



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№3/2011

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

Редакционная коллегия:

АРНАУТОВ О. В.
БАРКОВСКИЙ Е. В.
БЕЛЕЦКИЙ А. В.
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.
ВОРОБЕЙ А. В.
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.
ЖАРКО В. И.
КАРПОВ И. А.
КЕВРА М. К.
КУБАРКО А. И.
ЛОБКО П. И.
МАНАК Н. А.
ПОТАПНЕВ М. П.
СМЫЧЕК В. Б.
СОРОКА Н. Ф.
СУКАЛО А. В.
СУКОНКО О. Г.
ТЕРНОВ В. И.
ТИТОВ Л. П.
УЛАЩИК В. С. (зам. гл. редактора)
ФЕДОТОВА Л. А. (отв. секретарь)
ХОЛОДОВА Е. А.
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
ШОТТ А. В.

Редакционный совет:

ВАСИЛЬКОВ Н. А. (Гомель)
ДЕЙКАЛО В. П. (Витебск)
ДЕМИДЧИК Ю. Е. (Минск)
ДЕРКАЧ Ю. Н. (Витебск)
ЕПИФАНОВ И. В. (Гродно)
ЛИПНИЦКИЙ И. Э. (Минск)
ЛОСИЦКИЙ И. Г. (Брест)
ЛЫЗИКОВ А. Н. (Гомель)

ПИНЕВИЧ Д. Л. (Минск)
СИКОРСКИЙ А. В. (Минск)
СНЕЖИЦКИЙ В. А. (Гродно)
СТОЛЯРОВ А. Ю. (Минск)
ХОДЖАЕВ В. А. (Минск)
ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)
ШРУБОВ В. И. (Могилев)



Дорогие коллеги!

Прошло более 100 лет с тех пор, как В. К. Рентген открыл физическое явление, качественно изменившее диагностические возможности врача. Рентгенологический метод, наряду с электрокардиографией, измерением артериального давления, определением уровня сахара в крови, ознаменовал наступление эры инструментальных и лабораторных методов исследования. Произошла революция в диагностике болезней и, следовательно, во врачебном мышлении.

Безусловно, применение современных методов обследования способствует улучшению диагностики, а значит и результатов лечения многих болезней. Однако анализ свидетельствует – наблюдается избыточность диагностических исследований, а в ряде случаев, несоответствие между высоким уровнем технической оснащенности медицинских учреждений и качеством работы врачей. Неоправданно широкое использование технических средств диагностики оказывается своеобразной страховкой от сложностей и противоречий в клинике.

Врач, тяготеющий к техницизму, избирает для себя однозначность, во имя примитивной простоты и удобства он отказывается от постижения духовного мира пациента. В результате «серийность» мышления и действий у постели больного приводит к медицинскому догматизму и, как следствие, к диагностическим и терапевтическим ошибкам. Создается впечатление, что между врачом и больным все более плотной стеной встает новая техника, и в этом усматривается ослабление столь важных в медицине межличностных контактов, процесс ее «дегуманизации». Ценой, которую платит современная медицина за все более совершенную техническую оснащенность, оказывается атрофия клинического мышления, инфляция авторитета врача, где за сугубо механической работой упускается подлинное искусство врачевания.

Техницизм в настоящее время преуспевает не только в клинической медицине, но и в медицинских вузах. Все более широкое использование программированного обучения, успешно загружающего (!) мозг будущего врача огромным количеством частных фактов, дает проигрыш в самом главном – в умении думать, размышлять над этими фактами, понимать объединяющие их закономерности, осваивать клиническое мышление, то есть тому, чему может научить лишь пример и живое слово талантливого преподавателя. М. Монтень утверждал: «Мозг, хорошо устроенный, стоит больше, чем мозг, хорошо наполненный». Клинической медицине сегодня угрожают две опасности: 1) фетишизация техники и 2) пренебрежение врачебным мышлением. Современная медицинская техника с ее небывалыми возможностями все больше нуждается во враче-мыслителе с широким медицинским и философским кругозором.

Достижения научно-технического прогресса существенно изменили представление о возможностях объективизации патологических процессов в организме человека. В этом большое завоевание и, как ни парадоксально, – одна из проблем медицины. Обусловлено это отставанием уровня общего развития и мышления врача от достижений науки, «поклонением» медицинской технике, верой в ее непогрешимость и безграничные возможности, переоценкой значимости инструментальных методов и приуменьшением важности клинического исследования. Медицинская техника приказывает врачу, у которого нет своего мнения, тогда как думающего врача она обеспечивает лишь дополнительной информацией, делая его решение более убедительным.

Действительно ли вооруженность врача новой техникой, эта «добродетель», может превратиться в свою противоположность? А как считаете Вы?

С уважением

Ю.К. Абаев

Клиническая медицина

Clinical Medicine

Сахаров И. В., Сукало А. В., Черствый Е. Д. Экспрессия подокаликсина в клубочках почки при нефротическом синдроме у детей 4	Sakharov I. V., Sukalo A. V., Tcherstvy E. D. Characteristics of podokalixine expression in renal glomerulus under nephritic syndrome in children
Васильев А. В., Васильев В. С., Лиопо Т. В., Цыркунов В. М., Шейко М. И., Богуцкий М. И., Невгень И. Н., Озимко Д. А. Варианты поражения нервной системы при инфекционной патологии 9	Vasiliev A. V., Vasiliev V. S., Liopo T. V., Tsyrukunov V. M., Sheiko M. I., Bogutsky M. I., Nevgen I. N., Ozimko D. A. Nervous system disorders nosological and clinical variants under infectious pathology
Кузьмич Е. А., Змачинский В. А., Миланович Н. Ф., Новоселова Н. А. Применение факторов роста после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аллогенных гемопоэтических клеток 13	Kuzmich E. A., Zmachinsky V. A., Milanovich N. F., Novosyolova N. A. Appliance of hemopoietic growth factors after high-dose chemotherapy accompanied by allogenic hemopoietic cells transplantation
Цукерман Ю. В., Моссэ К. А. Нуклеотидная последовательность 11-го экзона гена фенилаланин- гидроксилазы у пациентов с фенилкетонурией 17	Tsukerman Yu. V., Mossee K. A. Molecular-and-genetic analysis of phenylalanine hydroxylase gene 11th exon nucleotide sequence in patients with phenylketonuria
Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология	
Станько Э. П. Наркотическая зависимость и ВИЧ-инфекция 20	Stanko E. P. Drug abuse and HIV infection
Дискуссии	
Ростовцев В. Н. Оздоровительная медицина 25	Rostovtsev V. N. Health saving medicine
Лекции и обзоры	
Улащик В. С., Сорока Н. Ф. Остеопороз и физические методы лечения 29	Ulashchik V. S., Soroka N. F. Osteoporosis and physical methods of treatment
Лапотентова Е. С. Болезнь Гоше: патогенез, клиника, диагностика и лечение 38	Lapotentova E. S. Gaucher disease pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management
Войтович Т. Н. Частые острые респираторные заболевания у детей: причины, профилактика, лечение 45	Voitovich T. N. Frequent acute respiratory diseases in children: causes, prevention, management
Трисветова Е. Л. Дифференциальный диагноз при кашле и мукоактивные препараты 48	Trisvetova E. L. Differential diagnosis and mucoactive preparation choice for cough
Сытый В. П. Эффективность сверхмалых доз антител к α -фактору некроза опухоли при артропатиях 53	Syty V. P. Efficiency of supersmall doses of antibodies to tumor necrosis factor β under arthropathies
Обмен опытом	
Вашкевич Г. В., Имшенецкая Т. А., Ситник Г. В. Эффективность синусотрабекулоэктомии с интрасклеральной и эписклеральной амнио- пластикой при рефрактерной глаукоме 56	Vashkevich G. V., Imshenetskaya T. A., Sitnik G. V. Amnioplasty effect on filtration pad structure in case of sinustrabeculectomy
В помощь практическому врачу	
Комиссарова С. М., Вайханская Т. Г., Шкет А. П., Спиридонов С. В., Петровская М. Е. Лечение больных с гипертрофической кардиомиопатией 63	Komissarova S. M., Vaikhanskaya T. G., Shket A. P., Spiridonov S. V., Petrovskaya M. E. Current approaches to treating patients with primary hypertrophic cardiomyopathy
Якуц О. А., Моссэ К. А., Лихачев С. А., Плешко И. В. Молекулярно-генетическая диагностика болезней, связанных с поражением экстрапирамидной системы 68	Yakuts O. A., Mossee K. A., Likhachev S. A., Pleshko I. V. Molecular-and-genetic diagnosis of diseases extra- pyramid system being mainly involved
Гурджян Т. А., Колтович Г. К., Макарова Л. П., Потрясова Н. В., Цыганова Е. Г., Синюгина Н. В., Ворушило Е. А., Клыга Е. К. Новый метод лечения аккомодативной астенопии 71	Gurdjyan T. A., Koltovich G. K., Makarova L. P., Potryasova N. V., Tsyganova E. G., Sinyugina N. V., Vorushilo E. A., Klyga E. K. New method for managing accommodation asthenopy
Круглый стол	
Сахарный диабет 76	Diabetes Mellitus

