseline risk of Diabetes Mellitus in Primary Health Care Services by FINDRISC test, associated factors and clinical outcome after 18 months of follow-up. Rev. Clin. Esp.* 2010; 9: 448—53.
13. Winkler G. *Risk-stratified screening for diabetes in adults: results of the first investigation in Hungary. Orv. Heti.* 2010; 151(17): 691—6.
14. Mustafina S. V., Rymar O. D., Sazonova O. V., et al. *Validation of the Finnish risk scale «FINDRISC» on the European population of Siberia. Sakharnyy diabet.* 2016; 19(2): 113—8. (in Russian)
15. Senchenko I. K., Novokreshchenova I. G. *Organization of medical and social assistance for elderly people according to the opinion of doctors. Saratovskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet im. V.I. Razumovskogo. ID: 2013-12-231-A-3072. (in Russian)*

Поступила 12.05.17.



Т. В. БОБР

СОСТОЯНИЕ СЕТЧАТКИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПРИ ПЕРЕВОДЕ НА ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ

РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Цель исследования. Проанализировать изменения состояния сетчатки у пациентов с сахарным диабетом при переводе на инсулинотерапию.

Материал и методы. В работе использованы результаты офтальмологического обследования 32 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (64 глаза), переводимых на инсулинотерапию (ИТ). Средний возраст составил $59,0 \pm 2,3$ года. Пациенты разделены на группы в зависимости от стадии диабетической ретинопатии (ДР): 1-я группа — с неproлиферативной ДР, 2-я — с проproлиферативной ДР и 3-я группа — с проproлиферативной ДР. Исследование проводили до назначения инсулинотерапии и через 6 мес.

Результаты. Получены следующие результаты: через 6 мес после перевода на ИТ прогрессирование ДР (увеличение геморрагий и отека, переход в другую стадию и др.) в 1-й группе зарегистрировано в 17,8% случаев (5 глаз), во 2-й — в 42,3% (11 глаз), в 3-й — в 80% (8 глаз). Прогрессирование ДР отмечено у 16,6% обследованных с ИМТ менее 25 кг/м^2 , у 45,4% с ИМТ от 25 до 30 кг/м^2 и у 53,3% с ИМТ 30 кг/м^2 и более. Снижение уровня HbA1c произошло в среднем на $1,6 \pm 0,02\%$, но не достигло нормальных значений (6,0%). Наличие и степень тяжести ДР у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, были четко взаимосвязаны с высоким уровнем артериального давления.

Заключение. При переводе на инсулинотерапию на развитие ДР влияют исходное состояние сетчатки, индекс массы тела, уровень гликированного гемоглобина, длительность сахарного диабета, артериальная гипертензия.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, инсулинотерапия, инсулинорезистентность.

Objective. To analyze the factors affecting the diabetic retinopathy (DR) course in transition to the insulin therapy.

Materials and methods. The results of the ophthalmological examinations of 32 patients with diabetes type 2 (64 eyes) transferred to the insulin therapy are presented. The average age was of 59.0 ± 2.3 years. The patients were divided into groups depending on the DR stage: Group 1 consisted of patients with non-proliferative DR, Group 2 — of those with proproliferative DR, and Group 3 — of subjects with proliferative DR. The study had been conducted before the insulin therapy was prescribed and in 6 months after.

Results. After 6 months had passed, the diabetic retinopathy progression in Group 1 was registered in 17.8% of cases (5 eyes), in Group 2 — in 42.3% (11 eyes) of cases, in Group 3 — in 80% (8 eyes) of cases. The DR progression was observed in 16.6% of the patients having BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$, 45.4% of subjects having BMI 25 kg/m^2 to 30 kg/m^2 , and in 53.3% of those having BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. The HbA1c level decreased by $1.6\% \pm 0.02\%$ in average but did not reach the normal value (6.0%). The DR presence and severity in patients with diabetes type 2 was clearly associated with a high blood pressure.

Conclusion. When transferring a patient to the insulin therapy the doctor should consider the following factors: the retina initial state, the body mass index, the glyated hemoglobin level, the diabetes duration, hypertension presence and severity.

Key words: diabetic retinopathy, insulin therapy, insulin resistance.

HEALTHCARE. 2017; 11: 27—30.

RETINA STATE IN PATIENTS WITH DIABETES TYPE 2 TRANSFERRED TO INSULIN THERAPY

T. V. Bobr

Сахарный диабет (СД) является серьезной медико-социальной проблемой XXI века. Увеличение заболеваемости СД в Республике Беларусь, как и во всем мире, ставит перед системой здравоохранения страны ряд важных вопросов, в том числе: правильная и своевременная диагностика, организация адекватной медицинской помощи, профилактика развития осложнений заболевания. Всего в Республике Беларусь зарегистрированы 223 955 пациентов, из них

1500 — дети [1]. Поражение органа зрения при СД занимает особое место, так как существенно влияет на качество жизни пациентов. Причем из всех клинических проявлений диабетического поражения глаз наибольшую опасность представляет ретинопатия, являясь основной причиной прогрессирующего и безвозвратного снижения зрения, вплоть до слепоты [1, 2].

Определение факторов риска и критериев прогнозирования диабетической ретинопатии

(ДР), необходимых для разработки подходов к ранней профилактике ее возникновения и прогрессирования, является одной из важнейших задач офтальмодиабетологии. Современная офтальмология обладает достаточным запасом знаний о таком грозном осложнении СД, как ретинопатия. Однако, несмотря на это, она продолжает оставаться основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста во всех развитых странах. Считается, что у подавляющего большинства пациентов потерю зрения, связанную с ДР, можно предотвратить. СД 2-го типа (СД 2) составляет почти 90% от общего числа пациентов с диабетом. Заболеваемость им постоянно растет в связи с увеличением продолжительности жизни, распространением «диабетогенного» образа жизни (гиподинамия, высококалорийное питание, ожирение) и совершенствованием методов диагностики диабета [3].

Не всегда даже при помощи максимальных доз пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) удается достичь нормогликемии. Показаниями для назначения лечения СД 2 инсулином являются отсутствие компенсации СД при использовании диетотерапии в сочетании с ПСП, особенно в сочетании с тяжелыми поздними осложнениями диабета, или наличие у пациента противопоказаний к назначению ПСП [4].

Говоря о патофизиологических аспектах инсулинотерапии (ИТ) у пациентов с СД 2, следует отметить, что она в определенной степени воздействует на каждое из трех главных звеньев патогенеза: недостаточность секреции инсулина, избыточную продукцию глюкозы печенью и уменьшение периферической утилизации глюкозы. Большая частота сосудистой патологии у пациентов с СД 2, возможно, связана с инсулинорезистентностью. Связь между инсулинорезистентностью и совокупностью нарушений, включающих дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ), андронное ожирение, обозначают как метаболический синдром [4].

Многие авторы получили данные о том, что перевод на ИТ не влияет на состояние сетчатки у пациентов с СД 2. Но все же многие авторы сообщают о прогрессировании ДР у пациентов с данным заболеванием после перевода на ИТ, которое встречается, по различным данным, в 26,3—66,7% случаев. По мнению исследователей, это можно объяснить рядом причин: тяжелым поражением сетчатки к моменту перевода, длительно существующим высоким уровнем ги-

пергликемии или его резким снижением, большой длительностью СД, высоким уровнем артериального давления (АД) и наличием нефропатии [4, 5].

Цель работы — проанализировать изменения состояния сетчатки у пациентов с СД при переводе на инсулинотерапию.

Материал и методы

Представлены результаты обследования 32 пациентов с СД 2 (64 глаза), переводимых на ИТ. Средний возраст — $59,0 \pm 2,3$ года. Доля женщин составила 53,0%, мужчин — 47,0%. Длительность заболевания в каждой группе варьировала от 7 до 15 лет. Стадию ДР устанавливали в соответствии с классификацией M. Porta и E. Kohner с учетом критериев ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) [6]. Пациенты разделены на группы в зависимости от стадии диабетической ретинопатии: 1-я группа — 14 человек (28 глаз) с ДР-1, 2-я — 13 человек (26 глаз) с ДР-2 и 3-я — 5 человек (10 глаз) с ДР-3. Распределение по полу в группах следующее: 1-я группа — 9 (64,3%) женщин, 5 (35,7%) мужчин; 2-я — 7 (53,8%) и 6 (46,2%) соответственно, 3-я — 1 (20,0%) и 4 (80,0%) соответственно.

При переводе на ИТ проводилось полное офтальмологическое обследование (визометрия, тонометрия, офтальмоскопия, фундускопия, ультразвуковое исследование глазного яблока, оптическая когерентная томография сетчатки). Вышеуказанные исследования повторялись через 6 мес после начала ИТ.

Оценивали следующие факторы: исходное состояние сетчатки до перевода на ИТ, индекс массы тела (ИМТ), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c, %), пол, длительность СД, АГ.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета STATISTICA. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: описание количественных признаков представлено в виде среднего значения (M) \pm ошибка среднего (m); p — достигнутый уровень значимости при проверке различий. Различия расценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ряд авторов указывают на то, что прогрессирование ДР после перевода на ИТ зависит от тяжести ретинопатии до назначения инсулина. По некоторым данным, через 6 мес после перевода на ИТ появления новых случаев ретинопатии не

происходит, а у 66,7% пациентов отмечается прогрессирование непролиферативной и препролиферативной ДР. Таким образом, ухудшение состояния сетчатки чаще встречается у пациентов с более тяжелыми стадиями ДР до начала ИТ и реже — при отсутствии изменений на глазном дне либо при минимальных проявлениях ДР [4, 5].

При проведении исследования получены следующие результаты: через 6 мес после перевода на ИТ прогрессирование ДР (увеличение геморрагий и отека, переход в другую стадию и др.) в 1-й группе зарегистрировано в 17,8% случаев (5 глаз), во 2-й — в 42,3% (11 глаз), в 3-й — в 80% (8 глаз), что не противоречит данным литературы.

Распределение ИМТ у пациентов в исследуемых группах представлено в таблице.

ИМТ у обследованных пациентов с СД 2

ИМТ, кг/м ²	1-я группа	2-я группа	3-я группа
<25	2 (14,3%)	4 (30,8%)	—
25—30	7 (50,0%)	2 (15,4%)	2 (40,0%)
≥30	5 (35,7%)	7 (53,8%)	3 (60,0%)

У 26 пациентов ИМТ был 25 кг/м² и более, то есть 81,3% обследованных страдали избыточной массой тела или ожирением. Прогрессирование ДР отмечено у 16,6% пациентов с ИМТ менее 25 кг/м², у 45,4% — с ИМТ 25—30 кг/м² и у 53,3% — с ИМТ 30 кг/м² и более.

Избыточный вес — одна из главных проблем ИТ у пациентов с СД 2, поскольку увеличение ИМТ усиливает инсулинорезистентность, ухудшая возможность адекватной компенсации СД. Многие авторы предполагают, что инсулинорезистентность является специфическим маркером прогрессирования ДР у пациентов с СД 2 [7, 8].

В ходе исследования установлено, что у всех пациентов уровень HbA1c превышал допустимые значения. Средний его уровень до назначения ИТ составил 10,1±1,1%, после — 8,5±0,9% (p>0,05). Снижение уровня HbA1c произошло в среднем на 1,6±0,02%, но не достигло нормальных значений.

В настоящее время не вызывает сомнений зависимость между уровнем HbA1c и риском развития поздних осложнений СД. Во многих исследованиях показано, что снижение уровня гликированного гемоглобина на 1% уменьшает риск микроваскулярных осложнений (в том числе и ДР) более чем на треть. Имеются данные, что у пациентов с высокими показателями HbA1c ДР развивается в 20 раз чаще, чем у пациентов с хоро-

шей компенсацией углеводного обмена, и что более высокие уровни гликемии являются предиктором быстрого перехода ДР из препролиферативной в пролиферативную стадию. По некоторым данным, даже незначительное повышение уровня HbA1c (более 6,5%) связано с риском развития и прогрессирования ДР, а его повышение на 1% вызывает увеличение риска прогрессирования (на два и более уровня по классификации WESDR — Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) в 1,7 раза [9—11].

В то же время быстрое снижение уровня гликемии может привести к развитию транзиторной ДР. Этот необычный, но важный клинический феномен встречается в ряде случаев после достижения хорошей компенсации СД у пациентов, у которых ранее он был декомпенсирован (например, после начала интенсивной ИТ и при трансплантации клеток поджелудочной железы у пациентов с СД). Развитием транзиторной ДР также можно объяснить встречающееся в отдельных случаях значительное ухудшение состояния сетчатки при беременности, то есть в ситуации, когда многие женщины часто стремятся улучшить компенсацию СД [9—11].

Возможно, это связано с тем, что в условиях гипергликемии происходит значительное усиление ретинального кровотока. Резкое снижение уровня гликемии приводит к его замедлению, что при наличии грубых структурных изменений ретинальных сосудов усиливает ишемизацию сетчатки (транзиторная ретинопатия характеризуется появлением большого количества «ватных» экссудатов). Причина этого, возможно, кроется и в связанном с гипергликемией повышенном синтезе сосудорасширяющих простагландинов, поддерживающих перфузию сетчатки даже в тех случаях, когда имеются значительные изменения капилляров. При достижении хорошей компенсации СД этот синтез снижается, а, следовательно, уменьшается стимул для усиленного кровотока через сохранившиеся капилляры, что приводит к выраженной ишемии, за которой могут следовать пролиферативные изменения. Все это указывает на необходимость исключительно тщательного офтальмологического наблюдения пациентов в случаях быстрого снижения уровня гликемии [9—11].

Зависимость прогрессирования ДР от пола в 1-й и 2-й группах не была установлена. Проанализировать данный фактор в 3-й группе не представлялось возможным, так как в ней преобладали мужчины (80,0%).

Установлено, что длительность СД является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования ДР после перевода на ИТ. При СД 2 специфические изменения в сетчатке часто обнаруживают уже в момент установления диагноза (в связи с поздней диагностикой основного заболевания) у 15—30% пациентов, при стаже СД более 10 лет — в 50—70% случаев, а через 30 лет течения СД — более чем у 70% пациентов. По данным WESDR, при сроке СД 2 менее 5 лет ДР диагностируют у 17—29% пациентов, получающих ПСП, и у 40% пациентов на ИТ, а при длительности СД более 15 лет диабетические изменения в сетчатке выявлялись у 50—63% пациентов, принимающих ПСП, и у 85%, получающих инсулин [12].

АГ различной стадии и риска в 1-й группе страдали 11 (78,6%) человек, во 2-й — 12 (92,3%), в 3-й — 5 (100%).

Очевидно, что распространенность ДР у пациентов с АГ выше, чем у пациентов с нормальными показателями АД. Подавляющее большинство авторов признают влияние АГ на возникновение и прогрессирование ДР. Многие работы свидетельствуют о том, что снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. при СД 2 может привести к значительному уменьшению риска ДР [4, 6]. По данным UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), наличие и степень тяжести ДР у пациентов, страдающих СД 2, были четко взаимосвязаны с высоким уровнем АД [13].

Кроме того, отмечено следующее: пациенты, у которых ИТ начата при отсутствии компенсации гликемии на фоне лечения пероральными сахароснижающими препаратами до развития выраженных макро- и микрососудистых осложнений СД, отличались более стабильным течением диабетической ретинопатии. При этом у пациентов, у которых ИТ начата в более поздние сроки, в качестве «крайней меры» в связи с длительной значительной декомпенсацией показателей гликемии обнаруживались более тяжелые стадии диабетической ретинопатии.

Таким образом, современная стратегия ведения пациентов с СД 2-го типа рекомендует методы лечения, направленные на устранение гипергликемии и АГ, достижение и поддержание массы тела, близкой к идеальной, устранение нарушений липидного обмена, предупреждение возникновения или прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений и их лечение. При переводе на ИТ на развитие диабетической

ретинопатии влияют исходное состояние сетчатки, индекс массы тела, уровень гликированного гемоглобина, длительность СД и артериальная гипертензия.

Контактная информация:

Бобр Татьяна Викторовна — к. м. н., врач-офтальмолог, зав. хирургическим отделением консультативной поликлиники. Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека. 246040, г. Гомель, ул. Ильича, 290; сп. тел. +375 0232 38-99-33.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Shepelkevich A. P., Sointseva A. V., Salko O. B., *i dr. Peculiarities of diabetic care in the Republic of Belarus at the modern stage. ARS MEDICA. 2012; 15(70): 6—11. (in Russian)*
2. Balashevich L. I. *Ocular Manifestations of Diabetes. SPb.: Izdatelskiy dom SPbMAPO; 2004. 457 s. (in Russian)*
3. Bobr T. V., Dravica L. V., Biryukov F. I., Rozhko Yu. I. *Risk factors for diabetic retinopathy. In: Chernobylskie chteniya-2008: materialy mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Gomel, 2008: 36—41. (in Russian)*
4. Reichard P., Nilsson B., Rosenquist U. *The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus, N. Engl. J. Med., 1993; 329(5): 304—9.*
5. Klein R. *Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabet. Care. 1995; 18 (2): 258—68.*
6. Porta M., Kohner E. *Screening for diabetic retinopathy in Europe. Diabet. Med. 1991; 8(3): 197—8.*
7. Ravid M., Broash D., Ravid-Safran D., et al. *Main risk factors for nephropathy in type II diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. Arch. Intern. Med. 1998. 158 (9): 998—1004.*
8. Shadrachev F. E., Grigoriyeva N. N., Zalevskaya A. G., Shklyarov E. B. *Dislipidemia and diabetic retinopathy. Oftalmologicheskie vedomosti. 2009; 2(4): 31—42. (in Russian)*
9. Henricsson M., Gottsater A., Jeppsson J. O., Fernlund P., Sundkvist G. *The frequency and severity of retinopathy are related to HbA1c values after, but not at, the diagnosis of NIDDM. J. Intern. Med. 1998; 244 (2): 149—54.*
10. Khaw K. T., Wareham N., Bingham S., et al. *Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. Ann. Intern. Med. 2004; 141 (6): 413—20.*
11. Khaw K. T., Khaw K.-T., Wareham N., Luben R., et al. *Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). BMJ. 2001; 322(7277): 15—8.*
12. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1993; 329(14): 977—86.*
13. *UK Prospective Diabetes Study Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352(9131): 837—53.*

Поступила 17.04.17.



Т. А. ЕМЕЛЬЯНЦЕВА

СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПАТОФИЗИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации,
пос. Городище, Беларусь

Обзор литературы посвящен одной из наиболее значимых проблем детской психиатрии — синдрому дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Представлена трансформация взглядов специалистов на вопросы патофизиологии, диагностики и лечения СДВГ. Уточнены современные нейропсихологические концепции, патофизиологические механизмы клинических симптомов. Освещены изменения в диагностических критериях в DSM-5, вопросы коморбидных психических расстройств. Представлены концептуально новые подходы к медицинской реабилитации детей с СДВГ с учетом ограничения основных критериев жизнедеятельности, реабилитационного потенциала и прогноза.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания и гиперактивности, нейропсихологические концепции, патофизиологические механизмы, коморбидность, расстройства аутистического спектра, оппозиционное расстройство поведения, психоактивные вещества, ограничение жизнедеятельности, реабилитационный потенциал, реабилитационный прогноз, медицинская реабилитация.

The review of the literature is devoted to one of the most significant problems of child psychiatry — attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Transformation of the specialists' views on the pathophysiology, diagnosis and treatment of ADHD is presented. The modern ADHD neuropsychological concepts and the pathophysiological mechanisms of the clinical symptoms are specified. The changes in the DSM-5 diagnostic criteria, the comorbid mental disorders aspects are covered. Conceptually new approaches to the ADHD children medical rehabilitation based on violations of the basic criteria of life, rehabilitation potential and prognosis are presented.

Key words: attention deficit/hyperactivity disorder, neuropsychological concepts, pathophysiological mechanisms, comorbidity, oppositional behavioral disorder, psychoactive substances, rehabilitation potential, prognosis, medical rehabilitation.

HEALTHCARE. 2017; 11: 31—39.

CHILDISH ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER: NEW APPROACHES TO PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

Т. А. Yemelyantsava

Ранее считалось, что диагноз гиперкинетического расстройства F 90 (синдром дефицита внимания и гиперактивности — СДВГ) ограничен периодом детства, но его продолжение в подростковом и взрослом возрасте уже не вызывает сомнений [1, 2].

По данным современного независимого многофакторного мета-анализа, включающего 175 популяционных исследований, на который ссылаются ведущие специалисты Великобритании (The National Institute for Health Research, NIHR, 2015), во всем мире, независимо от географического расположения, общая суммарная оценка распространенности СДВГ составляет 7,2% (95% доверительный интервал: от 6,7 до 7,8) [3].

У мальчиков диагноз выставляется чаще, чем у девочек, соотношение варьирует от 2 до 9, в зависимости от категории исследования

(клинического или популяционного) [3]. Считается, что девочки с СДВГ реже попадают в поле зрения врача-специалиста.

Современные нейропсихологические концепции СДВГ

В контексте того, что в настоящее время СДВГ рассматривается как расстройство развития нервной системы [4], актуальными в настоящее время признаются пять нейропсихологических теорий:

1. Нарушение тормозного контроля и дефицит исполнительных функций (R. A. Barkley, 1997);
2. Когнитивная энергетическая модель (J. A. Sergeant, 2005);
3. Процесс вознаграждения и тормозной контроль, временной процесс (E. Sonuga-Barke, 2002, 2011);

4. Динамическая теория развития (Т. Sagvolden и соавт., 2005);

5. Интерферентная теория «пути по умолчанию» (Е. Sonuga-Barke, F. X. Castellanos, 2007).

Все теории дополняют друг друга, развивают понимание СДВГ и способны обосновать эффективные технологии оказания медицинской помощи детям с СДВГ.

Р. А. Barkley, ведущий американский специалист по проблемам СДВГ, еще в 1997 г. определил, что у ребенка с СДВГ отмечается дефицит исполнительных функций, включая тормозной контроль поведения [5]. В нарушении тормозного контроля за поведением могут быть задействованы четыре блока исполнительных функций: оперативная память невербальная, оперативная память вербальная (внутренняя речь), саморегулирование аффекта/мотивация, организация и планирование [6, 7].

Ребенок с СДВГ действительно может не помнить конфликтной ситуации, которая случилась в школе накануне, не способен рассказать (последовательно и четко) о том, что произошло. Он, как компьютер без принтера: в мозге ответ готов, но есть трудности представить его на бумаге. Ребенок с СДВГ не имеет достаточной внутренней мотивации, чтобы начать выполнять что-то скучное и недостаточно интересное для него, довести добросовестно до конца. Имеют место трудности в организации и планировании его деятельности. В приоритетном издании по детской психиатрии (М. J. Rutter's, 2008) теория дефицита исполнительных функций названа ключевой для СДВГ [8]. К сожалению, в обществе по-прежнему детей с СДВГ считают «ленивыми» и «невоспитанными».

J. A. Sergeant выдвинул когнитивную энергетическую модель СДВГ: у ребенка с СДВГ «двигатель не поврежден», но есть «проблема с бензином». Использование когнитивной способности зависит от наличия стимулов, их частоты, присутствия/отсутствия интереса к заданию [9]. В клинической практике симптомы СДВГ, очевидно, усиливаются, когда ребенок устает.

Еще одним из основных механизмов развития СДВГ считается аномальная чувствительность к вознаграждению [10]. Результаты 22 исследований детей с СДВГ (n=1181) свидетельствуют о том, что вознаграждение оказывает положительное влияние на выполнение задач

и усиление мотивации в детском возрасте как у детей с СДВГ, так и у детей без него, но с более выраженным эффектом в случаях наличия СДВГ, особенно при интенсивном вознаграждении. Дети с СДВГ предпочитают незамедлительное вознаграждение и теряют интерес, если оно отсрочено.

Соединив теории тормозного контроля, исполнительных функций и теорию чувствительности к вознаграждению, Е. Sonuga-Barke предложил концепцию «от двойного пути — к тройному». Смысл концепции — адекватная помощь родителей ребенку с СДВГ, включая понимание проблем исполнительных функций, дефицита тормозного контроля и участие в незамедлительном значимом вознаграждении [10].

В клинической практике, с позиций изложенной теории Е. Sonuga-Barke, гиперопека родителей в случае воспитания ребенка с СДВГ представляется неизбежной в компенсации дефицита исполнительных функций ребенка: «давай я тебе помогу», «давай мы вместе сделаем это». Неадекватный родительский отклик приводит к формированию длительных и стойких проявлений протестного поведения, к эскалации нарушений поведения.

Динамическая теория развития Т. Sagvolden и соавт. рассматривает СДВГ как когнитивно-поведенческое расстройство в результате изменения обмена дофамина в мезокортикальном, мезолимбическом, нигростриарном путях мозга [11].

Гипофункция мезокортикального пути обмена дофамина вызывает нарушения организации и планирования поведения (дефицит исполнительной функции), а также дефицит внимания (непроизвольного, зависящего от качества раздражителя; произвольного, которое определяется способностью направлять внимание в соответствии с выполняемой деятельностью; нарушение саккадных движений глаз).

Гипофункция мезолимбического пути обмена дофамина приводит к чрезмерной поведенческой реакции и недостаточно быстрому угасанию аффекта, определяет проявления гиперактивности в новых ситуациях, импульсивность, недостаточно постоянное внимание, повышенную поведенческую изменчивость и неспособность «тормозить» поведенческие ответы.

Гипофункция нигростриарного пути обмена дофамина вызывает нарушения модуляции

двигательных функций (неуклюжесть), расстройства развития школьных навыков (дисграфию, дислексию) и нарушения памяти.

С позиций динамической теории развития Т. Sagvolden и соавт., гиподинамия обмена дофамина представляет основную индивидуальную предрасположенность к развитию СДВГ [11]. Проявления клинических симптомов СДВГ варьируют с учетом возраста и под влиянием внешних факторов, которые могут оказывать положительное (ресурсное) или отрицательно (барьерное) влияние. Важно понимать, что дети с СДВГ могут быть успешны только при создании определенных условий воспитания и обучения, иначе поведенческие нарушения приобретают стойкие формы и усугубляются.

Касательно наиболее современной и наименее известной в контексте патогенеза СДВГ интерферентной теории «пути по умолчанию» E. Sonuga-Barke, можно пояснить следующее.

Впервые термин «путь по умолчанию» (default-mode network — DMN) был введен M. Raichle в 2001 г. в связи с рассмотрением функции мозга в состоянии покоя [12]. Термин быстро стал центральной темой в клинической нейробиологии при изучении болезни Альцгеймера, шизофрении, тревожных расстройств и депрессии, СДВГ, расстройств аутистического спектра (РАС) [13].

Физический термин «интерференция» (наложение) — взаимное усиление или уменьшение амплитуды волновой активности энергетических потоков при встрече друг с другом.

Концепция «пути по умолчанию» представляет собой модель последовательной дезактивации (снижения энергетических потоков) в определенных областях мозга, включая заднюю поясную извилину, медиальную префронтальную извилину, нижнюю теменную долю при выполнении целенаправленной деятельности. Чем более напряженную задачу предстоит выполнить, тем сильнее дезактивация [14]. Активность «пути по умолчанию» падает, но не гаснет. Исследования выявили, что функционирование «пути по умолчанию», отличается низкочастотными нейронными колебаниями (менее 0,1 Гц).

Такая деятельность мозга в состоянии покоя была названа «дефолтным режимом» деятельности мозга. Установлено, что мгновенная утрата внимания связана со снижением энергетических потоков в правой нижней лобной

извилине, средней лобной извилине и передней поясной извилине [15].

«Путь по умолчанию» имеет естественную конкуренцию с другим, «целеустремленным путем», который включает дорсолатеральную префронтальную кору, нижнюю теменную кору, первичную моторную область. У здорового человека во время целенаправленной деятельности активность «пути по умолчанию» падает, а активность «целеустремленного пути» растет, обеспечивая психологические функции внутренней речи и внешнего внимания соответственно [10]. Отсутствие антагонизма между путями выявлено при РАС [16].

Установлено, что задняя поясная извилина участвует в выборе значимых стимулов внешней и внутренней среды [17], обеспечивает сосредоточенное внимание во время выполнения задания [18]. У детей с СДВГ при задействовании оперативной памяти происходит снижение активности задней поясной извилины [19].

Считается, что медиальная префронтальная извилина принимает участие в осуществлении функций социального интеллекта: мониторинге собственного психологического состояния и психологического состояния других людей [20—23]. Указанная область мозга в значительной степени связана с миндалевидным телом и вместе с гипоталамусом, вентральной частью полосатого тела определяет висцеромоторные аспекты эмоционального ответа [21].

