

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



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

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

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



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№2/2017

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

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

Редакционная коллегия:

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

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

Редакционный совет:

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

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

Дорогие коллеги!

Технологический прогресс и коммерциализация медицины наложили отпечаток на образ современного врача. Для него характерны скептическое отношение к физическим методам исследования, недостаточно развитое клиническое мышление, ориентация на новые медицинские технологии, избыточный прагматизм и снижение мотивации к общению с пациентом, что порождает спешку, поверхностный осмотр, неумелое клиническое обследование и увеличивает вероятность ошибок в диагностике и лечении.

Успех врачевания в значительной степени зависит от навыков общения с пациентом. Эта сфера неизменно считалась тонкой и деликатной. Недуг и особенно пребывание в больнице — чрезвычайное событие для любого человека. «Больничная обстановка ущемляет достоинство человека и вызывает стрессовое состояние у него, даже если болезнь не так уж серьезна: необходимость все время быть на глазах у чужих людей, разлука с семьей и друзьями, постоянное сознание своей зависимости, нарушение сна, болезненность процедур, побочное проявление лекарств, страх, как бы тебе не навредили, утрата контроля, неуверенность в восстановлении здоровья. Все это вызывает отрицательные эмоции, тревогу, чувство вины, стыд, ярость, которые усугубляют у больного ощущение бессилия, затравленности и депрессии. Молчаливый, мрачноватый, необщительный врач вырастает в грозного великана, а больной превращается в жалкого лилипута» (Б. Лаун, 2010). Встреча с врачом — явление особое, его ждут с нетерпением и надеждой. Давно замечено — пациент не всегда ставит на первое место профессиональные навыки медика, отдавая предпочтение душевным качествам. Внешний вид доктора, аккуратность и скромность в одежде, его настроение, доброжелательная сдержанность, терпеливое выслушивание жалоб и обдуманность каждого слова имеют не меньшее значение, чем медикаментозное лечение.

Учеба в медицинском вузе становится все более технологичной, однако подготовить врача нельзя, применяя даже самые совершенные методы формализации учебного процесса. В современный «век тестов» особое значение имеет «обучение медицине в палатах» (У. Ослер), позволяющее приблизить будущего врача к пациенту, овладеть навыками анализа результатов клинического, инструментального и лабораторного обследования, формулировки диагноза и назначения лечения. Лучшая форма демонстрации такого умения — клинический обход и разбор пациентов. Конечно, их обучающая и воспитательная сила связана с личностью педагога, его интеллектом и моральными качествами. Здесь можно встретить профессионализм и напряженную мысль Учителя, заботу о пациенте, добросовестность и принципиальность в выполнении врачебного долга. Искусный анализ и синтез становятся апофеозом мышления, а опыт и эрудиция предстают во всей полноте и величии, позволяя раскрыть глубинный механизм развития болезни. Здесь начинают формироваться столь необходимые врачу наблюдательность и внимание, доброта и приветливость, сочувствие и терпимость, умение анализировать результаты обследования, формулировать диагноз и назначать лечение. Будущий врач учится постигать душевный мир пациента, оценивать его психологическое состояние, скрытый подтекст жестов и высказываний, осваивать столь важную для медика «самоподачу». Все это поможет овладеть культурой общения, в основе которой лежит подход к пациенту как к личности.

Однако там где, казалось бы, находится самая суть врачебной работы, студент-медик видит далеко не всегда то, с чем он встретится на практике. Причина заключается в том, что кафедра потеряла свой статус, который имела прежде. Былой авторитет упал, отношения с клинической базой оставляют желать лучшего, сотрудникам кафедры запрещают участвовать в лечебном процессе, доступ к пациентам ограничен — чтобы получить разрешение преподаватель должен договориться с лечащим врачом, заведующим отделением. И даже после этого может получить отказ, тогда занятие проводится в учебной комнате с разбором темы «на пальцах». Можно ли таким образом освоить навыки общения с пациентом?

Стать врагом для пациента врач может, не только совершив промах в лечении и нанеся ущерб здоровью. Конфликт, потеря доверия, утрата согласованных действий в лечебном процессе и усугубление течения болезни приведут к аналогичному результату. Это подтверждает высокий уровень жалоб, в основе которых лежит неумение врача вести диалог с пациентом. Между тем только диалог способен сделать их единомышленниками — не теми, кто думает одинаково, а теми, кто думает об одном.

С уважением,
профессор

Ю. К. Абаев

Клиническая медицина

- Цыркунов В. М., Парфенчик И. В.** Значение цистатина с для оценки функции почек при острых кишечных инфекциях у детей 4
- Свирский А. А., Махлин А. М., Клецкий С. К., Свирская О. Я., Жук Е. Н.** Морфологические изменения тканей легкого у новорожденных с ложной диафрагмальной грыжей при летальных исходах 8

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Адамбеков Д. А., Адамбекова А. Д., Кадыров А. С.** Частота встречаемости мутаций и их сочетаний в генах, ответственных за множественную лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* в Кыргызской Республике при исследовании GenoType MTBDRplus 14
- Антоненкова Н. Н.** Организационные аспекты оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с онкологической патологией 18
- Макарина-Кибак Л. Э.** Программа медицинской реабилитации пациентов с хроническим гнойным средним отитом 23

Лекции и обзоры

- Миронов Л. Л., Крастелёва И. М.** Отек легких у новорожденных детей 27
- Минаило И. И., Артемова Н. А., Демешко П. Д.** Лучевая терапия в медицинской практике 35
- Очеретный М. Д.** Проблемы питания детей с неврологическими заболеваниями 44

Школа молодого ученого

- Тихова Г. П.** Графический портрет результатов мета-анализа 53

Медицина Беларуси в лицах

- Герасименко М. А., Маслов А. П., Руцкая Т. А., Кезля О. П. А. В.** Руцкий — врач, ученый, педагог, руководитель 58

История медицины

- Улащик В. С.** Великие имена в истории физиотерапии. Сообщение 23. Физиотерапия и курортология в творческой деятельности М. П. Кончаловского 67

В свободный час

- Максим Петрович Кончаловский (1875—1942) 73

Случаи из практики

- Гаврилова О. А., Астапов А. А., Шмелева Н. Д., Колодкина В. Л., Мартынов В. С.** Вспышка коклюша среди привитых детей в организованном коллективе 75

Clinical Medicine

- Tsyrkunov V. M., Parfenchyk I. V.** Value of cystatin C for evaluating renal function in childish acute intestinal infections
- Svirsky A. A., Makhlin A. M., Kletsy S. K., Svirskaya O. Ya., Zhuk E. N.** Died newborn's lung tissue morphological changes under diaphragmatic pseudohernia diagnosed

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Adambekov D. A., Adambekova A. D., Kadyrov A. S.** Mutations and their combinations frequency in genes (genotype MTBDR PLUS assay) responsible for *M. tuberculosis* multidrug resistance in Kyrgyz Republic
- Antonenkova N. N.** Organizational aspects of providing cancer patients with palliative medical care
- Makaryna-Kibak L. E.** Chronic suppurative otitis media

Lectures and Reviews

- Mironov L. L., Krasteleva I. M.** Pulmonary edema in newborns
- Minailo I. I., Artemova N. A., Demeshko P. D.** Radiotherapy in medical practice
- Otcheretny M. D.** Nutrition problems of children with neurosensorial disabilities

School for Young Scientists

- Tikhova G. P.** Graphical portrait of meta-analysis results

Belarus Medicine in Portraits

- Gerasimenko M. A., Maslov A. P., Rutsкая T. A., Kezlya O. P. A. V.** Rutsky – doctor, scientist, educator, leader

History of Medicine

- Ulashchik V. S.** Celebrated names in physiotherapy history. Report 23. Physiotherapy and balneology in M. P. Konchalovsky's creative work

At Leisure Time

- Maxim P. Konchalovsky (1875—1942)

Case Reports

- Gavrilova O. A., Astapov A. A., Shmeleva N. D., Kolodkina V. L., Martynov V. S.** Case of whooping cough outbreak among vaccinated organized children



В. М. ЦЫРКУНОВ, И. В. ПАРФЕНЧИК

ЗНАЧЕНИЕ ЦИСТАТИНА С ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Оценить диагностическое значение цистатина С в качестве биохимического маркера острого повреждения почек (ОПП) у детей с острыми кишечными инфекциями (ОКИ).

Материал и методы. Объектом исследования были 159 детей с ОКИ. Уровень цистатина С определяли с использованием набора «Cistatina C-turbilatex» («Spinreact, S. A.», Испания) на автоматическом биохимическом анализаторе серии BS, модификации BS-200, («Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co. Ltd», Куньмин). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычисляли по формуле A. Grubb и соавт. (2005).

Результаты. Установлено, что у детей с ОКИ до появления клинических и лабораторных признаков острого повреждения почек происходит снижение СКФ, а повышение уровня цистатина С опережает увеличение показателей креатинина и мочевины.

Заключение. Определение уровня цистатина С является более ранним и чувствительным тестом диагностики нарушений функции почек у детей при ОКИ.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, дети, повреждение почек, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С.

VALUE OF CYSTATIN C FOR EVALUATING RENAL FUNCTION IN CHILDISH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

Objective. The aim of the study was to evaluate the diagnostic value of cystatin C as a biochemical marker of acute children's kidney injury in case of acute intestinal infections.

Materials and methods. The study involved 159 children with acute intestinal infections. The cystatin C levels were determined using the Cistatina C-turbilatex (Spinreact S.A., Spain) in an automatic biochemical analyzer, the BS series, the BS-200 modification (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Ltd., China). The glomerular filtration rate (GFR) was calculated by the formula (Grubb A. et al., 2005).

Results. It was established that the glomerular filtration rate in children with acute enteric infections decreased before the clinical and laboratory signs of the acute renal injury had appeared while the cystatin C level increased outpacing the creatinine and urea increase.

Conclusion. Thus, the cystatin C level determination is a more sensitive test for the renal dysfunction early diagnosis in children with acute intestinal infections.

Key words: acute intestinal infections, children, kidney injury, glomerular filtration rate, cystatin C.

HEALTHCARE. 2017; 2: 4—8.

VALUE OF CYSTATIN C FOR EVALUATING RENAL FUNCTION IN CHILDISH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

V. M. Tsyrkunov, I. V. Parfenchik

Причиной острой почечной недостаточности (ОПН) у 2/3 детей являются гемолитико-уремический синдром (ГУС) и острые кишечные инфекции (ОКИ) [1]. Высокая частота развития ОПН у детей с ОКИ, поздняя ее диагностика создают проблему поиска путей ранней диагностики нарушений функции почек до появления клинических признаков [2].

В 2002 г. экспертами группы по изучению проблем гемодиализа (ADQI) предложены определение ОПН и критерии оценки ее тяжести (RIFLE-критерии). Применение последних хорошо зарекомендовало себя на практике, однако их использование не всегда позволяет оценить тяжесть поражения почек. Поэтому в

2007 г. сообществом экспертов нескольких специальностей (Acute Kidney Injury Network, AKIN) предложена концепция острого повреждения почек (ОПП): быстрое, в течение 48 ч, снижение функции почек, устанавливаемое при повышении абсолютного значения креатинина на 26,4 мкмоль/л и более, а также при относительном повышении концентрации креатинина в 1,5 раза от базального уровня или снижении мочевого выделения на 0,5 мл/кг тела/ч в течение 6 ч [3, 4].

Традиционно ОПН диагностируется по уменьшению количества мочи, то есть развитию олиго- или анурии, увеличению содержания в сыворотке крови мочевины и креатинина.

Снижение объема мочи при ОПП может появиться значительно раньше, чем отреагируют другие традиционные маркеры, такие как креатинин [5]. Концентрация мочевины и креатинина зависит от многих факторов: возраст, пол, раса, мышечная масса, характер питания, физическая активность, прием некоторых лекарственных препаратов [6—8]. Известно, что концентрация креатинина может не изменяться при дисфункции менее 50% нефронов [3, 9]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — наиболее точный показатель, позволяющий оценить функцию почек, однако для его расчета традиционно применяют все тот же креатинин. В связи с этим необходим простой и надежный в использовании маркер для определения функции почек, особенно у детей раннего возраста, у которых оценить диурез иногда достаточно сложно [10]. В настоящее время для диагностики почечной дисфункции в качестве маркера предложено определять содержание цистатина С, поскольку его концентрация отражает изменения СКФ при ОПП [11].

Цистатин относится к ингибиторам цистеиновых протеаз, его сывороточная концентрация поддерживается на постоянном уровне и не зависит от питания, пола, возраста и массы тела, в отличие от креатинина. Увеличение концентрации цистатина в сыворотке крови может предшествовать повышению уровня креатинина на 1—2-е сутки. Для расчета СКФ по уровню цистатина существует множество формул [12, 13]. Цистатин широко применяют для ранней диагностики ОПП в различных областях медицины, в том числе в клинике инфекционных болезней для ранней диагностики ВИЧ-ассоциированной нефропатии и у пациентов с геморагической лихорадкой с почечным синдромом [14—17].

Цель исследования — оценить диагностическое значение цистатина С в качестве биохимического маркера ОПП у детей с ОКИ.

Материал и методы

Объектом исследования были 159 детей с ОКИ, находившихся на стационарном лечении в УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница». Для постановки диагноза ОКИ использованы клинические, эпидемиологические, бактериологические, серологические и молекулярно-генетические методы исследования. У пациентов при поступлении в

стационар забирали кровь для общеклинических (гематологические, биохимические) исследований и определения цистатина С. Наличие нарушений со стороны почек оценивали по снижению мочевыделения, в крови — по уровню мочевины и креатинина, в моче — по содержанию эритроцитов, белка и цилиндров. Нарушения в мочевыделительной системе при УЗИ оценивали по изменениям основных параметров, соответствующих стандартам УЗИ, с учетом возраста детей.

Для определения цистатина С использовали набор «Cistatina C-turbilatex» («Spinreact, S. A.» Испания). Исследование выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе серии BS, модификации BS-200 («Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co. Ltd», Китай) в клинико-диагностической лаборатории «Лаборатория МЕДИКА» (Гродно, лицензия Министерства здравоохранения Республики Беларусь №02040/7873 от 26.02.2015). Норма цистатина С составила 0,59—1,03 мг/мл.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычисляли по формуле для детей до 14 лет [18]: $СКФ (мл/мин/1,73 м^2) = 84,69 \cdot цистатин С^{-1,680} \cdot 1,384$.

За норму СКФ у детей приняты следующие показатели: 1-я неделя жизни — 41 ± 15 ; 2—8-я неделя — 66 ± 25 ; старше 8 нед — 96 ± 22 ; 2—12 лет — 133 ± 27 ; старше 13 лет — 140 ± 30 у мальчиков и 126 ± 22 у девочек [19].

Статистический анализ проведен с использованием стандартного статистического пакета прикладного программного обеспечения STATISTICA 6.0. Для сравнения двух выборок использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. При сравнении трех групп — H-критерий Краскела — Уоллиса. Если данный критерий позволял выявлять различия между группами, то дополнительно проводили попарные сравнения с помощью U-критерия Манна — Уитни с поправкой Бонферрони. Связь между переменными оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции r -Спирмена, корреляционные связи считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выборок с распределением, отличным от нормального, определяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Lq — нижний квартиль, Uq — верхний квартиль).

Результаты и обсуждение

По степени проявлений ОПП пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа ($n=82$) —

отсутствие клинико-лабораторных признаков ОПП; 2-я группа (n=73) — транзиторные нарушения (пациенты с жалобами на отсутствие диуреза более 6 ч и/или с кратковременным увеличением уровня мочевины и/или креатинина в сыворотке крови выше возрастной нормы); 3-я группа (n=4) — тяжелые проявления ОПП (пациенты с диагнозом ОПН).

Группы статистически значимо не различались по полу и дню поступления в стационар от момента заболевания ($p>0,05$). Диапазон возраста детей был от 3 мес до 12,5 года. Средний возраст составил $2,8\pm 2,34$ года (в 1-й группе — $3,1\pm 2,55$, во 2-й — $2,4\pm 1,73$, в 3-й — $5,0\pm 5,23$). Группы не различались по характеру таких проявлений ОКИ, как повышение температуры тела и частота стула ($p>0,05$). У детей 1-й группы кратность рвоты была меньше, чем у детей во 2-й группе, а показатели лейкоцитоза в периферической крови были ниже, чем у пациентов 2-й и 3-й групп ($p<0,05$). У 151 (95%) пациента с ОКИ состояние при поступлении в стационар оценено как среднетяжелое, у 8 (5%) — тяжелое. Тяжесть обусловлена проявлением ОКИ: выраженный эксикоз, токсикоз, многократная рвота и стул, выраженность интоксикационного синдрома [20]. Пациенты с тяжелым течением ОКИ госпитализированы в отделение реанимации. Лишь у 4 из них отмечались изменения в анализах крови и мочи, позволившие выставить диагноз ОПН. У оставшихся 4 пациентов отмечено лишь кратковременное снижение диуреза, что позволило отнести их ко 2-й группе с транзиторными нарушениями. Этиология ОКИ уточнена лишь у 77 (48,4%) детей. У 50 (71,4%) из них ОКИ была вирусной этиологии (рота- и норовирусы), у 27 (28,6%) — бактериальной, среди которой преобладали сальмонеллы.

При проведении теста Н Краскела — Уолисса, оценивающего сравниваемые показатели (мочевина, креатинин, цистатин и СКФ), установлено, что между тремя группами выявлены ста-

тистически значимые различия: мочевина- $H=29,5$ ($p=0,0000$); креатинин- $H=29,3$ ($p=0,0000$); цистатин- $H=27,1$ ($p=0,0000$); СКФ- $H=27,1$ ($p=0,0000$) ($df=2$ для всех тестов). При сравнении попарно установлено, что показатели мочевины, креатинина, цистатина и СКФ в группах пациентов статистически значимо различались ($p<0,05$), кроме показателя креатинина при сравнении показателей во 2-й и 3-й группах ($p>0,05$).

Изменение показателей мочевины и креатинина в сыворотке крови обследованных детей представлены в таблице.

Статистическая характеристика цистатина С в группах представлена на рис. 1.

В 1-й группе медиана цистатина составила 0,9 [0,7; 1,0] мг/мл, во 2-й — 0,91 [0,9; 1,03], в 3-й — 1,9 [1,68; 1,91]. При сравнении данного показателя в группах определялась статистически значимая разница ($p_{1-2}=0,0001$; $p_{1-3}=0,0024$, $p_{2-3}=0,0032$).

У 17 пациентов в 1-й группе выявлено содержание цистатина С выше нормы. При расчете СКФ у 6 (7,3%) детей из 1-й группы установлено снижение клубочковой фильтрации на 25—50% от возрастной нормы, несмотря на нормальные показатели мочевины и креатинина в сыворотке крови и отсутствие жалоб на снижение диуреза.

У 15 детей во 2-й группе также выявлено увеличение уровня цистатина С. При расчете СКФ

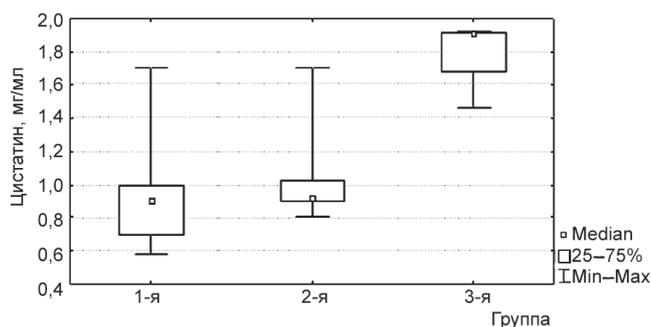


Рис. 1. Содержание цистатина С в сыворотке крови у обследованных детей

Содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови у детей с ОКИ

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Мочевина, ммоль/л	4,5 [3,6; 5,7]	5,8 [4,4; 7,5]	18,6 [11,9; 31,5]	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{1-3}=0,0021$ $p_{2-3}=0,0084$
Креатинин, мкмоль/л	53,1 [47,5; 63,0]	64,4 [5,26; 78,1]	102,9 [73,5; 250,4]	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{1-3}=0,0030$ $p_{2-3}=0,0849$

у 11 (15%) из них установлено ее снижение ниже возрастной нормы, у 8 из них — практически на 50%, что свидетельствовало о значительном нарушении функции почек.

У всех пациентов 3-й группы отмечено снижение СКФ на 50% и более от возрастной нормы.

Расчетные показатели СКФ у обследованных детей представлены на рис. 2.

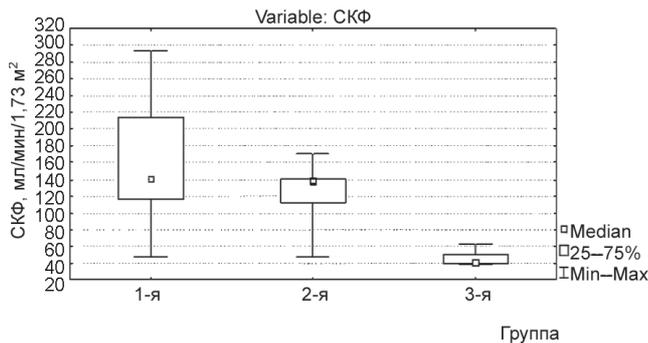


Рис. 2. Показатели СКФ у обследованных детей

При проведении корреляционного анализа не выявлена взаимосвязь между показателями цистатина С и возрастом детей, этиологией заболевания, днем поступления в стационар, кратностью рвоты и стула, высотой лихорадки ($p > 0,05$). Обнаружена слабая обратная корреляционная связь между показателем цистатина и диурезом у детей с ОКИ (Sperman Rank Order — 0,29; $p < 0,05$). Также выявлена незначительная прямая корреляционная связь между уровнем цистатина и количеством лейкоцитов в гемограмме у детей (Sperman Rank Order +0,19; $p < 0,05$), уровнем мочевины в сыворотке крови (Sperman Rank Order +0,19; $p < 0,05$), показателями белка (Sperman Rank Order +0,24; $p < 0,05$) и эритроцитов (Sperman Rank Order +0,27; $p < 0,05$) в моче.

Таким образом, определение уровня цистатина С при ОКИ у детей позволяет оценить функциональное состояние почек и диагностировать ОПП на более ранних стадиях до изменения рутинных лабораторных показателей. Учитывая, что содержание цистатина С можно определять на обычном биохимическом анализаторе в лаборатории стационара любого уровня, а также что оно практически не зависит от возраста, пола и других показателей, данный тест может быть использован в качестве дополнительного для ранней диагностики ОПП у детей при ОКИ.

Контактная информация:

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

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. М. Ц.
Сбор и обработка материала: И. В. П.
Статистическая обработка данных: И. В. П.
Написание текста: И. В. П.
Редактирование: В. М. Ц.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Andriyanova O. I., Manerov F. K., Churlyayev Yu. A., Khamin I. G. Causes and treatment of acute renal failure in children. *Obshchaya reanimatologiya*. 2007; 3(4): 70—5. (in Russian)
2. Akhmedova M. D., Imamova I. A. Early risk prognosis of acute renal insufficiency development in acute enteric infections in children. *Epidemiologiya, mikrobiologiya, infektsionnye i parazitarnye bolezni*. 2010; 34(1): 141—4. (in Russian)
3. Yakubtsevich R. E., Spas V. V., Protasevich P. P. Current approaches to acute renal failure assessment (classification, diagnostics). Part 1. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 2: 22—6. (in Russian)
4. Mehta R., Kellum J., Shah S., et al. Acute Kidney Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care*. 2007; 11(2): 31.
5. Hoste E., Clermont G., Kensten A., et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit. Care*. 2006; 10(3): 73.
6. Proletov Ya. Yu., Saganova E. S., Smimov A. V. Biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Communication 1. Nefrologiya*. 2014; 18(4): 25—35. (in Russian)
7. Stevens L. A., Levey A. S. Measurement of kidney function. *Med. Clin. North Am.* 2005; 89(3): 457—73.
8. Uchino S. Serum creatinine. *Cur. Opin. Crit. Care*. 2010; 16(6): 562—7.
9. Coca S. G., Yalavarthy R., Concato J., et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008; 73(9): 1008—16.
10. Pashkova Yu. V., Sitnikova V. P. Practical importance of various formulas for calculating the glomerular filtration rate in children with endogenous markers. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2013; 2: 140—4. (in Russian)
11. Yakubtsevich R. E., Spas V. V., Protasevich P. P. Current approaches to acute renal failure assessment (new criteria of acute renal failure assessment). Part 2. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 3: 6—11. (in Russian)
12. Kayukov I. G., Smimov A. V., Emanuel V. L. Cystatin C in modern medicine. *Nefrologiya*. 2012; 16(1): 22—39. (in Russian)
13. Velkov V. V. Cystatin C as a new renal biomarker for neonatology and pediatrics. *Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya laboratoriya*. 2015; 1(2): 38—43. (in Russian)
14. Briguori C., Visconti G., Rivera N., et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010; 121(19): 2117.

15. Zhang Z., Lu B., Sheng X., et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59(4): 590—2.
16. Bondarenko V. N., Buynevich I. V., Morozov Yu. A., et al. Evaluation of renal function in HIV-infected patients: creatinine or cystatin C? *Problemy zdoroviya i ekologii.* 2014; 41(3): 15—8. (in Russian)
17. Dmitriev A. S., Abdulova G. R., Valishin D. A. Cystatin C serum concentration alterations in hemorrhagic fever patients with renal syndrome. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2011; 1: 42—5. (in Russian)
18. Grubb A., Nyman U., Bjork J., et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equations for adults and the Schwarts and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin. Chem.* 2005; 51(8): 1420—31.
19. Khlebovets N. I., Paramonova N. S. *Actual Aspects of Pediatric Nephrology.* Grodno: GrGMU; 2012. 168 s. (in Russian)
20. Tsyrkunov V. M., Vasilev V. S. *Childish Infectious Diseases. Medical practice.* Minsk: Asar; 2013. 512 s. (in Russian)

Поступила 01.12.16.

¹А. А. СВИРСКИЙ, ¹А. М. МАХЛИН, ²С. К. КЛЕЦКИЙ, ³О. Я. СВИРСКАЯ, ⁴Е. Н. ЖУК

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ ЛЕГКОГО У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЛОЖНОЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖЕЙ ПРИ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДАХ

¹РНПЦ детской хирургии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь,
²Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь,
³РНПЦ «Мать и дитя» Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь,
⁴Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценка морфологических изменений легких при летальных исходах у пациентов с врожденной ложной диафрагмальной грыжей в неонатальном периоде.

Материал и методы. Материалом исследования был архивный секционный материал 10 новорожденных, умерших в неонатальном периоде.

Результаты. Во всех изученных случаях отмечена поздняя (после 20-й недели) пренатальная диагностика врожденного порока развития — ложной диафрагмальной грыжи. Во всех случаях выявлена гипоплазия и незрелость легкого как на стороне порока, так и на контралатеральной стороне.

Заключение. Множественные пороки развития (6 случаев) и наличие фетальных коммуникаций (10 случаев) определили тяжесть состояния и дальнейший исход заболевания. В ходе исследования выявлены морфофункциональные изменения легких при врожденной ложной диафрагмальной грыже, включавшие их незрелость, гипоплазию ткани и сосудов, а также постнатальные респираторные повреждения, связанные с искусственной вентиляцией легких.

Ключевые слова: врожденная диафрагмальная грыжа, гипоплазия легких, масса тела при рождении, масса легкого, альвеолярный счет, морфологические изменения.

DIED NEWBORN'S LUNG TISSUE MORPHOLOGICAL CHANGES UNDER DIAPHRAGMATIC PSEUDOHERNIA DIAGNOSED

Objective. To identify the lung tissue morphological changes in newborns with congenital diaphragmatic pseudohernia after fatal outcomes.

Materials and methods. Archive of autopsy materials of 10 newborns having died in the neonatal period served the material for the study.

Results. The late (after 20 weeks of pregnancy) prenatal diagnosis of congenital malformation — the diaphragmatic pseudohernia — was noticed in each case. Hypoplasia of the lung was detected both — on the defect side and on the contralateral side in all the cases.

Conclusion. Multiple malformations (6 cases) and significant fetal communications presence (10 cases) determined the clinical condition severity and the disease future outcome. The study identified clinically relevant morphological and functional changes in the lungs in case of congenital diaphragmatic pseudohernia and testified the lung tissue and blood vessels immaturity and hypoplasia as well as the postnatal respiratory damages associated with the mechanical ventilation.

Key words: congenital diaphragmatic hernia, hypoplastic lungs, body weight at birth, weight of the lung, alveolar score, morphological changes.

HEALTHCARE. 2017; 2: 8—13.

DIED NEWBORN'S LUNG TISSUE MORPHOLOGICAL CHANGES UNDER DIAPHRAGMATIC PSEUDOHERNIA DIAGNOSED
 A. A. Svirsky, A. M. Makhlin, S. K. Kletsky, O. Ya. Svirskaya, E. N. Zhuk

Врожденный порок развития (аномалия строения организма, совокупность отклонений от нормального строения организма, возникающих в процессе внутриутробного развития) ложная диафрагмальная грыжа щели Богдалека — один из самых сложных морфологических комплексов, дающих высокую летальность новорожденных. Относительно редкая частота врожденной ложной диафрагмальной грыжи (ВЛДГ) (1 случай на 2000—5000 родов) затрудняет изучение данного порока у детей [1]. Наиболее часто ассоциированной патологией с ВЛДГ является гипоплазия легких — порок развития, характеризующийся редукцией объема легочной ткани и ее сосудистого русла [9, 10]. Основными составляющими гипоплазии являются не только уменьшение количества бронхиол и альвеол с дисфункцией сурфактантной системы, но и снижение количества артериол с уменьшением их диаметра за счет гипертрофии мышечного слоя сосудистой стенки. Существует гипотеза о двойственном механизме возникновения гипоплазии легких при ВЛДГ. С одной стороны, это нарушение развития легких до формирования диафрагмы, с другой — изменения в легком, связанные с давлением на него переместившимися в грудную полость брюшными органами после формирования дефекта диафрагмы [2]. Дети с левосторонней ВЛДГ имеют гипоплазию не только левого, но и правого легкого, что проявляется респираторным дистресс-синдромом сразу после рождения. Клинически у этих пациентов наблюдается нарушение кардиореспираторной функции — цианоз, тахипноэ, тахикардия с быстрым нарастанием гипоксии, ацидоза, гиперкапнии и ухудшением состояния. Предполагают, что альвеолярная гипоплазия с право-левым внутрилегочным шунтом — главная причина гипоксемии [11]. Причиной этого шунта через открытый артериальный проток (ОАП) и открытое овальное окно (ООО) является увеличение сосудистого сопротивления в легких у новорожденных. Можно предположить, что легочное сосудистое русло у пациентов с ВЛДГ и гипоплазией легких пропорционально маленькое, и сочетание нормального объема крови с уменьшенной площадью сечения легочных сосудов приводит к повышению сосудистого сопротивления в легких [4, 6]. Гипоксия, ацидоз и гиперкапния, в свою очередь, могут вызывать констрикцию легочных артерий, в дальнейшем повышая сосудистое сопротивле-

ние в легких, тем самым замыкая патогенетическое кольцо, что создает значительные трудности при выборе лечебной тактики коррекции метаболических нарушений и стабилизации состояния пациента [11]. Методами решения указанных проблем являются: применение избирательных и неселективных вазодилататоров, в том числе ингаляционных, экстракорпоральная мембранная оксигенация и различные виды механической вентиляции легких (ИВЛ), применяемой в разнообразных режимах [11]. Однако искусственная вентиляция также может иметь ряд специфических осложнений (баротравма тканей гипоплазированных легких, структурные изменения, ИВЛ-ассоциированные инфекции и т. д.), способных либо фатально ухудшить состояние пациента, либо иметь последствия в отдаленном периоде. Таким образом, изучение особенностей микроскопического строения легких при их пороках развития [1, 3], характера изменений легочной ткани в ответ на проводимую респираторную терапию [5] даст возможность оптимизировать выбор лечебной тактики и параметров ИВЛ у пациентов с ВЛДГ.

Цель исследования — оценка морфологических изменений легких при летальных исходах у пациентов с ВЛДГ в неонатальном периоде.

Материал и методы

Материалом исследования являлся аутопсийный архивный материал отделения детской патологии Городского клинического патологоанатомического бюро Минска, полученный от новорожденных с диафрагмальной грыжей, умерших в неонатальном периоде. Изучены антропометрические данные из протоколов вскрытия и срезы тканей легкого и диафрагмы, рассчитаны коэффициенты отношения массы гипоплазированного и контргипоплазированного легкого к массе тела при рождении. Проведен анализ срока гестации и альвеолярного счета у пациентов, учтена сопутствующая сердечно-сосудистая патология и морфологические изменения в других органах и системах. Альвеолярный счет — это количество альвеолярных пространств от терминальной бронхиолы до плевры. Нормально сформированное легкое доношенного младенца с полностью развитым ацинусом имеет альвеолярный счет около 8. Кроме определения этого показателя, проведено исследование гистологических срезов

мышечных валиков несформированной грудно-брюшной преграды. При изучении карт стационарного пациента выполнен анализ особенностей акушерского анамнеза, клинико-лабораторных показателей, усугубляющих тяжесть состояния пациентов, параметры и вид применяемых методов искусственной вентиляции легких.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ результатов 10 аутопсий в период с 2008 г. по 2015 г. Левосторонняя врожденная диафрагмальная грыжа наблюдалась у 7 пациентов, правосторонняя — у 3.

Из 10 новорожденных хирургическое лечение (торакоскопическая пластика и переход на лапаротомию с применением заплаты) выполнено 1 ребенку, который умер на 17-й день жизни. У остальных пациентов летальный исход наступил до оперативного вмешательства на фоне декомпенсированного течения врожденного порока развития (ВПР) и прогрессирования сердечно-легочной недостаточности, а также проводимых реанимационных мероприятий. Из этой группы 6 детей умерли на 2-й, 2 — на 3-й и 1 — на 8-й день после рождения. В комплекс реанимационных мероприятий входила высокочастотная осцилляционная искусственная вентиляция легких (ВЧО ИВЛ) у 4 пациентов, у остальных 6 детей применена традиционная ИВЛ в разных режимах. Причиной смерти всех детей была острая сердечно-легочная недостаточность в сочетании с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН). Во всех случаях отмечено совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов.

При изучении акушерского анамнеза выявлено, что у всех матерей при наличии многочисленных (от 2 до 5) предыдущих беременностей имелись случаи преждевременного прерывания с летальными исходами, от диафрагмальной грыжи — 1 случай. Беременность у всех матерей изучаемой группы протекала с различными осложнениями: кольпит, хроническая фетоплацентарная недостаточность, многоводие, внутриутробная инфекция, угроза прерывания и др. Пренатально на ультразвуковом исследовании диафрагмальная грыжа диагностирована у 8 плодов в период с 20-й до 30-й недели внутриутробного развития, у 2 плодов после 35-й недели, что свидетельствует о поздних сроках выявления данного порока развития.

Множественные ВПР, значительно утяжелявшие клиническое состояние и прогноз исходов, наблюдались у 6 пациентов. Наиболее важные из них — пороки сердца с результирующим влиянием на гемодинамику в малом круге кровообращения и поддерживающие высокие показатели легочной гипертензии. У всех умерших новорожденных отмечалось наличие значимых фетальных коммуникаций (ООО и ОАП), у 3 из них — дефект межжелудочковой перегородки. При патоморфологическом исследовании уменьшение толщины средней трети миокарда правого желудочка выявлено у половины пациентов. У всех детей наблюдались нарушения развития клапанов и/или подклапанных структур.

Масса и объем обоих легких были значительно снижены у всех 10 пациентов. В среднем легкое на стороне ВЛДГ занимало 1/5 плевральной полости, контралатеральное легкое — 2/3. Проведен анализ результатов данных расчета коэффициента отношения массы органа к массе тела при рождении, а также показателей альвеолярного счета. Последний обеспечивает простое и объективное измерение «относительно недостаточных альвеол» или «сдавленных бронхиальных структур» [6, 7].

Сравнение массы легких, отношение массы легкого к массе тела (параметр О), альвеолярный счет (параметр А) при рождении представлены в табл. 1.

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что у всех пациентов имелась гипоплазия обоих легких, которая была более выражена на стороне сформированного порока, что проявлялось снижением параметров О и А. Сравнение результатов расчета указанных параметров проводилось с данными параметров и прогнозирования гипоплазии легких, предложенных S. S. Askenazi и M. Perlman [8] и представленных в табл. 2.

По данным S. S. Askenazi и M. Perlman, параметр А более точно характеризует легочную гипоплазию, чем параметр О. Рекомендации для диагностики легочной гипоплазии, согласно методике, разработанной авторами, по интерпретации получаемых данных состоят в комплексной оценке обоих показателей и содержат несколько вариантов, например: при О менее 0,009 очень вероятно наличие гипоплазии, даже при отсутствии снижения показателя А. Показатель О в пределах 0,010—0,012 свидетельствует, что гипоплазия вероят-

Таблица 1

Показатели массы тела при рождении, массы легкого при рождении и ее нормы, альвеолярного счета, отношения массы легких к массе тела у пациентов с ВЛДГ

№	Масса тела при рождении, кг	Норма массы легкого, г	Масса легкого		О		А	
			на стороне ВЛДГ, г	на противоположной стороне, г	на стороне ВЛДГ	на противоположной стороне	на стороне ВЛДГ	на противоположной стороне
9	1,8	45	4	10	0,0022	0,005	2,2	2,8
8	2,5	47	—	34	—	0,013	—	—
4	2,5	47	16	34	0,0064	0,0136	2,5	3,9
1	2,8	49	8	34	0,003	0,012	—	—
2	2,8	49	4	14	0,0014	0,005	1,54	2,64
7	2,8	49	4	8	0,0014	0,003	—	—
5	3,56	57	6	24	0,0017	0,007	2,2	5,8
6	3,6	58	18	24	0,005	0,007	—	—
3	3,6	58	8	14	0,002	0,004	2,26	3,2
10	3,6	58	16	30	0,0044	0,008	—	—

Таблица 2

Прогнозирование гипоплазии легких по S. S. Askenazi и M. Perlman

Высокая вероятность		Средняя вероятность		Низкая вероятность		Маловероятно	
О	А	О	А	О	А	О	А
<0,009	Маловероятно	0,010— 0,012	Подтверждает диагноз	0,013— 0,017	Подтверждает диагноз	>0,018	Маловероятно

на, снижение показателя А подтверждает диагноз; 0,013—0,017 — гипоплазия возможна, для подтверждения предположения требуется наличие уменьшения альвеолярного счета (А желательна); более 0,018 — гипоплазия маловероятна, в этих случаях изменение показателя А не выявляется.

Легочная гипоплазия по указанным критериям не диагностируется у живых (выживших) пациентов, но судить о ней можно по уменьшению размеров легкого, выявленному во время операции.

В табл. 3 приведены значения при рождении массы тела, параметра О, параметра А, опубликованные в работе S. S. Askenazi и M. Perlman [8], для здоровых новорожденных с различными сроками гестации, весом и новорожденных с различной патологией, включая диафрагмальную грыжу. При проведении анализа полученных данных в исследованной группе сравнивали эти показатели с приведенными в таблице параметрами.

После проведенного сравнительного анализа представленных значений параметров срока гестации, массы тела при рождении, О и А, опубликованных в работе S. S. Askenazi и M. Perlman, с данными, полученными в ходе собственного исследования, достоверные различия не установлены [5—7, 10].

При гистологическом исследовании ткани легкого выявлены очаги дистелектазов (более выражены на стороне поражения), эмфизематозное расширение ткани легкого (более выражено на контралатеральной стороне), интраальвеолярные и интерстициальные кровоизлияния, десквамация респираторного бронхоэпителия и альвеолоцитов, гиалиновые мембраны в просвете альвеол, гипертрофия стенки периферических ветвей легочной артерии вплоть до артериол и сужение их просвета, признаки гнойно-некротического воспаления в слизистой и подслизистой оболочках мелких бронхов и бронхиол (рис. 1, 2). Приведенные данные коэффициентов О при рождении, А и гистологического исследования у пациентов свидетельствовали не только о двусторонней врожденной гипоплазии ткани и микрососудистой системы легкого, но и о постнатальных респираторных повреждениях, а также инфекции, связанных с проведением искусственной вентиляции легких.