Сакхаров И. В., Сукало А. В., Черствый Е. Д. Экспрессия подокаликсина в клубочках почки при нефротическом синдроме у детей 4	Sakharov I. V., Sukalo A. V., Tcherstvy E. D. Characteristics of podokalixine expression in renal glomerulus under nephritic syndrome in children
Васильев А. В., Васильев В. С., Лиопо Т. В., Цыркунов В. М., Шейко М. И., Богуцкий М. И., Невгень И. Н., Озимко Д. А. Варианты поражения нервной системы при инфекционной патологии 9	Vasiliev A. V., Vasiliev V. S., Liopo T. V., Tsyrukunov V. M., Sheiko M. I., Bogutsky M. I., Nevgen I. N., Ozimko D. A. Nervous system disorders nosological and clinical variants under infectious pathology
Кузьмич Е. А., Змачинский В. А., Миланович Н. Ф., Новоселова Н. А. Применение факторов роста после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аллогенных гемопоэтических клеток 13	Kuzmich E. A., Zmachinsky V. A., Milanovich N. F., Novosyolova N. A. Appliance of hemopoietic growth factors after high-dose chemotherapy accompanied by allogenic hemopoietic cells transplantation
Цукерман Ю. В., Моссэ К. А. Нуклеотидная последовательность 11-го экзона гена фенилаланин- гидроксилазы у пациентов с фенилкетонурией 17	Tsukerman Yu. V., Mossee K. A. Molecular-and-genetic analysis of phenylalanine hydroxylase gene 11th exon nucleotide sequence in patients with phenylketonuria
Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology	
Станько Э. П. Наркотическая зависимость и ВИЧ-инфекция 20	Stanko E. P. Drug abuse and HIV infection
Discussions	
Ростовцев В. Н. Оздоровительная медицина 25	Rostovtsev V. N. Health saving medicine
Lectures and Reviews	
Улащик В. С., Сорока Н. Ф. Остеопороз и физические методы лечения 29	Ulashchik V. S., Soroka N. F. Osteoporosis and physical methods of treatment
Лапотентова Е. С. Болезнь Гоше: патогенез, клиника, диагностика и лечение 38	Lapotentova E. S. Gaucher disease pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management
Войтович Т. Н. Частые острые респираторные заболевания у детей: причины, профилактика, лечение 45	Voitovich T. N. Frequent acute respiratory diseases in children: causes, prevention, management
Трисветова Е. Л. Дифференциальный диагноз при кашле и мукоактивные препараты 48	Trisvetova E. L. Differential diagnosis and mucoactive preparation choice for cough
Сытый В. П. Эффективность сверхмалых доз антител к α -фактору некроза опухоли при артропатиях 53	Syty V. P. Efficiency of supersmall doses of antibodies to tumor necrosis factor β under arthropathies
Sharing Experience	
Вашкевич Г. В., Имшенецкая Т. А., Ситник Г. В. Эффективность синусотрабекулоэктомии с интрасклеральной и эписклеральной амнио- пластикой при рефрактерной глаукоме 56	Vashkevich G. V., Imshenetskaya T. A., Sitnik G. V. Amnioplasty effect on filtration pad structure in case of sinustrabeculectomy
Help to Practitioner	
Комиссарова С. М., Вайханская Т. Г., Шкет А. П., Спиридонов С. В., Петровская М. Е. Лечение больных с гипертрофической кардиомиопатией 63	Komissarova S. M., Vaikhanskaya T. G., Shket A. P., Spiridonov S. V., Petrovskaya M. E. Current approaches to treating patients with primary hypertrophic cardiomyopathy
Якуц О. А., Моссэ К. А., Лихачев С. А., Плешко И. В. Молекулярно-генетическая диагностика болезней, связанных с поражением экстрапирамидной системы 68	Yakuts O. A., Mossee K. A., Likhachev S. A., Pleshko I. V. Molecular-and-genetic diagnosis of diseases extra- pyramid system being mainly involved
Гурджян Т. А., Колтович Г. К., Макарова Л. П., Потрясова Н. В., Цыганова Е. Г., Синюгина Н. В., Ворушило Е. А., Клыга Е. К. Новый метод лечения аккомодативной астенопии 71	Gurdjyan T. A., Koltovich G. K., Makarova L. P., Potryasova N. V., Tsyganova E. G., Sinyugina N. V., Vorushilo E. A., Klyga E. K. New method for managing accommodation asthenopy
Talking at Round Table	
Сахарный диабет 76	Diabetes Mellitus



И. В. САХАРОВ, А. В. СУКАЛО, Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ

ЭКСПРЕССИЯ ПОДОКАЛИКСИНА В КЛУБОЧКАХ ПОЧКИ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Установить связь между экспрессией подокаликсина в клубочках почки и основными клинико-лабораторными проявлениями нефротического синдрома у детей.

Материал и методы. Исследование проводили на текущем и архивном материале пункционных нефробиопсий, взятых у 30 детей с нефротическим синдромом, нефропатией с протеинурией, нефротической формой хронического гломерулонефрита, а также с другими диагнозами с нефротическим уровнем протеинурии (более 50 мг/кг/сут). Осуществляли иммуногистохимическое окрашивание препаратов с использованием моноклональных мышиных антител к человеческому подокаликсину. В каждом случае делали снимки пяти клубочков почки и последующую морфометрию. Для оценки экспрессии подокаликсина в клубочках почки была разработана методика подсчета коэффициентов экспрессии.

Результаты. Были выделены две группы: в 1-ю вошли больные с нефропатией «минимальных изменений», во 2-ю — с мезангиальной пролиферацией и фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Установлена достоверно меньшая экспрессия подокаликсина у пациентов 2-й группы. Достоверных различий по уровням протеинурии и другим лабораторным показателям не выявлено. Статистически значимой разницы в экспрессии подокаликсина при разных уровнях протеинурии и при разном клиническом ответе на терапию глюкокортикостероидами не обнаружено. Корреляционной связи экспрессии подокаликсина с уровнем протеинурии, содержанием общего белка, альбумина, холестерина, мочевины и креатинина в сыворотке крови не выявлено. Установлено отсутствие влияния кровенаполнения капилляров клубочков почки на оценку экспрессии иммуногистохимических маркеров.

Заключение. Снижение экспрессии подокаликсина при мезангиальной пролиферации и фокально-сегментарном гломерулосклерозе косвенно указывает на изменение отрицательного заряда гломерулярного фильтра при данных морфологических вариантах нефротического синдрома. Отсутствие связи экспрессии подокаликсина с клинико-лабораторными проявлениями заболевания может быть обусловлено проведенной терапией.