Обе области, задняя поясная извилина и медиальная префронтальная извилина, участвуют в осуществлении интегративной функции мозга, их активность ослабевает, когда внимание направлено на внешние стимулы [21].

У детей с СДВГ созревание «пути по умолчанию» происходит к возрасту 9—12 лет.

Современные патофизиологические механизмы СДВГ с позиций доказательной медицины

В мета-анализе F. X. Castellanos и E. Proal изучены результаты 100 исследований, проведенных в течение последних 10 лет, с применением функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя (resting state functional magnetic resonance imaging — R-fMRI) в зависимости от уровня кислорода в крови (blood oxygen level dependent signal — BOLD-signal). Отмечено, что в патофизиологической модели СДВГ приоритетная дисфункция пре-

фронтально-стриарного пути должна быть пересмотрена, а нарушения в других путях незаслуженно игнорируются [24]. F. X. Castellanos и E. Proal определили следующие пути, которые достоверно иллюстрируют отношение к СДВГ:

- лобно-теменной путь;
- дорсальный путь внимания;
- вентральный путь внимания;
- зрительный путь;
- моторный путь;
- «путь по умолчанию»;
- лимбический путь.

С учетом того, что роль лимбического пути, «пути по умолчанию» и моторного пути (кортико-таламо-мозжечкового) в патофизиологии СДВГ были описаны выше, следует обозначить роли лобно-теменного пути, дорсального и вентрального путей внимания, а также зрительного пути в формировании клинических симптомов СДВГ, которые нашли достоверные подтверждения.

Лобно-теменной путь включает боковые лобные полюса, переднюю поясную извилину, дорсолатеральную префронтальную кору, переднюю префронтальную кору, боковые отделы мозжечка, передний островок, хвостатое тело и нижнюю теменную долю.

Лобно-теменной путь обеспечивает целенаправленное поведение (исполнительные функции) в ответ на меняющиеся задачи. Многочисленные исследования подтвердили снижение функционирования указанных областей мозга у детей с СДВГ при выполнении заданий с привлечением процессов оперативной памяти и временного ожидания [24].

Дорсальный и вентральный пути внимания формируют ключевые компоненты систем регулирования внимания.

Вентральный путь внимания представлен областью на стыке соединения теменной и височной областей мозга, запредельной извилиной, лобной покрывкой мозга, передним островком. Предполагается, что вентральный путь внимания, совместно с передней префронтальной корой и передней поясной извилиной, участвует в мониторинге значимых стимулов, отвечает за переключение внимания с учетом важности стимулов, а также за контроль пространственного внимания. В литературе не поддерживается очевидного участия пути вентрального внимания при СДВГ, но в то же время нет достаточных доказательств, чтобы исключить его участие [24].

Напротив, дорсальный путь внимания убедительно демонстрирует функциональные нарушения в прецентральной и теменной областях мозга, которые связаны с основными клиническими проявлениями СДВГ [25]. Нарушение активности теменной области отмечено также в процессе оперативной памяти [26, 27] и при выполнении задач на внимание [28, 29].

Зрительный путь, представленный затылочной корой, ранее не рассматривался, как имеющий отношение к СДВГ. В настоящее время установлено, что затылочная кора в процессе зрительного внимания взаимодействует с дорсальным путем внимания и таким образом участвует в переориентации внимания с учетом значимости стимулов [31]. Функциональные магнитно-резонансные исследования у детей с СДВГ показывают дезактивацию теменной и затылочной областей мозга во время выполнения пространственной задачи [28—30].

Несмотря на то что клинические преимущества транскраниальной стимуляции не были убедительно продемонстрированы в исследованиях в отношении долгосрочных эффектов [32], указанная топография патофизиологических механизмов клинических симптомов СДВГ может быть использована для метода транскраниальной стимуляции в комплексном лечении СДВГ.

Что изменилось в диагностических критериях СДВГ?

Следует отметить, что история диагноза СДВГ в Международной классификации болезней (МКБ) всегда была ориентирована на изменения в Американском диагностическом и статистическом руководстве психических расстройств (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM). Золотым стандартом в постановке диагноза гиперкинетического расстройства (СДВГ) являются критерии DSM-4 (1994) [33].

В DSM-5 (2013) СДВГ рассматривается как расстройство развития нервной системы [4].

Еще одно потенциально новое, ключевое изменение в DSM-5: если в DSM-4 для диагностики СДВГ были необходимы четкие доказательства клинически значимых нарушений, то в DSM-5 медицинские вмешательства определены при «снижении общего функционирования». Таким образом, DSM-5 требует уточнения степени тяжести СДВГ: легкой, умеренной или

тяжелой. Установлено, что около 16% детей в школах могут испытывать трудности обучения и поведения, связанные с СДВГ, но не достигающие его диагностического порога, что определяет целесообразность введение термина «дети с риском СДВГ», альтернативного термину «подпороговое СДВГ» [34].

В DSM-5 также пересмотрены диагностические критерии для взрослых (старше 18 лет). Раньше для постановки диагноза СДВГ у взрослого, который впервые обратился за медицинской помощью, необходимо было иметь «некоторые нарушения в возрасте до 7 лет», теперь «симптомы СДВГ должны были присутствовать в возрасте от 7 до 12 лет» [4]. Следует отметить, что проблемы обучения и поведения у детей с СДВГ в большинстве случаев становятся очевидными в возрасте 7—8 лет, когда дети начинают учиться в школе [35] и в 30—70% случаев переходят во взрослую жизнь [2, 36].

Перестали рассматриваться традиционные подтипы СДВГ (преимущественно с дефицитом внимания, преимущественно гиперактивный/импульсивный, смешанный), в силу того, что в клинической практике один подтип часто трансформируется в другой с возрастом [37—39]. Симптомы гиперактивности к 11—12 годам значительно уменьшаются, а симптомы дефицита внимания и импульсивности сохраняются и переходят во взрослую жизнь [40, 41].

Среди коморбидных диагнозов, которые могут сопровождать СДВГ, появился еще один: взрывное дисрегуляторное расстройство настроения (*disruptive mood dysregulation disorder — DMDD*), которое характеризуется выраженными перепадами эмоционального состояния [42]. По мнению ведущего специалиста в области СДВГ в Европе Э. Тэйлора, появление диагноза, во многом, связано с «эпидемией» постановки диагноза биполярного аффективного расстройства (БАР) у детей в США. В Великобритании диагноз БАР у детей представляется значительно реже [37].

Если в DSM-4 и МКБ-10 оппозиционное расстройство поведения (ОРП) было критерием исключения, то в настоящее время среди специалистов широко дискутируются вопросы о коморбидности СДВГ с ОРП и несоциализированным расстройством поведения (НРП), включая правомочность постановки диагнозов СДВГ+ОРП и СДВГ+НРП.

У детей с СДВГ проявления ОРП наблюдаются намного раньше подросткового возраста. Как правило, все диагностические пункты ОРП связаны с клиническим статусом СДВГ.

R. Bussing в популяционном исследовании 1615 детей в возрасте 5—11 лет с использованием шкалы Вандербилт, с последующим проспективным исследованием «случай—контроль» в течение 8 лет установил, что ОРП значительно увеличивало шансы иметь более низкий уровень образования, независимо от уровня интеллектуальных способностей. Наличие симптомов СДВГ+ОРП, увеличивало шансы социальной недостаточности и снижения качества жизни. В исследовании не обнаружено никакой взаимосвязи между наличием изолированного СДВГ с детства и употреблением сигарет или каннабиса в подростковом возрасте. В то время как наличие СДВГ+ОРП в подростковом возрасте в 3 раза повышало риск употребления никотина, каннабиса и алкоголя [2]. Было выдвинуто предположение, что ОРП приводит к эскалации проблем поведения, вплоть до формирования диагноза НРП, что подчеркивает актуальность раннего выявления СДВГ и своевременного купирования проявлений оппозиционно-вызывающего поведения в возрасте до 10—11 лет.

Наличие симптомов аутизма больше не является диагностическим критерием исключения. В настоящее время СДВГ и РАС могут быть диагностированы вместе [43]. Коморбидность РАС при СДВГ составляет 5—20% [43].

Ряд диагностических критериев РАС, описанных в DSM-5 [4], могут отмечаться у детей с СДВГ.

Ребенок с СДВГ, как и ребенок с РАС, часто не способен инициировать или адекватно реагировать на социальные взаимодействия (не может сам попросить о помощи, уходит от контакта в случаях, когда его не понимают).

Ребенок может иметь трудности в поддержании и понимании социальных взаимоотношений. При снижении способности подстройки поведения к различным социальным контекстам, он легко нарушает чужие границы, имеет трудности с участием в играх и с приобретением друзей.

Ребенок с СДВГ, как и ребенок с РАС, может иметь стереотипное поведение: бег по кругу, выстраивание игрушек в ряд, взмахи кистями рук и др. Может настаивать на неизменном

маршруте или еде, имеет трудности с переключением внимания. Считается, что такого ребенка следует трижды предупредить о смене деятельности: «У тебя 30 мин поиграть, потом пойдем делать уроки», «Ты не забыл? Через 15 мин пойдем делать уроки», «Осталось 5 мин и мы идем делать уроки».

У детей с СДВГ, также как и с РАС, может отмечаться избыточная или недостаточная сенсорная реакция на определенные звуки, текстуру одежды и еды и т.п. Сенсорные особенности могут приводить к формированию вредных привычек, таких как дерматилломания и/или трихотилломания. Вредные привычки следует рассматривать как способность противостоять сенсорной перегрузке или эмоциональному напряжению: ребенок начинает кусать, царапать кожу, выдергивать волосы, грызть ногти, когда он устал. Не следует его одергивать, ругать, так как при этом усиливается нервное напряжение. Важно предложить альтернативные, приемлемые варианты снятия напряжения: прослушивание спокойной фоновой музыки, штриховку рисунка на бумаге, разламывание канцелярских скрепок и т.п.

Чем меньше возраст ребенка, тем труднее решить вопрос в пользу определенного расстройства (СДВГ или РАС). Ребенок в возрасте 2—3 лет, имея неуправляемое поведение и нарушения внимания, редко способен удерживать взгляд и смотреть в глаза специалисту на приеме. Симптомы аутизма у детей с СДВГ имеют динамичный характер и с возрастом, как правило, уменьшаются. В настоящее время специалисты между РАС и СДВГ находят много общего.

Результаты исследования J. Martin и соавт. свидетельствуют о наличии общих биологических процессов, создающих условия для нарушения развития нервной системы: нарушения синаптической структуры ацетилхолиновых-никотиновых рецепторов, клеточной адгезии, роста невритов сигнальных путей [44].

D. van der Meer и соавт. выдвинули гипотезу, что СДВГ является менее тяжелой формой РАС, ссылаясь на то, что оба расстройства представляют расстройства развития нервной системы, имеют гендерные различия (чаще встречаются у мальчиков), и дефицит исполнительных функций [45].

Результаты исследования M. Cooper и соавт. показали, что наличие симптомов РАС у детей

с СДВГ определяют более тяжелые проявления оппозиционно-вызывающего поведения, выраженные тревожно-депрессивные симптомы, более тяжелые нарушения оперативной памяти [46].

В целом, диагноз СДВГ имеет высокую коморбидность с различными психическими и поведенческими расстройствами. Как сообщают K. Larson и соавт., две трети всех детей с СДВГ имеют, по крайней мере, еще одно коморбидное расстройство [47].

Современные подходы к лечению

Этиология СДВГ представляет сложное взаимодействие биологических, психологических и социальных факторов. Наследственности отводится около 75% в этиологии СДВГ [48]. Хотя не было обнаружено ни одного изолированного гена со значимым эффектом, в патогенезе СДВГ наиболее значимо участвуют дофаминовые рецепторы DRD2, DRD4 и DRD5 [49].

Нарушения обмена дофамина доказательно обосновывают применение лекарственных средств (ЛС) с психостимулирующим действием с 1971 г. [50]. ЛС с психостимулирующим действием (стимуляторы) относят к первой линии лечения основных симптомов СДВГ [51].

Современные данные свидетельствуют о том, что частота назначения стимуляторов при лечении СДВГ возрастает [52]. Тем не менее результаты показывают, что около 30% детей с СДВГ либо не реагируют на лечение стимуляторами, либо плохо переносят лечение в связи с развитием побочных эффектов [52].

По мнению авторитетных специалистов K. Rubia и соавт., в настоящее время отсутствуют доказательства долгосрочной эффективности стимуляторов. Есть свидетельства, что эффект стимуляторов уменьшается с течением времени и дозы назначаемого ЛС необходимо увеличивать, чтобы эффект оставался таким же, каким был изначально [53]. Полученные данные свидетельствуют о повышенном уровне переносчика дофамина DAT при СДВГ у молодых людей и взрослых, что является следствием долгосрочного лечения СДВГ [54].

В настоящее время специалистами широко обсуждаются вопросы комбинированной лекарственной терапии СДВГ. Мета-анализ эффективности ЛС в лечении симптомов невнимательности, гиперактивности и импульсивности, достоверно определил значимую эффектив-

ность следующих ЛС (по убывающей): лисдексаметафин (LDX), метилфенидат (MPH), гуанфацин медленного высвобождения (GXR), атомоксетин (ATX) [55].

Безусловно, самый простой способ ликвидировать проблемное поведение ребенка с СДВГ — назначить стимуляторы. Но, не смотря на достаточно высокую эффективность стимуляторов в отношении симптомов СДВГ, общественное мнение в последнее время все чаще поднимает вопросы об их применении. Крайняя точка зрения в дискуссии — «СДВГ — искусственно созданная проблема для продвижения стимуляторов на фармацевтическом рынке».

По результатам исследования F. O'Regan, 50% врачей общей практики и 20% координаторов специального образования в Великобритании не считают СДВГ реальным расстройством и полагают, что основные его симптомы, невнимательность, гиперактивность и импульсивность — характерны для многих детей, особенно младшего возраста [56]. Некоторые специалисты рассматривают СДВГ как ответ на чрезмерные требования современного образования [57]. S. Timimi и E. Taylor утверждают, что диагноз СДВГ следует понимать как «культурный продукт», когда проблемное поведение детей с СДВГ является «неудобным» для общества [58].

В настоящее время ведущие специалисты в области СДВГ подчеркивают актуальность комплексного лечения, включая альтернативные немедикаментозные методы лечения [34].

Около половины дети с СДВГ испытывают трудности с получением образования [59], социальными достижениями, в том числе в связи с низкой самооценкой [60], которые влияют на их отношения с родителями, братьями и сестрами, сверстниками и друзьями [61]. Эти проблемы особенно важны в формировании долгосрочных перспектив ребенка и его успешности в социуме. Специалисты признают, что общество уделяет слишком мало внимания долгосрочной перспективе детей с СДВГ [62].

Предметом научных исследований в системе охраны здоровья ребенка с СДВГ в настоящее время все чаще становится не заболевание как таковое, а его последствия. СДВГ является длительным и достаточно стойким нарушением определенных психических функций, которое приводит к ограничению основных

критериев жизнедеятельности: способности к общению, способности контролировать свое поведение, к обучению и др. Ключом к обеспечению социального успеха для детей с СДВГ является их понимание окружающими, принятие, создание определенных условий, раннее вмешательство и профилактика сопутствующих расстройств. Все перечисленные задачи относятся к компетенции медицинской реабилитации.

Актуальным является выявление закономерностей формирования ограничений жизнедеятельности у детей с СДВГ. В связи с этим, требуется комплексная оценка биопсихосоциальных факторов, формирующих реабилитационный потенциал и реабилитационный прогноз детей с СДВГ, с учетом их механизмов действия на адаптивную систему и функциональные возможности и способности.

Для разработки современных технологий и методов реабилитации детей с СДВГ уникальным инструментом для экспертно-реабилитационной оценки является Международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья, рекомендованная ВОЗ [63].

Таким образом, на современном этапе СДВГ рассматривается как расстройство развития нервной системы. Он является длительным и достаточно стойким нарушением определенных психических функций в силу различных патофизиологических механизмов.

Дети с СДВГ испытывают трудности в получении образования и социальной адаптации, нуждаются в создании определенных условий для минимизации ограничений основных критериев жизнедеятельности.

СДВГ имеет высокую коморбидность с другими психическими и поведенческими расстройствами.

В целях повышения эффективности оказания медицинской помощи детям с СДВГ в Республике Беларусь с учетом отсутствия возможности назначать стимуляторы необходимы разработка и совершенствование методов и технологий медицинской и социальной реабилитации, направленных на сохранение здоровья и интеграцию ребенка с СДВГ в общество.

Контактная информация:

Емельянцева Татьяна Александровна — к. м. н., доцент, вед. науч. сотр. лаборатории медицинской экспертизы и реабилитации при неврологической патологии.

Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации.
223027, Минский р-н, пос. Городище; сл. тел. +375 17 507-03-81.
Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Simon V., Czobor P., B6lint S., et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br. J. Psychiatr.* 2009; 194: 204—11.
2. Bussing R., Mason D. M., Lindsay B. S., et al. Adolescent outcomes of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse community sample. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatr.* 2010; 49 (6): 595—605.
3. Thomas R., Sanders S., Doust J., et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2015; 135(4): 994—1001.
4. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition.* Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
5. Barkley R. A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol. Bull.* 1997; 12: 165—94.
6. Barkley R. A. The executive functions and self-regulation: An evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychol. Rev.* 2001; 11: 1—29.
7. Yemelyantsava T.A. Can a child with ADHD «stop and think» as his adults teach him? Neurocognitive deficiency of executive functions: from theory to practice. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya.* 2013; 12(2): 57—65. (in Russian)
8. Taylor E., Sonuga-Barke E. Disorders of Attention and Activity. In: Rutter M.J., Bishop D., Pine D., et al. *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry, 5rd ed.* Oxford: Blackwell Publishing, 2008: 18—31.
9. Luman M., Oosterlaan J., Sergeant J. A. The impact of reinforcement contingencies on ADHD: a review and theoretical appraisal. *Clin. Psychol. Rev.* 2005; 25(2): 183—213.
10. Sonuga-Barke E., Castellanos F. X. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007; 31: 977—86.
11. Sagvolden T., Johansen E.B, Aase H., Russell V. A. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav. Brain Sci.* 2005; 28(3): 397—419.
12. Raichle M. E., Snyder A. Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage.* 2007; 37: 1083—90.
13. Broy S., Demanuele Ch., Debener S., et al. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009; 33: 279—96.
14. Singh, K. D., Fawcett I. P. Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task. *Neuro Image.* 2008; 41: 100—112.
15. Weissman D. H., Roberts K. C., Visscher K. M., Woldorff M. G. The neural basis of momentary lapses in attention. *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 971—8.
16. Kennedy D. P., Courchesne E. The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *Neuro Image.* 2008; 39: 1877—85.
17. Raichle M. E., MacLeod A. M., Snyder A. Z., et al. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001; 98: 676—82.
18. Eichele T., Debener S., Calhoun V. D., et al. Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008; 105: 6173—8.
19. Castellanos F.X., Sonuga-Barke E., Scheres A., et al. Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intraindividual variability. *Biol. Psychiatr.* 2005; 57: 1416—23.
20. Blakemore S. The social brain in adolescence. *Nat. Neurosci.* 2008; 9: 267—77.
21. Gusnard D. A., Raichle M. E. Searching for a baseline: functional neuroimaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 685—94.
22. Rilling J. K., Dagenais J. E., Goldsmith D. R., et al. Social cognitive neural networks during in-group and out-group interactions. *Neuro Image.* 2008; 41: 1447—61.
23. Schilbach L., Eickhoff S. B., Rotarska-Jagiela A., et al. Mind at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the 'default system' of the brain. *Conscious.Cogn.* 2008; 17: 457—67.
24. Castellanos F. X., Proal E. Large-Scale Brain Systems in ADHD: Beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn. Sci.* 2012; 16(1): 17—26.
25. Rubia K., Stollstorff M., Schneider M., Vaidya C. J. «Cool» inferior frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder versus «hot» ventromedial orbitofrontal-limbic dysfunction in conduct disorder: a review. *Biol. Psychiatr.* 2011; 69: 69—87.
26. Burgess G. C., Depue B. E., Ruzic L., et al. Attentional control activation relates to working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatr.* 2010; 67: 632—40.
27. Bayerl M., Dielentheis T. F., Vucurevic G., et al. Disturbed brain activation during a working memory task in drug-naive adult patients with ADHD. *Neuro Rep.* 2010; 21: 442—6.
28. Schneider M. F., Krick C. M., Retz W., et al. Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults — a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Psychiatr. Res.* 2010; 183: 75—84.
29. Cubillo A., Halari R., Ecker C., et al. Reduced activation and inter-regional functional connectivity of frontostriatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *Psychiatr. Res.* 2010; 44: 629—39.
30. Vance A., Silk T. J., Casey M., et al. Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Mol. Psychiatr.* 2007; 12: 826—32.
31. Silk T. J., Rinehar V. N., Bradshaw J., Cunnington L. R. Dysfunction in the fronto-parietal network in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): An fMRI study. *Brain Imaging and Behavior.* 2008; 2: 123—31.
32. Capotosto P., Babiloni C., Romani G. L., et al. Frontoparietal cortex controls spatial attention through modulation of anticipatory alpha rhythms. *Neurosci.* 2009; 29: 5863—72.

33. Yemelyantsava T. A., Kirilyuk V. S., Nalivko I. I. *Method of Diagnosis of Hyperkinetic Disorders in Children. Instructions for use of the Ministry of Health of the Republic of Belarus.* Minsk: BSMU; 2011. (in Russian)
34. Richardson M., Moore D. A., Gwernan-Jones R., Thompson-Coon J., et al. Non-pharmacological interventions for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) delivered in school settings: systematic reviews of quantitative and qualitative research. *Health Technol. Assess.* 2015; 19(45): 1—470.
35. Visser S., Zablotsky B., Holbrook J. R., et al. Diagnostic experiences of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *National Health Statistics Reports.* 2015; 8: 7 p.
36. Kessler R. C., Adler L. A., Barkley R., et al. Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey. *Biol. Psychiatr.* 2005; 57: 1442—51.
37. Taylor E. *DSM-5 and ADHD — an interview with Eric Taylor BMC Medicine.* 2013. at <http://www.biomedcentral.com/sites/2999/download/Taylor.mp3>.
38. Taylor E., Bruce H. Diagnostic classification: current dilemmas and possible solutions. In: Skuse D., Bruce H., Dowdney L., Mrazek D. *Child Psychology & Psychiatry: Frameworks for Practice, 2nd ed.* Oxford: Wiley-Blackwell, 2011: 224—8.
39. Taylor E. How to classify? *Am. Acad. Child Adol. Psych.* 2011; 50: 103—5.
40. Biederman J., Mick E., Faraone S.V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am. Psychiatr.* 2000; 157: 816—8.
41. Yemelyantsava T. Gender aspects of a screening study of ADHD in the Belarusian population of children. *Sotsialnaya i klinicheskaya psixhiatriya.* 2013; 23(3): 43—7. (in Russian)
42. Copeland W. E., Angold A., Costello E. J., Egger H. Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *Am. J. Psychiatr.* 2013; 170: 173—9.
43. Melchior M., Pryor L., Waerden J. Commonalities and specificities between attention deficit/hyperactivity disorder and autism-spectrum disorders: can epidemiology contribute? *Eur. Child Adolesc. Psychiatr.* 2015; 24(8): 855—8.
44. Martin J., Cooper M., Hamshere M. L., et al. Biological overlap of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: evidence from copy number variants. *Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatr.* 2014; 53(7): 761—70.
45. Van der Meer D., Oerlemans A., van Steijn P., et al. Are autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder different manifestations of one overarching disorder? Cognitive and symptom evidence from a clinical and population-based sample. *Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatr.* 2012; 51(11): 1160—72.
46. Cooper M., Martin J., Langley K., et al. Autistic traits in children with ADHD index clinical and cognitive problems. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatr.* 2014; 23: 23—34.
47. Larson K., Russ S.A., Kahn R.S., Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD. *Pediatrics.* 2011; 127: 462—70.
48. Sonuga-Barke E. J., Brandeis D., Cortese S., et al. Non-pharma interventions for ADHD: no significant effect on core symptoms European Guidelines Group questions non-drug treatment. *Am. J. Psychiatr.* 2013; 170(3): 275—89.
49. Van der Meer D., Hartman C.A., van Rooij D., et al. Effects of dopaminergic genes, prenatal adversities, and their interaction on attention-deficit/hyperactivity disorder and neural correlates of response inhibition. *Psychiatr. Neurosci.* 2017; 42: 113—21.
50. Wender P. H. *Minimal Brain Dysfunction in Children.* New York: Willy, 1971.
51. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. *NICE guidelines.* 2008.
52. Daley K. C. Update on attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr. Opin. Pediatr.* 2004; 16(2): 217—26.
53. Rubia K., Alegria A. A., Cubillo A. I., et al. Effects of Stimulants on Brain Function in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol. Psychiatr.* 2014; 76(8): 616—28.
54. Franke B., Faraone S.V., Asherson P., et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol. Psychiatr.* 2012; 17(10): 960—87.
55. Alain J., Rajeev M., Xie Sean, et al. Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *Eur. Child Adolesc. Psychiatr.* 2017; 26 (8): 875—97.
56. O'Regan F. A review of SENCo and GP attitudes towards ADHD. *ADHD in Practice.* 2009: 4—7.
57. Bailey S., Thomson P. Routine (dis)order in an infant school. *Ethnography Educ.* 2009; 4: 211—27.
58. Timimi S., Taylor E. ADHD is best understood as a cultural construct. *Br. J. Psychiatr.* 2004; 184: 8—9.
59. Scholtens S., Rydell A., Wallentin F. ADHD symptoms, academic achievement, self-perception of academic competence and future orientation: a longitudinal study. *Scand. J. Psychol.* 2013; 54: 205—12.
60. Staikova E., Gomes H., Tartter V., et al. Pragmatic deficits and social impairment in children with ADHD. *Child Psychol. Psychiatr.* 2013; 54: 1275—83.
61. Gardner D. M., Gerdes A. C. A Review of peer relationships and friendships in youth with ADHD. *Atten. Disord.* 2015; 19(10): 844—55.
62. Ma I., Nanda N. J., Lambregts-Rommelse J. K., et al. Decision-making in social contexts in youth with ADHD. *Eur. Child Adolesc. Psychiatr.* 2017; 26(3): 335—44.
63. Yemelyantsava T. Experience in the use of children with ADHD in the rehabilitation process in assessing the rehabilitation potential according to the codes of the ICF, disability of the basic criteria of life and health by specialists of the multidisciplinary brigade. In: *Medico-Social Examination and Rehabilitation.* Minsk: Encyclopediya, 2017: 201—05. (in Russian)

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ

¹12-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Врожденная дисфункция коры надпочечников — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов, участвующих в синтезе кортизола и альдостерона. До 90—95% от всех форм врожденной дисфункции коры надпочечников приходится на дефицит 21-гидроксилазы. В зависимости от степени дефицита 21-гидроксилазы выделяют сольтеряющую, вирильную и неклассическую формы заболевания. В настоящее время в более чем 30 странах мира внедрены программы неонатального скрининга врожденной дисфункции коры надпочечников. Представлен обзор литературы и собственное наблюдение двух разных форм врожденной дисфункции коры надпочечников у брата и сестры.

Ключевые слова: дети, врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма, простая вирильная форма.

Congenital adrenal hyperplasia is a group of diseases with autosomal recessive type of inheritance characterized by defects in one of the enzymes involved in the adrenal steroidogenesis. 21-hydroxylase deficiency is the most common (90—95%) cause of congenital adrenal hyperplasia. Depending on the severity of 21-hydroxylase deficiency, the disease is divided into three forms: the salt wasting form, the simple virile form and the nonclassic form. Currently, more than 30 countries have implemented programmes of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. The article presents a literature review and the authors' own observation of two different forms of congenital dysfunction of the adrenal cortex a brother and his sister have.

Key words: children, congenital adrenal hyperplasia, salt-losing form, simple virile form.

HEALTHCARE. 2017; 11: 40—47.

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN CHILDREN

N. V. Volkova, A. V. Solntseva

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов, участвующих в синтезе кортизола и альдостерона. При дефиците кортизола по механизму отрицательной обратной связи увеличивается концентрация кортикотропин-рилизинг-гормона и адренокортикотропного гормона (АКТГ) [1]. Длительное воздействие повышенного уровня АКТГ приводит к гиперплазии коры надпочечников и усилению продукции стероидов, синтезируемых без участия дефектного фермента [2].