Гистологическое исследование мышечных валиков, формировавших края врожденного дефекта диафрагмы, выполнено у 2 новорожденных с локализацией грыжи в заднелатеральном отделе диафрагмы (грыжа Богдалека). Полная аплазия купола диафрагмы наблюдалась у

Таблица 3

Показатели срока гестации, массы тела, О и А при рождении

Группа	Патология	Средний возраст гестации, нед	Средний вес при рождении, кг	О				А			
				n	значени е	±	диапазон	n	значени е	±	диапазо н
1	Здоровые	38	2,8	17	0,018	0,003	0,012—0,025	17	5,3	0,6	4,1—6,3
2	ВДГ	38	2,7	17	0,009	0,006	0,003—0,020	23	3,1	0,5	2,0—4,1
3	Анэнцефалия	38	2,2	20	0,016	0,006	0,005—0,025	22	3,1	0,4	2,5—3,7
4	Аномалии почек	36	2,4	23	0,01	0,004	0,005—0,016	27	3,2	0,8	2,1—5,6
5	Хондро-дистрофии	36	2,5	4	0,01	0,004	0,006—0,015	4	3,5	0,2	3,4—3,8
6	Osteogenesis imperfecta	36	1,9	4	0,007	0,001	0,005—0,008	4	3,2	0,4	2,6—3,5
7	Подтекание амниотической жидкости	35	1,7	2	—	—	0,012—0,016	2	—	—	2,0—2,4
8	Водянка плода	34	2,1	8	0,013	0,007	0,001—0,021	8	4,4	1,0	3,1—5,6
9	Гидроцефалия	38	3,2	2	0,008	—	0,005—0,011	1	—	—	4,0
10	Мекониальный перитонит	37	2,8	1	0,012	—	—	1	3,8	—	—

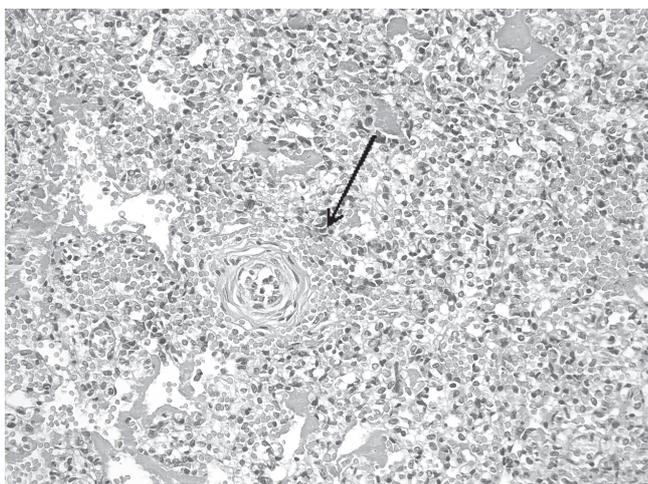


Рис. 1. Распространенный ателектаз легких с внутриальвеолярными кровоизлияниями, многочисленными гиалиновыми мембранами у недоношенного новорожденного. Просвет легочной артериолы (стрелка) значительно сужен, отмечается гиперплазия и разрыхление мизии, десквамация альвеолоцитов с их агрегацией и лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 125

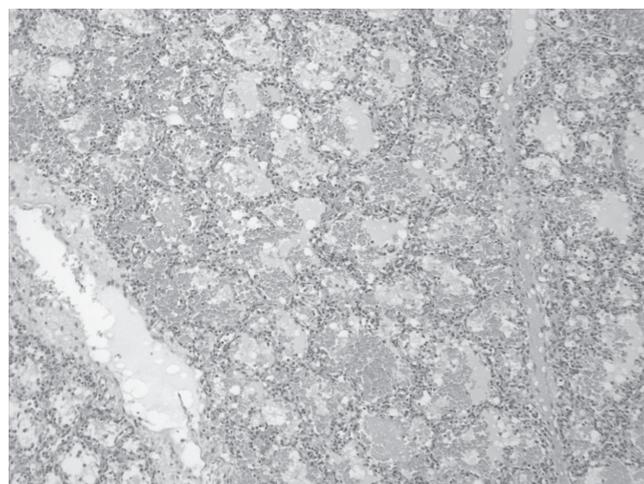


Рис. 2. Респираторный дистресс-синдром с внутриальвеолярными кровоизлияниями, отеком легких, лимфостазом у доношенного новорожденного. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 125

Специфических изменений, связанных с ВЛДГ, не выявлено.

Выводы

1 ребенка. При исследовании тканей диафрагмы выявлено, что на стороне порока мышечный слой имеет выраженную очаговую гипоплазию и истончен практически в 2 раза больше по сравнению с контралатеральной стороной, также отмечены выраженные контрактурные повреждения и отсутствие мышечной ткани по краю дефекта.

Масса других внутренних органов грудной клетки и брюшной полости соответствовали сроку гестации и массе тела при рождении.

1. Гипоплазия легких с наибольшими изменениями на стороне сформированного порока — врожденной ложной диафрагмальной грыжей — выявлена у всех пациентов с неблагоприятным исходом, что подтверждено показателями отношения массы легкого к массе тела при рождении (менее 0,009), а также альвеолярным счетом менее 5,8. Гипоплазия легких при врожденной ложной диафрагмальной грыже является компонентом основного порока развития.

2. Микроскопические изменения легочной ткани свидетельствовали о постнатальных респираторных повреждениях и инфицировании, связанных с искусственной вентиляцией легких.

3. Выявленные изменения легочной ткани, как врожденного характера, так и приобретенные в результате проводимой респираторной терапии, позволят оптимизировать методы искусственной вентиляции легких, а также обосновать применение новых способов лечения при выборе тактики лечения новорожденных с ложной диафрагмальной грыжей.

Контактная информация:

Свирский Александр Анатольевич — к. м. н., доцент, зав. отделом хирургии.
Республиканский научно-практический центр детской хирургии.
220013, г. Минск, пр-т Независимости 64;
сл. тел. +375 17 290-21-08.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. М. М.
Сбор и обработка материала: А. А. С., С. К. К., О. Я. С., С. Н. Ж.
Написание текста: А. А. С., С. К. К.
Редактирование: А. А. С., С. К. К., О. Я. С.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Avrelkina E. V. *Algorithm study of lungs and diaphragm in false left-sided congenital diaphragmatic hernia. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* — 2014; 6. (in Russian)
2. Clugston R. D., Klatting J., Englevl C., et al. *Teratogen-Induced, Dietary and Genetic Models of Congenital Diaphragmatic Hernia Share a Common Mechanism of Pathogenesis. Am. J. Pathol.* 2006; 169(5): 1541—9.
3. Avrelkina E. V., Peretyatko L. P., Gerasimova L. I. *The criteria for the primary/secondary pulmonary hypoplasia in false left-sided congenital diaphragmatic hernia. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014; 4. (in Russian)
4. Kalmin O. V., Kalmina O. A. *Handbook of Abnormal Development of Organs and Parts of the Human Body. Penza: Izd-vo Penzen. un-ta; 2004. 145 s. (in Russian)*
5. Hirschl R. B. *A prospective, randomized pilot trial of perfluorocarbon-induced lung growth in newborns with congenital diaphragmatic hernia. Curr. Surg.* 2005; 62(4): 390—5.
6. George D. K., Cooney T. P., Chiu B. K., Thurlbeck W. M. *Hypoplasia and Immaturity of the Terminal Lung Unit (Acinus) in Congenital Diaphragmatic Hernia. Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136(4): 947—50.
7. Emery J. L., Mithal A. *The Number of Alveoli in the Terminal Respiratory Unit of Man during Late Intrauterine Life and Childhood. Arch. Dis. Childhood.* 1961; 35: 184.
8. Askenazi S. S., Perelman M. *Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis. Arch. Dis. Childhood.* 1979; 54: 614—8.
9. De Paepe M. E., Friedman R. M., Gundogan F., Pinar H. *Postmortem Lung Weight/Body Weight Standards for Term and Preterm Infants. Pediatric Pulmonology.* 2005; 40: 445—8.
10. Pryce J. W., Bamber A. R., Ashworth M. T., et al. *Reference ranges for organ weights of infants at autopsy: Results of >1,000 consecutive cases from a single centre. BMC Clinical Pathology.* 2014; 14(1): 124—7.
11. Bancalari E., Polin R. A. *The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies. Elsevier Saunders — 2nd ed; 2012. 446.*

Поступила 19.12.16.



¹Д. А. АДАМБЕКОВ, ²А. Д. АДАМБЕКОВА, ³А. С. КАДЫРОВ

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ МУТАЦИЙ И ИХ СОЧЕТАНИЙ В ГЕНАХ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА МНОЖЕСТВЕННУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ *M. TUBERCULOSIS* В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ GENOTYPE MTBDR PLUS

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан,

²Кыргызско-российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан,

³Национальный центр фтизиатрии, Бишкек, Кыргызстан

Наиболее часто встречающимися сочетаниями мутаций в изолятах микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, выделенных в Кыргызстане, были следующие: *rpoB* S531L + *katG* S315T (311/53,1%) и *rpoB* S531L + *katG* S315T + *inhAC*(-15)T (285/17,0%).

Ключевые слова: *GenoType* MDRTBplus, *M. tuberculosis*, мутация, резистентность.

MUTATIONS AND THEIR COMBINATIONS FREQUENCY IN GENES (GENOTYPE MTBDR PLUS ASSAY) RESPONSIBLE FOR *M. TUBERCULOSIS* MULTIDRUG RESISTANCE IN KYRGYZ REPUBLIC

The combinations *rpoB* S531L + *katG* S315T (311/53.1%) and *rpoB* S531L + *katG* S315T + *inhAC*(-15)T (285/17.0%) were the most frequent combinations of mutations in the multidrug resistant *M. tuberculosis* isolates isolated in Kyrgyzstan.

Key words: *GenoType* MTBDRplus, *M. tuberculosis*, mutations, resistance.

HEALTHCARE. 2017; 2: 14—17.

MUTATIONS AND THEIR COMBINATIONS FREQUENCY IN GENES (GENOTYPE MTBDR PLUS ASSAY) RESPONSIBLE FOR *M. TUBERCULOSIS* MULTIDRUG RESISTANCE IN KYRGYZ REPUBLIC

D. A. Adambekov, A. D. Adambekova, A. S. Kadyrov

Туберкулез является глобальной проблемой здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется 8,9 млн новых случаев заболевания и 2 млн летальных исходов. Возрастание частоты случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ; штаммы *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивые как минимум к изониазиду (*INH*) и рифампицину (*RIF*)) требует быстрого выявления и идентификации таких случаев [1, 2].

Ранняя диагностика туберкулеза является важнейшей составляющей успеха в стратегии борьбы с ним. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала новые методы ускоренной диагностики на основе полимеразной цепной реакции, одним из которых является *GenoType* MTBDRplus. Данный тест показал чувствительность 98% при обнаружении устойчивости к *RIF* и 89% при обнаружении устойчивости к *INH*, а также специфичность 99% для *INH* и *RIF* [2].

Поскольку метод *GenoType* MTBDRplus изучали и тестировали в нескольких лабо-

раториях, выявлена большая вариабельность циркулирующих в мире штаммов *M. tuberculosis* [3, 4]. Это объясняется присутствием уникальных мутаций, вызывающих резистентность, характерных для местных штаммов микобактерий туберкулеза (МТБ) [3—5, 8]. Таким образом, в каждой стране с высоким уровнем МЛУ-ТБ необходимы проведение исследования и валидация теста. Кыргызстан, где отмечаются высокие показатели распространенности МЛУ-ТБ, нуждается в подобной валидации теста для оценки его функциональности и достоверности, а также для приемлемости данных для менеджмента МЛУ-ТБ в стране.

Целью исследования явилось изучение точности результатов устойчивости к изониазиду и рифампицину, полученных при помощи теста *GenoType* MTBDRplus из клинических материалов, путем сравнения с результатами тестов на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), проведенных на среде Левенштейна — Йенсена и в жидкой среде MGIT BACTEC 960.

Материал и методы

Исследование проводилось в Национальной референс-лаборатории Национального центра фтизиатрии (Бишкек, Кыргызстан) с 2011 г. по 2014 г. Исследовано 1920 образцов патологического материала у лиц с высоким риском МЛУ-ТБ.

Собрано по 1 образцу мокроты в стерильные контейнеры с завинчивающимися крышками. Для сохранения мокроты и других материалов консерванты не использовали.

Клинический материал обрабатывали по методу, рекомендованному ВОЗ. Выращенные изоляты идентифицированы при помощи теста BioLine MPT 64, что подтверждало принадлежность к комплексу *M. tuberculosis* (МБТК) и протестированы на чувствительность к противотуберкулезным препаратам методом пропорций с критическими концентрациями INH (0,2 мг/мл) и RIF (40 мг/мл) [6]. Тестирование при помощи GenoType MTBDRplus выполняли согласно инструкции производителя [7].

Чувствительность, специфичность, положительную прогностическую ценность (ППЦ), отрицательную прогностическую ценность (ОПЦ) и общую точность результатов теста GenoType MTBDRplus сравнивали с результатами традиционного ТЛЧ на среде Левенштейна — Йенсена на чувствительность к RIF и INH.

Статистические тесты, использованные для обработки результатов исследования (отношение вероятностей, чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность), вычисляли при использовании бесплатных статистических программ в EpiInfo, версия 7.

Результаты и обсуждение

Исследовано 1920 образцов патологического материала.

Тест GenoType MTBDRplus выявил наличие ДНК МБТК у 1843 (96%) пациентов, из них 1077

(58%) были МЛУ, 72 (3,9%) показали устойчивость к RIF, 215 (12%) устойчивы к INH и чувствительны к RIF и 479 (26%) чувствительны к обоим препаратам (табл. 1).

В целом культуральным методом подтверждены результаты теста GenoType MTBDRplus у 1689 пациентов с МЛУ-ТБ, ПЦР дала дополнительные результаты у 154 пациентов, что составило 9% дополнительных случаев МЛУ-ТБ, обнаруженных при помощи нового быстрого способа диагностики.

Образцы с положительным результатом по посеву (1689 изолятов) протестированы на лекарственную чувствительность на твердой среде Левенштейна — Йенсена и на жидкой среде MGIT BACTEC 960. Из них 916 (54,3%) показали устойчивость одновременно к INH и RIF (МЛУ); 51 (3%) изолят оказался устойчивым только к RIF и чувствительным к INH; 317 (18,7%) — устойчивы к INH и чувствительны к RIF, 394 (23,4%) — показали чувствительность к обоим препаратам (табл. 2).

Таким образом, культуральным методом возможно определить лекарственную устойчивость и наличие сохраненной чувствительности у 1678 (87,3%) образцов из 1920. Достоверные результаты для МЛУ культуральным способом получены у 916 (54,6%) изолятов.

Дальнейший анализ мутаций проводили у 1678 образцов, которые имели результаты культурального исследования на лекарственную чувствительность одновременно с результатами GenoType MTBDRplus теста.

Мутации в гене *rpoB*, кодирующем β -субъединицу ДНК-зависимой РНК-полимеразы, ответственны за большинство случаев устойчивости к RIF в мире [16]. Устойчивость к INH формируется двумя генами, ответственными за ее возникновение: *katG* и *inhA* [8, 9].

Одной из целей данного исследования было определение частоты, с которой встречаются основные мутации, приводящие к устойчивос-

Таблица 1

Виды устойчивости МБТ по результатам теста GenoType MTBDRplus

RIF и INH	Абс.	%
INH+RIF (МЛУ)	1077	58
RIF	72	3,9
INH	215	12,1
Чувствительность сохранена	479	26
Всего...	1843	100

Таблица 2

Результаты ТЛЧ для образцов с полученными ранее результатами теста GenoType MTBDRplus

RIF и INH (культуральный метод)	Абс.	%
INH+RIF (МЛУ)	916	54,6
RIF	51	3,0
INH	317	18,9
Чувствительные	394	23,4
Всего...	1678	

ти, в генах *rpoB*, *katG* и *inhA* в изолятах МЛУ-ТБ, выделенных в Кыргызстане с помощью теста GenoType MTBDRplus.

Далее рассмотрим единичные мутации лекарственной устойчивости к RIF и INH в изолятах с МЛУ. Устойчивость к RIF, возникшая в результате мутации S531L в гене *rpoB*, обнаружена в 1169 (69,7%) случаях; она была самой распространенной. Устойчивость, возникшая в результате мутаций H526Y, H526D и D516V в том же гене, определена в 59 (3,5%), 35 (2,1%) и 94 (5,6%) случаях соответственно.

В табл. 3 показаны самые распространенные мутации в генах *rpoB*, *katG* и *inhA*, обнаруженные в изолятах МТБ с МЛУ.

Устойчивость к INH, возникшая в результате мутации S315T в гене *katG*, обнаружена в 1457 (86,8%) случаях; возникшая в результате мутации C(-15)T в гене *inhA* — в 4135 (24,6%); в результате мутации T(-8)C гена *inhA* — в 15 (0,9%). Следовательно, самой распространенной мутацией, вызывающей устойчивость к RIF, оказалась *rpoBS531L* — 1169 (69,7%) случаев, а самыми распространенными мутациями, дающими устойчивость к INH, были S315T — 1457 (86,8%) в гене *katG* и C (-15) T — 413 (24,6%) в гене *inhA*.

Наиболее часто встречающимися сочетаниями мутаций в МЛУ-изолятах МТБ, выделенных в Кыргызстане, были следующие сочетания: *rpoB S531L + katG S315T* — 311 (53,1%) и *rpoB S531L + katG S315T + inhA C(-15)T* — 285 (17,0%). Остальные сочетания составляли не более 4%. Их распределение между новыми и повторными случаями ТБ показано в табл. 4.

Данные исследования подтверждают, что ПЦР можно с успехом использовать в тех ле-

Таблица 3

Распространенность мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью, в генах *rpoB*, *katG* и *inhA* в геноме изолятов с МЛУ МБТК

Мутация	Абс.	%	p
<i>rpoB S531L</i>	1169	69,7	≤0,000001
<i>rpoB H526Y</i>	59	3,5	0,4
<i>rpoB H526D</i>	35	2,1	0,2
<i>rpoB D516V</i>	94	5,6	0,25
<i>katG S315T</i>	1457	86,8	≤0,000001
<i>inhA C (-15) T</i>	413	24,6	0,01
<i>inhA T (-8) C</i>	15	0,9	0,38

чебных учреждениях, где введены стандартные режимы лечения для случаев МЛУ-ТБ, а устойчивость к RIF также лечится по стандартной схеме. Пациенты скорее получали результаты методом ПЦР, нежели культуральным методом, что позволяло своевременно назначать им лечение.

Согласно результатам данного исследования, наиболее часто встречающейся мутацией, вызывающей устойчивость к RIF, была S531L. Это согласуется с исследованиями, проведенными в ЮАР и других странах [10]. Мутация S531L в гене *rpoB*, обеспечивающая устойчивость к RIF, обнаружена в 69,7% всех случаев МЛУ-ТБ. Мутация S315T в гене *katG* обнаружена у 86,8% изолятов МЛУ-ТБ [11—13].

Наибольшие изменения нуклеотидов наблюдались в кодоне S531L гена *rpoB* и кодоне S315T гена *katG*. Это сочетание чаще встречалось в новых случаях. В данном исследовании у 1201 (87,4%) изолята комбинации мутаций (там, где они были) включали замену нуклеотидов в кодонах 531 (TCG→TTG), и фенотипическая лекарственная устойчивость к RIF имела

Таблица 4

Частота встречаемости сочетаний мутаций, ответственных за МЛУ изолятов МТБ

Сочетания мутаций	Все случаи (n=1374)		Новые случаи (n=1198)		Повторные случаи (n=176)		p*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
<i>rpoB S531L + katG S315T</i>	891	53,1	734	61,3	118	40	0,000006
<i>rpoB S531L + inhA C (-15) T</i>	25	1,5	24	2,0	4	1,3	0,4
<i>rpoB S531L + katG S315T + inhA C (-15)T</i>	285	17,0	230	19,2	34	11,5	0,3
<i>rpoB H526Y+ katG S315T</i>	17	1,0	7	0,6	4	1,5	0,5
<i>rpoB H526T + katG S315T + inhA T (-8) C</i>	13	0,8	7	0,6	4	1,5	0,7
<i>rpoB H526D + katG S315T + inhA C (-15) T</i>	17	1,0	18	1,5	3	0,9	0,3
<i>rpoB D516V + inhA C (-15) T</i>	34	2,0	24	2,0	4	1,5	0,73
<i>rpoB D516V + katG S315T</i>	92	5,5	58	4,8	5	1,9	0,33

*В таблицу не включены данные по 304 изолятам, в которых мутации не обнаруживались или они были единичными.

высокую степень (минимальная ингибирующая концентрация (MIC) ≥ 100 мг/мл). Комбинации мутаций, включающие мутацию S315T гена *katG*, составили 1315 (97,0%) случаев сочетаний, включающих INH. Данная мутация известна своей ассоциацией с высоким уровнем резистентности к INH (MIC ≥ 100 мг/мл) [12]. Кроме того, учитывая нарастающую распространенность штаммов с широкой лекарственной устойчивостью, необходимо внедрение следующего поколения теста GenoType MTBDRsl для изучения распространенности мутаций к препаратам второго ряда и сравнение с ситуацией в соседних странах с высоким уровнем устойчивости [14].

Таким образом, в данном исследовании проводили оценку эффективности теста GenoType MTBDRplus для определения устойчивости микобактерий туберкулеза, а также анализ мутаций, ответственных за устойчивость к рифампицину и изониазиду, по результатам данного теста.

Распределение мутаций лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в Кыргызстане сходно с данными, приводимыми в публикациях по иным географическим локациям.

Самыми часто встречающимися сочетаниями мутаций в МЛУ-изолятах МТБ, выделенных в Кыргызстане, были *rpoB* S531L + *katG* S315T — 311 (53,1%) и *rpoB* S531L + *katG* S315T + *inhAC*(-15)T — 285 (17,0%) случаев.

Рутинное использование теста позволяет значительно сократить время диагностики туберкулеза, устойчивого к рифампицину и изониазиду, и таким образом ускорить назначение правильного курса лечения для пациентов.

Контактная информация:

Адамбеков Доктурбек Адамбекович — член-корреспондент Национальной академии наук Кыргызской Республики, д. м. н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии.

Кыргызская государственная медицинская академия. 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. И. А. Ахунбаева, 92; e-mail: d.adambekov@mail.ru.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. А. А., А. Д. А., А. С. К.

Сбор и обработка материала: А. Д. А.

Статистическая обработка данных: А. Д. А.

Написание текста: А. Д. А.

Редактирование: Д. А. А., А. С. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Johnston J. C., Shahidi N. C., Sadatsafavi M., Fitzgerald J. M. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009; 4: e6914. doi: 10.1371/journal.pone.0006914.
2. Ling D. I., Zwerling A. A., Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1165—74. doi: 10.1183/09031936.00061808
3. Hillemann D., Weizenegger M., Kubica T., et al. Use of GenoType MTBDR assay for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(8): 3699—703.
4. Evans J., Stead M. C., Nicol M. P., Segal H. Rapid genotypic assays to identify drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in South Africa. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 63(1): 11—6.
5. Bahrmand A. R., Titov L. P., Tasbiti A. H., et al. High-level rifampin resistance correlates with multiple mutations in the *rpoB* gene of pulmonary tuberculosis isolates from the Afghanistan border of Iran. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47(9): 2744—50.
6. Kent P. T., Kubica G. P. Public Health Mycobacteriology. A guide for a level III laboratory. Centers for Disease Control. Atlanta, GA; 1985.
7. GenoType MTBDRplus™, version 2.0 [User's Manual]. Nehren, Germany: Hain Lifescience, GmbH. Hain Lifescience website. Available: http://www.hainlifescience.com/pdf/304xx_pbl.pdf.
8. Gillespie S. H. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspective. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46: 267—74.
9. Hazbörn M. H., Brimacombe M., Bobadilla del Valle M., et al. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 2640—9.
10. Yu S., Giroto S., Lee C., et al. Reduced affinity for isoniazid in the S315T mutant of *Mycobacterium tuberculosis* KatG is a key factor in antibiotic resistance. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 14769—75.
11. Billington O., McHugh T. D., Gillespie S. H. Physiological cost of rifampin resistance induced in vitro in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 1866—9.
12. Van Soolingen D., de Haas P. E., van Doorn H. R., et al. Mutations at amino acid position 315 of the *katG* gene are associated with high-level resistance to isoniazid, other drug resistance, and successful transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in the Netherlands. *J. Infect. Dis.* 2000; 182(6): 1788—90.
13. Andersson D. I., Levin B. R. The biological cost of antibiotic resistance. *Curr. Opin. Microbiol.* 1999; 2: 489—93.
14. Arjomandzadegan M., Titov L., Farnia P., et al. Molecular detection of fluoroquinolone resistance-associated *gyrA* mutations in ofloxacin-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Iran and Belarus. *Int. J. Mycobacteriol.* 2016; 5(3): 299—305.

Поступила 16.12.16.

Н. Н. АНТОНЕНКОВА

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

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

Представлены актуальные аспекты организации оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с онкологической патологией. Подчеркивается разнообразие моделей ее оказания взрослому населению. Акцент сделан на выборе модели развития паллиативной медицинской помощи взрослому населению в каждой стране с учетом особенностей систем здравоохранения и необходимости дальнейшего совершенствования данного вида помощи в республике. Представленная информация является крайне необходимой в практической работе врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-онкологов.

Ключевые слова: паллиативная медицинская помощь, пациенты, онкологическая патология.

ORGANIZATIONAL ASPECTS OF PROVIDING CANCER PATIENTS WITH PALLIATIVE MEDICAL CARE

The paper presents topical aspects of palliative medical care organization for cancer patients. The variety of its provision models for adult population is stressed. The model for development of palliative medical care selection for adult population in each country is focused on taking into account the public health systems specific features and the need for further improvement of this kind of care in our country. The information presented is essential for the therapist's, general practitioner's, oncologist's, public health manager's practical work.

Key words: palliative medical care, patients, oncologic pathology.

HEALTHCARE. 2017; 2: 18—22.

ORGANIZATIONAL ASPECTS OF PROVIDING CANCER PATIENTS WITH PALLIATIVE MEDICAL CARE

N. N. Antonenkova

Одними из важнейших приоритетов социальной политики нашего государства являются забота о здоровье людей, повышение качества и доступности медицинского обслуживания населения.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) констатирует, что в настоящее время рак является наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности. Ежегодно в Европе умирают 7,3 млн человек, в том числе около 1,6 млн от злокачественных новообразований [1—3].

О глобальности современной проблемы злокачественных новообразований свидетельствуют экспертные оценки, обобщения и прогнозы ВОЗ и Международного агентства по исследованию рака. Согласно прогнозам, к 2020 г. число новых случаев заболевания раком достигнет 16 млн в год, случаев смерти — 10 млн [4].

Значительная часть этого увеличения в абсолютном выражении обусловлена старением населения — явлением, получившим название «демографический переход». Пожилые люди в европейских странах составляют около 15—25% в структуре общей численности населения. По прогнозам ВОЗ, к 2050 г. число пожилых может увеличиться в два раза. Республика Беларусь не стала исключением, и все связанные с онкологической заболеваемостью и смертно-

стью проблемы развитых стран непосредственно касаются населения нашей страны [2, 4].

Процесс старения населения способствует изменению картины заболеваемости и смертности. Хронические болезни характеризуются разнообразными физическими и психологическими расстройствами и нередко влекут социальные проблемы.

Несмотря на наметившуюся в последние годы в Республике Беларусь тенденцию к совершенствованию первичной и специализированной медицинской помощи, формированию фундаментальной базы высокотехнологичной медицинской помощи на уровне мировых стандартов, проблемы организации оказания паллиативной медицинской помощи (ПалМП) инкурабельным пациентам как в хосписах, стационарах онкологического и неонкологического профиля, так и в амбулаторно-поликлинических условиях остаются нерешенными. На современном этапе чрезвычайной проблемой является несоответствие высокого уровня развития медицинской науки, кадрового и материально-технического оснащения организаций здравоохранения низкому качеству медицинской помощи и общего ухода за инкурабельными пациентами с тяжелыми прогрессирующими заболеваниями.

На основании изучения опыта Европейской ассоциации паллиативной помощи представля-

ется перспективным разработкой концептуальной модели развития ПалМП взрослому населению в каждой стране с учетом особенностей систем здравоохранения [5].

В многочисленных исследованиях отмечено, что как в развитых, так и в развивающихся странах многие пациенты с неизлечимыми, ограничивающими продолжительность жизни прогрессирующими заболеваниями живут и умирают в неоправданных страданиях, без адекватного лечения боли и других патологических симптомов, зачастую в состоянии постоянного страха и одиночества [1, 6, 7]. Эти страдания можно предотвратить или облегчить с помощью паллиативной медицины. Облегчение страданий — этический долг медицинских работников [8—10].

Министерством здравоохранения Республики Беларусь наряду с традиционными видами оказания медицинской помощи разрабатываются и реализуются принципы оказания паллиативной медицинской помощи как части инновационной политики общественного здравоохранения [11—16].

Основные термины и определения

ПалМП — вид медицинской помощи при наличии у пациента неизлечимых, ограничивающих продолжительность жизни заболеваний, требующих применения методов оказания медицинской помощи, направленных на избавление от боли и облегчение других проявлений заболеваний, когда возможности иных методов оказания медицинской помощи исчерпаны, в целях улучшения качества жизни пациента.

Медико-социальная помощь — вид медицинской помощи при наличии у пациента хронических заболеваний, требующих постоянного круглосуточного медицинского наблюдения и ухода и не требующих интенсивной медицинской помощи [17].

Паллиативная помощь — активная всесторонняя помощь пациентам, страдающим далеко зашедшим прогрессирующим заболеванием, основными задачами которой являются купирование боли и других симптомов, решение психологических, социальных и духовных проблем.

Паллиативная медицина — раздел медицины, задачами которого является использование методов и достижений современной медицинской науки для проведения лечебных процедур и манипуляций, призванных облегчить состояние пациента, когда возможности радикального лечения уже исчерпаны.

Паллиативный подход — применение методов паллиативной медицины в условиях медицинской практики, не специализированной на оказании ПалМП.

Общая паллиативная помощь — медицинская помощь, оказываемая медицинскими работниками различных специальностей, имеющими дополнительное последиplomное образование по паллиативной медицине.

Специализированная паллиативная помощь — медицинская помощь, оказываемая специалистами в области паллиативной медицины в условиях отдельных подразделений (отделения и центры паллиативной помощи, хосписы).

Хосписная помощь — паллиативная помощь пациентам с ближайшим неблагоприятным прогнозом в финальном периоде жизни при предполагаемой продолжительности этого периода 1—2 года.

Поддерживающее лечение — медицинская помощь, предполагающая уменьшение неблагоприятных эффектов, связанных с основным заболеванием и его лечением, проводимым в рамках клинического протокола.

«Помощь выходного дня» — особый вид помощи ближайшему окружению тяжелобольного пациента, который заключается в принятии на себя работниками паллиативной службы обязанностей по уходу за пациентом.

Уровни оказания ПалМП

Оказание ПалМП осуществляется на основании клинических протоколов и методов ее оказания и организуется по следующей иерархической модели:

1-й уровень оказания ПалМП реализуется в организациях, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством Республики Беларусь, медицинскими работниками, имеющими базовый уровень подготовки по ПалМП. Основным методом оказания ПалМП на данном уровне является паллиативный подход.

2-й уровень оказания ПалМП реализуется в организациях, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством Республики Беларусь, медицинскими работниками, прошедшими последиplomную подготовку по паллиативной медицине. Основным методом оказания ПалМП на данном уровне является общая паллиативная помощь.

3-й уровень оказания ПалМП реализуется в специализированных отделениях организаций,

осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством Республики Беларусь, центрах ПалМП, хосписах медицинскими работниками, имеющими специализированное последипломное образование. Основным видом ПалМП на данном уровне является специализированная паллиативная помощь.

Образование и подготовка кадров

Подготовка кадров по паллиативной медицине осуществляется на следующих уровнях:

— *базовый* — включается в программы подготовки студентов медицинских вузов и колледжей;

— *последипломное образование по паллиативной медицине* — включается в программы подготовки врачей общего профиля и специалистов других профилей;

— *специализированное последипломное образование* — включается в программы подготовки специалистов в области паллиативной медицины.

Учебные программы подготовки кадров по паллиативной медицине разрабатываются и утверждаются в соответствии с законодательством и реализуются в условиях учреждений образования и центров паллиативной помощи. В учебных программах используется мультипрофессиональный подход к обучению, в том числе представителей немедицинских специальностей. Научно-исследовательская деятельность является неотъемлемой частью образовательного процесса. Приветствуется международное сотрудничество в области образования.

Научные исследования в области паллиативной медицины

Объектом научных исследований в области паллиативной медицины являются разработка и утверждение стандартов в организации оказания, клинических исследований и качества ПалМП. Научно-исследовательская деятельность осуществляется на национальном уровне, а также в рамках совместных международных исследовательских проектов. В центре внимания исследований должны быть интересы пациента. Для сбора, анализа и распространения достоверной информации о развитии и качестве ПалМП на республиканском и региональном уровнях создаются базы данных пациентов, нуждающихся в ее оказании [7, 9].

Организационные модели оказания ПалМП пациентам с онкологической патологией

ПалМП пациентам с онкологической патологией в терминальной стадии заболевания оказывается в хосписах, отделениях, кабинетах ПалМП, в онкологических и других учреждениях здравоохранения по территориальному принципу. В онкологических диспансерах, располагающих канцер-регистрами, содержится вся необходимая информация о пациентах с онкологической патологией, нуждающихся в оказании ПалМП. Для организации преемственности в работе между онкологическими диспансерами, хосписами, кабинетами, отделениями ПалМП, а также учреждениями здравоохранения целесообразна организация кабинетов ПалМП.

Кабинет ПалМП онкологического диспансера создается с целью осуществления преемственности в работе по оказанию ПалМП пациентам с онкологической патологией между онкологическим диспансером и хосписами, отделениями и кабинетами ПалМП, учреждениями здравоохранения в зоне обслуживания онкологического диспансера.

Задачи и функции кабинета:

— статистический учет и мониторинг пациентов с онкологической патологией, нуждающихся в оказании ПалМП;

— определение численности контингентов, нуждающихся в оказании ПалМП;

— оказание организационно-методической помощи хосписам, отделениям и кабинетам ПалМП, учреждениям здравоохранения;

— осуществление координации и преемственности в работе онкологического диспансера по оказанию ПалМП пациентам с онкологической патологией в терминальной стадии заболевания, хосписов, отделений и кабинетов паллиативной медицинской помощи, учреждений здравоохранения.

Оптимальным представляется наличие в штате кабинета ПалМП должностей врача-онколога, психолога, средних медицинских работников, прошедших подготовку по паллиативной медицине.

Хоспис — учреждение здравоохранения для оказания ПалМП пациентам с онкологической патологией в терминальной стадии заболевания и психологической поддержки их родственникам.

Основными задачами и функциями хосписа являются:

— оказание всех видов ПалМП пациентам: стационар, дневной стационар, стационар на дому (патронажная служба);

— лечение болевого синдрома у пациентов с использованием протоколов лечения хронического болевого синдрома, симптоматическое лечение сопутствующих заболеваний;

— обеспечение сестринского ухода за пациентами;

— обучение членов семьи правилам ухода за пациентом;

— оказание психологической помощи пациентам и членам их семей;

— осуществление преемственности в оказании ПалМП пациентам между учреждениями здравоохранения, социальной защиты, общественными организациями;

— организационно-методическая работа по учету, объемам оказания ПалМП пациентам в зоне деятельности хосписа.

Медицинский отбор и направление пациентов под опеку хосписа проводятся консилиумом врачей (врачебно-контрольной комиссией) учреждения здравоохранения с обязательным присутствием врача-онколога, под наблюдением которого находится пациент, при согласии последнего или его родственников (опекунов), в соответствии с действующим законодательством.

Отделение ПалМП. Более перспективным и менее затратным является оказание ПалМП населению в форме отделений ПалМП в центральных районных больницах. Создание таких отделений рентабельно по сравнению с самостоятельными хосписами за счет координации их работы с лабораторно-диагностическими, консультативными, финансовыми, хозяйственными и другими подразделениями многопрофильного стационара. Такие отделения имеют реальную возможность привлечения при необходимости врачей-консультантов различных специальностей (хирургов, неврологов, онкологов и др.).

Основными задачами отделения ПалМП являются:

— ликвидация или уменьшение патологических симптомов и страха смерти у пациентов при максимально возможном сохранении их сознания и интеллектуальных способностей;

— мультидисциплинарный подход к организации ПалМП пациентам;

— симптоматическое лечение сопутствующих заболеваний;

— проведение паллиативных хирургических вмешательств (лапароцентез, торакоцентез, эпицистостомия), инвазивных методов обезболивания (проводниковая, перидуральная, эпидуральная, субарахноидальная анестезия), фармакотерапия болевого синдрома и детоксикация, электроимпульсная и лазеротерапия, выполнение блокад, эндолимфатического введения лекарственных средств и других видов лечения;

— оказание психологической поддержки и организация доступности духовной помощи пациентам;

— стажировка врачей, среднего и младшего медицинского персонала по оказанию ПалМП и уходу за пациентами с онкологической патологией в терминальной стадии заболевания;

— обучение родственников, осуществляющих уход за пациентами, навыкам ухода [18].

Организация внебольничной ПалМП

У части пациентов с прогрессирующими формами хронических заболеваний и их родственников превалирует желание получать паллиативное лечение по возможности дома.

Направления работы медицинских работников выездных бригад следующие:

— наблюдение за пациентами, получающими лечение на дому, и пациентами, выписанными из хосписов для амбулаторного наблюдения;

— выявление пациентов, нуждающихся в госпитализации для проведения паллиативных хирургических вмешательств, регионарных методов обезболивания и инструментальных методов диагностики и лечения;

— оказание психологической и моральной поддержки пациентам, страдающим прогрессирующими формами хронических заболеваний, и их родственникам.

Для населения в 100 000 человек необходима одна команда паллиативной помощи на дому. Помощь должна предоставляться круглосуточно и без выходных дней [19, 20]. Основная команда паллиативной помощи на дому состоит из 4 или 5 работающих на полную ставку специалистов — врачей и медицинских сестер, прошедших специальную подготовку, социального работника и административного персонала [20]. Промежуточной формой оказания амбулаторного вида ПалМП является дневной стационар — место кратковременного пребывания транспортабельных пациентов, страдающих прогрессирующими формами хронических заболеваний, а

также их родственников, в котором они получают медицинскую помощь, психологическую, правовую и социальную поддержку [21].

В 2014 г. в соответствии с законом Республики Беларусь «О здравоохранении» ПалМП в Беларуси определена как самостоятельный вид медицинской помощи [17]. Для ее оказания в стране развернута 321 койка, что составляет 41,5 на 1 млн жителей. В 2015 г. 7474 пациента получили ПалМП, что на 17,2% больше по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года. Созданы условия для дальнейшего формирования и развития системы ПалМП, обеспечивающей качество жизни пациентам, страдающим неизлечимыми, ограничивающими продолжительность жизни прогрессирующими заболеваниями: организована работа хосписов и структурных подразделений ПалМП, разработана программа курсов повышения квалификации по ПалМП для врачей и медицинских сестер, разработаны национальные стандарты лечения хронической онкологической боли, на законодательном уровне обеспечен доступ к современным опиоидным лекарственным средствам [22—26].