Ключевые слова: нефротический синдром, гломерулярный фильтр, биопсия почки, иммуногистохимия, подокаликсин.

Протеинурия является ведущим симптомом нефротического синдрома. Протеинурией нефротического уровня считается потеря с мочой 3 г/сут белка и более у взрослых и 50 мг/кг/сут и более у детей. Проникновение белка (в основном, альбумина) в первичную мочу является следствием повышения проницаемости гломерулярного фильтра. В норме он обеспечивает селективную фильтрацию по заряду (за счет анионных веществ гломерулярной базальной мембраны и гликокаликса клеточных элементов) и по размеру (благодаря наличию щелевой диафрагмы). В норме белки с высокой молекулярной массой, а так-

же большая часть белков со средней молекулярной массой (в том числе альбумин) почти полностью задерживаются в просвете капилляров. Пассаж белков с низкой молекулярной массой (менее 40 кД) и радиусом менее 300 нм через стенки капилляров клубочков почки не ограничен.

Причинами протеинурии при нефротическом синдроме могут быть как повреждения щелевой диафрагмы, так и снижение отрицательного заряда компонентов гломерулярного фильтра. В щелевой диафрагме есть поры, диаметр которых несколько меньше диаметра молекулы альбумина, что и обеспечивает селективность по размеру. Повреждение щелевой диафрагмы связывают с наследственными дефектами ее компонентов (нефрин, подоцин, Neph1, Neph2, CD2AP и др.). Такие повреждения клинически чаще всего проявляются стероидорезистентным нефротическим синдромом. При проведении электронной микроскопии клубочков можно обнаружить, что «малые ножки» подоцитов (висцеральные эпителиальные клетки) отсутствуют, а стенки капилляров со стороны мочевого пространства покрыты сплошным слоем цитоплазмы. Этот феномен получил название «слияние малых ножек» [1].

Селективность по заряду обеспечивают все три слоя гломерулярного фильтра (эндотелий, гломерулярная базальная мембрана, подоциты). Альбумин, как и большинство других белков плазмы, имеет отрицательный заряд. Стенки капилляров также заряжены отрицательно. Электростатические силы, возникающие между стенками капилляров и молекулами белков, не позволяют последним проникать в пространство капсулы Шумлянско—Боумена. Отрицательный заряд гломерулярной базальной мембраны придают протеогликаны, содержащие сульфатную группу. Показано, что протеинурия при нефропатии минимальных изменений не сопровождается экспрессией анионных веществ в гломерулярной базальной мембране [2]. В то же время у пациентов с нефротическим синдромом обнаружены изменения отрицательного заряда гликокаликса эндотелиоцитов и подоцитов. Этот заряд в основном обеспечивается подокаликсином.

Подокаликсин — трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 150—165 кД, относится к CD34-подобным сиаломуцинам. Впервые обнаружен D. Kerjaschki и соавт. в подоцитах клубочков почки крысы [3]. Отрицательный заряд подокаликсину придают сульфатные группы и остатки сиаловой кислоты. Кроме подоцитов подокаликсин экспрессируется в тромбоцитах, мегакариocyтах, стволовых клетках костного мозга. Подокаликсин обнаружен также в эндотелии сосудов, в том числе капилляров [4].

В подоцитах подокаликсин локализуется не на базальной, а на апикальной поверхности, обращенной в пространство капсулы Шумлянско—Боумена

[5]. Однако показано, что при отсутствии подокаликсина наблюдается усиленная адгезия подоцитов к гломерулярной базальной мембране, что связано с изменением свойств базальной поверхности подоцитов [6]. Механизм этого феномена пока не установлен. Подокаликсин также ингибирует адгезию между «малыми ножками» подоцитов и тем самым обеспечивает существование фильтрационных щелей между ними [7]. В эксперименте R. Douppas и соавт. получена линия мышей с дефектом гена подокаликсина (локус 7q32-q33). При электронной микроскопии клубочков почек было обнаружено слияние «малых ножек» подоцитов, а также показано, что вместо щелевых диафрагм между клетками висцерального эпителия формировались плотные адгезионные контакты, чего никогда не бывает в норме [8]. Эти данные свидетельствуют о важной роли подокаликсина в правильном формировании подоцитов, их отростков и «малых ножек». У мышей развивалась не протеинурия и другие признаки нефротического синдрома, а анурия. У человека дефекты гена подокаликсина не описаны.

Нейтрализация заряда гликокаликса подоцитов в эксперименте также приводит к слиянию их «малых ножек» [9]. Это объясняется тем, что подокаликсин связан с актином цитоскелета, филаменты которого обеспечивают поддержание формы отростков и «малых ножек» подоцитов [10]. Показано, что разрыв этой связи при пуромидининдуцированном нефрозе у крыс ведет к появлению той же электронно-микроскопической картины, что и при нефротическом синдроме [11].

Необходимо отметить, что повреждения щелевой диафрагмы и снижение отрицательного заряда стенок капилляров могут приводить к одинаковым изменениям при электронной микроскопии клубочков почки — слиянию «малых ножек» подоцитов. Связь между такими морфологическими изменениями и протеинурией хорошо известна, но ее механизм пока недостаточно изучен.

Экспрессия подокаликсина в значительной степени регулируется микроокружением подоцитов. Например, при отсутствии ламинина и других белков базальной мембраны в культуре клеток подоциты не экспрессируют подокаликсин. Также установлено ингибирующее влияние высоких концентраций глюкозы на экспрессию подокаликсина, что имеет место при

диабетической нефропатии [6]. Наиболее важными регуляторами экспрессии подокаликсина являются продукты генов WT1 (фактор транскрипции, супрессор опухоли Вильмса) и p53 (регулятор клеточного цикла, супрессор многих злокачественных опухолей человека) [12]. В настоящее время активно изучается роль подокаликсина и его антиадгезивных свойств в прогрессии злокачественных опухолей, в частности опухолей молочной железы и простаты.

Целью исследования явилось установление связи между экспрессией подокаликсина в клубочках почки и основными клинико-лабораторными проявлениями нефротического синдрома у детей.

Материал и методы

Исследование проводили на текущем и архивном материале пункционных нефробиопсий, взятых у 30 детей с нефротическим синдромом, нефропатией с протеинурией, хроническим гломерулонефритом, нефротической формой, а также с другими диагнозами с нефротическим уровнем протеинурии (более 50 мг/кг/сут). Все биопсии были выполнены на базе 2-й городской детской клинической больницы Минска.

Клинико-морфологическая характеристика исследованной группы больных представлена в таблице. Медиана возраста пациентов на момент проведения нефробиопсии составила 9 лет (1—17 лет), медиана длительности наблюдения от начала заболевания до проведения нефробиопсии — 36 мес (1—146 мес). Медиана возраста, когда возникла болезнь, составила 4 года (0—15 лет).

