



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



МИНСК • 2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№9/2017

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)
ДУБУСКИ Л. (США)
ЗАТЕВАХИН И. И. (Россия)
КАРПОВ И. А.
КЕВРА М. К.
КОВАЛЕНКО В. Н. (Украина)
КРАСНЫЙ С. А.
КУБАРКО А. И.
МАЛАШКО В. А.

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

Редакционный совет:

БАРАНОВ И. В.
ГЕРАСИМЕНКО М. А.
ДЕРКАЧ Ю. Н.
ЖИЛИН А. Д.
ЖУКОВА Н. П.
ЛОСИЦКИЙ И. Г.
ЛЫЗИКОВ А. Н.
МАЛЫШКО С. С.
МИХАЙЛОВСКИЙ В. П.
НИЧИТАЙЛО М. Е. (Украина)

ПИНЕВИЧ Д. Л.
СИКОРСКИЙ А. В.
СНЕЖИЦКИЙ В. А.
СТРИЖАК А. А.
СУКАЛО А. В.
СУКОНКО О. Г.
ЧАСНОЙТЬ Р. А.
ШИЛО В. Д.
ЩАСТНЫЙ А. Т.



SCIENTIFIC-PRACTICAL MONTHLY JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

INSTITUTION OF MINISTRY
OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS

№9/2017

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

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

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



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

Editorial board:

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

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

Editor-in-Chief
ABAYEV YU. K.

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



Editorial council:

BARANOV I. V.
GERASIMENKO M. A.
DERKACH J. N.
ZHILIN A. D.
ZHUKOVA N. P.
LOSITSKIY I. G.
LYZIKOV A. N.
MALYSHKO S. S.
MIHAYLOVSKIY V. P.
NICHITAYLO M. E. (Ukraine)

PINEVICH D. L.
SIKORSKIY A. V.
SNEZHITSKIY V. A.
STRIZHAK A. A.
SUKALO A. V.
SUKONKO O. G.
CHASNOYT R. A.
SHILO V. D.
SHCHASTNY A. T.

Дорогие коллеги!

Уровень здравоохранения в Беларуси в последние годы значительно повысился, однако произошло это за счет достижений зарубежной, а не отечественной науки. Почему при наличии целой армии кандидатов и докторов наук не происходит обновления теоретических концептуальных знаний? Отчего в международных журналах число публикаций белорусских ученых невелико, а цитирование за рубежом практически отсутствует? В чем причины отставания медицинской науки? Скромное финансирование, отсутствие современной материально-технической базы, недостаток международных контактов — все это важные, но не единственные факторы.

Принято считать, что обладатель ученой степени это состоявшийся ученый. Однако большинство научных работников — исполнители, реализующие уже имеющиеся идеи, часто важные и необходимые, тогда как «двигают» науку лишь те, кто обладает творческими способностями. Ученая степень, звание и даже членство в авторитетных организациях далеко не всегда свидетельствуют об их наличии и не равноценны возможностям выполне-

ния значимой научной работы. Для этого необходимы оригинальное мышление, целеустремленность, воля, любознательность, самокритичность, трудолюбие. Наука требует призвания, а порой и жертвенности. Чтобы «остепениться» вполне достаточно поступить в аспирантуру или оформить соискательство, быть «общественно активным», исполнительным, но не обязательно талантливым или нестандартно мыслящим.

Значительная часть кандидатских диссертаций, а иногда и докторских не являются самостоятельными работами, поскольку тему, план и методику работы определяет научный руководитель или консультант. Все это обсуждается и утверждается ученым советом, корректируется на кафедре или в отделе, апробируется на семинаре, нередко с участием будущих оппонентов, поэтому «защищаться» на совете фактически не от кого. Текст диссертации редактируется, а иной раз и пишется, научным руководителем. Отдельные разделы работы выполняются и публикуются в соавторстве, вследствие этого защита и получение ученой степени больше характеризуют руководителя и возможности учреждения, где выполняется работа, чем способности диссертанта. Единый стандарт написания диссертаций также ограничивает выявление творческих способностей соискателя, уравнивая талант с посредственностью.

Темы диссертаций как будто заимствуются из таблицы, где по горизонтали — названия болезней, по вертикали — методы исследования, а в ячейках — бесконечные «состояние кислород-транспортной функции крови (свободнорадикальных процессов, перекисного окисления ...) при туберкулезе, бронхите, панкреатите, остеомиелите и т.д.». Для наукообразности используется экзотический анализ, например, концентрация ванадия в эритроцитах. Рассчитывая коэффициенты корреляции всего со всем, разделяя пациентов на группы все новым способом, диссертант находит «достоверные различия». По такому шаблону можно генерировать десятки тем и без особого труда написать множество диссертаций.

Основным содержанием диссертации является демонстрация научной атрибутики, технологических возможностей и навыков соискателя, как доказательство его квалификации, а не научной и практической значимости результатов исследования. Диссертант стремится, прежде всего, удовлетворить чисто формальным требованиям Положения ВАК. Практически вся медицинская наука проходит под знаком «диссертационных исследований», направленных не столько на получение нового знания, сколько на защиту диссертаций, ведь именно их количество является одним из главных критериев, по которым оценивают деятельность учреждений образования и науки. В итоге — диссертаций много, а настоящих достижений, содержащих новое знание, — с гулькин нос. По этой причине среди диссертаций есть такие, чья научная ценность близка к нулю или весьма сомнительна.

Подобные защиты не проходят бесследно. Руководитель кафедры, отдела или научного учреждения, защитивший слабую диссертацию, воспроизводит себе подобных «ученых», избегая талантливых специалистов, которые могут составить конкуренцию. В этом, а также в формальной оценке научной деятельности, одна из причин мелкотемья и отсутствия эффективных научных разработок. Пока не изжиты дефекты подготовки научных кадров, формализация критериев оценки научной деятельности, а также отсутствуют истинные рейтинги ученых, трудно ожидать подлинной отдачи от медицинской науки.

С уважением,
профессор

Ю.К. Абаев

Клиническая медицина

Морголь А. С. Оптимизация уровня витамина D у лиц с хронической сердечной недостаточностью с оценкой влияния на функцию эндотелия 5

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Кульпанович О. А., Калистратов Д. В. Развитие экспортного потенциала медицинских услуг Республики Беларусь 11

Лекции и обзоры

Сорока Н. Ф., Талако Т. М. Лечение пациентов с антифосфолипидным синдромом 15

Мохорт Т. В., Шепелькевич А. П., Мантачик М. В. Современные подходы к диагностике инциденталом надпочечников 24

Сокольчик В. Н. Этические аспекты коммуникативного взаимодействия врача и пациента 34

Срочные публикации

Таболина А. А. Факторы, ассоциированные с наличием тревожно-депрессивных расстройств у женщин в перименопаузы 40

Круглый стол

Возможности и перспективы использования ингаляционной терапии в лечении болезней дыхательной системы 48

Обмен опытом

Баровская Ю. А., Белевцев М. В., Алейникова О. В. Прогностическое значение минимальной остаточной болезни при остром миелоидном лейкозе у детей 54

Рубан А. П. Тяжелые формы аллергических реакций у детей 61

Бондарь Н. И., Кресюн Н. В. Метод повышения эффективности первичной хирургической обработки открытых травм глаза корнеосклеральной локализации 66

Случаи из практики

Валёк Л. В., Свирский А. А., Махлин А. М., Шмелёва Н. Д. Острый флегмонозный перфоративный аппендицит у ребенка первого года жизни 72

В свободный час

Полезные мысли и афоризмы великих людей 75

Медицина Беларуси в лицах

Гаманович А. И. Борис Владимирович Дривотинов — выдающийся ученый-невролог и педагог 77

Clinical Medicine

Marhol A. S. Vitamin D optimizing in patients with chronic heart failure with assessment of effect on endothelial function

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Kulpanovich O. A., Kalistratov D. V. Export potential of medical services in the Republic of Belarus

Lectures and Reviews

Soroka N. F., Talako T. M. Treatment of patients with antiphospholipid syndrome

Mokhort T. V., Shepelkevich A. P., Mantachik M. V. Modern approaches to adrenal incidentaloma diagnosis

Sokolchik V. N. Ethical aspects of communicative interaction between physician and patient

Urgent Publications

Tabolina A. A. Factors associated with anxiety-depressive disorders presence in perimenopausal women

Talking at Round Table

Possibilities of inhalation therapy use for managing respiratory diseases and its future

Sharing Experience

Barovskaya Yu. A., Belevtsev M. V., Aleinikova O. V. Prognostic significance of minimal residual disease in children with acute myeloid leukemia

Ruban A. P. Severe allergic reactions in children

Bondar N. I., Kresyun N. V. Method for improving open eye trauma of corneoscleral localization primary surgical treatment effectiveness

Case Reports

Valyok L. V., Svirsky A. A., Makhlin A. M., Shmeleva N. D. Acute phlegmonous perforated appendicitis in a child of the first year of life

At Leisure Time

Useful reflections and aphorisms of profound persons

Belarus Medicine in Portraits

Gamanovich A. I. Boris V. Drivotinov, outstanding neurologist and educator



А. С. МОРГОЛЬ

ОПТИМИЗАЦИЯ УРОВНЯ ВИТАМИНА D У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ОЦЕНКОЙ ВЛИЯНИЯ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Оценить эффективность восполнения дефицита/недостаточности витамина D при различных дозовых режимах с оценкой уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и показателей функции эндотелия у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Пациенты с ХСН и D-гиповитаминозом (n=82) были распределены на 4 группы: 1-я (n=26) — принимали холекальциферол 2000 МЕ/сут, 2-я (n=16) — 1000 МЕ/сут, 3-я (n=23) — D-содержащий витаминный комплекс, 4-я (n=17) — базисную терапию.

Результаты. В 1-й группе уровень витамина D достиг оптимума у 84,6% лиц, во 2-й — у 56,2% (p=0,04), в 3-й — у 69,6%, в 4-й — у 29,4% (p=0,0006). В 1-й группе достоверно повысился уровень нитратов/нитритов и показатель эндотелийзависимой вазодилатации. При регрессионном анализе установлено положительное влияние увеличения содержания витамина D в крови на повышение уровня нитратов/нитритов у пациентов с приростом уровня витамина D более 10 нг/мл.

Заключение. Прием холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сут оказался наиболее эффективным в достижении оптимального уровня витамина D и оказании положительного влияния на функцию эндотелия и уровень нитратов/нитритов в плазме крови у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: витамин D, хроническая сердечная недостаточность, эндотелий, нитраты, нитриты, эндотелийзависимая вазодилатация.

Objective. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the vitamin D deficiency/insufficiency replenishment under different dose regimens with assessment of the 25-hydroxy-vitamin D (25(OH)D) level and the endothelial function in patients with chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. 82 patients with CHF and D-hypovitaminosis were divided into 4 groups: the patients in Group I (n=26) received cholecalciferol 2000 IU/day, in Group II (n=16) — 1000 IU/day, in Group III (n=23) — D-containing vitamin complex, in Group IV (n=17) — the basic therapy.

Results. In Group I the vitamin D levels reached the optimum in 84.6% of cases, in Group II — in 56.2% (p=0.04), in Group III — in 69.6%, in Group IV — in 29.4% of cases (p=0.0006). In Group I the nitrates/nitrites levels and the endothelium-dependent vasodilatation indices increased significantly. The regression analysis showed a positive effect of the blood vitamin D level increasing on the blood nitrates/nitrites levels increase in patients who demonstrated the vitamin D levels increasing by more than 10 ng/ml.

Conclusion. Cholecalciferol administered by 2000 IU/day was the most effective for optimizing the vitamin D level and for effecting positively on the endothelial function and the blood plasma nitrate/nitrite levels in patients with CHF.

Key words: vitamin D, chronic heart failure, endothelium, nitrates, nitrites, endothelium-dependent vasodilation.

HEALTHCARE. 2017; 9: 5—10.

VITAMIN D OPTIMIZING IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH ASSESSMENT OF EFFECT ON ENDOTHELIAL FUNCTION

A. S. Marhol

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается самым распространенным и прогностически неблагоприятным осложнением всех заболеваний сердечно-сосудистой системы с 5-летней летальностью среди мужчин 62%, среди женщин — 42% [1].

По результатам эпидемиологического исследования, в 2012 г. в Минске, распространенность ХСН составила 13,2 на 100 человек. В структуре ХСН превалировала ишемическая болезнь

сердца (ИБС) — 84,6%, причем наибольший удельный вес приходился на ИБС в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) — 65,5% [2].

Одним из компонентов сердечно-сосудистого континуума развития ХСН при ИБС и АГ является дисфункция эндотелия (ДЭ). В настоящее время, по данным как экспериментальных [5], так и клинических [6, 7] исследований, установлена взаимосвязь ДЭ со сниженным уровнем витамина D.

В то же время среди населения Беларуси отмечается большая распространенность дефицита витамина D, которая достигает 61—74% [3], а, по данным популяционного исследования, среди лиц с АГ — 68% [4].

Вместе с тем имеется крайне ограниченное количество данных о взаимосвязи уровня витамина D в плазме крови с функцией эндотелия, а также об эффективности восполнения дефицита/недостаточности витамина D в организме и его влиянии на функцию эндотелия у пациентов с ХСН.

Цель исследования — оценить эффективность восполнения дефицита/недостаточности витамина D при различных дозовых режимах с оценкой уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и показателей функции эндотелия у лиц с ХСН.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное одноцентровое исследование 82 лиц с ХСН функционального класса (ФК) I—II (49 женщин и 33 мужчины, средний возраст — 62,8±8,8 года), которая развилась на фоне ИБС (стабильная стенокардия напряжения — у всех обследованных, из них перенесенный инфаркт миокарда более 1 года назад — у 36,6%) и АГ (II степени — у 86,3% обследованных, III — у 12,2%). Критериями исключения были хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, прием глюкокортикостероидов, сахарный диабет, онкологические заболевания.

На момент включения в исследование и на протяжении всего периода наблюдения все пациенты получали комплексную патогенетическую терапию ХСН согласно клиническим протоколам диагностики и лечения сердечной недостаточности (Республика Беларусь) [8]: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) либо антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА), бета-адреноблокаторы (БАБ) и тиазидные диуретики при наличии стойких явлений, в том числе для лечения сопутствующей ИБС/АГ.

Всем пациентам проводили стандартное физикальное обследование с определением антропометрических параметров, измерение офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Забор крови проводили утром натощак, в осеннее-зимний период. Длительность наблюдения составила 3 мес.

Для верификации ФК ХСН в соответствии с классификацией NYHA [9] всем пациентам проводили тест 6-минутной ходьбы. Оценку ФК ХСН осуществляли по пройденной пациентом дистанции, где 0 ФК ХСН соответствовало расстоянию более 551 м, I ФК — 426—550 м, II ФК — 301—425 м, III ФК — 151—300 м, IV ФК — менее 150 м.

После исходного определения уровня 25(OH)D в плазме крови пациенты с наличием дефицита/недостаточности витамина D были рандомизированы на 4 группы по проводимой терапии: 1-я группа (n=26), где в дополнение к базисной терапии ХСН был рекомендован прием холекальциферола 2000 МЕ/сут ежедневно; 2-я группа (n=16) — в дополнение к базисной терапии пациенты с ХСН получали холекальциферол 1000 МЕ/сут ежедневно; в 3-ю группу вошли 23 пациента, которым в дополнение к базисной терапии назначен D-содержащий витаминный комплекс (витамины С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, А, Е, К, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, а также 10 мкг витамина D₃, что соответствует 400 МЕ холекальциферола); 4-ю группу составили 17 лиц с ХСН, получавшие только базисную терапию. Всем пациентам даны рекомендации по увеличению времени пребывания на улице в дневное время и употреблению продуктов питания, богатых витамином D.

Оценку уровня общего витамина D в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением содержания общего 25(OH)D: 25(OH)D total=25(OH)D₃+25(OH)D₂. Содержание 25(OH)D в плазме крови более 30 нг/мл расценивали как оптимальное, 20—29 нг/мл — как недостаточность, менее 20 нг/мл — как дефицит [10, 11].

Спектрофотометрическим методом с применением цветной реакции с реактивом Грисса определяли уровень конечных метаболитов NO (нитритов/нитратов) в плазме крови. Содержание измеряли в мкмоль/л.

С помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь) оценивали функцию эндотелия сосудов по эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) при проведении пробы с реактивной гиперемией. Измеряли АД исходно, затем в компрессионную манжетку нагнетали воздух до уровня, превышающего исходное САД на 50 мм рт. ст. Продолжительность компрессии составляла 5 мин. Через 1 мин после декомпрессии повторно вво-

дили и анализировали реовазографический сигнал. Вычисляли относительное изменение максимальной объемной скорости кровенаполнения $\Delta dz/dt$ по формуле:

$$\Delta dz/dt = ((dz/dt_1 - dz/dt_{исх.}) / dz/dt_{исх.}) \cdot 100\%$$

где $dz/dt_{исх.}$, dz/dt_1 — максимальная объемная скорость кровенаполнения в состоянии покоя и через 1 мин после декомпрессии соответственно.

В качестве информативной реографической величины оценивали относительное изменение максимальной скорости кровенаполнения ($\Delta dz/dt, \%$) в течение 1 мин после декомпрессии. Диагностические заключения строили следующим образом:

- при $\Delta dz/dt / dz/dt > 12\%$ — ЭЗВД не нарушена;
- при $\Delta dz/dt / dz/dt = (-2 - 12\%)$ — умеренно выраженное нарушение ЭЗВД;
- при $\Delta dz/dt / dz/dt = (-2 - -15\%)$ — выраженное нарушение ЭЗВД;
- при $\Delta dz/dt / dz/dt < -15\%$ — резко выраженное нарушение ЭЗВД.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы STATISTICA 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Представление данных соответствовало характеру их распределения: при нормальном (по критерию Шапиро — Уилка) — в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при отличном от нормального — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [$Q_{25} - Q_{75}$]. Для оценки связи между переменными использовали корреляционный анализ Спирмена (R). Сравнение двух зависимых групп изучаемых переменных проводили с помощью теста Вилкоксона. При количестве групп больше двух и для попарного сравнения достовер-

ности отличий между группами использовали Дункан-тест. Рассчитывали показатель «динамика» (Δ) как разность значений после и до назначенной терапии. Для исследования влияния композиций нескольких факторов на величину изучаемого показателя применяли метод прямого пошагового регрессионного анализа (Forward stepwise). Нулевую гипотезу отвергали на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика групп обследованных пациентов представлена в табл. 1, из которой видно, что группы сопоставимы по возрасту, антропометрическим параметрам, тесту 6-минутной ходьбы и принимаемой терапии. Уровень 25(OH)D в плазме крови в 1-й группе был ниже ($p=0,0002$), чем в 3-й.

Исходно дефицит и недостаточность витамина D встречались соответственно у 84,6% и 15,4% в 1-й группе, у 62,5% и 37,5% — во 2-й, у 43,5% и 56,5% — в 3-й и у 70,6% и 29,4% — в 4-й. В 1-й группе дефицит витамина D отмечался чаще ($p=0,04$), а недостаточность реже ($p=0,03$), чем в 3-й группе.

Как видно на рис. 1, уровень 25(OH)D при повторном наблюдении увеличился во всех группах по сравнению с исходным и стал выше в 1-й ($p=0,0002$) и 3-й группах ($p=0,02$) по сравнению с 4-й. Динамика уровня 25(OH)D в плазме крови была наиболее выраженной в 1-й группе и составила 25,2 [21,9; 32,6] нг/мл, что было больше, чем во 2-й группе — 16,6 [2,9; 26,4] нг/мл ($p=0,02$), в 3-й группе — 17,9 [2,8; 28,1] нг/мл ($p=0,02$) и 4-й — 9,5 [5,8; 14,2] нг/мл ($p=0,00003$). В 1-й группе через 3 мес приема холекальциферола уровень 25(OH)D в плазме крови возрос до оптимального значения у 84,6%

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Возраст, лет	61,5 [54; 70]	64 [59,5; 65,5]	63 [61; 67]	61 [54; 70]
Рост, см	166,5 [163; 172]	164 [158; 170]	167 [160; 176]	176 [159; 180]
Вес, кг	78 [71; 86]	79 [65; 97]	78 [72; 84]	85 [74; 90]
ИМТ, кг/м ²	30,8 [25,6; 32,9]	30,8 [25,6; 32,9]	28,0 [25,8; 29,7]	28,1 [25,9; 30,1]
Тест 6-минутной ходьбы, м	427,8±48,5	418,1±38,3	420,5±25,9	430,4±52,2
иАПФ, %	86	81	84	80
БАБ, %	74	72	76	75
АРА, %	20	16	18	21
Тиазидные диуретики, %	57	61	51	54
25[OH]D, нг/мл	12,5 [8,5; 16,6]*	15,9 [12,3; 23,9]	21,4 [17,6; 25,8]	14,4 [8,6; 21,9]

*При сравнении показателей с таковыми в 3-й группе ($p < 0,05$).

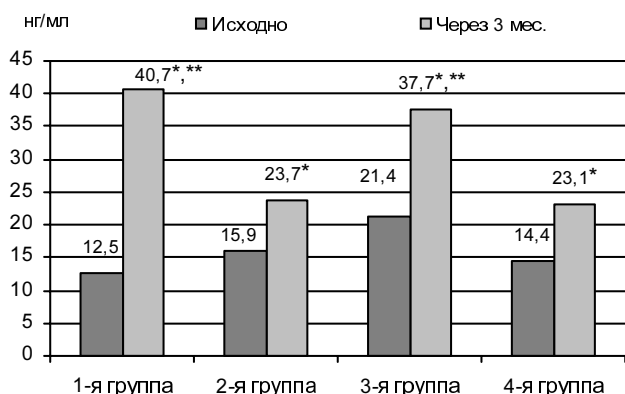


Рис. 1. Уровень 25(OH)D в плазме крови у обследованных пациентов с ХСН изначально и через 3 мес.

*При сравнении показателей с исходным значением ($p < 0,05$); **при сравнении показателей с таковыми в 4-й группе ($p < 0,05$)

лиц, что было больше, чем во 2-й — 56,2% ($p = 0,04$) и 4-й — 29,4% ($p = 0,0006$) группах. В 3-й группе через 3 мес приема холекальциферола уровень 25(OH)D возмужился до оптимального значения у 69,6% лиц, что было больше, чем в 4-й группе ($p = 0,01$).

Средние показатели САД и ДАД, нитратов/нитритов и $\Delta dz/dt$ у пациентов исследуемых групп изначально и через 3 мес наблюдения представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в 1-й группе САД изначально было выше, чем в 3-й ($p = 0,03$), а ДАД изначально выше, чем во 2-й ($p = 0,01$). Уровень нитратов/нитритов в плазме крови в 4-й группе выше, чем в 1-й ($p = 0,009$) и 2-й ($p = 0,01$) группах. При повторном обследовании различий данных показателей между группами выявля-

но не было. При этом в 1-й группе отмечали увеличение уровня нитратов/нитритов ($p = 0,02$) и $\Delta dz/dt$ ($p = 0,04$) по сравнению с исходными. Динамика уровня нитратов/нитритов в 1-й группе составила 2,5 [–1,8; 5,9] мкмоль/л и была больше ($p = 0,04$), чем в 4-й группе — –0,8 [–5,6; 3,8] мкмоль/л. Во 2-й группе динамика составила 1,6 [–0,8; 4,6] мкмоль/л, в 3-й группе — 0,5 [–8,0; 5,0] мкмоль/л. Динамика показателя $\Delta dz/dt$ в 1-й группе составила 2,3% [–9,8; 22,7], во 2-й группе — 4,6% [–7,8; 15,5], в 3-й группе — –3,6% [–27,1; 33,7], в 4-й группе — 0,5% [–6,4; 18,5].

При увеличении уровня 25(OH)D более чем на 10 нг/мл ($\Delta 25(OH)D$ более 10 нг/мл, $n = 56$) установлена положительная корреляционная взаимосвязь динамики уровня нитратов/нитритов в плазме крови с динамикой 25(OH)D ($R = 0,28$; $p = 0,03$).

Выполненный регрессионный анализ с оценкой влияния динамики повышения уровня 25(OH)D на динамику изменения уровня нитратов/нитритов при $\Delta 25(OH)D$ более 10 нг/мл позволил установить, что повышение уровня 25(OH)D в крови положительно влияет на повышение уровня нитратов/нитритов ($b = 0,32$; $p = 0,03$). Коэффициент множественной регрессии $R^2 = 0,34$; $F(3,47) = 2,1$; $p = 0,01$.

Частота встречаемости нарушений ЭЗВД в исследуемых группах изначально и через 3 мес лечения представлена на рис. 2.

Хорошо видно, что через 3 мес после лечения частота встречаемости резко выраженного нарушения ЭЗВД в 1-й группе уменьшилась вдвое, а в 4-й группе увеличилась в 2 раза и стала выше, чем в 1-й ($p = 0,005$), 2-й ($p = 0,04$) и 3-й ($p = 0,009$) группах.

Таблица 2

Показатели АД и функции эндотелия изначально и при повторном обследовании пациентов с ХСН

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	исходно	повтор	исходно	повтор	исходно	повтор	исходно	повтор
САД, мм рт. ст.	150 [130; 150]****	140 [125; 145]	135 [125; 145]	130 [120; 140]	130 [120; 140]	130 [120; 140]	130 [130; 160]	130 [122,5; 140]
ДАД, мм рт. ст.	90 [80; 100]***	90 [80; 90]	80 [75; 87]	90 [80; 90]**	90 [80; 90]***	80 [80; 90]	90 [80; 100]	90 [80; 90]
Нитраты/нитриты, мкмоль/л	13,1 [10,5; 19,1]	17,2* [14,0; 21,0]	12,2 [10,8; 27,6]	14,6 [12,9; 18,1]	17 [12,0; 24,0]	17,3 [13,0; 18,3]	17 [14,2; 21,4]**,***	17,2 [15,0; 18,2]
$\Delta dz/dt, \%$	4 [–14; 12,5]	10,4* [1,9; 22,1]	1,5 [–9,5; 10,7]	1,2 [–11,4; 22]	4,9 [0,6; 43,5]	12,2 [–2,5; 45,3]	–2,9 [–14,8; 12,5]	–9,4 [–27,1; 14,2]

*При сравнении показателей с исходным значением ($p < 0,05$); **при сравнении показателей с таковыми в 1-й группе ($p < 0,05$); ***при сравнении показателей с таковыми во 2-й группе ($p < 0,05$); ****при сравнении показателей с таковыми в 3-й группе ($p < 0,05$).

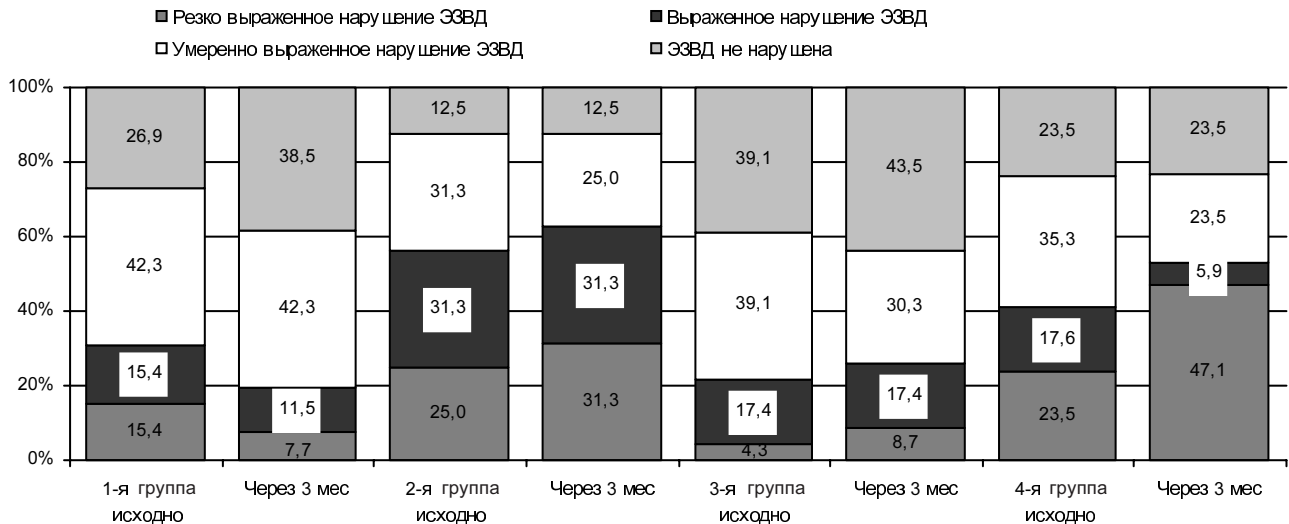


Рис. 2. Частота встречаемости нарушений ЭЗВД исходно и через 3 мес у пациентов с ХСН.

*При сравнении показателей с таковыми в 1-й группе ($p < 0,05$); **при сравнении с показателями во 2-й группе ($p < 0,05$); ***при сравнении с показателями в 3-й группе ($p < 0,05$)

Известен ряд путей, через которые витамин D может влиять на функцию эндотелия и биодоступность оксида азота (NO). Активная форма витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — может продуцироваться в эндотелиальных клетках посредством воздействия специфической эндотелиальной альфа-гидроксилазы на циркулирующий $25(\text{OH})\text{D}$ [12]. В настоящее время существует достаточно данных, демонстрирующих положительное влияние $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на продукцию медиаторов воспаления через модуляцию макрофагов/моноцитов, а также Т- и В-лимфоцитов. Он также влияет на дифференцировку активных CD4^+ Т-клеток, повышает ингибирующую функцию Т-клеток и способствует дифференциации моноцитов в зрелые макрофаги [13]. В условиях дефицита/недостаточности витамина D повышается концентрация внутриклеточного кальция, который, в свою очередь, способствует формированию активных форм кислорода, усиливающих воспаление и продукцию пероксинитрата [14, 15].

Известно, что ангиотензин II ухудшает продукцию NO и ЭЗВД за счет активации фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы [16]. Геномное влияние витамина D на активность ренин-ангиотензиновой системы осуществляется путем подавления транскрипции генов ренина, а также уменьшает продукцию паратиреоидного гормона, что приводит к снижению уровня ангиотензина II и, соответственно, к увеличению продукции NO [17].

В то же время, по данным экспериментального исследования, на мышях с неактивными рецепторами витамина D биодоступность NO была снижена из-за уменьшения выработки эндотелиальной NO-синтазы, что приводило к дисфункции эндотелия, структурному ремоделированию аорты и нарушению систолической и диастолической функций сердца. Кроме того, показано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ является прямым транскрипционным регулятором эндотелиальной синтазы [5].

У лиц с избыточным весом выявлена прямая связь между уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ в плазме крови и уровнем нитратов/нитритов в моче, который авторы расценивали в качестве индикатора продукции NO и выработки его метаболитов [18]. На основании вышеизложенных данных логично предположить, что коррекция дефицита/недостаточности витамина D должна оказывать положительное влияние на функцию эндотелия.

Результаты исследования показали, что у пациентов, принимавших холекальциферол в дозе 2000 МЕ/сут с восполнением до оптимального уровня витамина D в 84,6% случаев, отмечалось максимальное увеличение уровня нитратов/нитритов в плазме крови. Также у пациентов при $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ более 10 нг/мл было установлено, что динамика увеличения уровня нитратов/нитритов зависит от динамики повышения уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в плазме крови.

К. Л. Jablonski и соавт. отмечали взаимосвязь между низкой концентрацией $25(\text{OH})\text{D}$ в плаз-

ме крови и дисфункцией эндотелия [6]. В свою очередь, пероральный прием 2000 МЕ витамина D на протяжении 16 нед приводил к улучшению показателей ЭЗВД [19]. Прием больших доз витамина D (100 000 МЕ) способствовал улучшению функции эндотелия, определенной посредством ЭЗВД плечевой артерии, у пациентов, перенесших инсульт [7].

В данном исследовании у пациентов, принимавших 2000 МЕ/сут холекальциферола, показатель $\Delta dz/dt$ через 3 мес увеличился по сравнению с исходным, а частота встречаемости резко выраженного нарушения ЭЗВД в 1-й, 2-й, 3-й группах стала меньше, чем в группе 4-й.

Таким образом, у лиц с ХСН дополнительный прием холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сут в течение 3 мес оказался наиболее эффективным при восполнении дефицита/недостаточности витамина D. У пациентов данной группы уровень 25(OH)D в плазме крови достиг оптимального уровня в 84,4% случаев. Также прием холекальциферола в данной дозе оказал наиболее эффективное влияние на функцию эндотелия и уровень нитратов/нитритов в плазме крови.

Контактная информация:

Морголь Андрей Сергеевич — ст. преподаватель кафедры поликлинической терапии.
Гродненский государственный медицинский университет.
230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел. +375 152 70-46-32.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Ho K. K., Anderson K. M., Kannel W. B., et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993; 88(1): 107—15.
2. Revtovich O. P., Zotova O. V., Penisevich T. L., Kurljanskaya E. K. Epidemiological aspects of chronic heart failure in the Republic of Belarus: structure and risk factors of developing. *Problems of health and ecology*. 2015; 3: 74—8. (in Russian)
3. Rudenka E., Rudenka A., Kastrjtskaya O. Vitamin D status in residents of Belarus: analysis of the three-year data. *Standardy Medyczne. Pediatria*. 2015; 5(12): 859—63.
4. Yankouskaya L. Relationship between vascular endothelial function and vitamin D and parathyroid hormone levels in women with arterial hypertension. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*. 2014; 124 (10): 532—9.
5. Andrukhova O. I., Slavic S., Zeitz U., et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol. Endocrinol*. 2014; 28(1): 53—64.
6. Jablonski K. L., Chanchol M., Pierce G. L., et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2011; 57(1): 63—9.
7. Witham M. D., Dove F. J., Sugden J. A., et al. The effect of vitamin D replacement on markers of vascular health in stroke patients — a randomised controlled trial. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2012; 22(10): 864—70.
8. Clinical protocol for diagnosis and treatment of heart failure. Annex 4 to the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on 30.12.2014 № 117. (in Russian)
9. Recommendations of the European Society of Cardiology on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Cardiology Journal*. 2012; 4(102), Suppl. 3: 1—68. (in Russian)
10. Holick M. F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med*. 2007; 357: 266—81.
11. Pludovski P., Karchmarevich Eh., Bajer M., et al. Practical recommendations on the intake of vitamin D and the treatment of its deficiency in central Europe — the recommended intake of vitamin D among the general population and at risk groups for vitamin D deficiency. *Journal of GrSMU*. 2014; 2: 109—18. (in Russian)
12. Zehnder D., Bland R., Chana R. S., et al. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002; 13(3): 621—9.
13. Lai Y. H., Fang T. C. The pleiotropic effect of Vitamin D. *ISRN Nephrol*. 2013. Available at: <http://dx.doi.org/10.5402/2013/898125>.
14. Datta H. K., Rathod H., Manning P., et al. Parathyroid hormone induces superoxide anion burst in the osteoclast: evidence for the direct instantaneous activation of the osteoclast by the hormone. *J. Endocrinol*. 1996; 149(2): 269—75.
15. Vidal A., Sun Y., Bhattachaya S. K., et al. Calcium paradox of aldosteronism and the role of the parathyroid glands. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2006; 290(1): 286—94.
16. Loot A. E., Schreiber J. G., Fisslthaler B., Fleming I. Angiotensin II impairs endothelial function via tyrosine phosphorylation of the endothelial nitric oxide synthase. *J. Exp. Med*. 2009; 206(13): 2889—96.
17. Yuan W., Pan W., Kong S., et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J. Biol. Chem*. 2007; 282(41): 29821—30.
18. Valica-Tyth A. L., Lai Z., Zhang S., Flackc J. M. Vitamin D and Parathyroid Hormone Relationships with Urinary Nitric Oxide Metabolites and Plasma Isoprostanes in African-Americans. *Cardiorenal. Med*. 2012; 2(3): 234—42.
19. Harris R. A., Pedersen-White J., Guo D. H., et al. Vitamin D3 supplementation for 16 weeks improves flow-mediated dilation in overweight African American adults. *Am. J. Hypertens*. 2011; 24(5): 557—62.

Поступила 04.05.17.



¹О. А. КУЛЬПАНОВИЧ, ²Д. В. КАЛИСТРАТОВ

ЭКСПОРТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

²Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Анализируется формирование экспорта медицинских услуг. Выделены атрибуты, на которых базируется экспорт услуг здравоохранения. Рассмотрена зависимость внебюджетной деятельности от реализации клиентоориентированного подхода. Показана роль БелМАПО в развитии экспорта медицинских (образовательных) услуг.

Ключевые слова: внебюджетная деятельность, экспорт медицинских услуг, имидж, конкурентоспособность, клиентоориентированность, БелМАПО.

The article analyzes the medical services export formation. The author identified the attributes that underpin the medical services export. The dependence of the extra-budgetary activities on the customer-oriented approach implementation is discussed. The BelMAPO's role in the medical (educational) services export development is shown.

Key words: extrabudgetary activities, medical services export, image, competitiveness, customer focus, BelMAPO.

HEALTHCARE. 2017; 9: 11—14.

EXPORT POTENTIAL OF MEDICAL SERVICES IN THE REPUBLIC OF BELARUS

O. A. Kulpanovich, D. V. Kalistratov

Успехи и потенциал белорусского здравоохранения имеют значительные перспективы в плане развития внебюджетной деятельности, в том числе и экспорта медицинских услуг. Медицинская услуга — это медицинское вмешательство либо комплекс медицинских вмешательств, а также иные действия, выполняемые при оказании медицинской помощи (ст. 1 Закона «О здравоохранении») [1]. Задачей учреждений здравоохранения является активное продвижение услуг за пределы страны с целью реализации социально-экономических и имиджевых интересов Республики Беларусь.

На рис. 1 представлены основные медицинские услуги по критерию оплаты.

Оказание платных медицинских услуг осуществляется на основании следующих документов:

— Закон Республики Беларусь № 2435-XII от 18.06.1993 (в ред. от 21.10.2016 № 433-3) «О здравоохранении» (Закон о здравоохранении);

— Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 14 от 03.02.2015 «О некоторых вопросах регулирования тарифов на платные медицинские услуги» [2].

Меры, направленные на рост экспорта медицинских услуг:

- организация оказания медицинских услуг белорусскими врачами-специалистами за рубежом;

- заключение договоров с операторами медицинского туризма, туристическими фирмами с предоставлением перечня медицинских услуг для привлечения иностранцев, заинтересованных в их получении;

- проведение клинических испытаний новых лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники зарубежного производства;

- развитие интернационального сотрудничества в области здравоохранения для анализа международного рынка медицинских услуг;

- проведение экспертных работ по государственной регистрации (перерегистрации) лекар-

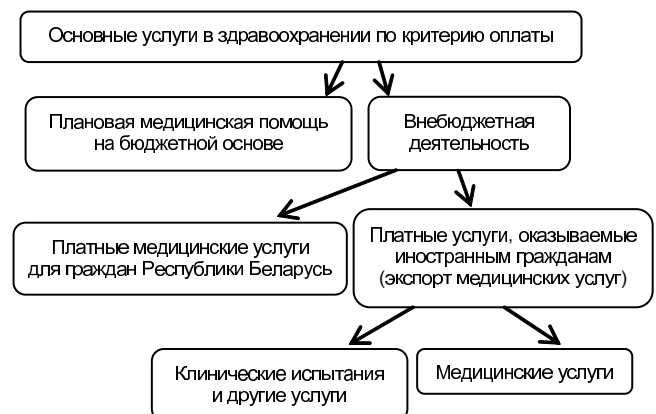


Рис. 1. Основные услуги в здравоохранении (по критерию оплаты)

ственных средств, фармацевтических субстанций зарубежного производства;

- развитие отраслевой науки, усиление межведомственной и междисциплинарной интеграции по приоритетным направлениям медицинской науки;

- увеличение объема и качества предоставляемых иностранным гражданам медицинских, образовательных и прочих услуг в рамках сотрудничества Республики Беларусь с иностранными государствами.