Контактная информация:

Антоненкова Наталья Николаевна — зам. директора по мед. части.
РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова.
223040, агр. гор. Лесной, Минский р-н; сп. тел. +375 17 389-95-17.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

- Boyle P., Ferlay J. *Cancer incidence and mortality in Europe 2004*. *Ann. Oncol.* 2005; 16(3): 481—8.
- Globocan 2008: *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC Cancer Base No 5, Version 2.0. Lyon: IARC Press; 2010. 85 p.
- Jost L., Roila F. *Management of Cancer Pain: ESMO Clinical Recommendations*. ESMO; 2008.
- A report on the health situation in Europe. 2009 g.* Geneva: World Health Organization. 2010; 205 s. (in Russian)
- Doyle D., Hanks G., Chemy N., Calman K., eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. Oxford University Press; 2004.
- Novikov G. A., Chissov V. I., ed. *Palliative Care to Cancer Patients*. M.: OOD «Medicine for Quality of Life»; 2006. 192 s. (in Russian)
- White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: Part 2. Recommendations from the European Association for Palliative Care*. *Eur. J. Palliative Care*. 2010; 17(1): 22—33.
- Martin-Moreno J. M., Harris M., Gorgojo L., et al. *Palliative Care in the European Union*. Policy Department: Economic and Scientific Policy. 2008. 86 p. Available at: <http://www.klicek.org>.
- Bruera E., ed. *Textbook of Palliative Medicine*. Edward Arnold Publishers Ltd.; 2006. 325 p.
- White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: Part 1. Recommendations from the European Association for Palliative Care*. *Eur. J. Palliative Care*. 2009; 16(6): 278—89.
- Action Plan on the implementation of resolution of the Republican scientific-practical conference «Modern Trends in the Provision of Palliative Care for Patients with Cancer Pathology»*. Minsk; 2011. 3 s. (in Russian)
- Order of the RB MPH № 232 of 26.03.2008 On approval of forms of the primary documentation for hospice. Minsk; 2008. (in Russian)
- Order of the RB MPH № 720 of 09.07.2010 On approval of exemplary standards of medical staff and other hospice workers. Minsk; 2010. (in Russian)
- Order of the RB MPH № 1318 of 10.12.2010 On approval of the clinical protocol «Pharmacotherapy of chronic pain in patients with cancer pathology». Minsk; 2010. (in Russian)
- Order of the RB MPH № 1092 of 10.11. 2011 On the organization of the provision of palliative care to adult population of the Republic of Belarus». Minsk; 2011. (in Russian)
- Order of the RB MPH № 72-A of 30.03.2012 The Establishment of Working Groups. Minsk; 2012. (in Russian)
- Decret of the Republic of Belarus № 164-3 of 16.06.2014 «Healthcare». National Registry of the RB Legal Acts. 25.06.2014 № 2/2 162. (in Russian)
- Ekkert N. V. *Guidelines on the Organization of Palliative Care 2008*. Available at: <http://rudocor.net/medicine2009/bz-gw/med-qmpur/pg-2.htm>.
- Jaspers B., Schindler T. *Stand der Palliativmedizin und Hospizarbeit in Deutschland und im Vergleich zu ausgewählten Staaten (Belgien, Frankreich, Großbritannien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien)*. Berlin: Enquete-Kommission des Bundestages. «Ethik und Recht der modernen Medizin»; 2005.
- Nemeth C., Rottenhofer I. *Abgestufte Hospiz und Palliativversorgung in Österreich*. Wien: Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen; 2004.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer. The manual*. 2004. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/csgspmanual.pdf>.
- Pinevich D. L., Sukonko O. G., Antonenkova N. N., Mychko O. V. *Palliative medical care for cancer patients in the Republic of Belarus*. *Abstr. Of the IV Congress of Belarus Oncologists*. Minsk; 2011. (in Russian)
- Pinevich D. L., Sukonko O. G., Antonenkova N. N., et al. *Palliative care for patients with cancer pathology in the Republic of Belarus: state and prospects for development*. *Zdravookhranenie*. 2012; 3: 30—6. (in Russian)
- Antonenkova N. N., Yakimovich G. V., Chernykh I. D., et al. *Status of palliative care for patients with cancer pathology in the terminal stage of the disease in the Republic of Belarus (the analysis of the Belarusian Cancer Registry data)*. *Onkolog. zhurn.* 2012; 3(23): 55—62. (in Russian)
- Antonenkova N. N. *The organizational structure, types and amounts of palliative care for patients with cancer pathology in Belarus*. *Onkolog. zhurn.* 2013; 3(7): 9—20. (in Russian)
- Antonenkova N. N., Yakimovich G. V., Chernykh I. D. *i dr. The need and prospects for the development of palliative care for patients with cancer pathology*. *Onkolog. zhurn.* 2014; 8(1): 40—5. (in Russian)

Поступила 24.08.16.

Л. Э. МАКАРИНА-КИБАК

ПРОГРАММА МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГНОЙНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ

РНПЦ оториноларингологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Цель. Составить реабилитационную программу для пациентов после санлирующей операции на среднем ухе.

Материал и методы. В исследование включены 265 пациентов с хроническим гнойным эпитимпаноантральным средним отитом. Из них у 94 послеоперационный период протекал без особенностей. Оставшиеся пациенты ($n=171$) после санлирующей операции на среднем ухе разделены на 3 клинико-реабилитационные группы в зависимости от течения послеоперационного периода и подверглись следующим реабилитационным мероприятиям: акустическая коррекция слуха, компенсация вестибулярной дисфункции, медикаментозная терапия, аппаратная физиотерапия, иммунологическая коррекция, реоперация. Качество жизни оценивали при помощи опросника SF-36.

Результаты. У всех пациентов, прошедших разработанную программу медицинской реабилитации, отмечено улучшение по всем категориям ограничений жизнедеятельности, включая оценку качества жизни по опроснику SF-36, у 33% наступило полное выздоровление.

Заключение. Разработана эффективная программа медицинской реабилитации пациентов после санлирующей операции на среднем ухе.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, медико-социальная экспертиза, реабилитация.

PROGRAM OF MEDICAL REHABILITATION FOR PATIENTS WITH CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA

Objective. The study was aimed at developing a program of medical rehabilitation for patients after a radical middle ear surgery.

Materials and methods. Two hundred and sixty five patients with chronic suppurative epitympanoantral otitis media were enrolled in the study. Ninety four of them had a normal postoperative period. The remaining 171 persons were divided into three clinical rehabilitation groups according to the postoperative period course and underwent the following rehabilitation procedures: acoustic hearing correction, compensation of vestibular dysfunction, drug therapy, instrumental physiotherapy, immunological correction, re-operation. The quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire.

Results. Every patient subjected to the developed program of medical rehabilitation achieved improvement by all categories of disability including the quality of life assessment with the SF-36 questionnaire and 33% of them recovered completely.

Conclusion. An effective program of medical rehabilitation of patients after radical middle ear surgery was developed.

Key words: chronic suppurative otitis media, medical and social expertise, rehabilitation.

HEALTHCARE. 2017; 2: 23—26.

CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA

L. E. Makaryna-Kibak

Хронические гнойные средние отиты (ХГСО) — актуальная проблема отиатрии и общеклинической практики. Снижение слуха и связанное с этим нарушение речи, вестибулярные дисфункции, появление ушного шума снижают качество жизни пациентов и возможность их социальной адаптации, последствия внутричерепных осложнений (отогенный абсцесс мозга, менингит, тромбоз сигмовидного синуса) могут привести к инвалидизации [1]. Хронический эпитимпаноантральный отит является не только медицинской, но и серьезной социальной проблемой. Наличие обострений различной периодичности диктует необходимость длительного амбулаторного или стационарного лечения [2]. Если заболевание проявляется в трудоспособном возрасте или больные продолжа-

ют трудовую деятельность в пенсионном возрасте, возникают вопросы о показаниях к определению и длительности временной нетрудоспособности и критериях определения инвалидности [3, 4].

Для подобных обоснований целесообразно проведение не только клинических наблюдений, но и экспериментальных исследований, позволяющих выявить фундаментальные закономерности и причины ограничения жизнедеятельности и здоровья при ХГСО.

Вопросам медико-социальной экспертизы пациентов с последствиями различных заболеваний посвящены многочисленные исследования [5]. Необходимо усовершенствовать методы ведения послеоперационной полости, акустической коррекции слуха и компенсации

вестибулярной дисфункции, предупреждения инвалидизации пациентов с хронической формой среднего гнойного отита с учетом современных научных достижений.

Целью исследования явилась разработка программы медицинской реабилитации пациентов после санлирующей операции на среднем ухе.

Материал и методы

В исследование включены 265 пациентов. По особенностям течения послеоперационного периода пациенты были распределены следующим образом: у 94 (35%) пациентов послеоперационный период протекал без нарушений; у 86 (32%) пациентов отмечено отсутствие изменений остроты слуха, у 26 (10%) выявлены вестибулярные нарушения, у 15 (6%) — замедленная эпителизация трепанационной полости, у 44 (17%) обследованных отмечалась сочетанность нарушений: вестибулярные и слуховые — 15 человек; слуховые нарушения и замедленная эпителизация трепанационной полости — у 10; вестибулярные нарушения и замедленная эпителизация трепанационной полости — у 7; слуховые и вестибулярные нарушения с замедленной эпителизацией трепанационной полости — у 12 обследованных (рис. 1).

В послеоперационном периоде все пациенты разделились на две категории: 94 пациента, у которых послеоперационный период протекал без особенностей, выписаны в удовлетворительном состоянии для динамического диспансерного наблюдения врача-оториноларинголога; 171 пациенту с особенностями течения послеоперационного периода проведено клиническое обследование согласно разработанному в РНПЦ оториноларингологии алгоритму обследования пациентов после санлирующего хирургического вмешательства на среднем ухе с учетом уровня оказания медицинской помощи.

Функциональные классы (ФК) слуховых нарушений оценивали по лучше слышащему уху [6] в следующих категориях: слуховые нарушения; вестибулярные нарушения; ограничение общения; ограничение ориентации; ограничение передвижения; ограничение самообслуживания; ограничение трудоспособности.

Два пациента в категории «слуховые нарушения» были отнесены к ФК-4. Распределение пациентов по функциональным классам (ФК0—ФК3) в указанных категориях представлено на рис. 2.

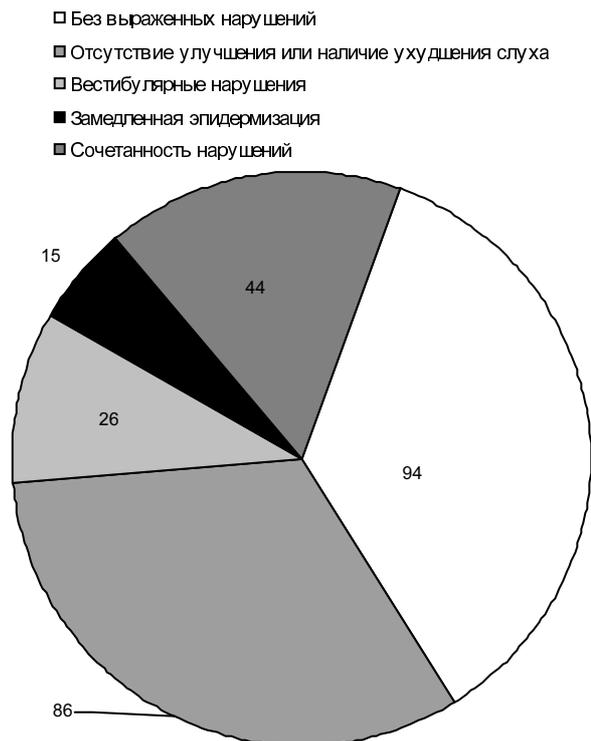


Рис. 1. Распределение пациентов по клинко-функциональным характеристикам послеоперационного периода

На основании выявленных у пациентов клинко-функциональных нарушений после санлирующей операции на среднем ухе, ограничений основных категорий жизнедеятельности разработан перечень критериев отбора пациентов для медицинской реабилитации:

— прогрессирование морфофункциональных нарушений (отсутствие полной эпителизации трепанационной полости, ухудшение слуха, вестибулярные нарушения);

— наличие социально-неадекватного слуха (разговорная речь воспринимается на расстоянии 3 м и менее, за исключением профессий, связанных со слухоречевой нагрузкой);

— появление затруднений в профессиональной деятельности из-за наличия слуховых и вестибулярных нарушений, приводящих к ограничению общения, ориентации, передвижения, самообслуживания.

На основе анализа данных обследований пациентов разработаны критерии для определения клинического прогноза течения послеоперационного периода у пациентов после санлирующей операции на среднем ухе:

— содержание веществ с низкой и средней молекулярной массой;

— уровень интерлейкинов в крови;

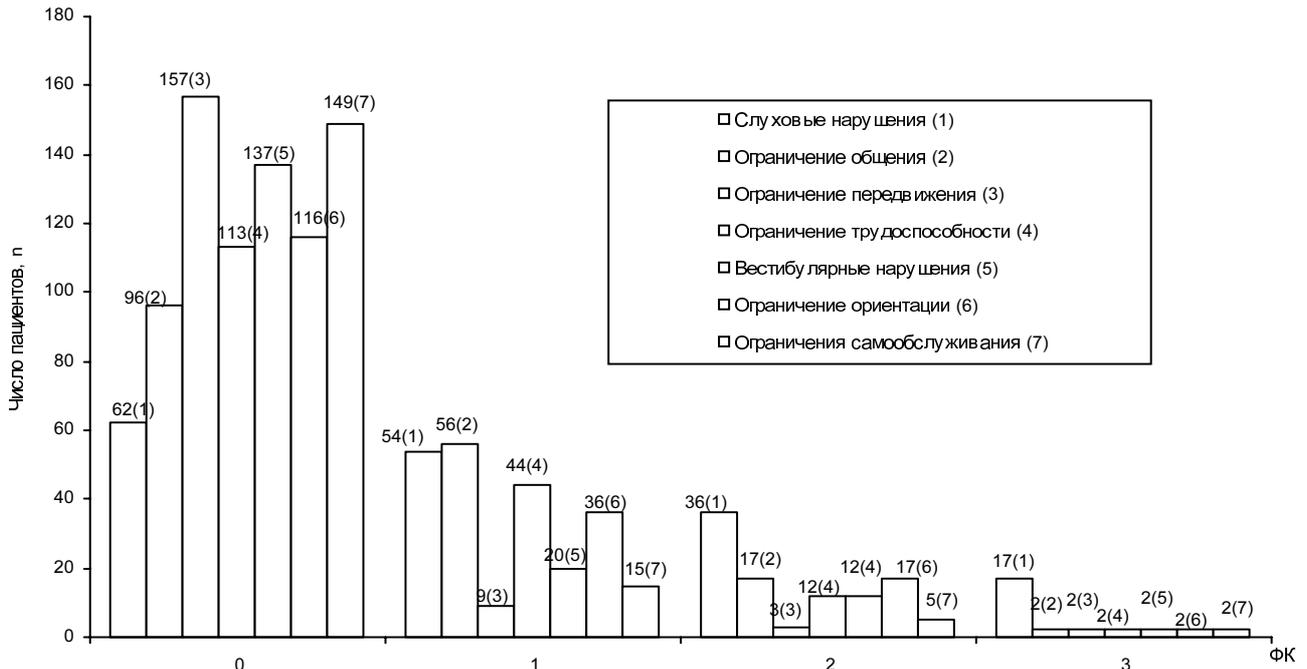


Рис. 2. Распределение пациентов по ФК в зависимости от вида нарушений (ограничений жизнедеятельности)

— количество обострений в послеоперационном периоде в течение года;

— цитологический тип эпителизации трепанационной полости после санирующей операции открытого типа.

С целью составления реабилитационной программы все пациенты после санирующей операции распределены на клинико-реабилитационные группы:

1-я группа — клинико-функциональные нарушения в послеоперационном периоде проявлялись только легкими последствиями на органном уровне — 101 (59%) пациент;

2-я группа — возникшие функциональные нарушения приводили к ограничению основных категорий жизнедеятельности в незначительной степени, однако появилась потенциальная угроза инвалидности — 55 (32%) пациентов;

3-я группа — возникли выраженные ограничения основных категорий жизнедеятельности и реальная угроза инвалидности — 15 (9%) обследованных.

Всем пациентам после санирующего хирургического вмешательства на среднем ухе с особенностями течения послеоперационного периода проведены следующие реабилитационные мероприятия на 4-м уровне оказания медицинской помощи: акустическая коррекция слуха; компенсация вестибулярной дисфункции; медикаментозная терапия (подбор схемы лекарственных средств местного и системного дей-

ствия); аппаратная физиотерапия; иммунологическая коррекция; реоперация.

Акустическая коррекция слуха проведена у 76 пациентов, имеющих социально-неадекватный слух (разговорная речь воспринимается на расстоянии 3 м и менее), с использованием следующих методов: цифровые слуховые аппараты воздушной проводимости ($n=64$); слуховые аппараты костной проводимости ($n=3$); вибропластика ($n=7$); кохлеарная имплантация ($n=2$).

Компенсация вестибулярной дисфункции выполнена у 35 пациентов: медикаментозная монотерапия вазоактивными препаратами — 23; комплексная вестибулоадаптационная терапия (медикаментозная терапия, вестибулярная гимнастика, занятия на стабилметрической платформе) — 9; хирургическое лечение (закрытие фистулы лабиринта) — 3.

Медикаментозная терапия (подбор схемы лекарственных препаратов местного и системного действия), иммунологическая коррекция, аппаратная физиотерапия назначены 49 пациентам.

Ревизия трепанационной полости (реоперация) выполнена у 11 обследованных.

Оценка эффективности медицинской реабилитации после санирующей операции на среднем ухе проводилась по следующим критериям:

1) клинические:

выздоровление;

Изменения ограничений жизнедеятельности у пациентов после санирующей операции на среднем ухе, акустической коррекции слуха и компенсации вестибулярной дисфункции

Категория	ФК-0		ФК-1		ФК-2		ФК-3	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Общение	0	68	56	6	18	2	2	0
Ориентация	0	47	35	6	18	2	2	0
Передвижение	0	18	21	12	12	5	2	0
Самообслуживание	0	9	9	3	3	2	2	0

значительное улучшение — улучшение на 2 ФК и более;

улучшение — улучшение на 1 ФК;

незначительное улучшение — улучшение внутри ФК;

ухудшение — нарастание тяжести ФК;

2) оценка качества жизни пациентов (опросник SF-36) [7].

Результаты и обсуждение

В результате проведенной акустической коррекции слуха у 76 пациентов клинически выздоровление отмечено у 25 (33%), значительное улучшение — у 14 (19%), улучшение — у 35 (46%), незначительное улучшение — у 2 (2%).

Сравнительная характеристика изменений ограничений жизнедеятельности в категориях «способность к общению», «способность к ориентации», «способность к передвижению» и «способность к самообслуживанию» у пациентов после санирующей операции на среднем ухе и их динамика после акустической коррекции слуха и компенсации вестибулярной дисфункции представлены в таблице.

Из 49 пациентов, у которых проведено консервативное лечение, клинически выздоровление отмечено у 26 (52%), улучшение — у 17 (35%), без перемен — 6 (13%), ухудшения отмечено не было.

Одиннадцать пациентов, которым выполнена ревизия трепанационной полости, в послеоперационном периоде жалоб не предъявляли.

В результате проведенных реабилитационных мероприятий группа реабилитантов показала достаточно высокий уровень качества жизни по данным опросника SF-36:

— высокие показатели физического и ролевого физического функционирования — 82 и 76 баллов соответственно;

— низкий уровень выраженных болевых ощущений — 72 балла;

— высокий уровень социальной активности — 78 баллов, то есть достаточная эмоциональная и физическая способность к общению с другими людьми;

— показатель общественного здоровья — 55 баллов;

— показатель эмоциональной способности заниматься профессиональной деятельностью — 78 баллов;

— оценка жизнеспособности и психического здоровья — 67 и 65 баллов соответственно.

Таким образом, разработанная программа медицинской реабилитации позволяет эффективно улучшить состояние пациентов после перенесенного хирургического вмешательства по поводу хронического гнойного среднего отита, сократить сроки выздоровления, повысить шансы на скорейшее возобновление трудовой деятельности наряду с высокими субъективными показателями качества жизни.

Контактная информация:

Макарина-Кибак Людмила Эдуардовна — к. м. н., доцент. Республиканский научно-практический центр оториноларингологии. 220004, г. Минск, ул. Сухая, 8; моб. тел. +375 29 697-75-59.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. WHO: Deafness and hearing loss (2015). Available at: <http://http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en>.
2. Daihes N. A., Orlova O. S., Tarasova G. D. Law and social issues in rehabilitation of hearing loss and deafness in children. *Russian otorhinolaryngology*. 2003; 3(6): 55—61. (in Russian)
3. Smychek V. B. *The Basis of ICF*. Minsk; 2015. (in Russian)
4. Smychek V. B. *Modern Aspects of Disability*. Minsk: BGATU; 2012. (in Russian)
5. Karneeva O. V. *Surgical Rehabilitation of Children with Chronic Inflammatory Pathology of Middle Ear*: diss. Moscow; 2012. (in Russian)
6. Smychek V. B. *Rehabilitation of Patients and Invalids*. Minsk: Med. Lit.; 2009. (in Russian)
7. Belova A. N., Buylova T. N., Bulyubash I. D., et al. *Scales, Tests and Questionnaires in Medical Rehabilitation*. Moscow: Antidor; 2002. (in Russian)

Поступила 03.01.17.



Л. Л. МИРОНОВ, И. М. КРАСТЕЛЁВА

ОТЕК ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Изложены современные представления о патофизиологических механизмах развития отека легких. Приведены клинические, морфологические и экспериментальные данные, отражающие особенности формирования данного патологического процесса у недоношенных новорожденных детей. Описаны факторы, предрасполагающие к возникновению отека легких, а также основные принципы его предупреждения у новорожденных.

Ключевые слова: отек легких, гидростатическое давление, онкотическое давление, респираторный дистресс-синдром новорожденных, бронхолегочная дисплазия.

PULMONARY EDEMA IN NEWBORNS

Modern conceptions of the pathophysiological mechanisms of pulmonary edema are presented. Clinical, morphological, and experimental data reflecting the features of the pathological process formation in preterm newborns have been given. Factors predisposing to the pulmonary edema development as well as the basic principles of its preventive maintenance in premature infants have been described

Key words: pulmonary edema, hydrostatic pressure, oncotic pressure, neonatal respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia.

HEALTHCARE. 2017; 2: 27—34.

PULMONARY EDEMA IN NEWBORNS

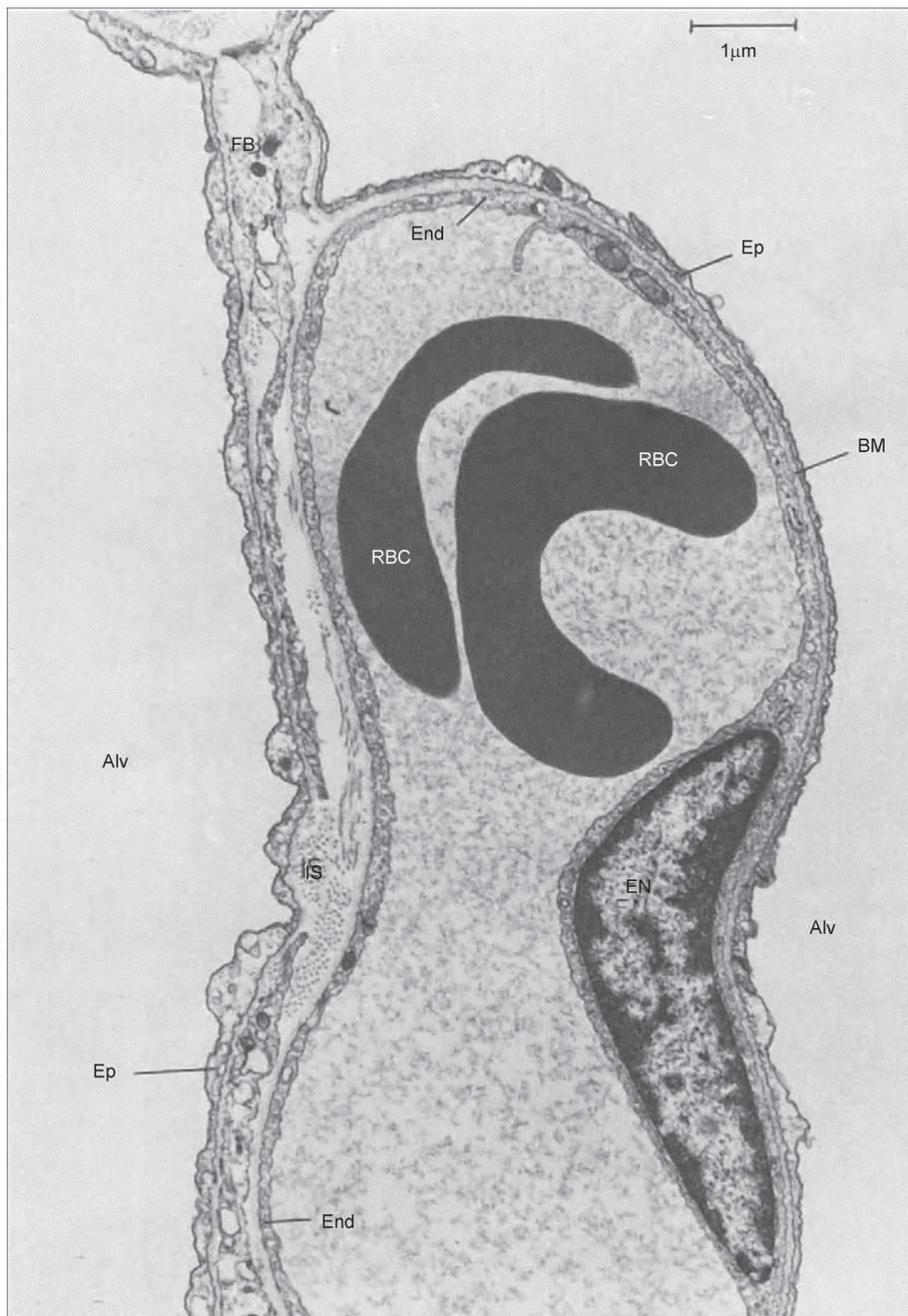
L. L. Mironov, I. M. Krasteleva

Среди многочисленных причин, способных значительно ухудшить состояние пациента и прогноз заболевания, следует выделить отек легких — патологическое состояние, сопровождающееся увеличением содержания внесосудистой воды в легочном интерстиции и альвеолах [1].

Общепринятая модель альвеолярно-капиллярной мембраны представляет это образование как относительно однородную структуру, состоящую из альвеолярной стенки, интерстиция и стенки капилляра. На самом деле встроенные в альвеолы капилляры представлены «тонкой» и «толстой» стенками. «Тонкая» сторона капилляра не имеет интерстициальной прослойки и плотно спаяна с альвеолярной стенкой. Она предназначена для газообмена, присутствие интерстициальной ткани в этой зоне, очевидно, существенно повлияло бы на скорость диффузии газов. «Толстая» сторона капиллярной стенки действительно имеет слой интерстиция, отделяющий его от альвеолы, и необходима в качестве «опоры» капилляра. Она также участвует в обмене жидкости: при отеке легких интерстициальный слой капиллярной стенки расширяется за счет накопления в нем воды (рисунок).

В «толстой» части капиллярной стенки наряду с коллагеновыми волокнами размещены юкстакапиллярные или «J-рецепторы», часто называемые «stretch-рецепторами». Под влиянием растяжения или деформации волокон коллагена вследствие накопления избыточного объема жидкости в интерстициальной прослойке капиллярной стенки происходит стимуляция J-рецепторов, что приводит к учащению дыхания. Целью данного рефлекса является удаление избытка жидкости из легких: растяжение альвеол увеличивает дренаж жидкости через лимфатическую систему легких. J-рецепторы стимулируют увеличение частоты дыхания при отеке легких даже в том случае, когда параметры газового состава крови находятся в пределах физиологической нормы. J-рецепторы способствуют также расслаблению мышц конечностей, что снижает двигательную активность пациента и замедляет скорость утечки жидкости за пределы сосудистого русла.

Гидростатическое давление в интерстициальном пространстве легких в норме отрицательное, однако оно является неоднородным. Вокруг альвеол оно более высокое и более низкое вокруг бронхов и кровеносных сосудов. Расширение альвеол на вдохе повышает



Электронная фотография одиночного легочного капилляра, содержащего эритроциты (RBC) и расположенного между двумя альвеолами (Alv). Тонкая сторона (справа) представляет альвеоларно-капиллярную мембрану, состоящую из легочных эпителиальных клеток (Ep) обоих типов и эндотелия (End), расположенных на базальной мембране (BM). Толстая сторона (слева) представлена двумя слоями клеток, разделенных интерстициальным пространством (IS) [2].

интерстициальное гидростатическое давление непосредственно в области альвеол, что создает градиент давления, способствующий оттоку жидкости при каждом вдохе из газообменной области в сторону корней легких и возвращению ее в системный кровоток через грудной лимфатический проток. Данный механизм «вы-

не являются взаимоисключающими, часто наблюдается их сочетание.

Отек легких является результатом изменения движущего давления и/или изменения проницаемости барьера. Известны четыре движущих давления и три барьера, имеющие отношение к развитию отека легких (таблица).

давливания» интерстициальной воды при вдохе и объясняет появление типичного рентгенологического симптома «бабочки» при отеке легких. Периферические зоны легких быстрее освобождаются от воды, чем центральные, что приводит к скоплению воды в области корней легких с формированием указанной рентгенологической картины. Кроме того, интерстициальная ткань вокруг дыхательных путей менее плотная, чем в зоне альвеол, поэтому в прикорневой зоне скапливается намного больше жидкости, чем вокруг альвеол. При этом в интерстициальной ткани вокруг дыхательных путей может скопиться количество воды, вдвое превышающее ее общее содержание в легких.

В соответствии с ведущими патофизиологическими механизмами утечки жидкости из просвета легочных сосудов выделяют два типа отека легких:

— обусловленный резким повышением трансмурального давления в кровеносных сосудах (кардиогенный отек легких вследствие застойной сердечной недостаточности, кардиогенного шока);

— обусловленный повышением проницаемости сосудистой стенки (некардиогенный отек легких).

Указанные механизмы формирования отека легких

Движущие давления и барьеры, участвующие в развитии отека легких

Движущее давление	Барьеры
Капиллярное гидростатическое давление	Стенка капилляра
Интерстициальное гидростатическое давление	Онкотический отражающий коэффициент
Капиллярное онкотическое давление	Стенка альвеолы
Интерстициальное онкотическое давление	

Среднее капиллярное гидростатическое давление. При прохождении крови через альвеолярное капиллярное ложе гидростатическое давление снижается на 45%, что приводит к значительному замедлению кровотока через альвеолярные капилляры. Кроме того, сопротивление кровотоку через альвеолярные капилляры выше по сравнению с системным капиллярным сопротивлением, что также способствует замедлению альвеолярного кровотока и позволяет поддерживать достаточно длительный контакт крови с кислородом.

В дополнение к градиенту давления между артериями и венами малого круга кровообращения имеется также градиент давления между верхушками и базальными отделами легких, обусловленный влиянием гравитационных сил, вследствие чего в базальных отделах легких скапливается больший объем крови и гидростатическое давление здесь выше. В норме это не вызывает существенного увеличения фильтрации воды в легочный интерстиций, однако при возрастании гидростатического давления (перегрузка жидкостью, увеличение постнагрузки) утечка воды в базальных отделах легких возрастает в большей степени, чем в области верхушек.

Капиллярное гидростатическое давление в легких наиболее высоко в артериальном конце капилляра, где происходит фильтрация жидкой части крови, и в большей степени зависит от изменения объема плазмы, чем от давления в легочной артерии.

Интерстициальное гидростатическое давление изменяется от периферии к корням легких. В среднем оно составляет около 0 мм рт. ст. Наиболее высоко гидростатическое давление на периферии легких (в зоне альвеол), наиболее низкое (отрицательное) — в области корней легких. Этот градиент интерстициального давления способствует оттоку жидкости из альвеолярной зоны к корням легких. При отеке легких отмечается увеличение интерстициального гидростатического давления, однако его альвеолярно-корневой градиент сохраняется.

В отличие от капиллярного гидростатического давления не существует «вертикального» градиента интерстициального гидростатического давления, он в большей степени является «продольным», с максимальной выраженностью на периферии легких. Интерстициальное гидростатическое давление определяется объемом интерстициальной жидкости и тканевым комплайнсом. Повышение интерстициального гидростатического давления, обусловленное отеком интерстиция (увеличение объема интерстициальной жидкости), снижает градиент гидростатического давления между капилляром и интерстицием и таким образом лимитирует фильтрацию.

Белки крови, находящиеся в просвете капилляра, создают онкотическое давление, равное примерно 25—30 мм рт. ст., не зависящее от гравитационных сил или положения пациента в пространстве. Онкотическое давление на 70% создается альбумином. Проницаемость сосудистой стенки для белков определяется типом капилляра.

Интерстициальное онкотическое давление и концентрация белка в интерстиции, как полагают, близки к онкотическому давлению лимфы и концентрации белка в ней. Показатель интерстициального онкотического давления составляет примерно 5 мм рт. ст. Интерстициальное онкотическое давление повышается при увеличении проницаемости капиллярных стенок для белка и уменьшается, когда возросшая капиллярная фильтрация снижает концентрацию белка в интерстиции (эффект разведения). В разных зонах легких отмечаются некоторые различия интерстициального онкотического давления, обусловленные различиями капиллярного фильтрационного давления. Например, в области верхушек легких капиллярное фильтрационное давление меньше, чем в базальных отделах, соответственно, фильтрация жидкости в верхушках легких ниже, и концентрация белка в интерстиции указанной зоны выше. Таким образом, интерстициальное онкотическое

давление области вершечек легких выше, чем в базальных отделах.

Проницаемость капиллярной стенки определяется структурой и функцией эндотелиальных клеток. Несмотря на наличие межклеточных пор, проницаемость стенок альвеолярных капилляров достаточно низка, поскольку легкие в физиологических условиях остаются «сухими».

Коэффициент онкотического отражения характеризует относительное участие градиента онкотического давления между просветом капилляра и интерстициальной жидкостью в трансмембранном движущем давлении (величины варьируют от 0 до 1). Когда этот коэффициент равен 0, мембрана абсолютно проницаема для белков, и в этих условиях градиент онкотического давления отсутствует. Когда он равен 1, мембрана становится непроницаемой для белков (все белки отражаются), а градиент онкотического давления создает трансмембранное движущее давление. Коэффициент отражения зависит от размеров, формы и электрического заряда молекулы белка. Например, молекула альбумина меньше молекулы фибриногена, следовательно, имеет меньший коэффициент отражения и легче проникает через капиллярную стенку.

Транслокация жидкости и белка через стенки альвеол в нормальных условиях практически равна 0. В поддержании легких «сухими» участвует также сурфактант, который уменьшает поверхностное натяжение на границе «воздух — жидкость», способствуя снижению интерстициального гидростатического давления и уменьшая таким образом движущее давление для перехода воды в альвеолы. К сожалению, низкая проницаемость альвеолярной стенки создает определенные трудности при разрешении уже состоявшегося отека легких, поскольку реабсорбция воды и особенно белка из просвета альвеол происходит очень медленно. В результате при некоторых патологических состояниях (например, острый респираторный дистресс-синдром — ОРДС) накопившийся в альвеолах белок служит основным компонентом гиалиновых мембран.

В течение внутриутробной жизни легкие плода заполнены жидкостью, источником которой являются сами легкие. Эта жидкость образует медленно расширяющуюся структурную матрицу, способствующую росту легких и предотвращающую их коллапсирование. Экспериментально установлено, что секреция внутрилегочной жидкости обусловлена катионзависимым транспортом хлора, обеспечиваемым Na^+/K^+ -АТФ-азой клеток легочного эпителия [3, 4].

При переходе от плацентарного к легочному газообмену крайне важна быстрая элиминация жидкости из воздухоносных путей во время родов и непосредственно после рождения. Клиренс фетальной легочной жидкости при рождении тесно связан с транспортом натрия через респираторный эпителий. Оказалось, что альвеолоциты II типа, секретирова сурфактант в просвет альвеол, одновременно осуществляют транспорт натрия в противоположном направлении, создавая движущую силу для реабсорбции жидкости из просвета легких [5—10]. Увеличение концентрации Na^+ стимулирует на базолатеральной поверхности альвеолоцита II типа активность Na^+/K^+ -АТФ-азы, обменивающей 3 иона Na^+ на 2 иона K^+ .

Экспериментальное изучение монослоя эпителия дистальных отделов легких (альвеолоциты II типа) в камере Уссинга* показало, что они сохраняют трансэпителиальную разность электрических потенциалов, которая увеличивается в ответ на стимуляцию β -агонистами и уменьшается в ответ на ингибирование транспорта натрия амилоридом или сердечными гликозидами.

У большинства новорожденных клиренс фетальной легочной жидкости происходит в течение нескольких часов через лимфатические сосуды легких, сосуды малого круга кровообращения, средостения и верхних дыхательных путей, плевральную полость. Экспериментально установлено, что после рождения лимфоток в легких увеличивается незначительно (не более 15% от объема остаточной жидкости в легких) и временно [11].

При недоношенности с развитием дыхательной недостаточности увеличение лимфо-

*Камеры Уссинга применяются в электрофизиологических исследованиях для измерения трансэпителиальных электрических реакций в экспериментальных условиях и оценки электрогенных траекторий в мембране (ионные насосы, ионные каналы и т. д.) Камера изобретена в 50-х годах XX века датчанином Г. Уссингом.

оттока в легких после рождения длится несколько часов и сопровождается значительными потерями белка в связи с повышением сосудистой проницаемости для него [12]. При доношенности клиренс жидкости из легких может замедляться либо вследствие повышения давления в левом предсердии, либо в результате уменьшения концентрации белков в плазме крови [13]. В ряде исследований установлено, что механическая компрессия грудной клетки при естественных родах незначительно влияет на клиренс фетальной легочной жидкости, и содержание ее в легких при таком пути родоразрешения сопоставимо с легкими родившихся путем кесарева сечения [11]. Приведенные исследования позволяют предположить, что большая часть легочной жидкости элиминируется за счет легочной циркуляции. В случае затянувшегося процесса удаления резидуальной жидкости из легких новорожденного возникает состояние, называемое транзиторным тахипноэ новорожденных. Однако тахипноэ при данном состоянии не является постоянным клиническим признаком, особенно в ситуациях, связанных с угнетением дыхания. Часть жидкости после рождения может поступать в легочный интерстиций из малого круга кровообращения (например, при развитии легочной гипертензии), поэтому некоторые исследователи рекомендуют расценивать эту форму дыхательной дисфункции на фоне легочной гипертензии как «персистирующий постнатальный отек легких» [14]. Первоначально это патологическое состояние описали Р. М. Barker и соавт. [4] у доношенных новорожденных после кесарева сечения, однако в последующем подобное состояние стали наблюдать после кесарева сечения и преждевременных родов, особенно при отсутствии предварительной родовой деятельности [15, 16].

У недоношенных новорожденных имеется ряд особенностей, повышающих риск развития отека легких после рождения:

- избыток фетальной жидкости легких на единицу массы легочной ткани;
- сниженное количество натриевых каналов;
- низкая активность Na^+/K^+ -АТФ-азы в клетках легочного эпителия;
- более высокое фильтрационное давление в сосудах легких;

— повышенная проницаемость легочных сосудов для белка;

— высокие потери белка через эпителий и сосуды легких при ИВЛ после рождения.

У новорожденных со зрелыми легкими при развитии ателектазов и дыхательной недостаточности абсорбция фетальной жидкости из воздухоносных путей обычно растягивается на сутки и более после рождения, но данное состояние у них, как правило, не критическое, и постепенное исчезновение респираторных симптомов и восстановление оксигенации обычно достигаются оксигенотерапией или применением методики поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях через назальные канюли (NCPAP). Однако состояние ребенка может значительно ухудшиться вследствие перегрузки жидкостью, поэтому у детей с клиническими проявлениями персистирующего постнатального отека легких объемы вводимых растворов должны быть ограничены. Применение диуретиков в этом случае малоэффективно и может привести к нарушению электролитного баланса.