В исследовании были учтены как важнейшие лабораторные характеристики нефротического синдрома (уровень суточной протеинурии, содержание общего белка, альбумина и холестерина в сыворотке крови), так и показатели, характеризующие азотовыделительную функцию почек (содержание мочевины и креатинина). Медиана суточной протеинурии оказалась 29,42 мг/кг/сут (нижний и верхний квартиль — 6,35 и 70,65 соответственно). У многих детей уровень протеинурии был ниже нефротического, так как на момент проведения нефробиопсии большинство больных уже прошли часть курса терапии нефротического синдрома. Медиана содержания общего белка в сыворотке крови составила 54,80 г/л (нижний и верхний квартиль — 46,15 и 62,00), альбумина — 27,50 г/л

Клинико-морфологическая характеристика исследованной группы

Характеристика		Число случаев, n	%
Пол	Мужской	19	63,3
	Женский	11	36,7
Клинический диагноз	Нефротический синдром	23	76,7
	Нефропатия с протеинурией	3	10,0
	Хронический гломерулонефрит, нефротическая форма	2	6,7
	Другие	2	6,7
Гистологический диагноз	Нефропатия «минимальных изменений»	22	73,3
	Мезангиальная пролиферация	6	20,0
	Фокально-сегментарный гломерулосклероз	2	6,7
Ответ на глюкокортико-стероидную терапию	Чувствительность	25	83,3
	Резистентность	5	16,7

(нижний и верхний квартиль — 19,00 и 35,55). Следует отметить, что уровень содержания общего белка в сыворотке крови у большинства больных был снижен незначительно, а медиана попадает в уровень возрастной нормы (52—76 г/л). В то же время уровень альбумина снижался более существенно (при возрастной норме 38—54 г/л), хотя больные получали необходимое лечение, в том числе и внутривенное введение растворов альбумина. Уровень холестерина был умеренно повышен: медиана составила 7,75 ммоль/л (нижний и верхний квартиль — 5,70 и 10,70) при возрастной норме 3,13—5,25 ммоль/л. Уровень мочевины и креатинина оказался в пределах нормы: медиана содержания мочевины составила 5,50 ммоль/л (нижний и верхний квартиль — 4,10 и 6,40), креатинина — 51,50 мкмоль/л (нижний и верхний квартиль — 46,15 и 62,00). В целом изменения лабораторных показателей, обнаруженные у обследованных пациентов, оказались характерными для нефротического синдрома (протеинурия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия). Установить характер диспротеинемии не представилось возможным, так как протеинограмма белков была выполнена не во всех случаях.

Для иммуногистохимического исследования препаратов использовали моноклональные мышиные антитела к человеческому подокаликсину (R&D Systems, США). Для визуализации применяли EnVision (DAKO Cytomation, Дания). В качестве хромогена использовали диаминобензидин с последующим докрасиванием препарата гематоксилином Майера. Подокаликсин экспрессировался в подоцитах и эндотелиоцитах клубочков почки, а также в эндотелиоцитах сосудов интерстиция, что и служило внутренним позитивным контролем (рис. 1).

В каждом случае делали снимки пяти клубочков почки с увеличением 400 и последующую морфометрию с использованием программного обеспечения WCIF ImageJ 1.42q. Для оценки экспрессии подока-

ликсина в клубочках почки была разработана методика подсчета коэффициентов экспрессии.

В большинстве исследований экспрессия иммуногистохимических маркеров в клубочках почки оценивается по отношению ко всей площади среза клубочка ($S_{\text{клуб.}}$). При этом не учитывается, что эта площадь в значительной мере зависит от степени кровенаполнения капилляров. Поэтому была также оценена экспрессия подокаликсина по отношению к площади клеток клубочка почки ($S_{\text{клет.}}$). Чтобы вычислить последнюю, из площади клубочка почки вычитали суммарную площадь просветов капилляров, которую в свою очередь устанавливали с помощью цветовой пороговой сегментации. Все площади выражены в пикселях. Экспрессию подокаликсина определяли количеством позитивно окрашенных пикселей также при помощи цветовой пороговой сегментации (рис. 2). Для оценки экспрессии подсчитывали отношение площади экспрессии к площади клеток, а также к общей площади клубочка почки. Таким образом, были получены два коэффициента экспрессии (КЭ):

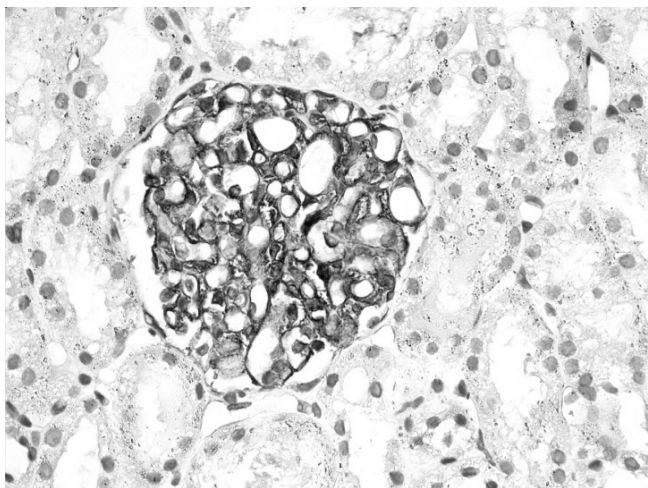
КЭ1 = количество позитивных пикселей / $S_{\text{клет.}}$;

КЭ2 = количество позитивных пикселей / $S_{\text{клуб.}}$.

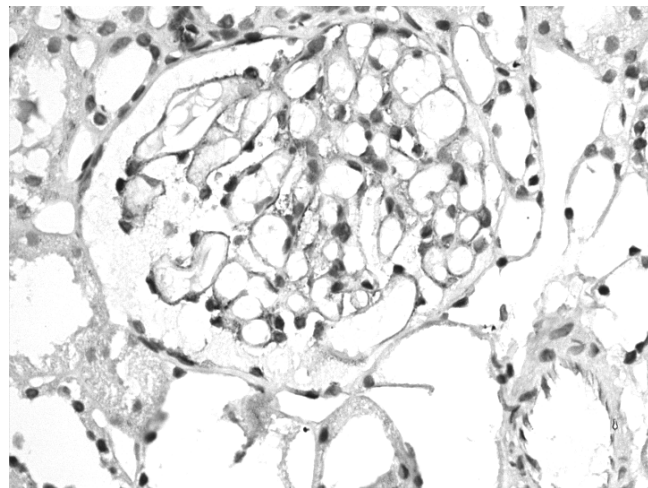
При нефропатии «минимальных изменений» и мезангиальной пролиферации подсчет проводили в случайно выбранных клубочках почки. При фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) учитывали экспрессию только в клубочках почки без склеротических изменений, поскольку в участках склероза она отсутствует.

Результаты и обсуждение

При анализе влияния морфологического варианта заболевания на выраженность экспрессии подокаликсина среди больных были выделены 2 группы: 1-я включала больных с нефропатией «минимальных изменений», 2-я — с мезангиальной пролиферацией и ФСГС. С использованием непараметрического критерия Манна—Уитни выявлены достоверные различия



а



б

Рис. 1. Разные уровни экспрессии подокаликсина в клубочках почки: а — коэффициент экспрессии (КЭ2) 47,92; б — коэффициент экспрессии (КЭ2) 9,47. Ув. 400