- расширение участия организаций здравоохранения (ОЗ) Республики Беларусь в выставочных мероприятиях за рубежом.

Динамичное развитие международной торговли медицинскими услугами в условиях глобализации предполагает активную интеграцию Беларуси в этот процесс. Политика государства, направленная на создание в стране благоприятной макроэкономической институциональной среды, оказывает комплексное воздействие, проявляющееся в увеличении экспорта услуг за счет активизации деятельности экономических агентов в этой сфере.

Ключевыми факторами конкурентоспособности поставщиков медицинских услуг на мировом рынке являются: предоставление инновационных и уникальных медицинских услуг, квалифицированный медицинский персонал, конкурентоспособные цены при наличии сертификата международной аккредитации, наличие государственной поддержки экспорта медицинских услуг.

Медицинская услуга является более сложным понятием, чем любая другая профессиональная услуга. Существует ряд особенностей, которые отличают медицинские услуги от других услуг: высокая асимметрия информации, прямое влияние на благосостояние человека, конфиденциальность и врачебная этика. Медицинская услуга активно входит в международный обмен. Изменяется сам характер медицинской услуги, которая до недавнего времени определялась в соответствии с международной терминологией как неторгуемая услуга, то есть не подлежащая международному обмену. В условиях глобализации медицинская услуга становится торгуемой, так как может поставляться через границу любым из четырех способов поставки:

- трансграничная поставка — поставщик и потребитель услуги находятся по разные стороны таможенной границы, при этом услуга оказывается посредством телемедицинских технологий. Наибольшую долю мирового рынка телемедицинских технологий занимает сегмент дистанционных консультаций;

- потребление услуг за рубежом: в наибольшей степени этот способ распространен в форме медицинского туристического бизнеса;

- коммерческое присутствие: примером может служить деятельность американской медицинской корпорации Cleveland Clinic, которая в 2011 г. открыла дочерние медицинские центры в Абу-Даби в Объединенных Арабских Эмиратах, в городе Джедда в Саудовской Аравии;

- временное перемещение поставщика услуг в другую страну без учреждения коммерческого присутствия: специалисты здравоохранения, пересекающие границы, несут услуги в себе.

Инструментами для повышения международной конкурентоспособности белорусского рынка медицинских услуг являются: информационная поддержка белорусских организаций в отношении наиболее перспективных сегментов для выхода на рынок; повышение сервисной составляющей медицинских услуг; включение белорусских организаций в международную систему рейтингов и аккредитаций; оптимизация визовой составляющей.

Под воздействием указанных инструментов медицинские организации начинают эффективно использовать ресурсы и возможности рынка, тем самым увеличивая свой торгово-сбытовой потенциал. По мере развития значительная часть средств от реализации медицинских услуг направляется на научно-технические разработки, повышение квалификации кадров, переоснащение современным медицинским оборудованием и построение культуры взаимодействия с клиентом. Результаты научно-технических разработок внедряются с целью совершенствования методов диагностики и лечения заболеваний, непрерывное медицинское образование обеспечивает эффективное использование нового медицинского оборудования, а корпоративная культура позволяет повышать организационную эффективность и обеспечивать многофункциональный сервис, который обуславливает лояльность пациентов. Таким образом, формируются конкурентные преимущества медицинских центров на национальном рынке, что впоследствии дает им возможность занимать конкурентные позиции и на мировом рынке услуг.

Задачи развития экспорта медицинских услуг и медицинского обслуживания иностранных граждан решаются посредством реализации следующих программных документов:

- Конституция Республики Беларусь (с изменениями и дополнениями, принятыми на республиканских референдумах 24.11.1996 и 17.10.2004), ст. 11.

- Закон Республики Беларусь № 105-3 от 04.01.2010 «О правовом положении иностранных граждан и лиц без гражданства в Республике Беларусь», ст. 10, 13. (в ред. от 20.07.2016 № 414-3).

- Закон о здравоохранении, ст. 5.

В связи с законодательно закрепленным приоритетом международных договорных норм по отношению к общим нормам национального законодательства вопрос об условиях предоставления иностранным гражданам медицинской помощи на территории Республики Беларусь решается по-разному в отношении граждан различных государств.

Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 752 от 16.07.2010 «Об организации экспорта медицинских услуг» предусматривает системные разнообразные мероприятия (организационно-экономические, информационно-коммуникационные) по увеличению объемов медицинских услуг иностранным гражданам [3].

Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 843 от 25.08.2011 «О развитии экспорта медицинских услуг» предусмотрено проведение ряда мероприятий в целях развития въездного медицинского туризма в Республике Беларусь и совершенствования качества услуг, предоставляемых ОЗ иностранным гражданам [4].

В целях развития въездного медицинского туризма в Республике Беларусь и совершенствования качества услуг, предоставляемых ОЗ иностранным гражданам, в стране проводятся образовательные мероприятия, в том числе обучающие семинары, научно-практические форумы.

Площадкой для их проведения чаще всего становится Белорусская медицинская академия последипломного образования (БелМАПО). Только за последнее время в академии с успехом прошли республиканские семинары: «Развитие добровольного медицинского страхования и экспорта услуг» (2015), «Актуальные вопросы финансовой деятельности и экспорта образовательных и медицинских услуг» (2015), «Организация оказания медицинских услуг иностранным гражданам в учреждениях здравоохранения, развитие добровольного медицинского страхования» (2016).

Ключевой целью семинаров являлось обсуждение под руководством заместителя министра здравоохранения Республики Беларусь В. Д. Шило актуальных вопросов экспорта медицинских услуг и добровольного медицинского страхования. В данных мероприятиях принимали участие начальник отдела предпринимательской деятель-

ности, ценообразования и управления госимуществом Министерства здравоохранения Республики Беларусь Д. В. Калистратов, ведущие организаторы здравоохранения, ученые, практические специалисты, представлявшие органы управления и крупные учреждения здравоохранения всех регионов страны, а также специалисты в области медицинского страхования и медицинского туризма государственных и коммерческих организаций. В экспорте медицинских услуг заключен большой потенциал для развития ОЗ, что и подчеркнул во время обсуждения Д. В. Калистратов (2016).

Участники семинаров обсуждали мировой опыт экспорта медицинских услуг и добровольного медицинского страхования. Большое внимание уделено вопросам привлечения медицинских туристов и усиления клиентоориентированности.

Клиентоориентированный подход является важным фактором конкурентоспособности и наращивания экспорта медицинских услуг. В условиях, когда рынок эволюционирует в сторону «рынка покупателя», на котором именно покупатель является центральной фигурой обмена, клиентоориентированный подход выступает как способ разрешения этой проблемной ситуации и важнейшее основание для выработки и реализации алгоритма развития медицинского туризма и управления им. Однако клиентоориентированный подход — это не только необходимость, которую диктует рынок, но и существенная возможность для ОЗ. Основной его потенциал состоит в том, что он создает прочную базу не только для сегодняшних, но и для будущих доходов: концентрируя внимание на лучших клиентах целевого рынка, организация стремится максимально соответствовать их ожиданиям в своих предложениях и стабильно их оправдывать, управляя отношениями с потребителями, делать их сначала постоянными, а затем и лояльными. Привлекая и удерживая клиентов, организация извлекает максимально возможный результат.

Плохое качество медицинской услуги или высокая цена — не самые значимые факторы отказа от услуг организации. Только 14% потребителей покидают организацию по этой причине. Две трети — из-за безразличного или неприемлемого отношения к ним со стороны персонала. Клиентоориентированность — важная характеристика, которая отражает место интересов клиента в системе приоритетов руководства и сотрудников организации. Это образ жизни организации, который проявляется как вовне, так и

внутри, и образ мышления, и позитивное отношение к людям (персоналу и клиентам). Клиентоориентированность отражает выбор администрации учреждения между сиюминутным и долгосрочным клиентом. Если организация не позаботится о потребителе, то это с удовольствием сделают ее конкуренты.

С ростом конкуренции ключевым приоритетом ОЗ становится повышение качества услуг, создание новых услуг, продуктов, ориентированных на возрастающие потребности клиентов. Клиентоориентированность – важный фактор увеличения прибыльности организации, повышения стоимости ее бренда. От того, насколько эффективно выстроено взаимодействие с клиентами, в конечном итоге зависят имидж и репутация организации, определяющие в том числе ее возможности по привлечению инвестиций.

Сегодня клиент ожидает высокого уровня сервиса, он более разборчив и требователен, чем 5–10 лет назад. ОЗ должны прилагать значительные усилия, чтобы обеспечить качество услуг на уровне мировых стандартов. Одним из ключевых факторов успешного решения этой задачи является формирование корпоративной культуры, повышающей ответственность персонала за удовлетворение нужд потребителей.

Клиентоориентированность провозглашает удовлетворенность клиента главным приоритетом деятельности организации. Такой подход дает понимание того, что в действительности нужно клиенту не только сегодня, но и в будущем. Для того чтобы реализовать этот подход, необходима оптимизация внутренних регламентов взаимодействия, эффективная коммуникация, система обучения и мотивации персонала и, наконец, формирование установок и ценностей клиентоориентированности. На рис. 2 представлена структура клиентоориентированного подхода.

Не бывает хорошей внешней клиентоориентированности, если в организации не формируется соответствующая внутренняя среда. Наиболее важным уровнем взаимодействия с клиентом являются работники фронт-лайна, так как именно они в наибольшей степени участвуют в формировании впечатления от оказанного сервиса. Персонал должен быть мотивирован на клиентоориентированное поведение. Этого можно достичь через развитие системы материальных и нематериальных поощрений за его проявление, а также наказаний за отсутствие такого поведения.

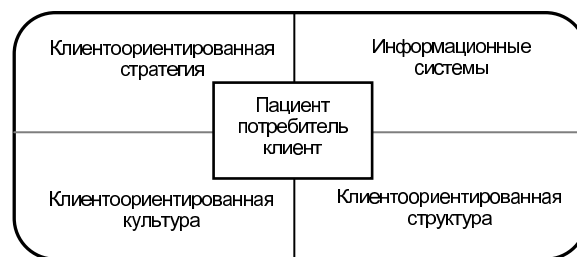


Рис. 2. Структура клиентоориентированного подхода

Таким образом, экспорт является одним из приоритетов белорусской экономики. В ее структуре предоставление товаров, услуг, технологий и интеллектуальных ценностей для реализации их на внешнем рынке традиционно составляет более половины ВВП. Экспорт стал действенным фактором обеспечения устойчивого экономического роста.

Важна репутационная составляющая. Опираясь на актуальные и соответствующие мировому уровню идеи, медицинские продукты и реализуемые инновационные практики, формируется позитивный имидж страны. С активным развитием медицинского туризма Беларусь будут знать за рубежом как передовую, высокотехнологичную державу. В свою очередь, реализация имиджевой стратегии позволяет стране не только привлечь инвестиции и туристов, но и добавляет вес на мировой арене, наращивая «мягкую силу» государства.

Контактная информация:

Кульпанович Ольга Александровна — к. м. н., зав. кафедрой экономики и бухучета. Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220113, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сп. тел. +375 17 290-98-41.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. В. К.
Сбор и обработка материала: О. А. К.
Статистическая обработка данных: Д. В. К., О. А. К.
Написание текста: О. А. К.
Редактирование: Д. В. К., О. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. The law of the Republic of Belarus of 18 June 1993 №2435-XII «On health care» (as amended on October 21, 2016 № 433-W).
2. The resolution of the Ministry of health of the Republic of Belarus from February 3, 2015 No. 14 «About some questions of regulation of tariffs for paid medical services».
3. Order of the Ministry of health of the Republic of Belarus No. 752 dated July 16, 2010 «On organization of export of medical services».
4. Order of the Ministry of health of the Republic of Belarus № 843 dated August 25, 2011 «About the development of the export of medical services».

Поступила 15.05.17.



Н. Ф. СОРОКА, Т. М. ТАЛАКО

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Антифосфолипидный синдром (АФС) является заболеванием с разнообразными клиническими проявлениями: от рецидивирующих тромбозов и патологии беременности до поражения клапанов сердца, развития поперечного миелита, тромбоцитопении и гемолитической анемии. На сегодня лечение пациентов с АФС имеет преимущественно тромбопрофилактическую направленность и включает назначение антикоагулянтных и антиагрегантных средств в течение длительного периода времени. В статье рассмотрены методы лечения достоверного и вероятного АФС, при беременности, а также у бессимптомных носителей антифосфолипидных антител. Представлена информация о разработке новых подходов к лечению заболевания. Описаны применяемые способы лечения рефрактерного и катастрофического АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, лечение, антифосфолипидные антитела, тромбоз, акушерские осложнения, тромбогенный риск, антикоагулянты.

Antiphospholipid syndrome (APS) is being increasingly recognized as a disease with a myriad of clinical manifestations ranging from recurrent thrombosis and pregnancy pathology to heart valve lesions, transverse myelitis, thrombocytopenia and hemolytic anemia. Nowadays its treatment has predominantly thrombosis prevention orientation and includes administration of anticoagulant and antiplatelet agents for a long time. The methods of managing reliable and probable APS, during pregnancy as well as in asymptomatic carriers of antiphospholipid antibodies are considered in the article. Information concerning development of new approaches to the disease treatment is presented. Possible ways of treating refractory and catastrophic APS are described.

Key words: antiphospholipid syndrome, treatment, antiphospholipid antibodies, thrombosis, pregnancy morbidity, thrombotic risk, anticoagulants.

HEALTHCARE. 2017; 9: 15—23.

TREATMENT OF PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

N. F. Soroka, T. M. Talako

Антифосфолипидным синдромом (АФС) страдают около 1% населения Европы [1]. Сосудистые катастрофы, связанные с наличием у пациента антифосфолипидных антител (АФЛА), вносят большой вклад в заболеваемость и смертность. Динамическое наблюдение и лечение пациентов с АФС осуществляет врач-специалист, в чьей непосредственной компетенции находится ведущий клинический симптомом комплекс, определяющий тяжесть состояния пациента. Консультативную помощь оказывает врач-ревматолог, при необходимости привлекаются врачи смежных специальностей (гематологи, кардиологи, кардиохирурги, акушеры-гинекологи, хирурги, ангиохирурги и другие специалисты).

В настоящее время принципы лечения АФС базируются на рекомендациях XIII (США, 2010) и XIV (Бразилия, 2013) Международных конгрессов по АФЛА [2, 3]. Международными экспертами согласовано пожизненное назначение антикоагулянтного лечения пациентам с артериаль-

ными и венозными тромбозами, однако его интенсивность и возможность прерывания до сих пор обсуждаются. Многие вопросы в лечении АФС остаются все еще дискуссионными. К примеру, лечение АФЛА-позитивных лиц без клинических проявлений АФС, а также пациентов, не соответствующих всем диагностическим критериям АФС.

В настоящее время ведущими в лечении АФС являются антитромбоцитарные и антикоагулянтные средства [4]. Применение антикоагулянтов имеет потенциальный риск недостаточного (развитие тромбозов) или чрезмерного (склонность к кровотечениям) воздействия и другие побочные эффекты. В процессе лечения важным является достижение и поддержание баланса между риском развития кровотечения и тромбоза, так как многие пациенты имеют тромбоцитопению, коагулопатию и другие коморбидные состояния, которые повышают риск кровотечения [5].

Лечение тромбозов у пациентов с АФС

Начало лечения венозного тромбоза у пациента с АФС аналогично рекомендациям по лечению таких пациентов без АФС (Клинический протокол лечения и профилактики венозной тромбоземболии, приложение к приказу Минздрава Республики Беларусь № 150 от 14.02.2011). Антикоагулянтное лечение с использованием нефракционированного гепарина (НФГ) или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) с последующим переходом на прием непрямых антикоагулянтов — антагонистов витамина К, обычно варфарина, в течение неопределенно длительного периода времени является стандартом лечения первого случая тромбоза [5]. При венозном тромбозе рекомендовано поддержание международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2,0—3,0. При артериальном тромбозе возможна монотерапия варфарином с поддержанием МНО на уровне 3,0—3,5 (высокоинтенсивная гипокоагуляция) или комбинация антитромбоцитарных (ацетилсалициловая кислота в низкой дозе — 75 мг/сут) и антикоагулянтных средств с целевым значением МНО 2,0—3,0 (среднеинтенсивная гипокоагуляция) [6].

До сегодняшнего дня не существует согласия среди международных экспертов в отношении использования высокоинтенсивного режима гипокоагуляции для вторичной профилактики артериального тромбоза. В то же время, у пациентов с АФЛА-профилем высокого тромбогенного риска и наличием других кардиоваскулярных факторов риска потенциальная польза от высокоинтенсивного режима выше риска кровотечения [5].

До назначения высокоинтенсивного режима гипокоагуляции или комбинирования антикоагулянтов и антиагрегантов следует провести оценку факторов риска рецидива тромбоза и возникновения кровотечения [6]. У всех пациентов с наличием кардиоваскулярных и других (например, прием гормональных контрацептивов) факторов риска тромбоза рекомендована их коррекция [7].

Следует помнить, что антагонисты витамина К начинают действовать медленно, имеют узкое терапевтическое окно и требуют частого контроля МНО. Они взаимодействуют со многими пищевыми продуктами и лекарственными средствами, что приводит к изменению активности варфарина. Также на их активность влия-

ют алкоголь, интеркуррентные заболевания, курение [4]. Более того, антикоагулянтное лечение не является эффективным для всех проявлений АФС [3].

Особого внимания требуют пациенты с впервые возникшим острым нарушением мозгового кровообращения на фоне обратимых факторов риска. При выявлении у них в последующем профиля АФЛА низкого тромбогенного риска или отрицательных результатов лабораторных тестов при отсутствии сопутствующих аутоиммунных заболеваний такие пациенты имеют низкий риск рецидива тромбоза. Они могут прекратить прием антикоагулянтов и получать лечение только низкими дозами ацетилсалициловой кислоты [2, 4].

Ведение пациентов с артериальными и/или венозными тромбозами с низкими титрами АФЛА и не соответствующих критериям достоверного АФС не отличается от ведения АФЛА-негативных лиц с тромбозами [2].

Лечение АФС у беременных

Беременность у пациенток с АФС требует особого внимания. Без лечения успешно завершаются около 30% беременностей, на монотерапии ацетилсалициловой кислотой — 50%, с использованием ацетилсалициловой кислоты в низких дозах и НМГ — до 70—80%. В настоящее время лишь около 30% три-позитивных женщин с АФС успешно завершают беременность [8]. По нашим данным, при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты, НМГ и тщательном ультразвуковом контроле кровотока плаценты успешно завершали беременность 90% пациенток.

Для пациенток с АФС или АФЛА-позитивных пациенток с системной красной волчанкой (СКВ) важными факторами риска тромбоза являются акушерская патология и тромбозы в анамнезе, наличие волчаночного антикоагулянта и три-позитивность по АФЛА [9]. Риск возрастает с увеличением уровня АФЛА. Антитела класса IgG являются клинически более значимыми, чем IgM [10].

На этапе планирования беременности у женщин с АФС следует определить полный профиль АФЛА [11]. Наличие сопутствующей СКВ или других аутоиммунных заболеваний также повышает тромбогенный риск [9, 10]. Все АФЛА-позитивные пациентки должны быть стратифицированы по риску возникновения

осложнений со стороны матери и плода во время беременности. Некоторым пациенткам может потребоваться индивидуальное лечение дополнительно к стандартному протоколу для увеличения их шансов на благоприятный исход беременности.

С момента подтверждения беременности пероральные антикоагулянты следует заменить на НМГ. Рекомендации по ведению беременности при АФС различаются в разных странах, однако обычно назначается комбинация ацетилсалициловой кислоты в низких дозах и НМГ, что улучшает прогноз для матери и ребенка [12].

Пациентки только с акушерскими проявлениями АФС без тромбозов в анамнезе должны получать профилактические дозы гепарина (5000 МЕ НФГ подкожно каждые 12 ч или 40 мг/сут эноксапарина подкожно, или 5000 МЕ/сут дальтепарина подкожно). Для женщин с тромбозами в анамнезе, независимо от наличия патологии беременности, рекомендована лечебная доза гепарина во время беременности (НФГ — 250 МЕ/кг/сут подкожно или эноксапарин — 1 мг/кг/сут подкожно каждые 12 ч, или дальтепарин — 100 МЕ/кг/сут подкожно каждые 12 ч) [13]. Дополнительно назначают низкие дозы ацетилсалициловой кислоты на протяжении всей беременности (табл. 1).

Назначение НМГ предпочтительнее НФГ ввиду более низкого риска кровотечения. Профилактические дозы НМГ минимально влияют на костный метаболизм матери, вызывая такую же потерю костной массы, как и физиологическая беременность. Также гепарининдуцированная тромбоцитопения встречается значительно реже при использовании НМГ по сравнению с НФГ.

Назначение ацетилсалициловой кислоты в низких дозах до и во время беременности снижает риск возникновения преэклампсии, осо-

бенно при волчаночном нефрите или у АФЛА-позитивных пациенток.

Гидроксихлорохин рекомендован всем АФЛА-позитивным женщинам с СКВ до наступления беременности и лечение должно быть продолжено во время беременности [11].

Врачу также следует провести коррекцию уровня витамина D и кальция в крови до рекомендуемых значений для профилактики развития остеопороза, особенно у пациенток, получающих НФГ или глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) [14].

В послеродовом периоде тромбогенный риск очень высок, поэтому тромбопрофилактика должна быть продолжена низкими дозами ацетилсалициловой кислоты в сочетании с НФГ или НМГ в течение 4—6 нед после родов. Через 6 нед после родов женщин с наличием только патологии беременности без тромбозов в анамнезе переводят на длительный прием ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе, а при наличии тромбозов — антагонистов витамина К с поддержанием рекомендуемого МНО [6]. Женщины с АФС могут поддерживать лактацию. Безопасны для грудного вскармливания низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, гидроксихлорохин, метилпреднизолон (в дозе менее 16 мг/сут), варфарин и гепарин [15].

Первородящим пациенткам с наличием АФЛА при отсутствии тромбозов и патологии беременности в анамнезе фармакологическая терапия не показана.

Не существует рекомендаций в отношении лечения пациенток с акушерскими проявлениями, которые не входят в клинические диагностические критерии АФС. Согласно данным литературы, беременности у женщин с любым титром АФЛА без акушерских осложнений в анамнезе или с наличием менее трех последовательных выкидышей на ранних сроках, получающих низкие дозы ацетилсалициловой кис-

Таблица 1

Рекомендуемое лечение АФС при беременности

Категория беременных	Рекомендованное лечение
Пациентки без тромбозов в анамнезе, с акушерской патологией	Ацетилсалициловая кислота в низких дозах в комбинации с НФГ (5000—7500 МЕ подкожно каждые 12 ч для поддержания средней величины АЧТВ в 1,5 раза выше контрольного значения) или НМГ (обычная профилактическая доза)
Пациентки с тромбозом в анамнезе	Ацетилсалициловая кислота в низких дозах и НФГ (подкожно каждые 8—12 ч для поддержания средней величины АЧТВ в терапевтическом диапазоне — увеличение в 1,5—2,5 раза по сравнению с контролем) или НМГ (лечебная доза: эноксапарин — 1 мг/кг подкожно или дальтепарин — 100 ЕД/кг подкожно каждые 12 ч или эноксапарин — 1,5 мг/кг/сут подкожно, или дальтепарин — 200 ЕД/кг/сут подкожно)

лоты, заканчивались так же, как и у женщин, получающих плацебо [16]. Участники акушерской секции XIV Международного конгресса по АФЛА не достигли согласия в том, целесообразно ли лечение с использованием низких доз ацетилсалициловой кислоты и НМГ пациенток с акушерскими осложнениями и низким уровнем антител к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I (β_2 -ГП I), которые не соответствуют критериям достоверного АФС. Однако большинство зарубежных, а также отечественных специалистов назначают указанное лечение АФЛА-позитивным пациенткам, у которых имеется менее трех ранних потерь беременности [17]. Мы также сторонники такого подхода.

Не у каждой женщины с АФС беременность закончится успешно. В настоящее время не существует четких доказательных рекомендаций по схемам лечения, которые должны применяться при неудаче стандартного подхода. В таких случаях дополнительно к традиционной схеме можно назначать гидроксихлорохин, ГКС, внутривенный человеческий иммуноглобулин и плазмаферез [18].

Среди указанных лекарственных средств гидроксихлорохин является наиболее безопасным при беременности. Он улучшает исход для плода и снижает частоту обострений СКВ при беременности [19]. Гидроксихлорохин блокирует связывание антител к β_2 -ГП I и восстанавливает экспрессию антикоагулянтной молекулы аннексина А5 на поверхности клеток трофобласта, которая снижается под действием АФЛА [20]. Защитная роль гидроксихлорохина у АФЛА-позитивных беременных без СКВ спорна. Необходимы дополнительные исследования для выяснения, может ли данный препарат быть рекомендован АФЛА-позитивным женщинам, не соответствующим диагнозу АФС.

Известно, что прием ГКС, особенно в больших дозах, при беременности ассоциирован со значительными побочными эффектами: преждевременные роды, преэклампсия, гестационный сахарный диабет и артериальная гипертензия. Вместе с тем было показано, что женщины с рецидивирующими потерями беременности в анамнезе, которым назначался преднизолон в дозе 10 мг/сут до 14 нед беременности в сочетании со стандартным лечением, в большем числе случаев имели успешный исход беременности по сравнению с женщинами на стандартном лечении [21].

Отсутствуют достаточные данные в отношении использования внутривенного введения иммуноглобулина у беременных с АФС, так как исследования проводились на малом количестве пациенток и результаты их неубедительны. Известны также единичные публикации об успешном использовании плазмафереза при беременности у пациенток с АФС и высоким тромбогенным риском [21].

В отдельных случаях увеличение дозы НМГ с профилактической до лечебной может быть эффективным у пациенток, рефрактерных к традиционному лечению. Имеются сообщения об эффективности в послеродовом периоде при резистентном АФС генно-инженерной терапии (ритуксимаб, ингибиторы комплемента, фактор некроза опухоли).

Рекомендации по лечению при «некритериальных» проявлениях АФС

Тромбоцитопения, сетчатое ливедо, поражение клапанов сердца и нефропатия в сочетании с повышенными уровнями АФЛА при отсутствии другого диагноза, объясняющего эти симптомы, определяются как вероятный АФС или АФЛА-ассоциированные состояния и могут наблюдаться в дебюте заболевания [22]. Доказательная база по ведению таких пациентов отсутствует.

Международные эксперты рекомендуют следующие подходы к лечению вероятного АФС.

1. При тромбоцитопении (клинически значимой) — ГКС, внутривенное введение иммуноглобулина, ритуксимаб, при резистентности — спленэктомия.
2. При патологии клапанов сердца — антикоагулянты при фибрилляции предсердий или наличии других факторов риска тромбоза с учетом профиля АФЛА.
3. При нефропатии — антикоагулянты и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.
4. При сетчатом ливедо — препараты, улучшающие микроциркуляцию.

Лечение носителей АФЛА

Бессимптомным АФЛА-позитивным лицам рекомендуется проведение тромбопрофилактики НМГ при наличии ситуаций высокого тромбогенного риска: травма, инфекционный процесс, хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация, стимуляция яичников для индукции овуляции, предродовый и послеродовый

вый периоды [6]. К факторам, повышающим тромбогенный риск, также относятся наследственная тромбофилия, злокачественные опухоли, беременность и наличие тромбозов в анамнезе. У АФЛА-позитивных пациентов с СКВ дополнительными состояниями повышенного тромбогенного риска являются обострение заболевания, нефротический синдром и присоединение инфекции [23].

Рекомендован длительный прием ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе при наличии у таких пациентов профиля АФЛА высокого тромбогенного риска и/или дополнительных факторов риска, сопутствующей СКВ и патологии беременности в анамнезе [24]. У бессимптомных АФЛА-позитивных лиц необходимо контролировать кардиоваскулярные факторы риска и проводить их коррекцию.

Новые подходы к лечению АФС

Целью проводимых в настоящее время исследований является улучшение лечения пациентов с АФС путем воздействия на патологические процессы, запускаемые АФЛА. Именно успехи в понимании патогенетических механизмов развития АФС способствуют разработке новых подходов к его лечению.

Новые антикоагулянты. Новое поколение прямых оральных антикоагулянтов представлено ингибитором тромбина (IIa фактора свертывания крови) — дабигатран этексилат (прадакса) и прямым ингибитором активированного фактора X (Ха) свертывания крови — ривароксабаном (ксарелто). Эти средства имеют ряд преимуществ перед варфарином: фиксированная доза с предсказуемым антикоагулянтным эффектом, отсутствие взаимодействия с пищевыми продуктами или алкоголем, единичные лекарственные взаимодействия, низкий риск кровотечения [3, 25]. Ривароксабан используется в дозе 20 мг/сут, дабигатран — 300 мг/сут. По данным исследований, эффективность прямых оральных антикоагулянтов и варфарина в лечении тромбозов сравнима, однако и прямые оральные антикоагулянты не могут полностью заменить антагонисты витамина К в лечении АФС [26].

Назначение прямых оральных антикоагулянтов пациентам с первым или повторным случаем венозного тромбоза, возникшем при отсутствии антикоагулянтного лечения, или при МНО менее 2,0 возможно при

непереносимости или аллергии на антагонисты витамина К и НМГ или неудовлетворительной гипокоагуляции (невозможности достижения целевых значений МНО). В настоящее время ведутся исследования по использованию прямых оральных антикоагулянтов для лечения рецидивирующего венозного или артериального тромбоза при АФС [3, 5].

Назначение прямых оральных антикоагулянтов или переход на введение НМГ в профилактической дозе возможно также для профилактики тромботических осложнений при наличии дефицита естественных антикоагулянтов — протеинов С и S. Селективным ингибитором фактора Ха является фондапаринукс натрия (арикстра), который также можно назначать пациентам с АФС. Однако фондапаринукс не применяют при беременности, поскольку при беременности центральным механизмом развития тромбофилии, вызванной АТЛА, является активация комплемента. Все причины АФС-эмбриональных потерь связаны именно с комплементзависимым механизмом, а не с коагуляционно-зависимыми механизмами тромбоза. Фондапаринукс способностью блокировать комплемент не обладает.

Гидроксихлорохин характеризуется противовоспалительными, антитромбогенными и иммуномодулирующими свойствами и широко используется в лечении СКВ. Выявлено, что гидроксихлорохин предотвращает развитие тромбозов у пациентов с СКВ, ассоциированной с АФС или без него [27].

В настоящее время проводятся исследования по выбору оптимального режима дозирования и оценке эффективности его применения у пациентов с АФС без сопутствующих аутоиммунных заболеваний [3, 5]. Мы в своей практике обычно назначаем гидроксихлорохин и пациентам с первичным АФС.

Статины. Помимо влияния на синтез холестерина статины обладают рядом плеiotропных эффектов. Они имеют иммуномодулирующие, противовоспалительные и антитромботические свойства. Статины ингибируют активацию эндотелиальных клеток, вызванную АФЛА, и снижают образование тканевого фактора *in vitro* [5]. Целесообразность использования статинов при АФС может быть подтверждена также тем, что гипертриглицеридемия и низкий уровень липопротеинов высокой плотности являются наиболее частыми кардиовас-

кулярными факторами риска, описанными для пациентов с АФС [3, 28].

Анти-В-клеточное лечение. В-лимфоциты играют важную роль при АФС и помимо синтеза аутоантител участвуют в развитии и прогрессировании многих аутоиммунных заболеваний. Ритуксимаб является одним из представителей ингибиторов В-клеток. Это лекарственное средство можно назначать пациентам с АФС, резистентным к традиционным антикоагулянтам, при наличии тромбоцитопении, ассоциированной с АФС, и в комплексном лечении катастрофического АФС [29]. Предлагаются следующие схемы назначения ритуксимаба при АФС: 1000 мг внутривенно через 2 нед каждые 24 нед или 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед. Однако не существует исследований по сравнению эффективности и переносимости разных режимов дозирования [3]. Результаты открытого клинического исследования применения ритуксимаба у пациентов с АФС (II фаза) показали его эффективность в отношении отдельных «некритериальных» проявлений АФС: тромбоцитопении, гемолитической анемии и кожных язв [30].

Витамин D обладает иммуномодулирующими и антитромботическими свойствами. Его дефицит (менее 10—20 нг/мл) и недостаточность (менее 30 нг/мл) часто встречаются при аутоиммунных заболеваниях [31]. Согласно данным ретроспективных исследований, дефицит витамина D отмечается у 10—50% пациентов с АФС, недостаточность — до 70%. Низкий уровень витамина D коррелирует с артериальными и венозными тромбозами, а также с «некритериальными» проявлениями АФС [32]. Рекомендовано проводить коррекцию недостаточности или дефицита витамина D у всех АФЛА-позитивных пациентов [3].

Подходы к лечению рефрактерного АФС

Значительное число пациентов с АФС имеют рецидивирующие тромбозы несмотря на адекватное лечение [33]. Следует оценить уровень гипокоагуляции, при котором развился тромбоз. Если уровень был недостаточен (не достигнуто целевое МНО), то можно продолжить прежнюю терапию с подбором дозы антагонистов витамина К до необходимого уровня МНО. Для пациентов с артериальным тромбозом дополнительно можно назначить низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, однако в таком случае повышается риск кровотечения.

Международные эксперты в качестве альтернативы в лечении пациентов с рефрактерным АФС предлагают использовать гепарин [6]. Чаще предпочтение отдается НМГ с меньшими требованиями лабораторного контроля и меньшим риском развития побочных эффектов [4, 24]. Их длительное использование считается таким же безопасным и эффективным, как и применение варфарина [34]. В то же время известно, что все антикоагулянты, используемые многие годы, далеки от «идеальных» лекарственных средств. Предполагается, что новые антикоагулянты с селективной точкой приложения на факторы свертывания будут более эффективными и безопасными по сравнению с гепаринами и варфарином.

В качестве дополнительного лечения предлагается назначение гидроксихлорохина и статинов. Для лечения рефрактерного АФС возможно также использование внутривенного иммуноглобулина [22, 34]. Существуют данные о применении у пациентов с рефрактерным АФС для предотвращения развития тромбозов двойного антиагрегантного лечения (комбинация двух антиагрегантов: ацетилсалициловой кислоты, тиклопидина, клопидогреля) [35]. При рефрактерном АФС отдельные исследования указывают на положительный эффект низких доз ГКС в I триместре беременности [21].

В случае неэффективности ранее проводимого лечения можно применять ритуксимаб, назначение которого возможно решением консилиума врачей после получения информированного согласия пациента. В настоящее время проводятся исследования по оценке безопасности и эффективности применения ритуксимаба для лечения рефрактерного АФС [34].

Обобщенные данные по ведению пациентов с АФС и тромбозами представлены в табл. 2.

Лечение катастрофического АФС

Ранняя диагностика и комплексная терапия чрезвычайно важны для успешного лечения катастрофического АФС. Это состояние характеризуется микроваскулярными тромбозами, развитием мультиорганного поражения и системного воспалительного ответа. Частота катастрофического АФС составляет 1% от всех случаев АФС, однако катастрофический АФС характеризуется быстрым прогрессированием и является потенциально фатальным.

Таблица 2

Общие принципы лечения пациентов с АФС и тромбозами

Категория пациентов	Рекомендуемое лечение
Пациенты с венозным тромбозом	Антикоагулянтное лечение варфарином (достижение целевого МНО 2,0—3,0)
Пациенты с артериальным тромбозом	Антикоагулянтное лечение варфарином (достижение целевого МНО 2,0—3,0) с одновременным приемом ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе или монотерапия варфарином (достижение МНО 3,0—3,5)
Пациенты с рецидивирующими рефрактерными тромбозами	Антикоагулянтное лечение варфарином в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты до достижения целевого МНО или НМГ в лечебных дозах, или новые селективные оральные антикоагулянты. Дополнительно можно назначать статины и гидроксихлорохин

Эффективное лечение катастрофического АФС должно воздействовать на возможные триггерные факторы (при их выявлении), способствовать удалению плазменных медиаторов воспаления и АФЛА, контролировать воспалительный каскад и процессы тромбообразования. Согласно рекомендациям экспертной комиссии в рамках XIV Международного конгресса по АФЛА, основой лечения катастрофического АФС является тройное воздействие: антикоагулянты (НФГ или НМГ) с ГКС и плазмаобменом или внутривенный иммуноглобулин [36]. Эта комбинация имеет наивысший процент выздоровления (77,8%) [4].

В остром периоде как можно быстрее назначают антикоагулянты (НФГ или НМГ) в лечебных дозах с глюкокортикоидами — начальная доза варьируется (пульс-терапия метилпреднизолоном — внутривенно капельно 500—1000 мг в течение 3—5 сут до стабилизации состояния пациента с последующим переходом на пероральный прием высоких доз ГКС из расчета 1—2 мг/кг/сут), и плазмаферезом (рекомендуется удаление 2—3 л плазмы в течение 3—5 сут с замещением свежезамороженной плазмой) и/или внутривенным введением иммуноглобулина (0,4 г/кг/сут в течение 4—5 сут подряд или от 0,4 до 1,0 г/кг/сут однократно или в течение двух последовательных суток). Внутривенное введение иммуноглобулина особенно эффективно при выявлении тромбоцитопении, а также при наличии сопутствующей инфекции. При необходимости в дальнейшем можно вводить 0,4 г/кг/сут с интервалами от 1 до 4 нед для поддержания достаточного уровня тромбоцитов в зависимости от клинической ситуации [37].

Пациентам с СКВ или другими аутоиммунными заболеваниями, в лечении которых эффективны иммунодепрессанты, дополнительно

назначают циклофосфамид в дозе 0,5—1,0 г/м² однократно внутривенно.

Для профилактики рецидива тромбоза после острой фазы катастрофического АФС показана антикоагулянтная терапия пожизненно. При использовании антагонистов витамина К уровень гипокоагуляции остается спорным: среднеинтенсивный уровень (МНО 2,0—3,0) или высокоинтенсивный (3,0—3,5). Большинство экспертов склонны к рекомендации высокой степени гипокоагуляции.

У пациентов, рефрактерных к стандартному тройному протоколу, возможно использование генно-инженерных препаратов: ритуксимаба, экулизумаба (моноклональные антитела, направленные против белка С5-компонента комплекса и подавляющие активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток).

Также имеются сведения о назначении пациентам с катастрофическим АФС дефибротида [38]. Он успешно используется в лечении веноокклюзионной болезни печени после пересадки стволовых клеток [39]. Лекарственное средство обладает антитромботическим, тромболитическим, противовоспалительным и антиишемическим эффектами, воздействуя преимущественно на эндотелий мелких кровеносных сосудов. Принимая во внимание, что при катастрофическом АФС тромбоз затрагивает именно мелкие кровеносные сосуды, дефибротид имеет точки приложения и может быть полезен в его лечении [4].

Заключение

Не смотря на большое количество научных и клинических исследований, в настоящее время ведение АФЛА-позитивных пациентов с достоверным АФС или без него не является оптимальным. Не разработано эффективное антикоагулянтное лечение, предотвращающее

рецидивы тромбозов, затруднителен поиск новых лекарственных средств. Сложности для разработки новых стратегий лечения АФС включают многофакторную природу тромбоза и недостаточное понимание его механизмов, отсутствие единого мнения о взаимосвязи между АФЛА и клиническими проявлениями заболевания.