При респираторном дистресс-синдроме (РДС) новорожденных отек легких является постоянным патологическим признаком. При ОРДС легочная ткань уплотнена, интерстициальная прослойка между альвеолярной мембраной и стенкой капилляра расширена, в альвеолах отмечаются обильные скопления плазменных белков, в расширенных лимфатических сосудах, а также в соединительной ткани вокруг крупных кровеносных сосудов легких наблюдаются скопления жидкости, что является признаком повышенной сосудистой и эпителиальной проницаемости.

Известно, что к моменту наступления срочных родов наблюдается уменьшение продукции и объема фетальной жидкости в легких плода [12], тогда как при преждевременных родах у новорожденного отмечается высокое ее содержание в воздухоносных пространствах. Кроме того, в эпителиальных клетках незрелых легких снижено количество натриевых каналов и число активных натриевых насосов, что замедляет клиренс фетальной жидкости и способствует развитию дыхательных расстройств у новорожденного. В последующем это может осложниться стойким повышением фильтрационного давления в легочных сосудах [12]. Повышенное гидростатическое давление в сосудах малого

круга кровообращения на фоне сниженного гидростатического давления в интерстиции и относительно невысокого осмотического давления белков плазмы приводит к увеличению транссосудистого фильтрационного давления, что сопровождается увеличением объема внесосудистой воды в легких недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными детьми. При воспалительных изменениях в легких или избыточном легочном кровотоке вследствие открытого артериального протока эти различия в транскапиллярной фильтрации жидкости еще более усугубляются.

Дальнейшему прогрессированию отека легких у недоношенных новорожденных способствует дефицит сурфактанта, ИВЛ с высоким пиковым инспираторным давлением и высокой концентрацией кислорода во вдыхаемой воздушно-кислородной смеси, что вызывает повышение проницаемости эндотелиально-эпителиального барьера и увеличение утечки белка из сосуда в интерстициальное пространство легких [12]. Заместительная терапия сурфактантом сразу после рождения снижает проницаемость эндотелиально-эпителиального барьера для белка.

Большую роль в профилактике отека легких у недоношенных играет антенатальная терапия глюкокортикоидами, позволяющая ускорить созревание легочной ткани и сурфактанта, уменьшить утечку белка за пределы сосудов и снизить вероятность развития синдрома утечки воздуха. Глюкокортикоиды способствуют также повышению экспрессии натриевых каналов и Na^+/K^+ -АТФ-азы в клетках легочного эпителия [17—19], увеличивая скорость абсорбции резидуальной легочной жидкости.

Эксперименты на животных показали, что при преждевременном рождении у них развивались дыхательные расстройства, сходные по клиническим, физиологическим и гистологическим признакам с РДС у новорожденных детей. Это требовало проведения ИВЛ с высоким содержанием кислорода в дыхательной смеси, высокого пикового инспираторного давления (>50 см вод. ст.) и сопровождалось тяжелой гипоксемией, легочной гипертензией, постепенным увеличением гематокрита и снижением плазменной концентрации белка вследствие его утечки из циркуляторного русла. Лимфоток в легких у этих животных после родов был увеличен в 3 раза, что в совокуп-

ности с утечкой белка свидетельствует о значительном повышении проницаемости сосудов легких при тяжелом РДС. Наличие выраженного отека легких подтверждалось гистологически и посмертным измерением объема внесосудистой воды легких [12]. Таким образом, патологическая утечка богатой белком жидкости из микроциркуляторного русла в интерстициальное пространство легких является одним из ведущих механизмов патогенеза РДС у недоношенных. Последующие эксперименты и клиническая практика показали, что клинические проявления отека легких и повреждение легочных сосудов могут быть купированы или смягчены заместительной терапией препаратами сурфактанта в ранние сроки после рождения. Этот эффект достигается в результате улучшения легочного комплайенса, более равномерного расправления альвеол и, соответственно, отсутствием необходимости применения «жестких» режимов ИВЛ [20].

При тяжелом течении РДС и проведении ИВЛ в течение 30 мин после рождения в периферической крови у животных заметно снижалось количество нейтрофилов и значительно возрастало в микроциркуляторном русле легких, причем степень снижения количества нейтрофилов в системном кровотоке прямо пропорционально соотносилась со степенью утечки белка и выраженностью отека легких [21]. Клиническая практика подтверждает наличие большого количества нейтрофилов в секрете дыхательных путей у новорожденных детей с тяжелым РДС. Это указывает на то, что секвестрация активных нейтрофилов в ткани легких и выработка ими активных радикалов кислорода и протеолитических ферментов играют при РДС у новорожденных важную роль в развитии острой утечки белка и отека легких [21—23]. Механизмы, посредством которых происходит миграция активированных нейтрофилов в легкие после преждевременных родов и начала ИВЛ, требуют дальнейшего уточнения, однако наиболее вероятно, что под влиянием увеличения легочного кровотока и давления в сосудах легких, а также потока газа и давления в дыхательных путях при ИВЛ происходит выделение макрофагами некоторых хемоаттрактантов ($\text{MIP } 1\alpha$ — воспалительного белка макрофагов, IL-6, IL-8), ответственных за процесс миграции нейтрофилов [24, 25].

У новорожденных с бронхолегочной дисплазией (БЛД) отек легких также является патогномичным признаком. Экспериментально установлено, что длительная (3—4 нед) ИВЛ после преждевременного рождения приводит к хроническому повреждению легких, сопровождающемуся стойким повышением как легочного сосудистого сопротивления, так и сопротивления дыхательных путей, что связано с увеличением в стенках легочных артерий и дыхательных путей числа гладкомышечных волокон и эластина [26, 27]. Кроме того, помимо снижения количества альвеол, при БЛД уменьшено и количество легочных капилляров, что в результате снижения общего сечения капиллярного русла способствует повышению фильтрационного давления в микроциркуляторном бассейне легких.

Исследование баланса легочной жидкости в эксперименте показало, что при БЛД происходит постепенное увеличение лимфотока и снижение соотношения белка в лимфе и плазме. Это является подтверждением того, что отек легких при БЛД является следствием нарастания фильтрационного давления в микрососудах легких, а не результатом увеличения сосудистой проницаемости [27]. Барьерная функция легочного эпителия при БЛД в большинстве случаев остается неизменной, поскольку скопление жидкости происходит в интерстициальном пространстве легких, и практически не наблюдается ее накопление в альвеолах. Тем не менее присоединение легочной инфекции при БЛД сопровождается повышением лимфотока в легких и нарастанием концентрации белка в лимфе, что свидетельствует об увеличении проницаемости легочных капилляров для белка.

В дальнейших исследованиях было выявлено наличие сосудистой дисфункции легких с ослаблением реакции легочных сосудов на ингаляцию оксида азота. Это связано со снижением содержания NO-синтазы в эндотелии и растворимой гуанилатциклазы в легочной циркуляции и объясняет скромный эффект непрерывной ингаляции NO в лечении дыхательной недостаточности и отека легких при БЛД [28, 29].

Многочисленные клинические и экспериментальные данные показали, что в силу анатомо-физиологических особенностей легких недоношенные новорожденные имеют повышенную

предрасположенность к развитию ОРДС и отека легких. Это предопределяет проведение ряда специфических мероприятий, направленных на профилактику и интенсивную терапию отека легких у данной категории новорожденных детей:

- проведение антенатальной профилактики ОРДС кортикостероидами с целью улучшения функции сурфактанта, транспорта натрия в легочном эпителии, ускорения процессов созревания развивающихся регулируемых протеинов и стимуляции процессов клеточной дифференцировки различных типов клеток, включая пневмоциты;

- стимуляция и поддержка (при возможности) родовой деятельности с целью повышения выброса эндогенных гормонов в условиях родового стресса;

- проведение ранней заместительной терапии препаратами сурфактанта в целях предупреждения развития РДС;

- раннее проведение NCPAP с целью избежать инвазивной ИВЛ и вентилятораассоциированного повреждения легких;

- раннее закрытие артериального протока для предотвращения избыточной перфузии легких и повышения легочного фильтрационного давления;

- раннее начало лечения легочной и/или системной инфекции для уменьшения утечки белка из сосудов поврежденных воспалением легких;

- с целью предотвращения гипопроотеинемии разведения и увеличения объема внесосудистой воды легких ограничивать введение солей и жидкости, избегать быстрого внутривенного введения больших объемов жидкости;

- рационально использовать диуретики в случае отсутствия эффекта при проведении вышеуказанных мероприятий, направленных на предупреждение развития отека легких.

Таким образом, отек легких у новорожденных имеет схожие механизмы с его патогенезом у взрослых пациентов. Однако в генезе его развития у новорожденных имеется ряд своих специфических анатомо-физиологических особенностей, способствующих повышению риска развития отека легких, что требует проведения специфических лечебных и профилактических мероприятий, направленных на предупреждение и лечение данного патологического состояния.

Контактная информация:

Мионов Леонид Леонидович — к. м. н., доцент,
зав. кафедрой детской анестезиологии и реаниматологии.
Белорусская медицинская академия последипломного
образования.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3,
сл. тел. +375 17 292-11-20.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. Л. М., И. М. К.

Сбор и обработка материала: И. М. К., Л. Л. М.

Написание текста: Л. Л. М., И. М. К.

Редактирование: Л. Л. М.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

- Moroz V. V., Golubev A. M., Lysenko D. V. *Pulmonary Edema and Impaired Vascular Permeability in Severe Concomitant Injury*. *Obshchaya reanimatologiya*. 2006; 2(4): 30—3. (in Russian)
- Lumb A. B. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010. 556 p.
- McCray P. B., Bettencourt J. D., Bastacky J. *Developing bronchopulmonary epithelium of the human fetus secretes fluid*. *Am. J. Physiol.* 1992; 262 (3, pt.1): L270—9.
- Barker P. M., Boucher R. C., Yankaskas J. R. *Bioelectric properties of cultured monolayers from epithelium of distal human fetal lung*. *Am. J. Physiol.* 1995; 268 (2, pt.1): L270—7.
- Bland R. D., Nielson D. W. *Development changes in lung epithelial ion transport and liquid movement*. *Ann. Rev. Physiol.* 1992; 54: 373—94.
- Bland R. D. *Loss liquid from the lung lumen in labor: more than a simple «squeeze»*. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 280(4): L602—5.
- Barker P. M., Olver R. E. *Invited review: clearance of lung liquid during the perinatal period*. *J. Appl. Physiol.* 2002; 93(4): 1542—8.
- Jain L., Eaton D. C. *Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor*. *Semin. Perinatol.* 2002; 30(1): 34—43.
- Pitkanen O. M., Tanswell A. K., O'Brodovich H. M. *Fetal lung cell-derived matrix alters distal lung epithelial ion transport*. *Am. J. Physiol.* 1995 (5, pt.1); 268: L762—71.
- Matalon S., Lazrak A., Jain L., Eaton D. C. *Invited review: biophysical properties of sodium channels in lung alveolar epithelial cells*. *J. Appl. Physiol.* 2002; 93(5): 1852—9.
- Bland R. D., Hansen T. N., Haberkern C. M., et al. *Lung fluid balance in lambs before and after birth*. *J. Appl. Physiol.* 1982; 53(4): 992—1004.
- Bland R. D., Carlton D. P., Scheerer R. G., et al. *Lung fluid balance in lambs before and after premature birth*. *J. Clin. Invest.* 1989; 84(2): 568—76.
- Raj J. U., Bland R. D. *Lung luminal liquid clearance in newborn lambs*. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1986; 134(2): 305—10.
- Bankalari E. *The Newborn Lung*. Moscow: Logosfera; 2015. (in Russian)
- Malan A. F. *Neonatal tachypnea*. *Aust. Paediatr. J.* 1966; 3: 159—64.
- Sundell H., Garrott J., Blankenship W. J., et al. *Studies of infants with type II respiratory distress syndrome*. *J. Pediatr.* 1971; 78(5): 754—64.
- Celsi G., Wang Z. M., Akusjarvi G., Aperia A. *Sensitive periods for glucocorticoids regulation of Na, K-ATPase mRNA in the developing lung and kidney*. *Pediatr. Res.* 1993; 33(1): 5—9.
- Tchepichev S., Ueda J., Canessa C., et al. *Lung epithelial Na channel subunits are differentially regulated during development and by steroids*. *Am. J. Physiol.* 1995; 269 (3, pt.1): C805—12.
- Venkatesh V. C., Katzberg H. D. *Glucocorticoid regulation of epithelial sodium channel genes in human fetal lung*. *Am. J. Physiol.* 1997; 273 (1, pt.1): L227—33.
- Carlton D. P., Cho S. C., Davis P., Bland R. D. *Inflation pressure and lung vascular injury in preterm lambs*. *Chest.* 1994; 105 (3, suppl.): 115S—6S.
- Carlton D. P., Albertine K. H., Cho S. C., et al. *Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs*. *J. Appl. Physiol.* 1997; 83(4): 1307—17.
- Merritt T. A., Cochrane C. G., Holcomb K., et al. *Elastase and Alpha 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome*. *J. Clin. Invest.* 1983; 72(2): 656—66.
- Ogden B. E., Murphy S. A., Saunders G. C., et al. *Neonatal lung neutrophils and elastase/proteinase inhibitor imbalance*. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1984; 130(5): 817—21.
- Jones C. A., Cayabyab R. G., Kwong K. Y., et al. *Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible development basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns*. *Pediatr. Res.* 1996; 39(6): 966—75.
- Munshi U. K., Niu J. O., Siddiq M. M., Parton L. A. *Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia*. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 24(5): 331—6.
- Albertine K. H., Kim B. I., Kullama L. K., et al. *Chronic lung injury in preterm lambs. Disordered respiratory tract development*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159(3): 945—58.
- Bland R. D., Albertine K. H., Carlton D. P., et al. *Chronic lung injury in preterm lambs: abnormalities of the pulmonary circulation and lung fluid balance*. *Pediatr. Res.* 2000; 48(1): 64—74.
- MacRitchie A. N., Albertine K. H., Sun J., et al. *Reduced endothelial nitric oxide synthase in lungs chronically ventilated preterm lambs*. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 281(4): L1011—20.
- Bland R. D., Ling C., Albertine K. H., et al. *Pulmonary vascular dysfunction in preterm lambs with chronic lung disease*. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2003; 285(1): L76—85.

Поступила 10.11.16.

И. И. МИНАЙЛО, Н. А. АРТЕМОВА, П. Д. ДЕМЕШКО

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕРНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова Минздрава
Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Представлены основные сведения об использовании лучевой терапии в медицинской практике, краткая история, механизм действия, виды.

Ключевые слова: лучевая терапия, радиочувствительность, фракционирование.

RADIOTHERAPY IN MEDICAL PRACTICE

The paper presents the basic information about the radiotherapy use, brief history, the action mechanism and types in medical practice.

Key words: radiotherapy, radiosensitivity, fractionation.

HEALTHCARE. 2017; 1: 35—43.

RADIOTHERAPY IN MEDICAL PRACTICE

I. I. Minailo, N. A. Artemova, P. D. Demeshko

Лучевая терапия (ЛТ) — метод лечения пациентов со злокачественными новообразованиями и некоторыми неопухолевыми заболеваниями, предусматривающий применение ионизирующего излучения.

Развитие ЛТ началось с 1895 г., когда В. К. Рентген открыл излучение, которое впоследствии было названо его именем. С 1896 г. началось применение рентгеновских лучей в лечении кожных заболеваний, а чуть позже были предприняты попытки их использования для лечения злокачественных опухолей.

Лучевая терапия основана на способности ионизирующих излучений повреждать жизненно важные структуры клетки, прежде всего ДНК, в результате чего эти клетки теряют способность к делению и погибают. Различают летальные, сублетальные и потенциально летальные виды повреждений. При диапазоне энергий и доз, используемых в клинике, преобладают сублетальные и потенциально летальные повреждения клеток опухоли, которые могут быть или полностью восстановлены, или суммироваться и переходить в летальные. Окружающие опухоль нормальные ткани, в первую очередь соединительная, могут обеспечить резорбцию погибших опухолевых клеток и замещение образовавшегося дефекта рубцом (репарация). По этой причине при применении ЛТ стремятся к избирательному уничтожению опухолевых клеток и сохранению окружающих их нормальных тканей. Под воздействием ионизирующего излучения как в опухоли, так и в нормальных тканях развиваются противоположные процессы — поврежде-

ние и восстановление. Успех ЛТ возможен лишь тогда, когда в опухоли преобладают процессы повреждения, а в окружающих ее тканях — восстановления. Реакцию любой ткани на воздействие ионизирующих излучений определяют многие факторы, среди которых основными являются способность к репарации (восстановлению потенциально и сублетальных повреждений), репопуляция, оксигенация и реоксигенация и фаза жизненного цикла клеток в момент их облучения. Биологической основой использования ЛТ в онкологии служит так называемый терапевтический интервал, то есть различия в степени повреждения и восстановления опухолевой и нормальной тканей при равных уровнях поглощенных ими доз [1—6].

Внутриклеточное восстановление и репопуляция имеют важное значение в обеспечении дифференцированного ответа злокачественных опухолей и нормальных тканей на облучение, хотя по этим двум показателям и опухоли, и нормальные ткани весьма разнородны. В силу определенной автономии опухолей ослаблены их нейрогуморальные связи с организмом-носителем. Поэтому по способности к внутриклеточному восстановлению злокачественные опухоли уступают нормальным тканям. Восстановление числа клеток в нормальных тканях включает миграцию клеток из необлученных участков ткани, а также репопуляцию выживших в объеме облучения клеток. В опухоли имеет место лишь собственная репопуляция выживших клеток. В связи с этим полагают, что скорость и выраженность репопуляции в быстро обновляющихся нормальных

тканях выше, чем в опухолях. В то же время из-за способности опухолевых клеток к неконтролируемому размножению ее восстановление за счет репопуляции значительно превышает такое в нормальных тканях. Поэтому нередко реакция нормальных тканей на облучение не отличается от ответа на него злокачественных опухолей либо даже превышает его. В связи с этим основное требование клинической радиологии заключается в концентрации максимальной дозы в патологическом очаге при минимальном облучении нормальных тканей. Для полного или частичного уничтожения злокачественных опухолей необходима достаточно высокая доза излучения. Доза, при подведении которой можно рассчитывать на тотальное разрушение опухоли, называется канцерицидной. В среднем она составляет 60—80 Гр, хотя в зависимости от радиочувствительности отдельных опухолей колеблется в широких пределах — от 30 до 100 Гр и даже 120 Гр. Подведение больших доз лимитируется опасностью повреждения окружающих опухоль нормальных тканей. Максимально безопасную дозу при облучении части или всего объема ткани называют толерантной. Нередко из-за боязни превышения предела толерантности какой-либо окружающей опухоль ткани канцерицидную дозу ошибочно приравнивают к толерантной. Как правило, канцерицидные дозы превышают толерантные, особенно при лечении радиорезистентных опухолей. В этих случаях, чтобы избежать необратимых повреждений нормальных тканей, прибегают к радиомодификаторам либо путем ЛТ достигают частичной регрессии опухоли, а ее остаток затем удаляют при оперативном вмешательстве или подвергают воздействию противоопухолевых лекарственных препаратов [1, 2, 4—7].

С точки зрения противоопухолевого эффекта предпочтительно однократное использование дозы, эквивалентной канцерицидной, но при этом появляется опасность необратимого повреждения нормальных тканей. Поэтому для того, чтобы не повредить здоровые ткани, общую дозу делят на части (фракционируют) и проводят облучение с разными интервалами. Начиная с 20-х годов прошлого столетия при ЛТ опухолей применяли режим так называемого традиционного или классического фракционирования, заключающегося в подведении разовых очаговых доз 1,8—2,0 Гр ежедневно 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 60 Гр. В последующем было разработано несколько режимов

фракционирования — эмпирическим путем или основываясь на различии радиобиологических свойств опухоли и нормальных тканей. J. F. Fowler еще в 1990 г. опубликовал положения, на основании которых попытался определить оптимальный режим подведения дозы для опухолей с различным временем клеточного удвоения [8]. В результате проведенных исследований он сделал вывод, что оптимальная длительность курса облучения зависит, прежде всего, от скорости роста бластомы и ее радиочувствительности. Курс небольшой длительности необходим при быстропролиферирующих формах опухоли. Для новообразований со средним временем удвоения в 5—6 дней (рак языка, легкого) и промежуточной радиочувствительностью длительность курса должна быть в пределах 2,5—4 нед. Медленно пролиферирующие бластомы должны облучаться более длительное время.

Различают 3 основных варианта нетрадиционного фракционирования дозы.

1. При гипофракционировании применяют более крупные по сравнению с классическим режимом фракции (4—5 Гр), общее количество фракций уменьшено.

2. Гиперфракционирование предполагает применение небольших, по сравнению с классическим разовых очаговых доз, подводимых несколько раз в день.

3. Динамическим называют режим дробления дозы, при котором подведение укрупненных фракций чередуется с классическим фракционированием либо подведением доз менее 2 Гр несколько раз в день.

Фракционирование имеет целью использование четырех радиобиологических принципов: реоксигенация, репарация, перераспределение клеток по клеточному циклу и репопуляция.

Клетки различных видов новообразований, даже одной и той же локализации и гистогенеза, существенно различаются в отношении исходной радиочувствительности. Радиочувствительность и радиорезистентность — стадии стресса, представляющие ответ клеток на экстремальное внешнее воздействие (ионизирующее излучение). Форма приспособительной реакции клеток, то есть ответ на совокупность специфических и неспецифических, обратимых и необратимых, метаболических, структурных, функциональных, генетических и иных изменений, которые возникли в определенный срок после воздействия ионизирующего излучения на опухоль, называ-

ется радиорезистентностью. Под радиочувствительностью понимают способность организма отвечать на воздействие ионизирующего излучения различными функциональными, деструктивными и дегенеративными нарушениями. Мерой ее количественной оценки является доза облучения, при которой возникает регистрируемый эффект [3, 4, 6, 9—11].

Различные клетки, ткани, органы одного и того же организма проявляют различную чувствительность к ионизирующему излучению. В одних органах не выявляются какие-либо деструктивные изменения, в других — отмечаются глубокие морфологические и генетические эффекты, у третьих — наблюдается гибель клеточных элементов после общего облучения организма.

В начале изучения биологического действия ионизирующего излучения был сформулирован закон, который до настоящего времени остается ориентиром при оценке реакции здоровой и опухолевой ткани на облучение. Это положение было названо законом Бергонье и Трибондо и заключается в том, что чувствительность ткани к облучению пропорциональна митотической активности и обратно пропорциональна степени дифференцировки клеток. По сути, этот закон является парадигмой ЛТ. Подтверждение тому — высокая чувствительность к ионизирующему излучению лимфоидной ткани (лимфатические узлы, селезенка, лимфатические фолликулы пищевого канала), щитовидной железы, а также костного мозга, женских и мужских половых желез, эпителия тонкой кишки, которые характеризуются интенсивным клеточным ростом и низкой степенью дифференцировки. Хотя на практике встречается достаточно противоречий и исключений из этого правила оно не утратило своего значения и по сей день [3, 4, 9—11].

Разницу в радиочувствительности здоровых и опухолевых тканей радиобиологи и клиницисты называют радиотерапевтическим интервалом. При наличии широкого интервала легче провести ЛТ с позитивным эффектом и одновременно сохранить способность здоровых тканей к регенерации. В зависимости от степени чувствительности опухоли классифицируют как радиочувствительные, если после облучения они регрессируют без некроза окружающей соединительной ткани, и радиорезистентные, которые не исчезают при дозах, разрушающих окружающую здоровую ткань.

В 1938 г. Paterson на основании радиационной чувствительности опухолей разработал классификацию, которая остается общепризнанной и в настоящее время:

— радиочувствительные — семинома, тимома, лимфосаркома, опухоль Юинга, все формы базально-клеточного рака и др.;

— умеренно радиочувствительные — плоскоклеточный рак;

— умеренно радиорезистентные — аденокарцинома;

— радиорезистентные — нейрофибросаркома, остеогенная саркома, фибросаркома, тератома, меланома кожи, хондросаркома [цит. по 12].

Чувствительность опухоли к ионизирующему излучению зависит от ее гистологического строения, степени дифференцировки клеточных элементов, соотношения стромы и паренхимы. Опухоли, богатые стромой, проявляют высокую радиорезистентность. Это, очевидно, обусловлено бедным насыщением их кислородом. Чувствительность опухоли зависит и от ее размеров. Небольшие опухоли с хорошо развитой кровеносной сетью характеризуются более интенсивным клеточным делением и повышенной чувствительностью к излучениям. Опухоли крупных размеров, как известно, менее чувствительны, кроме их периферических отделов, где в клетках наблюдаются усиленный метаболизм и высокий индекс размножения. На чувствительность опухоли влияет также характер ее роста. Известно, что опухоли с экзофитным ростом более чувствительны к ионизирующему излучению, в то же время инфильтративные или эндофитные более резистентны к облучению. Локализация опухоли также влияет на ее радиочувствительность. Например, плоскоклеточный рак корня языка более чувствителен к облучению, чем рак кончика языка. Это может зависеть от различной степени кровоснабжения и оксигенации облучаемого участка. Сопутствующая инфекция осложняет течение опухолевого процесса, снижает радиочувствительность опухоли, регенераторные свойства окружающих инфицированных тканей, сужает терапевтический интервал.

Основой высокой эффективности ЛТ является наиболее полная реализация ее главного принципа — расширение радиотерапевтического интервала: усиление повреждающего действия на опухоль и снижение частоты и тяжести лучевых реакций и повреждений нормальных тканей. Исследования по расширению радио-

терапевтического интервала проводятся путем использования радиомодификаторов [4, 9, 13]. Радиомодификация — это способ управления реакциями на облучение при изменении условий, в которых его проводят с помощью радиомодифицирующих агентов. Радиомодифицирующие агенты — физические и химические факторы, способные изменять радиочувствительность клеток, тканей и организма в целом [3, 4, 6, 9, 13]. Одними из наиболее перспективных радиомодификаторов являются электронно-акцепторные соединения, которые вызывают радиомодифицирующий эффект подобно кислородному эффекту. Разработанные методы комплексного лечения с применением известных радиомодификаторов — мизонидазол, этинидазол, метронидазол, изометронидазол, АК-2123 — показали хорошее радиомодифицирующее воздействие этих препаратов [4, 13—15].

Для усиления повреждающего действия ЛТ на опухоль используются также гипербарическая оксигенация, гипертермия, искусственная гипергликемия, химиотерапевтические препараты; для уменьшения повреждения окружающих опухоль здоровых тканей — гипоксия, гипотермия, радиопротекторы. Полирадиомодификация — применение двух и более однонаправленных или разнонаправленных радиомодифицирующих агентов [3, 4, 9, 13, 14].

Нетрадиционные режимы фракционирования дозы ЛТ представляют собой один из самых привлекательных способов радиомодификации. При этом без каких-либо дополнительных воздействий удается существенно усилить повреждение опухоли и одновременно щадить окружающие ткани. В связи с этим большинство исследователей приходят к выводу, что классическое фракционирование дозы ЛТ может быть заменено более эффективными нетрадиционными вариантами лечения [7, 16—27].

ЛТ является одним из основных методов лечения онкологических пациентов, причем ее применение показано практически при любой стадии заболевания: у оперируемых пациентов — в качестве компонента комбинированного лечения, у неоперируемых — как самостоятельный метод либо как компонент комплексного лечения, а также в качестве паллиативного и симптоматического средства в тех случаях, когда другие методы лечения оказываются неприемлемыми или неэффективными [1, 2, 7, 9, 16, 28—33].

Различают три основных метода ЛТ, которые отличаются способом подведения излучения к облучаемому объекту: дистанционное облучение, контактная ЛТ, или брахитерапия, и внутреннее облучение радиоизотопами [9, 13, 34, 35].

При *дистанционном облучении* источник находится вне организма. Для его проведения используют рентгенотерапевтические аппараты, гамма-терапевтические установки, линейные ускорители электронов, цикло- и фазотроны, генерирующие пучки тяжелых ядерных частиц (протоны, нейтроны и др.). Дистанционную ЛТ получают до 85% пациентов, нуждающихся в лучевом лечении.

Различают фотонное (квантовое) и корпускулярное излучения. Глубина проникновения в ткани и плотность ионизации зависят от массы частицы и ее заряда. При квантовом излучении, практически не располагающем массой и зарядом, глубина проникновения в ткани значительна, а плотность невелика (гамма-излучение ^{60}Co , которым заряжены радиотерапевтические аппараты «Рокус», «Тератрон», «Терабалт» и др.). Именно его используют для всех видов дистанционного облучения. Гамма-излучение радиоактивного кобальта характеризуется по сравнению с ортовольтовым рентгеновским излучением смещением максимума дозы с поверхности на глубину 0,5 см, большей глубиной проникновения излучения и меньшим боковым рассеянием. Указанные преимущества дозного распределения послужили основанием для повсеместной замены аппаратов глубокой рентгенотерапии гамма-терапевтическими установками. В настоящее время рентгеновское излучение используется преимущественно в аппаратах короткофокусной рентгенотерапии для лечения поверхностных опухолей.

Наряду с гамма-терапевтическими аппаратами активно используются линейные ускорители электронов, которые генерируют пучки быстрых электронов, и фотонное (тормозное) излучение высоких энергий. Пространственное распределение энергии электронных пучков существенно отличается от такового фотонов и определяется их энергией. Набор пучков фотонов и электронов различных энергий создает условия для большого маневра при облучении опухолей, залегающих на различной глубине от поверхности. Электронный пучок характеризуется относительно однородным распределением дозы от поверхности до заданной глубины, определяемой уровнем энергии электронного пучка.

Высокоэнергетическое тормозное излучение ускорителей по сравнению с излучением радиоактивного кобальта характеризуется более глубоким смещением максимума дозы от поверхности облучаемого объекта на 1—5 см. При этом локализация зоны дозного максимума определяется величиной энергии излучения: чем больше энергия, тем глубже локализуется дозный максимум и большую зону он занимает. Поэтому в связи с выраженными преимуществами дозного распределения при использовании линейных ускорителей, которое обеспечивает существенное снижение частоты и степени выраженности нежелательных побочных реакций со стороны близлежащих к опухоли здоровых тканей, в последнее десятилетие в мире идет интенсивная замена кобальтовых установок на линейные ускорители.

Из других видов корпускулярного излучения в клинических целях чаще всего используют нейтроны и протоны. При взаимодействии протонного излучения с веществом преобладают процессы, приводящие к ионизации с высокой линейной передачей энергии, поэтому его называют также плотноионизирующим. В связи с особенностью протонного пучка, отдающего энергию коротким импульсом в пределах так называемого пика Брега, его применяют для прицельного облучения небольших, глубокорасположенных мишеней (гипофиз, хондромы и хондросаркомы, прилегающие к шейному отделу спинного мозга, менингиомы, очаги в сетчатке глаза). Использование протонного пучка позволяет уменьшить в 2—3 раза лучевую нагрузку на окружающие опухоль нормальные ткани, что особенно актуально при лечении новообразований, расположенных вблизи критических органов, а также при повторном облучении рецидивных опухолей.

Быстрые нейтроны, в отличие от протонов, не имеют преимуществ в отношении дозного распределения, но оказываются более эффективными при лечении опухолей, резистентных к традиционным видам ЛТ, благодаря радиобиологическим особенностям своего действия [1, 2].

При нейтронной терапии используют дистанционное, внутритканевое и внутритканевое облучение. Дистанционную нейтронную терапию проводят с помощью циклотронов. Применяют нейтронные пучки с энергией 6—15 МэВ при мощности дозы 0,1 Гр/мин на расстоянии 1 м. При дистанционном облучении быстрыми нейтронами создаваемое в теле пациента про-

странственное распределение дозы подобно распределению при фотонной ЛТ.

К дистанционному облучению можно отнести так называемую нейтронозахватную терапию. В этом случае терапевтический эффект проявляется в результате захвата тепловых или промежуточных нейтронов ядрами предварительно накопленных в опухоли стабильных изотопов бора, гадолиния и др., которые под влиянием захваченных нейтронов подвергаются радиоактивному распаду с испусканием α -частиц. Лимитирующим фактором для развития нейтронозахватной терапии является отсутствие достаточного числа источников нейтронов с приемлемыми для целей данного вида лечения характеристиками, приспособленными для медицинских целей, а также высокотропных к опухолям фармацевтических носителей.

Контактная ЛТ, или брахитерапия, (от греческого слова *brachys* — близкий) — это вид ЛТ опухолей, когда источник ионизирующего излучения располагается непосредственно в опухоли или вблизи нее. В отличие от дистанционного облучения, когда доза облучения подводится к опухоли извне с помощью различных аппаратов, при брахитерапии источником излучения служат изотопы различных радиоактивных элементов, которые внедрены непосредственно в опухоль.

При контактной ЛТ используются закрытые радиоактивные источники (^{137}Cs , ^{60}Co , ^{192}Ir , ^{252}Cf) различной активности в форме нитей, зерен, бус, гранул, игл, проволоки. При лечении некоторых злокачественных новообразований кожи и слизистой оболочки радиоактивные препараты можно расположить либо непосредственно на поверхности патологического очага, либо отделив их на расстояние не более 0,5—1,5 см. Такой способ облучения называется аппликационным. В зависимости от размеров и глубины поражения используются бета- или гамма-излучающие радиоактивные вещества. Также при контактном облучении радиоактивные препараты вводят в зону патологического очага для создания в нем максимальной концентрации дозы излучения (внутритканевой и внутритканевой методы). Контактную ЛТ получают до 15% онкологических пациентов. Брахитерапия проводится пациентам с различными злокачественными новообразованиями: рак шейки матки, тела матки, влагалища, предстательной железы, анального канала, молочной железы, кожи, слизистой оболочки красной каймы губы.

Брахитерапия с компьютерным планированием обеспечивает очень высокий процент излечения с минимальным количеством побочных явлений. Доказано, что эффективность брахитерапии сопоставима с хирургическими методами лечения, наружным облучением и повышается при сочетании с последними. Преимущество брахитерапии состоит в том, что с ее помощью возможно подвести с большой точностью значительную дозу излучения на очаг болезни и снизить дозу на окружающие здоровые ткани.

На аппаратах для контактной ЛТ выполняется внутрисосудистая, внутритканевая, внутрипросветная, аппликационная брахитерапия пациентам с опухолями различных локализаций как самостоятельный вид лечения, в качестве предоперационной или послеоперационной брахитерапии.

Внутреннее облучение осуществляется путем внутрисосудистого/внутриплеврального введения открытых радиоактивных источников ^{125}I , ^{131}I , ^{89}Sr и др. Примером внутреннего облучения является лечение радиоактивным йодом, когда препарат включается в метаболизм. Для внутреннего облучения применяют радионуклиды со смешанным β - и γ -излучением либо только β -излучатели, так как вследствие короткого (несколько миллиметров) пробега этих частиц в тканях может быть обеспечено строго локальное облучение.

Радионуклидная терапия метастроном, оксабифором (^{153}Sm), основой которой являются радионуклиды стронций и самарий, обеспечивает эффективность и безопасность, сочетается с другими средствами, имеющимися в арсенале борьбы с болевым синдромом при метастатических процессах в костях.

При использовании ЛТ как самостоятельного метода в зависимости от конкретной ситуации, которая определяется особенностями злокачественного заболевания и общим состоянием пациента, различают радикальное, паллиативное и симптоматическое лечение [1, 2, 9, 13, 35—37].

Радикальную ЛТ применяют для полного уничтожения опухолевой паренхимы, резорбции опухоли и ее регионарных метастазов в расчете на излечение пациента. При многих злокачественных опухолях, если заболевание диагностировано на ранних стадиях (рак кожи, гортани, шейки матки и др.) либо речь идет о

радиочувствительных новообразованиях (злокачественные лимфомы, семиномы), эта задача выполнима. Радикальная ЛТ включает облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования и предполагает дифференцированное по объему и дозам лучевое воздействие. Эффективность самостоятельной лучевой терапии хорошо известна специалистам. Она приводит к достижению 5-летней выживаемости при раке шейки матки I—II стадии у 80% пациентов, инвазивном раке мочевого пузыря у 30—40%, местнораспространенных опухолях головы и шеи у 40%, при раке носоглотки I—II стадии у 70%, раке гортани I—II стадии у 75—90%.

Комбинация ЛТ с химиотерапевтическими препаратами, арсенал которых довольно быстро расширяется, позволяет улучшить результаты лечения пациентов за счет взаимного усиления воздействия ионизирующей радиации и химиотерапии на первичную опухоль (достижение аддитивного, потенцирующего и синхронизирующего эффектов), а также создания условий для профилактики метастазов и лечения субклинических или же выявленных метастазов.

Так, сочетанием облучения и химиотерапии 5-фторурацилом с лейковарином и цисплатином при раке гортани III стадии без регионарных метастазов достигнута 5-летняя безрецидивная выживаемость у 83% пациентов, при раке ротоглотки и полости рта — у 58%.

На современном этапе химиолучевое лечение становится методом выбора у пациентов с раком анального канала, при этом удается достигнуть общей 5-летней выживаемости более чем у 70% пациентов. Хирургический метод, сопряженный с калечащей операцией, высоким риском развития местных рецидивов (до 60%) и низкой 5-летней выживаемостью (около 40%), перестал быть золотым стандартом для лечения рака анального канала.

При одновременном применении дистанционного и контактного облучения (*сочетанный метод ЛТ*) можно достигнуть концентрации дозы излучения в области первичной опухоли и регионарных путях метастазирования без дополнительной лучевой нагрузки в критических органах и окружающих тканях. В плане сочетанного лечения дистанционное облучение может быть проведено с использованием терапии тормозным излучением, быстрыми электронами, гамма-терапии, рентгенотерапии.

Дистанционное облучение можно сочетать с одним из способов контактного облучения: внутривнутриполостным, внутритканевым или близкофокусной рентгенотерапией.

Пациентам, страдающим локализованным раком предстательной железы с неблагоприятными факторами прогноза, проводится сочетанная ЛТ: брахитерапия с высокой мощностью дозы и дистанционная лучевая терапия. При лечении рака пищевода, шейки матки, прямой кишки дистанционное облучение сочетается с внутривнутриполостным. При этом оно может проводиться одновременно с дистанционным, до и после него.

Паллиативная ЛТ — это забота о некурабельных пациентах. В задачи паллиативной ЛТ входит торможение роста опухоли и сокращение ее объема, за счет чего удается не только продлить жизнь пациентов, но и улучшить их общее состояние (качество жизни). В этих случаях используют дозы 40—50 Гр. За счет резорбции опухоли снижается интоксикация, исчезают либо уменьшаются боли, восстанавливаются полностью или частично функции пораженных или сдавленных растущей опухолью органов. Наиболее часто паллиативная ЛТ проводится при метастазах в костях, головном мозге, печени, синдроме сдавления верхней полой вены, сдавлении спинного мозга.

Симптоматическая ЛТ может способствовать устранению тяжелых симптомов злокачественного процесса (боли при метастазах, сдавлении спинного или головного мозга) и улучшить качество жизни. Дозы в этих случаях еще меньше паллиативных и составляют 20—30 Гр. Разработаны специальные схемы лечения короткими курсами для быстрого снятия тяжелых симптомов.

Как альтернативу общерезорбтивной химиотерапии используют системную ЛТ: тотальную (облучение всего тела) и полутотальную или субтотальную (облучение больших объемов), например, верхней или нижней половины тела при прогрессировании опухолевого процесса.

Важную роль играет ЛТ в комбинированном лечении. Анализ неудач хирургического лечения свидетельствует, что 30—40% из них приходится на рецидивы в локорегионарной зоне. Это тот резерв, за счет которого можно улучшить результаты лечения, применяя дополнительно ЛТ до, во время или после операции [1, 2, 9, 13, 35—37].

Комбинированное лечение — это строго определенное понятие, предполагающее, во-первых, радикальное хирургическое вмешательство, во-вторых, ЛТ, адекватную поставленным задачам по объему облучаемой мишени, уровню суммарных поглощенных доз, методике их дробления, а также соответствующую этим параметрам величину интервала между компонентами комбинированного метода.