До 90—95% от всех форм ВДКН приходится на дефицит 21-гидроксилазы. Этот фермент участвует в процессе биосинтеза кортизола и альдостерона, трансформируя 17 α -гидрокси-прогестерон в 11-дезоксикортизол и прогестерон в 11-дезоксикортикостерон [3] (рис. 1).

Генетические нарушения при дефиците 21-гидроксилазы

Ген 21-гидроксилазы существует в двух высокомолекулярных формах. Он расположен на коротком плече 6-й хромосомы в составе главного комплекса гистосовместимости HLA (human leucocyte antigen) [4]. Ген *CYP21A2*, кодирующий фермент, и псевдоген *CYP21A1P*

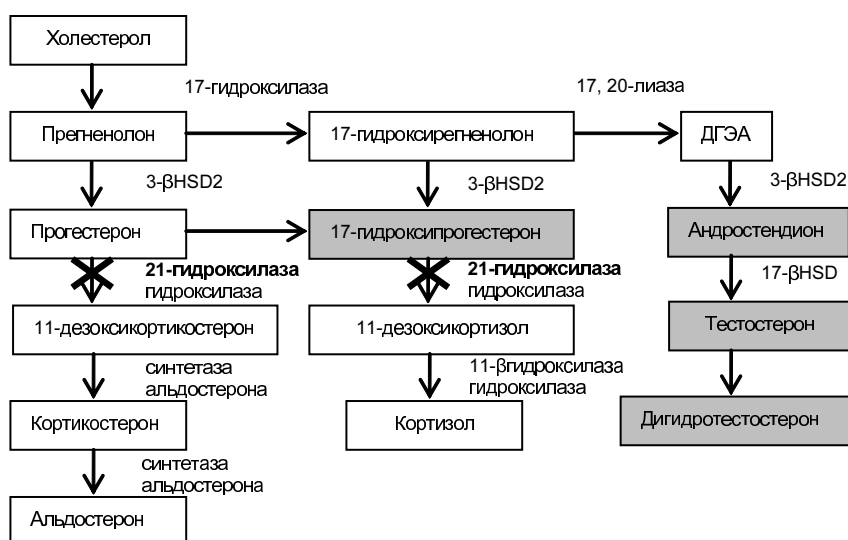


Рис. 1. Схема синтеза стероидных гормонов в надпочечниках [3]

расположены на расстоянии около 30 кб, чередуясь с генами четвертого компонента системы комплемента C4B и C4A [5].

CYP21A1P на 98% идентичен *CYP21A2*, но содержит ряд мутаций, которые делают невозможным процесс считывания информации на матричную РНК [6]. Рекомбинации между активным и неактивным генами происходят при образовании петель в линейных участках ДНК хромосом. Когда *CYP21A2* и *CYP21A1P* оказываются расположенными друг напротив друга, возможен обмен генетическим материалом между ними (конверсия) или потеря участков генов на одной хромосоме (делеция) и дубликация на второй. В норме мутации генов в локусе HLA создают многообразие их аллельных форм и определяют полиморфизм антигенов главного комплекса гистосовместимости. *CYP21A2* становится пассивным участником этого процесса, поскольку расположен рядом с локусом HLA. Мутации гена 21-гидроксилазы включают делеции (10%), микроконверсии (75%) и макроконверсии (10%) [4]. Они обуславливают разную степень нарушения активности фермента, клиническую выраженность заболевания и фенотипические особенности пациента (рис. 2). Известно более 50 мутаций, вызывающих дефицит 21-гидроксилазы [7], с десятью наиболее распространенными из них связаны 95% случаев заболевания [8].

При изучении связи между генотипом и фенотипом у пациентов отмечено, что определение вида мутации позволяет с большей точностью спрогнозировать степень тяжести соль-

теряющего синдрома, чем выраженность вирусизации. Это связано с влиянием многочисленных генетических факторов, регулирующих синтез андрогенов и чувствительность к ним [9].

Вероятность рождения больного ребенка в семье, где оба родителя являются гетерозиготными носителями патологического гена, составляет 25%. Большинство пациентов имеют сочетание двух разных мутантных аллелей [10]. Примерно в 1% случаев мутации возникают *de novo*, то есть у 1% пробандов только один родитель является носителем дефектного гена [1].

В зависимости от степени выраженности дефицита 21-гидроксилазы выделяют сольтеряющую, вирильную и неклассическую ВДКН [11].

Сольтеряющая форма. Полная потеря активности 21-гидроксилазы приводит к минералокортикоидной недостаточности. В результате снижения реабсорбции почками ионов натрия и усиления таковой калия возникают выраженная гипонатриемия (уровень натрия ниже 130 ммоль/л), гиперкалиемия (концентрация калия до 10 ммоль/л), ацидоз (снижение pH крови до 7,1 и ниже), что клинически проявляется гипотензией, шоком, сердечно-сосудистым коллапсом и может приводить к летальному исходу при отсутствии адекватного лечения в периоде новорожденности. У плода водно-электролитный баланс поддерживается с помощью плаценты и материнских почек, поэтому сольтеряющие кризы развиваются только после рождения, обычно на 2-й неделе жизни. Дефицит кортизола проявляется надпочечниковой недо-

статочностью, нарушением углеводного обмена. Возможно развитие сердечно-сосудистого коллапса, поскольку действие кортизола необходимо для реализации вазопрессорного действия катехоламинов. Низкий уровень кортизола у плода стимулирует секрецию АКТГ. В результате усиливается экспрессия генов стероидопродуцирующих ферментов. Повышение активности ферментов приводит к накоплению стероидов, синтез которых не зависит от гидроксилирования в 21-м положении. Образующиеся ди-гидроэпиандростерон (ДГЭА)

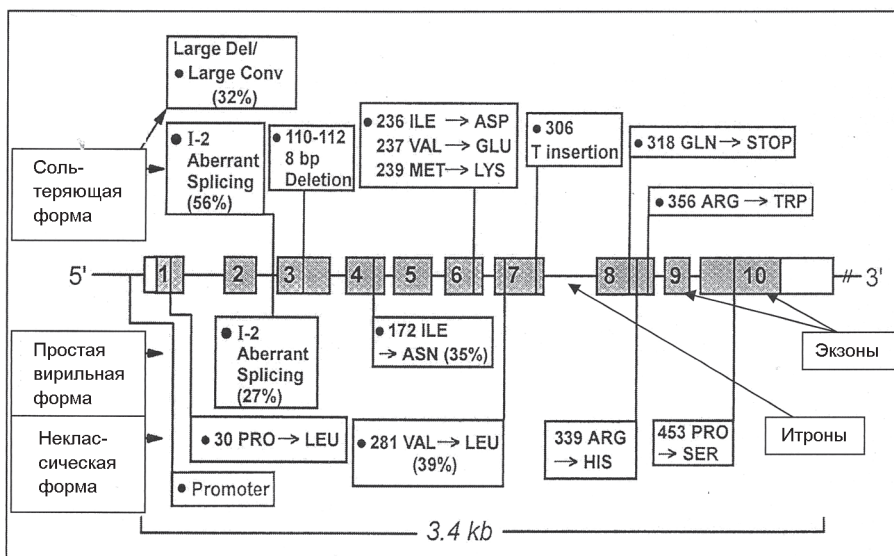


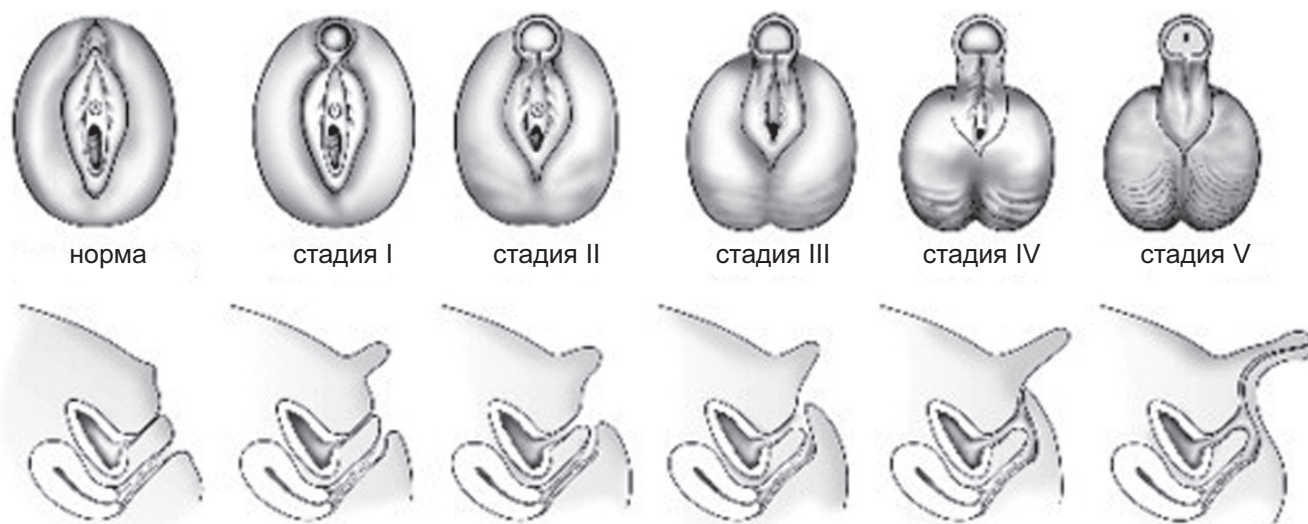
Рис. 2. Основные мутации, приводящие к дефициту 21-гидроксилазы и характерные для них фенотипы [7]

и андростендион в периферических тканях способны метаболизироваться в тестостерон и дигидротестостерон [12].

У плодов мужского пола яички продуцируют большое количество андрогенов в ранний и средний периоды гестации. Под действием тестостерона из полипотентных эмбриональных структур идет дифференцировка строения наружных половых органов по мужскому типу, поэтому дополнительная его продукция надпочечниками не оказывает значительного влияния на фенотип. У плодов женского пола гениталии дифференцируются без влияния половых стероидов, и повышенное образование андрогенов надпочечниками вызывает вирилизацию наружных половых органов [13]. Ее степень значительно варьирует (рис. 3). Выраженная вирилизация наружных половых органов затрудняет определение паспортного пола ребенка. При этом девочки имеют нормально развитые яичники, матку, фаллопиевы трубы [12].

Простая вирильная форма. В норме надпочечники продуцируют в 100—1000 раз больше кортизола, чем минералокортикоидов. В связи с этим менее выраженные нарушения активности 21-гидроксилазы не приводят к клинически значимому дефициту альдостерона. Девочки с

вирильной формой заболевания рождаются с бисексуальными гениталиями. Сольтеряющие кризы не отмечаются. Для новорожденных мальчиков характерно увеличение размеров полового члена, пигментация кожи мошонки. Педиатры часто пропускают эти ранние симптомы заболевания. К возрасту 3—7 лет у мальчиков отмечается рост волос на лобке, лице, под мышками, акне, прогрессирующее увеличение полового члена. Объем яичек соответствует допубертатным значениям (не достигает 4 см³) [13]. Дети независимо от пола имеют высокие темпы физического развития, но из-за раннего закрытия зон роста конечный рост не достигает генетического [14]. При отсутствии адекватной терапии у детей может не начинаться нормальный пубертат. Это связано с тем, что тестостерон надпочечникового происхождения по принципу отрицательной обратной связи подавляет секрецию гипофизом гонадотропных гормонов. При несвоевременном начале лечения возможно истинное преждевременное половое развитие из-за нарушения обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В этих случаях может потребоваться терапия аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона. Высокие уровни АКТГ у мальчиков могут



Стадия	Описание
I	Клитеромегалия без сращения половых губ
II	Клитеромегалия и сращение половых губ в задней части
III	Большая степень клитеромегалии, единое уrogenитальное отверстие и почти полное сращение половых губ
IV	Выраженная клитеромегалия, уретровилный уrogenитальный синус в основании клитора, полное сращение половых губ
V	Крайняя степень вирилизации: пенисовидный клитор с отверстием уретры на головке, сросшиеся половые губы выглядят как мошонка без пальпируемых гонад

Рис. 3. Шкала вирилизации Прадера [13]

спровоцировать рост эктопированных участков надпочечниковой ткани в яичках. Увеличенные яички при этом имеют узловатую структуру [12].

Диагностика ВДКН основывается на амбисексуальном строении наружных гениталий у девочек, сольтеряющих эпизодах у обоих полов, высокой скорости роста и вирилизации у мальчиков. Характерно повышение уровня 17-гидроксипрогестерона в крови [11]. Определение концентрации 11-дезоксикортизола, ДГЭА и андростендиона важно для дифференциальной диагностики различных нозологических форм ВДКН и опухолей яичек и надпочечников, которые могут секретировать 17-гидроксипрогестерон. Его уровень высок при рождении и снижается к концу первых суток жизни. У недоношенных новорожденных и доношенных, перенесших сильный стресс (сердечная, дыхательная недостаточность), могут отмечаться высокие концентрации 17-гидроксипрогестерона при нормальной активности 21-гидроксилазы [12].

Заместительная терапия

Цель заместительной терапии при ВДКН в детском возрасте заключается не в имитации физиологической секреции, а в восстановлении дефицита кортикостероидов, устранении повышенной секреции кортикотропин-рилизинг-гормона и АКТГ и стимуляции ими надпочечников, оптимизации роста пациентов, обеспечении нормального полового развития и потенциальной фертильности [17]. В период новорожденности и раннем детском возрасте препаратом выбора является гидрокортизон. Заместительная терапия сложна, поскольку необходима частая коррекция дозировки глюкокортикоидов. Недостаточная доза препарата может вызвать декомпенсацию заболевания. Однако необходимо избегать и длительного применения высоких доз глюкокортикоидов у новорожденных и детей раннего возраста (более 25 мг/м²/сут), поскольку темпы роста в эти периоды жизни наиболее интенсивны [12].

Стартовая доза гидрокортизона для новорожденных и детей в возрасте до 2 лет при приеме внутрь составляет 15—20 мг/м²/сут. Для более старших пациентов она снижается до 10—15 мг/м²/сут. Препарат назначают 2—3 раза/сут в равных количествах [17].

Всем пациентам с сольтеряющей формой ВДКН назначают минералокортикоид флудрокортизона ацетат. Суточная доза препарата у

детей 1-го года жизни составляет 0,1—0,3 мг (до 0,4 мг) в зависимости от уровня электролитов. У старших детей потребность в минералокортикоидах снижается до 0,05—0,15 мг/сут с последующей отменой [17].

В настоящее время в более чем 30 странах мира внедрены программы неонатального скрининга ВДКН [18]. Он основан на определении уровня 17-гидроксипрогестерона в капиллярной крови у новорожденных. Скрининг позволяет своевременно диагностировать вирильную форму заболевания у мальчиков, предотвратить ошибки определения паспортного пола у девочек и развитие сольтеряющих кризов у обоих полов [10]. Впервые скрининг ВДКН был внедрен в 1977 г. в Питсбурге (США) [19]. В 2002 г. рабочей группой Европейского общества эндокринологов были разработаны рекомендации по проведению неонатального скрининга. Сбор образцов крови у новорожденных проводится на 3-и сутки жизни. В лабораториях должны быть четко разработаны референсные значения в зависимости от сроков гестации и массы тела при рождении. При получении положительных результатов необходимо проведение повторного теста в новых образцах крови и молекулярно-генетического исследования [19]. К проблемам, препятствующим внедрению скрининга, относится высокая частота получения ложноположительных результатов и длительность проведения генетической диагностики [18].

По данным анализа результатов неонатального скрининга ВДКН в Швеции за 26-летний период (с 1986 г. по 2011 г.) [20], чувствительность метода составила 84,3%, специфичность — 99,9%. При этом прогностичность положительного результата (отражает вероятность наличия заболевания при получении положительного результата) составила 25% у доношенных новорожденных и всего 1,4% — у недоношенных.

В некоторых странах (Япония, Италия, Германия и др.) в качестве 2-го этапа скрининга проводят исследование стероидного спектра крови (17-гидроксипрогестерона, андростендиона, ДГЭА, 11-дезоксикортизола, кортизола) методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией [18]. Методика позволяет сократить количество ложноположительных результатов [21].

В нашей стране ВДКН не включена в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу. В свя-

зи с этим встречаются случаи поздней диагностики заболевания, особенно у мальчиков.

Приводим собственное наблюдение семейного случая ВДКН у брата и сестры.

Пациентка А., 1 мес. (19.12.2016 г. р.), клинический диагноз: «врожденная дисфункция коры надпочечников: сольтеряющая форма». Из анамнеза: ребенок от второй беременности, вторых родов. Беременность протекала на фоне миомы матки больших размеров, токсикоза в I триместре, угрозы прерывания во II триместре, многоводия, низкой плацентации. Роды в сроке 261 день, без особенностей. Девочка родилась с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов, массой тела 3290 г, ростом 53 см. Со 2-х суток жизни отмечалась субиктеричность кожных покровов, проводилась фототерапия, инфузионная терапия. На 7-е сутки жизни в связи с сохраняющимся желтушным синдромом для дальнейшего лечения девочка переведена в Гомельскую областную детскую клиническую больницу.

При поступлении состояние ребенка средней тяжести за счет желтушного синдрома, признаков незрелости, угнетения центральной нервной системы. При осмотре отмечена гипертрофия клитора. Учитывая фенотипические особенности развития, с целью исключения врожденной дисфункции коры надпочечников ребенок проконсультирован гинекологом, эндокринологом, генетиком. При кариотипировании установлен нормальный женский кариотип 46 XX.

При лабораторном исследовании крови отмечены гиперкалиемия (калий 6,1 и 6,55 ммоль/л, норма — 3,1—5,1 ммоль/л), гипонатриемия (натрий 131,4 ммоль/л, норма — 132—146 ммоль/л), гипербилирубинемия (общий билирубин 146,3 мкмоль/л, норма — менее 23 мкмоль/л). Показатели уровня кальция (2,6 ммоль/л, норма — 2,1—2,65 ммоль/л) и хлоридов (105,3 ммоль/л, норма — 96—110 ммоль/л) не изменены. При исследовании кислотно-основного состояния установлено возрастание концентрации лактата в динамике: 1,4 и 2,6 ммоль/л (норма — 0,5—1,6 ммоль/л) на фоне нормальных показателей рН крови (7,40 и 7,37, норма — 7,35—7,45).

Для уточнения диагноза проведено гормональное обследование, по результатам которого выявлены повышение уровня 17-гидроксипрогестерона (более 20 нг/мл, норма — до 20 нг/мл) и ДГЭА (989,8 мкмоль/л, норма — 8,8—317,3 мкмоль/л); гипокортизолемиа (кортизол 69,6 нмоль/л, норма — 101—535 нмоль/л). Показатели тиреоид-

ного статуса были в норме: тиреотропный гормон (ТТГ) 5,5 мМЕ/мл (норма — до 7 мМЕ/мл), свободный тироксин (Т4 св.) 14,9 пмоль/л (норма — 11—22 пмоль/л).

При проведении профиля артериального давления отмечено, что его показатели находились в пределах возрастной нормы.

Данные инструментального обследования:

- УЗИ органов малого таза: размеры матки 14×15×10 мм, правый яичник 9×7 мм, левый яичник 8×5 мм. Заключение: размеры матки, яичников соответствуют возрастной норме;
- УЗИ сердца: фракция выброса 60%, постоянно функционирующее открытое овальное окно 1,3 мм, минимальная дилатация правого желудочка, аномальная хорда левого желудочка;
- нейросонография: двусторонние субэпидимальные кисты боковых желудочков до 2 мм;
- УЗИ почек и надпочечников: правый надпочечник 7×12 мм, левый не визуализируется;
- УЗИ органов брюшной полости: без патологии.

Учитывая возраст манифестации заболевания, фенотипические особенности (бисексуальное строение наружных половых органов), данные биохимического и гормонального обследования (гиперкалиемия и гипонатриемия, высокие уровни 17-гидроксипрогестерона, ДГЭА, гипокортизолемиа), выставлен диагноз: «врожденная дисфункция коры надпочечников: сольтеряющая форма».

06.01. пациентке назначена заместительная гормональная терапия преднизолоном в дозе 15 мг/сут внутривенно и флудрокортизоном в суточной дозе 0,1 мг. На фоне терапии уровни электролитов в крови нормализовались (рис. 4)

Для уточнения диагноза и коррекции лечения 19.01.2017 ребенок переведен в Республиканский детский эндокринологический центр на базе 2-й городской детской клинической больницы Минска (2-я ГДКБ).

При поступлении состояние средней тяжести. Масса тела 3820 г при должнствующей 3890 г. При осмотре наружных половых органов отмечены единое уrogenитальное отверстие, гипертрофия клитора. Степень вирилизации соответствовала III стадии по шкале Прадера.

По результатам гормонального анализа крови выявлено сохранение повышенного уровня 17-гидроксипрогестерона (811 нг/мл, норма — менее 2 нг/мл),

При исследовании кислотно-основного состояния отмечен повышенный уровень лакта-

та (2,3 ммоль/л при норме 0,5—1,6 ммоль/л) при нормальных показателях рН крови (7,421, норма — 7,35—7,45).

Данные инструментального обследования:

- ЭКГ: ритм синусовый. ЧСС 166 уд./мин. Отклонение ЭОС вправо (+100);

- нейросонография: субэпидимальная киста правого рога правого бокового желудочка.

Ребенок осмотрен гинекологом: «ВДКН, сольтеряющая форма. Гипертрофия клитора. Синус уrogenиталис».

Осмотр невролога: «неврологический статус без очаговых изменений, возрастные рефлексы вызываются».

В день поступления девочка переведена на терапию гидрокортизоном по схеме: 5 мг в 8.00, 2,5 мг в 14.00, 2,5 мг в 20.00 (суточная доза 41,7 мг/м²), флудрокортизоном по 0,05 мг 2 раза/сут. Суточная доза гидрокортизона была снижена до 30 мг/м², затем до 24 мг/м². Учитывая сохраняющуюся гиперкалиемию, дозу флудрокортизона постепенно увеличили до 0,15 мг/сут (см. рис. 4).

На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика показателей биохимического анализа крови (см. рис. 4), массы тела (4060 г при долженствующей 4090 г). Общее состояние компенсировано.

Для дальнейшего лечения девочка выписана на амбулаторный этап по месту жительства с диагнозом: «врожденная дисфункция коры надпочечников: сольтеряющая форма. Неонатальная желтуха. Малая аномалия развития сердца: ООО, ДХЛЖ».

При уточнении семейного анамнеза мама пациентки указала на особенности физического развития, изменение состояния кожных покровов у своего старшего сына А. На момент рождения сестры мальчику было 2 года 8 мес (19.04.2014 г. р.). Родители обращались к педиатру по поводу папулезных высыпаний на лице ребенка с 6-месячного возраста, высоких темпов роста. Пустулезные элементы на коже лица и верхней части спины появились после 2 лет.

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, первых родов. Родился на 35-й неделе гестации. При рождении рост 50 см (97-я перцентиль по центильным таблицам роста недоношенных новорожденных [23]), вес 3050 г. Перенес врожденную пневмонию. Нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Учитывая жалобы родителей, наличие сибса с ВДКН, у мальчика проведено гормональное обследование крови. По его результатам установлено повышение уровня 17-гидроксипрогестерона (более 20 нг/мл, норма — до 20 нг/мл). Для уточнения диагноза и назначения лечения ребенок госпитализирован в эндокринологическое отделение 2-й ГДКБ.

При поступлении состояние средней тяжести. Рост 106 см (>97-й перцентили), масса тела 19 кг (>97-й перцентили). Индекс массы тела — 16,9 кг/м². Физическое развитие очень высокое, гармоничное. Кожные покровы нормальной окраски, на лице, шее, верхней части спины обильная угревая сыпь. Стадия полового развития по Таннеру: Ax₁P2₁, Ma₁, G₁, testis_{2/2мл}. Кожа мошонки пигментирована, длина полового члена 7 см.

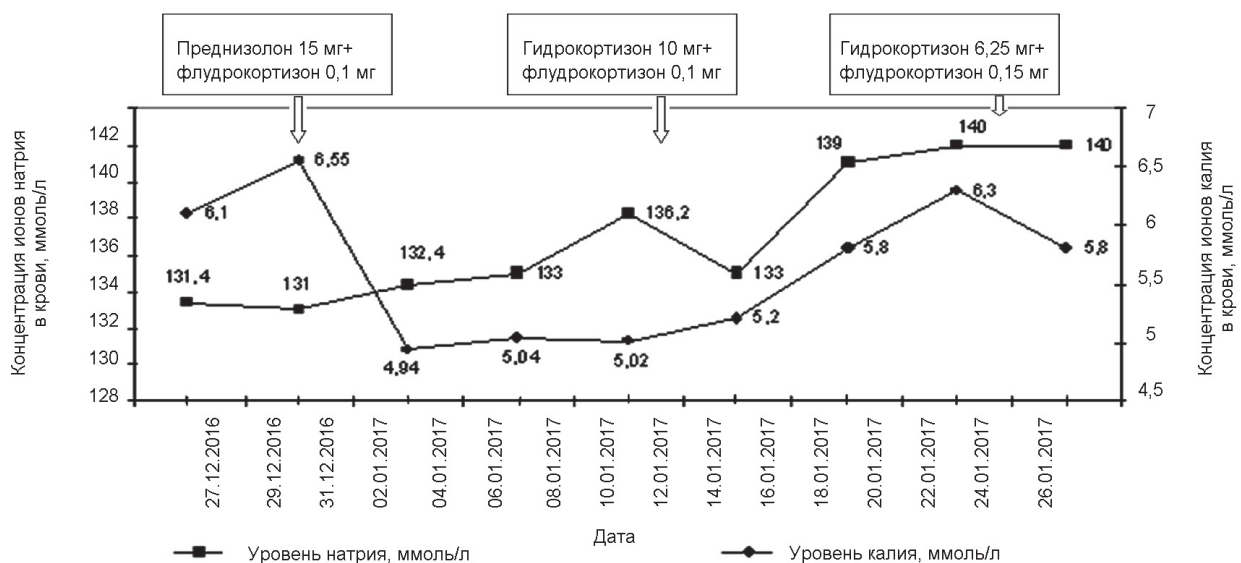


Рис. 4. Показатели динамики концентрации ионов калия и натрия в крови у пациентки А.

Динамика роста с рождения представлена на рис. 5. Костный возраст соответствовал 6 годам 10 месяцам при паспортном 2 года 9 месяцев. Прогнозируемый рост (159 см) был значительно ниже генетического (177 см).

При проведении гормонального обследования в крови выявлены высокие показатели тестостерона (12,6 нмоль/л, норма — до 5 нмоль/л) и 17-гидроксипрогестерона (299,8 нг/мл, норма — до 2 нг/мл), снижение концентрации кортизола (158,6 нмоль/л, норма 170—720 нмоль/л). Несмотря на высокие темпы роста, показатель инсулиноподобного фактора роста-1 не превышал возрастную норму (132,9 мкг/л, норма — 26—280 мкг/л).

В биохимическом анализе крови уровни электролитов были в норме: натрий — 143 ммоль/л (норма — 132—145 ммоль/л), калий — 4,5 ммоль/л (норма — 3,1—5,1 ммоль/л).

Данные инструментального обследования:

- УЗИ органов мошонки: размеры яичек: правое — длина 14,4 мм, ширина 8 мм, толщина — 8 мм; левое — длина — 14,4 мм, ширина — 6 мм, толщина — 9 мм. Кровоток в обоих яичках удовлетворительный, придатки с обеих сторон без особенностей. Заключение: увеличение тестикулярного объема по сравнению с возрастными нормами, соответствует 5—6 годам;

- УЗИ щитовидной железы: объем железы соответствует возрастной норме, структурной патологии не выявлено;

- УЗИ органов брюшной полости: эхоскопически умеренная гепатомегалия. Желчный пузырь, поджелудочная железа без видимых эхоструктурных изменений;

- УЗИ надпочечников: эхоскопически область надпочечников без патологии;

- ЭКГ: ритм синусовый 92 уд./мин. Нормальное положение ЭОС. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

На основании клинических проявлений (быстрые темпы

роста, появление акне в раннем возрасте, увеличение полового члена на фоне допубертатного объема яичек), опережения костного возраста, данных гормонального обследования (повышенные уровни 17-гидроксипрогестерона, тестостерона), лабораторных данных (нормальные показатели уровня электролитов) мальчику выставлен диагноз: «врожденная дисфункция коры надпочечников, вирильная форма».