Постоянно предлагаются новые методы лечения, воздействующие на новые мишени в процессе коагуляции и на клетки иммунной системы. Заманчиво предположить, что нынешний антитромботический подход к лечению пациентов с АФС может быть заменен потенциально более безопасным иммуномодулирующим подходом в будущем, поскольку наше понимание молекулярных механизмов АФЛА-опосредованного тромбоза возрастает. Однако требуются дополнительные клинические исследования на большом количестве пациентов с четкими критериями включения для разработки оптимального подхода к лечению АФС с учетом профиля АФЛА и кардиоваскулярных факторов риска.

Контактная информация:

Сорока Николай Федорович — д. м. н., профессор, зав. 2-й кафедрой внутренних болезней. Белорусский государственный медицинский университет. 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сп. тел. +375 17 272-57-93.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. Ф. С., Т. М. Т. Сбор и обработка материала: Н. Ф. С., Т. М. Т. Статистическая обработка данных: Н. Ф. С., Т. М. Т. Написание текста: Т. М. Т. Редактирование: Н. Ф. С.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Cervera R., Khamashta M. A., Shoenfeld Y., et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(9): 1428—32.
2. Wendy Lym-Ruiz-Irastorza G., Cuadrado M. J., Ruiz-Arruza I., et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011; 20(2): 206—18.
3. Erkan D., Aguiar C. L., Andrade D., et al. 14th International congress on antiphospholipid antibodies. Task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(6): 685—96.
4. Chighizola C. B., Ubiali T., Meroni L. P. Treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome: the rationale of current management — an insight into future approaches. *J. Immunol. Res.* 2015; 2015: 951424. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/951424>.
5. Chaturvedi S., McCrae K. R. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology/American Society of Hematology Educ. Program.* 2015; 2015: 53—60. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.53
6. Reshetnyak T. M. Principles of diagnosis and therapy of antiphospholipid syndrome. *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal.* 2014; 28; 2003. (in Russian)
7. Keeling D., Mackie I., Moore G. W., et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br. J. Haematol.* 2012; 157(1): 47—58.
8. Schreiber K., Hunt B. J. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2016; 42(07): 780—8.
9. Jeremic K., Stefanovic A., Dotlic J., et al. Neonatal outcome in pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *J. Perinat. Med.* 2015; 43: 761—8.
10. Chighizola C. B., Andreoli L., Banzato A., et al. The association between antiphospholipid antibodies and related clinical outcomes: a critical review of the literature. *Arthrit. Rheum.* 2013; 65: S1129.
11. Vagelli R., Tani C., Mosca M. Pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: practical guide from EULAR. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017; 127(2): 115—21.
12. De Jesus G. R., Rodrigues G., de Jesus N. R., Levy R. A. Pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome: what is the impact of treatment? *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014; 16: 403.
13. Pengo V., Ruiz-Irastorza G., Denas G., et al. High intensity anticoagulation in the prevention of the recurrence of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome: 'PROS' and 'CONS'. *Autoimmun. Rev.* 2012; 11(8): 577—80.
14. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2011; 118(1): 197—8.
15. Top 10 series: Antiphospholipid Syndrome (APS) and Pregnancy (2014). Available at: http://www.hss.edu/conditions_top-ten-antiphospholipid-syndrome_pregnancy.asp.
16. Del Ross T., Ruffatti A., Visentin M. S., et al. Treatment of 139 pregnancies in anti-phospholipid positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome: a retrospective study. *J. Rheumatol.* 2013; 40: 425—9.
17. De Jesus G. R., Agmon-Levin N., Andrade C. A., et al. 14th International congress on antiphospholipid antibodies. Task force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 795—813.
18. Nalli C., Tincani A. Pregnancy in antiphospholipid syndrome: can we improve patient management? *Isr. Med. Assoc. J.* 2014; 16(10): 614—5.
19. Marchetti T., Cohen M., de Moerloose P. Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the clinical and therapeutic implications. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013: 159124. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/159124>.
20. Wu X. X., Guller S., Rand J. H. Hydroxychloroquine reduces binding of antiphospholipid antibodies to syncytiotrophoblasts and restores annexin A5 expression. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205(6): 576. e7—14.
21. Bramham K., Thomas M., Nelson-Piercy C., et al. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood.* 2011; 117: 6948—51.
22. Erkan D., Pierangeli S. S., eds. Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International

Congress on Antiphospholipid Antibodies. New York: Springer; 2012. 312 p.

23. Bertero M. T. Primary prevention in antiphospholipid antibody carriers. *Lupus*. 2012; 21(7): 751—4.

24. Dhir V., Pinto B. Antiphospholipid syndrome: A review. *J. Mahatma Gandhi Inst. Med. Sci.* 2014; 19(1): 19—27.

25. Danowski A., Rego J., Kakehasi A. M., et al. Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Rev. Bras. Reumatol.* 2013; 53(2): 184—92.

26. Arachchillage D. J., Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2013; 15: 331.

27. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2011; 13(1): 77—80.

28. Medina G., Gutierrez-Moreno A. L., Vera-Lastra O., et al. Prevalence of metabolic syndrome in primary antiphospholipid syndrome patients. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10(4): 214—7.

29. Berman H., Rodriguez-Pinto I., Cervera R., et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12(11): 1085—90.

30. Erkan D., Vega J., Ramon G., et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthrit. Rheum.* 2013; 65: 464—71.

31. Agmon-Levin N., Theodor E., Segal R. M., Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 45: 256—66.

32. Piantoni S., Andreoli L., Allegri F., et al. Low levels of vitamin D are common in primary antiphospholipid syndrome with thrombotic disease. *Reumatismo*. 2012; 64: 307—13.

33. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G. J., et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(6): 1011—18.

34. Wijetilleka S., Scoble T., Khamashta M. Novel insights into pathogenesis, pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012; 24(5): 473—81.

35. Fujieda Y., Amengual O., Watanabe T., et al. Dual antiplatelet therapy as prophylaxis of recurrent arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthrit. Rheum.* 2012; 64(10): S1036.

36. Cervera R., Rodriguez-Pinto I., Colafrancesco S., et al. 14th International congress on antiphospholipid antibodies. Task force report on catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(7): 699—707.

37. Cervera R., Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the «CAPS Registry». *Semin. Thromb. Hemost.* 2012; 38(4): 333—8.

38. Unlu O., Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: candidate therapies for a potentially lethal disease. *Annu. Rev. Med.* 2017; 68: 287—96.

39. Stein C., Castanotto D., Krishnan A., Nikolaenko L. Defibrotide (Defitelio): A new addition to the sockpile of food and drug administration-approved oligonucleotide drugs. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2016; 5(8): e346.

Поступила 11.05.17.

Вниманию читателей!

С апреля 2017 г. Государственное учреждение «Республиканская научная медицинская библиотека» получила доступ к **Электронному библиотечному абонементу (ЭБА)** Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ Российской Федерации сроком на 1 год. В ЭБА доступны книги, авторефераты, диссертации, периодические издания.

Заказ документов через ЭБА осуществляется в зале каталогов (каб. 315).

Ждем Вас в нашей библиотеке!

Т. В. МОХОРТ, А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ, М. В. МАНТАЧИК

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ИНЦИДЕНТАЛОМ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Частота случайного обнаружения образований надпочечников — инциденталом — увеличивается вследствие широкого использования методов компьютерной и магниторезонансной томографии. Представлен анализ литературы, в которой определяются особенности современной тактики ведения инциденталом надпочечников. Отражены современные подходы к определению гормональной активности объемных образований надпочечников и их потенциальной злокачественности. Приведена оптимальная тактика лечения и динамического наблюдения пациентов с образованиями надпочечников.

Ключевые слова: инциденталома надпочечников, опухоль надпочечников, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, феохромоцитома, синдром гиперкортицизма, гиперальдостеронизм, злокачественный потенциал опухоли.

Detection of incidentalomas, incidentally discovered adrenal tumors, increases due to the computerized tomography and magnetic resonance imaging use. The review gives an analysis of the literature describing peculiarities of the modern adrenal incidentaloma management tactics. It reflects the current approaches to defining the hormonal activity of space-occupying adrenal masses and their potential malignancy. The article presents the best treatment and dynamic monitoring tactics for patients with adrenal tumors.

Key words: adrenal incidentaloma, adrenal tumor, computerized tomography, magnetic resonance imaging, pheochromocytoma, Cushing's syndrome, hyperaldosteronism, tumor potential malignancy.

HEALTHCARE. 2017; 9: 24—33.**MODERN APPROACHES TO ADRENAL INCIDENTALOMA DIAGNOSIS****T. V. Mokhort, A. P. Shepelkevich, M. V. Mantachik**

Широкое использование в клинической практике современных методов визуализации (компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), в меньшей степени сонография) привело к случайному выявлению объемных образований различных органов, что вызвало необходимость выработки тактики диагностического поиска и алгоритма наблюдения и лечения этих образований. Инциденталома надпочечника (ИН) — асимптоматическое образование железы, обнаруженное при ее визуализации, выполненной не по причине подозрения на ее заболевание. Тактика диагностики и ведения ИН более 1 см в диаметре изложены в Рекомендациях Европейского общества эндокринологов, опубликованных в 2016 г. [1].

По данным аутопсий, предполагаемая частота опухолей надпочечников без клинических проявлений составляет примерно 2% и увеличивается с возрастом. При рентгенологических исследованиях частота выявления ИН составляет приблизительно 3% случаев у лиц в возрасте до 50 лет и увеличивается до 10% у пожилых пациентов [2, 3]. В педиатрической практике ИН встречаются крайне редко. Самая частая патология, скрывающаяся за ИН, — функционально неактивная аденома, которая выявляется у 80%

пациентов с образованием в надпочечнике [4]. У 5% пациентов с ИН диагностируется субклинический гиперкортицизм (ГК, синдром Кушинга), феохромоцитома — у 5%, альдостерома — у 1%, адренокортикальная карцинома — у 5%. В 2,5% случаев ИН является метастатическим образованием. Иные менее распространенные варианты образований в надпочечниках включают ганглионевромы, миелолипомы, доброкачественные кисты [5].

ИН — это не окончательный диагноз, а только первый этап диагностического поиска, диктующий обязательное продолжение обследования для определения тактики лечения или наблюдения. Выбор алгоритма наблюдения пациента с ИН зависит от подтверждения гормональной активности образования, определения вероятности его первичной злокачественности и наличия в анамнезе онкопатологии вне надпочечниковой локализации. Для этой цели проводят клинический осмотр, лабораторные и радиологические исследования, гормональное тестирование — для исключения гиперпродукции кортизола (маркер гиперкортицизма, или синдрома Кушинга), альдостерона (маркер гиперальдостеронизма) и метанефринов (маркер феохромоцитомы).

Алгоритм обследования пациента с ИН приведен на рис. 1.

Гиперкортицизм. Диагностика манифестного ГК (синдрома Кушинга) упрощается при наличии характерных клинических признаков заболевания, позволяющих заподозрить его по внешним проявлениям. Для субклинического ГК не характерна выраженная симптоматика, но существует ряд состояний, общих для субклинического и манифестного проявления заболевания (табл. 1). Доказано, что субклинический ГК может привести к долгосрочным последствиям избытка кортизола, особенно при коморбидных сахарном диабете, артериальной гипертензии, ожирении, остеопорозе, которые, не будучи высоко специфическими, являются наиболее распространенными и социально-значимыми заболеваниями [6].

В рекомендациях по диагностической тактике ИН указывается, что диагноз основывается на подтверждении трех патологических составляющих, приведенных в табл. 2 [4].

Лабораторное подтверждение эндогенного ГК основано на выявлении следующих признаков:

- повышение суточной экскреции свободного кортизола с мочой более 100 мкг в сутки при минимум 2-кратном исследовании;
- определение повышенного уровня кортизола в сыворотке крови более 23 мкг/дл (650 нмоль/л) при 2-кратном исследовании;
- повышение уровня ночного кортизола в слюне;
- нарушение суточного ритма кортизола и АКТГ (при ГК нарушается ритм с максимальным уровнем кортизола и АКТГ в утренние часы и отмечается монотонная секреция кортизола и АКТГ в течение суток);
- патология подавляющих дексаметазоновых тестов.

Определение кортизола в слюне, собранной перед сном, является наиболее ранним и чувствительным тестом для определения синдрома Кушинга, чувствительность и специфичность которого составляют соответственно 90% и 95% при соблюдении режима сна и бодрствования [4]. Забор слюны для теста производится пациентом самостоятельно перед сном, затем образец помещается в холодильник (не морозильное отделение). Искажают результаты теста курение и применение жеватель-

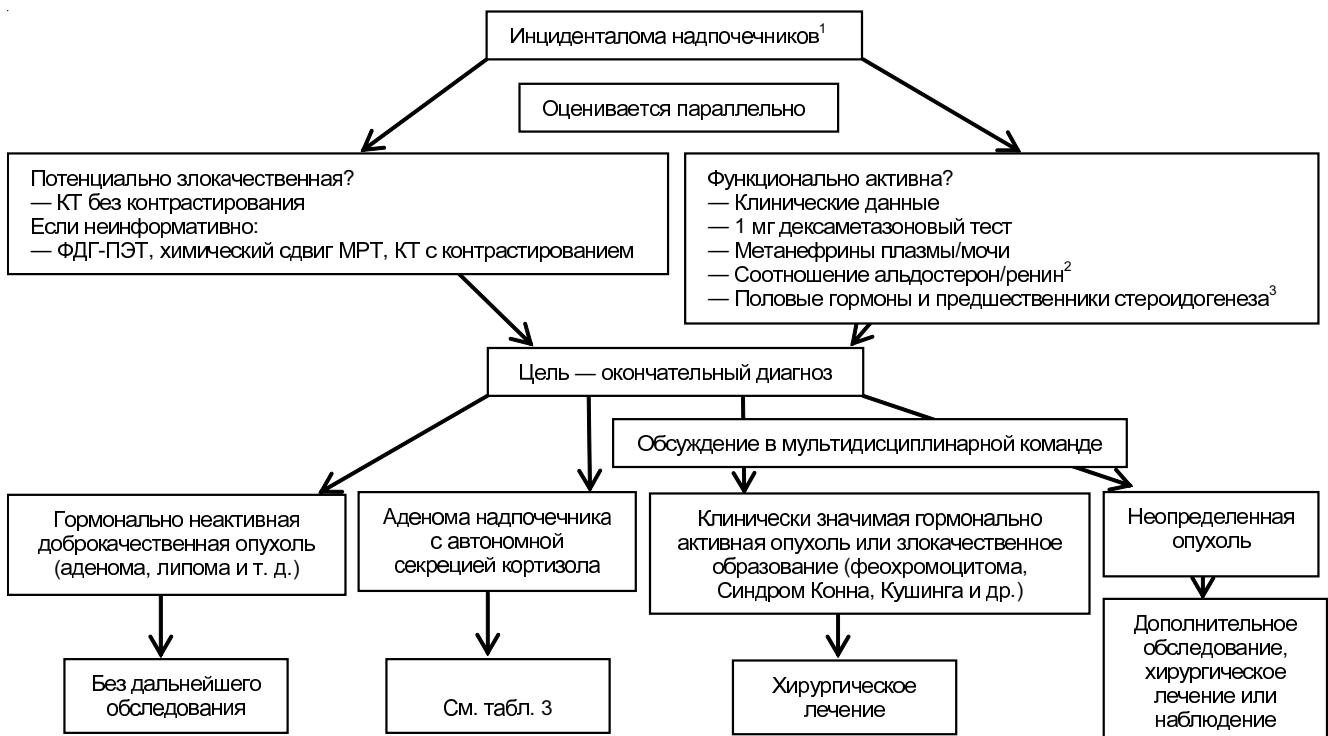


Рис. 1. Алгоритм обследования пациента с ИН [1]

Примечание. ¹При онкопатологии в анамнезе используют алгоритм 3. ²При сопутствующей артериальной гипертензии и/или гипокалиемии. ³При подозрении на аденокортикальную карциному. ФДТ—ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой

Таблица 1

Характерные, но не специфические для ГК симптомы, физикальные признаки и состояния

Симптомы	Физикальные признаки	Перекрестные состояния
<i>Симптомы, наилучшим образом описывающие ГК. Большинство из них малоспецифичны</i>		
	Легкое образование гематом. Плелора лица. Проксимальная миопатия (или слабость проксимальных мышц). Стрии (особенно красно-фиолетовые, шириной более 1 см). У детей — потеря веса и снижение темпов роста	
<i>Симптомы, часто встречающиеся в общей популяции (невысоко специфичны)</i>		
Депрессия. Утомляемость. Набор веса. Боль в спине. Изменения аппетита. Снижение концентрации внимания. Снижение либидо. Нарушения памяти. (особенно краткосрочной). Бессонница. Раздражительность. Нарушение менструального цикла. Медленный рост у детей	Перераспределение жира, «бычий горб». Одутловатость лица. Ожирение. Перераспределение жировой ткани. Истончение кожи.* Периферические отеки. Акне. Гирсутизм или женское облысение. Плохое заживление кожи. У детей нарушение полового созревания, низкий рост, ложное преждевременное половое созревание или задержка полового созревания	Артериальная гипертензия.* Инциденталомы НП. Остеопороз позвоночника.* Синдром поликистозных яичников. Сахарный диабет 2-го типа* Гипокалиемия. Мочекаменная болезнь. Атипичные инфекции

*ГК вероятнее при возникновении симптома в более молодом возрасте.
Примечание. Особенности перечислены в случайном порядке.

Таблица 2

Диагностика синдрома ГК (Кушинга)

Составляющая патологии	Тест для определения
Потеря нормального суточного колебания уровня кортизола с аномальной вечерней секрецией	Кортизол в слюне, собранной в вечернее время, перед сном
Гиперпродукция кортизола, не зависящая от стимуляции АКТГ	Супрессивные тесты с дексаметазоном
Гиперпродукция кортизола	Определение свободного кортизола в суточной моче

ного табака перед исследованием, сильная кровоточивость десен, работа в ночную смену и частая смена часовых поясов [7].

Определение свободного кортизола в моче более информативно, нежели в сыворотке крови, так как его количество в моче не зависит от уровня кортикостероидсвязывающего глобулина [4]. Искажают результат исследования прием лекарственных средств, влияющих на активность фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа, питье более 5 л жидкости в сутки, СКФ менее 60 мл/мин [7].

Малый (1 мг) подавляющий дексаметазоновый тест — обязательный тест для пациентов с ИН. В соответствии с наиболее распространенным протоколом проводится следующим образом:

- в 1-й день в 8—9 ч утра у пациента определяют уровень кортизола в сыворотке крови;

- в этот же день в 23—24 ч пациент принимает внутрь 1 мг дексаметазона;

- в 8—9 ч утра следующего дня повторно определяют уровень кортизола в сыворотке крови [7].

Интерпретация результатов малой дексаметазоновой пробы приведена в табл. 3 [1].

Результат малой дексаметазоновой пробы оценивают как непрерывную, а не категориальную переменную. Уровень кортизола 50 нмоль/л и менее (1,8 мкг/дл и менее) — диагностический критерий исключения автономной секреции кортизола. Уровень кортизола после малой дексаметазоновой пробы 51—138 нмоль/л (1,9—5,0 мкг/дл) интерпретируют как «возможную автономную секрецию кортизола», что может требовать дополнительных исследований, поскольку для выбора тактики лечения большое значение имеют кортизол-опосредо-

Таблица 3

Интерпретация малой дексаметазоновой пробы у пациентов с ИН

Критерий оценки	Интерпретация результата					
	≤50 нмоль/л (≤1,8 мкг/дл)		51—138 нмоль/л (1,9—5,0 мкг/дл)		>138 нмоль/л (>5,0 мкг/дл)	
Интерпретация	Норма		Возможна автономная секреция кортизола		Автономная секреция кортизола	
Коморбидность, ассоциированная с секрецией кортизола?	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да
Рассматривается хирургическое лечение?	Нет	Нет	Нет	Редко	Редко	Часто
Повышение уровня кортизола и коморбидные состояния (при наблюдении пациента без хирургического лечения)	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Да

ванные сочетанные состояния и возраст пациента.

Следует помнить, что если при предоперационном обследовании ответ на малый дексаметазоновый тест составил более 50 нмоль/л кортизола, в интра- и послеоперационном периоде пациенту необходима заместительная терапия глюкокортикостероидами в больших дозах (major surgical stress doses) [1].

Большой (4 мг) подавляющий дексаметазоновый тест проводится при выявлении подавления уровня кортизола при проведении малого теста. Он предназначен для дифференциальной диагностики различных вариантов ГК (как правило, между центральным ГК и кортикостеромой надпочечника, то есть автономной секрецией кортизола). Протокол отличается только дозой препарата: пациенту назначают 0,5 мг дексаметазона с интервалом 6 ч в течение 2 сут (по 2 мг/сут в течение 2 сут).

Автономную секрецию кортизола не следует рассматривать как состояние с высоким риском развития явного синдрома Кушинга. У пациентов с «возможной автономной секрецией кортизола» и «автономной секрецией кортизола» необходимы проведение скрининга артериальной гипертензии и СД 2-го типа, асимптомных переломов позвоночника и инициация необходимой терапии таких состояний.

С учетом сложностей в лечении ГК, рекомендуется индивидуальный подход в оценке автономной секреции кортизола при доброкачественной аденоме надпочечников и коморбидных состояниях, потенциально связанных с повышенным уровнем кортизола в случае выбора хирургического вмешательства. Следует учитывать возраст пациента, степень повышения кортизола, общее состояние, коморбидные состояния и предпочтения пациента. При вы-

боре хирургического метода лечения у всех пациентов должна быть подтверждена АКТГ-независимая гиперпродукция кортизола [1].

Повышение уровня АКТГ, альдостерона, половых гормонов для подтверждения диагноза ГК принципиального диагностического значения не имеет.

Феохромоцитома — гормонально активная опухоль из адренomedулярных хромоафинных клеток надпочечника или вненадпочечниковой локализации, секретирующая избыточное количество катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина). При ИН принципиально следует предполагать исключение опухоли, происходящей из вненадпочечниковых хромоафинных клеток симпатического паравертебрального ганглия грудной клетки. В то же время феохромоцитома может рассматриваться как частный случай параганглиом и являться составляющей синдрома МЭН [8].

Для феохромоцитомы характерны жалобы на стойкую артериальную гипертензию, нарушения сердечного ритма, панические атаки, потливость. Однако в 15% случаев феохромоцитомы стойкая артериальная гипертензия не выявляется, а заболевание проявляется кризовым течением или самопроизвольным купированием кризов с повышением артериального давления [4]. В 40—50% случаев феохромоцитомы отсутствуют клинические проявления, 25% нормотензивных пациентов с ИН имеют феохромоцитому.

Лабораторная диагностика феохромоцитом включает:

- определение свободных катехоламинов в плазме крови (перед забором крови пациент должен спокойно лежать на спине не менее 30 мин) — метод недостаточно надежен из-за их быстрого разрушения (в течение 10—15 с), а также из-за низкой специфичности;

• золотой стандарт в диагностике феохромоцитомы — определение концентрации метанефрина и норметанефрина в плазме крови (чувствительность 97—100%, специфичность 85—89%) или в суточной моче (чувствительность 77—97%, специфичность 69—98%) [9, 10].

Даже при невысоком уровне катехоламинов в крови уровень метанефринов в ней при феохромоцитоме всегда повышен. Метанефрины устойчивы в течение 24 ч, поэтому их определение не связано во времени с моментом выброса гормонов опухолью. Высокая диагностическая точность определения свободных метанефринов в плазме крови сейчас подтверждена независимыми исследованиями [1]. У пациентов с феохромоцитомой в подавляющем большинстве случаев повышен хотя бы один показатель (норметанефрин более 400 нг/л (2,2 нмоль/л) или метанефрин — более 236 нг/л (1,2 нмоль/л)). Феохромоцитома считается подтвержденной при 2-кратном повышении уровня метанефринов. При интерпретации результатов выделяют «серую зону» — незначительное превышение нормальных значений, что может быть обусловлено норметанефринами нейрогенного генеза при психических или вегетативных расстройствах, лекарственными влияниями или феохромоцитомой небольших размеров (1—2 см) с низкой секреторной активностью.

Определение концентрации катехоламинов (адреналин, норадреналин) или их метаболитов (ванилилминдальной и гомованилиновой кислот) в моче в настоящее время не рекомендуется, так как метод недостаточно специфичен.

Гиперальдостеронизм — синдром, обусловленный гиперсекрецией минералокортикоидного гормона коры надпочечников — альдостерона. Принято выделять первичный гиперальдостеронизм (следствие первично избыточной продукции альдостерона непосредственно в клубочковом слое коры надпочечников) и вторичный (результат стимуляции продукции альдостерона за счет воздействия патологических факторов, находящихся вне надпочечников). Кроме того, выделяют группу заболеваний, которые характеризуются сходной симптоматикой, не сопровождающейся повышенным уровнем альдостерона (синдромы, имитирующие гиперальдостеронизм). При ИН возможно выявление любой формы гипераль-

достеронизма, поэтому исключение этой патологии является облигатным. Наиболее высокая вероятность диагностики гиперальдостеронизма у пациентов с АГ тяжелой степени (АД более 160—179/100—109 мм рт. ст.), резистентной к медикаментозной терапии (для купирования требуется более 3 антигипертензивных препаратов); при сочетании АГ и произвольной (или вызванной мочегонными средствами) гипокалиемии; при отягощенном семейном анамнезе в отношении раннего развития АГ или острых церебро-васкулярных нарушений в возрасте до 40 лет, а также у пациентов, имеющих родственников с первичным гиперальдостеронизмом. У этих категорий пациентов, а также при выявлении ИН необходимо определение соотношения альдостерон/ренин для исключения первичного гиперальдостеронизма [1].

Доказательствами первичного гиперальдостеронизма служат следующие показатели:

- уровень сывороточного калия менее 3,5—3,6 ммоль/л при отсутствии приема диуретиков и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в течение 2 нед и не менее чем двукратно (облигатный показатель, который позволяет при уровне калия менее 3,0 ммоль/л прекратить исследования на этом этапе и перейти к топической диагностике);
- уровень ренина снижен (активность ренина плазмы (АРП));
- уровень альдостерона в крови повышен;
- повышение соотношения концентрации альдостерона и АРП;
- суточная экскреция метаболитов альдостерона с мочой (альдостерон-18-глюкоронит) повышена.

Наиболее значимый критерий для диагностики первичного гиперальдостеронизма — не абсолютные значения концентрации альдостерона и АРП, а индекс их соотношения, поэтому первичный тест — определение соотношения альдостерона и АРП (АРС). В зависимости от единиц измерения соотношение рассчитывают по следующим формулам и сравнивают с критическими значениями.

1. Альдостерон (нг/дл) / АРП (мкг/л·ч) > 50.
2. Альдостерон (пмоль/л) / АРП (мкг/л·ч) > 1400.
3. Альдостерон (пг/мл) / АРП (мкг/л·ч) > 140.

Чувствительность метода составляет 92—95%, специфичность — 78—86%. При сомнительных результатах из-за различных воздей-

ствий исследование необходимо повторить. На результат оказывает влияние прием лекарственных средств, изменяющих активность системы ренин-ангиотензин (табл. 4) и несоблюдение условий забора крови (табл. 5).

Пациентам с положительным результатом рекомендовано проведение одного из 4 подтверждающих первичный гиперальдостеронизм тестов:

- с пероральной натриевой нагрузкой;
- с физиологическим раствором;
- с флудрокортизоном;
- с каптоприлом.

Интерпретация результатов тестов приведена в табл. 6.

Таблица 4

Препараты, влияющие на АРС

Препарат	Альдостерон	Ренин	АРС
Бета-блокаторы	↓	↓↓	↑(ЛП)
Центральные альфа-2-миметики	↓	↓↓	↑(ЛП)
НПВС	↓	↓↓	↑(ЛП)
Калийтеряющие диуретики	↔↑	↑↑	↓(ЛО)
Калийсберегающие диуретики	↑	↑↑	↓(ЛО)
Ингибиторы АПФ	↓	↑↑	↓(ЛО)
Блокаторы АТII-рецепторов (1)	↓	↑↑	↓(ЛО)
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	↔↓	↑	↓(ЛО)
Ингибиторы ренина	↓	↑↓	↑(ЛП)

Примечание. Здесь и в табл. 5. ЛП — ложноположительный результат, ЛО — ложноотрицательный результат; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства. ↑ — повышение, ↓ — снижение, ↔ — отсутствие влияния на уровень показателя.

Ни один из используемых тестов не может быть предложен в качестве предпочтительного, что обусловлено значительной вариабельностью чувствительности, специфичности и воспроизводимости. Применение нагрузочных тестов с пероральной натриевой нагрузкой и физиологическим раствором не рекомендуется при тяжелых формах артериальной гипертензии, во время проведения тестов рекомендуется использование антигипертензивных средств с минимальным влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (изоптин, гидролазин, празозин, доксазозин, теразозин) [11].

Дополнительные гормональные исследования — определение половых гормонов и предшественников стероидогенеза необходимо для пациентов с характерными клиническими проявлениями или визуализацией образования, похожего на адренокортикальную карциному.

Одновременно проводится анализ для подтверждения злокачественности или доброкачественности ИН. Для этой цели используют различные методы визуализации.

Таблица 5

Факторы и состояния, влияющие на АРС

Фактор/состояние	Альдостерон	Ренин	АРС
Гипокалиемия	↓	↔↑	↓(ЛО)
Гиперкалиемия	↑	↔↓	↑(ЛП)
Ограничение соли	↑	↑↑	↓(ЛО)
Избыток соли	↓	↓↓	↑(ЛП)
Пожилкой возраст	↓	↓↓	↑(ЛП)
ХГН	↔	↓	↑(ЛП)
Беременность	↑	↑↑	↓(ЛО)
Реноваскулярная АГ	↑	↑↑	↓(ЛО)

Таблица 6

Интерпретация тестов, подтверждающих первичный гиперальдостеронизм

Тест	Методика	Интерпретация
Тест с натриевой нагрузкой	6 г натрия хлорида <i>per os</i> ежедневно в течение 3 дней под контролем экскреции натрия и калиемии. Суточная экскреция альдостерона с утра 3-го дня теста.	Cut off > 12—14 мг альдостерона/сут
Тест с физиологическим раствором	Утренняя 4-часовая инфузия 2 л 0,9% раствора натрия хлорида. Анализ крови на ренин, альдостерон, кортизол, калий в базальной точке и через 4 ч инфузии	Cut off постинфузионный альдостерон > 10 нг/дл
Супрессивный тест с флудрокортизоном	0,1 мг каждые 6 ч 4 дня. Поддерживать калиемию 4 ммоль и натрийурию 3 ммоль на 1 кг массы тела. На 4-й день — альдостерон и АРП сидя, кортизол в 7.00 и 10.00	Cut off альдостерон > 6 нг/дл и АРП < 1 нг/мл/ч при сохраненном ритме кортизола
Тест с каптоприлом	Утренний прием 25—50 мг каптоприла. Забор крови на альдостерон, АРП, кортизол исходно и через 2 ч после приема	Тест положителен при сохранении высокого уровня альдостерона при низкой АРП

Компьютерная томография (КТ) без контрастирования. При КТ без контраста определяют плотность ткани по шкале Хаунсфилда, позволяющей оценить денситометрическую плотность исследуемой ткани в единицах Хаунсфилда (HU). Плотность устанавливают в тканевом компоненте опухоли методом «контрольной точки» на площади 1—2 мм². К настоящему времени отработаны критерии, позволяющие предположительно оценивать объемное образование как доброкачественное при плотности 10 HU и менее [12]. Тем не менее около 30% доброкачественных аденом имеют плотность более 10 HU, совпадая по плотности со злокачественными образованиями и феохромоцитомой [13—15]. Если при использовании данного метода выявлено доброкачественное образование (10 HU и менее), которое гомогенно и не превышает 4 см в диаметре, дополнительная визуализация не требуется [1]. При отсутствии гомогенности образования, размерах более 4 см рекомендуется либо немедленное проведение дополнительных визуализационных исследований, либо повторение исследования через 6—12 мес. Решение о выборе тактики принимается мультидисциплинарной командой по результатам общеклинического обследования пациента. Если выявляется образование негетерогенной структуры с плотностью более 20 HU, результаты расцениваются как признаки злокачественного образования надпочечника, что определяет дальнейшую тактику.

КТ с контрастированием. Метод основан на способности аденомы быстро захватывать контраст и быстро его выводить (феномен быстрого вымывания контраста — contrast enhancement washout) по сравнению со злокачественными образованиями, которые быстро накапливают, но медленно выводят контраст. Рассчитывают «contrast washout values» или скорость вымывания контраста (СВК) по формуле, приведенной в табл. 7. Доброкачественными признаются образования с относительной

СВК более 40% и абсолютной СВК более 60% [16, 17].

Магнитно-резонансная томография — метод выбора для пациентов, которым принципиально отсутствие лучевой нагрузки (дети, беременные, пациенты фертильного возраста), основанный на разной скорости вибрации протонов воды и липидов, получивший название «химический сдвиг» (chemical shift) [18]. Аденома содержит большое количество внутриклеточных липидов, что снижает интенсивность плотности магнитного излучения, а феохромоцитомы и злокачественные образования (как и другие образования с малым количеством липидов в клетке) не изменяют плотность сигнала [19]. Для оценки плотности ткани рекомендуется использовать анализ соотношения сигналов надпочечник—селезенка.

Позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ). Метод основан на различиях биохимических превращений глюкозы и дезоксиглюкозы: и глюкоза, и дезоксиглюкоза попадают в клетку через транспортеры глюкозы и фосфорилируются, но глюкоза идет по дальнейшему пути метаболических превращений, а дезоксиглюкоза — нет, накапливаясь в клетках. Накопление ФДГ возможно подтвердить последующей КТ. Таким образом, ФДГ — не маркер онкопатологии, а маркер повышенного метаболизма глюкозы [20]. Отсутствие захвата ФДГ или захват менее печеночного является признаком доброкачественности ИН. В табл. 8. представлены признаки доброкачественности ИН надпочечника.

В случае получения сомнительных данных по результатам визуализации и доказательства отсутствия гормональной активности ИН по лабораторным данным необходим выбор одной из трех тактик:

- визуализация с применением других методов;
- КТ или МРТ в динамике, через 6—12 мес (в случае роста более 20% от начального размера или более 5 мм, необходимо проявить на-

Таблица 7

Оценка СВК

Показатель	Формула для расчета	Признак доброкачественного образования
Относительная СВК	$100 \cdot [(HU_{max} - HU_{10/15}) / HU_{max}]$	>40%
Абсолютная СВК	$100 \cdot [(HU_{max} - HU_{10/15}) / (HU_{max} - HU_{native})]$	>60%

Примечание. HU — единицы Хаунсфилда; HU native — перед введением контраста; HU max — через 60 с непрерывного введения контраста; HU 10/15 — через 10 или 15 мин после введения контраста.

Таблица 8

Признаки доброкачественного образования надпочечников

Метод визуализации	Признак доброкачественного образования
КТ без контраста	HU ≤ 10
КТ с контрастированием	Относительная скорость вымывания контраста >40%. Абсолютная скорость вымывания контраста >60%
МРТ	Снижение интенсивности сигнала, соответствующее аденоме, богатой жирами
ФДГ—ПЭТ	Отсутствие захвата ФДГ либо захват меньше захвата печени

стороженность в отношении выявления онкологической патологии);

- хирургическое удаление объемного образования [1].

Биопсия ИН с диагностической целью в рутинной практике не рекомендована за исключением пациентов с верифицированной онкопатологией вненадпочечниковой локализации в анамнезе, в случае необходимости подтверждения лимфомы, инфильтративного или инфекционного процесса. Также биопсия возможна при отсутствии гормональной активности ИН, если лечение зависит от гистологического заключения [1].

При двусторонних ИН каждый надпочечник изначально оценивают по протоколу для односторонней ИН. Необходимо обследование для исключения врожденной дисфункции коры надпочечников (исследование уровня 17-оксипрогестерона), хронической надпочечниковой недостаточности, а также инфильтративных поражений надпочечников или кровоизлияний. Особое внимание должно быть уделено молодым пациентам с ИН (в возрасте до 40 лет), которым рекомендуется срочное обследование для исключения злокачественного новообразования.

При динамическом наблюдении перед врачом остаются вопросы, которые были определены при первичном установлении ИН: оценка гормональной активности и проявление или отсутствие признаков злокачественной трансформации объемного образования надпочечника. Риск злокачественной трансформации составляет 0,2%, поэтому в случае диагностики доброкачественного новообразования нет необходимости в визуализации надпочечников в динамике. В случае неопределенного результата рекомендуется повторное проведение КТ или МРТ для оценки роста опухоли через 6—12 мес и при увеличении ее размеров более чем на 20%, при увеличении на 5 мм и более в максимальном диаметре рекомендуется хирургическое лечение. Эксперты Европейского общества эндокринологов не рекомендуют повторное гормональное тестирование у пациентов с изначально гормонально неактивной опухолью надпочечника в случае, если не появились клинические признаки или симптомы гормональной активности, или ухудшение течения коморбидных состояний (АГ, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз), что обусловлено низким риском изменения гормональной активности [1].

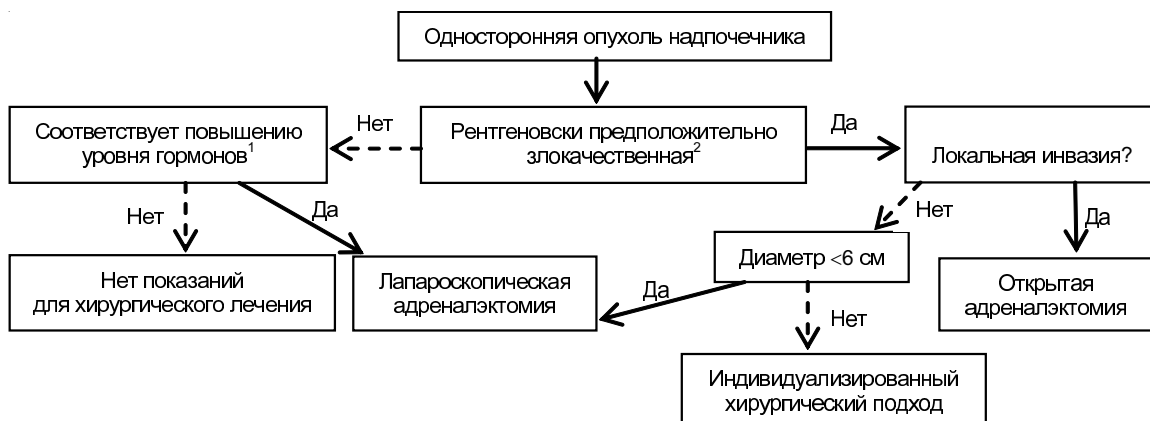


Рис. 2. Индивидуализация хирургического подхода при ИН [1]

¹«Автономная секреция кортизола» не означает наличие явной клинической симптоматики (пояснения в тексте).