Цель пред- и послеоперационного облучения одинакова и заключается в профилактике локорегионарного рецидива и как следствие этого в определенной степени и отдаленного метастазирования. Но мишени при этих двух вариантах облучения различны. В случае предоперационного воздействия — это клинические и субклинические зоны опухолевого роста, в случае послеоперационного — гипотетические отдельные опухолевые клетки либо их комплексы, оставленные в ране и сохранившие жизнеспособность. Накопленный большой опыт проведения предоперационной и послеоперационной ЛТ, а также их сочетания позволил оценить его вклад, уточнить показания к нему. Сохраняет позиции предоперационное воздействие ЛТ при раке прямой кишки в стадии Т3N0M0, значительно сокращая число рецидивов по сравнению с одним только хирургическим лечением — 13,4% и 23,3% соответственно. Проведение послеоперационной ЛТ в дополнение к предоперационной целесообразно у пациентов с метастазами в регионарных лимфатических узлах (T1—3N1M0). Это повышает их 5-летнюю выживаемость до 64% по сравнению с 48% с одной предоперационной ЛТ и 25% — при чисто хирургическом лечении.

В комбинированном лечении рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, при котором сокращение объема удаляемых тканей чрезвычайно важно для сохранения качества жизни пациентов, снижения числа рецидивов, преимущество имеет предоперационная химиолучевая терапия. Комбинированное лечение с одной предоперационной ЛТ привело к возникновению рецидивов у 14,6% пациентов, с одной химиотерапией в виде двух курсов 5-фторурацила с цисплатином — у 20% пациентов, а при двух курсах химиотерапии теми же препаратами в сочетании с облучением и последующей операцией рецидивов не наблюдали.

В качестве компонента комбинированного лечения можно рассматривать и интраоперационную ЛТ, преимущества которой заключаются в

прицельном облучении опухоли или ее ложа при фактически полном экранировании нормальных тканей. Путем регулирования энергии электронного пучка и применения тубусов или специальных формирующих блоков можно добиться облучения строго заданной мишени. Интраоперационная лучевая терапия — специальный, технически сложный метод лечения однократным подведением высокой дозы ионизирующего излучения, когда доступ к мишени обеспечивается хирургическим способом. Наиболее значительный опыт интраоперационной электронной терапии накоплен в клиниках Японии и США, где ее проводили при оперативных вмешательствах, выполненных по поводу рака желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, прямой кишки, сарком мягких тканей и др. Установлено, что интраоперационная ЛТ в основном хорошо переносится и может сочетаться со всеми видами радикальных оперативных вмешательств и последующим дистанционным облучением. В то же время данных о поздних эффектах такого лучевого воздействия все еще крайне мало. Дискутируется вопрос о рациональной величине дозы однократного облучения, которая, улучшая результаты лечения, не вызвала бы тяжелых осложнений. Дозы интраоперационного электронного облучения, которые использовали разные авторы, варьировали от 10 до 30 Гр в зависимости от конкретных индивидуальных условий: особенностей тканей, подлежащих облучению, характера операции, задач дополнительной лучевой терапии и др.

Применяется ЛТ и при лечении неопухолевых заболеваний [10, 13]. Однако назначается она только в тех случаях, когда нет других методов лечения данного заболевания или ЛТ заведомо имеет преимущества перед другими способами лечения. ЛТ должна проводиться с использованием максимально щадящих способов облучения, при которых поглощенные в организме дозы были бы минимальными, а жизненно важные органы, особенно гонады у лиц детородного возраста, а также окружающие патологический очаг здоровые ткани защищены от действия ионизирующего излучения.

Показаниями для ЛТ при неопухолевых заболеваниях являются:

— воспалительные, в том числе гнойные, патологические процессы хирургического профиля, некоторые послеоперационные осложнения;

— дегенеративно-дистрофические заболевания костно-суставного аппарата (деформирующий артроз, остеохондроз, пяточные и локтевые бурситы, спондилоартрит);

— воспалительные и некоторые гиперпластические заболевания нервной системы (неврит, невралгия, плексит, радикулит, арахноидит и др.);

— хронические дерматозы и некоторые другие заболевания кожи (ограниченная (не микробная) экзема, нейродермит, зудящие дерматозы, ограниченные формы грибковых поражений волосистой части кожи головы и лица).

Современные методы лечения онкологических пациентов имеют комплексный характер и оказываемое при этом воздействие на организм нередко превышает его адаптационно-компенсаторные возможности. Подобно другим методам лечения, ЛТ может сопровождаться общими и местными реакциями, а также осложнениями [1, 2, 8—10, 13, 24—27, 35]. Главные факторы, от которых они зависят, — это величина разовой и суммарной дозы, объем облучения, индивидуальные особенности организма, в частности, состояние тканей в объеме облучения. Побочное действие ЛТ чаще всего проявляется в тканях и органах, подвергшихся непосредственному воздействию облучения.

В настоящее время используются разработанные Американской онкологической группой по радиационной терапии (RTOG) критерии острых лучевых повреждений и разработанные совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) основные принципы классификации поздних лучевых повреждений (шкала LENT/SOMA) [38]. Выраженные лучевые реакции и осложнения требуют длительного лечения и могут негативно влиять на качество жизни пациентов.

За время применения ЛТ произошло ее развитие от классической ортовольтовой рентгенотерапии до современной мегавольтовой терапии. Техническое совершенствование радиотерапевтической аппаратуры, развитие клинической дозиметрии, разработка предлучевой топографии с использованием компьютерной техники служат основой для повышения эффективности и безопасности лучевого лечения.

Контактная информация:

Минайло Ирина Ивановна — к. м. н., вед. науч. сотр. отдела лучевой и комплексной терапии.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.
223040, Лесной, Минский р-н; сл. тел. +375 17 389-95-93.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. И. М., Н. А. А., П. Д. Д.

Сбор и обработка материала: И. И. М., Н. А. А., П. Д. Д.

Написание текста: И. И. М., Н. А. А., П. Д. Д.

Редактирование: И. И. М., Н. А. А.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

- Halperin E. C., Perez C. A., Brady L. W. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Lippincott. Williams & Wilkins; 2008. 2106 pp.
- Gunderson L. L., Tepper J. E. *Clinical Radiation Oncology*. 2nd ed. Churchill Livingstone, 2007. 1827 pp.
- Kholin V. V. *Radiobiological Basis of Radiation Therapy of Malignant Tumors*. Leningrad: Meditsina; 1979. 224 pp. (in Russian)
- Yarmonenko S. P., Vaynson A. A. *Radiobiology of Humans and Animals*. Moscow: Vyssh. shk.; 2004. 549 pp. (in Russian)
- Hall E. J. *Radiobiology for the Radiologist*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott. Williams & Wilkins; 2000. 257 pp.
- Steel G.G. *The Biological Basis of Radiotherapy*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2002. 371 pp.
- Dar'yalova S. L., Boyko A. V., Chernichenko A. V. *Ros. onkolog. zhurn.* 2000; 1: 48—55. (in Russian)
- Fowler J. F. How worthwhile are short schedules in radiotherapy? A series of exploratory calculations. *Radiother. Oncol.* 1990; 18: 165—81.
- Kiseleva E. S., red. *Radiation Therapy of Malignant Tumors: a Guide for Physicians*. Moscow: Meditsina; 1996. 464 pp. (in Russian)
- Pereslegin I. A., Sarkisyan Yu. Kh. *Clinical Radiology*. Moscow: Meditsina; 1973. 455 pp. (in Russian)
- Ivankova V. S., Demina E. A. *The Problems of Resistance of Tumors in Radiation Oncology*. Kiev: «Zdorov'ya»; 2012. 190 pp. (in Russian)
- Zaridze D. G., ed. *Carcinogenesis: a guide*. Moscow: Meditsina; 2004. 574 pp. (in Russian)
- Zedgenidze G. A., ed. *Clinical Roentgenoradiology: Guide in 5 Volumes — Vol. 5: Radiation Therapy of Tumors and Non-Neoplastic Diseases*. Moscow: Meditsina; 1985. 496 pp. (in Russian)
- Hanson K. P. *Radiology and the progress in radiation oncology*. *Iss. Oncol.* 1995; 2: 54—61.
- Artemova N. A., Muravskaya G. V., Kovalevsky V. A., Minailo I. I. The use of AK-2123 radiomodifier in radiotherapy for lung cancer patients. *Public Health J.* 2003; 6: 2—5. (in Russian)
- Goldobenko G. V., Kostylev V. A. *Problems of Radiation Oncology*. Moscow: MAKS Press; 2002. 126 pp. (in Russian)
- Valkov M. Yu. Selection of fractionation regimen in radiotherapy for inoperable esophageal cancer. *Iss. Oncol.* 2003; 5: 651—6. (in Russian)
- Ang K. K. *Textbook of Radiation Oncology*. Ed. S. A. Leibel, T. L. Phillips. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1998: 26—41.
- Muravskaya G. V., Minailo I. I., Artemova N. A. *Multimodality non-conventional options of radiotherapy, multidrug chemotherapy and immunocorrection. Prognostic factors*. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 1998; 5: 30—6. (in Russian)
- Minaylo I. I. *Multimodality treatment of patients with inoperable epidermoid lung cancer with the use of non-traditional options radiation therapy, chemotherapy and immune factors to the forecast.*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Minsk, 1998. (in Russian)
- Krutilina N. I. *Optimization of tactics of treatment of patients with Hodgkin's disease stage IIA—IIIA (by creating a system of differentiated approach to the choice of adequate treatment and the development of new techniques for radiation therapy)*: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. SPb; 1993. (in Russian)
- Artemova N. A., Muravskaya G. V., Minaylo I. I. *Aktual'nye problemy onkologii i med. radiologii: Sb. nauch. rabot*. Minsk; 2002: 283—94. (in Russian)
- Muravskaya G., Ulitsky P., Artemova N., Minailo I. *Interaction of chemotherapy and altered fractionation radiotherapy for small-cell lung carcinoma Progress in Radio-Oncology VII*. Ed. H. D. Kogelnik, P. Lucas, F. Sedlmayer. Salzburg, Austria; 2002: 67—73.
- Overgaard J. *Phase III studies of novel fractionation schedules in radiotherapy of head and neck carcinoma. Progress in Radio-Oncology VII*. Ed. H. D. Kogelnik, P. Lucas, F. Sedlmayer. Salzburg, Austria; 2002: 423—30.
- Fu K. K. *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48(1): 7—16.
- Artemova N. A. *The strategy of radiation treatment of lung cancer: a clinical epidemiological study*: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Minsk, 2009. (in Russian)
- Saunders M. *The implications of the CHART trial for the treatment of non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*. 2000; 29(2): 177—8.
- Kondratyeva A. P. *The principal trends in current radiotherapy for malignant tumors*. *Curr. Oncol.* 2003; 5(2): 18—21.
- Radiation therapy in cancer treatment: a practical guide*. Pod red. rabochey gruppy VOZ. Moscow: Meditsina, 2000. 314 pp. (in Russian)
- Chissova V. I., Dar'yalovoy S. L., ed. *Oncology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 560 pp. (in Russian)
- DeVita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Company; 2001. 2489 pp.
- Hoskin P. *Palliative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: which dose?* *Clin. Oncol.* 2005; 17: 59—60.
- Overgaard J., Bentzen S. M. *Evidence based radiation oncology*. *Radiother. Oncol.* 1998; 46: 1—3.
- Rubin P., Williams J. P. *Clinical Oncology*. Rubin P., ed. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company. 2001; 99—125.
- Kozlova A. V. *Radiation therapy of malignant tumors*. Moscow: Meditsina, 1976. 201 pp. (in Russian)
- Chissova V. I., ed. *Combined and complex treatment of patients with malignant tumors: a guide for physicians*. Moscow: Meditsina; 1989. 560 pp. (in Russian)
- Krutilina N. I. *General principles and methods of radiation therapy of malignant tumors*. Minsk: BelMAPO; 2008. 35 pp. (in Russian)
- Cox J. D., Stetz J., Pajak T. F. *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31: 1341—6.

Поступила 24.08.16.

ПРОБЛЕМЫ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

Рост, вес и их соотношение у детей с нарушениями развития нервной системы значительно ниже стандартных показателей физического развития у здоровых детей одной возрастной группы. Кроме того, такие индикаторы пищевого статуса, как толщина кожной складки над трицепсом и окружность середины плеча, также находятся ниже среднего уровня. Несмотря на то что у большинства детей с церебральным параличом определяется дефицит массы тела, до 10% таких пациентов страдают избыточной массой.

Ключевые слова: недостаточное питание, калории, формулы расчета, энтеральное питание, детский церебральный паралич, неврологические заболевания.

NUTRITION PROBLEMS OF CHILDREN WITH NEUROSENSORIAL DISABILITIES

The height, weight and their ratio in children with developmental disorders of the nervous system are much lower the standard values of healthy children physical development in the same age group. In addition, the nutritional status indicators such as the triceps skinfold thickness and the shoulder circumference in the middle are below the average values, too. Despite the fact that underweight is defined in the majority of children with cerebral palsy up to 10% of these patients suffer from overweight.

Key words: malnutrition, calories, equation, calculation formulas, enteral nutrition, infantile cerebral palsy, neurological diseases.

HEALTHCARE. 2017; 2: 44—52.

NUTRITION PROBLEMS OF CHILDREN WITH NEUROSENSORIAL DISABILITIES

M. D. Otcheretny

Предикторы низкого уровня питания

Частота возникновения и степень тяжести расстройств питания у детей с неврологическими заболеваниями (НЗ) возрастает с увеличением продолжительности и тяжести неврологических повреждений. У детей со спастической тетраплегией наблюдается значительная задержка роста. При параплегии и гемиплегии рост также не соответствует возрастным стандартам. Наличие орально-моторной дисфункции коррелирует с большим риском развития мальнутриции. В задачи врача входит определение степени нарушения питания у пациентов с орально-моторной дисфункцией и очень внимательный ее контроль. Так как этим пациентам, скорее всего, потребуются энтеральная поддержка.

Причины недостаточного питания

Недостаточное потребление. Потребление калорий у детей с детским церебральным параличом (ДЦП) ниже, чем у сверстников из контрольной группы [1, 2]. Некоторые пациенты в состоянии самостоятельно кормить себя, но у них отсутствует согласованная координация рук и рта, следовательно, часть пищи не попадает по назначению. Эти дети едят медленнее, чем другие члены семьи, одноклассники. Им тре-

буется больше времени, что не согласовывается со школьным расписанием. В результате, обычная для семьи или школы длительность приема пищи может быть недостаточной для ребенка с нейросенсорной недостаточностью, чтобы съесть необходимое количество еды. Тяжелобольные дети зависят от человека, непосредственно осуществляющего уход во время кормления и, зачастую, не в состоянии сообщить о чувстве голода или насыщения. Опекун не всегда корректно регулирует количество потребляемой пищи, что может приводить к недоеданию. Было доказано, что чаще переоценивается время, проведенное за кормлением ребенка, а также потребление калорий [2, 3]. Увеличение калоража пищи при зондовом кормлении улучшает состояние питания детей с НЗ [4—6, 61].

Увеличение потерь. Для детей с ДЦП характерна гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь [7, 8]. Частая рвота и срыгивания могут быть причиной потери калорий. Рефлюкс-эзофагит может вызывать дискомфорт, что приводит к отказу от еды и дальнейшему снижению приема пищи.

Измененный метаболизм. При сравнении детей одной возрастной и весовой категории было установлено, что расход энергии покоя у

детей с ДЦП ниже, чем в контрольной группе [2, 9, 10]. Детям с гипотонией требуется чуть больше энергии, чем энергия покоя, для нормального физического развития, то есть, практически, им вполне достаточно потребления калорий, соответствующего основному обмену [11]. В то же время, при высоком мышечном тоне или атетоидной форме ДЦП может потребоваться повышенное количество энергии [12]. Детям с легким и умеренным параплегическим или гемиплегическим ДЦП, которые могут самостоятельно передвигаться, часто требуется больше калорий при бодрствовании, чем их здоровым сверстникам.

Оромоторная дисфункция. Оромоторная дисфункция (нарушение координации рот—рука) характерна для 90% больных с ДЦП [23], она является одной из основных причин мальнутриции у детей с НЗ [13—20]. Еще до установления диагноза ДЦП родители часто жалуются на плохое сосание у детей, что затрудняет кормление грудью, проблемы с введением твердой пищи, поперхивания или кашель, связанные с кормлением [1, 3]. У 80% процентов этих детей в младенчестве отмечалось зондовое кормление [3]. Дети с оромоторной дисфункцией имеют больший риск развития мальнутриции и часто отстают в физическом развитии по сравнению с детьми с нормальной координацией движения и положения рук [13—20]. Неэффективное сосание, нарушение глотания, персистирующий рвотный рефлекс, гиперсаливация из-за неплотного смыкания губ и сниженной жевательной способности затрудняют оральный прием пищи. Даже увеличение продолжительности кормления, иногда до 6 ч в день, не всегда может компенсировать недостаточность питания, приводящую к неадекватному поступлению калорий [15, 21].

Факторы, влияющие на рост, но не связанные с питанием

Хотя недостаточность питания играет основную роль в нарушении роста, у детей с НЗ другие факторы также имеют немаловажное значение. Стандарты отклонения роста с возрастом уменьшаются независимо от стандартов отклонения веса [36]. Сами неврологические расстройства могут оказывать влияние на скорость линейного роста. Задержка его коррелирует с тяжестью когнитивного дефекта и соматического статуса [23, 62, 63]. Например, у де-

тей с гемиплегией поврежденная сторона, как правило, короче и меньше, чем здоровая, что демонстрирует влияние неврологических заболеваний на рост [36]. К прочим, не пищевым, факторам, влияющим на скорость линейного роста, относятся: специфические синдромы, эндокринная дисфункция, этническая принадлежность, генетический потенциал и пубертатный статус.

Оценка питания

Клиническое наблюдение. Пищевой анамнез: в истории питания ребенка должны отражаться не только характер пищи (пюре, жидкая или твердая) и ее количество, но и степень зависимости от опекуна, а также продолжительность времени приема пищи. Если ребенок способен к самостоятельному кормлению, то необходимо обращать внимание на количество не проглоченной, то есть пролившейся во время кормления, еды. Следует определять признаки оромоторной дисфункции (гиперсаливация, персистирующий рвотный рефлекс, разливы пищи и задержка проглатывания) и симптомы аспирации, такие как удушье и кашель. Помимо этих функциональных симптомов следует обращать внимание на возможный стресс, связанный с приемом пищи, и характер взаимоотношений между опекуном, ребенком и семьей во время еды. Уход за детьми с неврологическими особенностями требует больших затрат сил, и некоторые дети могут быть лишены внимания.

Наблюдая за процессом принятия пищи, можно определить количество предлагаемой, проглоченной и пролитой еды, а также оценить характер взаимоотношений родитель—ребенок. При измерении сатурации кислорода во время еды обнаруживается ее снижение, причиной чего может стать аспирация [24].

Анамнез: история болезни должна включать оценку симптомов гастроэзофагеального рефлюкса (рвота, срыгивание, боль или отказ от еды). Врач должен также выявить хронические заболевания респираторного тракта, рецидивы пневмонии, респираторные симптомы, указывающие на хроническую аспирацию. Аспирация вследствие дисфункции глотания обычно проявляется кашлем либо поперхиванием во время еды. Эпизоды аспирации, связанные с рефлюксом, часто сопровождаются срыгиванием либо рвотой. У многих обе эти проблемы

пересекаются. Аспирация может протекать бессимптомно. Прогрессирующая утомляемость к концу еды может наводить на мысль о кислородном голодании. Среди других аспектов анамнеза, которые должны быть исследованы врачом, являются рецидивирующие инфекции, пролежни и запоры. Важно изучить, какие лекарственные средства получает ребенок, поскольку некоторые препараты, особенно противосудорожные (вальпроевая кислота и топирамат), могут оказывать влияние на его аппетит, а, следовательно, и на рост.

Оценка темпов роста ребенка: вес, рост и окружность головы при рождении, а также все последующие измерения должны быть записаны и отображены на номограмме, что позволит определить, есть ли задержка роста. Разработанная ВОЗ программа «WHOanthro» помогает осуществлять мониторинг роста и развития двигательных навыков у отдельных детей. Существует и русифицированная ее версия. Для оценки потенциального роста ребенка можно использовать средний рост родителей.

Физикальное обследование: наиболее важной частью физического обследования является измерение массы и длины тела. Все измерения должны проводиться с соблюдением техники антропометрии с использованием соответствующих калиброванных шкал. Ребенок должен быть без одежды. Дети старшего возраста, которые не могут самостоятельно стоять, взвешиваются на руках родителей, затем высчитывается разница в весе. Длина тела в положении лежа на спине измеряется у детей до 2 лет и у детей старшего возраста, которые не могут стоять. При наличии деформаций скелета (сколиоз или контрактуры) альтернативой могут служить измерения длины ног или рук в вытянутом положении [25, 26]. Существуют рекомендации для этих альтернативных измерений [26]. Также оценивается окружность головы, толщина кожной складки над трицепсами, окружность середины плеча. Эти показатели даже более точно определяют недостаточность питания, чем рост и вес [27]. У детей с НЗ и с признаками недоедания толщина кожной складки под лопаткой меньше подвержена изменениям, чем толщина кожной складки над трицепсом [28].

Физикальный осмотр должен выявлять такие признаки недостаточного питания, как пролежни и периферические отеки. Оценивается

степень контрактур и сколиоза, повышение или снижение мышечного тонуса, а также хореоатетодные движения. Тщательно исследуется полость рта и зубы, поскольку гиперплазия десен и не санированная полость рта могут вызывать дискомфорт, затрудняя оральный прием пищи. При аускультации легких можно заподозрить признаки хронической аспирации. Может быть полезным исследование формы пальцев («барабанные палочки»), а также оценка насыщения кислородом. Осмотр живота и, при необходимости, ректальное исследование для выявления запора.

Общий анализ крови, как правило, не требуется. При полном биохимическом анализе крови можно выявить дефицит железа. Уровень сывороточного альбумина отражает состояние питания, но не является очень надежным показателем в данной популяции [29]. Электролиты, как правило, в пределах нормы. У пациентов с подозрением на остеопороз необходимо проверять уровень фосфора, кальция, щелочной фосфатазы и витамина D, а также проводить костную денситометрию.

При подозрении на оромоторную дисфункцию хорошая клиническая оценка опытным врачом может быть достаточной для обнаружения аспирации пищи. Изучение функции глотания с использованием разных типов пищи и жидкостей используется для оценки эффективности и безопасности процесса проглатывания и может дать врачу информацию о риске аспирации у ребенка. Изучение процесса глотания позволяет также дать рекомендации в отношении выбора правильного положения для кормления и возможные структурные ограничения. Тем не менее интерпретация исследования глотания ставится под сомнение, врач должен обязательно учитывать клинические симптомы аспирации у ребенка и быть бдительным, вынося заключение, основываясь исключительно на результатах изучения глотания.

Диагноз гастроэзофагеального рефлюкса выставляется на основании характерных симптомов. Исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта показано для диагностики возможных аномалий развития, таких как синдром верхней брыжеечной артерии, который часто наблюдается у детей со сколиозом и у детей с быстрой потерей массы тела. У пациентов с хронической аспирацией 24-часовое измерение pH пищевода может помочь устано-

вить, является ли аспирация вторичной по отношению к гастроэзофагеально-рефлюксной болезни. Сканирование опорожнения желудка полезно в диагностике замедленной эвакуации содержимого желудка и возможной аспирации содержимого в легкие.

Проблемы, чаще всего встречающиеся у пациентов с НЗ

Гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь. Гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характерна для большей части детей с ДЦП [7, 8]. Также у них часто наблюдается замедленная эвакуация содержимого желудка. Следствием желудочно-пищеводного рефлюкса являются рвота, которая приводит к увеличению потерь питательных веществ; рефлюкс-эзофагит, из-за которого происходит отказ от еды; аспирация содержимым желудка в легкие. Лечение ГЭРБ включает: возвышенное положение головы и спины, использование ингибиторов протонной помпы или гистаминовых блокаторов. Прокинетики и подбор адекватного питания также могут быть полезны в большей части случаев. При неэффективности медикаментозного лечения у детей с тяжелым желудочно-пищеводным рефлюксом может потребоваться хирургическое антирефлюксное вмешательство.

Тем не менее необходимо тщательно отбирать пациентов для оперативной коррекции, так как неврологические больные, как известно, имеют большее количество осложнений после этого вида вмешательства, чем в популяции в целом [30—33].

Легочная аспирация. Легочная аспирация может быть результатом дисфункции глотания с аспирацией слюны и/или желудочного содержимого у больных с желудочно-пищеводным рефлюксом. Важно различать эти типы патологии для выбора адекватной тактики лечения.

Кроме того, тяжело дифференцировать респираторные симптомы вирусного происхождения и похожие симптомы вследствие аспирации. Внебольничная пневмония у ребенка с тяжелой неврологической патологией может ошибочно быть принята за аспирационную, что приведет к необоснованным вмешательствам.

Остеопороз. Остеопения и остеопороз часто встречаются в популяции детей с НЗ [34, 35]. Факторы, способствующие развитию данной патологии, следующие: гиподинамия, низкий вес, недостаточное питание, недостаточ-

ное пребывание на солнце и использование противосудорожных лекарств. Все это ведет к нарушению метаболизма витамина D [36—40]. Поступление витамина D, фосфора и кальция с пищей недостаточно у значительной части этих детей [41, 42] и часто усугубляется использованием молочных смесей для взрослых, где соотношение калорий и питательных веществ не отвечает требованиям растущего ребенка.

У таких пациентов тяжело оценить минеральную плотность костной ткани из-за деформаций скелета и невозможности стоять неподвижно при обследовании. В то время как костная денситометрия остается золотым стандартом, из-за особенностей таких детей проще провести костное количественное ультразвуковое исследование, что может стать полезным подспорьем в будущем [43].

Патологические переломы могут быть очень серьезными, поэтому остеопороз должен быть предотвращен адекватным потреблением кальция, фосфора и витамина D с пищей. Хороший результат показало использование бифосфонатов у этих детей [44].

Пищевая интервенция

Определение потребностей в энергии. В этой гетерогенной популяции энергетические потребности определить тяжело. Большинство методов, используемых для определения энергозатрат, имеют обыкновение переоценивать потребности в энергии у пациентов с НЗ [10, 11]. Расчеты должны производиться индивидуально, принимая во внимание способность к движению, мышечный тонус, уровень активности, изменения метаболизма и рост. Может быть использована непрямая калориметрия, но она не везде доступна. Различные методы для расчета потребностей в энергии суммированы ниже. Тем не менее лучшим способом гарантировать адекватное поступление пищи является мониторинг набора веса в ответ на диетическую терапию.

Расчет энергетических потребностей у пациентов с НЗ

Метод Крика:

Ккал/день = (ОО × фактор мышечного тонуса × коэффициент активности) + фактор роста, где ОО (основной обмен, ккал/день) = площадь поверхности тела (м²) × нормальная скорость метаболизма (ккал/м²/ч) × 24 ч

или уравнение Гаррисона—Бенедикта, или формула Шофилда, или формула ВОЗ;

фактор мышечного тонуса: 0,9 — если снижен; 1,0 — если нормальный; 1,1 — если повышен;

коэффициент активности: 1,15 — если прикован к постели; 1,2 — если зависим от опекуна; 1,25 — если ползает; 1,3 — если ходит;

фактор роста: 5 ккал/г от желаемого прироста веса.

Расчет по росту:

14,7 ккал/см — у детей без моторной дисфункции;

13,9 ккал/см — у амбулаторных больных с моторной дисфункцией;

11,1 ккал/см — у лежачих пациентов.

Улучшение перорального приема пищи.

Самый простой и наименее инвазивный метод увеличения потребления энергии заключается в оптимизации перорального приема пищи. Очень важным является правильное положение ребенка во время приема пищи. Оромоторные навыки могут быть улучшены с проведением терапии, хотя результаты не всегда могут быть утешительными [45—47]. Консистенцию еды можно корректировать, используя специальные загустители (например, пектин или «Ресурс Тикен Ап Клиа» производства Нестле) [48], что помогает приготовить необходимой степени густоты пищу для лучшего проглатывания ребенком, которое определяется в процессе исследования глотания. Калорийность еды может быть увеличена при участии врача-диетолога добавлением модульных питательных веществ, изменением состава пищи или использованием высококалорийных смесей. Пероральный прием пищи должен продолжаться до тех пор, пока нет риска аспирации, если ребенок хорошо растет и время, затрачиваемое на кормление, остается в допустимых пределах.

Энтеральное питание. Когда пероральный прием пищи небезопасный, недостаточный или занимает слишком много времени, должно быть начато энтеральное принудительное питание.

Энтеральный доступ. Тип энтерального доступа будет зависеть от предполагаемой продолжительности принудительной энтеральной поддержки, а также от клинического состояния ребенка.

Назогастральные трубки малоинвазивны, но легко смещаются и часто вызывают местные осложнения (гайморит, застойный отит, раздра-

жение кожи и др.). Как правило, назогастральное питание должно использоваться только для краткосрочной поддержки (менее 3 мес). Оно может быть полезно для правильной оценки толерантности к еде и эффективности принимаемой пищи.

Для долгосрочного энтерального питания (более чем 3 мес, по другим данным, более 4 нед) должна быть рассмотрена возможность гастростомии. Эта процедура агрессивнее, но является более удобной и эстетически приемлемой. Гастростомия может проводиться при помощи открытого хирургического вмешательства, лапароскопически, эндоскопически (чрескожная эндоскопическая гастростомия) или при помощи интервенционной радиологии. Решение принимается с учетом профессиональных навыков и опыта врачей стационара и необходимости в сопутствующей антирефлюксной операции (АРО). Детям с симптомами рефлюкса, которые не отвечают на проводимую медикаментозную терапию или имеют признаки хронической легочной аспирации из-за заброса содержимого желудка, должна проводиться как гастростомия, так и антирефлюксная операция. Детям без симптомов рефлюкса или с рефлюксом легкой степени, хорошо отвечающим на проводимое лечение, можно проводить эндоскопическую или радиологическую гастростомию. Профилактическая АРО не показана [49—52]. Выбор между гастростомией с АРО или без нее должен быть тщательно проанализирован, так как риск послеоперационных осложнений у неврологически компрометированных пациентов крайне высок [30—32, 53, 54].

В тяжелых случаях полезно перейти на назогастральное кормление в течение 1 мес, чтобы дать организму привыкнуть, прежде чем принимать решение об операции. Это особенно важно у пациентов, для которых показанием к АРО является рецидивирующая аспирационная пневмония, так как при ней трудно отличить аспирацию вследствие дисфункции глотания от аспирации вследствие желудочно-пищеводного рефлюкса. У некоторых детей рефлюкс может развиваться после наложения гастростомы. Неясно, является ли это следствием изменения объема, консистенции или состава пищи или же следствием самой процедуры. Если возникает эта проблема, то прежде прибегают к назначению медикаментозной терапии в виде

прокинетики, меняют смесь или частоту и объем кормления.

В некоторых случаях пациентам может потребоваться кормление в тощую кишку. Назо-еюнальное кормление должно использоваться для краткосрочного энтерального питания у больных с желудочно-пищеводным рефлюксом или нарушенной желудочной моторикой. Длительное гастроеюнальное кормление следует использовать только у пациентов с рефлюксом, которым, по разным причинам, антирефлюксная операция не может быть проведена. Надо помнить, что гастроеюнальные зонды часто смещаются обратно в желудок, что требует их репозиции под контролем рентгеноскопии. Кроме того, эти зонды, как правило, меньшего калибра и чаще засоряются. Кормление в еюнотому менее физиологично, так как, во-первых, пища минует желудок, во-вторых, отсутствует возможность прерывистого кормления, а лишь только титрование еды. Еюнотомия может быть вариантом только в особых случаях.

Энтеральные смеси. До 12-месячного возраста следует использовать грудное молоко и/или детские молочные смеси. У пациентов с потребностями в высококалорийной пище или с плохой переносимостью к возрастающему объему смеси, можно применять концентрированные или обогащенные модульными питательными веществами («PreNanFM85», углеводные полимеры, липиды) смеси. Добавление модульных питательных веществ должен назначать врач, владеющий знаниями по питанию, чтобы окончательный состав диеты был адекватным и чтобы избежать ошибок в приготовлении смеси. У некоторых пациентов можно использовать смеси на основе полного гидролиза белка (Алфаре) или аминокислот (Алфаре Амино).

Для детей старше 12 мес предпочтительно использовать формулу: 1 ккал/мл смеси. С осторожностью, контролируя статус гидратации, можно применять формулу 1,5 ккал/мл. Смеси, содержащие пребиотики (например, Клинутрен Юниор), предпочтительны при наличии запоров. Формулы, применяемые у взрослых, необходимо избегать, поскольку соотношение калорий к питательным веществам не является оптимальным для детей. Их использование может привести к недостатку кальция, фосфора и авитаминозу, особенно у пациентов с низкокалорийной диетой. Большинство детей

усваивают полимерные смеси, но в некоторых случаях могут потребоваться полуэлементные смеси (Пептамен, Пептамен Юниор) или элементные смеси (Алфаре Амино) [55].

Режим кормления. Выбор режима кормления зависит от энтерального доступа, активности ребенка, потребности в калориях и толерантности к процессу кормления. У детей с плохой переносимостью болюсного кормления в желудок, может потребоваться непрерывное титрование пищи. Такое питание может быть также необходимым для детей с демпинг-синдромом. Непрерывное титрование всегда следует использовать, при наличии у ребенка гастроеюнальной трубки. В домашних условиях предпочтительнее болюсное питание, поскольку оно дает больше свободы опекуну и пациенту. Ребенку с потребностями в высококалорийной диете и с плохой переносимостью объема может быть благоприятна такая комбинация: днем болюсное кормление, а ночью титрование еды.

Мониторинг питания. Дети с неврологической патологией зачастую не в состоянии пожаловаться на чувство голода или насыщения. При зондовом питании есть вероятность перекармливания ребенка. У некоторых детей с началом кормления через гастростому отмечается избыточный набор массы тела [6]. Так как эти дети часто передвигаются на инвалидной коляске и зависят от опекуна при передвижениях и перекладываниях, важно избегать чрезмерного увеличения веса. Мышечная масса тела у этих детей развита слабо. Избыточный вес появляется, в основном, за счет жировой ткани. У детей в возрасте до 3 лет и с нормальным уровнем активности соотношение веса к росту должно быть в пределах 50-й перцентили. Для детей старшего возраста, которые вынуждены пользоваться инвалидным креслом, но в состоянии передвигаться самостоятельно, соотношение веса к росту должно быть на уровне 25-й перцентили. Для прикованных к постели пациентов уровень 10-й перцентили может быть достаточен [12].

Этические и социальные проблемы. Обеспечение адекватного питания должно быть приоритетом при уходе за детьми с неврологической патологией. Целью должно быть улучшение их качества жизни. Многие дети с неврологической патологией в конечном итоге будут нуждаться в гастростоме. Хотя не существует рандомизированных, контролируемых исследований,

где бы сравнивался оральный прием пищи и питание через гастростомическую трубку, последнее оправдало себя, показав улучшение статуса питания, а также сокращение времени, затрачиваемого на кормление ребенка, что улучшает качество жизни как пациента, так и опекуна [4—6, 47, 56—60].

Тем не менее родителям бывает трудно принять гастростомию, так как в этом они видят свою несостоятельность адекватно накормить ребенка. Врач должен уважать желания родителей, и гастростома должна быть установлена тогда, когда родители к ней готовы, либо, когда пероральное кормление угрожает здоровью ребенка или его статусу питания. Важно участие всей команды медиков, социальных работников, психологов для поддержки родителей.

Таким образом, на основании вышеприведенных сведений об особенностях питания детей с НЗ можно выделить основные аспекты, которые необходимо учитывать при их лечении.

- Недостаточное питание не следует считать нормальным состоянием у неврологических пациентов. Пищевое вмешательство должно проводиться мультидисциплинарной командой профессионалов (врачи-неврологи, педиатры, врачи интенсивной терапии, детские хирурги), чтобы обеспечить адекватный рост, улучшить качество жизни и оптимизировать функциональное состояние больного человека. Ранняя интервенция в питание, надлежащая поддержка и непрерывный контроль за выполнением необходимы для достижения успеха.

- Пищевая поддержка должна быть одной из приоритетных частей ведения детей с неврологической патологией.

- Должна быть вовлечена многопрофильная группа специалистов в обеспечение питания детей этого профиля.

- Дети, подверженные риску проблем, связанных с питанием, должны выявляться как можно раньше.

- Оценку состояния питания у детей неврологического профиля следует проводить минимум 1 раз в год и 2—4 раза в год у младенцев и детей в возрасте до 3-х лет.

- Оральное питание, если это безопасно для ребенка, должно быть оптимизировано.

- Зондовое (энтеростомическое) кормление следует инициировать у детей с оромоторной дисфункцией, приводящей к клинически значи-

мым аспирациям и у пациентов, у которых при пероральном приеме пищи не может поддерживаться адекватный статус питания.

- Кормление через назогастральный зонд применяется для кратковременного (менее 3 мес) кормления. При этом используются зонды из поливинилхлорида (если происходит кормление продолжительностью менее 1 нед) и зонды из силикона или полиуретана (в случаях более долгосрочного использования).

- У детей, требующих длительного зондового кормления, следует рассмотреть вариант гастростомии (еюностомии).

- У детей со значительным гастроэзофагальным рефлюксом должна применяться АРО.

- Реакция пациента на пищевую интервенцию должна тщательно контролироваться, чтобы избежать чрезмерного увеличения массы тела после начала зондового кормления.

- Для энтерального питания детей должны применяться педиатрические смеси, чтобы избежать дефицита питательных микроэлементов.

Контактная информация:

Очеретний Максим Дмитриевич — врач-анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением интенсивной терапии и реанимации.

Городская детская инфекционная клиническая больница, 220018, г. Минск, ул. Якубовского, 53; сл. тел. +375 17 365-55-58.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Stallings V. A., Zemel B. S., Davies J. C., et al. Energy expenditure of children and adolescents with severe disabilities: A cerebral palsy model. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 64: 627—34.
2. Reilly S., Skuse D. Characteristics and management of feeding problems of young children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1992; 34: 379—88.
3. Reilly S., Skuse D., Poblete X. Prevalence of feeding problems and oral motor dysfunction in children with cerebral palsy: A community survey. *J. Pediatr.* 1996; 129: 877—82.
4. Kong C. K., Wong H. S. Weight-for-height values and limb anthropometric composition of tube-fed children with quadriplegic cerebral palsy. *Pediatrics.* 2005; 116: e839—45.
5. Corwin D. S., Isaacs J. S., Georgeson K. E., et al. Weight and length increases in children after gastrostomy placement. *J. Am. Diet. Assoc.* 1996; 96: 874—9.
6. Rempel G. R., Colwell S. O., Nelson R. P. Growth in children with cerebral palsy fed via gastrostomy. *Pediatrics.* 1988; 82: 857—62.
7. Ravelli A. M., Milla P. J. Vomiting and gastroesophageal motor activity in children with disorders of the central nervous system. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998; 26: 56—63.
8. Sondheimer J. M., Morris B. A. Gastroesophageal reflux among severely retarded children. *J. Pediatr.* 1979; 94: 710—4.