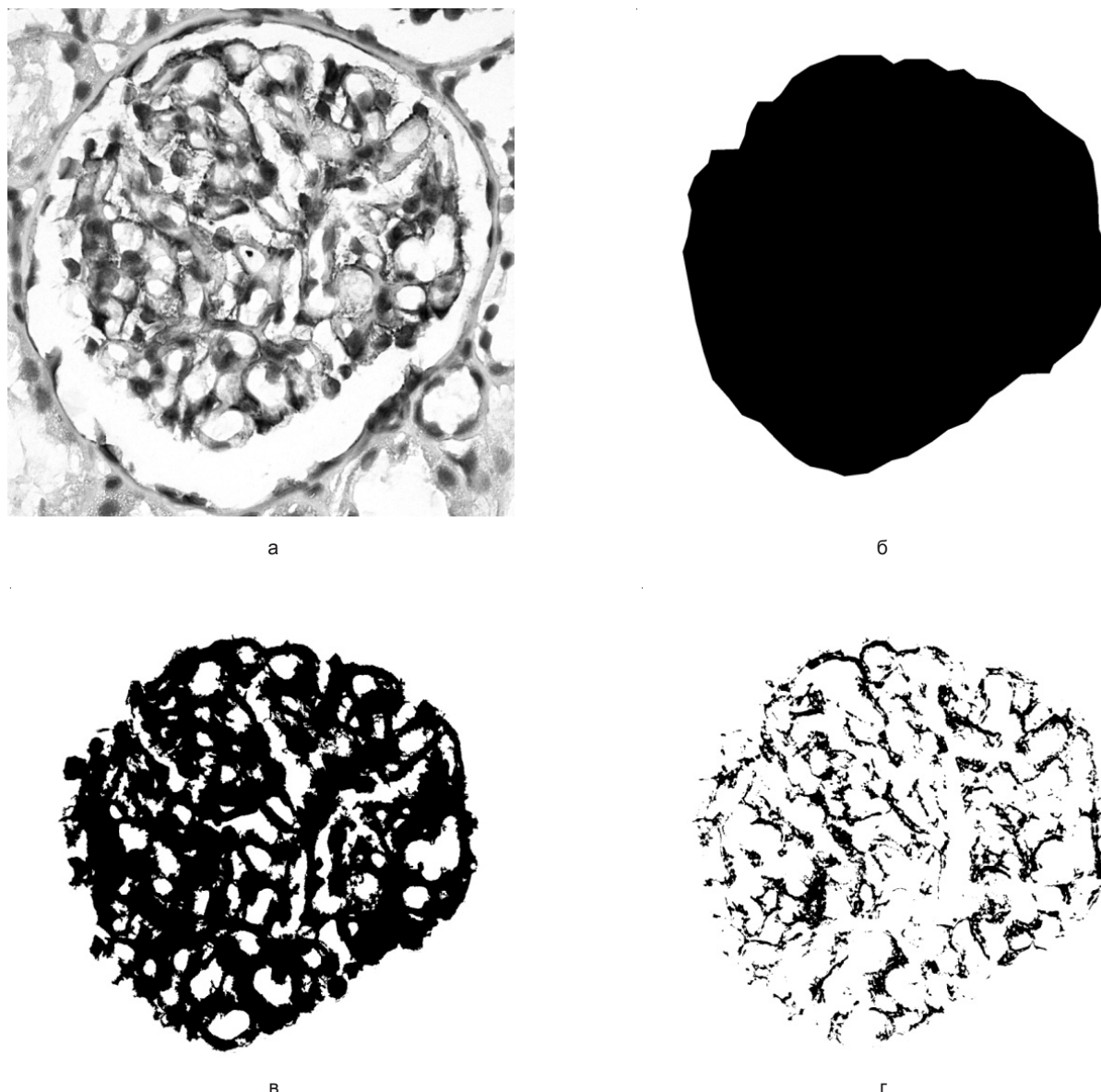


Рис. 2. Сегментация изображения для анализа: а — исходное изображение, б — площадь клубочка почки, в — площадь клеток, г — площадь экспрессии подокаликсина

по обоим коэффициентам экспрессии. Во 2-й группе экспрессия подокаликсина была достоверно меньше. При этом между двумя коэффициентами установлена прямая сильная корреляция (ρ Спирмена 0,98; $P < 0,001$). При наличии такой корреляции степень наполнения капилляров клубочка почки при оценке экспрессии маркеров можно не учитывать. Следовательно, достаточно рассчитывать коэффициент экспрессии только по отношению к площади всего клубочка почки (КЭ2), что менее трудоемко. Достоверных различий по уровням протеинурии и другим лабораторным показателям не выявлено. Возраст больных и время начала заболевания в 1-й группе были достоверно меньше ($P < 0,05$ для обоих показателей). Эти данные указывают на то, что мезангиальная пролиферация и ФСГС, вероятно, развиваются более продолжительно. Косвенно это подтверждает теорию прогрессии нефропатии «минимальных изменений» в мезангиальную пролиферацию и, возможно, в ФСГС [1].

В 2 случаях кроме рутинного гистологического и иммуногистохимического исследования была проведена электронная микроскопия биопсийного материала, в ходе которой обнаружены признаки слияния «малых ножек» подоцитов (рис. 3). Выявленные изменения соответствуют описанным в научной литературе при нефротическом синдроме.

Следует отметить, что развитие более неблагоприятных морфологических вариантов нефротического синдрома (мезангиальной пролиферации и ФСГС) сопровождается меньшей экспрессией подокаликсина, чем при нефропатии «минимальных изменений». Это косвенно указывает на снижение отрицательного заряда гломерулярного фильтра при ФСГС и мезангиальной пролиферации. При этом статистически достоверной разницы в экспрессии при разных уровнях протеинурии и при разном клиническом ответе на терапию глюкокортикостероидами (стероидочувствительность и стероидорезистентность) не выявлено. Это

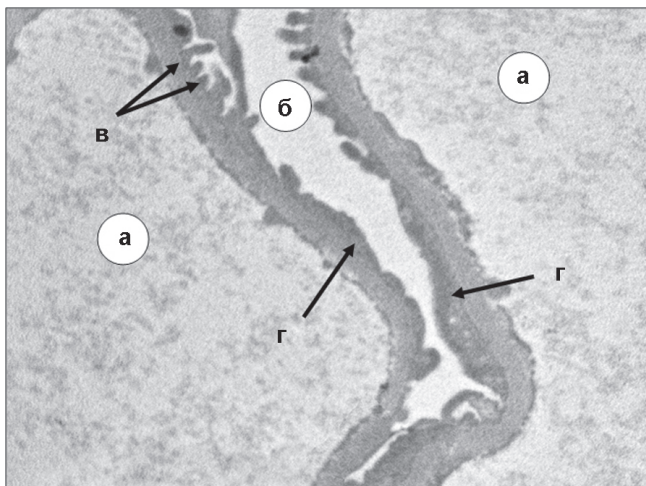


Рис. 3. Электронно-микроскопические изменения при нефротическом синдроме: а — просвет капилляра; б — пространство капсулы Шумлянского—Боумана; в — неизмененные «ножки» подоцитов; г — слившиеся «ножки» подоцитов. Ув. 8000

может указывать на то, что изменение экспрессии подокаликсина, а значит и снижение отрицательного заряда, не играет решающей роли в развитии протеинурии при нефротическом синдроме. Однако необходимо указать на небольшой объем выборки в проведенном исследовании, что обусловлено малым количеством архивного материала, пригодного для иммуногистохимического исследования. Для более точной характеристики экспрессии подокаликсина при нефротическом синдроме требуются дополнительные исследования.

Статистический анализ не выявил корреляционной связи экспрессии подокаликсина с уровнем протеинурии, содержания общего белка, альбумина, холестерина, мочевины и креатинина в сыворотке крови. Следует учитывать, что исследование проводили в группе больных, получавших к моменту проведения нефробиопсии необходимую терапию, что не может не отразиться на лабораторных показателях. Также неизвестно влияние глюкокортикостероидов на экспрессию подокаликсина в клубочках почки, поэтому желателен биопсийный материал получать до назначения гормонального лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Olson J. L. // *Heptinstall's Pathology of the Kidney*/ Ed. J. C. Jennette, J. L. Olson, M. M. Schwartz, et al.— Lippincott Williams & Wilkins, 2007.— Ch. 5.— P. 126—154.

2. Wijnhoven T. J. M., Geelen J. M., Bakker M., et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2007.— Vol. 22.— P. 2886—2893.
3. Kerjaschki D., Sharkey D. J., Farquhar M. G. // *J. Cell. Biol.*— 1984.— Vol. 98.— P. 1591—1596.
4. Horvat R., Hovorka A., Dekan G., et al. // *J. Cell. Biol.*— 1986.— Vol. 102.— P. 484—491.
5. Sawada H., Stukenbrok H., Kerjaschki D., et al. // *Am. J. Pathol.*— 1986.— Vol. 125.— P. 309—318.
6. Economou C. G., Kitsiou P. V., Tzinia A. K., et al. // *J. Cell Sci.*— 2004.— Vol. 117.— P. 3281—3294.
7. Takeda T., Go W. Y., Orlando R. A., Farquhar M. G. // *Mol. Biol. Cell.*— 2000.— Vol. 11.— P. 3219—3232.
8. Doyonnas R., David B., Kershaw D. B., Duhme C., et al. // *J. Exp. Med.*— 2001.— Vol. 194.— P. 13—27.
9. Andrews P. M. // *Kidney Int.*— 1979.— Vol. 15.— P. 376—385.
10. Orlando R. A., Takeda T., Zak B., et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2001.— Vol. 12.— P. 1589—1598.
11. Takeda T., McQuistan T., Orlando R. A., Farquhar M. G. // *J. Clin. Invest.*— 2001.— Vol. 108.— P. 289—301.
12. Stanhope-Baker P., Kessler P. M., Li W., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2004.— Vol. 279.— P. 33575—33585.