Ребенку назначена терапия гидрокортизоном по схеме 5 мг в 8.00, 2,5 мг в 13.00, 2,5 мг в 22.00 (суточная доза 13,3 мг/м²). На 3-и сутки отмечалось улучшение состояния кожи лица: постепенное угасание угревой сыпи, новые элементы не появлялись. Мальчик выписан для дальнейшего наблюдения и лечения на амбулаторный этап по месту жительства.

У детей проведено молекулярно-генетическое обследование. Несмотря на различие клинических форм заболевания, у обоих пациен-

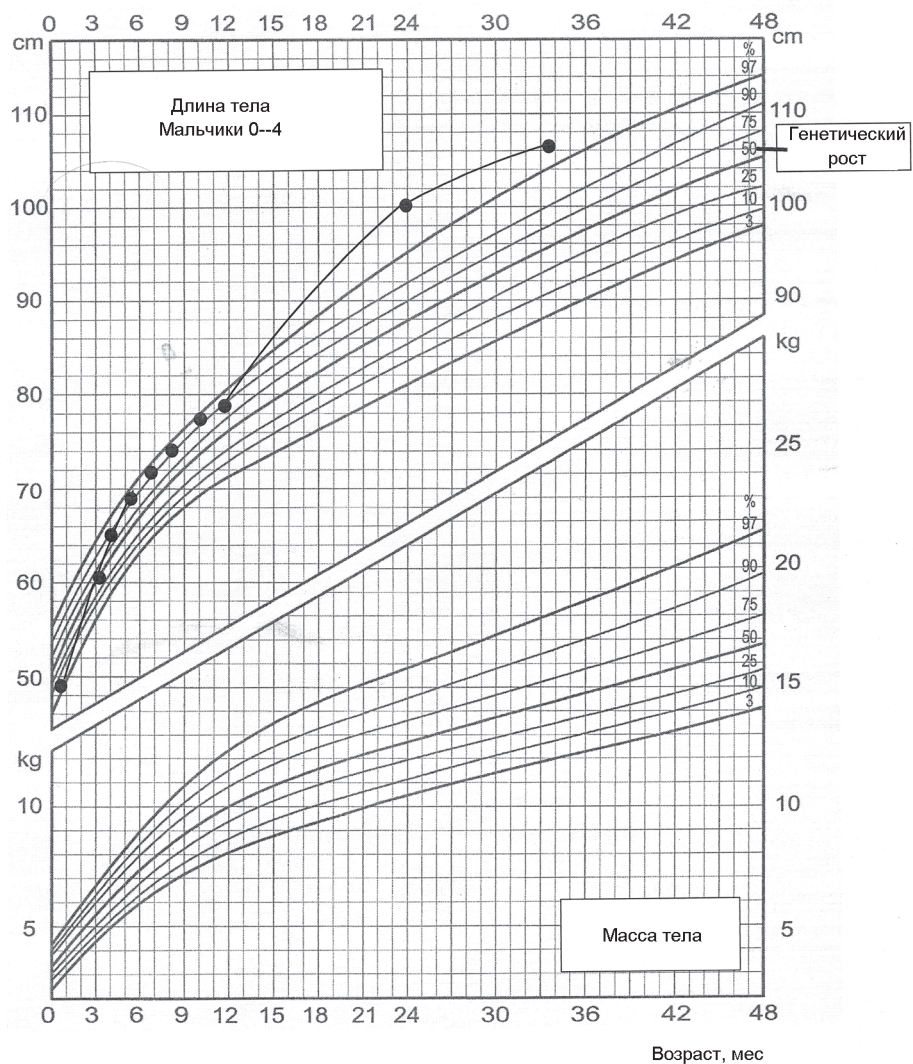


Рис. 5. Показатели динамики роста пациента А.

тов установлено компаундное гетерозиготное носительство делеции 30 кб гена *CYP21A2* и мутации I2G(IVS2-13A/C<G). Согласно данным литературы, делеция 30 кб гена *CYP21A2* связана с развитием сольтеряющей формы ВДКН [7]. Носительство мутации во 2-м интроне гена 21-гидроксилазы может клинически проявляться как в виде простой вирильной, так и сольтеряющей формы. Отсутствие четкой связи генотипа и фенотипа при мутации IVS-2 связывают с вариабельностью факторов сплайсинга РНК мутантного гена и, как следствие, различным уровнем его экспрессии [12].

Таким образом, у мальчиков с ВДКН не наблюдаются выраженные изменения фенотипа, позволяющие выявить заболевание в периоде новорожденности. Несвоевременная диагностика сольтеряющей формы опасна в отношении развития криза надпочечниковой недостаточности и летального исхода. Отсутствие лечения при вирильной форме приводит к раннему закрытию зон роста и выраженной низкорослости во взрослом возрасте. Включение ВДКН в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу, является единственным способом доклинической диагностики заболевания у мальчиков.

Контактная информация:

Волкова Наталия Васильевна — врач-педиатр.
2-я городская детская клиническая больница.
220020, г. Минск, ул. Нарочанская, 17, e-mail: Volkova_nv@tut.by.

Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Nimkarn S., Gangishetti P. K., Yau M., et al. 21-Hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171>.
2. New M., Lekarev O., Lin-Su K., et al. Congenital adrenal hyperplasia. 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278953>.
3. Nimkarn S., New M. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007; 3: 405—13.
4. White P. C., Grossberger D., Onufer B. J., et al. Two genes encoding steroid 21-hydroxylase are located near the genes encoding the fourth component of complement in man. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1985; 82: 1089—93.
5. Huynh T., McGown I., Cowley D., Nyunt O., et al. The clinical and biochemical spectrum of congenital adrenal hyperplasia secondary to 21-hydroxylase. *Clin. Biochem. Rev.* 2009; 30(2): 75—86.
6. Keegan E., Killeen A. An overview of molecular diagnosis of Steroid 21-hydroxylase. *J. Mol. Diagn.* 2001; 3(2): 49—54.
7. Levine L. S. Congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr. Rev.* 2000; 21: 159—70.
8. Speiser P.W. Molecular diagnosis of CYP21 mutations in congenital adrenal hyperplasia: implications for genetic counseling. *Am. J. Pharmacogenomics.* 2001;1(2): 101—10.
9. Riepe F. G., Sippell W. G. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2007; 8: 349—63.
10. Speiser P. W., Azziz R., Baskin L. S. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(9): 4133—60.
11. Jin-Ho C., Gu-Hwan K., Han-Wook Y. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2016; 21(1): 1—6.
12. Sperling M. A. *Pediatric Endocrinology.* New York: Alan R. Liss; 2007.
13. Speiser P. W., White P. C. Congenital adrenal hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(8): 776—88.
14. New M., Gertner J. M., Speiser P. W., et al. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Acta. Paediatr. Jpn.* 1988; 12: 79—88.
15. Guerra-Junior G., Maciel-Guerra A. T. The role of the pediatrician in the management of children with genital ambiguities. *J. Pediatr.* 2007; 83(5): 184—91.
16. Long D., Wisniewski A., Migeon C. Gender role across development in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2004; 17: 1367—73.
17. Joint ESPE/LWPES CAH working group. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The European Society for Paediatric Endocrinology and The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm. Res.* 2002; 58: 188—95.
18. Tajima T., Fukushi M. Neonatal mass screening for 21-hydroxylase deficiency. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2016; 25(1): 1—8.
19. Pang S., Hotchkiss J., Drash A. L., et al. Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977; 45: 1003—100.
20. Gidlof S., Wedell A., Guthenberg C., et al. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. *JAMA Pediatr.* 2014; 168: 567—74.
21. Schwarz E., Liu A., Randall H., et al. Use of steroid profiling by UPLC-MS/MS as a second tier test in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: the Utah experience. *Pediatr. Res.* 2009; 66: 230—5.
22. Fenton T. R., Kim J. H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013; 20: 13—59.
23. Speiser P. W., Dupont J., Zhu D., et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 584—95.

Поступила 15.03.17.



Н. Н. АНТОНЕНКОВА

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ЦИКЛИНЗАВИСИМЫХ КИНАЗ CDK 4/6 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Представлена информация об ингибиторах циклинзависимых киназ CDK 4/6 и опыт применения лекарственного средства данной фармакологической группы для лечения рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы к эстрадиолу, рецепторы к прогестерону, эндокринотерапия, таргетная терапия, палбоциклиб, ингибиторы циклинзависимых киназ.

Information about the inhibitors of the CDK 4/6 cyclindependent kinases and experience of application of medicinal agents of this pharmacological group for breast cancer treatment is presented in the article.

Key words: breast cancer, estradiol receptors, progesterone receptors, endocrinal therapy, target therapy, palbociclib, inhibitors of cyclindependent kinases.

HEALTHCARE. 2017; 11: 48—52.

FIRST EXPERIENCE OF APPLICATION OF INHIBITOR OF CDK 4/6 CYCLINDEPENDENT KINASES FOR BREAST CANCER TREATMENT

N. N. Antonenkova

В структуре онкологической заболеваемости среди женского населения рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место во всем мире [1, 2]. В последние годы достигнут значительный прогресс в отношении диагностики и лечения данной патологии. Химиотерапия, эндокринная терапия и лекарственные средства направленного действия значительно улучшили показатели общей и безрецидивной выживаемости при РМЖ [3—5]. Однако метастазы и рецидивы по-прежнему являются критическими клиническими случаями при злокачественных новообразованиях молочной железы. У пациенток с ранними формами заболевания без клинически определяемых метастазов в регионарных лимфатических узлах в 25% случаев впоследствии развиваются отдаленные метастазы [6]. У пациенток с отдаленными метастазами резко снижаются показатели выживаемости. Поэтому необходимо изучение новых терапевтических целей, позволяющих контролировать метастатическую болезнь.

Благодаря активному внедрению в клиническую практику современных молекулярно-генетических исследований представляется возможным индивидуализировать специальное противоопухолевое лечение при данной форме рака, используя лекарственные средства направленного действия.

Основными морфологическими характеристиками при РМЖ, определяющими биологический потенциал опухоли, являются уровни экспрессии рецепторов к гормонам: ER, PR, рецептора эпидермального фактора роста опухоли 2-го типа Her/2-neu, маркера пролиферативной активности Ki-67.

При проведении лечения у пациенток с данной патологией важным является достижение не только высоких показателей выживаемости и периода времени до прогрессирования, но и удовлетворительного качества жизни.

Для лечения женщин с гормонозависимыми формами РМЖ широко используют различные средства эндокринотерапии — селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибиторы и инактиваторы ароматазы, лекарственные средства группы прогестиннов. Однако при использовании различных видов лекарственных средств эндокринотерапии при метастатических формах РМЖ через определенные периоды времени наступает окончание ремиссии от проводимого лечения. В таких случаях следующим видом лечения является цитостатическая терапия, которая имеет ряд неблагоприятных побочных эффектов.

В настоящее время перспективным направлением в лечении ER+РМЖ представляется использование принципиально новой группы ле-

карственных средств, которые относятся к группе ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK) 4/6: палбоциклиб (ибранса), рибоциклиб (кискали), абемациклиб (LY2835219) и др.

CDK являются главными регуляторами, влияющими на смену фаз клеточного цикла, что подтверждают исследования, проведенные на клеточных линиях. Циклины являются специфическими активаторами семейства циклин-зависимых протеинкиназ — ключевых участников индукции транскрипции генов, контролирующей клеточный цикл. Активация индивидуальной CDK происходит после ее взаимодействия со специфическим циклином, образование этого комплекса становится возможным после достижения циклином критической концентрации. В ответ на уменьшение внутриклеточной концентрации конкретного циклина происходит обратимая инактивация соответствующей CDK.

Лекарственные средства группы ингибиторов циклинзависимых киназ избирательно подавляют активность двух белков, играющих важную роль в процессах размножения опухолевых клеток, — CDK 4-го и 6-го типов. Предполагается, что чрезмерная активация CDK является одним из основных механизмов, приводящих к утрате зависимости опухолевых клеток от эстрогеновых рецепторов и развитию устойчивости опухолевых клеток к эндокринотерапии. Добавление лекарственных средств данной группы к стандартной эндокринотерапии позволяет снизить риск развития такой устойчивости и, как следствие, уменьшить риск выхода болезни из-под контроля.

Нами впервые использован ингибитор CDK 4/6 палбоциклиб для лечения метастатического РМЖ. Он представляет собой лекарственное средство пероральной терапии направленного действия, избирательно ингибирующее циклинзависимые киназы 4 и 6, что приводит к восстановлению контроля клеточного цикла и блокаде пролиферации опухолевых клеток. Утрата контроля клеточного цикла является характерной особенностью злокачественных новообразований молочной железы. Активность CDK 4/6 возрастает при РМЖ, экспрессирующем ER. Данные белки являются ключевыми мишенями передачи сигнала, опосредованного гормональными рецепторами при ER+РМЖ. Данные предклинических исследований показали, что двойное ингибирование CDK 4/6 и

сигнального пути ER является синергичным и блокирует рост клеточных линий ER+РМЖ в фазе G1. Палбоциклиб — мощный и высоко-селективный ингибитор CDK 4/6 — представляет собой соединение с небольшой молекулярной массой и может блокировать клеточный цикл. Это свойство палбоциклиба является потенциальным для подавления прогрессирования опухолевого процесса [7]. В клинических исследованиях установлена эффективность палбоциклиба в лечении различных типов опухолей, особенно злокачественных новообразований молочной железы. Доказано, что палбоциклиб способен ингибировать рост множественных линий клеток РМЖ, которые имеют относительно низкую плотность, в частности ER-позитивные клетки [8]. *In vivo* палбоциклиб проявляет свою противоопухолевую активность, ингибируя рост ксенотрансплантатов опухоли человека и понижая уровень маркера пролиферации Ki-67 [9]. Этот ингибитор CDK 4/6 является сильным цитостатическим агентом при ER+РМЖ и обладает синергическим эффектом в сочетании с антигормональными агентами. Существуют многочисленные доклинические доказательства относительно синергии между палбоциклибом и селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов [8, 10].

Результаты открытого рандомизированного клинического испытания фазы II PALOMA-1 подтвердили целесообразность добавления палбоциклиба к летрозолу по критерию улучшения показателей безрецидивной выживаемости на 18,1 мес у пациенток в постменопаузе с прогрессирующим ER+РМЖ [11]. Ингибирующая злокачественный рост активность палбоциклиба в клетках РМЖ опосредована энзимами CDK 4 и 6 [12]. Палбоциклиб ингибирует процессы фосфорилирования и действует на активность семейства транскрипционных факторов, оказывающих влияние на целевые гены, регулирующие пролиферацию и апоптоз клеток [13].

Установлено, что палбоциклиб может подавлять пролиферацию клеток РМЖ, однако анти-метастатическая активность данного лекарственного средства все еще не ясна. Кроме того, терапевтический потенциал палбоциклиба при ER-негативном РМЖ является спорным.

РМЖ — это злокачественная опухоль с сильной тенденцией к метастазированию, и считается, что эпителиально-мезенхимальный переходный процесс (EMT) играет важ-

ную роль в этапах метастазирования [14]. Во время процесса ЕМТ клетки теряют эпителиальные характеристики и получают мезенхимальный фенотип, который ослабляет клеточную адгезию и улучшает подвижность клеток [15]. ЕМТ основан на ингибирующей регуляции эпителиальных маркеров, таких как Е-кадхерин, оксидин и клаудин, в то время как происходит синтез виментина и N-кадхерина [15, 16]. Показано, что циклооксигеназа-2 (СОХ-2) — связанный с воспалением фермент — ассоциирован с ЕМТ и, следовательно, критический уровень СОХ-2 для развития РМЖ, инвазии и метастазирования чрезмерно выражен во многих злокачественных опухолях, что обуславливает плохой прогноз [17—19]. Установлено, что фермент играет ключевую роль в иницировании различных процессов, включая апоптоз, ангиогенез и активацию метастатического потенциала опухоли. Сообщалось, что продукция белков, индуцированная СОХ-2, способствует миграции и развитию ЕМТ в клеточных линиях РМЖ [20]. Исследования *in vivo* также показали, что специфическое ингибирование СОХ-2 снижает риск возникновения метастазов рака в моделях клеток у мышей [21].

В исследовании PALOMA-1 была достигнута основная конечная точка — достоверное увеличение показателей безрецидивной выживаемости при РМЖ у пациенток в менопаузе с местнораспространенным или метастатическим ER+РМЖ, в отсутствие экспрессии рецепторов HER-2/neu, получавших комбинацию палбоциклиба и летрозолола по сравнению с монотерапией летрозолом. У женщин, получавших комбинированную терапию палбоциклибом и летрозолом, медиана безрецидивного периода составила 20,2 мес, что является статистически значимым улучшением по сравнению с результатами у женщин, получавших монотерапию летрозолом — 10,2 мес ($p=0,0004$). Окончательный анализ вторичных конечных точек эффективности — продолжительность терапии и показатель клинической пользы — продемонстрировали превосходство комбинированной терапии палбоциклибом и летрозолом над монотерапией летрозолом. Комбинированная терапия палбоциклибом и летрозолом в целом характеризовалась хорошей переносимостью и устойчивым профилем безопасности. Наиболее частые нежелательные

явления в группе комбинированной терапии палбоциклибом и летрозолом включали нейтропению, лейкопению, утомляемость и анемию. Нейтропения, наблюдавшаяся в группе комбинированной терапии в данном исследовании, была некумулятивной и клинически контролируемой. Случаи фебрильной нейтропении ни в одной из групп исследования не отмечались. Нейтропения представляет собой фармакодинамически обусловленный антипролиферативный побочный эффект палбоциклиба и означает ингибирование CDK 4/6 и связанные с ним эффекты в отношении костного мозга.

В настоящее время в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова у 2 пациенток с распространенным ER+РМЖ проводится лечение палбоциклибом.

Клинический случай 1. Пациентка Е. Т. М., 68 лет, диагноз: рак правой молочной железы, метастазы в подмышечных лимфатических узлах справа, множественные метастазы в легких, состояние после полихимиотерапии (ПХТ), частичная регрессия опухоли и стабилизация, состояние после хирургического лечения, эндокринотерапии, частичная регрессия и стабилизация, состояние после таргетной терапии, сT2N1M1 g3, IV стадия. Трепан-биопсия опухоли в молочной железе: гистологическое исследование № 108500-509/154/15: инфильтрирующий протоковый *carciner* молочной железы g3, ER+95%, PR+90%, Her-2/neu — 0, Ki-67 — 16%; люминальный А тип опухоли. По данным компьютерной томографии, в правой молочной железе — опухоль размером 2,4×1,7 см, вокруг кальцинаты на площади 3,5×1,2 см, в правой подмышечной области лимфатический узел 2,0×1,4 см; в обоих легких множественные очаги размером до 0,8 см. Заключение: рак правой молочной железы с метастазами в подмышечных лимфатических узлах справа и обоих легких.

С 11.05.2015 по 17.08.2015 пациентке проведено 4 курса ПХТ по схеме CEF. Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки и установлено в динамике: после 2 курсов ПХТ зарегистрирована частичная регрессия опухоли в молочной железе и стабилизация метастатических очагов в легких; после 4 курсов ПХТ — стабилизация опухоли в молочной железе и метастатических очагов в легких. 19.08.2015 пациентке проведена операция в объеме кожесохранной мастэктомии

справа с лимфаденэктомией 3 уровней; гистологическое исследование № 152284-590/15: инфильтрирующий протоковый *cancer* молочной железы g3, ER+95%, PR+95%, Her-2/neu +1, Ki-67 — 9%, p53 — 5%, TOP2a — 13%, метастазы в 3 лимфатических узлах; люминальный А тип опухоли.

С 21.08.2015 проведена эндокринотерапия экземестаном по 25 мг внутрь ежедневно. Оценен лечебный эффект по данным компьютерной томографии: через 2 мес эндокринотерапии (15.10.2015) — стабилизация метастатических очагов в легких; через 5 мес (14.03.2016) — частичная регрессия метастазов в легких (размеры очагов в легких значительно уменьшились, часть их не визуализируется); через 3 мес (09.06.2016) — стабилизация метастатических очагов в легких; через 3 мес (15.09.2016) — стабилизация метастатических очагов в легких; еще через 3 мес (14.11.2016) — стабилизация метастатических очагов в легких.

С 10.02.2017 по 07.05.2017 (в течение 3 мес) пациентка получала палбоциклиб по 125 мг внутрь ежедневно в комбинации с анастрозолом по 1 мг внутрь ежедневно.

Оценен лечебный эффект в динамике по данным компьютерной томографии: через 2 мес эндокринотерапии и терапии ингибитором циклинзависимых киназ CDK 4/6 (07.04.2017) — стабилизация метастатических очагов в легких.

Субъективный эффект: уменьшение симптомов одышки при ходьбе, возможность сделать глубокий вдох; уменьшение симптомов общей слабости, быстрой утомляемости.

В настоящее время лечение продолжается. Данных о возврате заболевания не зарегистрировано.

Клинический случай 2. Пациентка К. Л. Н., диагноз: рак левой молочной железы, состояние после мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией (2005), послеоперационного облучения, 6 курсов ПХТ: CAF, pT1N3M0 g2, IIIc стадия, состояние после двусторонней овариэктомии, антиэстрогенотерапии, прогрессирование в 2014 г., состояние после диагностической эксцизионной биопсии пахового лимфатического узла справа, эндокринотерапии в 2014—2015 гг. (частичная регрессия), прогрессирование в 2015 г., состояние после 4 курсов ПХТ-ТАС, состояние после 6 курсов ПХТ по схе-

ме капецитабин+эндоксан, состояние после 2 курсов химиотерапии доцетакселом, эндокринотерапии, стабилизация, состояние после терапии палбоциклибом в сочетании с анастрозолом.

Гистологическое исследование № 203487-490/90/14: ткань лимфатического узла субтотально замещена метастазом *cancer* молочной железы альвеолярно-трабекулярного строения g2, ER+90%, PR+75%, Her-2/neu 0, Ki-67 — 12%, люминальный А тип опухоли.

Заключение ультразвукового исследования: метастазы в подмышечных лимфатических узлах слева, метастазы в надключичных лимфатических узлах с обеих сторон.

Маммография от 28.11.2014: опухоль правой молочной железы.

Данные компьютерной томографии: метастатическое поражение шейных, подмышечных с обеих сторон, правых над- и подключичных, забрюшинных, висцеральных (паратрахеальных, кардиопульмональных), правых паховых лимфатических узлов, метастазы в обеих плечевых костях, Th 3,4, С 3,5, L2, L3 и гребне левой подвздошной кости, 6-м и 7-м ребрах слева.

По поводу метастатического РМЖ проведено лечение: с 11.2014 по 11.2015 — экземестан по 25 мг ежедневно внутрь. В процессе лечения в течение 1 года регистрировалась частичная регрессия и стабилизация метастатических очагов по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии. В ноябре 2015 г. зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса, по поводу которого проведено лечение: 4 курса ПХТ-ТАС; прогрессирование: 4 курса ПХТ — эндоксан в сочетании с капецитабином; прогрессирование: 2 курса химиотерапии доцетакселом; с 09.08.2016 по 11.11.2016 — эндокринотерапия, зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса.

С 12.12.2016 по 12.05.2017 (в течение 5 мес) пациентке проводили лечение палбоциклибом в дозе по 125 мг внутрь ежедневно в комбинации с анастрозолом по 1 мг внутрь ежедневно. При оценке объективного лечебного эффекта в динамике зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса.

Субъективный эффект: уменьшение симптомов общей слабости, быстрой утомляемости.

Лечение продолжается, признаков прогрессирования заболевания нет.

Таким образом, в настоящее время у обеих пациенток зарегистрирован положительный объективный лечебный эффект в виде стабилизации опухолевого процесса и положительный субъективный эффект.

Контактная информация:

Антоненкова Нина Николаевна — д. м. н., гл. науч. сотр. отдела онкомамологии с онкогинекологической группой. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. 223040, Минский р-н, агр. гор. Лесной-2; сл. тел. +375 17 287-95-90.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L., et al. *Global cancer statistics, 2012*. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65: 87—108.
2. Downs-Holmes C., Silverman P. *Breast cancer: overview & updates*. *Nurse Pract.* 2011; 36: 20—6.
3. Hu X. -C., Zhang J., Xu B. -H., et al. *Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial*. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 436—46.
4. Rugo H. S. *Hormone therapy in premenopausal women with early-stage breast cancer*. *N. Eng. J. Med.* 2014; 371: 175—6.
5. Swain S. M., Baselga J., Kim S. B., et al. *Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer*. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 724—34.
6. Van der Heiden-van der Loo M., Schaapveld M., Ho V. K., et al. *Outcomes of a population-based series of early breast cancer patients with micrometastases and isolated tumour cells in axillary lymph nodes*. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 2794—801.
7. Cadoo K. A., Gucalp A., Traina T. A. *Palbociclib: an evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer*. *Breast Cancer.* 2014; 6: 123—33.
8. Finn R. S., Dering J., Conklin D., et al. *PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro*. *Breast Cancer Res.* 2009; 11: R77.
9. Fry D. W., Harvey P. J., Keller P. R., et al. *Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts*. *Mol. Cancer Ther.* 2004; 3: 1427—38.
10. Miller T. W., Balko J. M., Fox E. M., et al. *ERalpha-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer*. *Cancer Discov.* 2011; 1: 338—51.
11. Finn R. S., Crown J. P., Lang I., Boer K., et al. *The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study*. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 25—35.
12. Rivadeneira D. B., Mayhew C. N., Thangavel C., et al. *Proliferative suppression by CDK4/6 inhibition: complex function of the retinoblastoma pathway in liver tissue and hepatoma cells*. *Gastroenterology.* 2010; 138: 1920—30.
13. Schaal C., Pillai S., Chellappan S. P. *The Rb-E2F transcriptional regulatory pathway in tumor angiogenesis and metastasis*. *Adv. Cancer Res.* 2014; 121: 147—82.
14. Tomaskovic-Crook E., Thompson E. W., Thiery J. P. *Epithelial to mesenchymal transition and breast cancer*. *Breast Cancer Res.* 2009; 11: 213.
15. Kalluri R., Weinberg R. A. *The basics of epithelial-mesenchymal transition*. *J. Clin. Investig.* 2009; 119: 1420—8.
16. Zeisberg M., Neilson E. G. *Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions*. *J. Clin. Investig.* 2009; 119: 1429—37.
17. Bocca C., Ievolella M., Autelli R., et al. *Expression of Cox-2 in human breast cancer cells as a critical determinant of epithelial-to-mesenchymal transition and invasiveness*. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2014; 18: 121—35.
18. Coussens L. M., Werb Z. *Inflammation and cancer*. *Nature.* 2002; 420: 860—7.
19. Sicking I., Rommens K., Battista M. J., et al. *Prognostic influence of cyclooxygenase-2 protein and mRNA expression in node-negative breast cancer patients*. *BMC Cancer.* 2014; 14: 952.
20. Reader J., Holt D., Fulton A. *Prostaglandin E2 EP receptors as therapeutic targets in breast cancer*. *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30: 449—63.
21. Chulada P. C., Thompson M. B., Mahler J. F., et al. *Genetic disruption of Ptgs-1, as well as Ptgs-2, reduces intestinal tumorigenesis in Min mice*. *Cancer Res.* 2000; 60: 4705—8.

Поступила 25.07.17.

^{1,2}П. С. РЕМОВ, ^{1,2}М. В. ОЛИЗАРОВИЧ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕНТГЕНОАТОМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЗАДНЕГО ОПОРНОГО КОМПЛЕКСА ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА

¹Гомельская областная клиническая больница, Гомель, Беларусь²Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Цель исследования. Анализ рентгеноанатомических параметров заднего опорного комплекса позвоночника на пояснично-крестцовом уровне и оценка возможности их использования при планировании хирургического доступа к пораженному позвоночно-двигательному сегменту (ПДС).

Материал и методы. В исследование включены 67 пациентов, оперированных по поводу дегенеративно-дистрофической патологии пояснично-крестцового отдела позвоночника. При помощи компьютерной программы Onis в трех ПДС исследованы рентгеноанатомические параметры остистых отростков, дуг позвонков, межостистых и междужковых промежутков. Для определения статистически значимых различий между изучаемыми ПДС использовали критерий Краскела — Уоллиса ($K - W$ test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Выявлены существенные различия между тремя проанализированными ПДС по параметрам дуг ($p < 0,0001$), междужковых ($p < 0,001$) и межостистых ($p < 0,001$) промежутков. Разработана и апробирована методика использования изучаемых параметров при планировании хирургического доступа с использованием графической визуализации и средств интраоперационного сопровождения.