9. Azcue M. P., Zello G. A., Levy L. D., Pencharz P. B. Energy expenditure and body composition in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *J. Pediatr.* 1996; 129: 870—6.
10. Bandini L. G., Puelzl-Quinn H., Morelli J. A., Fukagawa N. K. Estimation of energy requirements in persons with severe central nervous system impairment. *J. Pediatr.* 1995; 126: 828—32.
11. Hogan S. E. Energy requirements of children with cerebral palsy. *Can. J. Diet. Pract. Res.* 2004; 65: 124—30.
12. Krick J., Murphy P. E., Markham J. F., Shapiro B. K. A proposed formula for calculating energy needs of children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1992; 34: 481—7.
13. Fung E. B., Samson-Fang L., Stallings V. A., et al. Feeding dysfunction is associated with poor growth and health status in children with cerebral palsy. *J. Am. Diet. Assoc.* 2002; 102: 361—73.
14. Thommessen M., Riis G., Kase B. F., et al. Energy and nutrient intakes of disabled children: Do feeding problems make a difference? *J. Am. Diet. Assoc.* 1991; 91: 1522—5.
15. Sullivan P. B., Lambert B., Rose M., et al. Prevalence and severity of feeding and nutritional problems in children with neurological impairment: Oxford Feeding Study. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2000; 42: 674—80.
16. Sullivan P. B., Juszczak E., Lambert B. R., et al. Impact of feeding problems on nutritional intake and growth: Oxford Feeding Study II. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2002; 44: 461—7.
17. Troughton K. E., Hill A. E. Relation between objectively measured feeding competence and nutrition in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2001; 43: 187—90.
18. Thommessen M., Heiberg A., Kase B. F., et al. Feeding problems, height and weight in different groups of disabled children. *Acta. Paediatr. Scand.* 1991; 80: 527—33.
19. Motion S., Northstone K., Emond A., et al. Early feeding problems in children with cerebral palsy: Weight and neurodevelopmental outcomes. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2002; 44: 40—3.
20. Krick J., Van Duyn M. A. The relationship between oral-motor involvement and growth: A pilot study in a pediatric population with cerebral palsy. *J. Am. Diet. Assoc.* 1984; 84: 555—9.
21. Gisel E. G., Patrick J. Identification of children with cerebral palsy unable to maintain a normal nutritional state. *Lancet.* 1988: 283—6.
22. Stevenson R. D., Roberts C. D., Vogtle L. The effect of non-nutritional factors on growth in cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1995; 37: 124—30.
23. Stallings V. A., Charney E. B., Davies J. C., Cronk C. E. Nutritional status and growth of children with diplegic or hemiplegic cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1993; 35: 997—1006.
24. Rogers B. T., Arvedson J., Msall M., Demerath R. R. Hypoxemia during oral feeding of children with severe cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1993; 35: 3—10.
25. Hogan S. E. Knee height as a predictor of recumbent length for individuals with mobility-impaired cerebral palsy. *J. Am. Coll. Nutr.* 1999; 18: 201—5.
26. Spender Q. W., Cronk C. E., Charney E. B., Stallings V. A. Assessment of linear growth of children with cerebral palsy: Use of alternative measures to height or length. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1989; 31: 206—14.
27. Samson-Fang L. J., Stevenson R. D. Identification of malnutrition in children with cerebral palsy: Poor performance of weight-for-height centiles. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2000; 42: 162—8.
28. Stallings V. A., Charney E. B., Davies J. C., Cronk C. E. Nutrition-related growth failure of children with quadriplegic cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1993; 35: 126—38.
29. Lark R. K., Williams C. L., Stadler D., et al. Serum prealbumin and albumin concentrations do not reflect nutritional state in children with cerebral palsy. *J. Pediatr.* 2005; 147: 695—7.
30. Richards C. A., Andrews P. L., Spitz L., Milla P. J. Nissen fundoplication may induce gastric myoelectrical disturbance in children. *J. Pediatr. Surg.* 1998; 33: 1801—5.
31. Martinez D. A., Ginn-Pease M. E., Caniano D. A. Sequelae of antireflux surgery in profoundly disabled children. *J. Pediatr. Surg.* 1992; 27: 267—71.
32. Pearl R. H., Robie D. K., Ein S. H., et al. Complications of gastroesophageal antireflux surgery in neurologically impaired versus neurologically normal children. *J. Pediatr. Surg.* 1990; 25: 1169—73.
33. Kimber C., Kiely E. M., Spitz L. The failure rate of surgery for gastro-oesophageal reflux. *J. Pediatr. Surg.* 1998; 33: 64—6.
34. Henderson R. C., Kairalla J. A., Barrington J. W. Longitudinal changes in bone density in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *J. Pediatr.* 2005; 146: 769—75.
35. Henderson R. C., Lark R. K., Gurka M. J., et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics.* 2002; 110: e5.
36. Henderson R. C., Kairalla J., Abbas A., Stevenson R. D. Predicting low bone density in children and young adults with quadriplegic cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2004; 46: 416—9.
37. Bischof F., Basu D., Pettifor J. M. Pathological long-bone fractures in residents with cerebral palsy in a long-term care facility in South Africa. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2002; 44: 119—22.
38. Morijiri Y., Sato T. Factors causing rickets in institutionalized handicapped children on anticonvulsant therapy. *Arch. Dis. Child.* 1981; 56: 446—9.
39. Baer M. T., Kozlowski B. W., Blyler E. M., et al. Vitamin D, calcium, and bone status in children with developmental delay in relation to anticonvulsant use and ambulatory status. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 65: 1042—51.
40. Tolman K. G., Jubiz W., Sannella J. J., et al. Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children. *Pediatrics.* 1975; 56: 45—50.
41. Duncan B., Barton L. L., Lloyd J., Marks-Katz M. Dietary considerations in osteopenia in tube-fed nonambulatory children with cerebral palsy. *Clin. Pediatr. (Phila).* 1999; 38: 133—7.
42. Fried M. D., Pencharz P. B. Energy and nutrient intakes of children with spastic quadriplegia. *J. Pediatr.* 1991; 119: 947—9.
43. Hartman C., Brik R., Tamir A., et al. Bone quantitative ultrasound and nutritional status in severely handicapped institutionalized children and adolescents. *Clin. Nutr.* 2004; 23: 89—98.
44. Henderson R. C., Lark R. K., Kecskemethy H. H., et al. Biphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Pediatr.* 2002; 141: 644—51.

45. Gisel E. G. Effect of oral sensorimotor treatment on measures of growth and efficiency of eating in the moderately eating-impaired child with cerebral palsy. *Dysphagia*. 1996; 11: 48—58.
46. Pinnington L., Hegarty J. Effects of consistent food presentation on oral-motor skill acquisition in children with severe neurological impairment. *Dysphagia*. 2000; 15: 213—23.
47. Rogers B. Feeding method and health outcomes of children with cerebral palsy. *J. Pediatr.* 2004; 145: S28—32.
48. Miyazawa R., Tomomasa T., Kaneko H., et al. Effects of pectin liquid on gastroesophageal reflux disease in children with cerebral palsy. *BMC Gastroenterology*. 2008; 16: 8—11.
49. Sulaeman E., Udall J. N. Jr., Brown R. F., et al. Gastroesophageal reflux and Nissen fundoplication following percutaneous endoscopic gastrostomy in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998; 26: 269—73.
50. Byrne W. J. A reevaluation of the role of antireflux procedures in severely neurologically handicapped children requiring a gastrostomy for feeding. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1990; 11: 141.
51. Isch J. A., Rescorla F.J., Scherer L. R III, et al. The development of gastroesophageal reflux after percutaneous endoscopic gastrostomy. *J. Pediatr. Surg.* 1997; 32: 321—2.
52. Khattak I. U., Kimber C., Kiely E. M., Spitz L. Percutaneous endoscopic gastrostomy in paediatric practice: Complications and outcome. *J. Pediatr. Surg.* 1998; 33: 67—72.
53. Spitz L., Roth K., Kiely E. M., et al. Operation for gastroesophageal reflux associated with severe mental retardation. *Arch. Dis. Child.* 1993; 68: 347—51.
54. Borgstein E. S., Heij H. A., Beugelaar J. D., et al. Risks and benefits of antireflux operations in neurologically impaired children. *Eur. J. Pediatr.* 1994; 153: 248—51.
55. Miele E., Staiano A., Tozzi A., et al. Clinical response to amino acid-based formula in neurologically impaired children with refractory esophagitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002; 35: 314—9.
56. Sullivan P. B., Juszczak E., Bachlet A. M., et al. Gastrostomy tube feeding in children with cerebral palsy: A prospective, longitudinal study. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2005; 47: 77—85.
57. Sullivan P. B., Juszczak E., Bachlet A. M., et al. Impact of gastrostomy tube feeding on the quality of life of carers of children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2004; 46: 796—800.
58. Smith S. W., Camfield C., Camfield P. Living with cerebral palsy and tube feeding: A population-based follow-up study. *J. Pediatr.* 1999; 135: 307—10.
59. Samson-Fang L, Butler C, O'Donnell M, AACPDM. Effects of gastrostomy feeding in children with cerebral palsy: An AACPDM evidence report. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2003; 45: 415—26.
60. Sleigh G., Brocklehurst P. Gastrostomy feeding in cerebral palsy: A systematic review. *Arch. Dis. Child.* 2004; 89: 534—9.
61. Sanders K. D., Cox K., Cannon R., et al. Growth response to enteral feeding by children with cerebral palsy. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1990; 14: 23—6.
62. Stevenson R. D., Hayes R. P., Cater L. V., Blackman J. A. Clinical correlates of linear growth in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1994; 36: 135—42.
63. Stevenson R. D., Roberts C. D., Vogtle L. The effect of non-nutritional factors on growth in cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1995; 37: 124—30.

Поступила 14.12.16.



Г. П. ТИХОВА

ГРАФИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ МЕТА-АНАЛИЗА

ООО «ИнтелТекЛаб», Петрозаводск

Результаты количественных систематических обзоров Кокрановского общества, так называемых мета-анализов, оформляются в виде графиков, строго соответствующих стандартам Кокрановской базы данных для подобных исследований. Иногда отчет по мета-анализу на 90% состоит именно из этих специфического вида диаграмм. Они аккумулируют в себе всю информацию, необходимую для оценки адекватности проведенного исследования с точки зрения стратегии поиска статей, методов обработки данных, гетерогенности выборки, статистической и клинической значимости полученных результатов. Чтобы быстро и эффективно ориентироваться в графическом портрете мета-анализа, необходимо знать, какая информация содержится в тех или иных кратких обозначениях и как ее интерпретировать. Этим вопросам посвящена данная статья.

Ключевые слова: мета-анализ, форест-график, гетерогенность исследований.

GRAPHICAL PORTRAIT OF META-ANALYSIS RESULTS

The results of quantitative systematic reviews issued by Cochrane society, so-called meta-analysis, are formulated in diagrams. These graphical forms are arranged strictly in accordance with Cochrane database standards for this type of investigations. Sometimes these specific diagrams may occupy up to 90% of the review. They accumulate all valuable information necessary to assess the conducted meta-analysis correctness taking into account the strategy of searching for articles, the data processing methods, the pooled samples heterogeneity, and the results statistical and clinical significance. To be able to find valuable information in the meta-analysis graphical portrait quickly and effectively one needs to know what data is expressed in short signs and abbreviations and what it means. These aspects are clarified in the article.

Key words: meta-analysis, forest graph, heterogeneity.

HEALTHCARE. 2017; 2: 53—57.

GRAPHICAL PORTRAIT OF META-ANALYSIS RESULTS

G. P. Tikhova

На сегодняшний день в медицине накопление результатов клинических испытаний и научных исследований происходит такими темпами, что ни один специалист не в состоянии охватить весь объем появляющихся новых данных по интересующим его вопросам. Эта проблема возникла еще в конце прошлого века, но сейчас, с развитием широкого и свободного доступа к оперативному сбору и быстрой обработке данных, она стоит как никогда остро. Систематические обзоры по различным проблемам медицинской науки и практики являются тем спасительным кругом в разрастающемся океане новой информации, который позволяет сохранять горизонт обозримым и держаться в курсе основных значимых инноваций и разработок. Наибольшей популярностью пользуются систематические обзоры Кокрановского общества. Их дизайн, структура и методы строго определены различными документами этой организации. Систематический обзор необязательно должен содержать какие-то количественные оценки и ста-

стистические параметры, но если таковые имеются, то для них непременно должен быть проведен мета-анализ.

Процедура мета-анализа строго регламентирована и математически обоснована. Результаты мета-анализа подаются в виде графика, который также не может быть произвольного вида, а должен соответствовать стандарту, определенному Кокрановскими документами. Иногда отчет по мета-анализу на 90% состоит именно из этих специфического вида диаграмм. Они аккумулируют в себе всю информацию, необходимую для оценки адекватности проведенного исследования с точки зрения стратегии поиска статей, методов обработки данных, гетерогенности выборки, статистической и клинической значимости полученных результатов. Чтобы быстро и эффективно ориентироваться в графическом портрете мета-анализа, необходимо знать, какая информация содержится в тех или иных кратких обозначениях и как ее интерпретировать.

Что такое мета-анализ?

Прежде всего, необходимо отметить, что мета-анализ — это статистический метод синтеза результатов нескольких (любого количества) исследований. Из этого следует, что для мета-анализа подходят только те исследования, которые содержат количественные данные, и не просто любые числа, а статистические оценки и/или исходные выборки, к которым можно применять статистические методы обработки данных. Например, исследования, содержащие оценку эффекта какого-либо вмешательства или препарата, описанную в качественных терминах «лучше/хуже», никоим образом не смогут стать основой для мета-анализа, так как в таких терминах статистика не работает. Если же исследования выражают оценку эффекта в виде относительного риска или отношения шансов, то для них можно провести мета-анализ по всем правилам этой статистической процедуры.

Сама процедура мета-анализа состоит из трех основных частей, каждая из которых отражает ключевые моменты синтеза информации и получения интегральной оценки изучаемого эффекта или какого-либо показателя:

- получение интегральной количественной оценки вместе с ее доверительным интервалом (чаще всего 95-процентным) для изучаемого эффекта (вмешательства/фактора риска/процедуры лечения/схемы препарата) после слияния всех данных из выбранных исследований;
- проверка статистической достоверности полученной интегральной оценки (то есть выяснение, является ли отличие эффекта от нулевого достаточно большим, чтобы не считать это случайностью);
- проверка исходных исследований на значимую гетерогенность (то есть определение, является ли вариация эффекта в исследованиях больше той величины, которая может быть объяснена случайностью).

Мета-анализ аккумулирует данные из нескольких исходных исследований, а значит, его интегральная выборка увеличивается, что позволяет сделать оценку эффекта или другого исследуемого показателя более точной и добиться статистической достоверности результатов на заданном уровне значимости даже в том случае, когда каждое по отдельности исследование не смогло этого сделать. Однако

это справедливо только в том случае, если синтезируются исследования с одинаковыми конечными точками и максимально сходными изучаемыми популяциями, при этом объемы выборок могут существенно различаться, иногда в разы и даже на порядок.

Методы взвешивания позволяют сбалансировать вклады каждой исходной работы таким образом, что небольшие исследования и объемные мультицентровые проекты мирно сосуществуют в одном обзоре и их результаты включаются в формулу расчета интегральной оценки в соответствии с их информативностью.

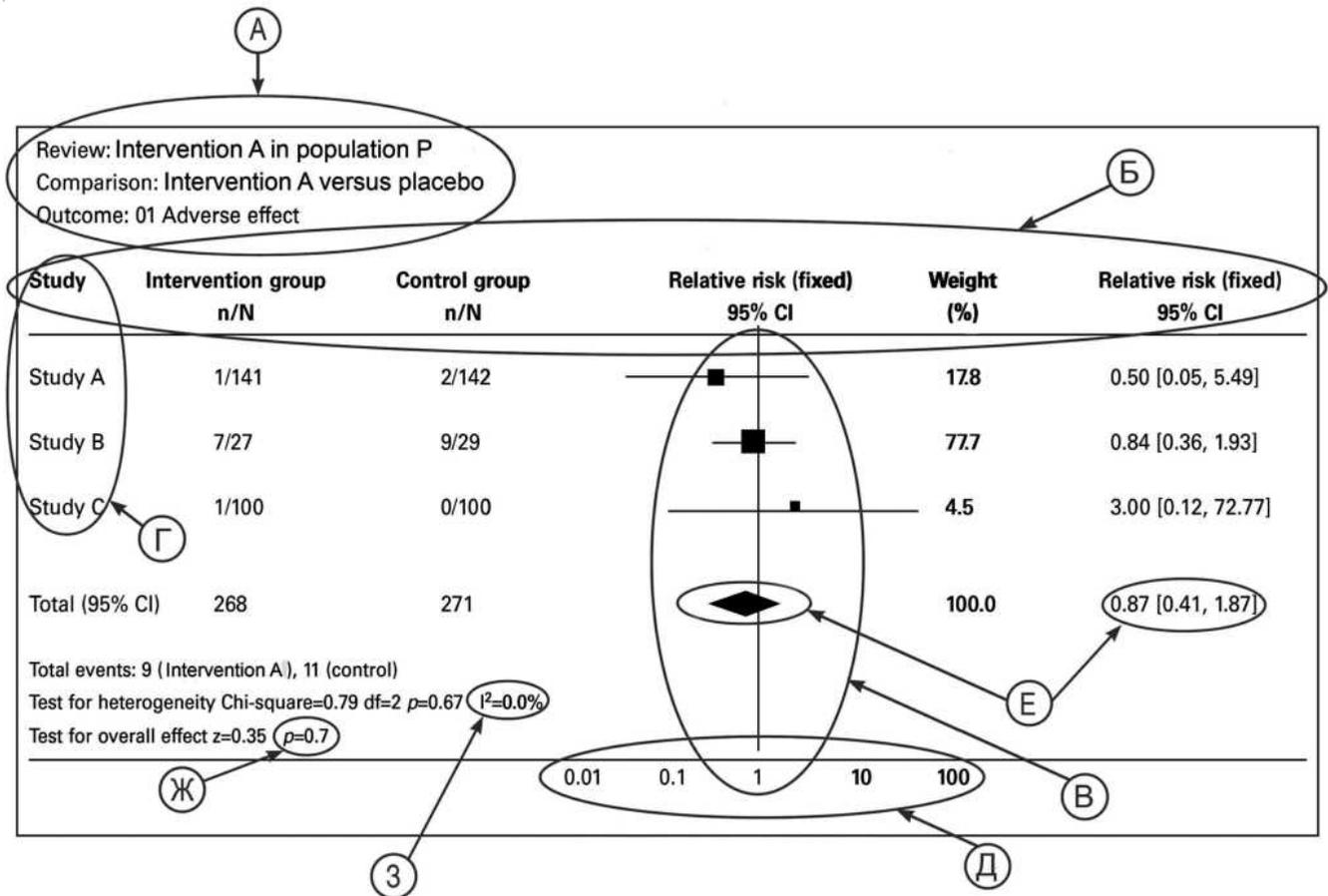
Для того чтобы итоги такого аналитического исследования воспринимались легче и нагляднее, Кокрановское общество разработало стандарт графического изображения результатов мета-анализа. На рисунке представлен пример такого графика, на нем мы и рассмотрим все важнейшие детали, которые отражают суть проведенного исследования.

Описание популяции, цели исследования и изучаемой конечной точки

Несколько строк в верхней части графика (рис., А) полностью описывают ту популяцию, на которой проводились отобранные для мета-анализа исследования. Кроме того, там же указан фактор воздействия (лечение или фактор риска) для группы исследования, а также вид контроля (активный или пассивный) для группы сравнения. В самой нижней строке этого блока указывается конечная точка исследования, чаще всего это некоторое событие, исход, частота которого регистрируется как в группе исследования, так и в группе контроля.

Форест-график

Далее на всем поле графика четко просматриваются шесть колонок (рис., Б): название исследования, объем выборки и количество изучаемых исходов в группе исследования, те же параметры в группе сравнения, собственно форест-диаграмма, относительный (в %) вес каждого из исследований, включенных в мета-анализ, и числовое выражение эффекта вместе с его 95% доверительным интервалом, полученное в каждом исходном исследовании. Как правило, порядок следования и количество колонок на Кокрановских графиках остается неизменным. Иногда могут быть опущены данные по контрольной группе, но заголовки над



Пример построения и интерпретация форест-графика — графического изображения результатов мета-анализа в стандарте Кокрановского систематического обзора

колонками (см. рис., Б) всегда подскажут, к какой группе относятся данные, расположенные ниже. Центральной фигурой во всей диаграмме является, конечно, сам форест-график (см. рис., В).

Очень трудно подобрать соответствующий русский термин для этого изображения, который был бы столь же коротким и благозвучным. Такого рода графики широко используются для наглядного изображения эффекта, выраженного в терминах относительного риска или отношения шансов с их доверительными интервалами. Вертикальная ось такого графика не является числовой и поэтому не градуируется. На ней отмечаются названия исследований, включенных в мета-анализ (рис., Г). Горизонтальная ось часто является логарифмической (рис., Д), то есть равные расстояния между отмеченными числами не означают равенство разностей между соседними значениями. На уровне значения, равного 1 (единицы), проведена вертикальная черта, означающая нулевой эффект. Все значения

эффекта, которые находятся слева от нее, свидетельствуют о превышении частоты изучаемого исхода в группе контроля над таковой в группе исследования. Справа от отметки нулевого эффекта располагаются его значения, указывающие, что в группе исследования частота больше, чем в группе сравнения. Рядом с каждым исходным исследованием на соответствующей высоте находится квадрат, сопровождаемый горизонтальными линиями, протянутыми влево и вправо от него. Это графическое отображение величины эффекта (относительного риска или отношения шансов), полученное в данном исследовании. Квадрат указывает на число, которому равен эффект, а линии отображают протяженность его доверительного интервала. Если линия пересекает вертикальную отметку нулевого эффекта слева или справа, это означает, что полученная величина эффекта статистически недостоверна, то есть ее отличие от нулевого эффекта может быть случайностью, обусловленной

особенностями выборки, но не объективными свойствами изучаемого процесса. Если линия доверительного интервала не имеет пересечения с вертикальным визиром нулевого эффекта, то величина эффекта статистически достоверно отлична от нуля и не может быть объяснена случайностью. Размер квадрата указывает на относительный вес соответствующего исследования среди всех включенных в мета-анализ работ. Результаты большего по мощности исследования изображаются большим квадратом. Самая нижняя фигура на графике — ромб — требует отдельного пояснения (рис., Е). Ромбом обозначается оценка эффекта, рассчитанная по общей выборке всех исходных исследований. Вертикальные вершины ромба расположены на отметке, равной значению общего эффекта, а боковые вершины отмечают границы доверительного интервала оценки. Поскольку общая выборка всегда существенно больше выборки любого исходного исследования, то длина горизонтальной диагонали ромба всегда достаточно мала, следовательно, точность общей оценки, полученной в результате мета-анализа, всегда значительно выше, чем в любом из исходных исследований и это видно непосредственно на графике. В колонке весов (справа) стоит значение 100%, а рядом значение общего эффекта вместе с его доверительным интервалом (см. рис., Е). Если ромб не пересекает вертикальную ось нулевого эффекта, это значит, что общая оценка эффекта статистически достоверна, в противном случае величину эффекта нельзя считать действительно отличной от 1 (то есть отсутствие эффекта), даже если она в точности не равна единице. На статистическую достоверность также указывает и значение P в самой нижней строке под графиком (см. рис., Ж). Как правило, в Кокрановских обзорах рассчитывается специальная статистика Z и печатается ее значение, а рядом с ней указывается значение ошибки P , которое соответствует полученной статистике Z и объему выборки. Мы не будем сейчас заострять внимание на том, как рассчитывается эта Z и как по ней определять ошибку. Отметим лишь, что если $p > 0,05$ (ошибка указывается в единицах вероятности, а не в процентах), то общий эффект можно считать недостоверным и график это немедленно подтвердит: вы увидите, что ромб пересекается с вертикальной линией ну-

левого эффекта. Едва заметное пересечение или полное его отсутствие всегда отражает значения p меньше 0,05 и следовательно свидетельствует о статистической значимости общего эффекта.

Гетерогенность выборки исходных исследований

Поскольку в мета-анализе мы имеем дело с данными не одного, а нескольких оригинальных исследований, то они могут незначительно, а иногда и существенно различаться, несмотря на то, что проведены для изучения одного и того же эффекта. В этом случае говорят, что имеет место гетерогенность данных объединенной выборки. Основные позиции, различие по которым порождает гетерогенность, следующие:

- пациенты (выборки могут быть сделаны из популяций, немного отличающихся друг от друга: раса, возраст, климатическая зона и т. п.);
- вмешательства (схемы приема лекарственных препаратов, режимы инфузионной терапии, клинического питания, хирургические процедуры могут в той или иной мере различаться в разных клиниках и тем более странах);
- определение исследуемого исхода (не всегда удается четко определить границы наступления изучаемого события);
- дизайн (изучение одного и того же исхода может проводиться исследованиями с контрольной группой, сформированной различными методами: параллельные группы, исторический контроль, парный контроль и т. п.).

Если различия исследований по всем перечисленным пунктам несущественны, то гетерогенность общей выборки мета-анализа будет незначительной, но в случае серьезных вариаций основных свойств включаемых работ, мы вправе ожидать вариацию изучаемого эффекта. К счастью, гетерогенность можно оценить и выразить конкретным числом в процентах. В нижнем блоке данных слева от графика (рис., З) вторая строка отражает результаты по исследованию гетерогенности общей выборки. Для оценки этого признака используется хорошо известный критерий χ^2 с указанием степеней свободы и ошибки P . Кроме того, в Кокрановских отчетах гетерогенность выражается непосредственно через I^2 в процентах. Чем меньше процент, тем ниже гетерогенность, тем более однородны данные объединенной выборки и, следовательно, более точна и досто-

верна оценка эффекта, полученная в результате мета-анализа. Жестких стандартов для градации оценки гетерогенности не существует, здесь все зависит от опыта и мнения исследователя, но общепринята следующая ориентировочная схема:

$I^2=0\%$ — гетерогенность отсутствует (исследования абсолютно однородны);

$I^2=25\%$ — низкая гетерогенность (неоднородностью исследований можно пренебречь);

$I^2=50\%$ — умеренная гетерогенность (исследования неоднородны, но ошибки от этого не фатальны, однако предпочтительно ее учитывать в методах обработки данных);

$I^2=75\%$ — высокая гетерогенность (неоднородность исследований должна быть принята во внимание и учтена в методах обработки данных).

I^2 никогда не достигает 100%, а значения выше 90% встречаются очень редко. Во второй строке на рисунке (3) всегда будет четко указано значение I^2 и читатель сможет оценить степень неоднородности исследований, включенных в данный мета-анализ. Что же делать, если гетерогенность высокая? В этом случае мета-анализ проводится на основе модели со случайным эффектом. При низкой гетерогенности используется модель с фиксированным эффектом. Модель, на основе которой сделан мета-анализ, обязательно должна быть указана в заголовке той колонки, где размещен сам график (см. рис., В), а также в последнем столбце, где отражены численные значения эффекта, полученные в каждом исследовании. Если там находится

термин «fixed», то использована модель с фиксированным эффектом, если «random» — со случайным. Описание различий этих двух моделей достойно отдельной статьи, но если кратко сформулировать важнейшее, то оно заключается в следующем:

- модель с фиксированным эффектом предполагает, что значение исследуемого эффекта не может варьировать и должно равняться определенному числу, то есть эффект всегда должен быть одним и тем же, независимо от обстоятельств и условий проведения оригинальных исследований;

- тогда как при модели со случайным эффектом мы предполагаем *a priori* возможность некоторой вариации числового значения эффекта вокруг определенного числа, иными словами, мы допускаем заранее, что величина эффекта может немного отличаться в различных условиях эксперимента.

Для выбора той или иной модели нет строгих рецептов, но есть некоторые интуитивные правила, которые позволяют предпочесть одну из них в каждом конкретном случае. Читатель Кокрановского обзора, ознакомившись со всеми особенностями исходных исследований, которые мы обсудили здесь, сможет оценить гетерогенность объединенных данных и, соответственно, надежность и точность оценок мета-анализа, сделанных на их основе.

Таким образом, графический портрет результатов мета-анализа представляет собой сжатый отчет о проведенном аналитическом количественном исследовании и наглядно демонстрирует все основные результаты, полученные в ходе этой работы.



¹М. А. ГЕРАСИМЕНКО, ^{1,2}А. П. МАСЛОВ, ¹Т. А. РУЦКАЯ, ¹О. П. КЕЗЛЯ

А. В. РУЦКИЙ — ВРАЧ, УЧЕНЫЙ, ПЕДАГОГ, РУКОВОДИТЕЛЬ

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

²Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

Статья посвящена памяти академика НАН Беларуси, ректора Белорусского государственного института усовершенствования врачей, заведующего кафедрой травматологии и ортопедии, доктора медицинских наук профессора А. В. Руцкого. Освещает основные вехи его жизненного пути, научные достижения в области ортопедии и травматологии, вклад в развитие последипломного образования врачей в Беларуси.

Ключевые слова: А. В. Руцкий, травматология и ортопедия, эндопротезирование, радионуклидное исследование патологии суставов, переломы области локтевого сустава, исследование тканевого кровотока при патологии суставов, онкоортопедия, последипломное образование и усовершенствование врачей.

A. V. RUTSKIY — DOCTOR, SCIENTIST, EDUCATOR, LEADER

The article is dedicated to Doctor of Medical Sciences, professor, academician of the National Academy of Sciences, Head of the Chair of Traumatology and Orthopedics, Rector of Belarusian State Institute of Physician Post-Graduate Education A. V. Rutskiy. It covers his life major milestones, scientific achievements in orthopedics and traumatology, contribution to the development of physician post-graduate education in Belarus.

Key words: A. V. Rutskiy, orthopedics and traumatology, joint replacement, radionuclide study of joints diseases, elbow fractures, tissue blood flow study in case of joints pathology, oncoorthopedics, physician's post-graduate education and advanced training.

HEALTHCARE. 2017; 2: 58—66.

A. V. RUTSKIY — DOCTOR, SCIENTIST, EDUCATOR, LEADER

M. A. Gerasimenko, A. P. Maslov, T. A. Rutskaya, O. P. Kezlya

Нет такого человека, для которого жизнь не держала бы наготове какое-нибудь дело. Возможность осуществить смысл всегда уникальна, и человек, который может ее реализовать, всегда неповторим.

*В. Э. Франкл
австрийский психиатр, психолог.*

Прошлое, хранящееся в памяти, есть часть настоящего.

*Т. Котарбиньский
польский философ, историк.*

Человек, памяти которого посвящена эта публикация, не так давно ушел от нас, отдав более полувека жизни любимой профессии. Он осуществил немало полезных и нужных дел, оставил заметный след в отечественном здравоохранении и медицинской науке. К нему в полной мере могут быть отнесены слова выдающегося ортопеда-травматолога В. Д. Чаплина: «Великий конец жизни — не знания, а дела».

Александр Владимирович Руцкий родился 27 января 1932 г. в дер. Бартники Барановичского района Брестской области в крестьянской семье. Учился в Рабковичской, затем Вольнянской начальной средней школе, куда ходил за много километров. Мечта «выучиться на доктора» зародилась, когда впервые увидел сельского фельдшера и был очарован запахом лекарств и всем, что увидел в его кабинете, а затем, когда наблюдал за работой хирургов полевого

госпиталя, разместившегося в 1944 г. в доме его родителей. В 1949 г. окончил среднюю школу в г. Барановичи и поступил в Минский государственный медицинский институт. После его окончания в 1955 г. был направлен на работу врачом Парфияновской участковой больницы, тогда Молодечненской области. Здесь он был и хирургом, и акушером, и терапевтом, получил первый опыт умения принимать решения сразу и наверняка. В 1956—1957 гг. работал инспектором ЦК Общества Красного Креста. В это же время стал преподавать на курсах подготовки медсестер общества, приобретая новый, теперь уже педагогический опыт.

Желание посвятить свою жизнь ортопедии и травматологии привело молодого врача в клинику выдающегося отечественного ортопеда-травматолога, замечательного врача, блестящего педагога, заслуженного деятеля науки БССР, профессора В. О. Маркса, знакомство с которым, без преувеличения, предопределило его дальнейшую судьбу, и которого А. В. Руцкий всю свою жизнь почитал как главного наставника и Учителя. Профессор В. О. Маркс — представитель одной из крупнейших в мире Харьковской ортопедической школы. Он долго работал под руководством выдающегося ортопеда-травматолога профессора М. И. Ситенко, который в свою очередь был воспитанником ученого с мировым именем про-

фессора К. Ф. Вегнера. В. О. Маркс был приглашен в Белорусский институт усовершенствования врачей на должность заведующего кафедрой травматологии и ортопедии с целью развития этой дисциплины и подготовки кадров в республике. Кафедра в те годы работала на базе Минской областной клинической больницы. В. О. Маркс всегда был строг и требователен, и не только к начинающим врачам, но упорство и настойчивость молодого доктора в освоении трудной специальности, целый год работавшего в травматологической клинике бесплатно, так как не было должностных ставок, не остались незамеченными.

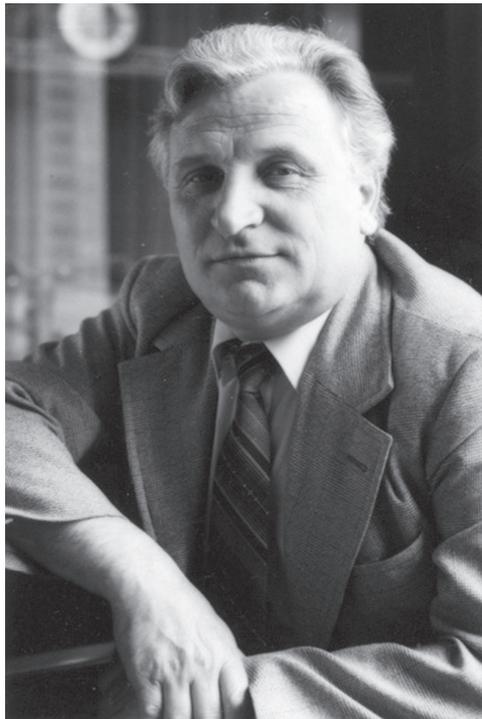
В. О. Маркс увидел в молодом враче талантливом хирурга и хорошего организатора. И в 1957 г. А. В. Руцкий стал ординатором ортопедо-травматологического отделения Минской областной клинической больницы, а уже в 1958 г. назначен заведующим того же отделения. В это же время профессор привлек его к педагогической работе на курсах повышения квалификации травматологов-ортопедов. В течение всей жизни практическая работа ортопедо-травматолога А. В. Руцкого была связана с клиникой Минской областной больницы.

Из 60 лет трудовой деятельности А. В. Руцкого 55 лет были связаны с Белорусским государственным ордена Трудового Красного Знамени институтом усовершенствования врачей (БелГИУВ), в настоящее время — Белорусская медицинская академия последипломного образования (БелМАПО). В 1961 г. А. В. Руцкий избран ассистентом кафедры травматологии и ортопедии, в 1966 г. — доцентом, в 1977 г. — профессором. С 1978 г. по 2004 г. он заведовал кафедрой травматологии и ортопедии и до своей кончины трудился в должности профессора этой кафедры.

Важнейшим в жизни А. В. Руцкого стал август 1966 г., когда он Министерством здравоохранения СССР был назначен ректором БелГИУВа. За годы работы в этой должности он успешно и плодотворно реализовал свой незаурядный организаторский талант. Именно в период его руководства учреждение достигло того огромного авторитета и значения в системе последипломного образования врачей, которые сохраняются уже не одно десятилетие.

Много сил и энергии А. В. Руцкий отдал созданию творческого, плодотворно работающего коллектива. Провозглашение в 70—80-е годы прошлого века в СССР стратегии максимального приближения спе-

циализированной медицинской помощи к переднему рубежу практического здравоохранения предопределило расширение подготовки и усовершенствования врачей — специалистов все более дифференцированного профиля, а это требовало организации работы в институте все новых кафедр. Скрупулезно подбирая кадры для вновь открываемых кафедр по различным направлениям медицины, он приглашал на должности заведующих известных, высококвалифицированных специалистов со всей огромной страны, которые в дальнейшем сыграли большую роль в развитии белорусской медицины.



Ежегодно открывались все новые кафедры (2—3 в год, а в течение 1980-го года — 7 кафедр), разрабатывались учебные программы, методическое обеспечение учебного процесса, укреплялись существующие кафедры, расширялась их работа на различных клинических базах учреждений здравоохранения. Когда создавался проект Республиканской клинической больницы в пос. Лесной Минского района (ныне Минская областная орден Трудового Красного Знамени клиническая больница), ректором БелГИУВа были приложены максимальные усилия, чтобы в него были заложены мощности, позволившие разместить там 7 крупных кафедр хирургического и терапевтического профиля института, что способствовало быстрому росту значимости этого лечеб-

ного учреждения в деле оказания медицинской помощи населению страны. В этот период были созданы 3 самостоятельные кафедры стоматологического профиля. Хорошо понимая значимость, востребованность и актуальность развития стоматологической помощи, А. В. Руцкий инициировал и приложил большие усилия к разработке проекта и началу строительства стоматологической клиники БелГИУВ, где планировалось сконцентрировать все стоматологические кафедры института для организации комплексного обследования и лечения пациентов и подготовки кадров. К сожалению, в силу экономических причин, этот проект не был завершен. А. В. Руцкий был инициатором организации 4 кафедр фармацевтического профиля в целях подготовки провизорских кадров, что закладывало основы формирования и последующего развития отечественного фармацевтического дела. За время работы А. В. Руцкого в должности ректора число кафедр в институте увеличилось с 18 до 52 (плюс 2 курса) в составе факультетов: хирургического, терапевтического, санитарно-гигиенического и фармацевтического,

а затем и стоматологического, на которых трудились свыше 350 человек профессорско-преподавательского состава.

В целях систематической и планомерной последипломной подготовки врачей первичного звена здравоохранения в 1979 г. институты усовершенствования врачей были закреплены за территориальными регионами СССР. БелГИУВ курировал подготовку врачей-специалистов Белорусской ССР и областей Центрально-Черноземного района РСФСР (Белгородская, Воронежская, Курская, Липецкая, Тамбовская). Рост и развитие института, авторитет его кафедр и уровень подготовки специалистов способствовали увеличению количества врачей, проходивших специализацию и усовершенствование. Если за послевоенные 1945—1965 гг. прошли обучение 13 697 специалистов, то в 1966—1985 гг. — 59 128, а в 1986—1995 гг. — уже 68 627 врачей. Авторитет БелГИУВа выражался и в том, что преподаватели кафедр приглашались на выездные циклы во все регионы страны (Урал, Средняя Азия, Сахалин, Кавказ и др.).

Еще в самом начале своей деятельности на посту ректора А. В. Рущкий убедил руководство Министерства здравоохранения и Совета Министров СССР в том, что без должного материально-технического обеспечения, планомерной подготовки научно-педагогических кадров высшей школы система последипломного образования врачей будет «пробуксовать».

В кратчайшие сроки осенью 1966 г. при непосредственном личном участии ректора подготовлена проектно-сметная документация учебно-лабораторного корпуса, и хотя несколько этажей здания «финансисты срезали», он добился, чтобы строительство было включено в План экономического развития страны на IX пятилетку, и в 1972 г. введен в эксплуатацию учебно-лабораторный корпус, где разместились 7 теоретических кафедр, 4 кафедры фармации, Центральная научно-исследовательская лаборатория, администрация, актовый зал на 530 мест, библиотека с читальным залом. Благодаря особому вниманию ректора в БелГИУВе создана такая материально-техническая база, которая долгое время оставалась непревзойденной и была объектом подражания в других учебных заведениях системы последипломного медицинского образования страны. Так, проект учебно-лабораторного корпуса был полностью использован при строительстве Ереванского и Казанского ГИУВ. В 1980 г. рядом с учебно-лабораторным корпусом и реконструированным старым общежитием на 400 мест введено в эксплуатацию новое комфортабельное общежитие гостиничного типа на 540 мест, спортивно-оздоровительный комплекс с бассейном. В дальнейшем были построены еще два общежития квартирного типа. Это позволило значительно улучшить условия быта и досуга все увеличивающегося числа врачей-слушателей курсов последипломного образования.

А. В. Рущкий хорошо осознавал, что только интенсивное развитие научных исследований в институте и рост научного потенциала преподавателей является залогом их профессионального уровня и, соответственно, качества подготовки врачей-специалистов. В марте 1972 г. организована Центральная научно-исследовательская лаборатория, которая в 1987 г. переехала в специально выстроенное 4-этажное здание с вивариумом в пос. Лесной, оснащенное самым современным для того времени научным оборудованием.