Поступила 20.07.10.

CHARACTERISTICS OF PODOKALIXINE EXPRESSION IN RENAL GLOMERULUS UNDER NEPHRITIC SYNDROME IN CHILDREN

I. V. Sakharov, A. V. Sukalo, E. D. Tcherstvy

Objective. To determine the association between the podocalixine expression in renal glomerulus and the basic clinical and laboratory manifestations of nephritic syndrome in children.

Materials and methods. The study was performed on the current and archive materials obtained in puncture nephrobiopsies in thirty children with nephrotic syndrome, nephropathy and proteinuria, chronic glomerulonephritis nephrotic form as well as in those having another diagnosis the proteinuria level being a nephrotic one (over 50 mg/kg/day). The preparations were stained immunohistochemically applying mice monoclonal anti-bodies to the human podocalixine. Shots of five renal glomeruli were made every times the magnitude being 400 and after that morphometry was made. A technique of counting the expression coefficients was developed for assessing the podocalixine expression in the renal glomeruli.

Results. Among the patients two groups were separated: the 1st group included the patients with minimal nephropathic changes, the 2nd group was formed of the patients having mesangial proliferation and focal-segmental glomerulosclerosis. A reliably lower podocalixine expression was detected in the patients from the 2nd group. The proteinuria and the other laboratory values did not demonstrate reliable differences. No statistically reliable difference was found in the podocalixine expression under proteinuria various levels and under differing responses to the glucocorticosteroid therapy. The podocalixine expression was determined not to correlate with the proteinuria level, the protein, albumin, cholesterol, urea, and creatinine contents. The renal glomeruli capillaries blood filling was not found to effect the immunohistochemical markers expression.

Conclusion. The podocalixine expression reduction under mesangial proliferation and focal-segmental glomerulosclerosis was determined point indirectly at the glomerular filter negative charge changing under the abovementioned variants of nephrotic syndrome. Lack of associations between the podocalixine expression and the disease clinical and laboratory manifestations might have been caused by the therapy performed.

Key words: nephrotic syndrome, glomerular filter, renal biopsy, immunohistochemistry, podocalixine.

А. В. ВАСИЛЬЕВ, В. С. ВАСИЛЬЕВ, Т. В. ЛИПО, В. М. ЦЫРКУНОВ, М. И. ШЕЙКО, М. И. БОГУЦКИЙ, И. Н. НЕВГЕНЬ, Д. А. ОЗИМКО

ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродненская областная инфекционная клиническая больница

Цель исследования. Оценить качество диагностики нейроинфекций и установить варианты поражения нервной системы.

Материал и методы. Проанализирован клинический материал пролеченных больных в Гродненской областной инфекционной клинической больнице за 1993—1997 гг. и 1998—2006 гг.

Выявлены нарушения нервно-психического статуса при инфекционной патологии (менингиты, менингоэнцефалиты, судорожный синдром, алкогольный делирий).

Результаты. Из обследованных 568 пациентов с нейроинфекциями у 252 были гнойные менингиты и менингоэнцефалиты. Значительная часть нейроинфекций оказалась этиологически нерасшифрованной.

Заключение. Установлено значительное разнообразие клинических проявлений нервной семиотики при инфекциях.

Ключевые слова: нейроинфекции, менингит, менингоэнцефалит, судорожный синдром, алкогольный делирий.

Наибольшие трудности в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) инфекционного стационара вызывают пациенты с нейроинфекциями, особенно детский контингент [1, 4, 5]. Это обусловлено не только сложностью диагностики нейроинфекций, но и высоким риском развития критических состояний [1, 2, 4, 5]. Согласно собственным исследованиям, среди госпитализированных в инфекционный стационар пациенты с нейроинфекциями составляют около 1,5%, в то время как в медицинской помощи в условиях ОРИТ нуждается каждый 5-й, а то и 3-й больной [2, 4]. В связи со сложностью оказания помощи вследствие тяжелого состояния пациентов (судороги, делирий) необходимо устанавливать этиологию болезни за максимально короткое время с учетом преморбидного фона для обеспечения адекватной терапии нейроинфекции и ее осложнений [2—4, 6].

Цель исследования — оценить качество диагностики нейроинфекций и установить варианты поражения нервной системы.

Материал и методы

Проанализирован клинический материал пролеченных больных в Гродненской областной инфекционной клинической больнице за 1993—1997 гг. и 1998—2006 гг.

Установлено, что за 1993—1997 гг. в инфекционный стационар было госпитализировано 32 829 пациентов, из которых через ОРИТ прошло 1329 (4,0%) [1]. Из указанного числа 254 (19,1±1,07%) пациента были с нейроинфекциями и нарушениями нервно-психического статуса (потеря сознания, расстройство психики, судорожный синдром) на фоне инфекционной патологии [2].

За 1998—2006 гг. было госпитализировано 40 217 пациентов. Из этого числа в ОРИТ пролечено 2100 (5,2%) больных, среди которых нейропатология выявлена у 568 (27,0±0,96%), что на 8% больше, чем за 1993—1997 гг. Из 568 больных у 228 (40,1%) были гнойные менингиты, у 146 (25,7%) — серозные менингиты и менингоэнцефалиты (МЭ), у 24 (4,2%) — гнойные этиологически нерасшифрованные менингиты, у 107 (18,8%) — гнойные менингиты и МЭ на фоне этиологически расшифрованного сепсиса, а также у 36 (6,4%) детей — судорожный синдром и у 27 (4,8%) больных — делирий, развившийся на фоне различной инфекционной патологии.

Результаты и обсуждение

Среди нейроинфекций преобладали гнойный менингит и МЭ — 252 (44,4%) больных, при этом значительная часть нейроинфекций (118, или 46,8%, больных) оказалась этиологически нерасшифрованной (табл. 1). Среди серозных менингитов и МЭ этиологически нерасшифрованными оказались 67 из 146 (45,9%) случаев.

При изучении полового и возрастного состава больных с нейроинфекциями установлено, что при клещевом энцефалите и при нерасшифрованных вариантах энцефалитов преобладали мужчины (78,3±8,8% и 75,0±9,0% соответственно), в отличие от герпетической нейроинфекции, при которой количество мужчин и женщин было одинаковым (50,0±9,2%)(табл. 2).

Таблица 1

Распределение больных с менингитами и МЭ за 1998—2006 гг.

Нозологическая форма	n	Пациенты ОРИТ, % (n=2100)	Пациенты с менингитами и МЭ, % (n=398)
Гнойные менингиты, из них:	228	10,9±0,7	57,0±5,2
менингококковый	76	3,6±0,4	19,8±2,0
вторичный	58	2,8±0,4	14,6±1,8
нерасшифрованный	94	4,5±0,5	23,7±2,5
Гнойный МЭ нерасшифрованный	24	1,1±0,2	6,1±1,7
Серозный менингит и МЭ, из них:	146	6,9±0,6	39,9±4,1
герпетический	30	1,4±0,3	7,6±1,8
клещевой	23	1,1±0,2	5,8±1,6
прочие расшифрованные	26	1,2±0,2	6,6±1,7
прочие нерасшифрованные	67	3,2±0,4	16,9±1,8
Всего ...	398	18,9±0,9	100±0

При анализе возраста пациентов с тяжелыми формами нейроинфекций, прошедших через ОРИТ, отмечено, что 50—60% составляли лица до 18 лет, а при менингококковой инфекции данная возрастная группа увеличилась до 86,8% (табл. 3).