Заключение. Предложенная методика определения технических аспектов хирургического доступа основана на анализе рентгеноанатомии заднего опорного комплекса позвоночника и направлена на повышение точности и безопасности хирургических манипуляций, выполняемых в ходе доступа к заданному ПДС. Разработанные средства интраоперационного сопровождения обеспечивают реализацию расчетных данных, что дает возможность использовать методику в качестве альтернативы современным рентгеновским средствам идентификации необходимого уровня. Выявленные анатомические различия между исследованными уровнями свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к планированию объема интервенции на каждом из них.

Ключевые слова: технические аспекты хирургического доступа, рентгеноанатомические параметры, графическая визуализация.

Objective. Analysis of the x-ray anatomic parameters of the posterior support complex of the spine at the lumbosacral level and evaluation of their use possibility in planning a surgical access to the affected segment.

Materials and methods. The study group included 67 patients operated on for the degenerative-dystrophic pathology of the lumbosacral spine. The x-ray anatomical parameters of the spinous processes, arches of vertebrae, interspinous and interlaminar spaces were studied in three lumbar segments using the Onis program. Kruskal — Wallis test ($K - W$ test) was used to determine the statistically significant differences between the studied segments. The differences were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results. The study revealed significant differences between three analyzed segments in the parameters of the arches ($P < 0.0001$), interspinous ($P < 0.001$), and interlaminar ($P < 0.001$) spaces. A technique for using the studied parameters for planning a surgical access using the graphic visualization data and the intraoperative support means was developed and tested.

Conclusion. The proposed technique of determining the technical aspects of a surgical access is based on the analysis of the x-ray anatomy of the posterior support complex and is aimed at increasing the accuracy and safety of surgical manipulations performed during accessing the targeted segment. The developed means of the intraoperative support ensure the calculation data implementation making possible the technique use as an alternative means to the modern x-ray identification tools.

Key words: surgical access technical aspects, x-ray anatomical parameters, graphic visualization.

HEALTHCARE. 2017; 11: 53—59.

APPLIANCE OF SPINE POSTERIOR SUPPORT COMPLEX X-RAY ANATOMIC PARAMETERS IN PLANNING SURGICAL ACCESS

P. S. Remov, M. V. Olizarovich

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) играют важнейшую роль как в диагностике, так и хирургическом лечении дегенеративно-дистрофи-

ческих заболеваний позвоночника [1]. Методы нейровизуализации наравне с анамнестическими и неврологическими данными являются ключевым звеном предоперационной подготовки [2].

Современные возможности РКТ позволяют детально оценить костные образования позвоночника с возможностью создания 3D-реконструкции необходимых ПДС [3]. При компьютерном измерении можно определить роль той или иной анатомической структуры в патогенезе дистрофического процесса, степень ее участия в компрессии нервных структур [4]. Анализ анатомических особенностей способствует нахождению безопасной зоны вмешательства, в то время как недооценка взаимоотношений нервных, костных и связочных структур в позвоночном канале приводит к выполнению недостаточного хирургического доступа либо к чрезмерной и необоснованной резекции костных структур [5, 6].

Несмотря на наличие исследований, посвященных изучению рентгеноанатомии позвоночника, мало внимания обращается на возможность ее использования для определения технических аспектов хирургического доступа в малоинвазивной хирургии поясничных компрессионных синдромов.

Цель исследования: анализ рентгеноанатомических параметров заднего опорного комплекса позвоночника на пояснично-крестцовом уровне и оценка возможности их использования при планировании хирургического доступа к пораженному позвоночно-двигательному сегменту (ПДС).

Материал и методы

В исследование включены 67 пациентов, оперированных по поводу дегенеративно-дистрофической патологии пояснично-крестцового отдела позвоночника (ПКОП) на базе нейрохирургического отделения № 1 Гомельской областной клинической больницы в 2015—2017 гг. Мужчин было 34 (50,7%), женщин — 33 (49,3%). Медиана возраста в исследованной выборке составила 47 [38; 53] лет.

Компьютерные измерения проводились при помощи программы «Onis Free Edition» версии 2.4 («DigitalCore Co., Ltd», Япония) в сегментах трех уровней: $L_{III}-L_{IV}$, $L_{IV}-L_{V}$, $L_{V}-S_1$ [7]. Программа оснащена возможностью реформации данных РКТ во фронтальной и сагиттальной проекциях. В ходе исследования использовали фронтальные, сагиттальные и аксиальные сканы. Исследованы рентгеноанатомические особенности остистых отростков, межостистых промежутков, дуг позвонков, междужковых промежутков.

При изучении остистых отростков измеряли их длину, ширину и расположение относительно сагиттальной плоскости. Длину определяли в сагиттальной или фронтальной проекции как расстояние между верхним и нижним краем отростка. Измерение ширины проводили в сагиттальной или аксиальной проекции в самом широком месте отростка.

Стоит отметить, что под длиной изучаемых анатомических структур понимали их краниально-каудальную протяженность.

Длину межостистого промежутка определяли как минимальное расстояние между нижним краем остистого отростка вышележащего позвонка и верхним краем остистого отростка нижележащего позвонка. Длину дуги (справа и слева) измеряли вдоль основания остистого отростка как расстояние между ее краниальным и каудальным краем.

Ширину междужкового промежутка (справа и слева) измеряли в его самом широком месте в аксиальной проекции как расстояние от места схождения листков желтой связки по заднему контуру дурального мешка до внутреннего края нижнего суставного отростка. Длину междужкового промежутка (справа и слева) измеряли в его медиальной части во фронтальной или сагиттальной проекции как расстояние между нижним краем дуги вышележащего позвонка и верхним краем дуги нижележащего позвонка. Техника измерения изучаемых параметров представлена на рис. 1.

Учитывая, что изучаемые параметры не подчинялись закону нормального распределения, при статистической обработке использовали непараметрические методы. Описательная статистика проводилась в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-я и 75-я перцентили). Для определения статистически значимых различий между тремя изучаемыми уровнями использовали критерий Краскела — Уоллиса ($K - W$ test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Рентгеноанатомические параметры остистых отростков и межостистых промежутков. В табл. 1 представлены данные по анатомическим особенностям остистых отростков.

Показано, что на всех исследованных уровнях преобладало расположение остистых отростков строго в сагиттальной плоскости. На уров-

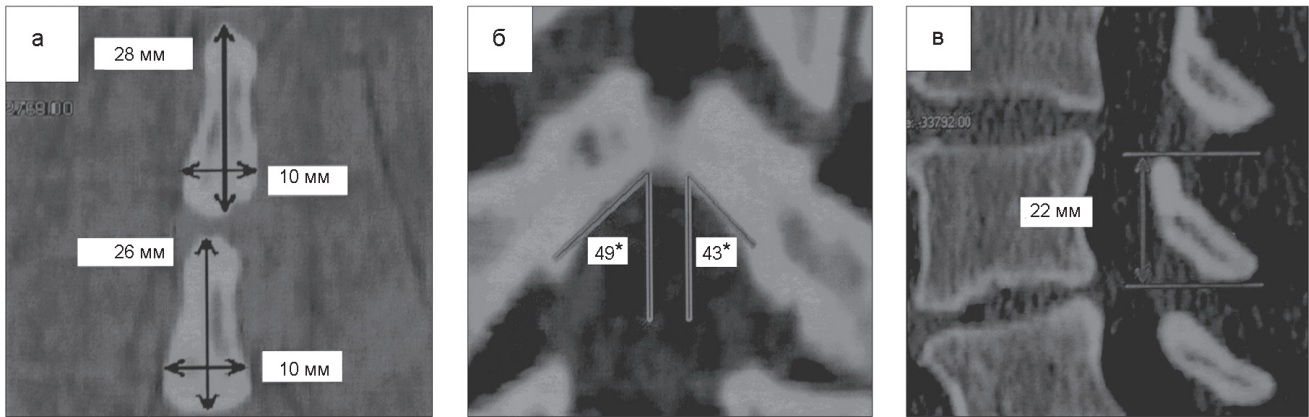


Рис. 1. Техника измерения рентгеноанатомических параметров:
а — длина и ширина остистых отростков; б — угол отхождения дуг; в — длина дуги

Таблица 1

Анатомические особенности остистых отростков

Особенности расположения	Уровень					
	L _{III} (n=67)		L _{IV} (n=67)		L _V (n=67)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Классическое расположение строго в сагиттальной плоскости	48	71,7	45	67,2	54	80,7
Отклонение всего отростка относительно сагиттальной плоскости	9	13,4	12	17,9	4	5,9
Отклонение краниального или каудального конца отростка относительно сагиттальной плоскости	4	5,9	6	9,0	5	7,5
Наличие остеофита	6	9,0	4	5,9	4	5,9

нях L_{III} и L_{IV} среди всех вариантов нетипичного расположения чаще наблюдалось отклонение всего остистого отростка относительно сагиттальной плоскости (13,4% и 17,9% соответственно).

В ходе исследования в 17 ПДС обнаружено сращение остистых отростков выше- и нижележащего позвонка. В сегменте L_{III}—L_{IV} диагностировано 7 таких случаев, в сегменте L_{IV}—L_V — 6, в L_V—S_I — 4. Различные варианты анатомии остистых отростков представлены на рис. 2.

Медиана длины остистого отростка позвонка L_{III} составила 25 [23; 27] мм, L_{IV} — 24 [21; 25] мм, L_V — 17 [16; 19] мм. Различия между исследованными уровнями по данному параметру были статистически значимыми (во всех случаях $p < 0,0001$, H-критерий Краскела — Уоллиса). Медиана ширины остистого отростка L_{III} составила 11 [10; 12] мм, L_{IV} — 12 [11; 12] мм, L_V — 12 [10; 13] мм. При статистической обработке уровень L_{III} характеризовался более широким остистым отростком по сравнению с L_{IV} ($p < 0,05$). При сравнении уровней L_{III} и L_V, а также уровней L_{IV} и L_V достоверные различия по данному параметру не выявлены ($p > 0,05$).

Медиана длины межостистого промежутка L_{III}—L_{IV} составила 3 [2; 5] мм, L_{IV}—L_V — 3 [2; 5] мм, L_V—S_I — 5 [3; 9] мм. Длина межостистого промежутка на уровне L_V—S_I была достоверно больше по сравнению с L_{III}—L_{IV} и L_{IV}—L_V ($p < 0,001$).

Рентгеноанатомические параметры дуг позвонков, междужковых промежутков. В табл. 2 представлены параметры междужковых промежутков.

Согласно данным табл. 2, междужковый промежуток L_V—S_I характеризовался большей длиной (с обеих сторон) по сравнению с L_{III}—L_{IV} и L_{IV}—L_V ($p < 0,0001$), в то время как статистически значимой разницы между уровнями L_{III}—L_{IV} и L_{IV}—L_V не обнаружено ($p > 0,05$). При сравнении междужковых промежутков по ширине выявлено достоверное различие ($p < 0,001$) между всеми исследуемыми уровнями, при этом максимальная ширина промежутка наблюдалась на уровне L_V—S_I, минимальная — на уровне L_{III}—L_{IV}.

Медиана длины дуги позвонка L_{III} (с обеих сторон) составила 23 [22; 25] мм, дуги позвонка L_{IV} 21 [19; 22] мм справа и 21 [19; 23] мм слева, L_V — 15 [14; 16] мм справа и 15 [13; 16] мм сле-

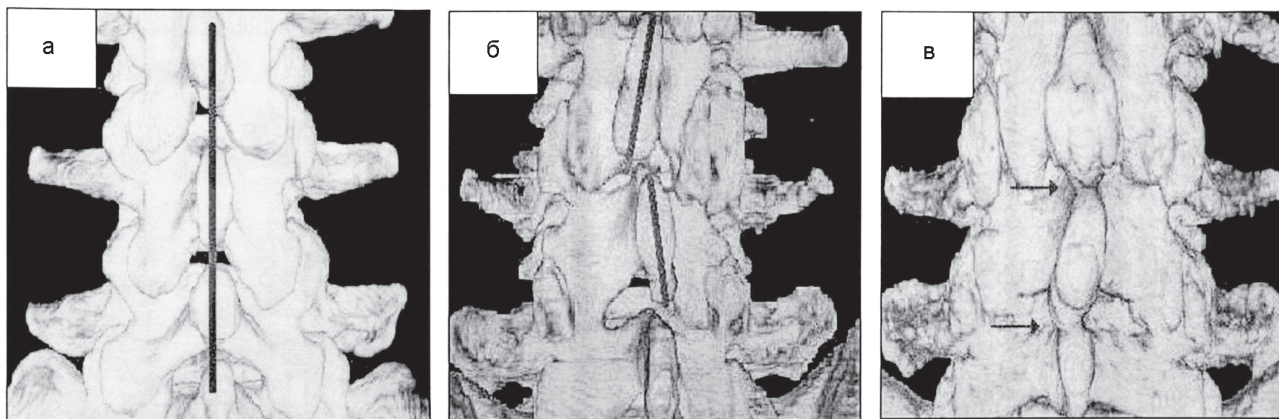


Рис. 2. Варианты анатомии остистых отростков: а — расположение остистых отростков строго в сагиттальной плоскости; б — отклонение остистых отростков относительно сагиттальной плоскости; в — сращение остистых отростков

Таблица 2

Параметры междужковых промежутков

Уровень	Длина междужкового промежутка, мм		Ширина междужкового промежутка, мм	
	справа	слева	справа	слева
L _{III} —L _{IV}	9 [7; 10]***	9 [7; 10]***	7 [5; 8]*	6 [5; 8]*
L _{IV} —L _V	9 [7; 10]**	9 [7; 10]**	9 [6; 11]**	9 [6; 11]**
L _V —S _I	11 [9; 12]	11 [10; 12]	13 [11; 14]***	12 [10; 14]***

*Достоверные различия ($p < 0,001$) между L_{III}—L_{IV} и L_{IV}—L_V уровнями (H-критерий Краскела — Уоллиса); ** достоверные различия ($p < 0,0001$) между L_{IV}—L_V и L_V—S_I; ***достоверные различия ($p < 0,0001$) между L_{III}—L_{IV} и L_V—S_I уровнями.

ва. При статистической обработке между всеми сравниваемыми уровнями обнаружено достоверное различие ($p < 0,0001$).

Заслуживают внимания данные по углу отхождения дуг исследованных позвонков. Так, медиана угла отхождения дуги позвонка L_{III} составила 25 [21; 33]° справа и 25 [20; 33]° слева, L_{IV} — 38 [29; 44]° и 37 [29; 45]° соответственно, дуги L_V позвонка — 56 [51; 62]° и 59 [54; 63]° соответственно. Между всеми сравниваемыми уровнями по данному параметру обнаружены достоверные различия при $p < 0,0001$ (H-критерий Краскела — Уоллиса).

Использование исследованных параметров при планировании и выполнении хирургического доступа. В рамках исследования с целью обеспечения максимальной визуализации зоны хирургического интереса и уменьшения травматизации мягких тканей разработана методика использования изучаемых рентгеноанатомических параметров при планировании доступа к пораженному ПДС.

Методика применялась следующим образом. На начальном этапе проводили измерение параметров остистых отростков, дуг позвонков, межостистых и междужковых промежутков. Далее осуществлялась графическая визуализация

необходимых ПДС с использованием программы VRRender 8-0 и базового редактора для обработки изображений. В графическом редакторе делали отметки точки отсчета (места перехода дуги вышележащего позвонка в его остистый отросток), границ костного окна, которое рассчитывали по разработанному ранее способу [8]. После этого определяли схему расположения ранорасширителя, обеспечивающую максимальный обзор зоны хирургического интереса. Для этого в рабочем окне редактора делали отметки локализации медиальной и латеральной браншей ранорасширителя, при этом учитывали длину, ширину и геометрическую форму планируемого костного окна, положение точки отсчета, необходимой для интраоперационной ориентировки, длину межостистого промежутка, остистого отростка, а также его положение относительно сагиттальной плоскости.

В ходе исследования использовали ранорасширитель собственной модификации со сменными браншами различной длины, ширины и углом изгиба. При подборе браншей учитывали параметры остистого отростка, межостистого промежутка, размеры планируемого костного окна. При подборе длины браншей определяли глубину хирургического доступа. Для этого в ак-

сиальной проекции рабочего окна программы Onis измеряли расстояние от точки отсчета до кожных покровов. На рис. 3 показана техника измерения глубины хирургического доступа.

На рис. 4 изображен позвоночный ранорасширитель собственной модификации и устройство для измерения параметров операционной раны.

На рис. 5 представлен расчет и интраоперационное применение схемы расположения ранорасширителя в случае отклонения от сагит-

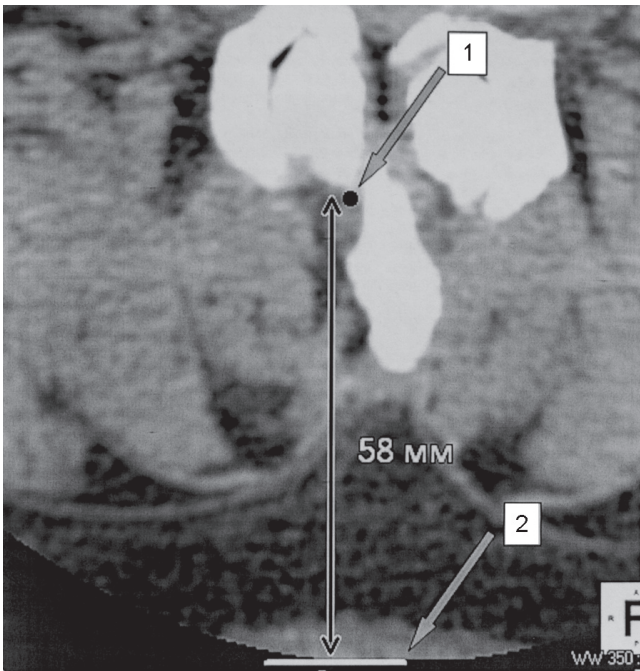


Рис. 3. Техника измерения глубины хирургического доступа: 1 — точка отсчета; 2 — линия кожи

тальной плоскости остистых отростков позвонков L_{III} и L_{IV} .

Видно, что согласно расчету медиальная branша ранорасширителя в ходе выполнения хирургического доступа должна располагаться под нижним концом остистого отростка позвонка L_{III} . Учитывая короткий межостистый промежуток, в данном случае использовали медиальную branшу шириной 3 мм и углом наклона 90° . Рассчитанная и примененная схема расположения ранорасширителя позволила визуализировать область планируемой резекции нижнего суставного отростка позвонка L_{III} и верхней части дуги позвонка L_{IV} при выполнении доступа к межпозвонковой щели $L_{III}-L_{IV}$.

На следующем этапе анализировали параметры дуг позвонков и междужковых промежутков. Измерение проводили в сегменте, где планировалось вмешательство, а также в выше- и нижележащем ПДС. В случаях, когда разница по длине дуги, длине и ширине междужкового промежутка между оперируемым и смежным сегментом была существенной, данные параметры использовали в ходе выполнения доступа для идентификации необходимого уровня. Интраоперационную оценку размеров вышеперечисленных анатомических структур осуществляли с помощью разработанного устройства для измерения параметров операционной раны (см. рис. 4). Угол отхождения дуг использовали как дополнительный параметр для контроля попадания в нужный промежуток и оценивали визуально после скелетизации костных структур.

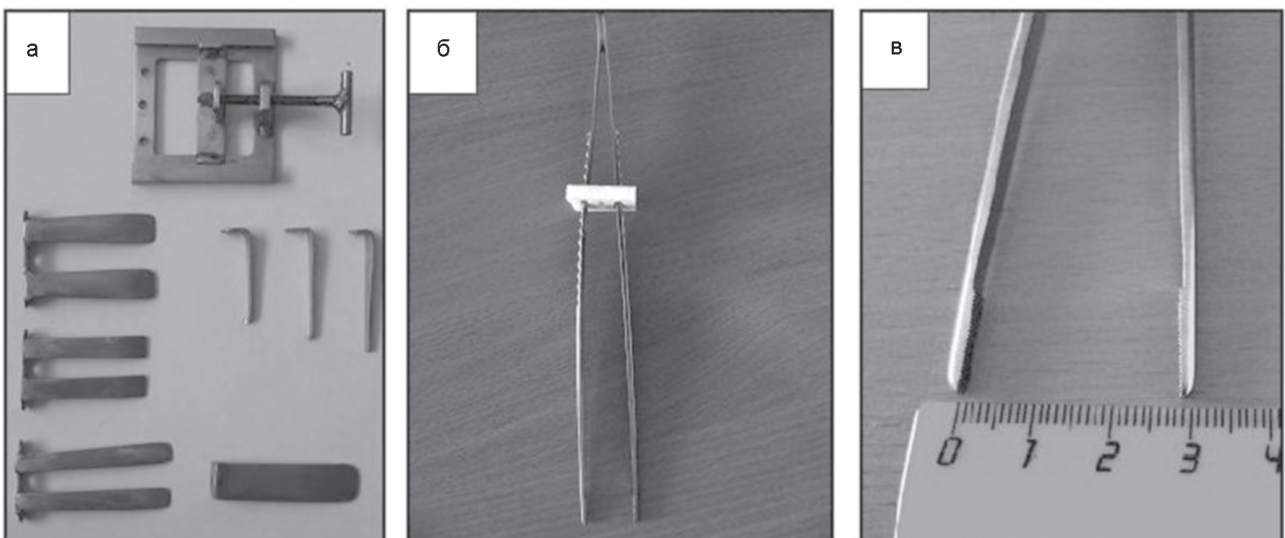


Рис. 4. Ранорасширитель со сменными branшами (а); устройство для измерения параметров операционной раны (б, в)

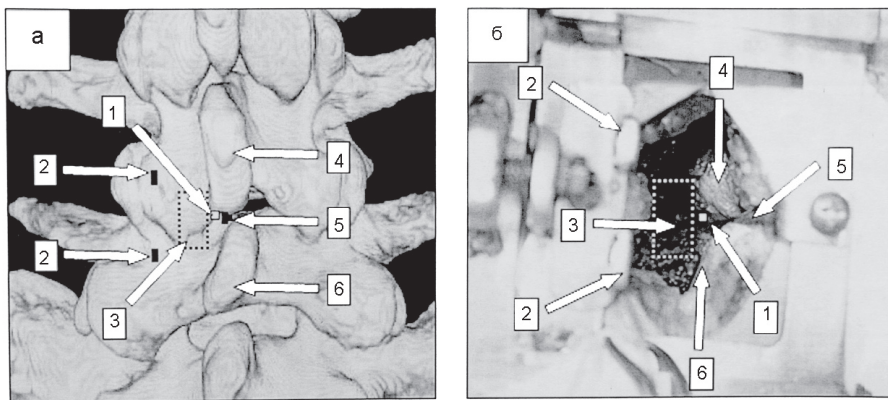


Рис. 5. Расчет схемы расположения ранорасширителя в рабочем окне графического редактора (а) и интраоперационное применение расчетных данных (б): 1 — точка отсчета; 2 — латеральные бранши ранорасширителя; 3 — костное окно; 4 — остистый отросток вышележащего позвонка; 5 — медиальная бранша ранорасширителя; 6 — остистый отросток нижележащего позвонка

Параметры междужкового промежутка также использовали для выбора хирургического инструментария, необходимого для входа в позвоночный канал. При длине и/или ширине междужкового промежутка менее 3 мм, а также в случае полностью замкнутого промежутка на начальных этапах костной резекции использовали высокоскоростной бур, затем, при необходимости, выполняли дополнительную резекцию кусачками Керрисона. При промежутке длиной и шириной более 3 мм ограничивались использованием кусачек Керрисона.

Анализ рентгеноанатомических параметров позвоночника является неотъемлемой частью современных методик предоперационного планирования, позволяющих повысить эффективность хирургических вмешательств. При этом большинство публикаций акцентированы на изучении параметров остистых, суставных отростков, тел позвонков, межкостистых промежутков в свете возможности их использования в педункулярной хирургии при расчете технических аспектов стабилизирующих операций. В зарубежной литературе есть данные об измерении параметров межпозвоночных отверстий при планировании трансфораминальных доступов [5, 9, 10]. В то же время вопрос об использовании рентгеноанатомии заднего опорного комплекса при планировании микрохирургических вмешательств с минимальной резекцией костных структур не находит достаточного внимания.

Проведенное исследование выявило существенные различия между тремя проанализи-

рованными уровнями по параметрам дуг (при $p < 0,0001$), междужковых (при $p < 0,001$) и межкостистых промежутков (при $p < 0,001$), что представляет собой не только анатомический интерес, но и свидетельствует о необходимости индивидуального подхода при планировании объема интервенции на каждом из этих уровней.

Несмотря на бурное развитие навигационных систем и иных средств виртуальной поддержки оперативных вмешательств, следование костно-топографическим ориентирам

остаётся важнейшим условием корректной работы высокоспециализированного оборудования и безопасного выполнения манипуляций в позвоночном канале [5, 6, 11]. Одним из основных ориентиров на пояснично-крестцовом уровне является линия Якоби. Однако вариабельность ее расположения, а также трудности пальпаторной идентификации подвздошных гребней у тучных пациентов подчеркивают необходимость использования дополнительных анатомических ориентиров для снижения риска попадания в неправильный промежуток [12].

Малоинвазивные вмешательства, постоянно расширяющие свою нишу в хирургии позвоночника, нуждаются в интраоперационной поддержке рентгеновским оборудованием (рентгеноскопия, интраоперационная РКТ). Главные недостатки такого сопровождения — лучевая нагрузка на пациента и медицинский персонал, сложность эксплуатации и высокая стоимость аппаратуры [5, 12].

Таким образом, предлагаемая методика определения технических аспектов доступа основана на анализе рентгеноанатомических параметров заднего опорного комплекса посредством простого и доступного программного обеспечения. Разработанные устройства интраоперационного сопровождения позволяют реализовать предоперационный расчет, повысить качество и безопасность хирургического доступа, что дает право считать методику достойной альтернативой современным рентгеновским средствам идентификации необходимого уровня.

Контактная информация:

Ремов Павел Сергеевич — ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии.

Гомельский государственный медицинский университет.

246000, г. Гомель, ул. Ланге, д. 5; e-mail:

neuro_ugokb2013@mail.ru.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: П. С. Р., М. В. О.

Сбор и обработка материала: П. С. Р.

Статистическая обработка данных: П. С. Р., М. В. О.

Написание текста: П. С. Р.

Редактирование: М. В. О.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Truumees E. A. History of lumbar disc herniation from Hippocrates to the 1990s. *Clin. Orthop.* 2015; 473(6): 1885—95.
2. Bodiu A. Diagnosis and operatory treatment of the patients with failed back surgery caused by herniated disk relapse. *J. Med. Life.* 2014; 7(4): 533—7.
3. Sobolevskiy B. M., Podchaynov V. S. Variant anatomy of the articular processes of the lumbar facet joints according to radiological methods of investigation. *Sovremennye problemy nauki i obrozovaniya.* 2013; 4: 1—6. (in Russian)
4. Mahato N. Pars inter-articularis and laminar morphology of the terminal lumbar vertebra in lumbosacral transitional variations. *N. Am. J. Med. Sci.* 2013; 5(6): 357—61.
5. Polishchuk N. E., Slynko A. V., Muravskiy I. S., Brinkach I. S. Topographical and anatomic principles of microdissectomy for lumbar disks. *Ukrainskiy nevrokhirurgicheskiy zhurnal.* 2001; 3: 44—51. (in Russian)
6. Lien S., Liou N., Wu S. Analysis of anatomic morphometry of the pedicles and the safe zone for through-pedicle procedures in the thoracic and lumbar spine. *Eur. Spine J.* 2007; 16(8): 1215—22.
7. Site of DigitalCore, Co. Ltd (2009). Available at: <http://www.onis-viewer.com>.
8. Olizarovich M., Remov P. Microsurgical interventions on the spine using computer calculations and graphical visualization. *Novosti khirurgii.* 2016; 24: 592—600. (in Russian)
9. Yao Q., Wang S., Shin S., et al. Motion characteristics of the lumbar spinous processes with degenerative disc disease and degenerative spondylolisthesis. *Eur. Spine J.* 2013; 22(12): 2702—9.
10. Elizabeth Y., Safdar N. Does less invasive spine surgery result in increased radiation exposure? *Clin. Orthop.* 2014; 472(6): 1738—48.
11. Tjardes T., Shafizadeh S., Rixen D., et al. Image-guided spine surgery: state of the art and future directions. *Eur. Spine J.* 2010; 19(1): 25—45.
12. Yurkovskiy A. M., Anikeev O. I. Sonographic examination of the posterior ligamentous complex at the lumbar level: topographo-anatomic and methodical aspects. *Problemy zdoroviya i ekologii.* 2012; 32: 45—51. (in Russian)

Поступила 07.06.17.