В БелГИУВе проводилась большая работа по подготовке кадров высшей квалификации. В 1972 г. начал работать первый совет по защите диссертаций по 8 специальностям, в 1981 г. ВАК при Совете Министров СССР утвердил три совета по защите диссертаций, далее этот процесс продолжался. Институт готовил в аспирантуре и докторантуре специалистов, которые пополняли профессорско-преподавательский состав вновь открывающихся кафедр. Количество преподавателей, имеющих ученые степени и звания, достигло 88%, это был самый высокий показатель среди всех вузов СССР. Формировались известные в республике научные школы — члена-корреспондента АМН ССР академиком Д. А. Маркова, А. Н. Михайлова, В. С. Улащика, А. Г. Мрочека, профессоров В. О. Маркса, А. И. Михельсона, В. А. Мохорта, Р. Э. Мазо, М. М. Золотаревой, Б. М. Сосиной, О. С. Мишарева, Е. Б. Меве, Г. Г. Шанько, В. Г. Колба, И. Н. Гришина, В. В. Горбачева, Е. А. Холодовой, И. К. Луцкой и многих других, имена которых широко известны и в настоящее время далеко за пределами республики своим научным и практическим вкладом в клиническую медицину.

В начале 90-х годов в силу суверенизации республик бывшего СССР Беларусь была поставлена перед необходимостью решать вопросы подготовки практически всех узких специалистов собственными силами и возможностями, что было безболезненно осуществлено в связи с тщательной и заблаговременной работой руководства института по развитию отечественных специализированных клинических направлений. Результатом продуманной организационной работы ректора БелГИУВа явилось сохранение кадрового научно-педагогического потенциала института в период непростых социально-экономических реалий.

С уверенностью можно сказать, что значительная роль в становлении и развитии всей системы последипломного образования врачей в СССР и Беларуси, не имеющей аналогов в мире и сейчас, принадлежит профессору А. В. Рущкому. На примере работы БелГИУВа была доказана необходимость и возможность системного и постоянного последипломного обучения врачей, их специализации, повышения квалификации и усовершенствования. В силу закрытости советского сообщества врачей от достижений мировой медицины, в эпоху ограниченности ин-

формационных коммуникаций институты усовершенствования врачей были единственной возможностью для специалистов практического звена повышать профессиональные знания, обмениваться опытом. В те годы это имело особую актуальность, в определенной степени сохраняется и в настоящее время.

При непосредственном участии профессора А. В. Руцкого была создана, прошедшая проверку временем, логичная система последипломного образования врачей, предусматривающая специализацию, общее и тематическое усовершенствование, разработаны оптимальные сроки и периодичность циклов, сформированы контингенты врачей по направлениям усовершенствования. Анализируя результаты обучения врачей в институтах усовершенствования, А. В. Руцкий пришел к выводу, что средняя продолжительность циклов повышения квалификации должна составлять 2,5 мес, а циклов первичной специализации, особенно по таким специальностям, как анестезиология, реаниматология, педиатрия, акушерство и гинекология, рентгенология, ортопедия и травматология, неонатология, клиническая лабораторная диагностика и ряду других — 4—6 мес, что позволяло уделять больше внимания и времени отработке практических навыков (их перечни также разрабатывались) у слушателей, самостоятельному курированию ими клинических пациентов. Только при такой длительности обучения можно подготовить квалифицированного специалиста. Эти предложения были приняты Министерством здравоохранения СССР и распространены на все институты усовершенствования врачей. В БелГИУВе была проведена большая работа по созданию унифицированных учебных программ последипломной подготовки, переподготовки и специализации врачей, которые при этом могли оперативно модифицироваться на местах с учетом потребностей регионов и требований, прежде всего, практического здравоохранения, разрабатывались методические материалы для обеспечения образовательного процесса.

В 90-е годы профессор А. В. Руцкий принял самое активное участие и мотивировал коллектив на работу по созданию современной системы аттестации медицинских кадров республики, уделял большое внимание используемым и в настоящее время методикам разработки квалификационных программ и аттестационных тестов. На базе БелГИУВа была организована работа Республиканской аттестационной комиссии Министерства здравоохранения по различным специальностям, сформированная из числа ведущих специалистов профессорско-преподавательского коллектива.

Усилиями А. В. Руцкого и возглавляемым им коллективом сотрудников-единомышленников был создан крупнейший научно-методический центр последипломного образования врачей и провизоров, куда за опытом и знаниями приезжали специалисты со всей

страны. Долгие годы БелГИУВ считался лучшим в СССР. Не случайно именно здесь в 1973 г. было проведено Всесоюзное совещание Министров здравоохранения, ректоров и деканов всех институтов усовершенствования врачей по вопросам организации и методологии последипломного образования врачей, а министр здравоохранения СССР академик Б. В. Петровский, отмечая успехи и заслуги трудового коллектива БелГИУВа, с трибуны этого совещания назвал А. В. Руцкого ректором «номер 1». В этой должности он проработал без малого 33 года. Коллектив сотрудников БелГИУВа неоднократно отмечен различными наградами Министерства здравоохранения республики и СССР, ЦК профсоюзов медицинских работников, дважды был победителем социалистического соревнования среди медицинских вузов страны, награжден переходящим Красным знаменем Совета Министров СССР, а в 1982 г. — орденом Трудового Красного Знамени за успехи и достижения в работе.

Александр Владимирович был не только талантливым организатором здравоохранения и системы подготовки врачебных кадров. Отечественная школа ортопедов-травматологов тесно связана с его именем. Он известен как автор, идеолог и руководитель ряда оригинальных, концептуальных научных направлений в ортопедии и травматологии.

В начальном периоде творческой деятельности его научные интересы были сосредоточены на разработке методов диагностики и дифференцированного лечения внутри- и околоуставных переломов. В 1964 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Переломы верхнего конца плечевой кости и их лечение» в Витебском государственном медицинском институте.

Ценным вкладом в медицинскую науку явились исследования А. В. Руцкого по изучению особенностей клиники и лечения тяжелых и осложненных переломов области локтевого сустава у детей. Проведенные исследования позволили значительно улучшить результаты лечения больных и завершились защитой докторской диссертации «Особенности клиники и лечения тяжелых и осложненных переломов области локтевого сустава у детей» в 1975 г. в Киеве. По этой проблеме впервые изучены особенности кровообращения при осложненных и неосложненных переломах в области локтевого сустава в зависимости от применяемого метода лечения; исследованы осложнения при переломах области локтя, установлены причины их возникновения, возможные последствия и пути профилактики непоправимых деформаций; разработаны методы профилактики сосудистых и неврологических осложнений, определены показания и сроки оперативного лечения осложненных переломов локтевого сустава; изучены особенности повреждения пластинки роста и связанные с ними нарушения развития и роста руки; разработана кли-

ническая классификация переломов области локтевого сустава у детей, позволяющая определить степень тяжести перелома и метод рационального лечения.

Диапазон научных интересов профессора А. В. Руцкого охватывает различные аспекты травматологии и ортопедии. Им предложены многие оригинальные методы эффективного лечения повреждений опорно-двигательного аппарата, направленные на сокращение сроков лечения пациентов и снижение инвалидности: метод скелетного вытяжения при раздробленных переломах дистального конца лучевой кости, методика проведения трехлопастного гвоздя при переломах шейки бедренной кости, костная аутопластика при тяжелых медиальных переломах шейки бедра, двойное скелетное вытяжение при застарелых вывихах плеча, первичная аутопластика при повреждениях кисти и предплечья, методика вправления травматического спондилолистеза скелетным вытяжением, новаторская методика профилактики пролежней у больных с осложненными переломами позвоночника, инструментарий для сухожильной пластики при повреждении сухожилий кисти и др. В 1970 г. А. В. Руцкий опубликовал монографию «Постоянное вытяжение в травматологии и ортопедии». Книга до настоящего времени не потеряла своей актуальности и популярности среди специалистов.

Отдельно следует упомянуть исследования тканевого кровотока и обменных процессов при повреждениях и заболеваниях костей и суставов радиоизотопными методами, которые проводились при участии старшего научного сотрудника ЦНИЛ Ю. Д. Коваленко с использованием компьютеризированной гамма-камеры ЛЕМ, приобретенной БелГИУВом впервые в нашей стране. Эти фундаментальные разработки, проведенные в 70-е годы прошлого века впервые в СССР, позволили определить критерии состояния минерального обмена в костях при переломах дегенеративно-дистрофических заболеваниях, характер и особенности костно-пластических операций. Полученные данные широко используются при выборе метода лечения дегенеративных заболеваний тазобедренного сустава, таких как коксартроз, аваскулярный некроз головки бедренной кости, диспластический коксартроз и др. На ранних стадиях данных заболеваний пациенты обращаются к врачам различных специальностей — ортопедам, хирургам, невропатологам, ревматологам, и это продолжается до тех пор, пока не оформится четкая рентгенологическая картина поражения сустава. Однако сроки для эффективного лечения оказываются в таких случаях упущенными. В результате разрушается один или оба сустава, что приводит к стойкой и тяжелой инвалидности. В таких случаях выбор метода лечения у ортопеда невелик: или операция с целью создания неподвижности в суставе, что избавляет больного от невыносимой боли, или эндопротезирование.

Впервые под руководством А. В. Руцкого метод радионуклидного исследования позволил существенно ускорить выявление этих заболеваний и своевременно по показаниям применять его. Проведенные исследования показали, что типичным сцинтиграфическим признаком начальной стадии деформирующего коксартроза при отсутствии рентгенологических признаков заболевания сустава является наличие очага гиперфиксации препарата (120% и более) соответственно верхнему полюсу или верхнемедиальной поверхности головки и примыкающим участкам суставной щели. Повышение уровня накопления остеотропного радиофармпрепарата в проекции тазобедренного сустава при недостаточно выраженных клинкорентгенологических данных является патогномичным признаком начальной стадии коксартроза, а определение метаболической активности патологического процесса позволит своевременно применить соответствующий метод оперативного вмешательства. Результаты проведенных исследований обобщены учениками А. В. Руцкого в кандидатской диссертации доцента В. А. Ярмолевича «Тактика хирургического лечения больных коксартрозом II и III стадии» (2000), а также кандидатской диссертации «Радионуклидная диагностика коксартроза» (1991) и докторской диссертации «Хирургические аспекты медицинской реабилитации больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава» доцента О. П. Кезли (2007), которому он передал руководство кафедрой.

Чрезвычайно важная информация дифференциально-диагностического характера, имеющая большое теоретическое и практическое значение, получена А. В. Руцким при проведении динамической ангиосцинтиграфии. Исследования, впервые осуществленные им в практике отечественной ортопедии и травматологии, позволили установить, что формирование очага аваскулярного некроза в головке бедренной кости сочетается, как правило, с выраженным (до 20% и более) снижением кровотока в бассейне соответствующей бедренной артерии. Установлено, что начальные стадии коксартроза протекают на фоне равного или умеренного снижения (в пределах 10—15%) относительного уровня кровотока по бедренной артерии больной конечности. При воспалительных процессах сцинтиграфические показатели кровотока по бедренной артерии больной конечности, как правило, превышают показатели кровотока по бедренной артерии интактной конечности.

Существенное значение для практического здравоохранения имеют впервые проведенные оригинальные исследования по определению количественных критериев оценки жизнеспособности головки бедренной кости при переломах ее шейки. Установлено, что при снижении относительного уровня накопления остеотропного радиофармпрепарата в центральной части головки менее 95% необходимо отказаться от

металлоостеосинтеза. В таких случаях методом выбора, или точнее, единственным методом лечения медиального перелома шейки бедра, является эндопротезирование. При пограничных значениях относительного уровня препарата, особенно у молодых людей (100—110%), показан остеосинтез перелома. При этом дополнительно к металлоконструкции необходимо вводить в шейку бедра аутотрансплантат, стимулирующий процессы реваскуляризации.

При исследовании различных видов несращения переломов большеберцовой кости впервые радиоизотопным методом были определены количественные критерии состояния репаративного остеогенеза, позволяющие дифференцированно подходить к выбору метода лечения. Полученные данные обобщены в диссертационных работах доцента В. А. Гриба «Лечение ложных суставов и несращений переломов костей голени» (1982) и доцента И.И.Харковича «Клинико-рентгенографические и радиометрические параллели в процессе сращения диафизарных переломов костей голени» (1989).

Под руководством А. В. Руцкого в клинике травматологии и ортопедии изучались вопросы профилактики и лечения гнойно-септических осложнений при повреждениях конечностей у пациентов с тяжелой соматической патологией, ожогами, вопросы патогенеза и диагностики врожденного вывиха бедра, реплантации отчлененных сегментов конечностей, аллопластические оперативные вмешательства при злокачественных новообразованиях костей, вопросы протезирования конечностей после тяжелых инвалидирующих операций и др. В ряде работ отражены вопросы организации травматологической помощи населению и профилактики травматизма, организации и методологии последипломного образования врачей, медицинской этики, деонтологии и другие проблемы.

Для ученого всегда было характерно стремление к совершенствованию и инновациям в своей специальности. С 1974 г. начато внедрение в практику клиники эндопротезирования тазобедренного сустава протезом Сиваша. Профессор А. В. Руцкий впервые в Беларуси в марте 1976 г. в Минской областной клинической больнице выполнил операцию переднего спондилодеза при нестабильном дегенеративно-дистрофическом спондилоартрозе поясничного отдела позвоночника. Совместно с академиком РАМН, НАН и АМН Украины А. А. Коржом им была подготовлена рукопись большого труда по патологии позвоночника, которая, к сожалению, не была издана. С 1987 г. А. В. Руцкий, а затем его ученики выполняют операции по аллопластическому замещению обширных костных дефектов при удалении злокачественных новообразований костей, что положило начало онкоортопедии в Беларуси. В 2000 г. при непосредственном участии А. В. Руцкого в Республиканском детском онкологическом центре были внедрены операции по замещению костных дефектов с применением уже

современных эндопротезов, что позволило не только спасти жизнь детям с саркомами костей, но и сохранить функцию оперированной конечности, и, в отличие от ранее применяемой калечащей ампутации, значительно повысить качество их жизни. К настоящему времени его учениками в полной мере реализовано онкоортопедическое направление, впервые в Беларуси здесь были выполнены такие уникальные операции как тотальное эндопротезирование плечевой, большеберцовой костей со смежными суставами, эндопротезирование голеностопного, плечевого, локтевого суставов, ротационная пластика нижней конечности.

Когда в 1972 г. в Будапеште А. В. Руцкий впервые столкнулся с возможностью контроля проведения гвоздя Смитт-Петерсона при переломе шейки бедра на экране монитора, по возвращении из командировки в Венгрию, Чехию и Германию по обмену опытом он не вышел из кабинета министра здравоохранения СССР Б. В. Петровского, пока тот не подписал распоряжение о выделении кафедре травматологии рентгеноаппарата с электроннооптическим преобразователем. Приобретение аппарата поставило травматологические отделения Минской областной клинической больницы на новый уровень — выполнение ряда операций вместо часов сократилось до минут, а выполнение многих этапов таких вмешательств было просто невозможно без этой техники. Спустя почти 40 лет таким оборудованием стали оснащать многие крупные травматологические центры и сегодня без него трудно представить работу травматолога. Кафедра травматологии и ортопедии БелМАПО в нашей стране является одним из центров, где всегда активно осуществлялось практическое внедрение новых для своего времени медицинских технологий. К таким, несомненно, относится метод артроскопии, существенно расширивший диагностические и лечебные возможности врача-травматолога. Практическое применение метода артроскопии начал изучать ученик А. В. Руцкого доцент А. П. Маслов, который в 1999 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Повреждения менисков коленного сустава (артроскопическая диагностика и факторы риска патологических изменений)». Сегодня клиника травматологии БелМАПО обладает большим опытом артроскопической диагностики и лечения всех крупных суставов. Активно внедряется в практику и новое направление — микроартроскопия.

Широкой известностью пользуется опубликованная совместно с профессором И. Н. Гришиным в 1985 г. монография «Повреждения магистральных кровеносных сосудов», являющаяся оригинальным трудом, освещающим важные практические аспекты хирургии сосудов, обоснование дифференцированного подхода к объему хирургических вмешательств при этой сложной клинической патологии. За цикл работ по разработке и внедрению в практику сосудистой хирур-

гии новых методов диагностики и лечения профессор А. В. Руцкий с группой коллег в 1992 г. удостоен Государственной премии Республики Беларусь.

Профессор А. В. Руцкий интересовался также вопросами врожденной и наследственной патологии скелета, детской ортопедической патологией. Он являлся одним из соавторов фундаментального руководства «Тератология человека» (1971, 1991). Вопросы сложной для лечения и диагностики патологии отражены в подготовленных в соавторстве с профессором Г. Г. Шанько книгах: «Неврология детского возраста» (1990), «Энциклопедия детского невролога» (1993), «Нейроортопедические и ортопедо-неврологические синдромы у детей и подростков» (1998), что послужило основой для развития нового направления в детской ортопедии и неврологии.

Всеобщее признание и большой научный и общественный резонанс получил изданный в 1987 г. в соавторстве с профессором А. Н. Михайловым «Рентгенологический атлас» в 2 томах, который заполнил весьма существенный пробел в отечественной медицинской литературе и быстро стал библиографической редкостью. Это было первое в СССР хорошо иллюстрированное академическое издание, в котором дана полная клинико-рентгенологическая характеристика всех основных заболеваний и пороков развития опорно-двигательного аппарата человека, в нем удачно сочетается изложение вопросов общей и частной рентгенодиагностики, основанной на богатом клиническом опыте авторов.

Особое место среди научных интересов профессора А. В. Руцкого занимали вопросы эндопротезирования крупных суставов. Тотальное эндопротезирование в настоящее время является безальтернативным методом лечения на определенном этапе дегенеративно-дистрофических заболеваний и последствий тяжелых повреждений суставов, в частности, тазобедренных. У истоков медицинского решения этой проблемы, имеющей большую социально-экономическую значимость, стоит академик А. В. Руцкий.

Результатом многолетних исследований этой сложной и недостаточно разработанной области отечественной медицины, явилось создание и практическое внедрение бесцементного двухполюсного эндопротеза собственной конструкции, а также инструментария для проведения операции эндопротезирования. В основе предложенной им конструкции эндопротеза тазобедренного сустава лежит принцип первично-стабильной фиксации компонентов протеза с последующей остеоинтеграцией. Ножка эндопротеза выполнена клинообразной формы в трех плоскостях («триклин»), в верхней части которой с обеих сторон запрессованы пористые вставки из порошка титана с целью обеспечения процесса остеоинтеграции и стабильной первичной фиксации протеза. Аналогичная пористая вставка крепится на куполе полиэтиленового вкладыша кольца

чашки эндопротеза конической формы с самонарезающей резьбой. Пористым слоем покрыта поверхность безрезьбовой чашки эндопротеза, фиксируемого по принципу «пресс-фит». Керамическое покрытие двуокисью титана компонентов эндопротеза обеспечивает отличную биосовместимость и высочайшее сопротивление коррозии. Экспериментальные и клинические исследования протеза показали его высокую надежность, соответствие мировым стандартам и конкурентоспособность, что подтверждено получением ряда патентов Российской Федерации (1994), Республики Беларусь (2005, 2006), Евразийских патентов (2007, 2012), Международного сертификата «СЕ» (2005). В июле 1996 г. Александр Владимирович имплантировал первый отечественный эндопротез тазобедренного сустава в ортопедо-травматологическом отделении Минской областной клинической больницы. В настоящее время более 35 тыс. человек в нашей стране «носят» этот сустав, как свой родной. Экспериментальные и клинические доказательства уникальной биосовместимости и остеоинтеграционных свойств эндопротеза, результаты оценки его 15-летней выживаемости нашли отражение в защищенной доцентом А. П. Масловым в 2014 г. докторской диссертации. Организация при активном участии автора серийного производства отечественного эндопротеза в Республике Беларусь с 1997 г. позволила в значительной степени решить проблему импортозамещения в этой области ортопедии, и страна получила изделие, занявшее достойное место в отечественной медицине и международной ортопедии и травматологии.

Эндопротез получил признание не только среди специалистов Республики Беларусь. В городах России — Санкт-Петербурге, Кургане, Екатеринбурге, а также в Иране, Ираке, Индии профессор А. В. Руцкий провел ряд показательных операций по имплантации белорусского эндопротеза. Как представитель ортопедов-травматологов республики он часто выступал с научными докладами на многочисленных конгрессах в СССР, России, Эстонии, Литве, Украине, Азербайджане, Молдове, Канаде, Италии, Испании, Ираке, Иране, Китае, Индии, участвовал в Днях белорусской науки в Сирии (2001) и других форумах. Результаты исследований, начатых и проводимых академиком А. В. Руцким и его учениками, ежегодно докладывались на международных форумах EFORT и SICOT в России, Германии, Гонконге, Таиланде, Австрии, Швеции, Чехии. Он являлся автором около 290 научных публикаций, 19 патентов и авторских свидетельств. Учениками профессора А. В. Руцкого, которые стали известными и высокопрофессиональными специалистами в области ортопедии и травматологии, выполнены 17 кандидатских и 4 докторские диссертации.

Отдавая много сил административной и организационной деятельности на посту руководителя круп-

ного медицинского учебного заведения, академик А. В. Руцкий ни на один день не оставлял педагогическую и клиническую работу. Он неустанно претворял в своей преподавательской деятельности принципы постоянного совершенствования профессиональных знаний, что является краеугольным камнем деятельности врача. «Нет врачей, окончивших свою науку» — эти слова, принадлежащие выдающемуся врачу XIX века М. Я. Мудрову, стали жизненным кредо, основой профессиональной деятельности профессора, также как и известная строка А. С. Пушкина: «Наука нам сокращает опыты быстротекущей жизни».

Лекции профессора, клинические разборы отличались доступностью, логичностью, всегда были насыщены современной информацией. Проводимые им клинические конференции, обходы и консультации являлись школой профессионального мастерства, примером следования врачебной этике во взаимоотношениях с коллегами и пациентами. Он всегда ярко, подробно и интересно, доступно и наглядно излагал важный для практических врачей материал. Обучая своих учеников оперативной ортопедии и травматологии, Александр Владимирович считал важным умение в необходимых случаях применять консервативные методы лечения, знание гипсовой техники, восстановительной терапии. Считал важнейшим для хирурга знание топографической анатомии — атлас анатомии Р. Д. Синельникова был его настольной книгой. Учил никогда не спешить с постановкой диагноза, не изучив досконально клинические проявления заболевания, механизм травмы, особое значение придавал анамнезу, правилам обследования ортопедического больного. Не позволял себе негативно высказываться о неудачных результатах лечения пациента в его присутствии, хотя всегда говорил, что каждая ошибка врача имеет имя и фамилию, придавал первостепенное значение компетентности врача, очень переживал, видя элементарные ошибки, считал их непростительными. Для врача-практика всегда будут полезны подготовленные профессором А. В. Руцким с соавторами справочные руководства: «Техника выполнения хирургических операций» (1985), «Топографическая анатомия и оперативная хирургия верхней конечности» (1987), «Оперативная хирургия и топографическая анатомия нижней конечности и позвоночника», (1987, 1993), «Справочник по детской хирургии» (1980). Им подготовлен раздел «Заболевания и повреждения опорно-двигательного аппарата» в «Справочнике врача общей практики» (1995). Сотни врачей ортопедов-травматологов могут считать себя его учениками.

Имея огромный клинический опыт, широчайший диапазон оперативных вмешательств и в совершенстве владея теоретическими и практическими знаниями в области диагностики и лечения повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата, он брался за самые сложные и рискованные хирургичес-

кие вмешательства, не оставляя операционную до последних лет жизни. При этом всегда стремился, как можно большему числу врачей передать свои знания, навыки и умения. За долгие годы профессиональной деятельности он проконсультировал и прооперировал тысячи больных в Минской областной клинической больнице, разных регионах страны.

За вклад в развитие медицинской науки и практики, творческие заслуги, подготовку кадров в 1982 г. профессору А. В. Руцкому присвоено звание «Заслуженный деятель науки БССР».

В 1991 г. А. В. Руцкий был избран членом-корреспондентом, в 2003 г. — академиком Национальной академии наук Беларуси, в 1999 г. — академиком Белорусской академии медицинских наук, в 2002 г. — Почетным академиком БелМАПО (диплом № 1), в 2012 г. Советом БелМАПО ему присуждено звание «Почетный профессор» (диплом № 0001).

На протяжении всей трудовой деятельности профессор А. В. Руцкий вел активную общественную работу. В 1962—1965 гг. был председателем местного профсоюза БелГИУВа. Всегда активно работал в Республиканском обществе травматологов-ортопедов, был заместителем председателя. В 1996—2000 гг. был президентом Белорусской ассоциации ортопедов-травматологов. Являлся членом Правления Всесоюзного общества травматологов и ортопедов, членом Проблемной комиссии при АМН СССР «Травматизм; научные основы травматолого-ортопедической помощи». В течение многих лет являлся председателем специализированного Совета по защите диссертаций «Хирургия. Урология», членом Совета по защите диссертаций в РНПЦ травматологии и ортопедии, членом Республиканской аттестационной комиссии. А. В. Руцкий был членом Президиума ВАК республики по присуждению ученых степеней и присвоению ученых званий, членом УМС Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Неоднократно избирался депутатом Совета народных депутатов, входил в состав редакционных советов журналов: «Медицина», «Здравоохранение Белоруссии», «Инновационные технологии в медицине».

Академик А. В. Руцкий отмечен правительственными и общественными наградами: орденами Трудового Красного Знамени (1971), Дружбы народов (1981), медалями «За доблестный труд» (1970), «Ветеран труда» (1988), юбилейной медалью «100 гадоў прафсаюзнаму руху Беларусі» (2009), нагрудными знаками: Н. И. Пирогова «За заслуги в гуманной деятельности» (1981), «Юбилейная медаль в честь 80-летия НАН Беларуси» (2009), «Ветеран» Белорусского профсоюза работников здравоохранения (2012), знаком «Отличнику здравоохранения» (1970), знаками Минздрава СССР «Победитель социалистического соревнования» (1980), Минздрава Республики Беларусь «Отличник здравоохранения Республики».

Беларусь» (2001), Почетной грамотой ЦК КПСС, Совета Министров СССР, ВЦСПС и ЦК ВЛКСМ, Почетными грамотами ЦК ОКК БССР (1982), СОКК и КП СССР (1989), Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь «За разработку эндопротеза тазобедренного сустава» (1998), ВАК Республики Беларусь (1999, 2012). Национальной академии наук Беларуси (2011). Президиума Белсовпрофа (1991), БРК профсоюза медицинских работников (1982), Минского облисполкома (2006, 2012), Почетным дипломом Всесоюзного медико-технического общества (1977), Дипломом ВДНХ СССР I степени (1987, 1989, 1991), Почетными грамотами Минздрава Республики Беларусь (1992, 1994, 1995, 1998, 2009) и др. В январе 2012 г. Министерство здравоохранения Республики Беларусь наградило его Почетной грамотой за многолетнюю плодотворную научную и врачебную работу, высокий профессионализм, большой личный вклад в развитие травматологии и ортопедии, разработку и внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения опорно-двигательного аппарата. Очень дорожил академик А. В. Руцкий грамотой Патриарха Московского и Всея Руси Алексия II «За помощь в укреплении духовных и нравственных основ жертвенного служения Отечеству» и медалью к ней «За жертвенное служение», которыми награжден в 2002 г.

А. В. Руцкий умер после тяжелой болезни 16 марта 2015 г. Похоронен на кладбище «Восточное» в Минске.

Таков итог жизни замечательного человека, о времени работы рядом с которым очень многие люди сейчас говорят те же слова, что написал в своих кратких воспоминаниях о нем заведующий кафедрой философии БелГИУВа профессор Л. В. Уваров: «Самый яркий и счастливый период моей жизни». Любовь к жизни, умение объединять людей, настраивать их на коллективную работу, создавая дух сотрудничества, невероятная работоспособность, доверие и требовательность, нетерпимость к несправедливости, оптимизм, демократизм и открытость, большая человеческая доброта, юмор, простота и скромность в общении и постоянная готовность помочь людям отличали этого человека. Он прошел немало трудных дорог, имел заслуженный авторитет и глубокое, искреннее уважение и любовь близких, коллег, учеников, друзей и земляков, многочисленных пациентов, всех кто имел честь работать и жить рядом с ним.

Контактная информация:

Руцкая Татьяна Александровна — к. м. н., доцент кафедры кардиологии и ревматологии, проректор по лечебной работе. Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3., корп. 3; сл. тел. +375 17 292-24-19.

Конфликт интересов отсутствует.



В. С. УЛАЩИК

ВЕЛИКИЕ ИМЕНА В ИСТОРИИ ФИЗИОТЕРАПИИ. СООБЩЕНИЕ 23. ФИЗИОТЕРАПИЯ И КУРОРТОЛОГИЯ В ТВОРЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ М. П. КОНЧАЛОВСКОГО

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Статья посвящена выдающемуся клиницисту М. П. Кончаловскому (1875 — 1942). Приведены его краткие биографические данные, проанализирована деятельность ученого в различных областях клинической медицины. Большое место уделено его вкладу в развитие физиотерапии и курортологии.

Ключевые слова: М.П. Кончаловский, клиническая медицина, курортология и физиотерапия.

CELEBRATED NAMES IN PHYSIOTHERAPY HISTORY. REPORT 23. PHYSIOTHERAPY AND BALNEOLOGY IN M. P. KONCHALOVSKY'S CREATIVE WORK

The article is devoted to the outstanding clinician M. P. Konchalovsky (1875—1942). His brief biographic data is provided, the scientist's activities in various fields of clinical medicine are analyzed. A lot of attention is paid to his contribution to the physiotherapy and balneology advancement.

Key words: M. P. Konchalovsky, clinical medicine, balneology and physiotherapy.

HEALTHCARE. 2017; 2: 67—72.

CELEBRATED NAMES IN PHYSIOTHERAPY HISTORY. REPORT 23. PHYSIOTHERAPY AND BALNEOLOGY IN M. P. KONCHALOVSKY'S CREATIVE WORK

V. S. Ulashchik

Как клиницист-ученый М.П. Кончаловский внес большой вклад во все области терапии, в частности в профессиональную патологию, ревматологию, курортологию, инфекционные болезни.

Г. П. Шульцев

Максим Петрович Кончаловский известен прежде всего как выдающийся представитель славной плеяды отечественных клиницистов, сыгравший большую роль в развитии медицинской науки, высшего медицинского образования, создании советской терапевтической школы. Однако далеко не все знают, что М. П. Кончаловскому многим обязаны курортология и физиотерапия. Изложению его вклада в эти области медицины посвящена настоящая статья.

Краткие биографические данные. Максим Петрович Кончаловский родился 14 октября 1875 г. в Одессе в семье известного переводчика и издателя П. П. Кончаловского. Учебу начал в 1886 г. в Харьковской гимназии, затем учился в Москве. После окончания гимназии в 1894 г. поступил на медицинский факультет Московского университета. В то время в университете преподавали И. М. Сеченов, И. Ф. Огнев, В. Д. Шервинский, А. Б. Фохт, их

лекции произвели громадное впечатление на молодого М. П. Кончаловского. На старших курсах он слушал лекции А. А. Остроумова, Н. Ф. Филатова, В. Ф. Снегирева, А. Я. Кожевникова, С. С. Корсакова, которые составляли гордость отечественной медицины. Особенно большое впечатление на студента М. П. Кончаловского производили лекции А. А. Остроумова, что сыграло значительную роль в выборе им направления профессиональной деятельности.

После сдачи государственных экзаменов и получения диплома лекаря с отличием (1899) Максим Петрович остался работать сверхштатным ординатором факультетской терапевтической клиники, которой в то время руководил выдающийся ученый-терапевт В. Д. Шервинский. Пройденная им в клинике Шервинского школа отразилась на всей его дальнейшей деятельности. В середине 1905 г. освободилось ассистентское место, которое профессором В. Д. Шервинским было предоставлено М. П. Кончаловскому. Несмотря на большую преподавательскую, лечебную и общественную деятельность, Максим Петрович активно занимался научно-исследовательской работой. В 1911 г. состоялась успешная защита его док-



торской диссертации на тему «Желудочная ахилия». Все выступавшие на защите подчеркивали большую работу, проделанную диссертантом, и исключительное значение диссертации для клиники. Осенью 1912 г. М. П. Кончаловскому была предоставлена возможность прочитать лекцию для получения звания приват-доцента. Лекция посвящалась секреторным неврозам желудка и была одобрена советом факультета.

С 1918 г. начался второй период профессиональной деятельности М. П. Кончаловского. Он был избран заведующим кафедрой госпитальной терапии 2-го Московского государственного университета (бывшие Высшие женские курсы), стал профессором. Благодаря усилиям Максима Петровича и сотрудников, в клинике были созданы все условия для ведения большой научно-исследовательской работы и образцовой организации преподавания госпитальной терапии. В эти годы М. П. Кончаловский привлекался еще и к работе в государственных медицинских учреждениях (Институт гигиены труда и профессиональных заболеваний им. В. А. Обуха, Московский институт гематологии и переливания крови, Всесоюзный институт экспериментальной медицины и др.) и раз-

личных общественных организациях. Кроме того, он много консультировал в лечебно-профилактических учреждениях и санаториях.

Последний этап в жизни Максима Петровича связан с Московским государственным университетом им. М. В. Ломоносова, куда он вернулся в 1929 г. после продолжительной работы на медицинском факультете 2-го Московского университета. Став заведующим кафедрой факультетской терапии, Максим Петрович добился не только образцовой организации учебно-методического и лечебного процессов, но и проведения научно-исследовательской работы по различным аспектам терапии и смежных дисциплин на самом современном уровне. За относительно короткий срок под руководством М. П. Кончаловского выполнены и защищены 14 кандидатских и 8 докторских диссертаций. Среди его учеников были такие известные ученые, как Е. М. Тареев, В. М. Смотров, С. А. Гиляровский, А. Г. Гукасян, Г. П. Шульцев и др.

Весьма разнообразна и плодотворна общественная деятельность профессора М. П. Кончаловского. Многие годы он был председателем Московского (с 1923 г.), а затем и Всесоюзного (с 1930 г.) обществ терапевтов. На их заседаниях он часто делал доклады, посвященные важнейшим проблемам внутренней медицины. Был участником и организатором всех Всесоюзных съездов терапевтов того времени, готовил к изданию их труды. М. П. Кончаловский 4 раза был делегатом России на международных конгрессах по ревматизму (Мадрид, Париж, Москва, Стокгольм) и состоял вице-президентом Международной лиги по борьбе с ревматизмом, возглавлял (с 1928 г.) Всесоюзный противоревматический комитет. Он принимал активное участие в организации Всесоюзного института экспериментальной медицины, руководил в нем клиникой инфекционной патологии. М.П. Кончаловский был бессменным редактором журнала «Терапевтический архив». Кроме этого, он в разные периоды своей жизни был редактором и соредактором других журналов и научных изданий — «Реферативный журнал», «Советская клиника», «Врачебное дело», «Библиотека практического врача», «Центральный медицинский журнал» и др.

В 1935—1937 гг. осуществилась давняя мечта ученого — изданы 4 выпуска клинических лекций, посвященных основным разделам кли-

нической медицины. Под редакцией М. П. Кончаловского издан в двух томах учебник по внутренним болезням, который долгое время считался лучшим руководством для студентов и был переведен на украинский и польский языки. Учебник еще при жизни профессора переиздавался дважды.

В 1934 г. за заслуги в медицине М. П. Кончаловский был удостоен высокого звания «Заслуженный деятель науки РСФСР», а также награжден орденом Трудового Красного Знамени.

М. П. Кончаловский скоропостижно скончался 29 ноября 1942 г. Похоронен на Новодевичьем кладбище в Москве.

Научная деятельность. Воспитанный на прогрессивных идеях русской клиники и физиологии М. П. Кончаловский был одним из выдающихся представителей функционального направления в медицине. Клиницист чрезвычайно широкого диапазона, он плодотворно работал в различных областях внутренней медицины. Благодаря склонности к созданию трудов обобщающего характера, он опубликовал ряд ценных работ по принципиальным вопросам лечения и профилактики заболеваний, основным направлением развития клинической медицины, медицинскому образованию, методологии диагноза и другим общим клиническим вопросам.

При всей широте разрабатываемой тематики патология пищеварения в его творчестве занимала, пожалуй, центральное место. Патологии желудочного пищеварения была посвящена его диссертация о желудочной ахилии на степень доктора медицины, изданная в виде монографии в 1911 г., а также приват-доцентская лекция «О секреторных неврозах желудка». В этих работах М. П. Кончаловский, руководствуясь основными положениями учения физиолога И. П. Павлова, сумел доказать необходимость широкого внедрения физиологического учения в клинику внутренних болезней. Он также доказал большое значение регуляторной функции ЦНС в патологии желудочного пищеварения у человека. В послереволюционные годы М. П. Кончаловский с сотрудниками особенно плодотворно изучали проблемы гастритов и язвенной болезни. Возникновение этих заболеваний он объяснял влиянием внешних и внутренних факторов, неблагоприятными условиями жизни, отрицательными эмоциями, сильными переживаниями. Он решитель-

но выступал против локалистической трактовки язвенной болезни как местного страдания. Выдвинутое М. П. Кончаловским положение о язве желудка как о болезни всего организма и замена используемого тогда термина «круглая язва желудка» названием «язвенная болезнь» нашли всеобщее одобрение участников Первого съезда терапевтов (1922). Большое значение имели его работы по функциональной диагностике печени, учение о гепато-лиенальном синдроме, а также об острых заболеваниях органов пищеварения («брюшные катастрофы»).

Многие годы М. П. Кончаловский с сотрудниками активно изучали проблему ревматизма. Он опубликовал ряд работ, в которых на современном уровне разбирались вопросы этиологии, патогенеза, клиники, терапии и профилактики этого распространенного заболевания. Максим Петрович возглавлял Комитет по изучению и борьбе с ревматизмом, который, кстати, был создан в 1928 г. на Всесоюзном курортном съезде, и выступал с докладами по ревматизму на международных антиревматических конгрессах, научных конференциях и совещаниях. На них он делал сообщения о начальных признаках хронического ревматизма, циклическом течении острого ревматизма, об аллергической природе заболевания, новых средствах лечения и др. Кроме того, он опубликовал значимые работы по стенокардии, инфаркту миокарда, гипертонической болезни.

М. П. Кончаловский проявлял большой интерес к трансфизиологии и заболеваниям крови. Он открыл симптом жгута (симптом Кончаловского — Румпеля) при геморрагическом диатезе, подробно изучил патогенез анемий, детально описал клинику позднего хлороза. Благодаря М. П. Кончаловскому переливание крови в клинику внутренних болезней получило научное обоснование и широкое распространение. Он не только всесторонне обосновал его пользу, но одновременно с этим разработал абсолютные и относительные показания и противопоказания к переливанию крови. Он подчеркивал, что этот лечебный метод при патологии внутренних органов полезен, во-первых, как заместительная терапия, во-вторых, как способ, посредством которого в организм реципиента вводятся вещества, активизирующие и стимулирующие деятельность кроветворных органов, в-третьих, как фактор вве-

дения в организм больного большого количества питательной жидкости. Принципы и метод трансфузии, разработанные М. П. Кончаловским, не потеряли и сегодня своей актуальности.

М. П. Кончаловский постоянно интересовался заболеваниями эндокринных органов. Он установил связь между нарушениями функций щитовидной железы и болезнями суставов, сделал подробный анализ лечения больных с базедовой болезнью, изучил и описал клинику ожирения. В 1928 г. совместно с Н. П. Золотаревой была издана первая в СССР монография «Сахарная болезнь, ее диагноз и лечение».

Максим Петрович большое внимание уделял инфекционной патологии. Ему принадлежит первая монография о гриппе (1927). Вместе с сотрудниками был выполнен ряд важных для практики работ по болезни Боткина, дизентерии, сальмонеллезным инфекциям.

М. П. Кончаловский изучал и вопросы истории медицины. В своих выступлениях он неизменно отмечал то огромное место, которое занимает история в повышении культуры научного работника и педагога, в расширении их кругозора и глубокого понимания тенденций развития медицины. Одну из своих работ он посвятил деятелям медицины Московского университета, в которой подчеркивал их прозорливость и талант, гуманность и патриотизм. В ней дана глубокая оценка профессиональной деятельности таких корифеев медицины, как М. Я. Мудров, И. Е. Дядьковский, А. И. Овер, Г. А. Захарьин, А. А. Остроумов и др.