Клещевой энцефалит почти в 2/3 случаев отмечен у взрослых (60,9%), при вторичном менингите лица старше 40 лет составили более половины пациентов.

Большинство больных с нейроинфекциями поступили в ОРИТ стационара из Гродно и близлежащих районов (64,9±2,4%), остальные — путем перевода из других районов области (35,1±2,4%). Больных, поступивших в ОРИТ только из районов области, было 26,7±1,1%, причем тенденция к увеличению их числа прослеживается с каждым годом.

Корреляционная связь числа переводов больных с нейроинфекциями из районов составила с 2003 г. — $G_{\text{am}} + 0,24$ ($P < 0,05$), с 2004 г. — $+0,21$ ($P < 0,05$), с 2005 г. — $+0,23$ ($P < 0,05$), с 2006 г. — $+0,40$ ($P < 0,01$). При этом прирост общего числа больных с тяжелыми нейроинфекциями был особенно заметен в 2005 г. ($+0,16$, $P < 0,001$), а с 2006 г. наступила стабилизация ($+0,04$, $P > 0,5$). Это обстоятельство свидетельствует о том, что районные специалисты считают диагностику и лечение данной патологии наиболее сложными, однако не исключено влияние на перевод других субъективных причин (предпраздничные и праздничные дни, жалобы и требования родственников, снятие с себя ответственности и т. п.).

Симптомы интоксикации и инфекционной патологии не всегда доминируют в клинике нейроинфекций. Часто именно неврологическая симптоматика выхо-

дит на первый план, что не исключает госпитализацию неинфекционной патологии. Объем и качество дифференциальной диагностики нейроинфекций в стационаре в целом и в ОРИТ в частности находятся на достаточном уровне. Об этом свидетельствует тот факт, что срок пребывания непрофильных больных (субарахноидальное кровоизлияние, травма черепа, перинатальная патология и т. п.), госпитализированных в ОРИТ по жизненным показаниям и находящихся там до перевода в профильный стационар, составил $1,2 \pm 0,6$ дня. При более сложной неврологической патологии (опухоль и абсцесс мозга, ишемический инсульт и кровоизлияние) требовался больший объем обследования (МРТ, КТ, УЗИ), неоднократное консультирование соответствующих специалистов (онколог, невролог, нейрохирург, травматолог), что увеличивало срок пребывания пациентов в стационаре до $7,6 \pm 1,9$ дня. В среднем пациенты с неврологической патологией задерживались в ОРИТ до $4,4 \pm 1,2$ дня. В отдельных случаях задержку в инфекционном стационаре можно было избежать, если бы проведение МРТ и КТ было приоритетным для пациентов клиники. Наряду с вышеизложенными трудностями настораживала высокая частота нерасшифровки этиологии как гнойных, так и вирусных поражений нервной системы. Возможно, это обусловлено заметным отставанием внедрения в практическую инфектологию современных методов верификации, недостаточным техническим оснащением лаборатории инфекционного стационара или отсутствием необходимых наборов тест-систем для углубленной серодиагностики и ПЦР.

Таблица 2

Распределение больных с менингитами и МЭ по полу и возрасту

Нозологическая форма	Средний возраст, лет	Мужчины, %	Женщины, %
Гнойные менингиты, из них:	21,0±1,6	63,6±3,2	36,4±3,2
менингококковый	9,1±1,9	64,5±5,5	35,5±5,5
вторичный	36,5±3,4	63,7±6,4	36,3±6,4
нерасшифрованный	21,0±2,2	62,7±4,9	37,3±4,9
МЭ нерасшифрованный	23,6±4,5	75,0±9,0	25,0±9,0
Серозный менингит, МЭ	25,9±1,9	58,9±4,1	41,1±4,1
Герпетический МЭ	25,8±4,7	50,0±9,2	50,0±9,2
Клещевой МЭ	44,6±4,7	78,6±8,8	21,7±8,8
Прочие расшифрованные	21,9±3,8	50,5±10,0	50,0±10,0
Прочие нерасшифрованные	20,6±2,4	59,7±6,0	40,3±6,0
Всего ...	22,8±1,2	62,6±2,4	37,4±2,4

Таблица 3

Частота встречаемости (%) менингитов и МЭ, протекавших в тяжелой форме в различных возрастных группах

Нозологическая форма	До 1 года	1—17 лет	18—40 лет	41—60 лет	Старше 60 лет
Гнойные менингиты, из них:	25,4±2,9	36,8±3,2	11,4±2,1	18,8±2,6	7,5±1,7
менингококковый	35,5±5,5	51,3±5,8	3,9±2,2	6,6±2,9	2,6±1,8
вторичный	19,0±5,2	13,8±4,6	13,8±4,6	32,8±6,2	20,7±5,4
нерасшифрованный	21,3±4,2	39,4±5,2	16,0±3,8	20,2±4,2	3,2±1,8
МЭ нерасшифрованный	16,7±7,7	33,3±9,8	25,0±9,0	12,5±6,9	12,5±6,5
Серозный менингит, МЭ	7,5±2,2	45,2±4,1	19,1±3,3	15,8±3,0	12,3±2,2
Герпетический МЭ	20,0±7,4	33,3±8,8	16,7±6,9	16,7±6,9	13,3±6,3
Клещевой МЭ	0	17,4±8,1	21,7±8,9	26,1±9,9	34,8±10,1
Прочие расшифрованные	7,7±5,3	50,0±10,0	19,2±7,9	19,2±7,9	3,8±3,8
Прочие нерасшифрованные	4,5±2,5	58,2±6,1	19,4±4,9	10,4±3,8	7,5±3,2
Всего ...	18,3±1,9	39,7±2,5	15,1±1,8	17,3±1,9	9,5±1,5

Проанализировано 107 больных с диагнозом вторичного гнойного менингита и сепсиса. При этом последовательность диагностики была как прямой, так и обратной: сепсис предшествовал менингиту (МЭ) или менингит (МЭ) был доминирующим при поступлении и завершился развитием сепсиса. Более половины пациентов составили дети 1-го года жизни (56,5%), дети первых 5 лет — почти 85%. Среди взрослых наиболее уязвимыми были лица старше 50 лет (55,7%) и больные мужского пола (64,5%). Большинство пациентов поступало весной — 52,3%, осенью — 21,1%, летом — 15,9% и зимой — 10,3%. В первые 5 дней от начала заболевания поступило 87 (81,3%) больных, в течение 1-х суток — 18 пациентов (все — дети до 5 лет). Более половины пациентов были с серьезными нарушениями нервной системы: 26 (24,3%) — без сознания; 7 (6,5%) — в состоянии глубокого сопора; 25 (23,4%) — с выраженной заторможенностью и 10 (9,4%) — с очень быстрым психическим истощением при контакте. У остальных больных во время наблюдения отмечалась периодически возникающая, но кратковременная спутанность сознания. У 8 детей 1-го года жизни отмечался монотонный, многочасовой крик или стойкий судорожный синдром. При восстановлении сознания длительно сохранялась головная боль. Если у взрослых было сложно выявить основную фоновую патологию, то у детей, как правило, были ссылки на недоношенность при рождении, длительно сохраняющуюся гипотрофию, задержку физического и психомоторного развития, наличие гипохромной анемии смешанной этиологии. Состояние практически всех больных расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое (91,6%), среднетяжелые формы диагностированы только в 8,4% случаев. С выздоровлением выписалось из стационара 56 (52,3%) пациентов, умерло — 10 (9,4%). В другие стационары (по признаку первичного очага) был переведен 41 больной, из которых 32 выздоровело и 9 умерло. Таким образом, из 107 больных с гнойным менингитом и сепсисом умерли 19 (17,8%) пациентов. Среди верифицированных 32 случаев доминирующими возбудителями были *Str. pneumoniae*, *Str. pneumoniae+Ps. aeruginosa*, *Hemophilus influenzae* и *Staph. aureus*. Низкую частоту этиологической верификации, несмотря на активные усилия, можно объяснить ранней антибиотикотерапией (до забора ликвора и крови), проведенной до поступления в стационар, в том числе врачами скорой медицинской помощи, выполняющими требования действующих «Стандартов».