ПОДПИСКА 2017

Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!

Началась подписка

на журнал “Здравоохранение” на 1-е полугодие 2018 года.

Информируем Вас, что оформить подписку можно не только в отделениях почтовой связи РУП “Белпочта”, но и в киосках торгового республиканского унитарного предприятия “Белсоюзпечать”, а также при помощи платежно-справочных терминалов, через систему “интернет-подписка” (подробности на сайте РУП “Белпочта” www.belpost.by).

Подписаться можно с любого ближайшего подписного месяца как в Республике Беларусь, так и в России, Украине, Казахстане, Литве, Латвии, Молдове, Болгарии.

Подписные индексы:

в Беларуси — 74912 (инд.), 749122 (ведом.)

за рубежом — 74912

Не забудьте своевременно оформить подписку



СОТРУДНИЧЕСТВО САНАТОРНО-КУРОРТНЫХ И НАУЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ БЕЛАРУСИ

Санаторно-курортное лечение уже многие десятилетия идет рядом с практической медициной, дополняя друг друга. Во время заседания круглого стола, которое состоялось в редакции журнала «Здравоохранение», представители руководства санаториев и академических кафедр обсудили одну из самых актуальных проблем отрасли — организацию ее научного обеспечения, которая бы основывалась на доказательной медицине. Также активно обсуждался вопрос санаторной реабилитации пациентов. Модератор: Николай Иванович Доста, доцент кафедры урологии и нефрологии БелМАПО, кандидат медицинских наук.

Н. И. Доста:

— Геннадий Николаевич, расскажите о последних изменениях в развитии санаторно-курортной отрасли, основных путях ее развития и некоторых проблемах.

Г. Н. Болбатковский, директор Республиканского центра по оздоровлению и санаторно-курортному лечению населения, кандидат медицинских наук:

— Республиканский центр — организация, которая формирует государственную политику в области санаторно-курортного лечения и оздоровления, координирует работу санаторно-курортных и оздоровительных организаций Беларуси. С 2006 г. после проведения реформы, целью которой была оптимизация, сокращение бюджетного финансирования, а также повышение конкурентоспособности санаториев в рыночных условиях, отрасль начала функционировать стабильно. Отмечается устойчивый спрос на данный вид услуг. На протяжении последних 10 лет среднегодовая заполняемость — около 80%. В летний период этот показатель приближается к 100%, в межсезонье несколько ниже. В Беларуси аттестовано 113 санаторно-курортных организаций на 29 тыс. мест. Также есть 207 оздоровительных организаций на 37,9 тыс. мест, большинство из них — детские лагеря, часть из которых осуществляют медицинскую деятельность. В общем, здравницы Беларуси располагают около 70 тыс. мест, что позволяет ежегодно обеспечивать санаторно-курортным лечением и оздоровлением около 1 млн 300 тыс. человек. В первом полугодии этого года наблюдалось снижение темпа роста экспорта санаторно-курортных и оздоровительных услуг. Это говорит о том, что возрастает конкуренция среди наших ближайших соседей, потому что основной потребитель среди иностранных граждан — граждане Российской Федерации. По итогам первого полугодия рост экспорта услуг по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года составил около 9%, в то время как по итогам первого полугодия 2016 г. по сравнению с аналогичным периодом 2015 г. —

более 35%. Санаторно-курортное лечение — вид медицинской помощи, осуществляемой преимущественно с использованием природных лечебных факторов. Поэтому сегодня нам очень не хватает научно-исследовательского учреждения, которое занималось бы вопросами курортологии. ОАО «Белагроздравница» взаимодействует с клиническими кафедрами БелМАПО и другими высшими учебными медицинскими заведениями. Ведется научная работа, но, как показывает практика, ее недостаточно. На территории здравниц используются минеральные воды из более чем 90 скважин и лечебные грязи из 4 месторождений Республики Беларусь. Однако даже медицинские работники санаториев зачастую не могут охарактеризовать химический состав минеральной воды. А необходимо хорошо знать, какой конкретно лечебный эффект она оказывает. Однако сегодня отсутствует возможность создания научно-исследовательского центра в этой области. Санаторно-курортные организации внебюджетные и существующий спрос объективен. Тем не менее их услуги востребованы. Люди сегодня не ждут социальной путевки, которая достается за символическую плату. Ежегодный рост свободных реализаций среди физических и юридических лиц подтверждает, что у людей исчезает потребительское отношение к своему здоровью. Ежегодно более 300 тыс. белорусов в течение года приобретают путевки за наличный расчет, в 2006 г. эта цифра была в разы ниже.

Н. И. Доста:

— Актуальным вопросом является создание закона, который бы регулировал использование санаториями природных факторов.

Г. Н. Болбатковский:

— Мы прорабатывали этот вопрос. Обращались в Министерство природных ресурсов и охраны окружающей среды с предложением ввести нововведения, направляли свои предложения. Министерство прислало заключение о том, что все вопросы урегулированы, в частности об использовании водоохранных территорий и лечебных источников, и изменение существующего закона нецелесообразно. Статус Республиканского центра не позволяет разрабатывать нормативные акты, мы являемся организацией, подчиненной Правительству, а не органом государственного управления.

В. С. Пилотович, профессор кафедры урологии и нефрологии БелМАПО, доктор медицинских наук:

— Учитывая, что большинство пациентов попадают в санатории за наличный расчет, то нуждающиеся в лечении люди со средним достатком приобрести путевку возможности не имеют. Сколько в санато-

рии лечится тех, кому лечение показано и сколько просто отдыхают?

Г. Н. Болбатовский:

— Из более чем 300 тыс. пациентов, которые приобрели путевки в свободной реализации, 95% имеют показания для санаторно-курортного лечения в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь, и лишь 5% граждан приехали на оздоровление, без медицинской справки о состоянии здоровья. Есть перечень обследований, которые необходимо пройти для получения направления на лечение в санатории. Если человек едет не по справке, то в санатории он проходит обследование, и ему назначаются медицинские процедуры. Сегодня средний срок пребывания пациента в санатории при приобретении путевки в свободной реализации — около 14 дней. Для того чтобы выполнить стандарт лечения в соответствии с постановлением Минздрава, нужно ехать на 18 дней. Социальные путевки за бюджет мы покупаем на минимальный срок в 18 дней. К сожалению, в свободной реализации стандарт лечения выполнить на 100% невозможно. Мы объясняем людям, что эффективность потраченных денег и времени будет при пребывании в санатории не менее 18 дней.

Н. И. Доста:

— Бывая в санаториях, я вижу там много действительно больных людей. Есть ли сегодня ограничения в покупке путевки пациентам, которым показано лечение в санатории?

В. А. Пономарев, зам. генерального директора по медицинской работе и питанию ОАО «Белгроздравница»:

— Пациенты приезжают к нам в основном со справкой из лечебных учреждений Беларуси или России. Мы это требуем при подаче заявки на бронирование. Очень редко, но случается, что пациенты приезжают с полным противопоказанием к лечению в данном санатории. В таких ситуациях мы либо возвращаем деньги и человек уезжает, или же он остается и только питается у нас, не получая никаких медицинских услуг. Наши врачи нацелены на дифференциацию пациентов для того, чтобы не навредить. Мы жестко подходим к их отбору.

Н. Г. Болбатовский:

— Я озвучу цифры, которые характеризуют доступность санаторно-курортного лечения. Ежегодно по свободной реализации путевок в санатории Беларуси приезжает около 200 тыс. иностранцев и более 320 тыс. белорусов, то есть соотношение 40:60. Удельный вес белорусов, получающих льготные путевки за счет бюджетного финансирования, — около 60%. Льготные путевки выдаются Республиканским центром с 2006 г. В каждом регионе страны есть специалист нашего центра, который их выдает. Если пациент имеет показания для лечения в санатории, но не имеет возможности купить путевку за свои деньги, мы должны предоставить ему льготу. Работающее население, как правило, получает льготную путевку на предприятии. Ежеквартально центр распределяет

на предприятия льготные путевки в зависимости от численности работающих и поступивших заявок. Пенсионеры доплачивают 20% от стоимости, работающие люди — в зависимости от заработной платы, обычно около 30%. В летний период чуть больше.

Н. И. Доста:

— Ежегодно за счет бюджета и средств социального страхования в санаториях Беларуси проходят оздоровление и лечение более 700 тыс. человек. Но остается проблема низкой осведомленности практических врачей и тем более населения об услугах, оказываемых в санаториях.

Г. Н. Болбатовский:

— Бюджетными деньгами, выделенными на приобретение льготных путевок, около 100 млн долларов, Республиканский центр должен распорядиться по открытому конкурсу. Для граждан Союзного государства разницы в стоимости путевки нет уже третий год. Цена для приобретения путевок Республиканским центром в течении года остается неизменной: около 33 рублей за сутки в стандартном двухместном номере. В свободной реализации в первом полугодии один день пребывания в санатории одного человека стоил 48 рублей. Существует множество градаций комфорта. В санатории «Юность» есть номера и за 100 долларов за сутки. Как показывает практика, ценовой критерий не основной. Путевки в санаторий «Юность» проданы до конца года.

В. Б. Смычек, директор РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, доктор медицинских наук, профессор:

— В нашем обсуждении санаторно-курортного лечения хочу затронуть такую его важную часть как реабилитация. Сегодня у нас довольно неплохо выстроена этапная система реабилитации. Существуют соответствующие статьи закона, приказы Минздрава, согласно которым утверждены этапы реабилитации (от амбулаторного до домашнего). А санаторного этапа официально нет. Те, кто давно работает в данной системе, помнят, что раньше был такой этап. Теперь реабилитация заканчивается медицинскими аспектами, поликлиникой, стационаром. Нам нужно вместе продумать, как подготовить документ, ведомственный или межведомственный, который можно было бы предложить Минздраву для официального возвращения санаторного этапа реабилитации. В протоколах предусмотрено, на какой день переводить пациента в стационар, сколько он там должен находиться и так далее. А почему бы не сделать продолжение — показание для перевода в определенный санаторий. Тогда будет создана более прочная связь двух систем, повысится информированность врачей о санаторно-курортном лечении, появится возможность отслеживать влияние санаторно-курортного лечения на пациента.

Г. А. Емельянов, зав. кафедрой медицинской экспертизы и реабилитации БелМАПО, доцент, кандидат медицинских наук:

— Если мы хотим возобновить реабилитационные мероприятия на базе санаториев, нам для этого не-

обходимы соответствующим образом подготовленные кадры. У врача-реабилитолога другой подход и трактовка данных для формирования реабилитационной программы, чем у клинициста, который занимается диагностикой и лечением. В санаториях и оздоровительных центрах более 300 врачей, из которых всего лишь 15 проходили у нас переподготовку. Мы готовы к сотрудничеству.

В. С. Пилотович:

— Хотел бы упомянуть еще одну категорию пациентов, которую также затрагивает реабилитационное санаторно-курортное лечение. Речь идет о пациентах с терминальной стадией почечной недостаточности и лиц после трансплантации почки. Это направление активно развивается, 2 тыс. человек в Беларуси живут с пересаженной почкой. В Украине и России созданы центры в санаториях, где продолжается гемодиализ. Эта процедура обеспечивает длительную и качественную жизнь пациенту. За рубежом это очень широко развито. Пациент, который привязан к медицинскому учреждению с гемодиализом, может выезжать на каникулы и в локальном центре продолжать получать помощь. Это социальная реабилитация, которая повышает качество жизни, улучшает течение болезни, уменьшает осложнения.

В. А. Пономарев:

— С 2000 г. по 2004 г. в ОАО «Белагроздравница» были отделения реабилитации на 290 коек. В 2007 г. мы пытались обсудить вопрос о возврате санаторной реабилитации с Минздравом, приводили подтверждение ее эффективности. Но пока ничего не изменилось. В прошлом году мы принимали участие в Конгрессе по санаторно-курортному лечению в России. Там есть огромная потребность в санаторном реабилитационном этапе, поскольку пока российские санаторно-курортные организации не могут быстро возобновить работу в данном направлении, не позволяет материальная база. В этом плане Беларусь приводили в пример: мы смогли сохранить и приумножить кадры, реабилитационные базы, оборудование санаториев, природные факторы. Поэтому могли бы занять еще и эту нишу на российском рынке. Успешно проведенная реабилитация весьма выгодна для государства, так как возвращает человека к труду, позволяет ему не стать инвалидом, что положительно влияет также и на демографическую ситуацию в стране.

Н. И. Доста:

— Давайте обратимся к опыту работы «Белагроздравницы».

В. Н. Судас, генеральный директор ОАО «Белагроздравница»:

— ОАО «Белагроздравница» — это динамично развивающееся предприятие, которое уже более 30 лет предлагает свои услуги населению Республики Беларусь и гражданам дальнего и ближнего зарубежья. Наша здравница располагает значительным коечным и кадровым потенциалом, в ее состав входят санатории для взрослых и детей (есть отделения для родителей с детьми). Только в этом году за первое полугодие мы приняли около 22 тыс. человек, из

которых 50% — дети. Более 3 тыс. иностранных граждан прошли у нас санаторно-курортное лечение (в основном россияне). По сравнению с прошлым годом экспорт услуг снизился приблизительно на 8—9%. Причины те же самые, что и у других санаториев. Последние 10 лет уделяем много внимания обновлению материально-технической базы, приобретаем медицинское оборудование. У нас имеются мощные современные лаборатории. Постоянно проводим ремонтно-строительные работы. Все время находимся в движении, чтобы быть конкурентоспособными. Функционирование всех санаториев, не только «Белагроздравницы», зависит от состояния экономики государства, способности населения приобретать путевки. В существующих условиях мы динамично развиваемся. По итогам 2016 г. отмечен грамотой филиал «Санаторий «Радон» за качественное оказание услуг по оздоровлению и санаторно-курортному лечению населения, он признан лучшим в номинации «Санаторий №1 2015 года» на Международном конкурсе «Выбор года 2016».

Н. И. Доста:

— Где готовят специалистов для ваших санаториев?

В. А. Пономарев:

— Спасибо Министерству здравоохранения Республики Беларусь и Республиканскому центру за поддержку и разрешение нашим врачам и медицинским сестрам сдавать на первую и высшую категорию на базах других университетов, кроме БелМАПО. Сегодня у нас все медицинские работники, как врачи, так и сестры, имеют первую или высшую категорию, так как по-другому нам нельзя работать, это будет нарушение Указа Президента. Учим своих специалистов в основном в БелМАПО, стараемся выделять необходимое количество денежных средств, как на первичную специализацию, так и на повышение квалификации. Участвовали в конференциях и конгрессах в Москве и Санкт-Петербурге. Хотел бы более подробно остановиться на взаимодействии ОАО «Белагроздравница» с кафедрами БелМАПО. В 2001 г., согласно приказу Минздрава, за каждой кафедрой был закреплен санаторий, однако позже приказ был отменен. Но мы не оставили работу с кафедрами, наоборот, развивали ее. Так, с кафедрой физиотерапии и курортологии БелМАПО ведется сотрудничество по внедрению в практику санаторно-курортного лечения и оздоровления современных методов доказательной физиотерапии. Совместно с кафедрой рефлексотерапии в санаториях для взрослых «Радон», «Поречье», «Рассвет-Любань» и «Сосновый бор» созданы центры восточной медицины. Филиал «Рассвет-Любань» более 25 лет является единственным санаторием в Республике Беларусь по лечению заболеваний мочевыделительной системы и почек. Основа лечения — это природная минеральная вода, оптимально подходящая для лечения заболеваний мочевыделительной системы, почек и мочекаменной болезни, эффективность которой, по отзывам пациентов, сравнима с результатами на курорте «Трускавец». Совместная работа с кафедрой урологии и нефроло-

гии БелМАПО доказала это. Большой вклад в развитие детского санатория «Налибокская пуца», который специализируется на лечении заболеваний кожи и подкожной клетчатки, внесли сотрудники кафедры дерматовенерологии. В детских санаториях «Налибокская пуца» и «Солнышко» консультации детей, учебу врачей проводит профессорско-преподавательский состав кафедры поликлинической педиатрии. Консультации детей и обучение врачей в санатории «Росинка» осуществляют специалисты кафедры педиатрии Витебского государственного университета. Совместно готовим статьи на конференции, конгрессы по санаторно-курортному лечению, издали 2 сборника научных статей. Огромным подспорьем в нашей работе является сотрудничество с кафедрой медицинской реабилитации Гродненского государственного медицинского университета. С ее помощью проводится учеба врачей и студентов на базе санатория «Поречье», консультации взрослых и детей. Проведенные совместно с Институтом физиологии НАН Беларуси научные исследования показали целесообразность использования спелеоклиматолечебниц в санаторно-курортном лечении и оздоровлении детей и взрослых. Самым оптимальным вариантом распространения знаний о санаториях среди врачей является преподавание.

Н. И. Доста:

— Санаторно-курортное лечение и физиотерапия должны быть доказательными, но научной обоснованности пока не хватает. Необходимо создание лаборатории, где бы практические санаторно-курортные врачи могли работать, узнать, в каком направлении двигаться дальше. Научным обеспечением санаторно-курортного лечения должен заниматься или научно-технический совет при Республиканском центре или отдельный научно-исследовательский институт, или подразделение, как это было раньше при РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Но как решить вопрос финансирования?

В. Б. Смычек:

— Осенью будет объявлено о формировании новой государственной научно-технической программы по восстановительной медицине, то есть по реабилитации и экспертизе. При наличии научно-емкого проекта можно будет получить и финансирование.

В. А. Пономарев:

— За последние 6 лет санаторий «Рассвет» много сделал, получил хорошие результаты, которыми можно апеллировать. Санаторно-курортная отрасль дает высокие результаты в лечении, кроме того, зарабатывает деньги, экспортирует услуги. В России этот рынок пока слабо развит, но они идут в этом направлении, существует государственная программа по санаторно-курортному лечению, выделено финансирование.

В. С. Улащик, председатель Республиканской комиссии по государственной аттестации санаторно-курортных и оздоровительных организаций, главный научный сотрудник Института физиологии НАН Беларуси, академик НАН Беларуси:

— Вопросу научного обеспечения санаторно-курортного лечения около 40 лет. Именно тогда научно-методическим советом при Белкурортсовете было внесено предложение о закреплении кафедр за санаториями. За это время была проделана огромная работа, которая постепенно остановилась. ОАО «Белагроздравница» уже на новом этапе при новых возможностях возобновила научное взаимодействие с кафедрами. И пока что, мне кажется, кафедры от такого сотрудничества выигрывают больше. Скоро будет проходить повторный этап аттестации санаторно-курортных учреждений. На территории здравниц Беларуси имеется 90 минеральных источников и сейчас очень остро стоит вопрос о том, чтобы все санатории получили разрешение на использование этих вод. Когда мы коснулись практического решения этого вопроса, то оказалось, что ни одна минеральная вода в Беларуси не изучена в должной мере. Минеральная вода применяется в комплексном лечении, как и грязелечение (на территории Беларуси располагается 4 источника). Для этого необходимо сделать достоверное заключение о механизме действия, дифференцированном использовании, изучить ее эффективность. Никто не касался изучения климатических факторов. Исследованием минеральных вод могут заниматься кафедры, но речь идет и о комплексном изучении эффекта, например, с грязелечением или физиотерапией. Частично это отражено в наших исследованиях. Выход видится в организации среднего уровня по численности лаборатории. Тогда врачи санаториев многое могли бы сделать при наличии достойного научного руководства и постоянного контроля за состоянием пациента после того, как он покинет стены здравницы. Рассматривался вопрос открытия такой лаборатории при Институте физиологии НАН Беларуси. Есть еще один вариант решения вопроса: создать лабораторию за счет средств санаториев. Если задействовать все имеющиеся 113 здравниц, то для каждой это были бы небольшие затраты. При том, что в скором времени они бы окупились, ведь плодами исследований смогут пользоваться все. Благодаря тому, что наши санатории внебюджетные, они могут принять участие в финансировании такой лаборатории.

Н. И. Доста:

— Николай Петрович, расскажите о функционировании санатория «Радон», одного из ведущих санаториев в своей отрасли.

Н. П. Минько, зам. главного врача филиала «Санаторий "Радон"»:

— Одним из профилей санатория «Радон» является лечение заболеваний мочеполовой системы. Проблема репродуктивного здоровья стала особенно актуальной в последние десятилетия и это может отразиться на демографической ситуации в стране. Большая часть людей едет в наш санаторий для лечения гинекологических или урологических патологий. За эти годы у нас оздоровилось более 8,5 тыс. женщин с гинекологическими заболеваниями и более 39 тыс. женщин с сопутствующей патологией. Са-

наторий уникален единственными в стране собственными источниками радоновых вод, содержание этого элемента в которых составляет от 20 до 60 нКи/л, что является оптимальной концентрацией для их использования в лечебных целях. Радонотерапия применяется в ряде методик: общие ванны, гинекологические орошения, микроклизмы с радоновой водой, сапропелевые грязи из озера «Дикое», комплекс физиотерапевтических процедур, в стадии разработки орошение кишечника. Применяется комплексное лечение. Основываясь на данных медицинских исследований, касающихся радонотерапии, можно утверждать, что радон с природным радиационным фоном стимулирует иммунную систему человека. Радонотерапия оказывает обезболивающий, противовоспалительный, репаративный эффект, влияет на центральную нервную систему и при гинекологических патологиях дает довольно значительные результаты. Полностью оценить эффект радонотерапии мы можем только спустя определенное время, когда человек возвращается к нам через полгода, год или два. Мы можем судить по клиническим проявлениям, что радон эффективен, так как за короткий период времени (14 или 16 дней) мы видим улучшение: уменьшается болевой синдром, в некоторых случаях уже через 2—3 дня после прохождения радонотерапии. Некоторые женщины приезжали к нам с диагнозом бесплодия в течение 2—19 лет, и после прохождения одного или двух курсов лечения в санатории у них наступала нормальная беременность. У некоторых наших пациентов с диагнозом бесплодия, который стоял более 15 лет, после лечения в «Радоне» удачно завершилось ЭКО. С 2013 г. по 2016 г. 55 женщинам удалось забеременеть после прохождения одного или двух курсов лечения в нашем санатории. Поэтому это очень актуальная тема для изучения. Что касается мужского бесплодия, то у нас также работает врач-уролог. Основная патология среди приезжающих к нам мужчин — хронический простатит и, как следствие, бесплодие. В 2015 г. с урологической патологией к нам приехало 598 человек, в 2016 — 681, за 6 мес 2017 г. — около 300 человек, из них 140 бесплодных. Достоверно судить о положительном полученном эффекте мы не имеем возможности, поскольку нет связи в дальнейшем с амбулаторными организациями, в которых наблюдаются наши пациенты.

Н. И. Доста:

— Не кажется ли Вам необходимым сделать локальную систему учета эффективности, создать базу пациентов?

В. А. Пономарев:

— В настоящее время разрабатывается полная компьютеризация санаториев, создается программа «Умный санаторий». Она будет автоматизирована через локальные сети. Это одна из самых лучших программ для санаториев. Мы сможем передавать информацию о каждом своем пациенте в лечебную сеть и не дублировать диспансеризацию. Также у нас появится возможность наладить обратную связь и получить данные о ходе лечения и состоянии паци-

ента, который приезжал к нам. Конечно, это станет возможно только с согласия пациента. В этом году мы заканчиваем автоматизацию всех санаториев для взрослых в ОАО «Белагроздравница».

Н. И. Доста:

— Василий Петрович, а как санаторий «Рассвет-Любань» взаимодействует с практическими врачами?

В. П. Усик, директор санатория «Рассвет-Любань»:

— На протяжении тех пяти лет, в течение которых я работаю в санатории «Рассвет-Любань», практические врачи ежемесячно приезжают к нам на практику, проводим выездные совещания. С практикующими врачами мы имеем взаимный интерес, дополняем друг друга в работе. Врачи видят, как в санатории налажено лечение, оказывают консультативную помощь, в том числе и дистанционно. Сегодня мы имеем большой приток больных, у которых есть необходимость в лечении в нашем санатории.

В. П. Струневский, зам. директора по медицинской работе и питанию санатория «Рассвет-Любань»:

— Сотрудничество кафедр БелМАПО и санаториев «Белагроздравницы» приносит общую пользу как для санаториев, так и для нашего населения. В результате взаимодействия с кафедрой нефрологии и урологии БелМАПО впервые в Беларуси открыт нефро-урологический профиль. Нефрологические больные — часто молодые люди, у которых болезнь может заканчиваться хронической почечной недостаточностью и инвалидностью. В результате сотрудничества с кафедрой урологии и нефрологии в 2000 г. было открыто реабилитационное отделение на 30 мест, где проводилось дальнейшее лечение пациентов, поступавших из больниц после острых заболеваний, хирургического вмешательства. В этом отделении они находились в течение 24 дней и получали в случае необходимости и базисную терапию, и терапию с использованием природных факторов. Отделение функционирует около 4 лет, за это время реабилитацию в нем прошло более 1,5 тыс. человек. Деятельность отделения показала положительные результаты: сокращался дальнейший срок лечения пациента, в части случаев наступало полное выздоровление. В настоящее время мы продолжаем сотрудничать с кафедрой. В результате проводим восстановительное лечение после заболеваний нефрологической и урологической направленности, данный профиль стал ведущим в санатории. Количество таких больных достигло 40%.

Н. Г. Гвоздь, декан хирургического факультета БелМАПО, кандидат медицинских наук, заслуженный врач Республики Беларусь:

— Кафедра урологии БелМАПО давно тесно сотрудничает с санаторием «Рассвет-Любань». При моем участии это взаимодействие обрело юридическую основу. Ранее оно осуществлялось на условиях договоренности. Возможно, у нас появятся соискатели, которым будет интересна тема изучения минеральных источников. Формат, при котором за кафед-

рой был закреплен один санаторий, был эффективен, но, на мой взгляд, его необходимо расширить. Один санаторий может заключить договор с несколькими учреждениями образования, несколькими кафедрами для долгого сотрудничества. У санаториев есть потребность в исследованиях в разных сферах, в разных специалистах. Конечно, нужно будет урегулировать определенные условия. Поскольку профессорско-преподавательский состав академии получает заработную плату за учебную нагрузку, а вся другая работа в учебную нагрузку не входит, нужно продумать, каким образом возмещать эти затраты. В БелМАПО организована работа профессорско-консультативного центра. Преподаватели академии оказывают консультативную помощь пациентам в этом центре на платной основе. Это стоит небольших денег. Я думаю, такое решение возможно и для наших санаториев.

Таким образом, состояние системы санаторно-курортного лечения и оздоровления, функционирование санаторно-курортных организаций в Республике Беларусь в полной мере отвечают требованиям социальной политики государства. Об этом свидетельствует проводимая в установленные сроки государственная аттестация санаторно-курортных и оздоровительных организаций. Ежегодно в здравницах республики с использованием всех источников финансирования обеспечивается санаторно-курортным лечением и оздоровлением около 1 млн 300 тыс. человек, а объем доходов от экспорта санаторно-курортных и оздоровительных услуг составляет около 100 млн долларов США.

Здравницы Беларуси представляют собой современные многофункциональные оздоровительные комплексы, в которых для лечения и профилактики заболеваний используются, главным образом, природные лечебные факторы (климат, лечебные грязи, минеральные воды) в сочетании с инновационными методами санаторно-курортного лечения, диетическим питанием, комфортными условиями проживания, организованным досугом. Все санаторно-курортные организации республики в лечебном процессе исполь-

зуют минеральные воды из более чем 90 скважин и лечебные грязи из 4 месторождений Республики Беларусь.

Для более широкого использования имеющихся природных лечебных факторов и разработки новых методов санаторно-курортного лечения назрела необходимость создания научной структуры (научной лаборатории) для координации соответствующих научных исследований, что позволит повысить конкурентоспособность белорусских здравниц на международном рынке. Целесообразно активизировать сотрудничество санаториев с кафедрами медицинских университетов и особенно БелМАПО с учетом уже накопленного опыта.

В целях реализации вышеизложенных положений участники круглого стола приняли следующие решения:

1. Просить Министерство здравоохранения Республики Беларусь совместно с Республиканским центром по оздоровлению и санаторно-курортному лечению населения рассмотреть вопрос об использовании баз санаторно-курортных организаций страны в системе реабилитации пациентов.