²При размере ИН менее 4 см хирургическая тактика индивидуализирована

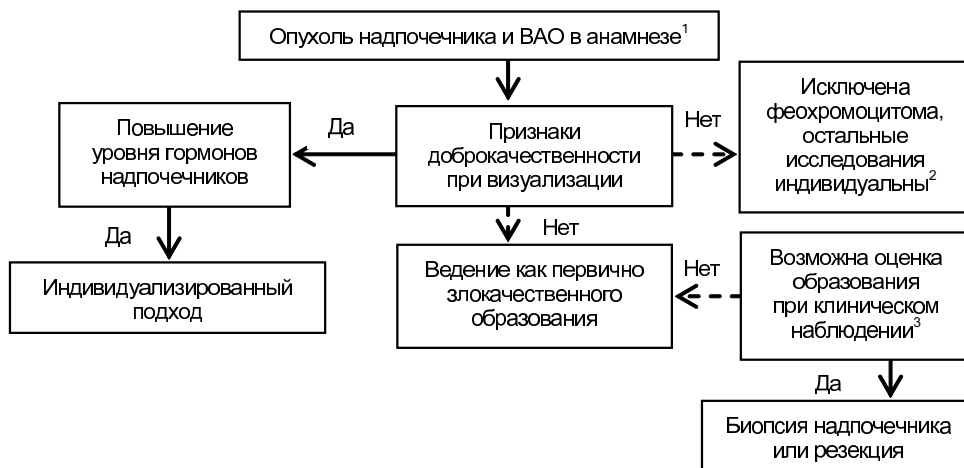


Рис. 3. Лечебная и диагностическая тактика при выявлении ИН у пациента с ВАО в анамнезе:

¹Учитывается предполагаемая продолжительность жизни. ²При подтверждении гормональных нарушений — индивидуализированная терапия. ³ФГД—ПЭТ

Адреналэктомия — стандарт лечения односторонней опухоли надпочечника с клинически значимой гормональной активностью. Объем оперативного вмешательства и методика его выполнения должны быть индивидуализированы. На рис. 2 представлен алгоритм действий.

Принятие решения о хирургическом вмешательстве в каждом конкретном случае должно быть индивидуализировано в зависимости от возраста пациента, длительности и выраженности коморбидных состояний, возможности их медикаментозной коррекции и контроля, степени поражения органов-мишеней. Следует учитывать, что при выявлении ИН, как правило, отсутствует клиническая симптоматика, характерная для ГК, что может соответствовать его субклинической форме.

Особым является случай при выявлении ИН у пациента с внеадренальной онкопатологией в анамнезе (ВАО). Рекомендуется проведение обследования для исключения феохромоцитомы, даже если образование похоже на метастатическое поражение надпочечника. При подтверждении однозначно доброкачественных характеристик образования по КТ дополнительная визуализация не проводится. При неоднозначной интерпретации данных визуализации рекомендовано динамическое наблюдение роста опухоли в сроки наблюдения за основной онкологической патологией. Биопсия ИН у пациентов с ВАО рекомендована при доказательстве гормональной активности, если образование окончательно не признано доброкачественным по данным визуализации и лечение зависит

от гистологического заключения. Оценка остаточной функции надпочечников в случае их обширного метастатического поражения исключительно важна, поскольку снижение функционального резерва надпочечников оказывает негативное влияние на прогноз. Алгоритм лечебной и диагностической тактики при выявлении ИН у пациента с ВАО в анамнезе приведен на рис. 3.

Таким образом, выявление ИН — достаточно часто обнаруживаемой патологии, диктует необходимость проведения качественного анализа результатов визуализации надпочечников с определением злокачественного потенциала и оценки гормональной активности. Полученные результаты являются основой для определения тактики наблюдения или лечения, различающейся в зависимости от окончательно верифицированного диагноза.

Контактная информация:

Мохорт Татьяна Вячеславовна — профессор, зав. кафедрой эндокринологии. Белорусский государственный медицинский университет. 220040, г. Минск, пр. Независимости, 64; сл. тел. +375 17 331-29-67.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. В. М., А. П. Ш. Сбор и обработка материала: М. В. Ш., А. П. Ш. Написание текста: Т. В. М., А. П. Ш., М. В. Ш. Редактирование: Т. В. М., А. П. Ш., М. В. Ш.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; (175): G1—G34.

2. Barzon L., Sonino N., Fallo F., et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149: 273—85.
3. Grumbach M. M., Biller M. K., Braunstein G. D., et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass («incidentaloma»). *Ann Intern. Med.* 2003; 138: 424—9.
4. Zeiger M. A., Thompson G. B., Quan-Yang D., et al. AACE/AAES Adrenal Incidentaloma guidelines. *Endocr. Pract.* 2009; 15 (Suppl. 1): 1—20.
5. Young W. F. Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2000; 29: 159—85.
6. Nieman L. K., Biller M. K., Findling W. J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 1526—40.
7. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., Belaya Zh. E. i dr. Cushing's disease: clinical features, diagnosis, differential diagnosis, treatment. Federal clinical recommendations, the Russian Association of Endocrinologists. Moscow; 2014. Available at: <https://vrchirf.ru/storage/4a/2e/3d/a6/6a/b2/3c/99/4e46-5b397b-605fda.pdf>.
8. Jacques W. M., Lenders Q. D., Eisenhofer G. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(6): 1915—42.
9. Unger N., Pitt C., Schmidt I. L., et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154: 409—17.
10. Hickman P. E., Leong M., Chang J., et al. Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of pheochromocytoma. *Pathology.* 2009; 41: 173—7.
11. Funder J. W., Carey R. M., Fardella C., et al. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(9): 3266—81.
12. Boland G. W., Lee M. J., Gazelle G. S., et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am. J. Roentgenol.* 1998; 171: 201—4.
13. Caoili E. M., Korobkin M., Francis I. R., et al. Enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 175: 1411—5.
14. Pena C. S., Boland G. W., Hahn P. F., et al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2000; 217: 798—802.
15. Zhang H. M. CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies. *Clin. Radiol.* 2012; 67: 38—46.
16. Dunnick N. R., Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 179: 559—68.
17. Szolar D. H., Kammerhuber F. H. Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology.* 1998; 207: 369—75.
18. Korobkin M., Giordano T. J., Brodeur F. J., et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology.* 1996; 200: 743—7.
19. Becherer A., Vierhapper H., Potzic., et al. FDG-PET in adrenocortical carcinoma. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2001; 16: 289—95.

Поступила 23.03.17.

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

- Авдеев С. Н.** Практические аспекты небулайзерной терапии / С. Н. Авдеев // Рус. мед. журн.— 2014.— № 25.— С. 1866—1872.— Библиогр.: 14 назв.
- Емельянов А. В.** Ингаляционные глюкокортикоиды при хронической обструктивной болезни легких: каково их место в лечении этого заболевания? / А. В. Емельянов // Рус. мед. журн.— 2017.— № 3.— С. 227—231.— Библиогр.: 38 назв.
- Зайцева О. В.** Небулайзеры в лечении органов дыхания у детей / О. В. Зайцева, С. В. Зайцева // Рус. мед. журн.— 2013.— Т. 13, № 25.— С. 1228—1232.— Библиогр.: 14 назв.
- Зайцева О. В.** Современные технологии в терапии заболеваний органов дыхания у детей / О. В. Зайцева, Т. Ю. Беляева, В. В. Попов // Рус. мед. журн.— 2016.— № 16.— С. 1112—1117.— Библиогр.: 19 назв.
- Княжеская Н. П.** Ингаляционные глюкокортикостероиды: влияние средств доставки на эффективность и безопасность терапии бронхиальной астмы / Н. П. Княжеская // Практич. пульмонология.— 2015.— № 3.— С. 12—16.— Библиогр.: 31 назв.
- Козловский В. И.** Небулайзерная терапия / В. И. Козловский, О. М. Селезнева; Витебск. гос. мед. ун-т.— Витебск: ВГМУ, 2014.— 81 с. Шифр 598437.
- Колосова Н. Г.** Топическая ингаляционная антибактериальная терапия респираторных инфекций у детей / Н. Г. Колосова, И. А. Дронов // Рус. мед. журн.— 2017.— № 5.— С. 319—321.— Библиогр.: 6 назв.
- Колосова Н. Г.** Эффективность небулайзерной терапии у детей / Н. Г. Колосова // Рус. мед. журн.— 2015.— № 18.— С. 1086—1090.— Библиогр.: 11 назв.
- Кузовлев А. Н.** Ингаляционные антибиотики в лечении нозокомиальной пневмонии / А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз, А. М. Голубев // Анестезиология и реаниматология.— 2015.— Т. 60, № 4.— С. 55—61.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОММУНИКАТИВНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Статья посвящена рассмотрению актуальной проблемы медицинской этики XXI века — взаимоотношениям врача и пациента. Цель проведенного исследования — проанализировать проблемы взаимоотношения врача и пациента в современном обществе в контексте коммуникативного и этического дискурса. Методологической базой исследования явились работы российских и американских ученых, а также собственные исследования автора статьи, посвященные вопросам коммуникации, культуры профессионального общения, моделям взаимоотношений врача и пациента в обществе медикализации. Отмечается, что основой успешного взаимодействия врача и пациента в настоящее время является знание базовых принципов коммуникации, коммуникативных техник, специфических особенностей профессионального общения. Прежде всего — это желание и умение общаться, а также терпимость, уважительность, сформированный профессиональный имидж врача. Анализируя ожидания врача и пациента от взаимодействия, выделяют обоюдное желание коммуникативной компетентности, эмоционального отклика, эмпатии. Вместе с тем знание технологий коммуникации должно дополняться пониманием современных этических принципов. Один из них — принцип автономии личности, который на практике нарушается через давление на пациента при принятии решений, навязывание врачом собственной системы ценностей. Несоответствие принципу автономии личности реализуется в патерналистской модели взаимоотношений врача и пациента, которая не отвечает современным установкам и ожиданиям пациента. Для успешного взаимодействия врача и пациента в соответствии с современными этическими принципами предлагаются автономные модели взаимодействия — контрактная и коллегиальная. Подводя итог, автор отмечает, что сегодня врачу для успешного взаимодействия с пациентом необходимы этические и коммуникативные знания, ориентация на «обратную связь». От пациента в обществе медикализации также требуется развитие этических, психологических, научных знаний и коммуникативных навыков.

Ключевые слова: коммуникация, медикализация, этические принципы, автономия личности, правило информированного согласия, патерналистская, контрактная, коллегиальная модель взаимоотношений врача и пациента, терапевтический альянс.

The article is devoted to the actual problem of the medical ethics of the 21st century — to the relationships between the physician and the patient. The study is aimed at analyzing the problems in the relationships between the physician and the patient in the nowadays society in the context of the communicative and ethical discourse. Works of Russian and American scientists as well as the author's own data of the communication researches, the professional communication culture, the models of the doctor and the patient relations in the society of medicalization make the basis of the study. It has been noted that knowledge of the main principles and specific professional features of communication and communication techniques form the foundation of a successful interaction between the physician and the patient. First of all, it is a desire and ability to communicate as well as tolerance, respect, and the physician's shaped professional image. Analyzing the physician's and patient's expectations of the interaction a mutual desire to communicate competently, to respond emotionally, and to demonstrate empathy were emphasized. At the same time, knowledge of communication technologies should be supplemented by understanding the modern ethical principles. The principle of the individual autonomy violated via pressing on the patient's decisions and the physician imposing his own value system is one of them. The discrepancy with the principle of the individual autonomy is realized in the paternalistic model of the relationship between the physician and the patient conflicting with the patient's nowadays mindsets and expectations. In accordance with modern ethical principles for a successful interaction of the physician and the patient, autonomous models of interaction — a contractual model and a collegial model — have been proposed. Summing up the author notes that today a physician needs to know ethical and communicative principles, be focused on "feedback" for a successful interaction with the patient. The patient also needs development of ethical, psychological, scientific knowledge and communication skills in the society of medicalization.

Key words: communication, medicalization, ethical principles, individual autonomy, rule of informed consent, paternalistic, contractual, collegial model of physician and patient relationship, therapeutic alliance.

HEALTHCARE. 2017; 9: 34—39.

ETHICAL ASPECT OF COMMUNICATIVE INTERACTION BETWEEN PHYSICIAN AND PATIENT

V. N. Sokolchik

Медикализация современного общества как процесс изменения роли и статуса медицинского знания в социуме затронула достаточно консервативную систему взаимоотношений вра-

ча и пациента. Сегодня классические стратегии общения, наработанные веками в профессиональной медицине, уже не отвечают запросам социума и личности. Взаимоотношения

врача и пациента в современном обществе определяются новыми принципами и новыми проблемами: биомедицинская этика провозгласила принцип автономии личности — право на независимость и самостоятельность решений пациента, обязательность его информированного согласия; тотальная информатизация и доступ к медицинской информации породили миф о «всеобщей медицинской грамотности»; неумение (нежелание) медицинского работника сопереживать, видеть перед собой человека, а не «болезнь», создало проблемы деперсонализации, формализации, физикализации взаимоотношений врача и пациента [1]. Все это разрушило традиционную парадигму взаимного доверия, уважение пациента к статусу врача, поставило под сомнение работоспособность классических моделей взаимоотношений врача и пациента. Для создания и поддержания отношений с пациентом (равно как и с коллегами) врачу сегодня недостаточно быть высококвалифицированным профессионалом, необходимы, как минимум, владение основами современного биоэтического знания и современными коммуникативными технологиями.

Цель предлагаемого в статье исследования — проанализировать проблемы взаимоотношения врача и пациента в современном обществе в контексте коммуникативного и этического дискурса. Методологической базой исследования явились работы российских и американских ученых, а также собственные исследования автора статьи, посвященные вопросам коммуникации, культуры профессионального общения, моделям взаимоотношений врача и пациента в обществе медиализации.

Опираясь на данные опроса и интервьюирования врачей и пациентов, проведенных автором статьи, а также исследования российских и американских ученых, можно отметить формирование в настоящее время новых ожиданий во взаимоотношениях врача и пациента [2—5]. В стандартной ситуации пациент от общения с врачом ожидает, прежде всего, эмпатии и коммуникативной компетентности врача, то есть умения общаться и деятельно (!) сопереживать, что подразумевает вежливость, позитивный настрой, умение слушать, воспринимать, сочувствовать, адекватно реагировать и, главное, видеть перед собой человека. Многие пациенты считают, что общение с врачом само по себе является сильнейшим терапевтическим воз-

действием и даже способно облегчить болевой синдром. Когда клиницист демонстрирует понимание потребностей пациента, уровень тревоги последнего значительно снижается [3]. Так, D. L. Roter и соавт. в исследовании эффективности коммуникативной компетентности врачей и ее влияния на лечебный процесс показали, что снижение эмоционального стресса пациента связано с эмпатическими ответами врача на его эмоциональные реакции, доступностью и ясностью информации, которую преподносит специалист [4]. Аналогичные идеи высказаны и по результатам исследований M. Stewart и соавт.: показано, что персонализированное обращение врача к пациенту, зрительный контакт и подробные разъяснения по поводу болезни связаны с меньшим дискомфортом, меньшим беспокойством и улучшением психического здоровья у пациентов с хроническими заболеваниями [5].

Врачи в опросах также на первый план во взаимодействии с пациентами выдвигают умение пациента общаться (что подразумевает и умение слушать, воспринимать, выполнять рекомендации), а также его позитивный настрой, доброжелательность, уважение к специалисту. Обоюдное желание эмпатии и эмоционального отклика, уважения собственной личности — это не только проблемы профессионального общения, это в целом фундаментальные основы межличностной коммуникации, «провалы» которой сегодня отражаются как в медицине, так и в других сферах человеческой деятельности.

В контексте проблемы коммуникативного взаимодействия врача и пациента необходимо поставить вопрос о владении медицинским работником элементарными знаниями и навыками профессионального общения. Российский врач В. В. Соложенкин в своей книге «Психологические основы врачебной деятельности» пишет: «Практикующий врач-клиницист должен иметь выраженную мотивацию на общение, каждый врач, прежде чем он станет диагностом и лекарем, должен быть коммуникатором.» [6].

Незнание элементарных приемов и правил общения, неумение предотвратить (погасить) конфликт, отсутствие навыков ведения разговора, сбора анамнеза, замена убеждения давлением и пр. зачастую становятся причиной разрушения взаимодействия между врачом и пациентом (между врачом и родственниками пациента и т. д.).

К элементарным правилам коммуникации, соблюдение которых в профессиональных (и не только) взаимоотношениях является обязательным, относятся следующие:

- общение должно быть двусторонним: все участники заинтересованы в общении, оно строится на паритетной основе (равнозначность, равноправие в общении);

- успешная коммуникация предполагает усилия для восприятия информации: умение слушать и слышать, стремление понять, а не деморализовать и критиковать;

- общение предполагает умение четко, ясно (и в доступной для реципиента форме) излагать информацию;

- общение предполагает доверие к собеседнику;

- эффективная коммуникация всегда эмоциональна в той степени, насколько это приемлемо в ситуации: эмоциональность предполагает со стороны врача доброжелательность, улыбку (без преувеличения и нарочитости), проявление желания помочь;

- основой коммуникации является терпение и снисходительность к чужим недостаткам [7].

Вышеизложенные правила являются своего рода алфавитом коммуникации, который, безусловно, должен знать как врач, так и пациент. При этом коммуникация строится на «трех китах»: необходимости, желании и умении коммуницировать, которые (желание и умение) полезно в себе развивать и совершенствовать.

Помимо вышеизложенных «азбучных» требований к коммуникативному взаимодействию следует помнить и о специфических коммуникативных установках и навыках, определяющих эффективность профессионального взаимодействия врача и пациента (врача с родственниками пациента и т. д.). Прежде всего — это коммуникативная компетентность (как умение и владение соответствующими навыками), а также аффилиация (понимаемая как общительность, стремление к сотрудничеству) и коммуникативная толерантность (проявляемая как терпимость, уважительность, доброжелательность в отношениях). Обязательными условиями успешной профессиональной коммуникации являются также коммуникативная адаптация (как знание и применение современных этических принципов и правил, моделей взаимоотношений, эмпатия вкупе с умением «дозировать» вовлеченность в проблему), эмоцио-

нальная стабильность и сформированный профессиональный имидж. Профессиональный имидж в коммуникативном ракурсе подразумевает проявляемые в поведении уверенность и профессиональное восприятие проблемы, умение произвести впечатление, доступно излагать информацию, правильную речь, владение невербальными способами коммуникации, приятный и опрятный внешний вид (в рамках стандартизированного понимания норм профессионального этикета) и т. д.

Реалией современного общества является популярность и востребованность различного рода тренингов, посвященных общению, психологических консультаций по вопросам коммуникативного взаимодействия и прочих семинаров/форумов по коммуникации, ведению переговоров, умению убеждать и т. д. Все это можно рассматривать как следствие востребованности знаний и навыков технологий общения, столь необходимых сегодня как в профессиональной деятельности, так и в личном опыте, но, к сожалению, и как результат коммуникативной некомпетентности личности и общества в XXI веке.

По мнению автора, в контексте проблемы взаимоотношений врача и пациента сегодня чрезвычайно важным становится формирование в системе повышения квалификации медицинских работников развитой системы коммуникативных и этических занятий, тренингов, специальных курсов и т. д., способствующих развитию этических, коммуникативных знаний и умений.

Еще одна сложная проблема, препятствующая формированию позитивных взаимоотношений врача и пациента, состоит в следующем: современный пациент стремится активно участвовать в процессе лечения, уверенный в своих возможностях помочь самому себе, а врач, негативно настроенный на дилетантское «всезнание» пациента, в такой ситуации предпочитает технологичное и авторитарное взаимодействие с ним [8]. Разрешению этой дилеммы может помочь только смена парадигмы (установки) восприятия врачом пациента: в изменившемся мире принцип автономии (право личности на решение вопросов своей жизни и здоровья, право на самостоятельное принятие решений, право на выбор) должен стать основой лечебного взаимодействия.

У большинства медицинских работников теоретически принцип автономии пациента не вызывает вопросов, однако на практике в большинстве случаев сохраняется «давление» на пациента, нравоучения (и в содержании, и в тоне беседы), замена объективного информирования в доступной форме попытками «запугать», «указать правильный путь», навязать свою систему ценностей и т. д. Эта проблема достаточно легко идентифицируется, если проанализировать жалобы пациентов на врачей, или, например, провести контент-анализ популярных медицинских форумов, где пациенты высказывают свои замечания, отвергая «постоянные нравоучения, которые не к месту», «черствость, безразличие, педагогические наклонности», «бестактность» врачей и т. д. Необходимо отметить, что рассматриваемая проблема характерна не только для нашей медицины, она актуальна и обсуждаема и в рамках международного дискурса по вопросам медицинской этики. Так, проанализировав кейсы, представленные для обсуждения медицинского сообщества за 2016 г. в известном этическом журнале американской медицинской ассоциации [9], можно сказать, что большинство рассматриваемых в них проблем так или иначе обращены к вопросам бестактности, давления, навязывания своих решений медицинским работником пациенту. Таким образом, зачастую проблема коммуникативного взаимодействия между врачом и пациентом заключается не только в непонимании психологических особенностей современного пациента и незнании основ коммуникации медицинским работником, но также и в традиционной установке на патерналистские взаимоотношения.

Патерналистская (или пасторская) модель взаимоотношений между врачом и пациентом может считаться классической, восходящей еще к этическим наставлениям Гиппократов. Пасторская (патерналистская) модель предполагает такие межличностные отношения между врачом и пациентом, когда роль врача приближается к отцу (или пастору), чей авторитет непререкаем, а забота о пациенте и эмпатия являются необходимым предпосылочным условием взаимоотношений. Пасторская модель основывается на незыблемой вере в медицину и даже ее сакрализации, «священном трепете» пациента в отношении знаний о болезни (патологии) [8]. В таких взаимоотноше-

ях пациент полностью подчинен инициативе врача, принимает его директивы, не подвергая сомнению. Пасторская модель в медицине господствовала до середины XX века, то есть фактически до начала процессов медиализации.

Медиализация принесла обществу научное (медицинское) знание, «вплетенное в ткань повседневности» [10], уверенность в способности каждого через Интернет, СМИ получать максимум достоверных сведений о характеристике патологии и ее лечении, и, как следствие, образ врача утратил ореол сакральности, пациент не желает видеть в нем отца (наставника, пастора), стремясь на равных участвовать как в диалоге врач — пациент, так и в лечении собственной болезни [11].

Несмотря на то что патерналистская модель взаимоотношений врача и пациента до сих пор транслируется как базовая при обучении студентов медицинских вузов, современному врачу необходимо признать, что сегодня эта модель применима в весьма ограниченном количестве случаев. Современные этические принципы и правила (автономия личности, неприкосновенность частной жизни, информированное согласие и др.) вкупе с доступностью информации и изменением психологии пациента фактически нивелируют такую модель профессиональной коммуникации. В целом, несмотря на работоспособность рассматриваемой модели в мировой истории медицины, сегодня она не отвечает ожиданиям общества (пациентов), поскольку не реализует ценности партнерства, эмоционального равноправия и общедоступности медицинского дискурса.

Психологически врачу, воспитанному на господстве патернализма во взаимоотношениях с пациентами, чрезвычайно сложно отказаться от традиционных способов коммуникации. Для разрешения этой проблемы недостаточно только понимания: необходимы знания, навыки и, конечно, желание перестраивать взаимоотношения с пациентом исходя из запросов времени. Американский биоэтик Р. Витч рассматривает несколько автономных моделей взаимоотношений врача и пациента, приемлемых в современном обществе. Прежде всего — это контрактная и коллегиальная модели [12]. Контрактная модель взаимоотношений врача и пациента основывается на принципах свободы, взаимного уважения личного достоинства, а также честности взаимоотношений, информи-

рованности и справедливости. В контрактных отношениях врач признает за пациентом свободу управления своей жизнью и здоровьем и заключает с ним «соглашение» о взаимопомощи и взаимном доверии. По мнению Р. Витча, контрактная модель — наиболее реалистичный и совершенный тип взаимоотношений врача и пациента, к которому должно стремиться общество [13]. Со стороны врача контрактные взаимоотношения психологически оправданы — позволяют сохранять личностную нейтральность, предупреждают «эмоциональное выгорание», реалистичны в отношении «вертикальности» взаимоотношений профессионала с пациентом, а главное, оставляют возможность «выйти из игры». Однако для пациента контрактная модель предопределяет вместе со свободой и колоссальный уровень ответственности, не оправданной незнанием или неспособностью оценить ситуацию. Контрактная модель взаимоотношений врача и пациента в целом отвечает отношениям, порожденным процессами медиализации общества. Однако, во-первых, она предполагает приоритет ответственности пациента в разрешении вопросов собственного здоровья над ответственностью врача, во-вторых, сводит эмоционально-диалоговые живые отношения к декларативной, опосредованной контрактом коммуникации, в-третьих, опирается на развитую, понятную систему правовых взаимоотношений. Становление контрактной модели требует сегодня «воспитания» врача и пациента в вопросах ответственности, пропорциональной полученной свободе, и в вопросах формирования отношений в юридическом поле, и в вопросах грамотного коммуникативного взаимодействия. В связи с контрактной моделью взаимоотношений врач—пациент возникают и этические вопросы: не приведет ли такая модель взаимоотношений к тому, что врач переложит ответственность на пациента и в решающий момент (например, будучи несогласным с моральным выбором пациента) «расторгнет» контракт? Отчасти для современного общества и уровня взаимоотношений врач—пациент контрактная модель может рассматриваться как переходная к более высокому уровню профессиональной коммуникации — коллегиальной модели.

Суть коллегиальной модели состоит в равноправном диалоге врач—пациент, основанном на обоюдных знаниях, развитых коммуникатив-

ных практиках, эмпатии. Абсолютно необходимым условием действенности коллегиальной модели является полная информированность пациента. Важной составной частью коллегиальной (и контрактной) модели отношений врача и пациента является терапевтический альянс. Он отражает взаимопонимание и взаимодействие между врачом и пациентом в контексте излечения. Терапевтический альянс предполагает стремление специалиста создавать ситуацию, в которой пациент, во-первых, будет чувствовать себя в состоянии принять участие в процессе размышления и определении дальнейшего лечения, во-вторых, будет реализовано разделение власти и ответственности между врачом и пациентом (взаимное участие пациента и врача), в-третьих, достигается консенсус в отношении лечения [14].

К сожалению, взаимное доверие, конфиденциальность, совпадение интересов в сегодняшней реальности рассматриваются как иллюзорные характеристики взаимоотношений врача и пациента. В обществе XXI века пока только в ограниченных случаях коллегиальная модель взаимоотношений реально приносит положительные результаты. Если же предполагать широкое развитие коллегиальности во взаимоотношениях врача и пациента, востребованных обществом в условиях развивающейся медиализации, то следует обратиться к развитию в обществе научных (в частности, медицинских) знаний, коммуникативных навыков, воспитанию высокой правовой культуры, а также к существенному преобразованию в подготовке медицинских работников (врачей).

Подводя итог рассмотрению вопросов коммуникативного взаимодействия врача и пациента в современной медицинской практике, необходимо отметить, что для жизнеспособности автономных моделей взаимоотношений врача и пациента, разрешения коммуникативных коллизий, построения профессиональной коммуникации в медицине XXI века необходимо взаимное развитие и врача, и пациента, прежде всего в области этики и психологии взаимоотношений. Врачу сегодня необходимо знать особенности поведения и восприятия пациента, носящие индивидуальный характер, постоянно ориентироваться на «обратную связь», знать стереотипы, сформировавшиеся у пациентов современного общества относительно здравоохранения. Новый статус врача

предполагает навыки психолога, способного выстраивать конструктивный диалог с пациентом и выступать своего рода «буфером» между профессиональной медицинской средой и обществом в целом.

Однако следует помнить, что взаимоотношение — процесс двусторонний (многосторонний), следовательно, и от пациента в обществе медиализации требуется «движение навстречу», а именно: развитие знаний (а не обрывков паранаучных идей), умение коммуницировать, принимать другую точку зрения, а также высокая нравственная и правовая культура.

Только при стремлении выполнить эти идеальные условия отношения врач—пациент в современном обществе будут гуманными и взаимовыгодными, а медиализация как реальность современного социума перерастет из негативного процесса в новую научную силу цивилизационного развития.

Контактная информация:

Сокольчик Валерия Николаевна — к. филос. н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения. Белорусская медицинская академия последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3;
сл. тел. +375 17 231-44-82.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Mikhel D. V. *Medicalization as a social phenomenon*. *Vestnik SGTU*. 2011; 4(60): 256—263. (in Russian)
2. Kuryleva N. V. *Specificity of the views of physicians and patients on the qualities that ensure their interaction: Dis..... of the candidate of psychological sciences*. *Kostroma*; 2012. 125 s. (in Russian)
3. Nikolaeva V. V., Pervichko E. N., Zagorets T. P. *Peculiarities of relations in the physician-patient dyad with somatoform disorders*. 2015. Available at: http://psihologia.biz/psihologiya-psihologiya-obschaya_693/nikolaeva-pervichko-zagorets-osobennosti-16119.html. (in Russian)
4. Roter D. L., Stewart M., Putname S. M., et al. *Communication patterns of primary care physicians*. *JAMA*. 1997; 277: 350—6.
5. Stewart M., Brown J. B., Donner A., et al. *The impact of patient-centered care on outcomes*. *Fam. Pract.* 2000; 49(9).
6. Solozhenkin V. V. *Psychological bases of medical activity*. M.: Akademicheskij proekt, 2003. 304s. (in Russian)
7. Orlova E. V. *Culture of professional communication of the physician: communicative and competent approach*. M.: Forum; 2012. 288 s. (in Russian)
8. Sokolchik V. *The relationship between the doctor and the patient in the medicalization era*. In: *The survival strategy in terms of bioethics, philosophy and medicine: collection of scientific articles with international participation*. Chisinau: «Medicina»; 2016. 106—9.
9. *Medicine and society*. Available at: <http://journalofethics.ama-assn.org/2016/12/msoc1-1612.html>.
10. Zola I. *Medicine as an Institute of Social Control*. *Sociological Review*. New Series. 1972; 20(4): 487—504.
11. Sokolchik V. N. *Manifestations and social risks of medicalization*. In: *Innovative Strategies in Contemporary Social Philosophy: Materials of the International Scientific Conference, Minsk, 17—18 may 2016*. Minsk. BSU; 2016; 2: 407—10. (in Russian)
12. Veatch R. *The Patient as Partner: A Theory of Human Experimentation Ethics*. Bloomington: Indiana University Press. 1987. 95s.
13. Veatch R. *Models of moral medicine in the era of revolutionary change*. *Voprosy filosofii*. 1994; 3: 67—75. (in Russian)
14. Sirota N. A., Jaltonskij V. M., Moskovchenko D. V. *The role of effective communications between the physician and the patient as a factor of the successful psychological overcoming of the disease*. 2016. Available at: <http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=64059>. (in Russian)

Поступила 06.04.17.



Уважаемые читатели!

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

Поиск документов осуществляется в каб. 315.



А. А. ТАБОЛИНА

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАЛИЧИЕМ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

С целью выявления и анализа факторов, ассоциированных с наличием тревожно-депрессивных расстройств в перименопаузе, обследовано 127 женщин перименопаузального периода. В исследовании использованы модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) Куппермана в модификации Уваровой, климактерическая шкала Грина, шкала депрессии Бека, шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера—Ханина, шкала качества жизни Утиана. Проведен сравнительный и корреляционный анализы социально-демографических, акушерско-гинекологических, психолого-психиатрических признаков, показателей половой сферы и соматического статуса у женщин в перименопаузе. Полученные факторы, связанные с наличием тревожно-депрессивных расстройств у женщин в перименопаузе: показатель психоэмоционального компонента ММИ, возраст женщин, показатели депрессии и тревоги по климактерической шкале Грина, высокий уровень жизненного стресса и отсутствие сексуальных отношений, позволят обеспечить диагностику указанных расстройств с высокой степенью вероятности.

Ключевые слова: перименопауза, тревожно-депрессивные расстройства, климактерическая шкала Грина, модифицированный менопаузальный индекс.

One hundred and twenty seven perimenopausal women were examined for identifying and analyzing the factors associated with the anxiety-depressive disorders presence in perimenopausal patients. The researchers used the modified menopausal Kupperman—Uvarova index (MMI), the Greene Climacteric Scale (GCS), the Beck's Depression Inventory (BDI), the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), the Utian Quality of Life Scale (UQOL). Comparative and correlation analyses of the socio-demographic, obstetric-gynecological, psycho-psychiatric signs, sexual characteristics, and somatic status in perimenopausal women were carried out. The factors associated with anxiety-depressive disorders presence in perimenopausal women such as the age, the index of the MMI psychoemotional component, the GCS depression and anxiety, the life stress high level, absence of sexual relations identified would provide diagnosing these disorders with a high degree of probability.

Key words: perimenopause, anxiety-depressive disorders, the Greene Climacteric Scale (GCS), modified menopausal Kupperman—Uvarova index (MMI).

HEALTHCARE. 2017; 9: 40—47.

FACTORS ASSOCIATED WITH ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS PRESENCE IN PERIMENOPAUSAL WOMEN

A. A. Tabolina

В настоящее время проблема психического здоровья населения является весьма актуальной. Одним из наиболее часто встречающихся психопатологических состояний у пациенток в перименопаузе являются расстройства тревожно-депрессивного спектра [1]. Наличие тревоги и депрессии у женщин в перименопаузе ухудшает течение климактерия, является фактором риска развития климактерического синдрома средней и тяжелой степени тяжести, возникновения осложнений, снижения эффективности медикаментозной терапии и качества жизни [2, 3]. Своевременная диагностика и коррекция тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) в перименопаузе способствуют оптимизации оказания медицинской помощи.

Цель работы: определение факторов, ассоциированных с наличием ТДР у женщин в перименопаузе.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе консультативного кабинета патологии климакса Городской гинекологической больницы (ГГБ) Минска с декабря 2012 г. по май 2015 г.

Исследование «случай—контроль» предусматривало определение наиболее значимых факторов, ассоциированных с наличием ТДР. Обследовано 127 женщин в перименопаузе: 100 пациенток с наличием ТДР составили основную группу (ОГ) и 27 — с отсутствием ТДР — группу сравнения (ГС). Фазу климактерия

(перименопаузу) определял врач акушер-гинеколог.

Перименопауза включает период менопаузального перехода, начиная с 40—45 лет, и 12 мес после последней самостоятельной менструации [4, 5].

В настоящем исследовании использованы модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) Куппермана в модификации Уваровой, содержащий шкалы нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов для оценки тяжести климактерического синдрома [6], климактерическая шкала Грина (GCS) для оценки клинических проявлений климактерического синдрома [7], шкала самооценки пациентками уровня депрессии Бека (BDI) [8], опросник Спилбергера—Ханина для определения уровней реактивной и личностной тревожности (STAI) [9], индекс Утиана для оценки качества жизни (КЖ) (UQOL) [10, 11], диагностическое психиатрическое интервью по критериям МКБ-10.

Анализ полученных данных проводили с помощью методов математико-статистической обработки с использованием встроенных математических функций ПЭВМ, STATISTICA 7.0, SPSS 19.0.

Количественные данные, распределение которых приближалось к нормальному, представлены в виде $M \pm m$ (σ) (95% ДИ): M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего, s — среднеквадратичное отклонение, 95% ДИ — доверительный интервал с уровнем доверия 95%. Количественные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде Me [LQ—UQ]: Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль.

Номинальные данные сгруппированы в таблицы частот в виде абсолютной частоты (n — количество объектов исследования) и $r \pm Sp$ (относительная частота (доля, выраженная в%) \pm стандартная ошибка доли). Для данных, измеренных в порядковой шкале, использовали также моду (Mo) — максимально часто встречающееся значение в выборке.

Для исследования связи признаков использовали корреляционный анализ с вычислением:

— парного коэффициента корреляции Спирмена (r_s) при анализе взаимосвязи переменных,

представленных в количественной и порядковой шкалах;

— точно-бисериального коэффициента корреляции (r_{rb}) для оценки связи бинарного признака с количественным показателем;

— коэффициент четырехклеточной сопряженности Пирсона (ϕ) при корреляции двух бинарных признаков;

— рангово-бисериальный коэффициент корреляции (r_{rb}) для проверки связи бинарной и ранговой (порядковой) переменных.

Силу связи переменных определяли по шкале Чеддока (табл. 1).

Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, то есть различия признавались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В качестве маркеров эмпирической валидации критериев разделения исследуемых групп были использованы результаты как клинического интервью, основанные на критериях МКБ-10, так и результаты тестирования по шкале депрессии Бека, климактерической шкале Грина и шкале реактивной и личностной тревожности Спилбергера—Ханина.

Из 127 женщин в перименопаузе у 100 пациенток были диагностированы ТДР, что составило 78,7% от общего числа включенных в исследование. Дополнительно проведен анализ спектра психических расстройств в ОГ. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таким образом, у женщин ОГ чаще диагностировали расстройства адаптации (продолжительная депрессивная реакция и смешанная ТДР).

Уровни депрессии у женщин по шкале депрессии Бека, климактерической шкале Грина. Пациентки ОГ имели большее количество баллов по шкале Бека: 17 [14—23] по сравнению с 12 [10—16] женщинами в ГС ($p < 0,001$) (рис. 1).

По шкале Бека в диапазон 95% доверительного интервала в ОГ вошли значения от 17 до 21 балла, в ГС — от 11 до 14 баллов. Таким образом, с вероятностью 95% можно утверждать, что женщины с ТДР в перименопаузе будут иметь количество баллов по шкале Бека в пределах от 17 до 21 балла. При отсутствии ТДР значение

Т а б л и ц а 1

Шкала Чеддока для количественной оценки тесноты связи между переменными

Величина r	0,10—0,30	0,31—0,49	0,50—0,69	0,70—0,89	0,91—1,0
Характеристика силы связи	Слабая	Умеренная	Средняя (заметная)	Сильная	Очень сильная

Частота психических расстройств у женщин ОГ

Разделы МКБ-10	Рубрики МКБ-10	Код	ОГ	
			n	p±Sp, %
F00-F09 Органические, включая симптоматические, психические расстройства	Органическое тревожное расстройство	F06.4	6	6,0±2,1
	Органическое эмоциональное лабильное расстройство	F06.6	1	1,0±0,9
F30-F39 Аффективные расстройства настроения	Легкий депрессивный эпизод без соматических симптомов	F32.00	2	2,0±1,2
	Умеренный депрессивный эпизод без соматических симптомов	F32.10	4	4,0±1,7
	Умеренный депрессивный эпизод с соматическими симптомами	F32.11	18	18,0±3,4
	Рекуррентное депрессивное расстройство	F33	2	2,0±1,2
F40-F48 Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства	Смешанное ТДР	F41.2	7	7,0±2,3
	Расстройство адаптации: пролонгированная депрессивная реакция	F43.21	16	16,0±3,3
	Расстройство адаптации: смешанная ТДР	F43.22	40	40,0±4,3
	Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы	F45.3	4	4,0±1,7

баллов по шкале Бека будет находиться в диапазоне 11—14 баллов.

При проведении более детального анализа оцениваемой ситуации удалось выявить следующую закономерность: пункты 14, 15, 16, 17, 19 и 20, которые соответствуют субшкале соматических проявлений депрессии, перекликаются с естественными физиологическими симптомами, свойственными климактерическому периоду. Так, с возрастом женщины чувствуют себя менее привлекательными (пункт 14), может снижаться трудоспособность (пункт 15), снижается потребность во сне или отмечают его нарушения на фоне ночной потливости, приливов (пункт 16), появляется усталость/снижение энергичности

(пункт 17), чаще по причине избыточной массы тела, поэтому женщины стремятся похудеть (пункт 19) и начинают беспокоиться, заботиться о своем здоровье больше, чем это было ранее (пункт 20). Все перечисленные признаки не будут соответствовать патологическому состоянию — депрессии. Таким образом, использование шкалы депрессии Бека для самооценки депрессии у женщин в климактерическом периоде является недостаточно объективным.