М. П. Кончаловский исключительно высоко ценил С. П. Боткина, восторгался его талантом, проникновенным умом клинициста-физиолога, его демократическими взглядами. Деятельности С. П. Боткина он посвятил специальную работу, написав ее по случаю 50-летия со дня смерти великого ученого. В этой статье Максим Петрович с большой любовью обрисовал облик С. П. Боткина — замечательного ученого-клинициста, реформатора и новатора, основоположника передового направления в медицине — нервизма.

В связи со 100-летием со дня рождения Р. Т. Лазенке М. П. Кончаловский выступил на годовом заседании Московского терапевтического общества с речью, которая затем была опубликована в журнале «Терапевтический ар-

хив». В них изложены не только биографические сведения, но и дан глубокий анализ заслуг Р. Т. Лазенке перед медициной, его борьбы против схоластики и рутины.

В работах по истории медицины М. П. Кончаловский проявил себя как страстный защитник передовых идей и взглядов, способствовавших дальнейшему развитию и успехам медицины, культуры и науки.

Нельзя не упомянуть о том, что М. П. Кончаловский по праву считается реформатором медицинского образования, принимавшим самое деятельное участие в реформе высшей медицинской школы, приближении ее к нуждам и задачам отечественного здравоохранения.

Вклад в курортологию и физиотерапию. Как клиницист широкого профиля М. П. Кончаловский хорошо понимал большие возможности физических и курортных методов лечения и внес заметный вклад в их развитие в СССР. Среди них он особенно выделял курортные факторы, прежде всего минеральные воды и климат.

По предложению наркома здравоохранения Н. А. Семашко М. П. Кончаловский стал председателем Центральной курортной комиссии и членом ее ученого совета. Ему принадлежит проект курортной клиники в Москве, предназначенной для разработки научных основ курортного лечения. Такая клиника была открыта в 1921 г., впоследствии (1926) она преобразована в Институт курортологии (с 1958 г. — Центральный научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии; в настоящее время — Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии). Многие годы М. П. Кончаловский был научным руководителем Института курортологии. При его непосредственном участии разработана долгосрочная программа и определены главные задачи русской науки на курортах, что сыграло большую роль в совершенствовании санаторно-курортного дела в стране и развитии научных исследований на курортах. В этот период создается сеть научно-исследовательских институтов курортологии (и физиотерапии), в том числе и в Белоруссии (1924).

В статье «Роль и значение университета в курортной науке» (1926) М. П. Кончаловский писал: «Научное изучение курортных факторов должно идти в двух направлениях: с одной сто-

роны, изучается самый субстрат, то есть геологические, физико-химические свойства вод, грязей и пр., с другой стороны — приложение его к больным, то есть физиолого-клиническая сторона». Этому завету и сегодня необходимо следовать белорусским курортологам, поскольку многие открытые курортные факторы остаются недостаточно изученными в клинко-экспериментальном отношении. Максим Петрович высоко оценивал целебные возможности курортных факторов, а причину их недооценки многими врачами и учеными видел главным образом в том, что курортология не располагала необходимыми научно обоснованными данными о действии минеральных вод, грязей, солнечных лучей, климата при различных заболеваниях. Он не был удовлетворен и теми сведениями, которыми располагала курортология о природных целебных факторах, добытых главным образом с помощью физико-химических исследований, считая их недостаточными, когда речь идет об их влиянии на организм больного человека. Этим объясняется его стремление организовать научные исследования клинко-физиологического направления на курортах.

М. П. Кончаловский возглавлял группу ученых, которые изучали курортные богатства и ресурсы Туркменистана, где уже в начале 30-х годов прошлого столетия начали создаваться курорты для лечения почечных больных, в числе которых наиболее известен Байрам-Али (основан в 1933 г.). В опубликованных в этот период работах Максим Петрович научно обосновал возможности климатотерапии почечных больных, а также показания и противопоказания к направлению больных на курорты в условиях жаркого климата. Эти работы сохранили свое значение до настоящего времени.

Хорошо осознавая, что для всемерного развития курортной терапии необходимо вооружить врачей конкретными знаниями в области курортологии, М. П. Кончаловский задумывается о написании соответствующего руководства. Впервые достижения отечественной курортологии нашли отражение в трех томах «Основ курортологии», изданных в 1932—1936 гг. под общей редакцией М. П. Кончаловского и видного организатора курортного дела Г. М. Данишевского. Это руководство послужило базой для последующих крупных изданий по курортологии, прежде всего «Основ курортологии», изданных

в 1956—1959 гг. под редакцией профессора В. А. Александрова.

Трехтомное руководство 1932—1936 гг. было написано лучшими специалистами курортного дела и содержало самые передовые сведения о курортологии и курортотерапии. М. П. Кончаловский не только тщательно отредактировал все разделы частной курортотерапии, но и написал одну из глав руководства — «Курортотерапия печеночных больных». Особенно тщательно Максим Петрович разбирал с клинко-физиологических позиций показания и противопоказания для курортного лечения больных с желчнокаменной болезнью и различными формами гепатитов. Он детально описал терапевтическое действие различных курортных факторов у этой категории больных и необходимость индивидуального подхода к их назначению. Следует упомянуть, что еще в 1929 г. в одной из статей М. П. Кончаловский также детально осветил курортное лечение при нарушениях обмена веществ.

В лечении больных М. П. Кончаловский особое место отводил преформированным физическим факторам. Свет, воздух, вода и другие физиотерапевтические факторы, по его мнению, должны занимать ведущее место в терапии. Особенно он настаивал на их применении в ранней фазе болезней. В этом отношении Максим Петрович продолжил славные традиции С. П. Боткина, Г. А. Захарьина и А. А. Остроумова, которые в своих клинических лекциях посвящали специальные главы климатотерапии, бальнеотерапии, физическим факторам и упражнениям.

Максим Петрович пропагандировал принцип комплексного лечения больных. Он учил тому, что применению тех или иных лечебных средств должно предшествовать изучение этиологии и патогенеза болезни, а также основательный индивидуальный разбор больного. Лишь после этого возможно проведение лечения, включающего не какое-либо одно средство, а глубоко продуманное комбинированное лечение, где должны найти свое место физические методы, фармакологические средства и т. д.

Как реформатор медицинского образования М. П. Кончаловский внес определенный вклад и в становление преподавания физиотерапии и курортологии в медицинских вузах.

Во многом благодаря его усилиям было введено (с 1926 г.) преподавание физиотерапии как обязательного предмета в медицинских институтах и средних медицинских школах (училищах). Максим Петрович подчеркивал необходимость организации преподавания на третьем курсе общей физиотерапии с изложением всех методов физиотерапии, а клиническую физиотерапию рекомендовал передать специальным клиникам (кафедрам), располагающим физиотерапевтическими отделениями (кабинетами). Уже в тот период он не допускал возможности существования физиотерапии как единой клинической дисциплины, так как в этом случае физиотерапевт должен в одном лице соединять все специальности — интерниста, хирурга, окулиста, невропатолога, дерматолога, поскольку все клиники пользуются физиотерапией. К сожалению, этот совет профессора М. П. Кончаловского не был услышан организаторами здравоохранения. Он также был инициатором преподавания в медицинских вузах основ курортологии и выделения для этого самостоятельных кафедр курортологии. Он аргументировал это тем, что, несмотря на всю важность и жизненную необходимость данной области знаний, значение курортологии в медицинских вузах (на медицинских факультетах университетов) явно недооценивалось. Надо констатировать, что с тех пор мало что изменилось в этом отношении — вопросы курортологии в преподавании не занимают

должного места, а курортное лечение в научном плане разрабатывается явно недостаточно.

Такова была многогранная жизнь и творческая деятельность М. П. Кончаловского, одного из корифеев советской медицины. Своими замечательными трудами он не только внес достойный вклад в развитие ряда клинических дисциплин, но и способствовал становлению в стране курортологии и физиотерапии. Многие его оригинальные идеи не реализованы, хотя остаются актуальными и для современной медицины. Его имя достойно упоминания в анналах истории развития физической и курортной терапии.

Контактная информация:

Улащик Владимир Сергеевич — профессор, главный научный сотрудник.

Институт физиологии НАН Беларуси.

220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; сл. тел (8-017) 332-16-00.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Gukasyan A. G. *Maxim Petrovich Konchalovsky and his Clinical and Theoretical Views*. M.: Medgiz, 1956. (in Russian)
2. Shultsev G. P. *M. P. Konchalovsky*. M.: Meditsina, 1973. (in Russian)
3. Konchalovskiy M. P. *BME. M. Sovetskaya entsiklopediya*. T. 11, 1979. (in Russian)
4. Tareev E. M. *Clinical and physiological M. P. Konchalovsky's work in the field of digestive diseases*. *Sovetskaya meditsina*. 1953; 11: 6—11. (in Russian)
5. Konchalovskiy M. P. *Selected works*. M.: Medgiz, 1961. (in Russian)
6. *Fundamentals of Health Resort*. T. 1—3. Eds. M. P. Konchalovsky, G. M. Danishevsky. M.: Medgiz, 1932—1936. (in Russian)

Поступила 03.01.17.

Мудрые мысли знаменитых врачей

МАКСИМ ПЕТРОВИЧ КОНЧАЛОВСКИЙ

(1875—1942)



М. П. Кончаловский — один из корифеев советской медицины, заслуженный деятель науки РСФСР, видный общественный деятель. Внес достойный вклад в развитие многих разделов отечественной медицины: гастроэнтерологии, ревматологии, кардиологии, гематологии, курортологии и др. Известны его труды по теоретическим вопросам терапии, истории медицины и реформированию медицинского образования. Изданные им «Клинические лекции» и «Учебник внутренних болезней» способствовали формированию клинического мышления многих поколений врачей. Его выступлениям были присущи красочность и высокая культура речи, широта знаний во всех областях науки и искусства, благодаря чему высказываемые им мысли, идеи и предложения носили мудрый, инновационный и афористический характер. Наиболее яркие из них приводятся ниже.

Блестящий врач-терапевт, талантливый педагог, крупный общественный деятель, обаятельный человек широкой русской натуры и высокой культуры — таким был Максим Петрович Кончаловский.

Г. П. Шульцев

- ♦ Аспирант — это вдыхающий науку молодой человек.
- ♦ Болезнь — это своеобразное нарушение жизненного процесса под влиянием различных болезнетворных причин при условии нарушения компенсаторных защитных приспособлений организма.
- ♦ Болезнь — сумма разнообразных реакций организма на нападающий фактор или агрессор.
- ♦ Важнейшим элементом клинического наблюдения является знание течения болезни или ее эволюции.
- ♦ В действиях врача сочетаются, с одной стороны, знания, а с другой — известная сноровка, известное умение или искусство. Последнее особенно необходимо для хирургии, но и во внутренней медицине умение и чутье чрезвычайно важны для врача.
- ♦ Великие клиницисты напоминают великих актеров, ибо огромное влияние имеет на восприятие их идей живая речь...
- ♦ В клинике — сначала знание, потом опыт, всегда — суждение.
- ♦ В натуре человека есть две стороны — интеллектуальная и эмотивная. Красота личности в гармоническом сочетании этих двух сторон.
- ♦ Внутренняя медицина является основной и ведущей как по широте охватываемых проблем, так и по ее значению для понимания сущности патологических процессов в человеческом организме.
- ♦ В симптоматологии каждого случая мы должны различать симптомы действия и симптомы противодействия. Последние складываются преимущественно из защитных и компенсаторных факторов. Организм по свойству живой материи на вредное воздействие отвечает обычно гиперкомпенсацией.
- ♦ Говоря об отдельной функции какого-либо органа, не должны забывать не только функцию всего органа в целом и функцию соседних органов, но и всего организма.
- ♦ Главными качествами человеческой личности являются ум и сердце или гуманные чувства.
- ♦ Диагноз индивидуален и по отношению к больному и по отношению к врачу.
- ♦ Изучение специальных клинических дисциплин без усвоения общеобразовательных предметов крайне затрудняет подготовку полноценного врача.
- ♦ Клиническая база, выделенная для преподавания, должна отличаться от обыкновенного больничного отделения более богатым и усовершенствованным оборудованием. Для студентов должно быть предоставлено достаточное количество лабораторий с необходимым инвентарем, комнаты для занятий и аудитории со всеми приспособлениями для демонстрации. Клиники должны быть образцовыми, иметь библиотеки и по возможности — экспериментальные отделения.
- ♦ Клиническая картина болезни рисуется не столько признаками воздействия микроба (токсина), сколько сложным комплексом реактивных явлений.
- ♦ Клиническая медицина не является дисциплиной неподвижной или стабильной. Клиника допускает и варианты форм, и варианты мысли.

- ♦ Лекции, подкрепляемые большим демонстрационным материалом, — единственный способ передать молодому поколению врачебную эрудицию.
- ♦ Медицина основана на естествознании, но в то же время сама медицина представляет собой такое огромное количество знаний или разделов знаний, что, в сущности говоря, каждый, кто интересуется совершенствованием своего ума, может найти в ней огромную пищу.
- ♦ Между медициной и науками, изучающими устройство человеческого общества, в настоящее время перекинут уже мост; совершенно ясно, что предупреждение болезней, или профилактика, возможны именно при овладении специальными и медицинскими науками.
- ♦ Можно быть плохим писателем, слабым художником, бездарным актером, но преступно быть плохим врачом.
- ♦ Несмотря на успехи современной медицины, знание того, как пойдет процесс и чем кончится (прогноз), остается самой трудной областью.
- ♦ Никакое большое, действительно большое и действительно новое, дело не бывает без риска для его пионеров и зачинателей. И в области классовых битв, и в области труда, и в области науки люди — и притом лучшие люди, самые самоотверженные, самые храбрые, те у кого горит мысль и пламенеет действительная страсть, нередко гибнут, чтобы осуществить заветную цель своей жизни, свою субъективно поставленную «задачу», перед которой трепещет объективная общественная сила.
- ♦ Опыты над животными не могут заменить клинических наблюдений, так как процессы, наблюдаемые в клинике, сложнее и разнообразнее.
- ♦ Ошибаются, главным образом, на банальных, на часто встречающихся болезнях. Редкие болезни распознаются лучше.
- ♦ Патология производит над человеческим организмом весьма сложный эксперимент, и повторить его на животных невозможно.
- ♦ Переливание крови есть пересадка живой, функционирующей ткани, которая не только замещает, восполняет питание, но и стимулирует различные системы и органы реципиента.
- ♦ Подлинная врачебная культура возможна лишь при гармоничном развитии всех интеллектуальных сторон жизни человека.
- ♦ Подлинная научная работа может вестись лишь в плановом порядке и комплексно, в пределах не только одной клиники, но и родственных или пограничных между собой клиник.
- ♦ Понимание физиологических взаимосвязей в организме помогает выяснению патогенеза заболевания, а это ведет к наиболее рациональной и эффективной терапии.
- ♦ Пребывание в сильном коллективе, проникнутом общим энтузиазмом, где врачи учатся медицине друг у друга — лучший путь укрепления самостоятельности клинициста.
- ♦ Преподаватель должен дать студенту определенный запас прочно установленных теоретических сведений, научить его умению приложить эти сведения к больному человеку и при этом всегда рассуждать, то есть логически, клинически, диалектически мыслить.
- ♦ Прогноз — это диагностика будущего.
- ♦ Русская интеллигенция по своей внутренней культуре выше заграничной, у нее шире кругозор, меньше мелкобуржуазных условностей, а главное, душа глубже и шире.
- ♦ Самое драгоценное в человеческой натуре — это умение выбирать лучшее и отделять главное от второстепенного, освобождая огромное количество накопленного материала от мишуры и излишних подробностей.
- ♦ Старые признаки уходят в историю, появляются новые, и каждый день мы видим, что открываются все новые и новые страницы этой заманчивой книги, которая называется клиникой, и мы не знаем, кем и когда будет написана ее последняя страница.
- ♦ Успехи клинической медицины будут еще больше, если мы будем меньше говорить о наших блестящих диагнозах, а будем объективно и спокойно обсуждать наши ошибки и помнить о том, что диагноз больного надо понимать не как наклеенный на больного диагностический ярлык, а как стройное здание, охватывающее все проявления, все этапы и все вариации того сложного эксперимента, который делает патология над человеческим организмом.
- ♦ Хирург обязан быть хорошим терапевтом. Ведь операция — это только этап, эпизод в общем лечении больного.
- ♦ Хирурги, подобно актерам, очень самолюбивы и тщеславны, их в большинстве случаев интересует сама операция, ее техника и за их искусством сама больной уходит в сторону.
- ♦ Человек не имеет права быть плохим врачом, ибо врачу доверяют самое ценное — жизнь и здоровье.
- ♦ Эксперимент является лишь преддверием к пониманию некоторых звеньев патологического процесса, так как он не в состоянии создавать болезнь в таком виде, в каком она наблюдается у человека.

Подготовил В. С. Улащик



¹О. А. ГАВРИЛОВА, ¹А. А. АСТАПОВ, ²Н. Д. ШМЕЛЕВА, ³В. Л. КОЛОДКИНА, ³В. С. МАРТЫНОВ

ВСПЫШКА КОКЛЮША СРЕДИ ПРИВИТЫХ ДЕТЕЙ В ОРГАНИЗОВАННОМ КОЛЛЕКТИВЕ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
²Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь,
³РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Описана вспышка коклюша у детей, возникшая весной 2016 г. в одной из школ Республики Беларусь. Проанализированы 8 случаев заболевания коклюшем у детей в возрасте от 7 до 11 лет. Первой заболела девочка 10 лет, не привитая по медицинским противопоказаниям, она явилась источником инфекции для 7 детей, привитых цельноклеточной вакциной АКДС. У привитых детей прошло в среднем 7 [6—8] лет с момента ревакцинации. Все 8 случаев коклюша были подтверждены лабораторно. Течение инфекции было гладким и протекало в легкой и средней степени тяжести с нивелированием основных клинических симптомов типичного коклюша. Лабораторные данные общего анализа крови у большинства детей не имели специфических для коклюша изменений.

Ключевые слова: коклюш, вспышка, дети, цельноклеточная вакцина.

CASE OF WHOOPING COUGH OUTBREAK AMONG VACCINATED ORGANIZED CHILDREN

The article describes an outbreak of whooping cough in children, which arose in the spring of 2016 in one of the schools of the Republic of Belarus. Eight cases of whooping cough in children aged 7 to 11 years were analyzed. An 11-year old girl not vaccinated for medical contraindications was the first to fall ill and served the infection source for seven children vaccinated with the whole-cell DTP vaccine. Seven [6.0—8.0] years elapsed since those children had been revaccinated. Each of eight pertussis cases was confirmed by a laboratory test. The infection course was smooth and manifested as mild to moderately severe the main clinical symptoms typical for pertussis leveled. The KLA laboratory data had no changes specific for pertussis.

Key words: whooping cough, outbreak, kids, the whole-cell vaccine.

HEALTHCARE. 2017; 2: 75—80.

CASE OF WHOOPING COUGH OUTBREAK AMONG VACCINATED ORGANIZED CHILDREN

O. A. Gavrilova, A. A. Astapov, N. D. Shmeleva, V. L. Kolodkina, V. S. Martynov

Проблема заболеваемости коклюшем в XXI веке остается по-прежнему актуальной, несмотря на то, что инфекция относится к вакциноуправляемым. Увеличение заболеваемости детей и взрослых по всему миру связывают с антигенным дрейфом возбудителя, особенностями иммунного ответа на различные виды вакцин, низким охватом населения вакцинацией, а также совершенствованием методов специфической лабораторной диагностики [1, 2]. Учитывая увеличение доли подростков среди заболевших детей, что подтверждается многочисленными данными литературы, существует вопрос о введении 2-й и даже 3-й ревакцинации, разрабатываются новые вакцины для интраназального введения, проводятся их клинические испытания, результаты которых оказываются успешными и перспективными [3, 4]. Однако несмотря на признание коклюша как проблемы и, соответственно, разработку новых методов

ее решения, в последние годы многие страны на разных континентах отмечают увеличение вспышечной заболеваемости коклюшем.

Вопросы эффективности вакцинопрофилактики рассматривались в литературе на примере вспышки коклюша среди учащихся медицинского факультета в студенческом городке в Японии в 2015 г. [5]. Описаны эпидемии коклюша в последние годы в некоторых штатах США и Австралии [6—8]. Однако чаще в публикациях упоминаются вспышки коклюша среди непривитых детей или привитых ацеллюлярными вакцинами. По данным отечественных исследователей, снижение поствакцинального иммунитета к коклюшу происходит через 7—10 лет после введения цельноклеточных вакцин [9].

В данной публикации описывается вспышка коклюша среди привитых вакциной АКДС детей — учащихся одной школы, произошедшая весной 2016 г. в Республике Беларусь.

Цель исследования — описать клиническую картину заболевания и лабораторные данные у привитых школьников, заболевших коклюшем в организованном коллективе.

Материал и методы

Проанализированы 8 случаев заболевания коклюшем у детей — учащихся одной школы в возрасте от 7 до 11 лет. Изучены истории болезни, собрана информация о прививках. Все 8 пациентов были обследованы серологически методом ИФА для определения титров IgG к коклюшному токсину. Для этого использовали тест-систему SERION ELISA classic Bordetella Pertussis toxin IgG («Virion/Serion», Германия). Диагностическим считался титр антител IgG 100 МЕ/мл и более [10].

Проведенные исследования по диагностике коклюшной инфекции на основе титров IgG к коклюшному токсину в одной сыворотке крови методом ИФА продемонстрировали, что титр IgG к коклюшному токсину выше 100 МЕ/мл может достоверно считаться подтверждением коклюшной инфекции [11—13]. Использование данного метода позволяет подтверждать диагноз коклюшной инфекции как у непривитых детей, так и у привитых, при условии, что прошло 3 года и более после проведения ревакцинации. Так как у всех пациентов в данном исследовании от ревакцинации прошло от 6 до 8 лет, то титр IgG к коклюшному токсину выше 100 МЕ/мл однозначно свидетельствовал об острой инфекции коклюша. Один из пациентов был также обследован методом ПЦР. Лабораторные исследования проводились в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии.

Результаты и обсуждение

Согласно Санитарным нормам и правилам, вспышкой коклюша считается 2 случая заболевания и более, возникших в организованном коллективе. Вспышка коклюша началась с непривитой девочки, которая явилась источником инфекции для 2 привитых братьев, от которых в дальнейшем произошло инфицирование еще 5 детей — учащихся той же школы. По представленным медицинским документам, 7 детей были привиты и ревакцинированы АКДС в сроки, предусмотренные календарем прививок Республики Беларусь.

Пациент № 1. Первой заболела девочка 10 лет, когда 23.02.2016 г. у нее появился мало-

продуктивный кашель. В момент появления первых признаков заболевания она находилась на санаторно-курортном лечении в санатории-профилактории для детей с заболеваниями органов дыхания по поводу бронхиальной астмы (БРА).

В течение 1 мес с момента появления кашля ребенка неоднократно осматривал врач санатория и участковый врач-педиатр. Амбулаторно девочка получала амоксициллина клавуланат, азитромицин, муколитические препараты. Эффекта от проводимого лечения не было, оставались жалобы на кашель, который усилился и стал приступообразным. После очередного обращения к педиатру выдано направление на госпитализацию для стационарного лечения с диагнозом ОРИ, острый обструктивный бронхит. БРА, аллергическая, легкая персистирующая, обострение, ДН 0 степени.

В день поступления в стационар (30.03.2016) врач-педиатр приемного отделения выявил жалобы на малопродуктивный приступообразный кашель без повышения температуры. Объективно: состояние средней степени тяжести, температура 36,7°C, кожа обычной окраски, зев чистый, не гиперемирован, периферические лимфатические узлы не увеличены, тоны сердца ритмичные, громкие, ЧСС 92 уд./мин, в легких выслушивается жесткое дыхание, сухие хрипы на выдохе с двух сторон, перкуторно — легочной звук, ЧД 18 в 1 минуту, живот мягкий, безболезненный при глубокой пальпации, физиологические отправления не изменены. Выяснен прививочный анамнез — ребенок не привит против коклюша в связи с медицинским отводом по поводу БРА.

Учитывая жалобы на длительный малопродуктивный кашель в течение 1 мес без общеклинического синдрома, отсутствие прививок против коклюша и эффекта от проводимой терапии антибиотиками, девочка была госпитализирована в инфекционное отделение с подозрением на коклюш, где ей были назначены кларитромицин в возрастной дозировке курсом 9 сут, ингаляции с «Беродуалом» и физиологическим раствором. В 1-е сутки стационарного лечения в общем анализе крови (ОАК) патологические изменения не выявлены (табл. 1). К 7-м суткам стационарного лечения малопродуктивный кашель беспокоил реже по сравнению с 1-ми сутками, приступов спазматического кашля не отмечалось. Через 1 нед после

Таблица 1

ОАК пациентов в день поступления на стационарное лечение

Пациент	Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	э., %	п., %	с., %	л., %	м., %	СОЭ, мм/ч
№ 1	4,44	137	6,3		1	58	38	3	4
№ 2	4,39	122	14,7			82	16	2	2
№ 3	4,65	123	6,5	3	1	69	27		2
№ 4	5,2	147	6,9		2	54	42	2	10
№ 5	4,36	130	7,9			57	41	2	4
№ 6	4,64	133	7,8	1		59	36	4	3
№ 7	4,32	126	8,6		4	60	34	2	10
№ 8	4,56	142	12,1	1	1	44	49	5	6

Примечание: э — эозинофилы; п — палочкоядерные нейтрофилы; с — сегментоядерные нейтрофилы; л — лимфоциты; м — моноциты.

поступления получены результаты анализа сыворотки крови на коклюш методом ИФА: титр IgG к коклюшному токсину 280 МЕ/мл.

Пациент № 2. Вторым заболел полностью привитой родной брат девочки 9 лет, получивший ревакцинацию в декабре 2008 г. После контакта с длительно кашляющей сестрой у него 09.03.2016 появился сухой кашель, по поводу которого он лечился амбулаторно без антибиотиков. Через 3 нед кашель приобрел приступообразный характер, ночью приступы периодически заканчивались рвотой (1—2 раза за ночь). Учитывая вышеописанные жалобы, а также контакт с сестрой, предположительно больной коклюшем, 31.03.2016 ребенок госпитализирован в инфекционное отделение для стационарного лечения с подозрением на коклюш.

При объективном обследовании: состояние удовлетворительное, температура $36,7^{\circ}\text{C}$, органы и системы организма без патологии. Назначен азитромицин в возрастной дозировке курсом 5 сут, амброксол. В 1-е сутки стационарного лечения отмечалась однократная рвота в конце ночного приступа кашля, днем продолжал беспокоить сухой приступообразный кашель, в ОАК — лейкоцитоз с нейтрофиллезом. При серологическом обследовании на коклюш (22-й день болезни) методом ИФА выявлены IgG к коклюшному токсину 270 МЕ/мл. К 7-м суткам стационарного лечения приступы кашля исчезли, рвоты нет, периодически беспокоит сухой нечастый кашель. У ребенка были клинические и эпидемиологические данные в пользу коклюша, высокие титры IgG к коклюшному токсину служили дополнительной информацией для постановки диагноза коклюшной инфекции, поскольку пациент привит против коклюша 7 лет назад.

Пациент № 3. Третий заболевший ребенок в семье — привитой родной брат 7 лет, получивший ревакцинацию в июле 2010 г. С 10.03.2016 на фоне нормальной температуры его начал беспокоить сухой кашель, который стал приступообразным к 31.03.2016. Вследствие этого, а также учитывая контакт по коклюшу, ребенок 31.03.2016 направлен на госпитализацию. Объективно в приемном отделении: состояние удовлетворительное, температура $36,6^{\circ}\text{C}$, органы и системы без патологии. Назначен азитромицин в возрастной дозировке курсом 5 сут, амброксол. В 1-е сутки стационарного лечения сухой приступообразный кашель усилился, однократно ночью была рвота после приступа кашля. В ОАК отмечался нейтрофиллез, БАК — без патологии. Приступы кашля, оканчивающиеся рвотой, беспокоили ребенка до 04.04.16, с 06.04.2016 приступы кашля стали реже, протекали легче, рвоты не было, к 08.04.2016 приступообразный характер кашля исчез, периодически беспокоил сухой редкий кашель. При серологическом обследовании на коклюш (21-й день от начала заболевания) методом ИФА выявлены IgG к коклюшному токсину в титре 170 МЕ/мл.

Таким образом, учитывая длительный тесный контакт детей между собой в семье, не избежали заболевания родные братья заболевшей девочки, привитые цельноклеточной вакциной в срок согласно календарю профилактических прививок Республики Беларусь. У них прошло от 5 до 7 лет с момента ревакцинации против коклюша до начала заболевания. Источником инфекции явилась непривитая сестра, у которой источник инфекции остался не выявленным. Отсутствие типич-

ного для коклюшной инфекции гиперлейкоцитоза с выраженным лимфоцитозом не позволило полагаться на изменения в ОАК при постановке диагноза. Выявление антител к коклюшному токсину с помощью ИФА позволило верифицировать диагноз коклюша в различные сроки от начала заболевания. Родители заболевших детей не имели жалоб на кашель, в связи с этим не были обследованы на коклюш.

Остальными заболевшими являлись привитые против коклюша дети разного возраста, обучавшиеся в той же школе, которую посещали братья заболевшей девочки. Структура учебного заведения, где произошла вспышка, такова, что учебные классы всех заболевших располагались на одном этаже, что создало возможность тесного общения детей между собой в перерывах между уроками. Таким образом, непривитая девочка явилась источником инфекции для своих братьев, а они в свою очередь — еще для 5 детей одноклассников и учеников других классов. В итоге из 8 заболевших учеников 3 учились в четвертом классе, двое — в третьем, по одному заболевшему было в первом, во втором и шестом классах (табл. 2).

В санатории-профилактории для детей с заболеваниями органов дыхания, где заболела первая девочка, проследить наличие заболеваемости коклюшем не представилось возможным в связи с поздним сроком установления диагноза, а также наличием респираторного синдрома у всех пациентов данного учреждения.

Пациент № 4. Следующим 14.03.2016 заболел полностью привитой ребенок 8 лет (получил ревакцинацию в сентябре 2009 г.) — одноклассник пациента № 2. К концу марта кашель

у него усилился, появились приступы кашля, количество которых к 21-му дню заболевания достигло 15 приступов в сутки с чувством тошноты, а иногда и до рвоты. На протяжении этого времени родители за медицинской помощью не обращались. Так, учитывая вышеописанные жалобы, контакт с больным коклюшем, несмотря на отсутствие патологии при объективном обследовании, 04.04.2016 ребенок был госпитализирован в стационар, где ему назначили кларитромицин в возрастной дозировке курсом на 11 сут, амброксол. На 7-е сутки стационарного лечения количество приступов кашля уменьшилось до 6 в сутки, однако некоторые из них все еще заканчивались рвотой; ОАК — без изменений. К 10-м суткам лечения приступообразный характер кашля и посткашлевая рвота ликвидированы. Диагноз коклюша подтвержден по результатам исследования сыворотки крови, взятой на 28-й день болезни: выявлены IgG к коклюшному токсину в титре 230 МЕ/мл.

Пациент № 5. Следующим в школе заболел ребенок 11 лет (получил ревакцинацию в январе 2006 г.), который 23.03.2016 обращался к врачу-педиатру с жалобами на малопродуктивный кашель с вязкой мокротой. Он поступил в стационар 19.04.16 с жалобами на приступообразный кашель до 10 эпизодов в сутки, протекающих с чувством тошноты. Так же при объективном обследовании в приемном отделении органы и системы — без патологии. На фоне лечения кларитромицином и амброксолом в первые 2 сут пребывания в стационаре ребенок отметил 4 ночных приступа кашля, 2 из них — с ощущением нехватки воздуха, от которых просыпался. В ОАК от 19.04.2016 также отсутствовали патологические изменения. При серологическом обследо-

Таблица 2

Характеристика обследованных детей

Пациент	Возраст, лет	Пол	Класс	Дата заболевания	Дата госпитализации	Дата взятия сыворотки крови	Результат ИФА на IgG к коклюшному токсину, МЕ/мл
№ 1	10	Ж	4-й	23.02.16	30.03.16	01.04.16	280
№ 2	9	М	3-й	09.03.16	31.03.16	01.04.16	270
№ 3	7	М	1-й	10.03.16	31.03.16	01.04.16	170
№ 4	8	М	2-й	14.03.16	04.04.16	12.04.16	230
№ 5	11	М	6-й	23.03.16	19.04.16	20.04.16	340
№ 6	10	М	4-й	29.03.16	11.04.16	12.04.16	500
№ 7	9	Ж	3-й	30.03.16	14.04.16	15.04.16	480
№ 8	10	М	4-й	11.04.16	18.04.16	20.04.16	110

вании на коклюш на 27-й день болезни методом ИФА выявлены IgG к коклюшному токсину в титре 340 МЕ/мл.

Пациенты № 6 и № 7. Мальчик 11 лет, получивший ревакцинацию в июне 2007 г. и девочка 9 лет, получившая ревакцинацию в апреле 2008 г., заболели практически одновременно — 29.03.2016 и 30.03.2016 соответственно. У них появился кашель, который через 2 нед стал приступообразным, беспокоил в том числе ночью, иногда провоцировал рвоту, у каждого из детей к моменту поступления в стационар было около 6 приступов спазматического кашля в сутки, 2 из которых заканчивались рвотой. Объективно: органы и системы — без патологии. У обоих детей отсутствовали патологические изменения в ОАК, взятых в первые сутки заболевания (см. табл. 1). Оба получали кларитромицин и амброксол. Диагноз коклюша был верифицирован методом ИФА: IgG на 15-й день болезни к коклюшному токсину 500 МЕ/мл у пациента № 6, IgG на 18-й день болезни к коклюшному токсину 480 МЕ/мл у пациентки № 7.

Пациент № 8. Последним заболел ребенок 10 лет, кашель у которого появился 11.04.2016, через неделю кашель стал приступообразным до 3—4 приступов за ночь, длящихся по 1—2 мин, сопровождающихся чувством тошноты. В связи с клинической картиной, а также учитывая контакт по коклюшу, 18.04.2016 мальчик госпитализирован в инфекционный стационар. При поступлении объективно органы и системы — без патологии. В ОАК, взятом в 1-е сутки пребывания в стационаре, отмечался незначительный лейкоцитоз с лимфоцитозом (см. табл. 1). На 8-й день взят носоглоточный мазок, который при исследовании ПЦР дал положительный результат на ДНК *B. pertussis*. Также положительной была сыворотка крови — выявлены IgG к коклюшному токсину в титре 110 МЕ/мл.

Таким образом, описанная вспышка коклюша у детей демонстрирует сложности клинической диагностики и недостаточную настороженность амбулаторного звена в отношении коклюшной инфекции при постановке диагноза у первого заболевшего ребенка, несмотря на то, что выявленные данные соответствуют определению клинического случая коклюша: у непривитого ребенка отмечался малопродуктивный приступообразный кашель,

длительность которого была больше 1 мес. Вследствие поздней диагностики и несвоевременной изоляции первой заболевшей девочки произошло дальнейшее распространение заболевания, что привело к инфицированию 7 детей, потребовавшему госпитализации в стационар. Средний возраст заболевших привитых детей 9,5 [8,5; 10,5] года (данные представлены как медиана и интерквартильный размах), у всех детей прошло 7,0 [6,0; 8,0] лет с момента введения последней дозы вакцины, что согласуется с современными данными о снижении поствакцинального иммунитета после введения цельноклеточной вакцины.

Все 8 случаев коклюша были подтверждены серологическим методом (см. табл. 2), один из случаев также подтвержден молекулярно-биологическим методом. Такой низкий процент обследования детей методом ПЦР связан с решением лечащего врача, которое продиктовано, вероятно, поздними сроками госпитализации для стационарного лечения. Коклюш у всех детей протекал с приступообразным малопродуктивным кашлем, однако приступы были недлительными и нетяжелыми, у 5 (62,5%) из 8 была рвота после приступов кашля и отмечался ночной его характер, у 2 — чувство тошноты без рвоты, 1 ребенок жаловался на нехватку воздуха по ночам. Течение инфекции было гладким и протекало в легкой или средней форме с нивелированием основных симптомов типичного коклюша.

Лабораторные данные ОАК в большинстве случаев не имели специфических для коклюшной инфекции изменений: у 2 детей из 8 был невыраженный лейкоцитоз (14,7 и 12,1·10⁹/л соответственно), только у 1 пациента отмечался лимфоцитоз 49% (см. табл. 1).

Описанный случай коллективной заболеваемости демонстрирует необходимость настороженного отношения к коклюшу в возрастной группе школьного возраста, несмотря на то, что инфекция традиционно раньше встречалась в дошкольном возрасте. Требуется повышать информированность медицинских работников, особенно первичного амбулаторного звена здравоохранения, относительно изменившейся возрастной структуры подверженных заболеванию, особенностей клинического течения и значения современных лабораторных данных для диагностики коклюша.

Контактная информация:

Гаврилова Ольга Александровна — ассистент кафедры детских инфекционных болезней.

Белорусский государственный медицинский университет.
220018, г. Минск, ул. Якубовского, 53; сл. тел. 375 17 365-55-40.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. А. А., О. А. Г.

Сбор и обработка материала: О. А. Г., Н. Д. Ш., В. Л. К., В. С. М.

Статистическая обработка материала: О. А. Г.

Написание текста: А. А. А., О. А. Г.

Редактирование: А. А. А.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Nikolaeva V. N., Shajhieva G. S. Whooping cough at the present stage. *Vestn. sovremen. klinich. mediciny*. 2016; 9(2): 25—9. (in Russian)
2. Liko J., Robison S. G., Cieslak P. R. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine. *N. Engl. J. Med*. 2013; 368(6): 581—2.
3. Jahnmatz M., Amu S., Ljungman M., et al. B-cell responses after intranasal vaccination with the novel attenuated *Bordetella pertussis* vaccine strain BPZE1 in a randomized phase I clinical trial. *Vaccine*. 2014; 32(27): 3350—6.
4. Thorstensson R., Trollfors B., Al-Tawil N., et al. A phase I clinical study of a live attenuated *Bordetella pertussis* vaccine-BPZE1; a single centre, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study of BPZE1 given intranasally to healthy adult male volunteers. *PLoS One*. 2014; 9(1): e83449.
5. Hara M., Fukuoka M., Tashiro K., et al. Pertussis outbreak in university students and evaluation of acellular pertussis vaccine effectiveness in Japan. *BMC Infect. Dis*. 2015; 5: 45.
6. Sheridan S. L., Frith K., Snelling T. L., et al. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. *Expert Rev. Vaccines*. 2014; 13(9): 1081—106.
7. Witt M. A., Arias L., Katz P. H., et al. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin. Infect. Dis*. 2013; 56(9): 1248—54.
8. Koepke R., Eickhoff J. C., Ayele R. A., et al. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand. *J. Infect. Dis*. 2014; 210(6): 942—53.
9. Bogvilene Ja., Martynova G., Kutishheva I., et al. Clinical and epidemiological characteristics of pertussis in children in conditions of mass immunization. *Vrach*. 2015; 2: 69—72. (in Russian)
10. Requirements to organization and undertaking of sanitary and anti-epidemic measures aimed at prevention of introduction, emergence and spread of pertussis: public health regulations: approved. Decree No. 70 dated 13.06.2012. / Ministry of Public Health of the Republic of Belarus. Minsk; 2012. 11 s. (in Russian)
11. DeMelker H. E., Versteegh F. G., Conyn-Van Spaendonck M. A., et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis*. *J. Clin. Microbiol*. 2000; 38: 800—6.
12. Versteegh F. G. A., Mertens P. L. J. M., de Melker H. E., et al. Age-specific long-term course of IgG antibodies to pertussis toxin after symptomatic infection with *Bordetella pertussis*. *Epidemiol. Infect*. 2005; 133(4): 737—48.
13. Kolodkina V. L., Martynov V. S., Denisevich T. N. Detection of antibodies to pertussis toxin in the population of Belarus. *Zdravookhranenie*. 2012; 9: 35—8. (in Russian)

Поступила 05.11.16.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение. Healthcare”(Минск), № 2 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 26.01.2017.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,5 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 9,7

Тираж 1854 экз. Зак. 266

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.