2. Подготовить предложения Министерству здравоохранения Республики Беларусь о расширении учебных программ в медицинских университетах и БелМАПО в части изучения вопросов санаторно-курортного лечения и оздоровления.

3. Рассмотреть вопрос и внести в установленном порядке предложение об учреждении журнала «Курортология и физиотерапия» или организовать подобный раздел в журнале «Здравоохранение».

4. Инициировать организацию при Республиканском центре по оздоровлению и санаторно-курортному лечению населения межведомственного совета по курортологии для рассмотрения методических материалов по курортному делу, контроля за научно-исследовательской работой в санаториях и проведения научно-практических конференций совместно с собственниками санаторно-курортных организаций республики.

*Подготовила М. Елистратова.
Фото автора.*



Уважаемые читатели!

В Государственном учреждении «*Республиканская научная медицинская библиотека*» до 2018 г. открыт доступ к базе данных **BioOne**. Ресурс предоставляет доступ к ведущим научным достижениям в биологии, экологии, науках об окружающей среде и включает более 170 наименований изданий 135 издательств.

Поиск документов осуществляется в каб. 315.



Д. Е. ДАНИЛОВ, С. С. МОВЧАНСКИЙ, И. А. КАРПОВ

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕАЗЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Приведены и проанализированы данные о применении ингибиторов протеазы первого поколения для лечения хронического вирусного гепатита С. Определены факторы, влияющие на исход лечения, частоту побочных эффектов терапии и мероприятия, направленные на их устранение.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, трехкомпонентная противовирусная терапия, ингибиторы протеазы первого поколения.

The article contains and analyzes the data on application of the first-generation protease inhibitors for treating chronic viral hepatitis C in the Republic of Belarus. Favorable outcome predictors, the adverse effects frequency, and the steps to eliminate those adverse effects have been identified.

Key words: chronic hepatitis C, triple antiviral therapy, first-generation protease inhibitors.

HEALTHCARE. 2017; 11: 66—70.

TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C WITH FIRST-GENERATION PROTEASE INHIBITORS

D. E. Danilau, S. S. Mauchanski, I. A. Karpau

Популяция пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) составляет около 184 млн человек во всем мире. По причине ХВГС и его осложнений ежегодно умирают не менее 500 000 человек [1]. В 2001 г. для лечения ХВГС были одобрены пегилированный интерферон (ПегИФН) и рибавирин. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) при применении данной схемы у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) 1-го генотипа, составляла не более 40—56% [2]. Ситуация изменилась в 2011 г., когда появились новые препараты, обратимые селективные ингибиторы сериновой протеазы NS3/4A первого поколения, которые стали первыми представителями большой стремительно развивающейся группы лекарственных средств прямого противовирусного действия (ЛСППД). Первой зарегистрированной в Республике Беларусь схемой лечения, включающей ЛСППД, является трехкомпонентная противовирусная терапия (ПегИФН, рибавирин, боцепревир/телапревир). При добавлении боцепревира/телапревира к двухкомпонентной терапии ее эффективность повышается на десятки процентов. Так, у пациентов, не лечившихся ранее, эффективность повышается с 38—44% до 63—75%, у пациентов с рецидивом — с 24—29% до 64—83%, у частичных неответчиков — с 7—

15% до 40—59%, у полных неответчиков — с 5—6% до 29—40% [3—5]. Также возрастает и частота побочных эффектов, таких как слабость, нарушение сна, сыпь, угнетение гемопоэза [6].

Цель исследования — проанализировать результаты применения ингибиторов протеазы первого поколения в Республике Беларусь. Оценить эффективность трехкомпонентной противовирусной терапии, частоту и тяжесть побочных эффектов. Определить предикторы благоприятного исхода лечения.

Материал и методы

Для исследования отобраны амбулаторные и стационарные медицинские карты 10 пациентов с ХВГС 1-го генотипа, у которых применяли трехкомпонентную противовирусную терапию (ПегИФН, рибавирин, боцепревир) в Центре инфекционной гепатологии на базе Городской клинической инфекционной больницы Минска в 2012—2015 гг. Статистическую обработку проводили при помощи программы MS Excel 2013.

Критерии включения в исследование: наличие у пациента ХВГС 1-го генотипа, в том числе с формированием цирроза печени (классы А и В по классификации Чайлд — Пью); выраженная мотивация пациента, потенциальная при-

верженность терапии; отсутствие лечения ранее, а также неэффективная терапия препаратами пегилированного интерферона и рибавирином в анамнезе.

Критерии исключения: наличие у пациента декомпенсированного цирроза печени (класс С по классификации Чайлд — Пью); наличие коинфекции с вирусом иммунодефицита человека или вирусом гепатита В; низкая приверженность пациента к терапии; наличие у пациента злокачественных новообразований.

Для оценки эффективности этиотропной терапии использованы общепринятые термины (табл. 1).

Результаты и обсуждение

Обследованы 10 пациентов: 9 (90%) мужчин и 1 (10%) женщина. Средний возраст составил 50,1 года с диапазоном от 35 до 65 лет.

Имели в анамнезе неэффективное лечение ПегИФН и рибавирином: 4 (40%) пациента, у 2 констатирован ЧВО, у 2 — рецидив заболевания.

До начала терапии медиана вирусной нагрузки составила $2,1 \cdot 10^6$ МЕ/мл, минимальная — $0,18 \cdot 10^6$ МЕ/мл, максимальная — $19,97 \cdot 10^6$ МЕ/мл.

Цитолитический синдром до начала терапии отмечался у 8 (80%) пациентов. Медиана уровня АЛТ составила 136,35 ЕД/л с диапазоном от 42 до 279,1 ЕД/л.

У некоторых пациентов до начала терапии были выявлены изменения гематологических показателей. Так, у 1 обследованного установлена лейкопения ($3,3 \cdot 10^9$ /л), у 1 — снижение количества эритроцитов ($3,47 \cdot 10^{12}$ /л) на фоне нормального показателя гемоглобина (134 г/л), у 1 — уменьшение количества тромбоцитов

($113 \cdot 10^9$ /л). На момент начала терапии медиана уровня лейкоцитов у пациентов исследуемой группы составила $5,3 \cdot 10^9$ /л с диапазоном от $3,3 \cdot 10^9$ /л до $7,3 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов — $163 \cdot 10^9$ /л с диапазоном от $113 \cdot 10^9$ /л до $234 \cdot 10^9$ /л, гемоглобина — 154 г/л с диапазоном от 128 до 189 г/л.

У всех пациентов до начала лечения проведена оценка степени фиброза печени с помощью неинвазивных методик (фиброскан, эластография). В результате исследования получены следующие результаты: фиброз F1 выявлен у 1 (10%) пациента, F2 — у 2 (20%) пациентов, F3 — 2 (20%), F4 (цирроз класса А по Чайлд — Пью) — у 5 (50%) (табл. 2).

Субтипирование ВГС проведено у 7 (70%) пациентов. При этом у всех был выявлен генотип 1b.

Определение полиморфизма IL-28B проводили у 6 (60%) пациентов: у 1 выявлен генотип C/C, у 2 — C/T, у 3 — T/T.

У всех пациентов инициирован курс трехкомпонентной противовирусной терапии (4 нед вводной терапии ПегИФН и рибавирином, с 5-й недели добавлен боцепревир в соответствии с протоколом). У 9 пациентов длительность терапии составила 48 нед. У 1 пациента в соответствии с действующим протоколом длительность лечения была сокращена до 28 нед в связи с низкой степенью фиброза (F1), отсутствием предыдущего лечения и достижением БВО (табл. 3).

Результаты лечения: 7 человек завершили полный курс лечения. Из них 5 достигли УВО, у 2 зафиксирован рецидив заболевания. Из достигших УВО у 1 пациента отмечался БВО, у 2 — РВО, у 2 — МВО. По причине вирусологи-

Таблица 1

Виды ответа на этиотропную терапию ХВГС

Вид ответа	Определение
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	РНК ВГС не определяется через 4 нед после начала терапии, «ответ» сохраняется до конца лечения
Ранний вирусологический ответ (РВО)	На 4-й неделе лечения РНК ВГС определяется, но на 12-й неделе РНК ВГС не определяется, «ответ» сохраняется до конца лечения
Частичный вирусологический ответ (ЧВО)	На 12-й неделе лечения РНК ВГС снижается более чем на $2 \log_{10}$, на 24-й неделе РНК ВГС определяется
Медленный вирусологический ответ (МВО)	На 12-й неделе лечения РНК ВГС снижается более чем на $2 \log_{10}$, на 24-й неделе РНК ВГС не определяется, «ответ» сохраняется до конца лечения
Устойчивый вирусологический ответ (УВО)	Через 24 нед после окончания лечения РНК ВГС не определяется (приравнивается к клиническому выздоровлению)
Вирусологический прорыв	Повторное появление РНК ВГС в любой момент во время терапии после достижения его неопределяемого уровня
Рецидив	Повторное появление РНК ВГС в течение 24-й неделе после окончания курса этиотропной терапии (при наличии авиремии на момент окончания курса)

Таблица 2

Исходные клинико-лабораторные показатели у пациентов с ХВГС

Пациент	Возраст, лет	Пол	Генотип	Степень фиброза	ПЦР РНК, МЕ/мл	АЛТ, ЕД/л
1	56	М	1	F2	$0,49 \cdot 10^6$	140
2	35	М	1	F4	$1,7 \cdot 10^6$	114,2
3	65	Ж	1b	F4	$3,3 \cdot 10^6$	83
4	57	М	1b	F4	$0,2 \cdot 10^6$	279,1
5	44	М	1b	F4	$0,56 \cdot 10^6$	54,2
6	54	М	1b	F4	$2,5 \cdot 10^6$	132,7
7	46	М	1b	F1	$0,18 \cdot 10^6$	185,7
8	37	М	1	F2	$2,88 \cdot 10^6$	142,3
9	54	М	1b	F3	$19,97 \cdot 10^6$	160
10	53	М	1b	F3	$2,6 \cdot 10^6$	42

ческого прорыва терапия была досрочно завершена у 3 пациентов. Пациент 10, несмотря на наличие минимальной репликации РНК ВГС (менее 30 МЕ/мл) на 24-й неделе лечения, продолжил лечение и достиг УВО (согласно рекомендациям он должен был досрочно закончить курс, однако результат исследования мог быть связан не с истинной репликацией, а с нахождением в крови пациента остаточных фрагментов вируса, которые выявились в виде минимальной репликации при низкодетекционной ПЦР). Результаты лечения отражены на рис. 1 и в табл. 3.

Представляет интерес, что из 5 пациентов, достигших УВО, 4 (80%) не имели терапии в анамнезе.

Среди всех пациентов ($n=6$), не имевших этиотропной терапии ХВГС в анамнезе 4 (66,7%) достигли УВО, что совпадает с результатами мировых исследований (63—75% — для трехкомпонентной терапии, 38—44% — для схемы с ПегИФН и рибавирином) [3].

К факторам, влияющим на успех терапии, можно отнести степень фиброза: из 5 пациентов с выраженными морфологическими изменениями печени (циррозом) только 1 достиг УВО. Результаты терапии в зависимости от степени фиброза представлены в табл. 4.

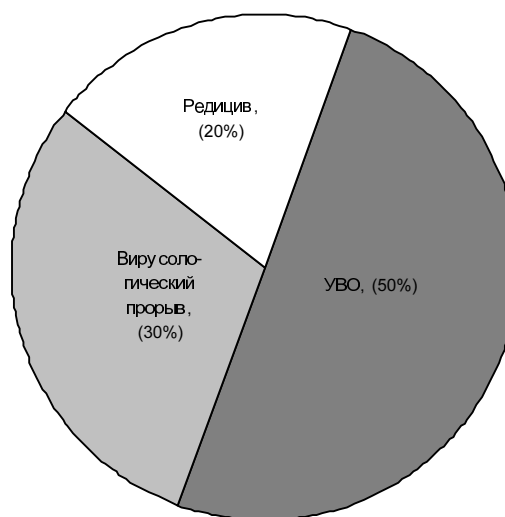


Рис. 1. Результаты терапии пациентов с ХВГС

Таблица 3

Вирусная нагрузка у обследованных пациентов

	Пациенты									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
Исходно	+—	+—	+—	+—	+—	+—	+—	+—	+—	+—
4 нед	+—	+—	+—	+—	+—	+—	—	+—	+—	+—
8 нед	+—	—	—	+—	—	+—	—	—	+—	+—
12 нед	—	—	+—	+—	—	+—	—	—	—	+—
24 нед	—	—		—	—	—	—	—	+—	+—
36 нед	—	+—		—	—	—		—		—
48 нед	—			—	—	—		—		—
УВО ₂₄	—			+—	+—	—	—	—		—
Эффект терапии	РВО, УВО	Вирусол. прорыв	Вирусол. прорыв	Рецедив	Рецедив	МВО, УВО	РВО, УВО	БВО, УВО	Вирусол. прорыв	МВО, УВО

Примечание: «+» — определяемый уровень вирусной нагрузки; «—» — вирусная нагрузка не определяется; «пусто» — пациент прервал (окончил) курс лечения.

Медиана вирусной нагрузки на старте лечения у пациентов, достигших УВО, оказалась больше, чем у пациентов, не достигших его ($2,5 \cdot 10^6$ и $1,7 \cdot 10^6$ соответственно). Таким образом, уровень вирусной нагрузки на момент инициации этиотропной терапии не коррелировал с вероятностью благоприятного исхода.

Однако при сравнении уровня вирусной нагрузки после вводного курса (через 4 нед после начала лечения) отмечалась корреляционная связь между вирусной репликацией и вероятностью достижения УВО: медиана вирусной нагрузки в группе пациентов, достигших УВО, составила 2113 МЕ/мл, минимальная вирусная нагрузка была ниже порога детекции, максимальная составила 11 324 МЕ/мл, медиана вирусной нагрузки у пациентов, не достигших УВО, составила 273 383 МЕ/мл, минимальная вирусная нагрузка составила 20 000 МЕ/мл, максимальная — 490 564 МЕ/мл.

Таким образом, выявлена обратная корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки после вводного курса и вероятностью излечения.

Несмотря на достаточно высокую эффективность трехкомпонентной терапии, в процессе лечения у всех пациентов отмечались побочные эффекты. Так, снижение уровня гемоглобина наблюдалось у 8 (80%) человек, лейкопения — у 8 (80%), тромбоцитопения — у 6 (60%) (рис. 2). Наибольшая выраженность угнетения ростков кроветворения отмечалась с 24-й по 36-ю неделю лечения.

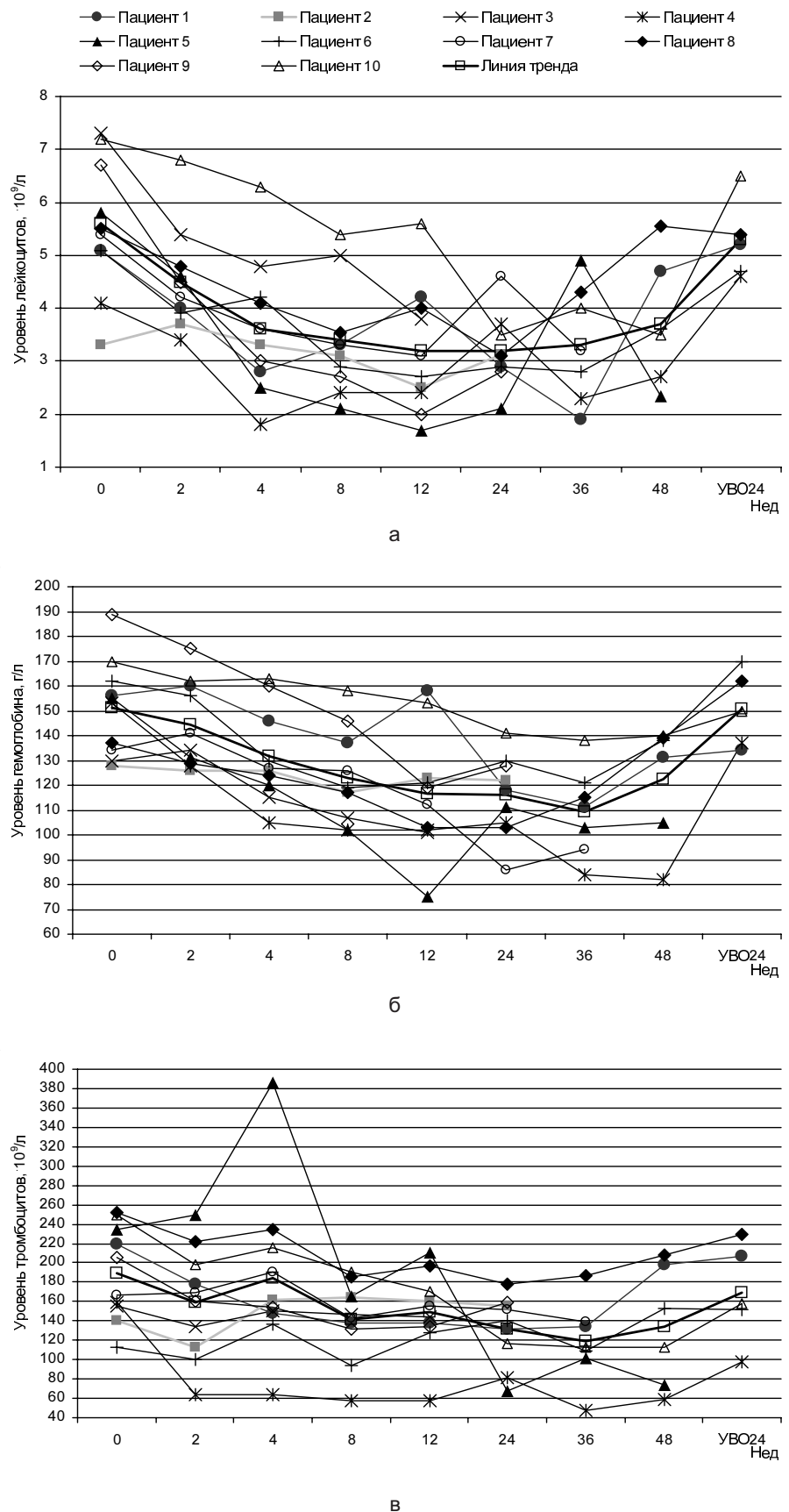


Рис. 2. Динамика изменения показателей крови у обследованных пациентов: а — количество лейкоцитов; б — уровень гемоглобина; в — количество тромбоцитов

Исход лечения у пациентов с различной степенью фиброза.

Степень фиброза	БВО	РВО	МВО	Вирусол. прорыв	Рецидив
F1	1/1 (100%)				
F2		2/2 (100%)			
F3			1/2 (50%)	1/2 (50%)	
F4			1/5 (20%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)

С целью устранения побочных эффектов у 7 (70%) пациентов потребовалось уменьшение дозы ПегИФН, у 4 (40%) — дозы рибавирина. У 4 (40%) пациентов применялись стимуляторы гемопозза: всем им вводили эритропоэтин («Мирцера»), у 3 из них потребовалось введение тромбopoэтина («Револейд»). Из пациентов, прошедших полный курс лечения (n=7), только у 2 (28,6%) не потребовалось вносить коррективы в терапию в связи с гематологическими осложнениями.

Среди других побочных эффектов наиболее частыми являлись: слабость — у 7 (70%) пациентов, плохой сон — у 5 (50%), головная боль — у 5 (50%), снижение массы тела — у 4 (40%), наличие пятнистых высыпаний на теле — у 3 (30%), сухость кожи — у 3 (30%).

Выводы

1. Применение ингибиторов протеазы первого поколения (на примере боцепревира) повышает эффективность двухкомпонентной терапии (ПегИФН и рибавирин). Несмотря на то что в составе группы в большинстве присутствовали «сложные» пациенты (70% пациентов имели выраженную степень фиброза, 40% — неэффективное лечение в анамнезе, 5 (83,3%) из 6 обследованных — неблагоприятную генетическую предикцию по IL-28B), 50% достигли УВО.

2. Благоприятный исход терапии ассоциировался с низкой степенью фиброза и низкой вирусной нагрузкой после вводного четырехнедельного курса, в то время как вирусная нагрузка на старте терапии не являлась предиктором исхода лечения.

3. Среди побочных эффектов терапии наиболее часто наблюдались гематологические ослож-

нения. С целью их коррекции проводили снижение дозы ПегИФН и рибавирина, также применяли стимуляторы гемопозза. Коррекция была эффективной: ни один пациент не закончил терапию досрочно из-за побочных эффектов.

Контактная информация:

Данилов Дмитрий Евгеньевич — к. м. н., доц. кафедры инфекционных болезней.

Белорусский государственный медицинский университет. 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; сл. тел.: +375 17 334-14-62.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. Е. Д.
Сбор и обработка материала: Д. Е. Д., С. С. М.
Статистическая обработка данных: С. С. М.
Написание текста: М. С. С.
Редактирование: Д. Е. Д., И. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Thrift A. P., El-Serag H. B., Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. (Electronic journal). Available at: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrgastro.2016.176>.
2. McHutchison J. G., Lawitz E. J., Shiffman M. L. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 580—93.
3. Poordad F., McCone J. R., Bacon B. L., et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364s. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449783.
4. Bacon B. R., Gordon S. C., Lawitz E. J., et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1207—17.
5. Zeuzem S., Andreone P., Pol S., et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2417—28.
6. Chopra A., Klein P. L., Drinnan T., Lee S. S. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: management of side-effects. *Liver Int.* 2013; 33: 30—4.

Поступила 08.06.17.

Комментарий редакции

В настоящее время элиминация вируса гепатита С лекарственными средствами прямого действия достигается почти у 100% пациентов, поэтому начиная с 2014 года боцепревив и телапревив утратили свою актуальность и не рекомендованы к применению EASL. Редакция приняла решение о публикации статьи в связи с тем, что опыт авторов в лечении пациентов с HCV-инфекцией может быть полезен в оценке безопасности применения и возможных побочных эффектов ингибиторов протеазы следующих генераций (симепревив, паритапревив, азунапревив, гразопревив).



Журнал «Здравоохранение» открывает на своих страницах новую рубрику «Сокровища медицинской мысли». Цель этой рубрики — на конкретных примерах напомнить читателям, что в анналах отечественной и мировой медицины хранится множество трудов, ознакомление с которыми позволит обогатить врачебную эрудицию и улучшить понимание самых разных вопросов медицинской теории и практики.

Тот, кто не оглядывается назад, тот не может определить путь в будущее, не сможет определить стратегию будущего, тот тормозит развитие своей отрасли

Рене Леруш

Сама суть врачебной профессии, заключающаяся в напряженной борьбе за жизнь и здоровье человека и общества в целом, несомненно, предполагает очень бережное отношение к истории медицины, каждый этап которой не только полон драматизма, вдохновенного труда, жертв, поисков во имя ее прогресса, но и чрезвычайно богат блестящими творениями представителей ушедших лет. Академик Н. П. Бехтерева справедливо подчеркивала: «Надо не только видеть широкие горизонты наук, но и оглядываться на труд тех, кто прямо или косвенно проложил путь к холму, с которого открываются эти горизонты».

Медицинская наука и практика наполняются сегодня новым содержанием, но неизменными остаются духовные и философские корни этой науки, завещанные нам представителями прежних поколений врачей и ученых. Как известно, без прошлого нет настоящего, а тем более будущего. И как здесь не вспомнить замечательные слова нашего славного земляка — историка медицины: Г. П. Крючка «Мы уходим в прошлое, изучая его не для того, чтобы остаться там, а с единственной целью — чтобы, по возможности, прозорливее смотреть в будущее».

В рубрике предполагается публиковать наиболее значимые для медицины работы или отдельные заметки, сыгравшие в свое время заметную роль в развитии медицины, медицинской науки и образования и не потерявшие своего значения (и не только исторического) для современной медицинской аудитории, особенно для молодых врачей. На страницах журнала увидят свет прежде всего труды известных врачей и ученых-медиков — Гиппократ, Парацельса, М. Я. Мудрова, С. П. Боткина, М. П. Кончаловского, Э. Э. Эйхвальда, Ф. П. Гааза, С. С. Юдина, Б. Лауна, К. Бернарда и многих других. В этом разделе мы будем обращаться и к представителям литературы, науки и искусства (А. Моруа, С. Цвейг, Ф. Бэкон, Т. Манн, Пифагор, Франсуа де Ларошфуко, М. Монтень, Н. И. Вавилов, В. И. Вернадский и др.) как источникам новых сведений и идей. Вне сомнения, соприкосновение и взаимопроникновение двух муз — медицины и искусства — ставят медицинскую науку и практику на качественно новую основу, небывалую высоту, к которой стремятся все поколения врачей, начиная с далекой древности и до наших дней.

От редакции журнала могут «ускользнуть» некоторые важные материалы, с которыми следовало бы познакомить читателей. Поэтому лишь активное участие в реализации этой рубрики всех заинтересованных лиц позволит в полной мере достичь поставленной благородной цели.



ВЕЛИКИЙ РЕФОРМАТОР МЕДИЦИНЫ

Трудно найти такую личность, которая бы внесла столь значительный вклад в становление европейской медицины как Гиппократ II Великий (ок. 460 — ок. 377 г. до н.э). Реформатор античной медицины жил в «золотой век» Перикла — эпоху великих философов, писателей-историков, поэтов-драматургов и скульпторов, когда эллинская культура достигла вершины своего расцвета. Его современниками были Сократ, Демокрит, Платон, Софокл, Эврипид, Фидий, Поликлет. Не случайно именно в Греции получила развитие передовая медицинская мысль (Гиппократ, Эврифон, Праксагор, Герофил, Эрасистрат).

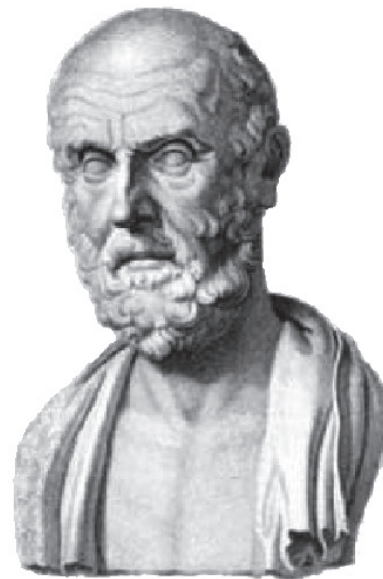
Гиппократ (*греч.* — укротитель коней) родился на острове Кос, расположенном в юго-восточной части Эгейского моря и принадлежал к роду асклепиадов — корпорации врачей, притязавшей на то, что она происходит от Асклепия, великого врача гомеровских времен, признанного богом медицины и относился к 17-му поколению врачей косской школы. Его учителями были дед Гиппократ I и отец Гераклид, опытом делилась мать Фенарета (повитуха), в свою очередь по традиции он передавал знания сыновьям Драконту, Фесаллу и зятю Полибу. В последующем, став странствующим врачом (периодевтом), много путешествовал, посетил Северную и Среднюю Грецию, побережье Мраморного моря, Малую Азию. Продолжал изучать медицину, общаясь с местными врачами и по обетным «таблицам», которые вывешивались на стенах храмов Эскулапа, где записывались случаи исцеления. Еще при жизни его слава и авторитет были огромны. В диалоге «Федр» Платона говорится о глубоких философских познаниях Гиппократа. Жизнь великого целителя была долгой (по некоторым данным более 100 лет), его последним пристанищем стал г. Ларисса (Фессалия).

Врачевание в Древней Греции искони носило светский характер, религиозные представления не имели такого влияния на духовную жизнь как у народов Востока. Медицина основывалась на эмпирии, была свободна от теургии (призывы к богам, заклинания, магические приемы) и развивалась самостоятельно, однако между ней и философией существовала связь. Пифагор, Алкмеон, Эмпедокл, Демокрит, Иккос, Акрон и другие философы (среди них были врачи), занимавшиеся исследованием природы, одной из наиболее важных проблем считали объяснение жизненных

процессов, проводили вскрытия животных и примитивные опыты. Гиппократ отделил медицину от философии, освободил от ложных теорий, господствовавших над наблюдением и опытом, и определил пути ее дальнейшего развития. Средством решения этой исторической задачи служил «метод Гиппократа» — наблюдение у постели больного, освещение опыта разумом и проверка теории практикой.