Полученные результаты показателей депрессии по климактерической шкале Грина позволили выявить у 36 (36,0±4,8%) женщин клинически выраженную депрессию в ОГ, в то время как в ГС не было зарегистрировано ни одного случая клинически выраженной депрессии ($p < 0,001$).

Уровни тревоги у женщин по шкале реактивной и личностной тревожности Спилбергера—Ханина и климактерической шкале Грина. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что для женщин ОГ характерны более высокие баллы реактивной тревожности (РТ) по опроснику Спилбергера—Ханина (рис. 2).

Уровень личностной тревожности (ЛТ) у женщин по опроснику Спилбергера—Ханина представлен на рис. 3.

Результаты исследований свидетельствуют, что у женщин из ОГ и ГС достоверно различались средние значения количества баллов подшкалы тревоги опросника Грина: 9 [6—10] баллов в ОГ и 6 [4—7] баллов в ГС ($p < 0,001$).

Распределение обследованных пациенток ОГ и ГС по степени выраженности РТ по опроснику Спилбергера—Ханина представлено на рис. 4.

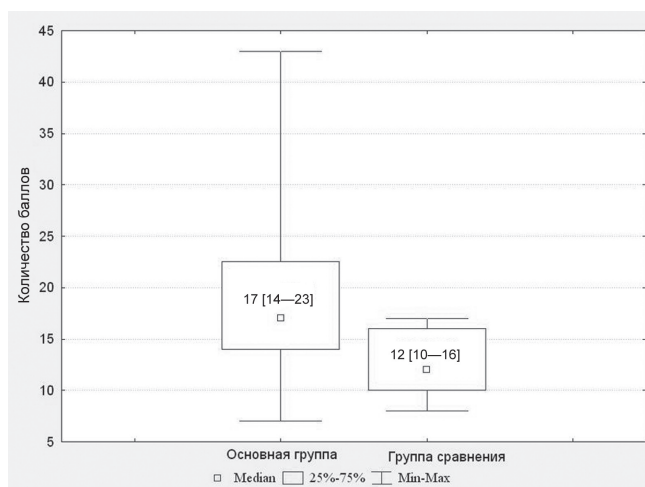


Рис. 1. Уровень депрессии по шкале депрессии Бека у обследованных женщин

Согласно проведенным исследованиям, у $42,0 \pm 4,9\%$ пациенток из ОГ выявлялась высокая РТ, в то время как в ГС таких случаев не зарегистрировано ($p < 0,001$). При этом низкая РТ достоверно чаще отмечалась у женщин ГС ($p < 0,001$).

Распределение пациенток по степени выраженности ЛТ по опроснику Спилбергера—Ханина представлено на рис. 5.

Низкая ЛТ в исследуемых группах не была выявлена. Достоверно чаще у $97 \pm 1,7\%$ пациенток из ОГ отмечалась высокая ЛТ ($p < 0,001$). В то время как по шкале Грина в ГС не было зарегистрировано ни одного случая клинически выраженной тревоги ($p = 0,001$).

Также проведен сравнительный анализ социально-демографических, акушерско-гинекологиче-

ских, психолого-психиатрических признаков, показателей половой сферы и соматического статуса у обследованных женщин.

Социально-демографический статус

Исследование социально-демографического статуса проводилось при помощи структурированного интервью – листа опроса и медицинской документации (амбулаторные карты пациенток консультативного кабинета патологии климакса ГГБ).

Возраст женщин. Пациентки с ТДР на момент обследования были моложе по возрасту — 48 [44—51] лет по сравнению с пациентками без ТДР — 53 [52—54] ($p = 0,001$).

Семейное положение. Обследованные женщины различались по семейному положению: большинство из них в ГС были замужем — 24 ($88,9 \pm 6,1\%$) по сравнению с ОГ — 61 ($61,0 \pm 4,2\%$) ($p = 0,007$). Разведенных, вдов и находящихся в гражданском браке в ГС не было. Отсутствие партнера отметили 11 ($11,0 \pm 2,8\%$) женщин в ОГ и 3 ($11,1 \pm 6,1\%$) в ГС ($p = 1,00$).

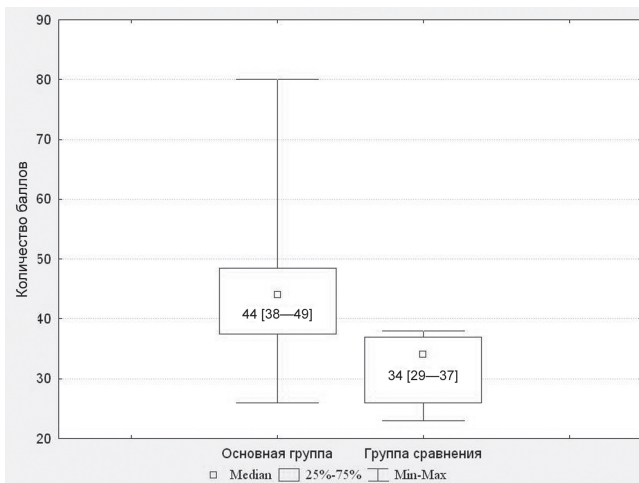


Рис. 2. Уровень РТ по опроснику Спилбергера—Ханина у обследованных женщин

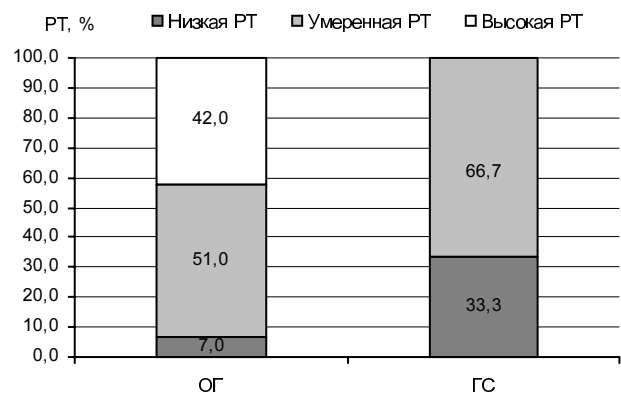


Рис. 4. Распределение пациенток по степени выраженности РТ по опроснику Спилбергера—Ханина

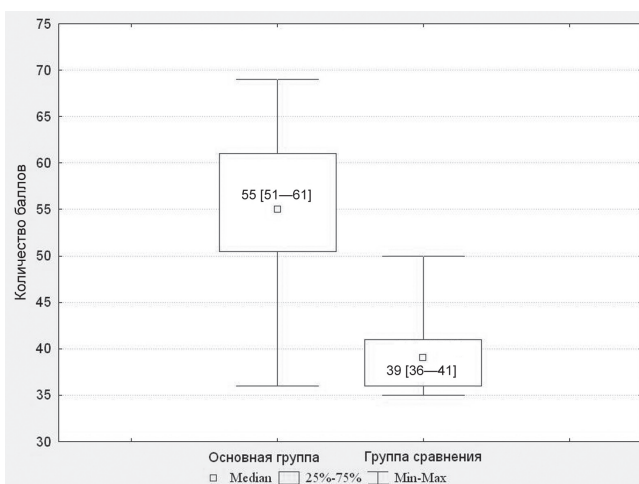


Рис. 3. Уровень ЛТ по опроснику Спилбергера—Ханина у женщин в перименопаузе

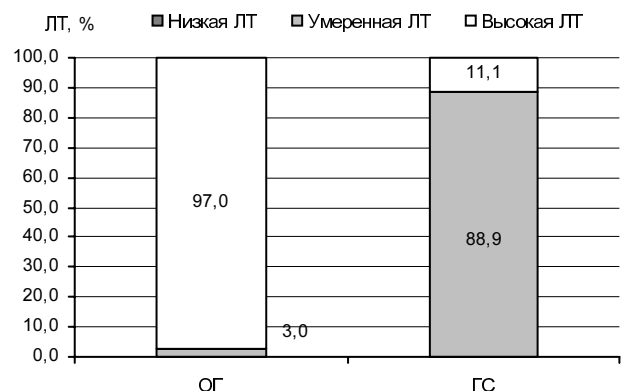


Рис. 5. Распределение пациенток по степени выраженности ЛТ по опроснику Спилбергера—Ханина

Семейные отношения. По характеру семейных отношений были выявлены статистически значимые различия: удовлетворительные семейные отношения отмечены у 71 (71,0±3,7%) женщин в ОГ и у 27 (100%) в ГС ($p=0,002$). На неудовлетворительные семейные отношения указали 14 (14,0±2,8%) пациенток ОГ ($p=0,041$), 15 (15,0±2,9%) проживали в одиночестве ($p=0,034$), в отличие от женщин ГС, где не было выявлено ни одного такого случая.

Образование. Статистически значимых различий по уровню образования в сравниваемых группах не выявлено.

Трудоустройство (наличие работы). Наличие работы отметили 76 женщин ОГ (88,9±3,2%) и 24 пациентки в ГС (76,0±8,2%) ($p=0,146$).

Акушерско-гинекологические данные

Возраст наступления менопаузы и менархе.

Группы различались по возрасту наступления менопаузы: 48,0 [44,0—51,0] лет в ОГ и 50,0 [46,0—52,0] лет в ГС ($p=0,006$).

Согласно проведенным исследованиям нами не было отмечено различий по возрасту менархе: у женщин ОГ — 13 [12—14] лет, в ГС — 14 [12—15] лет ($p=0,069$).

Генеративная функция. Анализ генеративной функции показал, что женщины из ОГ и ГС были сопоставимы по количеству беременностей (3 [2—4] в ОГ и 3 [1—3] в ГС, $p=0,530$), аборт в анамнезе (1 [0—2] в ОГ и 0 [0—2] в ГС, $p=0,168$), а также по возрасту первых (22 [21—24] лет в ОГ и 23 [21—23] лет в ГС, $p=0,566$) и последующих родов (28 [25—30] лет в ОГ и 24 [24—32] лет в ГС, $p=0,3023$). На родоразрешение операцией кесарево сечение указали 8 (8,0±2,7%) респондентов из ОГ и 1 женщина из ГС (3,7±3,6%) ($p=0,129$). Не выявлено также различий в продолжительности грудного вскармливания как первого ребенка (5 [1—9] мес в ОГ и 7 [1—10] мес в ГС, $p=0,113$), так и второго (6 [2—12] мес в ОГ и 6 [1—6] мес в ГС, $p=0,137$).

Гинекологическая патология. По структуре гинекологической патологии у обследованных женщин достоверных различий не обнаружено.

Психологические особенности и психиатрический анамнез

Уровень жизненного стресса. В рамках структурированного интервью (лист опроса) всем женщинам, включенным в исследование, было предложено оценить уровень собственного жизненного стресса по трем градациям: низкий, средний и высокий.

Более половины женщин ОГ (52,0±5,0%) оценили уровень жизненного стресса как средний. В ГС таких женщин было 12, что составило 44,4±9,6%. Не выявлены межгрупповые различия по доле пациенток с низким уровнем жизненного стресса ($p=0,462$), на высокий уровень жизненного стресса указали 43,0±4,9% пациенток ОГ, в ГС не выявлено ни одного такого случая ($p<0,001$).

Стрессовые факторы. Такие стрессовые факторы, как нерешенный квартирный вопрос, пристрастие мужа к алкоголю, бесплодие, развод, смерть родственника и уход за больным отметили лишь респонденты ОГ. Они также чаще указывали на одиночество, нестабильное финансовое положение и такой стрессовый фактор, как наступление перименопаузы. При этом женщины из ОГ и ГС не различались по частоте случаев положительного, отрицательного, нейтрального, пугающего и смиренного отношения к менопаузе ($p>0,050$). Как в ОГ, так и в ГС преобладало нейтральное и смиренное отношение к периоду менопаузы (лист опроса).

Депрессии. По результатам анализа психиатрического анамнеза отличительной особенностью женщин ОГ являлось наличие в прошлом депрессии в послеродовом периоде (24 [24,0±4,3%] случая). У пациенток ГС случаи депрессии в послеродовом периоде не отмечены.

У женщин ОГ в 2,5 раза чаще, чем у респондентов ГС, отмечались депрессивные эпизоды в анамнезе ($p=0,006$).

Тревожные состояния в анамнезе. Пациентки ОГ в 1,6 раза чаще, чем респонденты ГС указывали на тревожные состояния в анамнезе ($p=0,005$).

Нарушение сна в анамнезе. В ОГ нарушения сна встречались в 1,4 раза чаще, чем у женщин в ГС, причем обнаруженные различия были достоверными ($p=0,048$).

Употребление алкоголя для облегчения симптомов менопаузы. Не выявлено ни одного случая пристрастия к алкоголю в ГС, в то время как в ОГ такие женщины составили 34,0±4,7% ($p<0,001$).

Сексуальная функция у обследованных женщин

Либи́до. В ОГ женщины чаще отмечали изменения в сексуальной жизни, на снижение полового влечения указали 62,0±4,9% пациенток по сравнению с 44,4±9,6% в ГС ($p=0,049$).

Сексуальные отношения. Неудовлетворенность частотой сексуальных контактов чаще от-

мечали также пациентки ОГ — 47,0±4,9% женщин против 33,3±9,1% в ГС ($p=0,048$).

Характерным для женщин ОГ было отсутствие сексуальных отношений почти у трети — 26,0±4,4%. В ГС таких пациенток не оказалось ($p=0,007$). Средняя продолжительность отсутствия сексуальных отношений в ОГ составила 60 [36—120] мес.

На сексуальные контакты чаще 1 раза в месяц указали одинаковое число женщин из обеих групп (49,0±5,0% в ОГ и 55,6±9,6% в ГС, $p=0,520$).

Жжение во влагалище во время коитуса. Отсутствие жжения во влагалище во время полового акта выявлено у 66,7±9,1% женщин ГС и почти в 3 раза меньше у женщин ОГ (23,0±4,2%, $p<0,001$).

Соматический статус

Абдоминальный тип ожирения и индекс массы тела. Абдоминальный тип ожирения с одинаковой частотой наблюдался у женщин ОГ и ГС (соответственно 30 (30,0±4,6%) и 9 (33,3±9,1%), $p=0,739$). По количественным показателям, характеризующим абдоминальное ожирение, также не выявлены достоверные межгрупповые различия. Так, ОТ, ОБ и ИТБ в ОГ составили соответственно 82 [70—90] см, 104 [95—113] см и 0,78 [0,73—0,81]; в ГС указанные показатели следующие: 80 [74—90] см, 103 [96—109] см и 0,78 [0,77—0,83]. Не различались женщины сравниваемых групп и по значениям ИМТ (24,1 [21,9—28,7] в ОГ и 23,3 [23,2—32,5] в ГС ($p=0,525$)).

Соматическая патология. Женщины анализируемых групп не различались по частоте соматической патологии (61,0±4,9% в ОГ и 44,4±9,6% в ГС, $p=0,123$). Так, заболевания желудочно-кишечного тракта наблюдались у 44,4±9,6% пациенток из ГС и у 32,0±4,7% — из ОГ ($p=0,228$), органов дыхательной системы — у 11,1±6,1% женщин ГС и у 8,0±2,7% — из ОГ ($p=0,610$).

Частота сердечно-сосудистой патологии была выше в ОГ (30,0% по сравнению с 11,1% в ГС, $p=0,047$). Урогенитальный синдром отмечен у 99,0% женщин ОГ и у 77,8% женщин ГС ($p<0,001$).

Степень тяжести климактерического синдрома по данным ММИ у женщин

У пациенток ОГ в большей степени выражены климактерические расстройства, о чем свидетельствуют значения ММИ и его компонентов, представленные в табл. 3.

Общий показатель КЖ жизни и его компоненты по опроснику Утиана у обследованных пациенток

На фоне более тяжелого течения климактерического синдрома в ОГ с подтвержденным психиатрическим диагнозом отмечено и КЖ по всем составляющим его шкалам (табл. 4).

Достоверно чаще высокое КЖ зарегистрировано у пациенток ГС ($p<0,001$), в то время как низкий и удовлетворительный показатели КЖ — у женщин ОГ ($p=0,004$).

Случаи градации психоэмоционального компонента КЖ на очень низкое, низкое и удовлетворительное в ГС не выявлены, при этом достоверно чаще регистрировался его высокий уровень — у 18 (66,7%) женщин ($p<0,001$).

Выявленные различия позволяют выдвинуть гипотезу о возможном наличии связи между выделенными признаками и ТДР у женщин в перименопаузе.

С помощью корреляционного анализа проведена оценка связи ТДР с данными анамнеза (социально-демографические, акушерско-гинекологические, психолого-психиатрические признаки, показатели сексуальной функции и соматического статуса) и опросников, используемых в гинекологической практике, а именно с показателями климактерической шкалы Грина, ММИ, КЖ. Для этого результирующая переменная была представлена как бинарный признак: 0 — пациентки без ТДР, 1 — женщины с выявленными ТДР.

В табл. 5 представлены статистически значимые коэффициенты корреляции ТДР с данными анамнеза и выделенными стрессовыми факторами.

Достаточно тесную связь с наличием ТДР продемонстрировали такие показатели, как возраст, высокий уровень жизненного стресса и удовлетворенность сексуальными отношениями (не-

Таблица 3

Показатели ММИ и его компонентов у женщин в перименопаузе

ММИ	ОГ	ГС	p
Нейровегетативный компонент, балл	25,0 [18,5—29,0]	18,0 [8,0—25,0]	0,007
Метаболический компонент, балл	5,0 [4,0—8,0]	2,0 [1,0—7,0]	0,017
Психоэмоциональный компонент, балл	10,0 [8,0—13,0]	6,0 [3,0—7,0]	<0,001

Таблица 4

Показатели (балл) КЖ и его компонентов по опроснику Утиана у обследованных женщин

Показатель КЖ	ОГ	ГС	p
Медицинский компонент	18,0 [15,0—21,0]	25,0 [20,0—27,0]	0,005
Эмоциональный компонент	19,0 [16,0—20,0]	26,0 [22,0—27,0]	<0,001
Социальный компонент	22,5 [18,0—27,0]	28,0 [28,0—31,0]	<0,001
Сексуальный компонент	6,0 [3,0—8,5]	7,0 [7,0—13,0]	<0,001
Общее качество жизни	66,0 [57,0—73,0]	89,0 [80,0—91,0]	<0,001

удовлетворенность частотой сексуальных контактов и отсутствие сексуальных отношений), умеренную — депрессии в личном анамнезе, урогенитальные нарушения и наступление перименопаузы. Остальные переменные, несмотря на достоверность межгрупповых различий и корреляций, имели слабую связь с развитием нарушений в психоэмоциональной сфере у женщин в перименопаузе.

Связь показателей шкалы Грина и КЖ с наличием психических расстройств подтверждают умеренные и заметные статистически значимые корреляции, представленные в табл. 6. Все показатели ММИ достоверно коррелировали с результирующим признаком, но наиболее тесную связь продемонстрировал ММИ, отражающий

психоэмоциональный компонент климактерического синдрома.

Сравнительный анализ показателей в ОГ и ГС позволил из числа всех изучаемых социально-демографических, акушерско-гинекологических, психолого-психиатрических признаков, показателей сексуальной функции и соматического статуса выделить факторы, ассоциированные с наличием ТДР у женщин в перименопаузе.

Для последующего анализа были отобраны лишь те из анализируемых показателей, по которым выявлены достоверные различия в ОГ и в ГС при условии статистически значимой корреляции с ТДР не ниже средней (коэффициент корреляции $\geq 0,50$): возраст женщины, возраст наступления менопаузы, высокий уровень жизнен-

Таблица 5

Коэффициенты корреляции исследуемых показателей с результирующим признаком (наличие ТДР)

Показатель	Корреляция с результирующим признаком	p
Возраст	$r_{pb} = -0,52$	0,001
Возраст наступления менопаузы	$r_{pb} = -0,55$	0,017
Неудовлетворенность семейными отношениями	$\varphi = 0,21$	0,024
Одиночество (проживающие одни)	$\varphi = 0,21$	0,016
Послеродовая депрессия	$\varphi = 0,26$	0,049
Депрессии в личном анамнезе	$\varphi = 0,35$	0,043
Тревожные состояния в личном анамнезе	$\varphi = 0,25$	0,049
Нарушения сна в личном анамнезе	$\varphi = 0,18$	0,049
Пристрастие к алкоголю	$\varphi = 0,17$	0,059
Высокий уровень жизненного стресса	$r_{pb} = 0,56$	0,022
Смерть родственника	$\varphi = 0,25$	0,009
Наступление перименопаузы	$\varphi = 0,43$	0,006
Нестабильное финансовое положение	$\varphi = 0,26$	0,041
Нерешенный квартирный вопрос	$\varphi = 0,18$	0,047
Пристрастие мужа к алкоголю	$\varphi = 0,15$	0,050
Уход за больным	$\varphi = 0,24$	0,043
Бесплодие	$\varphi = 0,18$	0,039
Одиночество	$\varphi = 0,24$	0,045
Развод	$\varphi = 0,20$	0,041
Снижение полового влечения	$\varphi = 0,44$	<0,001
Неудовлетворенность частотой сексуальных контактов	$\varphi = 0,51$	<0,001
Отсутствии сексуальных отношений	$r_{pb} = 0,53$	<0,001
Жжение во влагалище во время коитуса	0,40	<0,001

Таблица 6

Коэффициенты корреляции показателей климактерической шкалы Грина, ММИ и КЖ с результирующей переменной (наличие ТДР) у женщин в перименопаузе

Переменная	Корреляция с наличием ТДР (r_{pb})	p
Депрессия по климактерической шкале Грина, балл	0,69	<0,001
Тревога по климактерической шкале Грина, балл	0,51	0,012
Метаболический компонент модифицированного менопаузального индекса, балл	0,30	0,021
Психоземotionalный компонент модифицированного менопаузального индекса, балл	0,76	<0,001
Общий модифицированный менопаузальный индекс, балл	0,58	<0,001
Медицинский компонент качества жизни, балл	-0,51	0,001
Эмоциональный компонент качества жизни, балл	-0,62	<0,001
Социальный компонент качества жизни, балл	-0,37	0,006
Общий показатель качества жизни, балл	-0,52	<0,001

ного стресса, неудовлетворенность частотой сексуальных отношений, отсутствие сексуальных отношений, депрессия и тревога по климактерической шкале Грина, ММИ, психоземotionalный компонент ММИ, КЖ общее, эмоциональный и медицинский компоненты КЖ.

Таким образом, результаты сравнительного и корреляционного анализа явились основанием для формирования спектра показателей, ассоциированных с наличием ТДР у женщин в перименопаузе.

Выводы

1. Основными факторами, связанными с психопатологической симптоматикой у женщин в перименопаузе в порядке убывания значимости явились: показатель психоземotionalного компонента модифицированного менопаузального индекса, возраст, показатели депрессии и тревоги по климактерической шкале Грина, высокий уровень жизненного стресса и отсутствие сексуальных отношений.

2. Выявленные факторы, ассоциированные с наличием ТДР, позволяют не только акушерам-гинекологам, но и врачам других специальностей своевременно заподозрить эти нарушения и направить таких женщин на консультацию, обследование и лечение к врачам психотерапевтического профиля.

Контактная информация:

Таболіна Анна Александровна – ассистент кафедры психотерапии и медицинской психологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки 3, корп. 3; сл.тел. +375 17 340-59-23

Конфликт интересов отсутствует

REFERENCES

1. Antonova A. A. *Differential therapeutic and rehabilitation approaches in the treatment of psychiatric disorders of the nonpsychotic level in women of perimenopause: diss. Moscow; 2016. 177 s. (in Russian)*
2. Zyzina N. E. *Possibilities for evaluating the neurovegetative and psychoemotional status of premenopausal women in the implementation and prediction of climacteric syndrome: diss. Moscow; 2004. 176 s. (in Russian)*
3. Hall E., Steiner M. *Psychiatric symptoms and disorders associated with reproductive cyclicity in women: advances in screening tools. Women's Health (Lond). 2015; 11(3): 397–415.*
4. Harlow S. D. *Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Climacteric. 2012; 15(2): 105–14.*
5. *Menopausal hormone therapy and health preservation of women of mature age. Clinical recommendations (treatment protocols). Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation of 02.10.2015. № 15–4/10/2–5804.*
6. Kulakov V. I., Vikhlyaeva E. M., eds. *Menopausal syndrome: clinic, diagnosis, prevention and hormone replacement therapy: Methodological guidance. Moscow: Meditsina; 1996. 64 s. (in Russian)*
7. Greene J. G. *Constructing a standard climacteric scale. Maturitas. 1998; 29: 25–31.*
8. Beck A., Ward C., Mendelson M., et al. *An inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiatr. 1961; 4: 561–71.*
9. Khanin Yu. L. *A short guide to the use of the scale of reactive and personal anxiety Ch. D. Spielberger. Leningrad: LNIIFK; 1976. 18 s. (in Russian).*
10. Utian W. H. *The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. Menopause. 2002; 9: 402–10.*
11. Korennaya V. V. *The use of phytotherapy and low-dose hormone replacement therapy in the treatment of climacteric syndrome: diss. Moscow; 2008. 108 s. (in Russian)*

Поступила 10.07.17



ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Тема круглого стола, который прошел в редакции журнала «Здравоохранение» — ингаляционная терапия как отдельный вид лечения при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких у детей и взрослых. Были обсуждены вопросы приверженности к лечению, правильного выбора ингалятора, физических свойств аэрозолей, дозировки. Все эти составляющие ингаляционной терапии кардинально влияют на эффективность лечения.

Е. И. Давидовская, главный внештатный пульмонолог Минздрава Республики Беларусь, зав. отделом пульмонологии РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, доцент, кандидат медицинских наук:

— Сегодня мы будем говорить об ингаляционной терапии как об отдельном виде лечения. Интерес к ингаляционной терапии не случаен. Такой вид доставки лекарственных средств обладает рядом преимуществ перед обычными «традиционными» способами фармакотерапии. Среди них и понятные врачу, такие как высокая эффективность и безопасность, так и пациенту — простота, доступность, удобство, мобильность и абсолютная безболезненность введения лекарств. Последнее обстоятельство, на мой взгляд, способствует формированию приверженности к лечению, особенно в детской практике, что в ряде случаев дает надежду со временем попрощаться с заболеванием, не забирая его в качестве хронического во взрослую жизнь.

Владимир Иванович, расскажите, пожалуйста, о месте ингаляционной терапии в детской практике.

В. И. Бобровничий, главный внештатный детский пульмонолог Минздрава Республики Беларусь, доцент 2-й кафедры детских болезней БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Среди детей болезни органов дыхания по-прежнему лидируют, они являются наиболее распространенной причиной обращения за медицинской помощью. Ингаляционная терапия довольно широко используется для проведения антибактериальной, этиотропной, патогенетической, симптоматической терапии. Однако в детской практике эффективность ингаляционной терапии может снижаться из-за неправильно подобранного ингаляторного устройства, выбор которого определяется прежде всего возрастом пациента. Ведь ребенок — это и новорожденный младенец и человек 18 лет. Таким образом, анатомо-физиологические особенности, психический статус, волевые качества оказывают существенное влияние при назначении ингаляционных средств. Эффективность ингаляционной терапии зависит и от техники ее проведения. Многие пациенты спрашивают о том, почему терапия неэффективна. Оказывается, пациент неправильно пользуется ингалятором. Но врачи не обращают внимание родителей на то, что нельзя во время ингаляции смотреть телевизор, слушать музыку,

потому что ребенок отвлекается, не может спокойно сидеть. Необходимо следить за осанкой. Даже в стационаре дети дышат неправильно: полулежа, полусидя. Это все сказывается на эффективности. Выбор ингаляционного устройства зависит еще и от лекарственного средства. Например, ультразвуковые ингаляторы разрушают гормоны, что делает терапию неэффективной. Спорным остается вопрос и о том, сколько времени необходимо для проведения ингаляции. Обычно ингаляция длится 3 мин. А почему не 10? Не все врачи знают, что продолжительность ингаляционной терапии определяется не временем, а объемом, который пациент должен проингалировать. Из-за этого ребенок не получает полную дозу лекарственного средства. Существует еще и такая проблема, как неправильный уход за небулайзерами, что влечет за собой осложнения. Пульмонологические заболевания разные, это не только аллергия, которая нуждается в гормональной терапии, но и тяжелые хронические бронхолегочные патологии с гнойной мокротой. Естественно, аппараты нужно регулярно дезинфицировать. Также небулайзер должен использоваться только одним человеком. Если мы научим врачей технике проведения ингаляционной терапии, правильно подбирать небулайзер, ухаживать за ним, выбирать лекарственное средство, то эффективность проводимой терапии значительно повысится. Поэтому в качестве перспективы мне видится в первую очередь обучение.

Е. И. Давидовская:

— Современная ингаляционная терапия началась в прошлом веке с дозированных аэрозольных фреонсодержащих ингаляторов, а сегодня мы располагаем чрезвычайно многообразием ингаляционных устройств, отличающихся принципом действия, технологией «распыления» лекарства, дизайном. Елена Анатольевна, Вы более 20 лет работаете с ингаляционной терапией. Принимают ли пациенты современные технологии, на что ориентируются при выборе того или иного ингалятора, насколько правильно их используют?

Е. А. Лаптева, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор:

— Ингаляционная терапия имеет богатую историю. Впервые метод лечения с помощью вдыхания паров

был описан еще в древнеегипетских манускриптах. Термины «ингаляция» и «ингаляционная терапия» появились в Англии в XVI—XVII веках. С этого времени терапия повсеместно развивалась и совершенствовалась. С каждым годом появляются новые аппараты, методики и способы доставки ингаляционных средств. Около 20 лет мы занимаемся ингаляционным лечением астмы. Еще 30 лет назад была совсем другая ситуация. Тогда стационарные отделения были почти полностью заполнены именно пациентами с астмой. Сегодня количество тяжелых приступов этого заболевания значительно уменьшились. Такие улучшения в лечении астмы стали возможны именно благодаря развитию технологий. В терапии, как и в детской практике, мы не можем обойти вопрос неэффективности доставки лечебного средства к клеткам-мишеням. Не секрет, что сейчас часто назначают симптоматические средства вместо базисной терапии. В таком случае ожидать терапевтического эффекта не приходится.

Терапевты и педиатры используют дозированные аэрозоли и метод введения лекарства через небулайзер. Несколько лет назад мы пользовались ингаляционными аппаратами, которые уже не содержали фреон, но имели более длительную экспозицию и время применения лекарственного средства, которое распространялось на большую площадь рецепторов. Одним из недостатков данных аппаратов является необходимость электропитания. Сегодняшние небулайзеры способствуют сохранению структуры лекарственного вещества. Мы можем рассчитывать и на эффективность кортикостероидной терапии. Недостатки фактически отсутствуют. Маленький ингалятор помещается в карман, он чуть больше, чем дозированный. Но остается важный вопрос: приверженность пациента к любому виду лечения, в том числе и ингаляционному. Мы рассчитывали, что ингаляторы обеспечат эту приверженность, но этого не произошло. До сих пор мы не можем похвастаться стопроцентным обучением пациентов использованию ингалятора. Ведь многие люди несерьезно относятся к своему заболеванию. Даже такой удобный метод доставки лекарственного средства, как ингаляционный, не может обеспечить ту приверженность и эффективность, на которую мы рассчитывали. Пациент на приеме у врача с энтузиазмом и оптимизмом рассказывает, как он использует небулайзер, однако на практике при более тщательном опросе выясняется, что он делает ингаляции не каждый день. Таким образом, дискредитируется этот метод без видимых на то причин. Ингаляционный способ доставки лекарственного средства — большое достижение в терапии и переоценить его сложно. Пациенты, которые хотят лечиться, заинтересованы в своем имидже и статусе, понимают, что от них требуется, и мы вместе ищем то средство, которое наиболее удобно. Не составляет труда немного потратить время, чтобы выявить ритм жизни пациента и подобрать то средство и способ доставки, который бы его устроил. Поэтому я считаю, что найти оптимальное решение с пациентом вполне возможно.

Е. И. Давидовская:

— Около 10 лет назад мы располагали только компрессионным небулайзером, который включался в розетку. Сегодня мы говорим о трех вариантах небулайзеров: ультразвуковые, компрессионные и мембранные. Несколько десятилетий назад существовали только дозированные аэрозольные ингаляторы. Сегодня мы используем пудросодержащие, мелко-дисперсные аэрозоли и даже «небулайзеры в кармане». И так, лекарственные средства и современные технологии у нас есть. Татьяна Васильевна, хотелось бы спросить об информированности пациентов. Не создали ли появившиеся возможности в виде многообразия ингаляционных устройств дополнительных «проблем выбора»?

Т. В. Барановская, зав. курсом аллергологии и профпатологии, доцент кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Без соответствующей работы с пациентами успехов в любых начинаниях добиться сложно. Эта работа складывается из веры пациента в успех, констатации этого успеха, то есть движения вперед. С использованием в ингаляционной терапии небулайзеров нового типа появилась возможность комбинировать разные фармакологические группы. Можно изменить способ доставки так, чтобы лекарственные препараты работали эффективнее. Это помогает избежать многих ошибок, и приближает действующее вещество к больному месту. Последние годы в ингаляционной терапии стали применяться и кортикостероиды. Сегодня мы заботимся не только о состоянии мокроты или бронхолитическом эффекте, но и можем использовать этот метод для качественного купирования обострения бронхиальной астмы. Есть пациенты, которые на работу ходят с небулайзерами, потому что страдают такими приступами, которые необходимо быстро устранить. Ингаляционную терапию можно рассматривать шире, чем дозированные аэрозоли и небулайзеры.

Е. И. Давидовская:

— Работа с маленькими пациентами включает и общение с их родителями. А готовы ли родители тратить время и силы, чтобы следовать за новыми технологиями для достижения эффекта?

Д. В. Буза, главный внештатный детский аллерголог комитета по здравоохранению Минска, заведующий 2-м педиатрическим отделением (для аллергологических пациентов) 4-й городской детской клинической больницы, кандидат медицинских наук:

— В настоящее время проблем с оказанием неотложной помощи с помощью ингаляционной терапии детям нет. Сегодня практически каждый ребенок с астмой имеет дома ингалятор, данными устройствами оснащены «кареты» скорой помощи и приемные отделения больниц. Это большой шаг вперед. Хотел бы подробнее остановиться на проблемах терапии острого периода и базисной. Терапию острого периода ребенок выдерживает легче. Обычно она занимает несколько дней. Если у педиатра есть сомнения в эф-

фективности терапии, то он сразу просит ребенка показать, как он дышит, а уже потом анализирует выбор лекарственного средства. Когда ребенок демонстрирует технику проведения ингаляции или ее описывают родители, выявляется масса ошибок. Появление ингаляционных гормонов для небулайзеров позволило в большинстве случаев отказаться от использования парентеральных форм стероидов. При назначении базисной терапии многие родители жаловались, что испытывают проблемы при проведении ингаляции 2 раза в день. Поэтому появление небулайзеров нового поколения было воспринято с большим энтузиазмом, родители стали их активно использовать

Е. И. Давидовская:

— Есть ли сегодня потребность в антибактериальной ингаляционной терапии?

В. И. Бобровничий:

— В Беларуси уже два десятка лет активно используется ингаляционный путь доставки антибиотиков для пациентов с муковисцидозом. Такая практика дает отличные результаты. Применение ингаляционных форм антибиотиков позволяет вместе с другими методами лечения увеличить продолжительность жизни. Сейчас пациенты с муковисцидозом не умирают, они создают семьи, имеют детей. И это одно из достижений ингаляционной терапии при муковисцидозе. Также при тяжелой бронхолегочной патологии есть необходимость в ингаляции одновременно несколькими препаратами. Очень важно применять комбинации муколитика с бронхолитиком, антибиотика с гормонами. При комбинации лекарственных средств врачу необходимо грамотно объяснить пациенту последовательность каждой ингаляции. Это влияет на эффективность. В Беларуси есть формы антибиотиков для ингаляции. Например, колистин. Его наличие и использование во врачебной практике — большая заслуга пульмонологов. Перспективой для улучшения приверженности пациентов к лечению является применение комбинированных препаратов.

Е. И. Давидовская:

— В любом лечении всегда важно соотношение эффективности и безопасности. При оказании неотложной помощи, когда нет времени на второй шанс, это приобретает особое значение. Павел Сергеевич, прокомментируйте ситуацию со скорой медицинской помощью.

П. С. Асташов, врач педиатрической бригады скорой медицинской помощи, г. Минск:

— Последние несколько лет детские бригады укомплектованы небулайзерами и их активно используют в том случае, если у родителей нет своих приборов. Сегодня, как правило, у всех страдающих астмой детей есть дома небулайзеры. Благодаря этим аппаратам, острые патологии — стенозирующие ларингиты и приступы астмы, удается купировать на дому. Имеются кортикостероиды для парентерального введения, а для ингаляции — беродуал.

Е. И. Давидовская:

— Обязательная составляющая любой терапии — безопасность. При длительном лечении, сопровождаю-

щем пациента пожизненно, она играет ключевую роль. Светлана Михайловна, доступно ли в амбулаторной практике применение высокотехнологичной ингаляционной терапии? Может быть, если пациент опробует ингаляционную терапию, например, в дневном стационаре под наблюдением врача, убедится в ее эффективности и затем «заберет» эту технологию домой, это поможет сформировать приверженность к лечению?

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

— На практике так и получается. Когда пациенту ставят диагноз «бронхиальная астма», то пульмонологи объясняют, что удобнее всего использовать небулайзер. В нашей поликлинике имеется и педиатрическое отделение. В ингалятории есть 3 небулайзера. Пациенты с бронхиальной астмой могут использовать небулайзер прямо в поликлинике. В дневном стационаре пациенты с астмой обмениваются опытом, обсуждают свои проблемы, что положительно сказывается на приверженности к лечению.

Однако есть люди, которые пользуются своей болезнью для достижения определенных целей. На вопросы о нетрудоспособности при прохождении теста АСТ такие пациенты могут отвечать так, как им удобно в данный момент. В случае приступа купируем его именно при помощи небулайзера, тогда сразу становится понятно, настоящий ли это приступ. После года такой практики в районе поликлиники выявлено только 2 пациента с тяжелой бронхиальной астмой.

Е. И. Давидовская:

— Напомню об одном очень интересном исследовании. Пациент приходил к врачу с ингалятором, лекарство в котором было израсходовано, но желаемый эффект от лечения достигнут не был. Тогда исследование было продолжено с использованием ингаляторов с электронным чипом внутри, который фиксировал время ингаляции. Оказалось, что 80% препарата было израсходовано за 3 ч до визита к врачу, то есть попросту «выпущено» в воздух. Можно предположить, что в таких случаях пациенты чувствовали себя неплохо и сами «модифицировали» лечение по своему разумению. И только перед очередным визитом к врачу, понимая, что количество доз в ингаляторе будет проверено традиционным способом, предпринималась попытка скрыть от врача отсутствие лечения.

Для формирования приверженности к лечению очень важно, чтобы пациент чувствовал изменения в состоянии здоровья, верил в то, что новое ингаляционное устройство не дорогостоящая высокотехнологичная игрушка, а реальная помощь.

Сергей Михайлович, вы не только возглавляете специализированное пульмонологическое стационарное отделение, но и, учитывая особенности структуры, часто наблюдаете своих пациентов на протяжении всей жизни. Способствуют ли новые ингаляционные технологии повышению приверженности к терапии и, соответственно, повышению эффективности лечения? Казалось бы, человек привык к одному методу лечения, зачем менять что-то на лучшее, если и так неплохо.