В Средиземноморье в VI—IV веках до н.э. существовало несколько врачебных школ: кротонская (юг Италии), киренская (север Африки), родосская (остров Родос) и наиболее авторитетные — книдская (малоазиатский г. Книдос) и косская, признанным главой которой был Гиппократ. Книдская школа обращала внимание, главным образом, на болезнь, стремясь подвести ее под одну из многочисленных рубрик и схематизируя лечение. В центре внимания косской школы находился больной.

Гиппократ предвосхитил взгляд о двойственной природе болезни — наличии в ее течении вредного начала (*pathos*) и полезного (*sanos*), направленного на восстановление нарушенного здоровья. Гиппократики считали, каждому человеку присуща врожденная сила — «физис» (природа), регулирующая в нормальных условиях все отправления организма. Задачу врача Гиппократ видел в изучении внешней среды, условий жизни, окружения больного и стимуляции «физис», предостерегал от насильственного вмешательства в «естественный» ход течения болезни, призывая «прежде всего — не вредить». Это означало, что каждому заболевшему необходим индивидуальный подход: диета, лекарства, их дозы, режим, продолжительность лечения, все должно быть особым, специфичным. Таким образом, Гиппократ установил принцип, который утвердился навеки — «лечить не болезнь, а больного».



Логическим выводом медицинских воззрений Гиппократов является система лечения, основанная на принципах: 1) приносить пользу и не вредить больному (*non nocere*); 2) противоположное лечить противоположным (*contraria contrariis curantur*); 3) согласовывать действия врача с природой (*medicus curat, natura sanat*); 4) более активные средства применять, лишь тогда, когда менее активные не эффективны.

Гиппократ поднял искусство врачевания на высоту, которая была неизвестна в Древней Греции, привел в систему медицинские знания, создал учение об этиологии, симптоматике, диагностике, стадийности течения болезней и предсказании недугов, положил начало традиции ведения истории болезни. В его трудах представлены почти все разделы клинической медицины и содержится основное ядро современной медицинской терминологии (пневмония, плеврит, апоплексия, гепатит, нефрит, диарея, дизентерия, тетанус, эпилепсия, офтальмия, фликтена, паралич и др.).

С именем Гиппократов связано представление о высоком моральном облике и этике поведения врача. Он сформулировал основные принципы медицинской деонтологии и качества, необходимые для врача: решительность, трудолюбие, постоянное совершенствование в своей профессии, чувство собственного достоинства, серьезность, приветливость, сдержанность, отвращение к пороку, честность, прямота, умение завоевать доверие больного, нестяжательность, способность хранить врачебную тайну, ставить интересы больного выше собственного «я». Гиппократу приписывают текст этического кодекса («Клятва врача»), которая на протяжении многих веков является основой профессиональных обязательств медиков многих стран мира. Он впервые сформулировал вечные принципы врачебного искусства: главная цель — практическое лечение больного; опыт — истинный учитель врача; искусству врачевания можно научиться только у постели больного.

К сожалению не известно ни одной рукописи, точно принадлежавшей Гиппократу. Древнегреческие медицинские тексты в III веке до н.э. объединили в один сборник, переведенный на латинский язык он известен как «Corpus Hippocraticum». Часть трудов сборника приписывают учителям Гиппократов, его родственникам и ученикам. Хотя не все сочинения являются подлинными творениями са-

мого Гиппократов, в целом они довольно полно отображают основные взгляды и приемы лечения, установленные им и его школой. В некоторых из них настолько ясно видна печать гения («Афоризмы», «Эпидемии», «Прогностика», «О воздухах, водах и местностях»), что вряд ли могут быть сомнения относительно их принадлежности. Эпонимы, которые упоминаются в сборнике: «клятва Гиппократов», «шум плеска Гиппократов», «лицо Гиппократов», «пальцы Гиппократов», «шапка Гиппократов», «скамья Гиппократов», скорее всего дань памяти, наиболее известному врачу той эпохи. Это ни в коей мере не умаляет его заслуг, потому что Гиппократ — это олицетворение греческой медицины классического периода, прекрасная и благородная легенда Древней Эллады.

На протяжении 2500 лет значение Гиппократов оценивалось по-разному. До раннего средневековья Гиппократов хорошо знали. В средние века о Гиппократе, за исключением Византии, почти забыли, и только в XVI веке появилось печатное издание его трудов на латинском языке Фибия Кальва при материальном содействии великого Рафаэля. На русский язык «Афоризмы» Гиппократов перевел в 1817 г. профессор М.Я. Мудров. Перлы врачебной премудрости в изобилии встречаются в сочинениях Гиппократов, в каждом из его афоризмов и высказываний чувствуется гениальный наблюдатель и опытнейший врач.

«*Panta rei*» (все течет) — говорили философы Древней Греции. С тех пор медицина продвинулась далеко вперед, нелепо отрицать достижения научно-технического прогресса, лишь бы не переоценить, не дать увести врача от пациента. У Гиппократов нельзя почерпнуть новых медицинских знаний. Его ценность не в этом, а в понимании врачебного призвания и в том, чтобы «вооружившись прочным образованием, искать дополнение, которое возвышает ум, укрепляет суждение и показывает в научной традиции работу последовательных поколений, их ошибки и их успехи, их слабость и их силу» (Э. Литтре). Сейчас, как и прежде в истории медицины, появление новых, порой небезопасных теорий, лечебных средств и технологий заставляет врача вновь и вновь обращаться к главному завету Гиппократов «прежде всего — не вредить».

Публикуемые фрагменты трудов великого врачевателя следует рассматривать не как лозунг «назад к Гиппократу», а как призыв «вперед с Гиппократом».

*Из трудов Гиппократа...***КЛЯТВА ГИППОКРАТА**

Клянусь Аполлоном, врачом Асклепием, Гигиеей и Панацеей, всеми богами и богинями, беря их в свидетели, исполнять честно, соответственно моим силам и моему разумению, следующую присягу и письменное обязательство: считать научившего меня врачебному искусству наравне с моими родителями, делиться с ним своими достоинствами и в случае надобности помогать ему в его нуждах; его потомство считать своими братьями, и это искусство, если они захотят его изучать, преподавать им безвозмездно, и без всякого договора; наставления, устные уроки и все остальное в учении сообщать своим сыновьям, сыновьям своего учителя и ученикам, связанным обязательством и клятвой по закону медицинскому, но никому другому. Я направляю режим больных к их выгоде сообразно с моими силами и моим разумением, воздерживаясь от причинения всякого вреда и несправедливости. Я не дам никому просимого у меня смертельного средства и не покажу пути для подобного замысла; точно так же я не вручу никакой женщине абортивного пессария. Чисто и непорочно буду я проводить свою жизнь и свое искусство. Я ни в коем случае не буду делать сечения у страдающих каменной болезнью, предоставив это людям, занимающимся этим делом. В какой бы дом я ни вошел, я войду туда для пользы больного, будучи далек от всякого намеренного, несправедливого и пагубного, особенно от любовных дел с женщинами и мужчинами, свободными и рабами.

Что бы при лечении — а также и без лечения — я ни увидел или ни услышал касательно жизни людской из того, что не следует когда-либо разглашать, я умолчу о том, считая подобные вещи тайной. Мне, нерушимо выполняющему клятву, да будет дано счастье в жизни и в искусстве и слава у всех людей на вечные времена, преступающему же и дающему ложную клятву да будет обратное этому.

ЗАКОН

Медицина поистине есть самое благородное из всех искусств. Но по невежеству тех, которые занимаются ею, и тех, которые с легкой снисходительностью судят их, она далеко теперь ниже всех искусств. И, мне кажется, причиной такого падения служит больше всего то, что в государствах одной лишь медицинской профессии не определено никакого другого наказания, кроме бесчестия, но это последнее ничуть не задевает тех, от которых неотделимо. По-моему, эти последние очень похожи на тех, которых выпускают на сцену в трагедиях, ибо как они принимают наружный вид, носят одежду и маску актера, не будучи, однако, актерами, так точно и врачи; по званию их много, на деле же — как нельзя менее.

Тому, кто захочет обрести себе действительное познание медицины, необходимо иметь: природное расположение, обучение, удобное место, наставление с детства, любовь к труду и время. Итак, прежде всего необходимо природное расположение; если природа противодействует, — все тщетно; если же она сама показывает путь ко всему наилучшему, тогда уже совершается изучение искусства, которое следует приобретать с разумением, пользуясь наставлением с детства, и в месте, от природы хорошо приспособленном для науки. Сюда же необходимо еще присоединить многолетнее прилежание, чтобы учение, укоренившись прочно и глубоко, приносило зрелые плоды.

В самом деле, зрелище того, что рождается из земли, показывает то же, что изучение медицины. Действительно, природа наша — это есть поле, а наставления учителей — семена. Обучение, начатое с детства, соответствует благовременному сеянию, а место для учения — окружающему воздуху, из которого обыкновенно заимствует себе пищу все, что рождается из земли. Трудолюбие — это есть земледелие. Время же все это укрепляет и для полной зрелости.

Когда все эти условия для врачебного искусства совмещены и приобретено истинное знание, тогда только люди, обходящие города для практики, не только на словах, но и на деле признаются врачами. Но неопытность — плохое сокровище и плохое имущество для своих обладателей; ни во сне, ни наяву благодушью и душевной радости не причастная, она — для трусости и дерзости — кормилица. Но ведь трусость знаменует бессилие, дерзость же — неискusstность. Ибо есть наука и мнение; из них первая рождает знание, второе — невежество.

Но священные действия раскрываются только людям посвященным, профанам — не прежде, чем они будут введены в таинства науки.

О ВРАЧЕ

Врачу сообщает авторитет, если он хорошего цвета и хорошо упитан, соответственно своей природе, ибо те, которые сами не имеют хорошего вида в своем теле, у толпы считаются не могущими иметь правильную заботу о других. Затем, ему прилично держать себя чисто, иметь хорошую одежду и натираться благоухающими мазями, ибо все это обыкновенно приятно для больных. Должно также ему наблюдать все это и в отношении духа; быть благоразумным не только в том, чтобы молчать, но также и в остальной правильно устроенной жизни. И это наиболее принесет ему помощь для приобретения славы. Пусть он также будет по своему нраву человеком прекрасным и добрым и, как таковой, значительным и человеколюбивым. Ибо поспешность и чрезмерная готовность, даже если бывают весьма полезны, презираются. Но должно наблюдать, когда можно пользоваться всем этим, ибо одни и те же приемы у одних и тех же (больных) ценятся, когда они редки. Что касается до внешнего вида врача, пусть он будет с лицом исполненным размышления, но не суровым, потому что это показывает гордость и мизантропию. Тот врач, который изливается в смехе и сверх меры весел, считается тяжёлым, и этого должно в особенности избегать. Он должен быть справедливым при всех обстоятельствах, ибо во многих делах нужна бывает помощь справедливости, а у врача с больными — немало отношений: ведь они поручают себя в распоряжение врачам, и врачи во всякое время имеют дело с женщинами, с девицами и с имуществом весьма большой цены, следовательно, в отношении всего этого врач должен быть воздержанным. Итак, вот этими-то доблестями души и тела он должен отличаться.

Что же касается тех правил, которые относятся к врачебному искусству, с помощью которых можно сделаться искусным в этом деле, то следует обозреть сначала то, с чего человек начинает учиться. Поэтому лечение в кабинете врача (в лечебнице) — первое дело учащихся. Прежде всего нужно иметь место удобное; а это будет в том случае, если ни ветер проникающий не приносит тягости, ни солнце или блеск не будут беспокоить. Яркий свет, хотя не тягостен для лечащих, не таков, однако, для тех, которые лечатся, поэтому всячески должно избегать такого блеска, от которого глаза обычно получают вред. Это именно предписывается насчет света. А также чтобы лицо никоим образом не было обращено к солнечным лучам, ибо это очень поражает зрение, когда оно слабо, а всякий удобный случай может расстроить слабые глаза. Итак, светом нужно пользоваться таким образом. Стулья же должны быть насколько можно равной высоты, чтобы были по больным. Не должно быть никакого употребления меди, кроме как в инструментах, ибо пользоваться такой утварью представляется мне неподходящей роскошью. Вода для тех, которые лечатся, должна доставляться пригодная для питья и чистая. Вещи для вытирания надо употреблять чистые и мягкие, именно: для глаз — полотенца, а для ран — губки, ибо это само по себе, кажется, хорошо помогает. Все же инструменты должны быть удобны для употребления по своей величине, весу и тонкости.

Должно обращать внимание, чтобы все, что применяется, приносило пользу, и в особенности все, что должно прикасаться к страдающей части тела, именно: повязки, медикаменты, а также приложенные к

язвам полотенца и пластыри, так как они долгое время находятся на больных местах. Напротив, все то, что следует после, именно: отнятие всего приложенного, также освежение, очищение и обливание водою, требует лишь некоторого малого времени. И где должно делать больше или меньше, на это следует обращать внимание, ибо благовременное употребление того и другого и неделание имеют большое различие.

Медицинской называется такая перевязка, от которой получает пользу тот, кто лечится. Но здесь наиболее помогают две вещи, которыми должно пользоваться: сжимать, где следует, и нетесно обвязывать. И в этом случае должно смотреть на времена года, когда должно плотно бинтовать, а когда — нет; да и от самого больного не скрыто, что из двух когда должно применять. Повязки же изыщные и сделанные напоказ, как совершенно бесполезные, следует отвергать: непристойно это и отдает шарлатанством, да и вред они большею частью приносят тому, кто лечится, между тем как больной тербует не украшения, а пользы.

Во всем том, что требует хирургического воздействия, сечения или прижигания, рекомендуется в равной мере скорость и медленность, ибо есть нужда в той и другой. Именно: у кого операция делается одним сечением, разъятие следует делать быстро; ибо, так как приходится оперируемым страдать, причиняющее боль должно быть в них наиболее короткое время; а это будет, когда сечения выполняются скоро. Но где необходимо делать многие сечения, там должно употреблять медленную работу рук, ибо скорость причиняет непрерывную и большую боль; медленность же доставляет некоторое ослабление боли у оперируемых.

Что же самое можно сказать об инструментах: пользоваться одинаково ножами острыми и широкими мы не рекомендуем во всех случаях, ибо некоторые части тела имеют быстрый напор крови, который удержать нелегко; таковы суть варикозно расширенные и некоторые другие вены; у таких сечения должны быть узкими, ибо тогда не может быть неумеренного излияния крови; иногда же полезно бывает извлечь кровь из них. В тех же частях, для которых не никакой опасности и которые совсем не содержат тонкой крови, должно употреблять более широкие ножи, ибо тогда кровь потечет; иначе же — ни в коем случае. А стыдно через операцию не достигнуть того, чего желаешь!

Банки можно с пользой прилагать двумя способами. Именно, если истечение (ревма) будет существовать далеко от поверхности тела, горлышко ее должно быть малым, сама же банка — пузатой в той части, где она берется рукою, неудлиненной и нетяжелой; ибо, имея такую форму, она тянет в прямом направлении и хорошо отводит к телу далеко отстоящие мокроты (ихор). Но когда боль будет распространена на большом протяжении тела, то в остальном банка пусть будет похожа на прежнюю, но горлышко у нее должно быть большое, ибо при таком условии ты найдешь, что она тянет куда должно из весьма многих частей болезнетворную материю: ведь не может горлышко, будучи шире, не захватывать мяса с большего места. А если банка тяжелая, то она направляет свое действие к более верхним частям, между тем лучше делать извлечение из более низких частей, и часто болезни остаются в глубине. Когда истечения устанавливаются и далеко отстоят от более верхних частей, то широкие горлышки многое вместе извлекают из остальной кожи. Поэтому происходит, что влага, оттуда извлеченная, идет навстречу ихору, собранному из нижней части, и все, что тягостно, остается, а что совсем не причиняет тягости, то отнимается. Какая величина банки полезна, об этом должно заключать сообразно с частями тела, на которые она должна ставиться. Когда же делают надрезы, банка должна вытягиваться снизу; необходимо видеть кровь оперируемых частей, в противном случае не должно даже и разрезывать привлеченного кружка, так как плоть больного места бывает более упругою. Ножички же должно употреблять сверху загнутые, не очень узкие, ибо иногда выходят влаги клейкие и густые; поэтому есть опасность, что они останутся у надрезов, если эти последние будут узкие.

Плечевые вены должно удерживать повязками, ибо тело, которое покрывает их, у многих нехорошо соединено с веной, и так как тело скользко, то случается, что сечения обеих не соответствуют друг другу; покрытая вена надывается, истечение крови получает препятствие, и от этого у многих собирается гной. И хирургия такого рода, очевидно, приносит двойной вред: оперируемому — боль, оперирующему — бесславие. Это же самое предписывается делать по отношению ко всем венам.

Итак, вот какие инструменты находятся в медицинском кабинете, которыми должен искусно пользоваться учащийся, ибо щипцами для выравнивания зубов и для схватывания язычка может пользоваться всякий, так как употребление их представляется простым.

Что касается опухолей (нарывов) и язв, которые принадлежат к более серьезным болезням, то нужно признать за наибольшее искусство умение разрешать опухоли и препятствовать их сгущениям; затем стягивать их в место видное и как можно более узкое и самое возрастание делать равномерным во всей опухоли, ибо, если оно не будет равномерным, то есть опасность, что она прорвется и сделается трудноизлечимая язва. Итак, должно достигать равномерности, делая все одинаково зрелым, и как не вскрывать прежде времени, так и не допускать, чтобы само собой прорвалось. Но какие средства способствуют равномерному созреванию, об этом сказано в другом месте.

Язвы имеют, по-видимому, четыре способа распространения: один — в глубину, таковы фистулезные язвы и скрытые под рубцом, внутри полые; другой — когда они стремятся вверх, — это те, которые имеют сверху выросшее мясо. Третий род — в ширину; это так называемые ползущие. Четвертый путь есть... он один, кажется, имеет движение по природе. Вот таковы-то страдания плоти. Признаки их показаны в другом месте, и какое именно лечение должно употреблять, какими средствами разрешится язва срастающаяся, выполняющаяся, сделавшаяся полой или которая сделала ход в ширину, обо всем этом достаточно сказано в других сочинениях.

Относительно катеплазмы так должно поступать. Если в какой болезни представляется необходимым тщательно налагать полотняные повязки, налагаемую повязку приспособь к самой ране, а что прилагается в пластыре, употребляй вокруг раны, ибо такое употребление катеплазмы показывает искусство и может принести весьма много пользы. То, что прилагается вокруг, имеет, по-видимому, способность помогать язве, а полотно — оберегать; внешним же частям язвы приносит пользу пластырь. Таково должно быть их употребление.

Что касается до надлежащих времен, в которые должно пользоваться каждым из этих средств, а также как должно изучать силы описанных средств, все это опускается, потому что дальше заходит в область лечебного ухода и принадлежит тому, кто уже сделал большие успехи в искусстве.

За этим по порядку следует лечение ран, полученных на войне, и относится к извлечению стрел, практика чего бывает мала в городских отношениях, потому что редко за все время бывают гражданские и вражеские стычки; а такие случаи происходят обыкновенно весьма часто и постоянно во внешних войнах. Поэтому тот, кто захочет упражняться в этого рода хирургии, должен следовать за чужими войсками, ибо этим способом он доставит себе опыт для такого упражнения. Что же в это отношении, по моему мнению, требует большего искусства, я скажу. Именно, большая часть искусства и относящейся сюда хирургии — замечать на основании известных признаков стрелы, находящиеся в теле. Если это знание имеется, нельзя уже пропустить, когда получивший рану подвергся несоответствующей операции. Только тот, кто будет иметь знание признаков, правильно приступит к хирургии. Но обо всем этом написано в других книгах.



Т. А. ГЮРДЖЯН, Е. А. ВОРУШИЛО, Н. А. ПИНЧУК, Е. В. АНТОНОВА

ОСЛОЖНЕНИЯ ПАРАБУЛЬБАРНЫХ ИНЪЕКЦИЙ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Беларусь

Рассмотрен случай интравитреального введения лекарственного средства при парабульбарной инъекции, что привело к образованию клапанного разрыва сетчатки и ее отслойке.

Ключевые слова: осложнения парабульбарных инъекций, перфорация глазного яблока, офтальмогипертензия, разрыв и отслойка сетчатки.

A case of the medicinal agent intravitreal injection resulted in the retina valvular rupture and detachment is described.

Key words: parabolbar injection complications, eyeball perforation, ophthalmohypertension, retina rupture and detachment.

HEALTHCARE. 2017; 11: 78—80.

PARABULBAR INJECTIONS COMPLICATIONS IN OPHTHALMOLOGICAL PRACTICE

T. A. Gyurdjan, E. A. Vorushilo, N. A. Pinchuk, E. V. Antonova

Общеизвестно, что по фармакокинетическим и фармакодинамическим показателям одним из наиболее эффективных способов введения лекарственных препаратов в офтальмологической лечебной практике является инъекционный. Основы терапевтической офтальмологии, ее принципы (комплексность, сочетание местной и общей терапии) хорошо изложены Г. Л. Старковым, Ю. Ф. Майчуком и др. [1—4].

Основными показаниями для инъекционных методов введения лекарственных препаратов в офтальмологии являются тяжелые воспалительные процессы защитного аппарата глаза, орбиты и глазного яблока. В офтальмотравматологии при инфекционных и геморрагических осложнениях практически всегда используются инъекции — как парентеральные, так и локальные. Из препаратов наиболее часто применяют антибиотики, противовоспалительные (НПВС, кортикостероиды), по показаниям — ферменты, мидриатики и др.

В плановой офтальмохирургической практике в основном используют субконъюнктивальные, ретробульбарные или парабульбарные методы введения лекарственных препаратов как с лечебной, так и с профилактической целью.

Наиболее частыми осложнениями ретробульбарных и парабульбарных инъекций являются кровоизлияния, которые могут привести

даже к сдавлению зрительного нерва и соответствующему снижению зрения вплоть до полной слепоты. Абсолютным противопоказанием для локальных инъекций является наличие у пациента гемофилии.

Если субконъюнктивальное введение лекарственного препарата проводится под контролем зрения медицинского работника (чаще всего врача), так как конъюнктива прозрачна, то при парабульбарном введении конец инъекционной иглы не виден. Поэтому важное значение имеет техника выполнения инъекции. Используемые инъекционные одноразовые иглы имеют очень тонкие концы. При неправильной технике при парабульбарном введении можно травмировать наружную склеральную оболочку глазного яблока. При этом повреждение склеры может оказаться прободным, с введением лекарственного вещества в полость глазного яблока, то есть интравитреально. Это всегда сопровождается значительным повышением внутриглазного давления и выраженным болевым синдромом. Поскольку дозы и объемы препаратов, вводимых парабульбарно, намного больше, чем дозы и объемы препаратов для безопасного интравитреального введения, значительно повышается внутриглазное давление и возникает опасность токсического действия препарата на сетчатку и зрительный нерв. Может развиваться токсический неврит, ретинопиллит с исхо-

дом во вторичную атрофию зрительного нерва и сетчатки со значительным необратимым снижением зрительных функций вплоть до полной слепоты.

Общепринято для проведения инъекций в офтальмологической практике использовать одноразовые одно- или двухмиллилитровые шприцы. При введении лекарственных препаратов в халязион через плотную соединительнотканную капсулу можно использовать инсулиновые шприцы с тонкими инъекционными иглами. Использование инсулиновых шприцов для парабульбарного введения увеличивает опасность перфорации глазного яблока.

В декабре 2017 г. на прием к офтальмологу в Ресубликанский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения (РЦМРиБ) обратилась пациентка П., 1949 г. рождения, с жалобами на ухудшение зрения, которое она заметила через 2 нед после выписки из областного стационара, где ей была проведена операция ЭЭК с имплантацией ИОЛ. Со слов пациентки и из выписки из истории болезни следовало, что операция прошла без осложнений. Она хорошо видела сразу после операции. В послеоперационном периоде ей ежедневно проводили парабульбарные инъекции. Во время одной из инъекций она почувствовала сильную боль в глазу, пожаловалась врачу, но этой жалобе он не придал особого значения, внутриглазное давление измерено не было. При последующем обращении за консультацией в это лечебное учреждение ей вообще было отказано в приеме, поэтому она обратилась в РЦМРиБ.

При обследовании у пациентки установлена причина снижения зрения на оперированном глазу — свежая нижняя отслойка сетчатки с небольшим клапанным разрывом на средней периферии нижненаружного квадранта глазного дна, что соответствовало по локализации месту парабульбарной инъекции.

Пациентка была направлена на консультацию к офтальмохирургам для хирургического лечения отслойки сетчатки.

Хотелось бы лишний раз напомнить всем офтальмологам более взвешенно подходить к инъекционному методу введения лекарственных препаратов в офтальмологической практике.

Правильная техника выполнения локальных инъекций практически исключает осложнения, поэтому молодых врачей надо учить этому.

При проведении ретробульбарных и парабульбарных инъекций нельзя использовать инсулиновые шприцы, как это делают в отдельных клиниках. В частности, описанный случай осложнения был получен именно при использовании инсулинового шприца.

Хотелось бы напомнить о методе «форсированных инстилляций», предложенном в детской офтальмологической практике профессором Е. И. Ковалевским (1972). Он приближается по фармакодинамическим свойствам к субконъюнктивальному введению и может вполне заменить инъекции, что особенно актуально в детской офтальмологической практике.

В плановой офтальмохирургии не всегда является обоснованной назначаемая офтальмологами общая терапия, без которой можно обойтись при полноценной местной лекарственной терапии, в том числе и физиотерапии [3].

Очень велика ответственность врача за назначенное им местное и общее медикаментозное лечение. Необходимо всегда помнить об опасности полипрагмазии [4].

Главное — это деонтология — внимательное отношение к возникающим во время лечения жалобам пациентов. Тогда меньше будет ошибок и нареканий на врачей.

Обсудив данный случай, хотелось бы через медицинскую прессу донести его до своих коллег, чтобы все сделали для себя соответствующие выводы, поскольку ретробульбарные и парабульбарные инъекции в ряде случаев проводятся не только в стационарах, но и в широкой амбулаторной (поликлинической) практике.

Правильная техника выполнения этих инъекций не всегда может исключить осложнения. Чтобы их минимизировать, необходимо начинающих врачей-офтальмологов и медсестер обучать технике их проведения.

Таким образом, локальный инъекционный метод введения лекарственных средств в офтальмологической практике является эффективным средством профилактики и лечения инфекционных осложнений и позволяет исключить парентеральное введение препаратов, имеющих ряд общих побочных действий. При соблюдении правильной техники выполнения инъекционный метод безопасен для глазного яблока.

В лечебной практике должен быть индивидуальный подход, в том числе при ведении пациентов в послеоперационном периоде, при

выборе способа введения лекарственных средств.

Применение инсулиновых шприцов для проведения парабульбарных инъекций увеличивает опасность перфорации глазного яблока. С целью уменьшения отрицательных явлений полипрагмазии необходимо обоснованно и ответственно подходить к выбору лекарственных препаратов и способов их введения.

Контактная информация:

Гюрджян Татьяна Айрапетовна — к. м. н., доцент,
врач офтальмолог высшей категории.
Республиканский центр медицинской реабилитации
и бальнеолечения.
220114, г. Минск, ул. Макаенка, 17; сл. тел.: +375 17 267-65-10.

Участие авторов:

Сбор и обработка материала: Т. А. Г., Е. А. В.
Написание текста: Т. А. Г.
Редактирование: Т. А. Г., Н. А. П.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCE

1. Krasnov M. L., Shulpina N. B., ed. *Therapeutic Ophthalmology. M.: Meditsina. 1985. 559 s. (in Russian)*
2. Maichuk Yu. F. *Viral Diseases of Eyes. M.: Meditsina. 1981. 272 s. (in Russian)*
3. Cherikchy L. E. *Physiotherapy in Ophthalmology. Kiev: Zdoroviya. 1979. 143 s. (in Russian)*
4. Starkov G. V., Savinykh V. I. *Enzyme Therapy in Ophthalmology. Kemerovo: Oblast. knizhnoye izdat-vo. 1977. 125 s. (in Russian)*

Поступила 31.05.17.

Вниманию читателей!

С апреля 2017 г. Государственное учреждение «Республиканская научная медицинская библиотека» получила доступ к **Электронному библиотечному абонементу (ЭБА)** Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ Российской Федерации сроком на 1 год. В ЭБА доступны книги, авторефераты, диссертации, периодические издания.

Заказ документов через ЭБА осуществляется в зале каталогов (каб. 315).

Ждем Вас в нашей библиотеке!

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение. Healthcare”(Минск), № 11 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 24.10.2017.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,75 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,1
Тираж 1599 экз. Зак. 2741

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.