С. М. Метельский, врач-пульмонолог, начальник пульмонологического отделения Государственного учреждения «432-й ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»:

— Появление новых методик и технологий намного облегчает работу с пациентами. Врач имеет возможность выбора ингаляционной терапии в зависимости от состояния пациента. У нас очень разный контингент пациентов, поэтому единого подхода нет. Не все военнослужащие срочной службы, которые попали в вооруженные силы по призыву, желают служить. Поэтому среди них есть попытки манипулировать своим состоянием и избегать соблюдения назначенной терапии. В данной ситуации для нас более актуален вопрос диагностики, и здесь не так важны тонкости подходов к ингаляционной терапии. Гораздо сложнее, когда к нам на лечение попадают военнослужащие, пенсионеры либо члены их семей, у которых имеется бронхообструктивное заболевание, требующее проведения ингаляционной терапии. Это относится к людям с бронхиальной астмой и с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Мы контролируем состояние здоровья этих пациентов в течение длительного времени, выбор фармакологического препарата, а также метода ингаляционной терапии зависит не только от особенностей течения заболевания. Есть консервативные, негативно настроенные по отношению к новым методикам лечения, люди. А есть пациенты, которые более склонны к восприятию новых современных терапевтических методик, хотя и опробовать передовые медицинские технологии. Такие пациенты, услышав от врача о появлении в терапевтическом арсенале нового препарата либо нового способа введения этого препарата, с верой и надеждой спешат испытать его действие на себе, что зачастую дает положительный эффект. В последующем такой пациент с успехом использует данную методику в своем лечении. Но я убежден, что основным условием, влияющим на приверженность пациента к продолжению непрерывной ингаляционной терапии и определяющим результат лечения хронического бронхообструктивного заболевания, являются сложившиеся доверительные отношения врача и пациента.

Говоря о медицинской грамотности населения, стоит остановиться на таком важном инструменте повышения информированности пациентов, как школы для больных бронхиальной астмой. Есть смысл уделять этому вопросу большее внимание: от знаний пациентов о своем заболевании, способах, методах лечения и ингаляционной терапии, новых препаратах в очень большой степени зависит и результат лечения. На базе госпиталя функционирует такая школа. Мы собираем госпитализированных пациентов на серию коротких встреч. При последующих госпитализациях вновь закрепляем в их памяти ранее изложенную информацию, дополняя ее новыми сведениями.

В. И. Бобровничий:

— В каждой поликлинике есть астма-школы. И если родители заинтересованы, то они всегда мо-

гут получить необходимую информацию. Поэтому астма-школы проходят для родителей и детей. Сейчас они трансформируются в алерго-школы, где предоставляется информация и для больных статическим дерматитом. Ежегодно в Всемирный день астмы информируем родителей, рассылаем информацию по поликлиникам, размещаем в Интернете. На учете в Минске состоит около 5000 детей с астмой, а на это мероприятие собирается около 30—40 пациентов. Знания пациента о своем заболевании, о том, какими препаратами необходимо купировать приступы, а какие использовать для профилактики коренным образом влияют на эффективность терапии. На базе нашего учреждения провели мини-тестирование среди больных астмой, которое показало, что каждый второй пациент не ориентируется даже в самых элементарных вопросах. Когда пациент знает о своем заболевании, он в стационар уже не попадает, только в экстренных случаях.

С. М. Шилко:

— Астма-школы проводятся для детей и взрослых. На практике и те и другие приходят максимум на 2—3 занятия, чтобы понять, что они могут сделать, когда у них начинается приступ, чтобы помочь себе. В дальнейшем они не придут, считают, что все знают и ничего нового им уже не расскажут, даже когда появляются новые препараты.

Учитывая данные тенденции, стоит изменить программы школ. Действительно попытаться сначала дать информацию короткими блоками, а потом отдельно, более углубленно, для интересующихся. Также можно сократить количество занятий. Всю информацию по возникающим вопросам пациенты получают от лечащего врача. Нам казалось, что в 90-х годах прошлого века тема астма-школ была отработана и закрыта, так как все уже сформировалось. Но меняются поколения не только лекарств, ингаляционных устройств, но и пациентов, которые по-разному воспринимают информацию. Мне кажется, необходимо объединиться с психологами, средним медицинским персоналом, напрямую работающими с такими пациентами.

Е. И. Давидовская:

— Елена Анатольевна, насколько перспективен небулайзер, который помещается в карман, в виде базисного препарата для лечения ХОБЛ?

Е. А. Лаптева:

— При астме мы обязаны прийти к стабилизации процесса и вернуть его на более легкий уровень течения. Когда пациенты немножко отходят от своего заболевания, то забывают, что его нужно постоянно контролировать, использовать базисную терапию. При ХОБЛ основная задача врачей — замедлить темпы прогрессирования этой патологии. Из-за гипердиагностики можно наблюдать немного легковесное отношение со стороны врачей к ней. ХОБЛ — неизлечимое и фатальное заболевание, однако не всегда диагноз подтвержден. Только половина пациентов с ХОБЛ находится на диспансерном наблюдении, что, по-видимому, можно объяснить неправильно постав-

ленным диагнозом. Пациенты с прогрессирующей дыхательной недостаточностью привязаны к базисной терапии. Как правило, такие люди социально ущемлены из-за инвалидизирующей одышки. Понятно, что при прогрессировании заболевания человек зависит не только от небулайзера, но и от концентратора кислорода, он нуждается в длительной терапии, при которой применяются муколитики, антибиотики, бронхолитики разных видов, кортикостероиды. Для пациентов с ХОБЛ сложно переоценить небулайзерный метод доставки лекарств, который дает видимый положительный эффект. Но ингаляционная терапия для таких пациентов далеко не панацея. Обструктивный процесс может сопровождаться обилием гнойной мокроты, и рассчитывать на высокий процент доставки ингаляционного средства к дистальным бронхам, используя любое техническое приспособление, не приходится. При лечении пациентов с ХОБЛ необходимо использовать абсолютно все, что может дать хоть малейший положительный эффект, потому что он существенно отражается на состоянии пациентов, на времени возникновения следующего обострения и на длительности жизни. Поэтому при ХОБЛ небулайзер необходим также, как и при астме.

В. И. Бобровничий:

— Обсуждая возможности и перспективы использования ингаляционной терапии, стоит затронуть и экономическую составляющую. В детской ингаляционной терапии часто используют 3, 4 и 7% гипертонический раствор. Этот раствор эффективен и очень дешевый. Возможно ли его применение для лечения взрослых пациентов?

Е. И. Давидовская:

— Мы не используем гипертонический раствор как лечебный, только в диагностических целях для получения индуцированной мокроты, раздражающих ингаляций. Но, учитывая тот эффект, который видим, проводя диагностический процесс, можно думать о том, что этот способ в лечении тоже найдет свое место.

В. И. Бобровничий:

— Мы обычно 5—10 лет наблюдаем за результатами использования того или иного метода или лекарства у взрослых, и только потом переносим в детскую практику. Но в данном случае детская практика пошла на опережение. Также было и с антибиотиками.

Е. И. Давидовская:

— Новые технологии предоставляют нам дополнительные возможности. Дмитрий Юрьевич, успеваем ли мы за прогрессом? Перспективы лечения астмы и ХОБЛ за новыми техногенными разработками или за поиском путей усиления комплаентности, за дополнительным обучением как врачей, так и пациентов?

Д. Ю. Рузанов, проректор по лечебной работе, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГогМУ, кандидат медицинских наук:

— Да, техногенный прогресс терапевтического аэрозоля впечатляет, и сегодня можно констатировать, что наши базовые знания в этом разделе ме-

дицины отстают от новых технологий. Часто новые разработки не приходят в рутинную практику терапевта или врача общей практики. В чем же причина подобных отставаний? Начинать поиск стоит с базового образования. Так, в курсе «Медицинская и биологическая физика» медицинского университета отсутствуют темы аэродинамики респираторного тракта или физики терапевтического аэрозоля. Соответственно, будущий врач не понимает как аэрозоль ведет себя в бронхиальном дереве, как патологические процессы меняют аэродинамику респираторного тракта и влияют на физику аэрозоля. Хорошо, если эти знания молодые коллеги смогут получить на клинических кафедрах университета или в процессе последипломного образования. Часто, назначая пациенту дозированный аэрозоль или ингаляцию препарата через небулайзер, мы не знаем размер частиц аэрозоля, производимого устройством. А ведь если размер частиц более 10 мкм, то он весь осядет в верхних дыхательных путях. Вот и получается, что чем отчетливее облако пара вокруг небулайзера, тем менее вероятно, что такой аэрозоль дойдет до места назначения. Кстати, часто пациенты выбирают именно такие «мощные» модели. И наоборот, если проследить за процессом ингаляции через новую модель мэш-небулайзера «Микролайф», то вы не увидите тумана, обволакивающего пациента, зато в бронхиальное дерево попадет эффективная доза препарата, а потери «в воздух» будут минимальными. Кроме очевидных достоинств MESH, таких как мобильность, бесшумность и экономичность, новая технология небулизации за счет однородности аэрозоля позволяет увеличить проникновение аэрозоля в дистальные бронхи у пациента с выраженной бронхообструкцией. Немало ошибок допускает и средний медицинский персонал. Так, в ингаляториях поликлиник или стационаров можно увидеть, как перед началом ингаляции медсестра ставит песочные часы на 5 мин. До сих пор можно встретить назначения ингаляций с эуфиллином, гепарином, преднизолоном. Прогресс устройств доставки аэрозоля конечно важен и необходим, но без обучения пациента правильному их использованию превращает их в груды пластика. Предварительные данные исследования по технике использования дозированных аэрозолей в республике, в котором участвовали и присутствующие здесь коллеги, показали, что почти 80% белорусских пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями допускают ошибки. Причем половина из них совершает грубые ошибки, которые существенно снижают концентрацию действующего вещества, доставленного в бронхиальное дерево, поэтому очень важно регулярно просить пациента продемонстрировать, как он использует свой ингалятор.

Если коснуться еще одной сферы применения небулайзеров — острые респираторные инфекции, то здесь о мифах и ятрогении можно говорить часами! По скорости всасывания препарата ингаляционный

путь сравним с внутривенным введением и «не навреди» здесь еще более актуально чем при использовании энтеральных форм доставки.

Думаю, для ликвидации подобного рода разрыва между техническим прогрессом и реальной практикой будут полезны новые отечественные рекомендации по ингаляционной терапии.

Т. В. Барановская:

— К сожалению, мы очень редко видим на курсах участковых терапевтов. Мы готовы предоставить алгоритм ведения тяжелых пациентов и обучить их использовать небулайзер. У нас есть разные виды ингаляционных средств, использование которых можно отработать, а также методички по проведению астма-школы и работы с пациентом с ХОБЛ. Сложно привлечь пациентов в астма-школу, но еще сложнее — врачей. Когда приходит пациент с ХОБЛ или астмой на консультацию, мы объясняем, что это за заболевание и как с ним жить дальше. Представить, что это будет делать участковый терапевт, невозможно. Такие функции выполняет астма-школа. Эта работа должна быть организована в поликлинике на высоком уровне. Работая с участковыми терапевтами и предоставляя им информацию, которой должны владеть врач и пациент, можно решить многие важные вопросы.

Е. И. Давидовская:

— Ингаляционный способ доставки несомненно лидирует в фармакотерапии респираторной патологии у детей и взрослых. Новые системы доставки дозированных аэрозолей «Модулит» и «Респимат» уже прочно вошли в международные рекомендации по лечению хронических бронхообструктивных заболеваний и гарантируют эффективную доставку лекарственных средств в дистальные отделы бронхиального дерева даже при выраженной обструкции. MESH-небулайзеры вобрали в себя лучшее, что есть у дозированных аэрозольных устройств, компрессорных и ультразвуковых небулайзеров и должны широко войти в повседневную практику терапии острой и хронической респираторной патологии.

Базовые знания об ингаляционной терапии отстают от новых технологий, что требует повышенного внимания к этой теме как на додипломном, так и в последипломном образовании. При наблюдении пациента следует больше времени и внимания уделять технике ингаляции лекарственного средства, подбору оптимального устройства доставки. Необходимо разработать и подготовить обновленные отечественные рекомендации по ингаляционной терапии. Надеемся, мы сделаем это вместе.

*Подготовила М. Елистратова.
Фото автора.*

**ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**

Куценко М. А. Небулайзеры и ингаляционная терапия в пульмонологической практике / М. А. Куценко, А. Г. Чучалин // Рус. мед. журн.— 2013.— Т. 13, № 29.— С. 1440—1445.— Библиогр.: 17 назв.

Мещерякова Н. Н. Возможности применения экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации белкомезазона и формотерола в едином ингаляторе в качестве поддерживающей и симптоматической терапии / Н. Н. Мещерякова, А. С. Белевский // Практич. пульмонология.— 2015.— № 1.— С. 88—92.— Библиогр.: 12 назв.

Ненашева Н. М. Безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы / Н. М. Ненашева // Пульмонология.— 2014.— № 3.— С. 113—120.

Ненашева Н. М. Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы / Н. М. Ненашева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология.— 2013.— № 4.— С. 12—18.— Библиогр.: 41 назв.

Небулайзерная терапия у новорожденных детей, больных пневмонией, осложненной бронхообструктивным синдромом / Е. Д. Балашова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.— 2012.— Т. 57, № 2.— С. 24—30.

Овсянников Д. Ю. Небулайзерная терапия у новорожденных детей / Д. Ю. Овсянников // Атмосфера. Пульмонология и аллергология.— 2012.— № 2.— С. 7—10.— Библиогр.: 10 назв.

Применение термогелиокса с небулайзерной терапией в комплексном лечении больных бронхиальной астмой / С. П. Григорьев [и др.] // Рос. мед. журн.— 2012.— № 4.— С. 3—6.

Симонова О. И. Ингаляционная терапия раствором амброксола (лазолван): преимущества, особенности применения, эффективность / О. И. Симонова, Ю. В. Горинова // Рус. мед. журн.— 2014.— № 21.— С. 1530—1533.— Библиогр.: 15 назв.

Степанян И. Э. Условия эффективности ингаляционной терапии / И. Э. Степанян // Атмосфера. Пульмонология и аллергология.— 2013.— № 3.— С. 25—28.— Библиогр.: 11 назв.

Чикина С. Ю. Ингаляционные глюкокортикостероиды при хронической обструктивной болезни легких — возможна ли отмена? / С. Ю. Чикина // Практич. пульмонология.— 2015.— № 1.— С. 66—72.— Библиогр.: 10 назв.

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



Ю. А. БАРОВСКАЯ, М. В. БЕЛЕВЦЕВ, О. В. АЛЕЙНИКОВА

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ

РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить прогностическое значение минимальной остаточной болезни, определяемой методом проточной цитометрии в костном мозге у пациентов детского возраста с острым миелоидным лейкозом, получавших лечение по протоколам ОМЛ-ММ-2006 и ОМЛ-ММ-2014 на момент окончания индукционной терапии.

Материал и методы. В исследование включены 43 пациента: 29 (67,4%) мальчиков и 14 (32,6%) девочек. Медиана возраста составила 8,07 года. Определение остаточных опухолевых клеток проводили методом 8-цветной проточной цитофлюориметрии на приборе «Navios» («Beckman Coulter», США) с использованием реагентов того же производителя.

Результаты. Определить лейкозоассоциированный иммунофенотип в момент постановки диагноза и минимальную остаточную болезнь (МОБ) удалось у 91,5% пациентов. У 23,2% обследованных на момент окончания индукционной терапии (28—43-и сутки лечения) уровень МОБ в костном мозге был менее 0,1%. У остальных пациентов (76,8%) он составил 0,1% и более. Среди пациентов с МОБ менее 0,1% чаще, чем в группе с МОБ 0,1% и более, встречалась M2 морфология бластных клеток и t(8;21). В 80% случаев пациенты с МОБ менее 0,1% были старше 10 лет. Пятилетняя бессобытийная выживаемость пациентов с уровнем МОБ менее 0,1% на момент окончания индукционной терапии составила 100%, что статистически значимо ($p=0,0491$) выше по сравнению с аналогичным показателем в группе с МОБ 0,1% и более — $55\pm 11\%$.

Заключение. В исследовании продемонстрировано негативное прогностическое влияние уровня МОБ 0,1% и более после индукционной полихимиотерапии на результаты лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом. Полученные данные являются предпосылкой для включения критерия ответа на лечение, определяемого методом проточной цитометрии, в стратификацию пациентов на группы риска развития рецидива.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, дети, минимальная остаточная болезнь, проточная цитометрия.

Objective. Estimation of the prognostic role of the minimal residual disease (MRD) determined by multicolour flow cytometry in the bone marrow of the pediatric patients with acute myeloid leukemia (AML) treated according to the AML-MM-2006 and AML-MM-2014 protocols at the end of the induction therapy.

Materials and methods. The study included 43 patients among them 29 (67.4%) boys and 14 (32.6%) girls. The median age was 8.07 years. The residual tumor cells were determined by 8-color flow cytometry on a Navios device (Beckman Coulter, USA) using the reagents of this company.

Results. Determination of the leukemia-associated immunophenotype at the time of diagnosis and of MRD presence was successful in 91.5% of patients. 23.2% of patients had the MRD level in the bone marrow less than 0.1% at the end of the induction therapy (28—43 days of therapy). The remaining patients (76.8%) had the MRD level 0.1% or higher. Among the patients with $MRD < 0.1\%$, the M2 morphology of the blast cells and t(8; 21) occurred more often than in the group of patients with $MRD \geq 0.1\%$. Patients with $MRD < 0.1\%$ were older 10 years in 80% of cases. 5-year event-free survival among the patients with $MRD < 0.1\%$ was 100% at the end of the induction therapy being statistically significantly ($p=0.0491$) higher when compared with the same parameter in the group of patients with $MRD \geq 0.1\%$ — $55\pm 11\%$.

Conclusion. Our results show that MRD detected by flow-cytometry after the induction therapy predicts negative outcomes in patients with childhood AML and can help stratifying the post-remission treatment.

Key words: acute myeloid leukemia, children, minimal residual disease, flow cytometry.

HEALTHCARE. 2017; 9: 54—60.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN CHILDREN WITH ACUTE MYELOID LEUKAEMIA

Yu. A. Barovskaya, M. V. Belevtsev, O. V. Aleinikova

Важными факторами прогноза при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у детей являются молекулярно-генетические изменения в лейкозных клетках и ответ на терапию. Морфологичес-

кая оценка ответа на лечение имеет низкую чувствительность и специфичность для точного определения статуса заболевания. Внедрение минимальной остаточной болезни (МОБ) в

клиническую практику позволило определять не только морфологическую, но и молекулярную ремиссию при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) и тем самым усовершенствовать прогнозирование течения болезни [1]. Использование МОБ для оценки ремиссии при ОМЛ является более сложной задачей, чем при ОЛЛ из-за гетерогенности заболевания и трудностей в интерпретации результатов.

Существуют различные методы определения МОБ: флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), проточная цитометрия, полимеразная цепная реакция (ПЦР), направленная на количественное определение неслучайных цитогенетических и молекулярно-генетических аберраций (химерных онкогенов, мутаций в генах, нарушений экспрессии генов). Каждый из методов определения МОБ имеет свою чувствительность, специфичность, преимущества и недостатки, и выбор диктуется клинической ситуацией и задачей исследования [2—5].

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика двух методов определения МОБ.

Метод проточной цитометрии основан на определении ЛАИФ, который представляет собой аберрантную экспрессию антигенов на поверхности лейкозных клеток, определяемую в момент постановки диагноза. ЛАИФ определяют по следующим признакам [9]:

— асинхронная экспрессия антигенов, то есть ко-экспрессия ранних (CD34 или CD117)

и более поздних маркеров, таких как CD15, CD11c, CD14 или CD65 на миелоидных бластах;

— кросс-линейная экспрессия антигенов, то есть экспрессия антигенов, которые обычно представлены на других гемопоэтических линиях (например, аберрантная экспрессия лимфоидоассоциированных маркеров CD2, CD3, CD5, CD19 или CD56);

— гиперэкспрессия антигенов — аномальное повышение экспрессии антигенов (например, CD33 или CD34) на миелоидных бластах;

— потеря экспрессии основного миелоидного антигена (например HLA-DR).

Еще в 2003 г. американскими исследователями было установлено, что положительное значение МОБ (более 0,1%), определяемое методом проточной цитометрии после первого и второго курса индукции, является независимым фактором прогноза в отношении общей выживаемости [10]. В проспективном мультицентровом исследовании данной группы St. Jude AML02 также подтверждено прогностическое значение МОБ в отношении развития рецидива. Позитивный уровень МОБ после первого курса индукции был ассоциирован с худшим исходом: 3-летний кумулятивный риск рецидива составил 39% в группе МОБ-положительных пациентов, тогда как в группе МОБ-негативных — лишь 17% ($p < 0,0001$) [11, 12]. В последующем протоколе американской исследова-

Таблица 1

Характеристика основных методов, используемых для определения МОБ при ОМЛ [6—8]

Показатель	Проточная цитометрия	ПЦР
Мишень	Лейкозоассоциированный иммунофенотип (ЛАИФ)	Химерные онкогены, мутации генов, гиперэкспрессия генов
Чувствительность	10^{-4}	10^{-4} — 10^{-6}
Применимость	>90%	32—62%
Преимущества	Применимость в тех ситуациях, когда отсутствуют генетические маркеры. Быстрый результат в течение 1 сут. Для интерпретации результатов не требуются данные в динамике (количественный результат)	Высокая чувствительность. Стандартизирован, может быть выполнен в любой сертифицированной лаборатории. Результат в течение нескольких дней. Строгая корреляция между молекулярными аномалиями и лейкоэмическим клоном, мишени являются стабильными
Недостатки	Ограничение чувствительности. Трудность интерпретации, до сих пор считается зависимым от исполнителя (человеческий фактор). Лейкозный фенотип может меняться с течением времени в процессе лечения, в изначально определяемый ЛАИФ могут не входить субклоны, отвечающие за развитие рецидива	Ограниченная применимость. Для интерпретации результатов часто требуются данные анализов в динамике. Существует риск ложнопозитивных результатов вследствие контаминации

тельской группы St. Jude AML08 значение МОБ, определяемое методом проточной цитометрии, включено в стратификацию пациентов по группам риска.

В противовес этому международное исследование MRD-AML-BFM не выявило прогностического значения МОБ в дополнение к ранее установленным предикторам исхода (FAB-вариант, цитогенетика, количество бластов в костном мозге на 15-е сутки). Однако достоверность МОБ как фактора прогноза была продемонстрирована при исключении из мультивариантного анализа такого признака, как количество бластов на 15-е сутки [13].

В проспективном исследовании M. R. Loken и соавт. показали прогностическое значение МОБ, определяемой методом 4-цветной проточной цитометрии после первой и второй индукции: в группе пациентов с положительным значением МОБ после первой индукции 3-летний кумулятивный риск рецидива составил 60%, тогда как в группе с отрицательным — 29% ($p < 0,001$) [14]. Схожая картина наблюдалась и при анализе результатов лечения в зависимости от уровня МОБ после второй индукции. Результаты этого исследования позволили ввести МОБ в стратификацию пациентов по группам риска в последующем протоколе Children's Oncology Group [14].

Несмотря на множество нерешенных вопросов, следует признать, что анализ маркеров МОБ должен стать таким же обязательным элементом протоколов лечения пациентов с ОМЛ, как и изучение кариотипа при первичной диагностике.

Целью данного исследования явилась оценка прогностического значения МОБ, определяемой методом проточной цитометрии в костном мозге пациентов детского возраста с ОМЛ, получавших лечение по протоколам ОМЛ-ММ-2006 и ОМЛ-ММ-2014, на момент окончания индукционной терапии.

Материал и методы

Проспективное исследование по определению МОБ проводилось с 2011 г. по 2016 г. За данный временной период в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии зарегистрировано 52 пациента с *de novo* ОМЛ, которые получали лечение по двум последовательным протоколам: ОМЛ-ММ-2006 и ОМЛ-ММ-2014 (с апреля 2014 г.).

Диагноз ОМЛ устанавливали на основании морфоцитохимического и иммунофенотипического исследований бластных клеток и классифицировали согласно критериям Франко-американско-британской (FAB) группы. Цитогенетический анализ проводили общепринятым методом краткосрочного культивирования клеток костного мозга с последующей дифференциальной G-окраской метафазных хромосом, а также методом FISH. Для выявления химерных онкогенов использовали метод ПЦР с обратной транскрипцией [15].

Протокол ОМЛ-ММ-2006. Согласно данному протоколу проводилась стратификация пациентов на 3 прогностические группы: благоприятную, промежуточную и неблагоприятную. К благоприятной относили пациентов с $inv(16)$, $t(8;21)$ с дополнительной потерей половой хромосомы ($-Y/X$) и без мутации *c-kit*. Критериями неблагоприятной прогностической группы являлись: нормальный кариотип с внутренней тандемной дупликацией юкстамедуллярного домена гена *FLT3* (*FLT3-ITD*) и без мутации гена нуклеофосмина (*NPM1*); 11q23 аномалии; $inv3$, $t(3;3)$; $t(8;21)$ с *c-kit*; моносомия 7-й, 5-й хромосом; сложные аномалии (более 3); M7, M6 по классификации FAB. Все остальные пациенты входили в промежуточную группу прогноза. Терапевтический план для пациентов из благоприятной прогностической группы включал: для пациентов с $inv(16)$ — суммарно 5 курсов полихимиотерапии (ПХТ) в режиме стандартного тайминга и краниальное облучение; для пациентов с $t(8;21)$ — 5 курсов ПХТ, индукция в режиме интенсивного тайминга. Пациентам из промежуточной прогностической группы при наличии совместимого родственного донора проводили аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), при отсутствии родственного донора — ПХТ. Пациентам из группы неблагоприятного прогноза было показано проведение аллогенной ТГСК от родственного или неродственного донора.

Протокол ОМЛ-ММ-2014. Согласно данному протоколу проводили уточненную стратификацию пациентов на 3 прогностические группы. К благоприятной прогностической группе относили пациентов с $inv(16)$, $t(16;16)$, $t(8;21)$ без мутации *c-kit*, нормальный кариотип с биаллельной мутацией *CEBPA*, нормальный кариотип с мутацией *NPM1*. Критериями неблагоприятной прогностической группы являлись: нормальный

кариотип с внутренней tandemной дупликацией юкстамедуллярного домена гена *FLT3* (*FLT3-ITD*) и без мутации гена *NPM1*, 11q23 аномалии, *inv(3)*, *t(3;3)*, *t(6;9)*, *t(8;21)* с *c-kit*; моносомия 7-й, 5-й хромосом, сложные аномалии (более 5), M7, M6 по классификации FAB, резистентный ОМЛ. Все остальные пациенты входили в промежуточную группу прогноза. Для пациентов с *inv(16)/t(16;16)* предполагалось проведение 4 курсов ПХТ. Для остальных пациентов с благоприятным прогнозом — 5 курсов. Для детей с неблагоприятным прогнозом планировалось проведение 3 или 4 блоков ПХТ и аллогенной ТГСК. Для пациентов с промежуточным прогнозом предусмотрено два варианта лечения в режиме рандомизации. Одним из вариантов лечения является проведение 5 курсов ПХТ. Пациенты 2-й ветви рандомизации получают ПХТ в сочетании с терапией естественными киллерными клетками от гаплоидентичного донора.

МОБ в костном мозге определяли в момент констатации первой морфологической ремиссии по восстановлению гемопоэза после индукции (после курсов ADE-HAM или ADE у пациентов с *inv(16)*). Определение остаточных опухолевых клеток в костном мозге проводили методом 8-цветной проточной цитофлуориметрии на приборе «Navios» («Beckman Coulter», США) с использованием реагентов данной фирмы. Методологический подход заключался в анализе степени экспрессии определенных иммунофенотипических маркеров (или их комбинации) и сопоставлении с экспрессией данных маркеров на лейкозных клетках до начала специфической терапии. Для этого предварительно из анализа исключались лейкоциты, не относящиеся к миелобластам, путем выделения гейта во всех пробах по маркеру CD45. Далее определялся лейкозоассоциированный фенотип опухолевых клеток.

По различным причинам из исследуемой группы были исключены 9 пациентов: во время индукции умерли 5 обследованных, у 4 не удалось определить ЛАИФ и проводить мониторинг МОБ на протяжении лечения.

Таким образом, в исследуемую когорту включены 43 пациента, из них 29 (67,4%) мальчиков и 14 (32,6%) девочек. Возраст пациентов был от 54 дней до 18,68 года, медиана составила 8,07 года.

Инициальная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2

Инициальная характеристика пациентов, включенных в исследование по определению МОБ

Признак	Абс. (%)
Пол:	
муж.	29 (67,4)
жен.	14 (32,6)
Возраст, лет:	
медиана	8,07 года
<4	15 (34,8)
4—10	10 (23,4)
>10	18 (41,8)
Уровень лейкоцитов, ·10 ⁹ /л	
≥50	9 (21)
<50	34 (79)
FAB:	
M0	3 (6,9)
M1	3 (6,9)
M2	15 (35)
M4	6 (14)
M5	11 (25,5)
M6	1 (2,3)
M7	4 (9,4)
Протокол лечения:	
ОМЛ-ММ-2006	19 (44)
ОМЛ-ММ-2014	24 (56)

В зависимости от уровня МОБ в конце индукции (28—43-и сутки терапии) пациенты разделены на 2 группы: в 1-ю включены пациенты, у которых уровень МОБ составил менее 0,1%, во 2-ю — лица, у которых уровень МОБ был 0,1% и более.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы R-statistics 3.2.0. Для оценки выживаемости пациентов применяли метод Каплана — Мейера. Различия в выживаемости в группах оценивали с помощью теста log-rank. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводили с помощью χ^2 теста. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 10 (23,2%) из 43 пациентов на момент окончания индукционной терапии (28—43-и сутки терапии) уровень МОБ в костном мозге был менее 0,1%. У остальных пациентов (33, или 76,8%) он составил 0,1% и более. У 3 пациентов не была достигнута морфологическая ремиссия после проведения двойной индукции, что также подтверждалось методом проточной цитометрии. Несоответствие морфологического метода и проточной цитометрии наблюда-

лось в 1 случае. У пациента в возрасте 4 лет с M5 морфологией и нормальным кариотипом бластных клеток была констатирована ремиссия в костном мозге к 30-м суткам от начала терапии, однако методом проточной цитометрии уровень МОБ составил 25%. У пациента продолжили терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2014, он находится в первой ремиссии в течение 24 мес.

В исследовании показано, что у большей части пациентов с ОМЛ после 2 курсов индукционной терапии определяется положительное значение МОБ (0,1% и более), тогда как отрицательное значение (менее 0,1%) имеют лишь 23,2% пациентов. Наши данные согласуются с результатами, полученными итальянской группой в исследовании AIEOP-AML 2002/01, в ходе которого установлено, что после 2 курсов индукции у 14,2% пациентов уровень МОБ, определенный методом проточной цитометрии, был менее 0,1%, у большей части пациентов (85,8%) — 0,1% и более [16]. В противовес этому, в американском исследовании St. Jude Childrens Research Hospital AML02 показано, что у большинства пациентов (80%) после второй индукции

определялось отрицательное значение МОБ [11]. Возможно, данные несоответствия связаны с некоторыми различиями в индукционном подходе двух протоколов.

Результаты сравнения двух групп пациентов представлены в табл. 3.

Следует отметить, что среди пациентов с МОБ менее 0,1% значительно чаще, чем в группе с МОБ 0,1% и более, встречалась M2 морфология бластных клеток (80,0% против 21,0%, $p=0,0006$) и $t(8;21)$ (40,0% против 9,1%, $p=0,0203$). В 80,0% случаях (8 из 10) пациенты с МОБ менее 0,1% были старше 10 лет, что больше ($p=0,0052$), чем во 2-й группе. Статистически значимые различия по другим признакам (пол, инициальный уровень лейкоцитов, другие FAB-варианты и аномалии кариотипа) выявлены не были.

Преобладание пациентов с M2 морфологией бластных клеток и $t(8;21)$ в группе с отрицательным значением МОБ, возможно, свидетельствует о более быстрой элиминации опухолевого клона у детей с данной благоприятной молекулярно-генетической поломкой.

Одним из главных предметов дискуссий исследователей в области МОБ при ОМЛ являет-

Таблица 3

Характеристика пациентов в зависимости от инициальных признаков

Признак	Статус МОБ после индукции		p
	<0,1%, n=10 (100%)	≥0,1%, n=33 (100%)	
Пол:			
муж.	7 (70,0)	22 (66,6)	0,8437
жен.	3 (30,0)	11 (33,4)	
Возраст, лет:			
<10	2 (20,0)	23 (69,7)	0,0052
≥ 10	8 (80,0)	10 (30,3)	
Уровень лейкоцитов, ·10 ⁹ /л:			
<50	10 (100,0)	24 (72,7)	0,0632
≥50	0	9 (27,3)	
FAB:			
M0	0	3 (9)	0,3228
M1	0	3 (9)	0,3228
M2	8 (80,0)	7 (21)	0,0006
M4	1 (10,0)	5 (15,1)	0,6804
M5	1 (10,0)	10 (30,4)	0,1973
M6	0	1 (3)	0,5775
M7	0	4 (12,5)	0,2476
Кариотип:			
11q23	1 (10,0)	7(21,2)	0,4247
t(9;11)	0	5(15,1)	0,1904
t(8;21)	4(40,0)	3(9,1)	0,0203
Inv(16)	1(10,0)	3(9,1)	0,9309
НК	3(30,0)	5(15,1)	0,2904
Другие	1(10,0)	10 (30,4)	0,1973

ся прогностически значимое количество остаточных опухолевых клеток, определяемых методом проточной цитометрии, а также оптимальная временная точка забора костного мозга на исследование. В мультицентровом американском исследовании AML02 показано, что уровень МОБ более 1% после первого курса индукции и/или 0,1% и более после второго достоверно ассоциированы с более низкими показателями EFS [17]. В то же время итальянские ученые в исследовании AIEOP-AML 2002/01 демонстрируют, что только уровень МОБ 0,1% и более после завершения одного курса индукционной терапии является независимым прогностическим фактором развития рецидива [18].

Мы проанализировали результаты лечения пациентов в зависимости от уровня МОБ в кон-

це индукции (двойная индукция ADE-HAM, один курс ADE для пациентов с inv(16)) (табл. 4).

Как видно из табл. 4, в группе детей с МОБ менее 0,1% не были зарегистрированы случаи резистентных заболеваний, рецидивы, а также смерть в ремиссии и возникновение вторых опухолей. В данной группе в настоящее время без событий живы все дети, что статистически значимо ($p=0,0247$) больше по сравнению с МОБ-позитивными.

В группе с МОБ 0,1% и более в ППР находится 21 (64%) пациент. У 1 (3%) пациента отмечалась рефрактерность к проводимому лечению, у 7 (21%) — рецидив заболевания. Смерть в ремиссии наступила у 3 (9%) детей. У 1 пациента в возрасте 3 лет с М4 морфологией бластных клеток и единственной аномалией кариотипа (делеция 9-й хромосомы) через 2 мес после окончания химиотерапии развился ОЛЛ.

Пятилетняя бессобытийная выживаемость (EFS) пациентов с уровнем МОБ менее 0,1% на момент окончания индукционной терапии составила 100%, что статистически значимо ($p=0,0491$) выше по сравнению с аналогичным показателем в группе с МОБ 0,1% и более — $55\pm 11\%$ (рисунок).

В данном исследовании продемонстрировано негативное прогностическое влияние уровня МОБ 0,1% и более после индукционной ПХТ на результаты лечения пациентов с ОМЛ. Полученные данные являются предпосылкой для включения критерия ответа на лечение, определяемого методом проточной цитометрии, в стратификацию пациентов на группы риска.

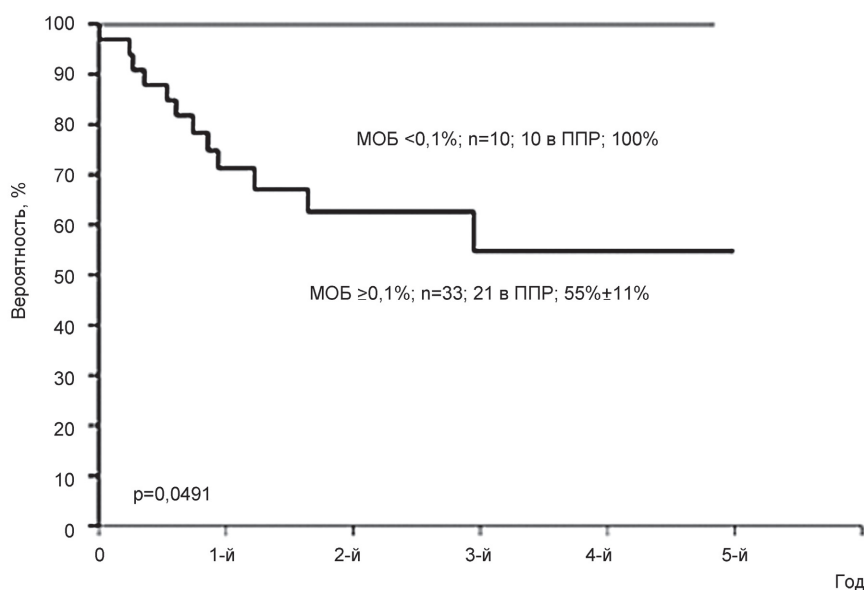
Таким образом, определить ЛАИФ в момент постановки диагноза и определить МОБ удалось у 43 (91,5%) пациентов.

У 10 (23,2%) из 43 пациентов на момент окончания индукционной терапии (28—43-и сутки терапии) уровень МОБ в костном мозге был менее 0,1%. У остальных пациентов (33 (76,8%)) он составил 0,1% и более.

Среди пациентов с МОБ менее 0,1% чаще, чем в группе с МОБ 0,1% и более, встре-

Таблица 4
Результаты лечения пациентов в зависимости от уровня МОБ в конце индукции

Показатель	МОБ <0,1%, n=10 (100%)	МОБ ≥0,1%, n=33 (100%)	p
Смерть в индукции	0	0	
Без ответа	0	1(3)	0,5775
Вторая опухоль	0	1(3)	0,5775
Смерть в ремиссии	0	3(9)	0,3228
Рецидив	0	7(21)	0,1114
Полная продолжительность ремиссии (ППР)	10 (100)	21(64)	0,0247



Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от уровня МОБ на момент окончания индукционной терапии

чалась M2 морфология бластных клеток и t(8;21). В 80% случаев пациенты с МОБ менее 0,1% были старше 10 лет.

Наше исследование продемонстрировало негативное влияние уровня МОБ 0,1% и более на момент окончания индукционной терапии на выживаемость пациентов.

Контактная информация:

Баровская Юлия Александровна — аспирант, врач-гематолог онкологического-инфекционного (гематологического) отделения № 2 для детей.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.
223053, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43;
сл. тел. +375 17 265-48-03.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. В. А., Ю. А. Б.
Сбор и обработка материала: М. В. Б., Ю. А. Б.
Написание текста: Ю. А. Б.
Редактирование: О. В. А., М. В. Б.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2014; 2014(1): 244—9.
2. Gulley M. L., Shea T. C., Fedoriw Y. Genetic tests to evaluate prognosis and predict therapeutic response in acute myeloid leukemia. *J. Mol. Diagn.* 2010; 12(1): 3—16.
3. Paietta E. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia: coming of age. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2012; 2012: 35—42.
4. Hokland P., Ommen H. B. Towards individualized follow-up in adult acute myeloid leukemia in remission. *Blood*. 2011; 117(9): 2577—84.
5. Hokland P., Ommen H. B., Nyvold C. G., et al. Sensitivity of minimal residual disease in acute myeloid leukaemia in first remission—methodologies in relation to their clinical situation. *Br. J. Haematol.* 2012; 158: 569—80.
6. Ravandi F., Jorgensen J. L. Monitoring minimal residual disease in acute myeloid leukemia: ready for prime time? *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2012; 10(8): 1029—36.
7. Hourigan C. S., Karp J. E. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013; 10(8): 460—71.
8. Grimwade D., Freeman S. D. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for «prime time»? *Blood*. 2014; 124(23): 3345—55.
9. Kern W., Bacher U., Haferlach C., et al. The role of multiparameter flow cytometry for disease monitoring in AML. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2010; 23(3): 379—90.
10. Coustan-Smith E., Ribeiro R. C., Rubnitz J. E., et al. Clinical significance of residual disease during treatment in childhood acute myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2003; 123(2): 243—52.
11. Rubnitz J. E., Inaba H., Dahl G., et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(6): 543—52.
12. Campana D., Coustan-Smith E. Measurements of treatment response in childhood acute leukemia. *Kor. J. Hematol.* 2012; 47(4): 245—54.
13. Langebrake C., Creutzig U., Dworzak M., et al. Residual disease monitoring in childhood acute myeloid leukemia by multiparameter flow cytometry: the MRD-AML-BFM Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(22): 3686—92.
14. Loken M. R., Alonzo T. A., Pardo L., et al. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. *Blood*. 2012; 120(8): 1581—8.
15. Van Dongen J., Macintyre E., Gabert J., et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia*. 1999; 13(12): 1901—28.
16. Tosi P., Visani G., Ottaviani E., et al. Inv (16) acute myeloid leukemia cells show an increased sensitivity to cytosine arabinoside in vitro. *Eur. J. Haematol.* 1998; 60(3): 161—5.
17. Inaba H., Coustan-Smith E., Cao X., et al. Comparative analysis of different approaches to measure treatment response in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(29): 3625—32.
18. Buldini B., Rizzati F., Masetti F., et al. Prognostic significance of flow-cytometry evaluation of minimal residual disease in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP-AML 2002/01 study protocol. *Br. J. Haematol.* 2017; 177(1): 116—26.

Поступила 10.05.17.

А. П. РУБАН

ТЯЖЕЛЫЕ ФОРМЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Описаны клинические случаи тяжелых форм аллергических реакций у детей. Определены основные триггеры аллергических реакций, показана вариабельность их клинических проявлений, обозначены патогенетические особенности, обусловлены принципы дифференциальной диагностики и представлена современная тактика ведения пациентов.

Ключевые слова: аллергические реакции, дети, лекарственная гиперчувствительность, лекарственная аллергия, лекарственные средства, анафилаксия, буллезные дерматозы, ССД-ТЭН.

The article describes clinical cases of severe allergic reactions in children. The main triggers of reactions were determined, the variability of clinical manifestations was showed, the pathogenic features were marked, the differential diagnosis principles were specified, and the modern tactics of those patients treatment was presented.

Key words: allergic reactions, children, drug hypersensitivity, drug allergy, medications, anaphylaxis, bullous dermatosis, SSD-TEN.

HEALTHCARE. 2017; 9: 61—65.**SEVERE ALLERGIC REACTIONS IN CHILDREN****A. P. Ruban**

Тяжелые формы аллергических реакций представляют собой гетерогенную группу угрожающих жизни состояний, включающую системные и органоспецифические реакции. Классическим вариантом системной реакции является анафилаксия [1]. К органоспецифическим реакциям относят буллезные дерматозы (БД), васкулиты, поражение внутренних органов, нарушения в системе кровотока. Как правило, педиатр чаще всего имеет дело с поражением кожи. БД — группа заболеваний кожи, имеющих различные патогенетические механизмы и проявляющихся образованием пузырей с различной степенью поражения кожного покрова и слизистых оболочек. Патологической основой БД аллергического генеза является апоптоз кератиноцитов как результат клеточно-опосредованной иммунной реакции организма с активацией цитотоксических Т-клеток в ответ на антигенный раздражитель. Из группы БД в педиатрической практике наиболее часто встречаются синдром Стивенса — Джонсона — токсический эпидермальный некролиз (ССД—ТЭН) и буллезная форма многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ). ССД—ТЭН среди БД является наиболее фатальным [2], что обуславливает применение системной базисной терапии [3]. В зависимости от площади отслоения эпидермиса, наличия и характера сыпи выделяют три его клинических варианта — ССД, или малая форма ТЭН,

переходная форма ССД—ТЭН и непосредственно ТЭН (с пятнами, плоскими атипичными мишеневидными элементами или без таковых). Площадь отслоения эпидермиса для указанных вариантов составляет соответственно менее 10%, 10—30% и более 30% поверхности тела. В отличие от ССД—ТЭН при МЭЭ пузыри образуются в центральной части типичных мишеневидных элементов сыпи при ее локализации на дистальных отделах конечностей.

В педиатрии наиболее частыми предполагаемыми триггерами тяжелых аллергических реакций принято считать пищевые агенты и яд перепончатокрылых насекомых. Действительно, их роль велика, тем не менее не следует забывать и о других возможных причинах неблагоприятных реакций, в том числе о лекарственной гиперчувствительности (ЛГЧ) [4]. Известно, что большинство случаев ССД—ТЭН провоцируются приемом лекарственных средств (ЛС) [2, 5]. Однако в настоящее время наиболее злободневная проблема ЛГЧ заключается в недостаточной регистрации случаев лекарственной аллергии. Если неблагоприятные реакции, протекающие по анафилактическому типу, фиксируются по горячим следам, то есть по результатам немедленного ответа на прием того или иного ЛС, то для реакций, протекающих с активацией Т-клеточного механизма, свойственно отсроченное развитие, иногда до 3—4 нед [5]. Такие реакции могут попадать во

временную зону риска недиагностирования реакций ЛГЧ (рисунок). В этой связи тяжелые аллергические реакции, такие как БД, не всегда ассоциируются с приемом тех или иных ранее назначенных ЛС. Зачастую врач попросту не уточняет медикаментозный анамнез, не интересуясь схемами лечения пациентов за предшествующий реакции период.

Еще один важный момент диагностики БД связан с возможным наличием наследственной патологии. Некоторые нозологические формы с клиническими проявлениями, сходными с тяжелыми вариантами аллергических реакций, манифестируют уже в раннем неонатальном периоде. Примером может служить врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ), особенности которого педиатру необходимо знать для корректного проведения дифференциальной диагностики.

Цель исследования — обозначить вероятные триггеры, особенности патогенетических механизмов и варианты клинических проявлений тяжелых форм аллергических реакций у детей, а также провести анализ клинических случаев тяжелых вариантов аллергических реакций у детей.

Материал и методы

Проанализирована медицинская документация 13 пациентов Минской областной детской клинической больницы за период 2008—2017 гг., из них 11 клинических случаев с тяжелыми вариантами аллергических реакций, а также 2 случая, отдифференцированных в пользу других нозологий и состояний.

Использован клинико-анамнестический метод исследования.



Временная зона риска недиагностирования реакции ЛГЧ [5]

Результаты и обсуждение

Среди проанализированных случаев тяжелых вариантов аллергических реакций у детей 2 из них протекали в виде анафилаксии, 9 — в виде БД. Проведение анализа представленных случаев усложнило отсутствие специфического аллергологического обследования пациентов.

Анафилаксия представляла собой классический вариант ЛГЧ по немедленному типу с предположительно IgE-зависимым механизмом (I тип по Gell и Coombs), поскольку в обоих случаях она развилась в течение 10—15 мин после введения ЛС. Обращает внимание тот факт, что оба ребенка с анафилаксией имели фоновое иммунопатологическое состояние, вероятно, и явившееся причиной развития тяжелой системной аллергической реакции. Так, первый пациент был госпитализирован в клинику с диагнозом «Бронхиальная астма», второй — с диагнозом «Ювенильный ревматоидный артрит». У обоих детей анафилаксия манифестировала на фоне парентерального введения цефтриаксона, разведенного, согласно инструкции по применению, на воде для инъекций. У первого ребенка основанием для назначения цефтриаксона была пневмония, у второго — синусит. Клиническая картина различалась — у первого пациента рефрактерная гипотензия на фоне тахикардии до 170 уд./мин сочеталась с тяжелыми дыхательными расстройствами и генерализованной крапивницей; у второго пациента гипотензия сопровождалась тахикардией до 140 уд./мин, лихорадкой до 38°C и гастроинтестинальными проявлениями в виде выраженных спастических болей в животе и рвоты (табл. 1). Препаратом выбора при ведении обоих пациентов с анафилаксией был эпинефрин в сочетании с соответствующей посиндромной терапией.

Первому ребенку в связи с недостаточным эффектом стартовой базовой терапии эпинефрином потребовались: бронхолитическая терапия, титрование вазопрессора допамина, ИВЛ в течение 2 сут, длительная инфузионная терапия, внутривенное введение метилпреднизолона в дозе до 15 мг/кг массы тела с последующим назначением системных стероидов согласно отечественному

Таблица 1

Характеристика случаев анафилаксии у детей с аллергическими реакциями

Пациент	Пол	Возраст	Фоновая патология	Возможный триггер	Клиническая картина	Терапия	Исход
1-й ребенок	Жен.	2 года 4 мес	БА	Цефтриаксон	Рефрактерная гипотензия + дыхательные расстройства	Эпинефрин + посиндромная терапия	Выздоровление
2-й ребенок	Жен.	15 лет	ЮРА	Цефтриаксон	Гипотензия + гастроинтестинальные проявления	Эпинефрин + посиндромная терапия	Выздоровление

протоколу [3]. Общая длительность нахождения ребенка в отделении интенсивной терапии и реанимации составила 5 сут. У второго пациента объем терапии ограничился введением эпинефрина и инфузионной терапией. Оба случая закончились выздоровлением.

Тяжелые варианты аллергических реакций в виде БД были диагностированы у 9 детей.

В основе 7 из них с высокой степенью вероятности лежала ЛГЧ с отсроченным Т-клеточным типом иммунологического ответа (тип IVc по Gell и Coombs) и клиническими проявлениями ССД—ТЭН. Характеристика пациентов с лекарственно-индуцированными БД представлена в табл. 2. Из этой группы у 2 детей имела место малая форма ТЭН, еще у 2 — переходная фор-

Таблица 2

Анализ случаев лекарственно-индуцированных БД у детей

Пациент	Пол	Возраст	Фоновая патология	Возможный триггер	Клинический вариант	Системная базисная терапия	Сопровождающая терапия	Исход
1-й ребенок	Муж.	8 лет	ОРИ, подчелюстной лимфаденит	Амоксициллин, Димексид местно	ССД	Пульс-терапия метипредом (30 мг/кг/сут) 5 сут+ВВИГ	Инфузионная+ этиотропная+ симптоматическая+ местная	Выздоровление
2-й ребенок	Муж.	2 года 7 мес	ОРИ, отит	Цефутоксим Кларитромицин	ССД	Пульс-терапия метипредом 15 мг/кг/сут 3 сут	Инфузионная+ этиотропная + симптоматическая+ местная	Выздоровление
3-й ребенок	Жен.	2 года	ОРИ, бронхит	Амоксициллин, Амброксол	ТЭН	Пульс-терапия метипредом (25 мг/кг/сут) 5 сут+ВВИГ	Инфузионная+ этиотропная+ симптоматическая + местная	Выздоровление
4-й ребенок	Муж.	6 мес	Нет	Левомецетин	ТЭН	Пульс-терапия метипредом 15 мг/кг/сут 3 сут+ВВИГ	Инфузионная + этиотропная+ симптоматическая + местная	Выздоровление
5-й ребенок	Муж.	10 мес	ДЦП	Депакин	Переходная форма ТЭН	Пульс-терапия метипредом (30 мг/кг/сут) 3 сут+ВВИГ	Инфузионная + этиотропная + симптоматическая + местная	Выздоровление
6-й ребенок	Муж.	12 лет	ДЦП	Ламиктал	Переходная форма ТЭН	Пульс-терапия метипредом (20 мг/кг/сут) 3 сут+ВВИГ	Инфузионная + этиотропная + симптоматическая + местная	Выздоровление
7-й ребенок	Муж.	1 год 3 мес	Синдром Дауна	Нейромидин	ТЭН	ВВИГ	Инфузионная + этиотропная + симптоматическая + местная	Выздоровление

ма ТЭН, у остальных — классический вариант ТЭН. У 3 пациентов манифестация процесса произошла на фоне лечения острой респираторной инфекции (ОРИ). В связи с наличием бактериальных осложнений ОРИ дети получали медикаментозную терапию. Подробный анамнез позволил определить ЛС-триггеры ССД—ТЭН. Среди возможных «виновных» ЛС актуальными явились антибактериальные (бета-лактамы и кларитромицин). У 4-го пациента фоновой соматической патологии не было, однако ТЭН также был спровоцирован антибактериальным препаратом (левомицетином), который принимала мать ребенка, продолжая при этом кормить его грудью. У 2 детей ССД—ТЭН развился на 3-й и 4-й неделе приема антиконвульсантов (соответственно депакина и ламиктала), назначенных по поводу некупируемого судорожного синдрома на фоне детского церебрального паралича. Еще у 1 ребенка ТЭН манифестировал на фоне полного здоровья на 2-й неделе приема нейромидина, который он получал по поводу синдрома Дауна.

Системная базисная терапия в 6 лекарственных-индуцированных случаях ССД—ТЭН включала пульс-терапию метилпреднизолоном в дозах от 15 до 30 мг/кг/сут в комбинации с ВВИГ в средней суммарной дозе 3 г/кг, у 1 ребенка — только в виде назначения ВВИГ, а также сопровождающую этиотропную, симптоматическую и местную терапию. Этиотропная терапия заключалась в назначении комбинации антибиотиков, активных против грамположительной, грамотрицательной и, при необходимости, анаэробной и микотической микрофлоры, а также противогерпетической терапии ацикловиром. Симптоматическая терапия включала седацию, обезболивание, инфузионную поддержку, назначе-

ние антикоагулянтов. Уход за поврежденными кожными и слизистыми покровами проводился с использованием комбустиологических подходов. У всех пациентов с ССД—ТЭН имел место благоприятный исход — выздоровление.

Еще 2 пациента в возрасте 6 лет с тяжелыми вариантами аллергических реакций в виде БД также находились под нашим наблюдением — диагноз «МЭЭ, буллезная форма». Характеристика пациентов представлена в табл. 3.

С высокой степенью вероятности можно утверждать, что триггером тяжелой аллергической реакции у первого ребенка явился пищевой агент — вишня (ребенок съел замороженные ягоды), поскольку при сборе аллергологического анамнеза была получена информация о наличии эпизода кожной сыпи на этот же продукт (вишню) при его приеме 4 мес назад. У второго ребенка МЭЭ манифестировала после укуса пчелы. ЛС эти дети за 4 нед до клинических проявлений аллергической реакции не принимали, их аллергологический и медикаментозный анамнезы не были отягощены. У обоих детей отмечалась меньшая площадь поражения кожного покрова, чем у пациентов с ССД—ТЭН. Локализация пузырей была типичной для МЭЭ — в центре мишеневидных элементов сыпи на дистальных отделах конечностей. Типичным для МЭЭ было и отсутствие поражения слизистых оболочек. Системная базисная терапия в обоих случаях не потребовалась, положительная динамика кожного процесса была получена при низкодозовом приеме глюкокортикостероидов коротким курсом и местной терапии.

Еще 2 случая, подобных по клиническим проявлениям тяжелым вариантам аллергических реакций, были отдифференцированы в пользу

Таблица 3

Характеристика пациентов с МЭЭ

Пациент	Пол	Возраст	Фоновая патология	Возможный триггер	Клиническая картина	Терапия	Исход
1-й ребенок	Жен.	6 лет	Нет	Вишня	МЭЭ, буллезная форма	Преднизолон (1 мг/кг/сут в/в) 5 сут + антигистаминные + местная (дексспантенол, адвантан на кисти)	Выздоровление
2-й ребенок	Жен.	6 лет	Нет	Укус пчелы	МЭЭ, буллезная форма с инфицированием	Преднизолон (3 мг/кг/сут в/в) 5 сут, затем <i>per os</i> с убыванием от 10 до 2 мг 7 сут + инфузионная + антибактериальная (гентамицин 7 сут) + местная (синтомицин)	Выздоровление

других нозологий и состояний. Так, у одного ребенка в неонатальном периоде выставлен диагноз ВБЭ, впоследствии генетически подтвержденный. У другого — имела место тромбоцитопеническая пурпура, которая изначально была принята за побочное проявление после иммунизации (ПППИ) на вакцину «Приорикс». Подробный сбор анамнеза позволил выявить, что ТПП развилась на фоне инфекционного отягощения и признаков наследственного нарушения обмена аминокислот и лишь совпала с вакцинацией. Таким образом, у пациента имела место не тяжелая форма органоспецифической (цитопенической) аллергической реакции на иммунобиологическое ЛС, а реакция, относящаяся по классификации к ПППИ [6] как непосредственно не связанная с вакцинацией, то есть случайное проявление.

Таким образом, для корректной дифференциальной диагностики тяжелых вариантов аллергических реакций, интерпретации их патогенеза и выявления триггеров требуется сопоставление всех нюансов анамнестических данных (медикаментозного, инфекционного, аллерго- и иммунопатологического анамнезов).

Медикаментозный анамнез должен включать не только учет фактов ранее имеющихся реакций на прием ЛС, но и учет всех ЛС, принимаемых пациентом на протяжении 4 нед до манифестации неблагоприятной реакции.

Оптимальной диагностической тактикой при тяжелых острых аллергических реакциях является применение методов аллергодиагностики (*in vitro* и *in vivo*) как в режиме проведения превентивных мер, так и с целью подтверждения значимости предполагаемого аллергена и оценки патогенетических механизмов.

Большинство представленных случаев тяжелых вариантов аллергических реакций у детей определены как ЛГЧ. Анафилаксия имела место у детей с фоновой иммунопатологией и ве-

роятнее всего, была индуцирована цефтриаксоном.

Спектр ЛС-триггеров ССД-ТЭН разнообразен и включает в себя антибактериальные, противосудорожные и нейропротекторные средства.

Наличие в неонатальном периоде у ребенка БД требует исключения ВБЭ.

Современные подходы к ведению пациентов с тяжелыми вариантами аллергических реакций в виде применения системной базисной и комплексной сопровождающей терапии способствуют достижению благоприятного исхода заболевания.

Контактная информация:

Рубан Анна Петровна — доцент кафедры поликлинической педиатрии.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сл. тел.: +375 17 265-59-69.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis: WAO position paper. *WAO J.* 2011; 4: 13—37.
2. Zhernosek V. F., Dyubkova T. P. *Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases in Children.* Minsk: RIVSh. 2013; 120 s. (in Russian)
3. Zhernosek V. F., Vasilevskiy I. V., Novikova V. I., Lyalikov S. A. *Clinical protocols of diagnosis and treatment of allergic diseases in children.* (2014) Available at: http://minzdrav.gov.by/dadvfiles/000913_270327_829.pdf (accessed 08 August 2014).
4. Demoly P., Adkinson N. F., Brockow K., et al. *International Consensus on drug allergy.* *Allergy.* 2014; 69 (4): 420—37.
5. Ruban A. P. *Drug hypersensitivity in the light of the recommendations of international conciliation document ICON on drug allergy.* *Pediatriya. Vostochnaya Evropa.* 2016; 1: 126—40. (in Russian)
6. Ruban A. P., Zhernosek V. F. *Vaccine Prophylaxis in Children with Allergic Diseases.* Minsk: BelMAPO; 2017. 44 s. (in Russian)

Поступила 06.06.17.

Н. И. БОНДАРЬ, Н. В. КРЕСЮН

МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ОТКРЫТЫХ ТРАВМ ГЛАЗА КОРНЕОСКЛЕРАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Предложена усовершенствованная методика первичной хирургической обработки проникающих ранений глаза корнеосклеральной локализации путем применения аутолимбального покрытия.

Материал и методы. Основная группа состояла из 40 пациентов. В контрольную группу вошло 30 пациентов. Эффективность лечения оценивали по состоянию видимых краев раны, срокам выздоровления и регрессированию посттравматического иридоциклита.

Результаты. Через 2 нед после первичного хирургического лечения инфильтрация краев раны уменьшилась у всех 40 (100,0%) пациентов из основной группы и лишь у 26 (86,7%) из контрольной. Регрессия иридоциклита отмечена у 38 (95,0%) пациентов из основной группы и у 17 (56,7%) из контрольной. Сравнительный анализ с результатами лечения в основной группе показал эффективность предлагаемого метода.

Выводы. Предлагаемый метод позволяет улучшить заживление проникающей раны с вовлечением лимбальной зоны, уменьшить количество осложнений и тяжесть протекания процесса, способствуя улучшению результата лечения травмы и сокращению сроков выздоровления.

Ключевые слова: травма глаза, корнеосклеральное ранение глаза, хирургическое лечение.

An improved method for primary surgical treatment of penetrating eye wounds including those in the limbal zone using the autolimb covering was proposed.

Materials and methods. The main group consisted of 40 patients. The control group included 30 patients. The treatment efficiency was determined by the condition of the wound's edges, the recovering terms, and the posttraumatic iridocyclitis regression.

Results. Two weeks after the primary surgical treatment, the wound edges infiltration regressed in 40 (100.0%) patients of the main group and only in 26 (86.7%) persons from the control group. Iridocyclitis regressed in 38 (95.0%) patients in the main group and in 17 (56.7%) persons from the control group. The comparative analysis with the outcomes among the patients of control group showed the efficiency of proposed method.

Conclusion. The method proposed improves efficiency of penetrating wounds healing when the limbal zone is involved, reduces the complications number and severity thereby contributing to improving the trauma outcome and the treatment duration shortening.

Key words: trauma of eye, corneoscleral eye wounds, surgical treatment.

HEALTHCARE. 2017; 9: 66—71.

METHOD FOR IMPROVING OPEN EYE TRAUMA OF CORNEOSCLERAL LOCALIZATION PRIMARY SURGICAL TREATMENT EFFECTIVENESS

N. I. Bondar, N. V. Kresyun

Среди проникающих ранений глаза особое место занимают ранения корнеосклеральной локализации, частота которых колеблется от 20 до 47% [1]. Корнеосклеральные ранения характеризуются особой тяжестью клинического течения в силу анатомических особенностей этой области и сочетанностью повреждения. Функционально-анатомическим особенностям структур корнеосклеральной области и, в частности, зоне лимба, в последнее время придается особое значение. Это связано с рядом возникающих осложнений после травмы в различные сроки: длительный воспалительный процесс, упорное синехообразование, васкуляризация рубца, рубцовый астигматизм, кератопатия, нестабильность офтальмотонуса с развитием вторичной глаукомы и как результат —

дискомфорт, болевой синдром, снижение зрительных функций [2, 3].

Существующие методы хирургического лечения проникающих ранений, особенно корнеосклеральной локализации, направлены на воссоздание максимальной анатомической целостности глаза, но при этом не устраняют вышеперечисленных осложнений [4, 5].

Открытие регионарных стволовых клеток роговичного фенотипа, расположенных в зоне лимба, способствовало пересмотру лечебной тактики при лечении целого ряда патологических состояний в офтальмологии, в том числе и в офтальмотравматологии [6—8]. Как известно, лимбальная недостаточность приводит к полному отсутствию или значительному снижению источника регенерации клеток роговицы, кото-

рая должна происходить за счет бульбарной конъюнктивы, сопровождается вращением в роговицу поверхностных и глубоких сосудов, формированием персистирующих эрозий, васкуляризацией рубца, кератопатиями [9—11]. Основной задачей данной работы являлось усовершенствование метода первичной хирургической обработки ран у пациентов с открытой травмой глаза корнеосклеральной локализации с целью улучшения результатов хирургического лечения.

Материал и методы

Наблюдение проводилось с соблюдением биоэтических норм на 40 пациентах (40 глаз) с проникающими корнеосклеральными ранениями глаза (основная группа). У большей части пациентов отмечались раны неправильной формы с отечными краями, у некоторых — с микродефектами роговичной ткани. Пациентам во время первичной хирургической обработки после тщательной шовной адаптации раны проводилось предложенное нами покрытие повреждения аутолимбальным трансплантатом.

С целью объективной оценки эффективности предлагаемого метода были изучены архивные данные 30 пациентов (30 глаз) с аналогичной патологией, которым проводилась первичная хирургическая обработка (ПХО) проникающей раны по общепринятой традиционной методике (контрольная группа). Обе группы пациентов по клинической картине, характеру анатомических и функциональных изменений были приблизительно одинаковыми.

Одним из основных диагностических критериев оценки эффективности предложенного способа хирургической обработки проникающих ранений глаз являлась оценка показателей визометрии, метода биомикроскопии переднего отрезка глаза, который проводился с помощью щелевой лампы ЩЛ-2Б (Нежинский НПК «Прогресс», Украина). Оценивали сроки регрессирования инфильтрации краев роговичной и лимбальной части раны, выраженность и уменьшение явлений иридоциклита, сроки заживления раны, формирование и вид рубца. Для определения степени послеоперационного астигматизма, что является показателем рубцовой деформации поверхности роговицы после первичной хирургической обработки предложенным методом, больным основной группы проводилась кератотопография на аппарате

«Кератотопограф Atlas 9000» (Carl Zeiss, Германия). Контролем оценки полученных результатов исследования роговицы служили парные (здоровые) глаза.

Размер проникающей корнеосклеральной раны в основной и контрольной группах не превышал 8 мм. Раны в основной группе по локализации распределялись на роговично-склеральные — 6 (15,0%), роговично-лимбальные — 16 (40,0%), лимбально-склеральные — 7 (17,0%) и лимбальные — 11 (27,5%). По виду раны классифицировались следующим образом: с линейным характером — 6 (15,0%), раны с неровными краями — 20 (50,0%), лоскутные раны — 10 (25,0%), скальпированные — 4 (10,0%). В половине случаев ранения сопровождались повреждением глубже лежащих структур и внутриглазными кровоизлияниями.

В контрольной группе пациенты с ранениями роговично-лимбальной и лимбальной локализации составили 20 (66,7%) человек, корнеосклеральной и склерально-лимбальной — по 5 (16,7%) человек.

При поступлении у большинства пациентов из основной группы наблюдался отек, негнойная инфильтрация краев роговично-лимбального отрезка раны, выраженные в большей или меньшей степени — 32 (80,0%) человека. Умеренный отек (до 1 мм) определялся в 26 (65,0%) случаях, выраженный (более 1 мм) — в 6 (15,0%), гнойная инфильтрация раны не отмечалась ни в одном случае. Отечность краев раны прямопропорционально зависела от тяжести травмы, наличия инородного тела, выпавших внутренних оболочек, а также сроков поступления. У всех пациентов, обратившихся через 24 ч после травмы (26 человек), края раны характеризовались отеком, а у 6 (15,0%) — выраженным отеком. У 8 (20,0%) человек края раны были прозрачными (табл. 1).

У пациентов контрольной группы выраженный отек наблюдался в 5 (16,7%) случаях, умеренная инфильтрация — у большинства — 18 (60,0%) человек, и у 7 (23,3%) — инфильтрация при поступлении отсутствовала.

Данные визометрии в основной группе при поступлении свидетельствовали о снижении остроты зрения у большинства пациентов. Так, острота зрения до 0,1 (без коррекции) наблюдалась в 28 (70%) случаях, правильная светопроекция — 0,01 (без коррекции) — отмечалась у 21 (52,5%) пациента. В 7 (17,5%) случаях,

острота зрения составляла 0,1—0,3 (без коррекции), высокая острота зрения — 0,4 и более (без коррекции) наблюдалась в 5 (12,05%) случаях.

У пациентов контрольной группы при поступлении распределение в соответствии с остротой зрения существенно не отличалось от такового в основной группе. Количество лиц со зрением до 0,01 (без коррекции) составляло 20 (52,6%) человек, от 0,02 до 0,1 (без коррекции) — 5 (13,2%), 0,1—0,6 (без коррекции) — 13 (32,4%), более 0,6 (без коррекции) — не наблюдалось ни у одного пациента.

Всем пациентам операция была проведена в ургентном порядке. Консервативное лечение проводилось по стандартной схеме. Больные находились на лечении в офтальмологическом стационаре в течение 14 сут.

Пациентам основной группы была проведена хирургическая обработка раны, которая заключалась в шовной адаптации лимбальной части раны по разработанной методике — накладывали двухъярусный (восьмиобразный) шов, затем после адаптации лимба по общепринятой методике — узловые швы на роговицу и склеру. При невозможности полноценно адаптировать среднеповерхностные слои раны области лимба, а именно при наличии микродефектов, неровностей и отечности краев, рану после наложения швов по описанной методике покрывали аутолимбальным трансплантатом, взятым из неповрежденной части лимба травмированного глаза. Техника операции заключалась в выкраивании трансплантата, ширина конъюнктивальной части составляла 2—3 мм, роговичной — менее 1 мм, толщина — 0,2 мм. Длина трансплантата несколько превышала размер лимбальной части раны. Трансплантат выкраивали ножом-расслаивателем с нижней кромкой, перемещали на лимбальную часть обработанной раны и фиксировали поверхностным микрохирургическим швом 10/0. На остальную часть раны швы накладывали по традиционной методике. В завершении операции накладывали асептическую биную повязку.

Статистический анализ данных проведен с помощью программного пакета Microsoft Excel («Primer Biostatistics», США).

Результаты и обсуждение

Через 1 сут после первичной хирургической обработки проникающей раны предложенным

методом количество пациентов с выраженной инфильтрацией раны уменьшилось более чем в 2 раза, с умеренной инфильтрацией составило большее количество пациентов — 30 (75,0%) человек. В контрольной группе в течение первых суток выраженная инфильтрация краев раны регрессировала лишь у 1 пациента.

На 3-и сутки наблюдения в основной группе количество лиц с умеренной инфильтрацией раны стало уменьшаться, однако оставалось достаточно большим — 25 (62,5%) человек, выраженная инфильтрация держалась в 1 случае, а количество пациентов с прозрачными краями адаптированной швами раны увеличилось до 14 (35,0%) человек. В контрольной группе в течение первых 3 сут характер раны практически не изменился, соответственно 63,3%, 10,0% и 26,7%.

К 5-м суткам наблюдения у 28 (70,0%) пациентов основной группы инфильтрация краев раны регрессировала, у 12 (30,0%) была умеренной. Выраженной инфильтрации не наблюдалось ни в одном случае. В контрольной группе к этому сроку выраженная инфильтрация краев раны регрессировала также у значительного количества пациентов — с 16,7 до 6,7%. В то же время, умеренная инфильтрация краев раны держалась в большинстве случаев, то есть у 19 (63,3%) пациентов.

Через 7 сут наблюдения у 35 (87,5%) пациентов основной группы края раны были практически прозрачными, инфильтрация полностью регрессировала, только у 5 (12,5%) пациентов края раны сохранялись умеренно или слабо инфильтрованными. В контрольной группе инфильтрация краев раны регрессировала у 14 (46,7%) лиц, у половины наблюдаемых держалась умеренной — 15 (50,0%), выраженные явления инфильтрации выявлены в 1 случае. К 10-м суткам лишь в 1 случае среди пациентов основной группы сохранялась инфильтрация краев раны, которая регрессировала к 14-м суткам наблюдения. В контрольной группе края раны были инфильтрованы у 11 (36,7%) человек, через 2 нед у 26 (86,7%) пациентов этой группы края раны стали полупрозрачными (табл. 1).

При проведении биомикроскопии переднего отрезка глаза оценивали сроки регрессирования посттравматического иридоциклита, а также степень его выраженности при поступлении по совокупности нескольких признаков: выра-

Таблица 1

Сравнительная характеристика сроков регрессирования инфильтрации краев раны у пациентов с корнеосклеральными ранениями глаз

Срок наблюдения	Группа пациентов	Степень выраженности инфильтрации		
		отсутствует	умеренная (до 1 мм)	выраженная (более 1 мм)
При поступлении	Основная	8 (20,0%)	26 (65,0%)	6 (15,0%)
	Контрольная	7 (23,3%)	18 (60,0%)	5 (16,7%)
1-е сутки	Основная	8 (20,0%)	30 (75,0%)	2 (5,0%)
	Контрольная	8 (26,7%)	18 (60,0%)	4 (13,3%)
3-и сутки	Основная	14 (35,0%)	25 (62,5%)	1 (2,5%)
	Контрольная	8 (26,7%)	19 (63,3%)	3 (10,0%)
5-е сутки	Основная	28 (70,0%)*	12 (30,0%)*	0
	Контрольная	9 (30,0%)	19 (63,3%)	2 (6,7%)
7-е сутки	Основная	35 (87,5%)*	5 (12,5%)*	0
	Контрольная	14 (46,7%)	15 (50,0%)	1 (3,3%)
10-е сутки	Основная	39 (97,5%)*	1 (2,5%)*	0
	Контрольная	19 (63,3%)	11 (36,7%)	0
14-е сутки	Основная	40 (100,0%)	0	0
	Контрольная	26 (86,7%)	4 (13,3%)	0

* Здесь и в табл. 2 достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе ($p < 0,05$)

женности цилиарной инъекции, состоянию раны, степени вовлечения радужки или цилиарного тела, что отчасти имело прогностическое значение. Более выраженные и определенные проявления иридоциклита появлялись через 24—48 ч после травмы. Начиная с 3-х суток наблюдения, течение иридоциклита было разделено на следующие степени: слабовыраженная — боли при пальпации, тонус глазного яблока 18—22 мм рт. ст., цилиарная инъекция, структура радужки незначительно ступевана; умеренно выраженная — самостоятельные умеренные боли, боль при пальпации, тонус глазного яблока — ниже 16 мм рт. ст. или выше 24 мм рт. ст., выраженная цилиарная инъекция, радужка отечная, наличие единичных преципитатов на эндотелии роговицы; сильно выраженная — иррадиирующие боли в глазу, значительное нарушение тонуса глазного яблока, выше 26 мм рт. ст., цилиарная инъекция, наличие экссудата в передней камере, быстрое образование передних и задних синехий. Динамику регрессирования иридоциклита в контрольной группе оценивали по тем же признакам, что и в основной группе.

В основной группе через 1 сут после оперативного лечения явления слабо выраженного иридоциклита отмечались у 10 (25,0%) пациентов. Наиболее многочисленную группу составили лица с умеренно выраженным посттравматическим иридоциклитом — 24 (60,0%) человека. Сильно выраженный иридоциклит наблюдался в 6 (15,0%) случаях. В контрольной

группе преобладали лица с умеренными явлениями воспаления, сильно выраженное воспаление сохранялось у 1/3 пациентов.

На 3-и сутки наблюдения в основной группе динамика проявлений иридоциклита существенно изменилась только у пациентов с сильно выраженными проявлениями — их количество уменьшилось до 1, с умеренным характером иридоциклита количество лиц практически не изменилось и составило 23 (57,5%). Количество пациентов со слабовыраженными проявлениями увеличилось до 16 (40,0%) человек. В контрольной группе явления сильно выраженного и умеренно выраженного иридоциклита составили 20 (66,7%) случаев, в 10 (33,3%) наблюдался слабовыраженный характер.

Более существенно изменилась картина к 5-м суткам наблюдения. У большинства пациентов основной группы к этому времени явления иридоциклита носили слабовыраженный характер — 22 (55,0%) пациента, умеренные проявления наблюдались у 14 (35,0%) пациентов, у 4 (10,0%) иридоциклит регрессировал, инъекция глазного яблока отсутствовала, за исключением перилимбальной инъекции в месте формирующегося рубца. В контрольной группе у 15 (50,0%) человек отмечались умеренные явления иридоциклита, лишь у 3 (10,0%) пациентов воспалительные явления были достаточно выражены.

К 7-м суткам наблюдения у подавляющего большинства пациентов основной группы отмечались явления слабовыраженного иридоцик-

лита или его полное отсутствие — 36 (90,0%) пациентов, лишь у 4 (10,0%) сохранялись умеренные явления иридоциклита. В контрольной группе к этому сроку у большинства пациентов — 16 (53,3%) пациентов — воспалительный процесс носил слабовыраженный характер, в то же время в значительном числе случаев явления иридоциклита были достаточно выраженными.

К 10-м суткам наблюдения у всех пациентов основной группы проявлялись слабые признаки иридоциклита, либо они полностью отсутствовали. К 14-м суткам явления слабовыраженного воспалительного процесса сохранились только у 2 (5,0%) пациентов, в то время как в контрольной группе — у 13 (43,33%) пациентов (табл. 2).

Сроки заживления проникающей раны оценивали по виду и срокам формирования видимой части рубца. У большинства наблюдаемых через 2 нед рубец имел вид тонкого непроминирующего линейного помутнения, трансплантат визуально не определялся. В ряде случаев вокруг рубца отмечался отек эпителия или поверхностных слоев стромы роговицы, который бесследно регрессировал через несколько дней. Васкуляризация рубца не выявлялась ни в одном случае. Лишь у 3 (10,71%) лиц в эти сроки отмечались рыхлые рубцы с дезадаптацией поверхностных слоев, окруженные локальным отеком роговицы. Полная эпителизация рубца и регрессирование отека у таких пациентов отмечалась через 3 нед наблюдения, причем у 2 — с поверхностной васкуляризацией рубца роговицы. Все пациенты с пролонгированным процессом заживления посттравматического рубца имели

корнеосклеральные ранения протяженностью около 6—8 мм. При замедленной регенерации раны в течение всего периода проводилось консервативное лечение.

Полное формирование рубца в контрольной группе отмечалось через 2 нед у 13 (43,3%) пациентов, почти у всех рубец несколько проминировал и был окружен стромальным отеком роговицы. У 9 пациентов наблюдалась поверхностная васкуляризация рубца роговицы в прилежащей части к лимбу. Более чем у половины рубец находился в стадии формирования — разрыхление и дезадаптация поверхностных слоев лимбальной и роговичной части формирующегося рубца, отмечались участки дефектов эпителия, начальная васкуляризация. Через 3 нед почти у всех больных — 28 (93,3%) — произошло полное формирование рубца и были сняты швы. К этому сроку наблюдения у половины пациентов отмечалась преимущественно поверхностная васкуляризация рубца различной степени, у 4 (13,3%) она распространялась на всю длину роговичной части раны.

Показатели оптических функций глаз в основной группе были более высокими, чем в контрольной группе. При сравнительном анализе в обеих группах после завершения лечения отмечено, что количество лиц со зрением 0,1 и более (без коррекции) в основной группе составило 29 (70%) человек, в контрольной группе — 6 (20%) (табл. 3).

При анализе кератотопографических колец у пациентов основной группы с длиной раны 2 мм поверхность роговицы характеризовалась как регулярная, с раной 3—5 мм в 1/3 случаев отмечалась легкая нерегулярность поверхнос-

Таблица 2

Динамика регрессирования иридоциклита у пациентов с корнеосклеральными ранениями глаз

Срок наблюдения	Группа пациентов	Выраженность проявления иридоциклита			
		слабая	умеренная	сильная	отсутствует
1-е сутки	Основная	10 (25,0%)	24 (60,0%)	6 (15,0%)*	0
	Контрольная	0	20 (66,7%)	10 (33,3%)	0
3-и сутки	Основная	16 (40,0%)	23 (57,5%)	1 (2,5%)*	0
	Контрольная	10 (33,3%)	14 (46,7%)	6 (20,0%)	0
5-е сутки	Основная	22 (55,0%)	14 (35,0%)	0	4 (10,0%)*
	Контрольная	12 (40,0%)	15 (50,0%)	3 (10,0%)	0
7-е сутки	Основная	24 (60,0%)	4 (10,0%)	0	12 (30,0%)*
	Контрольная	16 (53,3%)	9 (30,0%)	3 (10,0%)	2 (6,7%)
10-е сутки	Основная	18 (45,0%)	0	0	22 (55,0%)*
	Контрольная	21 (70,0%)	5 (16,7%)	0	4 (13,3%)
14-е сутки	Основная	2 (5,0%)*	0	0	38 (95,0%)*
	Контрольная	13 (43,3%)	0	0	17 (56,7%)

Таблица 3

Изменение зрительных функций у прооперированных пациентов через 14 сут

Острота зрения при выписке (через 14 сут)	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
gr. 1. certae—0,06 н/к	8	20,0±5,4	0	0
0,07—0,09 н/к	3	7,5±2,4	5	16,7±5,5
0,1—0,3 н/к	5	12,5±4,5	8	26,7±7,4
0,4—0,6 н/к	6	15,0±4,7	11	36,7±7,8
0,7—1,0 н/к	18	45,0±6,5	6	20,0±6,6

ти роговицы. При длине проникающей раны 6—8 мм в 1/3 случаев поверхность роговицы характеризовалась как регулярная, кератотопографические кольца имели правильный вид, более чем в половине случаев поверхность роговицы имела нерегулярный вид, а в 2 случаях была искажена.

В основной группе у пациентов с роговично-склеральными ранениями, длиной раны и соответственно рубца до 5 мм грубых изменений при кератотопографии не выявлено, хотя в большинстве случаев нормальное состояние поверхности роговицы имело пограничное значение нормы. Посттравматический астигматизм в среднем составил $1,52 \pm 0,34$ Д.

В ы в о д ы

1. Предложенный метод первичной хирургической обработки проникающих ранений глаз корнеосклеральной локализации с покрытием лимбальной части раны аутолимбальным трансплантатом способствует максимальной корректной адаптации краев раны, стимулирует репаративные процессы, уменьшает явления васкуляризации и посттравматического иридоциклита и, как показал сравнительный анализ, более эффективен, чем традиционная методика первичной хирургической обработки проникающих ранений.

2. Данная методика повышает эффективность заживления проникающих ранений с вовлечением зоны лимба, уменьшает количество и выраженность осложнений, чем способствует улучшению исхода травмы и сокращению сроков лечения.

3. Метод технически прост, не требует дорогостоящих исследований, дополнительной аппаратуры и может быть применен в различных офтальмохирургических отделениях.

Контактная информация:

Бондарь Наталья Игоревна – врач-офтальмолог Медицинского офтальмологического центра.
Одесский национальный медицинский университет.
65082, г.Одесса, ул. Ольгиевская, 4; сл. тел: +38 050 975-02-80.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. И. Б.
Сбор информации и обработка материала: Н. И. Б., Н. В. К.
Статистическая обработка данных: Н. И. Б., Н. В. К.
Написание текста: Н. В. К., Н. И. Б.
Редактирование текста: Н. В. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Krasnovid T. A., Anina E. I., Logay I. M. Features of structure of eye traumatism according to the Republican Traumatological Center. *Khirurgichne ta medikamentozne vidnovlennya zoru: XII mizhnar. oftalmol. Simpozium. Chernivtsi. 2001: 15—7. (in Russian)*
2. McCally R. L., Freund D. E., Andrew Z., et al. Light-scattering and ultrastructure of healed penetrating corneal wounds. *IOVS. 2007; 48(1): 157—65.*
3. Bobrova N. F., Shevchik V. I. Quantitative assessment of features of formation of a post-traumatic corneal scar due to the penetrating corneal wounds. *Oftalmologicheskij zhurnal. 2010; 3: 46—50. (in Ukrainian)*
4. Gundorova R. A., Stepanov A. V., Kurbanova N. F. *Modern ophthalmotraumatologiya: monograph. M.: Meditsina, 2007; 256 s. (in Russian)*
5. Paninova N. F. Analysis of results of surgical treatment of an urgent and stationary eye trauma. *Tez. dokl. 6-go Vserossiyskogo syezda oftalmologov. M., 2000; Ch. 2. 92. (in Russian)*
6. Chaykovskiy Yu. B., Deltsova O. I., Gerashchenko S. B. Stem cells of the organ of vision and their participation in eyeball tissue regeneration. *Oftalmologicheskij zhurnal. 2013; 3: 83—91. (in Ukrainian)*
7. Till N., Schlanger K., Altenahr S., et al. A novel population of repair cells identified in the stroma of the human cornea. *Stem Cells. 2007; 16 (5): 733—45.*
8. Limb G. A., Daniels J. T. Ocular regeneration by stem cells: present status and future prospects. *Br. Med. Bull. 2008; 85: 47—61.*
9. Nikolaeva L. R., Chentsova E. V. Limbal cell deficiency. *Vestnik oftalmologii. 2006; 3: 43—7. (in Russian)*
10. Usui T., Sugisaki K., Iriyama A., et al. Inhibition of corneal neovascularization by blocking the angiotensin II type 1 receptor. *IOVS. 2008; 49 (10): 4370—6.*
11. Milyudin E. S. Experimental model of regional stem cells deficiency of the corneal epithelium. *Vestnik SamGu. Estestvennonauchnaya seriya. 2006; 9 (49): 219—26. (in Russian)*

Поступила 12.07.17



Л. В. ВАЛЁК, А. А. СВИРСКИЙ, А. М. МАХЛИН, Н. Д. ШМЕЛЁВА

ОСТРЫЙ ФЛЕГМОНОЗНЫЙ ПЕРФОРАТИВНЫЙ АППЕНДИЦИТ У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

РНПЦ детской хирургии, Минск, Беларусь

Описан случай заболевания острым аппендицитом ребенка в возрасте 1 мес 3 нед. Представлены трудности диагностики и тактика успешного лечения острого деструктивного аппендицита, осложненного перитонитом у грудного ребенка. Показана целесообразность проведения бактериологического исследования грудного молока матери при наличии воспалительного процесса в брюшной полости у младенца.

Ключевые слова: острый аппендицит, перитонит, дети первого года жизни, трудности диагностики.

The article describes the case of acute appendicitis in a child aged 1 month 3 weeks. The difficulties in the diagnosis and tactics of the successful treatment of acute destructive appendicitis complicated by peritonitis in the infant are presented. The feasibility for the mother's breast milk bacteriological examination in the presence of an inflammatory process in the baby's abdomen is demonstrated.

Key words: acute appendicitis, peritonitis, children of the first year of life, difficulties in diagnosis.

HEALTHCARE. 2017; 9: 72—74.

ACUTE PHLEGMONOUS PERFORATED APPENDICITIS IN A CHILD OF THE FIRST YEAR OF LIFE

L. V. Valyok, A. A. Svirsky, A. M. Makhlin, N. D. Shmeleva

По данным литературы, острый аппендицит у детей в возрасте до 1 года встречается крайне редко и составляет, по разным источникам, от 0,06 до 0,2% от общего числа пациентов с острым аппендицитом [1, 2, 12]. Связывают это с характером питания детей в этом возрасте, а также анатомо-физиологическими особенностями илеоцекального отдела кишечника у детей младшей возрастной группы [8]. Сюда можно отнести эмбриональный тип строения купола слепой кишки и червеобразного отростка, что препятствует застою содержимого в отростке, недостаточное развитие фолликулярного аппарата в стенке аппендикса, играющего важную роль в развитии воспалительного процесса в червеобразном отростке [3, 4, 9]. С другой стороны, чем младше ребенок, тем быстрее развиваются деструктивно-некротические изменения в стенке червеобразного отростка. Поскольку у младенцев, как правило, отмечаются недоразвитие большого сальника, повышенная гидрофильность тканей, а также низкие пластические свойства брюшины, возможность определения воспалительного процесса практически отсутствует [2, 3, 10].

До сих пор существуют трудности своевременной диагностики острого аппендицита у детей до 1 года. Зачастую данный диагноз ставит-

ся уже в стадии перитонита. Это можно связать с высокой подвижностью и вариабельностью расположения купола слепой кишки, преобладанием общей симптоматики над локальными симптомами, бурным развитием воспалительного процесса у пациентов данной возрастной группы [5, 6, 12]. Нельзя не учесть и трудности установления контакта с маленькими пациентами, а также отсутствие настороженности у медицинских работников в отношении наличия острого аппендицита у ребенка первого года жизни [3, 7]. Наиболее затруднительной является постановка диагноза у пациентов первых трех месяцев жизни. Если у новорожденных встречаются деструктивные изменения червеобразного отростка с его перфорацией, то чаще всего это является следствием или осложнением другой серьезной патологии со стороны кишечника — некротизирующего энтероколита, либо болезни Гиршпрунга. Аппендицит как первичное основное заболевание у детей первых трех месяцев жизни представляет большой клинический интерес, поскольку является очень редкой и сложной хирургической проблемой.

Таким образом, актуальность диагностики и лечения острого аппендицита у детей первого года жизни не потеряла свою значимость и в настоящее время.

В последнее десятилетие отмечен интенсивный рост числа случаев применения миниинвазивных методик в лечении абдоминальной патологии у детей первого года жизни и новорожденных, включая недоношенных.

Совершенствование анестезиолого-реанимационного обеспечения хирургического вмешательства и ведения послеоперационного периода, а также ряд технических преимуществ, таких как эргономичные инструменты, позволяющие выполнять вмешательство с прецизионной техникой, хорошая визуализация патологического процесса с четким отображением на широком экране монитора в формате HD, создали благоприятные условия для прогрессивного развития лапароскопических операций у детей данной возрастной группы [11]. Применение эндоскопических хирургических методов дает новые возможности для санации абдоминальной полости при воспалительных процессах.

Приводим клинический случай успешного применения лапароскопии в диагностике и лечении острого аппендицита и его осложнений у ребенка первых двух месяцев жизни.

В приемное отделение РНПЦ детской хирургии Минска доставлен мальчик Р. в возрасте 1 мес 21 день. Со слов матери, на момент обращения срок заболевания составил около 6,5 ч. Мать предъявляла жалобы на беспокойство ребенка, отказ от еды. При осмотре: общее состояние пациента тяжелое, мальчик вялый, адинамичный. Кожные покровы бледные, видимые слизистые оболочки суховаты. Большой родничок размером 1,5×1,5 см, выполнен, не напряжен. Температура тела 36,7°C. Патологическая неврологическая симптоматика не выявлена. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, хрипов не отмечено. Гемодинамика стабильна. Живот незначительно вздут, передняя брюшная стенка практически не участвует в акте дыхания. На пальпацию живота ребенок реагирует беспокойством, плачет. Отмечается дефанс мышц передней брюшной стенки в нижних отделах живота. Объемные образования в брюшной полости не пальпируются. Диурез сохранен, достаточный. Стула не было в течение 1 сут. Выполнена очистительная клизма: получен обильный, жидкий, желтого цвета стул без патологических примесей. Проведено УЗИ-исследование органов брюшной полости: структурная патология не выявлена. При доплерографическом исследовании верхнебрыжеечная артерия

четко не визуализируется. Эхоскопические признаки заворота кишечника — симптом «улитки» — не обнаружены. Петли тонкой кишки заполнены эхогенным содержимым. Перистальтика не определяется. В межпетлевых пространствах обнаружено небольшое количество эхогенной жидкости. При рентгенологическом обследовании газа в свободной брюшной полости нет, рентгенологические признаки кишечной непроходимости не выявлены.

Лабораторные данные. Общий анализ крови: Hb 124 г/л, эр. $3,95 \cdot 10^{12}/л$, л. $9,2 \cdot 10^9/л$, тр. $387 \cdot 10^9/л$, э. 4%, п. 4%, с. 42%, л. 47%, м. 3%. Биохимический анализ крови: С-реактивный белок 7,62 мг/л, общий белок 54,6 г/л, остальные показатели в пределах возрастной нормы.

Пациент госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации №2. В связи с невозможностью исключить острую хирургическую патологию ребенку были выставлены показания к диагностической лапароскопии. После кратковременной предоперационной подготовки и стабилизации состояния он поступил в операционную.

На операции: троакары заведены по левому флангу живота. Брюшина гиперемирована. В брюшной полости (в полости малого таза, по правому и левому боковым каналам, под печенью, между петлями кишечника) выявлено обильное количество гнойного выпота с фибрином, особенно многочисленные, легко снимающиеся, нежные налеты фибрина определялись в правых отделах брюшной полости. Петли тонкой кишки были неравномерно расширены, до 1,2—1,5 см в диаметре, перистальтика их резко ослаблена. Взят посев гнойного экссудата. Выпот эвакуирован отсосом. Выполнен первый этап лаважа брюшной полости теплым физиологическим раствором. При ревизии выявлено, что червеобразный отросток расположен в типичном месте, флегмонозно изменен. У основания его имеется перфоративное отверстие размером 1×2 мм. Большой сальник не участвует в воспалительном процессе, расположен в эпигастрии. Проведена тщательная ревизия с разделением рыхлых спаек между петлями толстой и тонкой кишки по всей длине от илеоцекального угла до связки Трейца, двенадцатиперстной кишки, желудка, поджелудочной железы — другой патологии не обнаружено. Выполнена аппендэктомия лигатурным способом с отсечением червеобразного отростка

на уровне перфоративного отверстия, культя отростка обработана 5% спиртовой настойкой йода. Проведен второй этап лаважа брюшной полости теплым физиологическим раствором до чистых промывных вод. Брюшная полость осушена. Через доступ в левой подвздошной области в полость малого таза и в правый боковой канал заведен дренаж Блейка — 7 мм в диаметре. Осуществлен контроль гемостаза. На рану наложен шов.

Клинический диагноз: острый флегмонозный перфоративный аппендицит. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит.

В послеоперационном периоде ребенок получал инфузионную терапию, обезболивание, симптоматическую терапию, эубиотики, проводились трансфузии 10–20% альбумина, свежезамороженной плазмы, эритроцитной массы. Антибактериальная терапия: инванз 75 мг 2 раза в сутки внутривенно в течение первых суток, затем ротация антибактериальной терапии: меропенем 100 мг 3 раза в сутки внутривенно в течение 6 сут, метронидазол 37,5 мг 3 раза в сутки внутривенно в течение 5 сут, цефсультин 250 мг 2 раза в сутки внутримышечно в течение 4 сут. Послеоперационный период протекал гладко. На 2-е сутки после операции начато установочное кормление 25% молочной смесью с постепенным расширением объема и концентрации. На 4-е сутки после операции ребенок переведен в общее хирургическое отделение. На 11-е сутки в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Нельзя оставить без внимания тот факт, что посева гноя из брюшной полости и посев грудного молока матери дали идентичный результат: *Klebsiella pneumoniae* с одинаковым спектром чувствительности к антибиотикам. Позднее у ребенка был взят анализ кала на дисбактериоз, в котором также обнаружена *Klebsiella pneumoniae* в титре 10^9 . Грудное вскармливание было временно прекращено. Матери ребенка назначена антибактериальная терапия в соответствии с чувствительностью с последующим амбулаторным контролем посевов грудного молока.

Таким образом, необходимо отметить, что острый аппендицит может развиваться и у ребенка первого года жизни. Клиническая картина заболевания достаточно неспецифична, а диагностика заболевания бывает крайне затруднительной, что заставляет прибегнуть к помощи всех доступных методов лабораторного и инст-

рументального обследования, включая инвазивные методики — диагностическую лапароскопию. Поскольку заболевание развивается достаточно быстро, хирурги вынуждены в этой ситуации применять доступные диагностические методы в ограниченном по времени периоде. При лечении воспалительных заболеваний у детей, находящихся на грудном вскармливании, необходимо принять за правило взятие посевов грудного молока у матери. Зачастую это помогает установить этиологические причины воспалительного процесса и назначить корректную и адекватную антибактериальную терапию.

Контактная информация:

Валёк Лариса Викторовна — врач-детский хирург высшей категории, отделение хирургии № 4. Республиканский научно-практический центр детской хирургии. 220013, г. Минск, пр. Независимости, 64, сл. тел. +375 17 290-21-08.

Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Bairov G. A. *Emergency Surgery of Children. A guide for doctors.* Sankt-Peterburg. 1997. 323 s. (in Russian)
2. Isakov Yu. F., Stepanov Ye. A., Dronov A. F. *Acute Appendicitis in Childhood.* Moscow: Meditsina. 1986. 192 s. (in Russian)
3. Stepanov Ye. A., Dronov A. F. *Acute Appendicitis in Young Children.* Moscow: Meditsina. 1974. 138 s. (in Russian)
4. Yudin Ya. B., Prokopenko Ju. D., Fedorov K. K., Gabinskaya T. A. *Acute Appendicitis in Children.* Moscow: Meditsina. 1998. 256 s. (in Russian)
5. Alkhimovich V. N., Averin V. I. *Diagnosis of Acute Appendicitis in Children. Educational and methodical manual.* Minsk: Minsk State Medical Institute. 1998. 48 s. (in Russian)
6. Ashkraft K. U., Holder T. M. *Pediatric Surgery. Vol. 2.* Sankt-Peterburg: «Pit-top». 1997. (in Russian)
7. *Federal clinical recommendations «Acute appendicitis in children»* Ed. V. M. Rozinov. Moscow: Russian Association of Pediatric Surgeons. 2013. 23 s. (in Russian)
8. Aarabi S., Sidhwa F., Riehle K. J., et al. *Pediatric appendicitis in New England: epidemiology and outcomes.* *J. Pediatr. Surg.* 2011; 46: 1106–14.
9. Alloo J., Gerstle T., Shilyansky J., et al. *Appendicitis in children less than 3 years of age: a 28-year review.* *Ped. Surg. Int.* 2004; 19: 777–9.
10. Suryabhanji Gajbhiye A., Sanjay D., Dakhore M. M. Meshram, Amrish P. Khathod. *Perforated appendicitis in children.* *IOSR J. Dent. Med. Sci.* 2013; 11(1): PP 9–16.
11. Aziz O., Athanasiou T., Tekkis P. P. et al. *Laparoscopic versus open appendectomy in children: a meta-analysis.* *Ann. Surg.* 2006; 243: 17–27.
12. Goldberg L. C., Prior J., Woolridge D. *Appendicitis in the infant population: a case report and review of a four-month old with appendicitis.* *J. Emerg. Med.* 2016; 50(5): 765–8.

Поступила 26.06.17.

Полезные мысли и афоризмы великих людей

(из записных книжек профессора В. С. Улащика)



АЛЬБЕРТ ШВЕЙЦЕР

(1875—1965)

Врач, протестантский миссионер, философ и общественный деятель, лауреат Нобелевской премии мира (1952), почетный доктор многих иностранных университетов, член ряда научных обществ. Альберт Швейцер — щедро одаренный природой человек. Трудно сказать, в какой области знания он достиг больших успехов. Он доктор медицины, доктор философии, доктор теологии. Подобранные афоризмы и изречения А. Швейцера также свидетельствуют о его огромной одаренности.

Как врач, в течение десятилетий проработавший на африканском континенте, он приобрел огромный опыт и внес немалый вклад в разработку теории тропической медицины.

Известен он и как замечательный музыкант-органист, музыковед и публицист. Его книга об И. Бахе была переведена почти на все языки мира.

Я не знаю, есть ли другой человек, в котором так же идеально сочетались бы доброта и стремление к прекрасному, как у Альберта Швейцера.

А. Эйнштейн

... нынешний цивилизованный мир не может назвать никого, кто по многосторонности таланта, силе интеллекта и особенно нравственной энергии был бы равен Альберту Швейцеру.

О. Краус

♦ Абстракция — это смерть для этики, ибо этика есть живое отношение к живой жизни.

♦ Атомная война бессмысленна. Она ничего не решает. У нее не может быть других результатов, кроме безгранично жестокого уничтожения человеческой жизни.

♦ Атомное оружие должно быть отвергнуто не только по соображениям разума, но и по более глубоким соображениям, внушаемым нам нравственными принципами культуры.

♦ Благоговение перед жизнью, которое я испытываю по отношению к моей собственной жизни, и благоговение перед жизнью, в котором я готов отдать свои силы ради другой жизни, тесно переплетаются между собой.

♦ Величайший закон человеческого бытия — благоговение перед всем живым.

♦ В начале было дело. Этика начинается там, где кончаются разговоры.

♦ Водка — злейший враг всех культурных начинаний.

♦ Всегда и везде проявлять беспокойный интерес к миру и не искать покоя в самоуглублении — вот к чему обязывает нас глубочайшее миро- и жизнеутверждение.

♦ Всякая жизнь поддерживается за счет другой жизни.

♦ Всякое высокое дело требует человека как такового, независимо от того, к какой нации и к какой вере он принадлежит.

♦ В то время, в котором мы живем, каждая демонстрация духа, какой бы слабой она ни была, имеет свое значение, ибо если огонь вспыхнет, то он сможет зажечь горючее, которое само по себе не воспламеняется. А это горючее — добрые гуманные чувства, которыми наполнены сердца людей, и мы можем надеяться, что оно воспламенится.

♦ Гении начинают поучать тогда, когда глаза их давно закрыты и когда вместо них говорят их творения.

♦ Главным в культуре надо считать моральное совершенствование человека в обществе. Вместе с тем любой духовный и материальный прогресс имеет значение для культуры. Стремление к культуре есть стремление к всестороннему прогрессу, который, как известно, наиболее значим в морали.

♦ Для человека, действительно нравственного, любая жизнь священна, даже та, что с человеческой точки зрения находится на очень низком уровне.

♦ Для человека, которому перевалило за 60, у меня есть один рецепт: много работать и — еще больше работать.

♦ Добро — есть деяние, направленное на сохранение и совершенствование жизни.

- ♦ *Добро — это сохранить жизнь, содействовать жизни, зло — это уничтожить жизнь, вредить жизни.*
- ♦ *Знать друг друга — не значит знать друг о друге все; это значит относиться друг к другу с симпатией и доверием, верить друг другу. Человек не должен вторгаться в чужую личность.*
- ♦ *Идеалы культуры иссякли потому, что не удалось достаточно прочно обосновать оптимистическое и этическое мировоззрение.*
- ♦ *Из тех, кто чувствует порыв и способен сделать свой труд призванием жизни, почти половина вынуждена отказаться от этого, и в основном из-за сложившихся обстоятельств. Те, кому посчастливится целиком отдаться любимому делу, должны почитать это за счастье. Счастливы те, чьи годы труда продолжительнее, чем годы поисков и ожидания. Счастливы те, кто полностью может отдаться этому.*
- ♦ *Культура начинается не с чтения и письма, а с ремесла.*
- ♦ *Личный пример не просто лучший метод убеждения, а единственный.*
- ♦ *Материальные достижения — это еще не культура; они становятся ею лишь в той мере, в какой их удастся поставить на службу идее совершенствования индивида и общества.*
- ♦ *Мне кажется, что врачи всегда проявляли больший интерес к человечеству, чем многие другие люди.*
- ♦ *Мой аргумент — моя жизнь.*
- ♦ *Мой жизненный опыт говорит о том, что у человека не может быть двух родных языков. Утверждать подобное — значит обманывать себя. А если кто и владеет в равной степени двумя языками, то все равно мыслит он лишь на одном и только им в действительности свободно и творчески пользуется.*
- ♦ *Не из чувства доброты по отношению к другому я кроток, миролюбив, терпелив и приветлив — я таков потому, что в этом поведении обеспечиваю себе глубочайшее самоутверждение.*
- ♦ *Нельзя же требовать от начальства, чтобы оно предчувствовало суждения будущих поколений.*
- ♦ *Нет удовлетворения выше, чем лечить людей.*
- ♦ *Никто из нас не имеет права пройти мимо страданий, за которые мы, собственно, не несем ответственности, и не предотвратить их.*
- ♦ *Общество боится человеческой личности, ибо в ней обретают голос дух и правда, которым общество предпочло бы никогда не давать слова. Но власть личности так же велика, как и ее страх.*
- ♦ *Отказаться мыслить — значит объявить о своем духовном банкротстве.*
- ♦ *Печали принято предаваться в праздности.*
- ♦ *Смысл человеческой жизни может быть достигнут только в рамках смысла всего мира.*
- ♦ *Соображение, будто индивид на основе правильно понятого эгоизма должен заставить себя действовать в интересах общего блага, подобно легко скользящему под парусами, но имеющему пробоину судну.*
- ♦ *Страдание — это тиран более жестокий, чем сама смерть.*
- ♦ *Судьба всякой истины сначала быть осмеянной, а потом уже признанной.*
- ♦ *Те, кто проводит операции на животных, испытывает на них лекарства или прививает болезни, дабы использовать результаты этих опытов в помощь людям, не должны утешаться мыслью, что их жестокие действия преследуют положительную цель.*
- ♦ *Только профессия врача приносит действительную помощь людям.*
- ♦ *Только то, что рождено разумом и обращается к разуму, может стать духовной силой для всего человечества.*
- ♦ *У правды нет урочного часа. Ее время всякий раз наступает тогда, и именно тогда, когда она кажется самой несвоевременной.*
- ♦ *Человек несет ответственность за зло, должен бороться с ним, а не сидеть сложа руки и ожидать божественного вмешательства.*
- ♦ *Человек овладевает природой, еще не научившись владеть собой.*
- ♦ *Я ... до тридцати лет должен постигнуть науки и искусство, а затем посвятить себя служению человечеству.*
- ♦ *Этика — это безгранично расширенная ответственность по отношению ко всему живущему.*
- ♦ *Я пришел к идее, что между миром, жизнью и моралью вместе с их идеалами культуры, воспринятыми мышлением, существует единство.*



А. И. ГАМАНОВИЧ

БОРИС ВЛАДИМИРОВИЧ ДРИВОТИНОВ — ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ-НЕВРОЛОГ И ПЕДАГОГ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
1134-й военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, Гродно, Беларусь

Статья посвящена научной, врачебной и педагогической деятельности известного невролога профессора Б. В. Дривотинова. Описан его трудовой путь, приведены основные сведения о его научных достижениях в области неврологии и многогранной общественной работе.

Ключевые слова: история медицины, неврология, Б. В. Дривотинов.

The article is dedicated to the scientific, treating, and educational activities of prof. B. V. Drivotinov, an outstanding neurologist. The professor's professional activities are described, the major data concerning his scientific successes in the sphere of neurology and comprehensive public activities is presented.

Key words: history of medicine, neurology, B. V. Drivotinov.

HEALTHCARE. 2017; 9: 77—80.

BORIS V. DRIVOTINOV, OUTSTANDING NEUROLOGIST AND EDUCATOR

A. I. Gamanovich

Борис Владимирович родился 14 марта 1922 г. в г. Вольске Саратовской губернии (РСФСР) в семье военнослужащего. Спустя год, отец демобилизовался и вернулся с семьей на родину в Минск, где Борис Дривотинов учился в средней школе № 18. Будучи школьником, в 9-м и 10-м классах увлекался авиацией, учился в минском аэроклубе. По окончании школы в 1940 г. поступил в Тамбовское военное летное училище. Его выпуск был ускоренным — началась Великая Отечественная война. Борис Владимирович воевал в составе 55-го бомбардировочного авиаполка на Юго-Западном и 3-м Украинском фронтах. Принимал участие в битве за Сталинград. В 1945 г. был тяжело ранен и демобилизован, летная карьера закончилась. Так Борис Дривотинов в 23 года стал инвалидом. Наблюдая в госпитале за работой студентов-практикантов медицинского института, Борис Дривотинов заинтересовался нелегкой профессией медиков. День Победы он встретил в госпитале. Не смотря на инвалидность и перерыв в обучении в пять лет Борис Владимирович поступил в 1945 г. в Саратовский мединститут, а на III курсе перевелся в Минский мединститут. Учиться было трудно, полностью отсутствовала материально-техническая база, не хватало не только стульев и столов, но и наглядных пособий. В мединсти-

туте Борис Дривотинов совмещал обучение и работу в должности заместителя председателя профкома института. После окончания института он остался работать на кафедре нервных болезней в должности клинического ординатора. В 1954—1957 гг. продолжил обучение в аспирантуре. В 1958 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию «О некоторых клинических особенностях инфекционной хореи». Профессор М. А. Хазанов так писал о своем



Фото 1. Борис Владимирович Дривотинов

ученике: «...оправдает себя не только как аспирант, но и как научный работник в будущем».

В 1957—1966 г. Борис Владимирович работал ассистентом кафедры и одновременно с 1958 по 1964 г. — главным врачом 2-й объединенной клинической больницы Минска — крупнейшего на то время, клинического объединения республики, в которое помимо стационара на 855 коек входили 6 поликлиник и 36 здравпунктов на предприятиях. Являясь в течение 7 лет главврачом, осуществил полную реконструкцию и капитальный ремонт старинных корпусов больницы, строительство главного корпуса. Больница была превращена в крупное современное клиническое учреждение.

В 1966—1974 г. Борис Владимирович работал в должности доцента кафедры. В 1973 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Клиника и патогенез неврологических нарушений при грыжах поясничных межпозвонковых дисков». Такой отзыв о работе оставил академик АН БССР Д. А. Марков: «Действительно работа Бориса Владимировича — это труд и труд, я бы сказал, гигантский, масштабный труд. Здесь и количественная сторона дела — более 500 случаев с многолетним наблюдением. Здесь и «знак качества»: исследование анатомопографических взаимоотношений корешков и элементов позвоночного канала, изучение морфологической и гистохимической структуры межпозвонковых дисков, вегетативно-сосудистых реакций на конечностях, состояния метаболизма белков и некоторых компонентов нейрогуморальной регуляции. Здесь и особенно важные иммунологические исследования с обоснованием значения аутоиммунного комплекса в диагностике и патогенезе грыж поясничных дисков. Наконец здесь и нейрохирургическая верификация и помощь 545 больным с разработкой показаний к хирургическому вмешательству, с учетом ближайших и отдаленных последствий, а также с другими терапевтическими рекомендациями».

В 1974—2012 г. — Б. В. Дривотинов получил звание профессора кафедры нервных и нейрохирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета.

В целом Борис Владимирович отдал педагогике и медицине более 60 лет жизни. За это время «вырастил» 19 кандидатов медицинских наук. Б. В. Дривотинов учил уважать свою профессию, всегда делился своим бесценным опы-

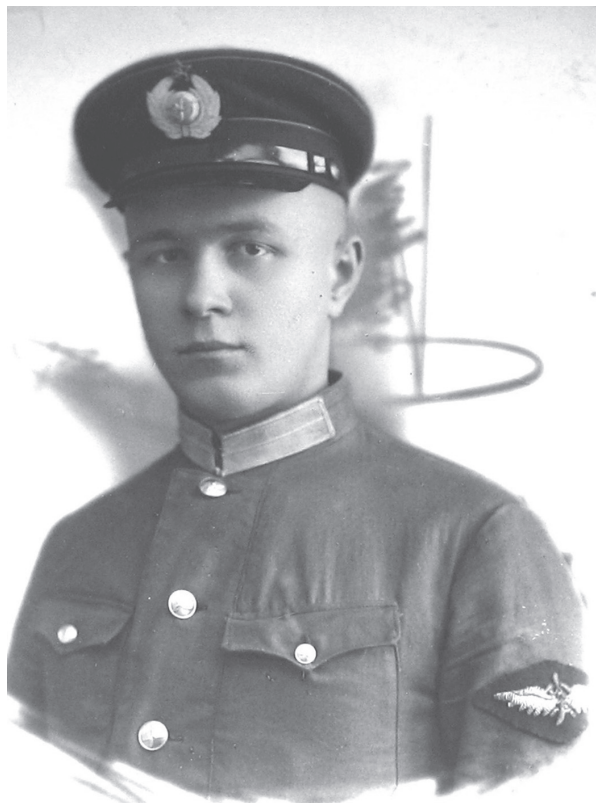


Фото 2. За день до войны (21.06.1941)

том. Он говорил: «Молодому специалисту сразу сложно постичь всю врачебную премудрость. Следует постоянно повышать свой уровень, не стесняться спрашивать совета, вдумчиво подходить к работе. Трудный диагноз вынашивается в долгих раздумьях — спешка здесь ни к чему, если, конечно, ситуация не критическая. Любой врач — еще и психолог. Нельзя недооценивать силу слова».

Борис Владимирович успешно сочетал профессиональные обязанности с многогранной общественной работой, являясь членом Проблемной комиссии АМН СССР по изучению заболеваний периферической нервной системы (1976—1990). С его участием и под руководством академика АМН СССР И. П. Антонова была создана клиническая классификация заболеваний периферической нервной системы. Совместно с учеными БелНИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии академиком И. П. Антоновым, профессорами А. Ф. Смеяновичем, Г. К. Недзьведом, В. Я. Латышевой, доцентом С. Д. Беззубиком был удостоен Государственной премии Республики Беларусь в области науки. Борис Владимирович являлся членом правления Всесоюзного общества невропатологов и психиатров, членом Ученого

совета БелНИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, членом Ученого совета Белорусского института усовершенствования врачей, членом Ученого совета Института физиологии АН БССР. Борис Владимирович плодотворно сотрудничал с такими выдающимися учеными, как профессора И. Э. Злотник, Я. Ю. Попелянский, А. А. Скоромец, Н. С. Мисюк, В. В. Евстигнеев, С. А. Лихачев, А. Е. Семак, А. С. Федулов, В. Б. Смычек, Я. А. Лупьян и др. В течение 32 лет со дня основания в 1975 г. он являлся председателем Минского городского и заместителем председателя Республиканского научного общества неврологов.

Борис Владимирович — автор более 500 научных работ, включая 5 монографий, 9 учебных и учебно-методических пособий, 7 изданий вышли под его научной редакцией. Он создал новое направление в неврологической науке, связанное с разработкой и обоснованием аутоиммунного патогенеза остеохондроза позвоночника и его клинических проявлений, а также с применением вычислительных кибернетических методов для ранней диагностики, прогнозирования тяжести течения и исхода неврологических проявлений остеохондроза позвоночника и других заболеваний нервной системы.



Фото 5. Сотрудники кафедры нервных и нейрохирургических болезней во главе с академиком Ф. В. Олешкевичем (первый слева)

Вместе с учениками разработал автоматизированные системы для ранней диагностики и прогнозирования пояснично-крестцовой радикулопатии, дискогенной люмбосакральной радикуломиелоишемии, исхода синдромов шейного остеохондроза и невралгии тройничного нерва, осложнений ишемического и геморрагического инсультов, клинических проявлений алкогольной полиневропатии, показания для хирургического лечения пояснично-крестцовой радикулопатии, невралгии тройничного нерва, прогнозирования исхода мануальной терапии и показания к ее применению при неврологических проявлениях поясничного остеохондроза (НППО), прогнозирования потери трудоспособности при НППО. Вычислительными методами разработаны также дифференциальная диагностика дискогенного пояснично-крестцового корешкового синдрома и опухоли, дифференциальная диагностика ишемического поражения каудального отдела спинного мозга и конского хвоста при грыжах поясничных дисков; топическая и дифференциальная диагностика грыж поясничных межпозвонковых дисков, эффективность первичной и вторичной профилактики НППО. Реализация разработанных вычислительных систем осуществляется посредством ЭВМ и вычислительных таблиц. С помощью указанных систем достигнуты более совершенный диагностический и прогностический уровень, снижение чистоты 6 исследуемых заболеваний нервной системы и их рецидивов, повышена эффективность и рентабельность лечебных и профилактических мероприятий.

Впервые опубликовал историю 2-й городской клинической больницы Минска (1960), а также совместно с академиком Ф. В. Олешкевичем историю кафедры нервных и нейрохирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета (2004).

Борис Владимирович награжден орденом Отечественной войны I степени, орденом «Знак Почета», медалями «За боевые заслуги», «За победу над Герма-

нией в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.», «За оборону Сталинграда», значками «Отличнику здравоохранения» (СССР) и «Отличнику санитарной обороны» (СССР), многочисленными грамотами и премиями МЗ СССР, БССР, ЦК ВКПБ, Совета Министров СССР, ЦК ВЛКСМ, ВЦСПС, КПСС, Республики Беларусь.

Американским биографическим институтом и Кембриджским биографическим центром Борис Владимирович был назван «Человеком года (1997, 2012)», внесен в американское и английское издание «Выдающиеся люди XX столетия» и «100 выдающихся профессионалов в области здравоохранения».

Всю свою жизнь Борис Владимирович был интеллигентным, доброжелательным и отзывчивым человеком, до последних минут оставался преданным своему любимому делу — науке и медицине.

Человек-эпоха, которого любили и уважали все, с кем ему когда-либо доводилось общаться. Отстояв нашу свободу в Великой Отечественной Войне, Борис Владимирович продолжал плодотворно трудиться на благо развития и процветания народа и государства.

Контактная информация:

Гаманович Андрей Игоревич — врач-невролог, подполковник медицинской службы, начальник неврологического отделения. 1134-й военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь. 230023, г. Гродно, ул. Дзержинского, 15; сл. тел. +375 29 563-49-62.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Great son of two fraternal peoples. SB Belarus' segodnja. 28 marta 2012 g. Available at: https://www.sb.by/articles/velikiy-syn-dvukh-bratskikh-narodov.html?AJAX_MONTH=11&AJAX_YEAR=2016&bxajaxid=3f8aac75742af489b21feb797e3f8206
2. I run through life so that my age does not catch up! Medicinskiy vestnik. June 28, 2012. Available at: <http://www.medvestnik.by/ru/people/view/boris-drivotinov-begu-po-zhizni-chtoby-voznrast-ne-dognal-9679-2012/>
3. Boris Vladimirovich Drivotinov. History of the Department of Nervous and Neurosurgical Diseases. Available at: <http://www.bsmu.by/page/3/1147/>
4. Drivotinov B.V., Oleshkevich F.V. 80 years of the Department of Nervous and Neurosurgical Diseases of BSMU. Medicinskiy zhurnal. №2, 2012. Available at: <https://medmag.bsmu.by/category8/c5f2fe529a880cd8e9c48ede5375f198/>
5. Neurological Department of the 2nd City Clinical Hospital in Minsk. Available at: http://www.2gkb.by/index.php?option=com_content&view=article&id=68:nevrologicheskoe-otdelenie&catid=15:otdeleniya-i-sluzhby&Itemid=282
6. My memory is alive ...Belorusskaya voennaya gazeta. 15.03.2016. №45. Available at: <http://vsr.mil.by/2016/03/15/pamyat-moya-zhiva/>
7. Drivotinov B. V. Prognosis and Diagnosis of Discogenic Lumbosacral Radiculitis / B. V. Drivotinov, Ya. A. Lupiyani. Minsk: Vysheyshaya shkola, 1982. 139 s. (in Russian)
8. Drivotinov B. V., Loginov V. G. Neurological Manifestations of Degenerative Disc Disease of the Spine / B. V. Drivotinov. Minsk: BGMU, 2011. 111 s. (in Russian)
9. Drivotinov B. V. Neurologic Disorders in Lumbar Osteochondrosis. Minsk: Belarus, 1979. 144 s.

Поступила 26.05.17.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение. Healthcare”(Минск), № 9 2017 г.
Рецензируемый научно-практический журнал
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 09.09.2016 г.
Регистрирующий орган:
Министерство информации Республики Беларусь
Учредитель
Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Главный редактор

Абаев Юрий Кафарович

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)
Гелжец Н. Ф. (верстка)
Бильдюк Е. М., Голдарь С. А., Лозицкая Н. А.,
Чапковская У. Л. (редакторы)

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Подписные индексы:

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

Подписано в печать 22.08.2017.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,75 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 9,8

Тираж 1669 экз. Зак. 2156

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.