Среди поступающих в инфекционный стационар особого внимания заслуживали дети с проявлениями судорожного синдрома на фоне гипертермии. Из наблюдавшихся 36 детей 2 было в возрасте до 1 мес, 3 — от 1 мес до 1 года, 10 — от 1 до 2 лет, 11 — от 2 до 3 лет, 4 — от 3 до 6 лет, 5 — от 6 до 8 лет и 1 девочка 9 лет. При этом в качестве неуточненной инфекции в направляющем диагнозе у 32 больных отмечались, наряду с гипертермией и судорожным

синдромом, острая кишечная инфекция, острая респираторная инфекция, менингит, в 4 случаях было указано только на фебрильные судороги. На этапе приемного покоя с учетом уточненного анамнеза и объективных данных только в 7 случаях удалось установить диагноз, который в последующем был подтвержден: клещевой энцефалит, гнойный менингит, ветряная оспа, пневмония, гипогликемическое состояние. В течение 3 дней в 11 случаях была верифицирована патология, приведшая к гипертермии с судорожным синдромом (аденовирусная инфекция, грипп, дизентерия, сальмонеллез, ротавирусная инфекция, гастроэнтероколиты, вызванные условно-патогенной, часто смешанной флорой). В остальных случаях была верифицирована патология: инфекция мочевыводящих путей, ацетонемическое состояние, гипокальциемия, гипонатриемия с гипогликемией. Важно отметить, что среди 36 больных у 11 диагноз судорожного синдрома был окончательным (при выписке) и выставлен на основании анамнеза и документации бригады скорой медицинской помощи, хотя в стационаре приступов судорог не отмечалось, у 17 пациентов судороги носили генерализованный характер, у 5 были местными, у 2 отмечено явление «судорожной готовности». В описании судорожного синдрома при поступлении лишь в редких случаях подчеркивалась глубина этого состояния: сжатые челюсти (2), пена у рта (1), непроизвольное мочеиспускание (1). У 27 пациентов судорожный синдром развился первоначально, у 7, по данным анамнеза, был повторным. Во время пребывания в стационаре у 9 больных был зафиксирован судорожный синдром повторно.

При расшифровке генеза судорог у 6 детей выявлена нервная патология (эпилепсия, детский церебральный паралич, лечение противосудорожными препаратами во время диспансерного наблюдения). Согласно медицинской документации, кроме указанных выше случаев у 23 детей неонатологом при рождении зафиксирована энцефалопатия новорожденных смешанного генеза. Внутриутробное инфицирование плода было выявлено в 11 случаях. Факт эпилепсии у ближайших родственников отмечен в 1 случае, однако по этическим соображениям о данном заболевании иногда умалчивали. Поэтому верификация диагноза и определение причины, приводящей к развитию судорожного синдрома, потребовали использовать широкий спектр как лабораторного, так и инструментального обследования, включая КТ и МРТ. Это позволило в 3 случаях выявить наличие грубых нарушений в ЦНС.

При диагнозе фебрильных судорог возможна гипердиагностика. Известно, что синдром «разогревания» при инфекции до гипертермии может приводить к элементарной мышечной дрожи как отражению озноба. Это состояние может быть расценено как судорожный синдром. В диагностике и верификации судорожного синдрома большое значение имеет медицинская документация, которая, к сожалению, лечащему врачу в ОРИТ становилась дос-

тупной не в первые дни. Осведомленность родителей в этом вопросе оставляла желать лучшего. Серьезность судорожного синдрома, возникающего на фоне инфекционного заболевания, заключается в том, что при его повторе возможна трансформация в эпилепсию [7].

Особую группу составили пациенты, попадавшие в ОРИТ в состоянии алкогольного делирия, который возник на фоне острого инфекционного или тяжелого соматического заболевания. Наблюдали 27 пациентов (26 мужчин и 1 женщина) в возрасте от 25 до 66 лет, которые поступили в инфекционный стационар в состоянии делирия или делирий развился в стационаре. Врач приемного покоя выставил диагноз: вирусный гепатит и токсический гепатит у 5 пациентов, хронический гепатит — у 3, острые кишечные инфекции — у 18, острые респираторные инфекции — у 1 больного. Окончательный клинический диагноз был представлен в следующем виде: острый гастроэнтерит+делирий (8 пациентов); острый алкогольный гепатит+делирий (5); острая дизентерия Флекснера+делирий (4); хронический алкогольный гепатит+делирий (3); острая респираторная вирусная инфекция+пневмония+делирий (2), хронический гастрит+пневмония+делирий (1), сальмонеллез+делирий (1), отравления суррогатами алкоголя+делирий (1 больной). Рассматривая общую характеристику пациентов, прежде всего нужно обратить внимание, что употребление алкоголя в среднем составило 18 лет (от 7 до 31 года). Из 27 пациентов только 3 были на учете в наркодиспансере, 1 из которых прошел курс лечения от алкоголизма, 5 пациентов поступили с развитой клинической картиной делириозного возбуждения, у 4 оно развилось в 1-е сутки, у 10 — на 2-е, у 6 — на 3-и и у 1 — на 7-е сутки лечения. Согласно нормативным документам, диагноз «алкоголизм» должен быть подтвержден заключением нарколога. Из 27 пациентов у 24 этот диагноз был выставлен наркологом впервые. Диагнозы наркологов отличались вариантностью (14 вариантов на 27 больных), хотя по МКБ-10 существует одна верифицированная форма F.10.4 «Абстинентное состояние с делирием — «белая горячка». Выход из делириозного состояния, несмотря на общепринятое стандартное лечение, отмечен в течение 1-х суток у 4 больных, на 2-е сутки — у 8, на 3-и — у 5, на 4-е — у 7, на 7-е сутки — у 1. В психоневрологический диспансер были переведены 5 пациентов с сохраняющимся глубоким делириозным состоянием. В общей характеристике больных следует отметить наличие у всех гепатоспленомегалии, повышенное содержание ферментов (АЛТ, АСТ) с довольно редким нарушением пигментного обмена у 5 пациентов. У немногих больных выявлен «синдром айсберга» с регистрацией алкоголизма. Печень алкоголиков на фоне ее инфекции и токсического поражения не способна полноценно обеспечивать антиалкогольную детоксикацию, что и в условиях инфекционной инток-

сикации ускоряет делириозное расстройство.

Таким образом, можно сделать вывод, что частота нейроинфекций среди поступивших в стационар не меняется, возрастает их число среди леченных в ОРИТ [2, 4]. Это связано не только с тяжестью состояния, но и с необходимостью обеспечить мониторинг и более полноценное лечение. Наряду с диагностической нагрузкой, на ОРИТ накладывается и вся затратность проводимого лечения. Несмотря на успехи и перспективы верификации нейроинфекций, отмечены затруднения в проведении диагностических мероприятий, обеспеченности тест-системами и реагентами для бактериологической, серологической, вирусологической, иммунологической и инструментальной диагностики. Полнота и достоверность верификации облегчают «прицельность» антибиотикотерапии при бактериальной природе или возможность противовирусного лечения и иммунокоррекции. Выявленная возрастная «привязанность» отдельных нейроинфекций в определенной степени ориентирует врача в лечебно-диагностической тактике. Тесная связь вторичных менингитов (МЭ) с сепсисом (трансформация в сепсис или осложнения сепсиса) уже первоначально накладывает ответственность на многих врачей при определении лечения.

Сложности оказания помощи детям, поступающим по скорой помощи с судорожным синдромом или после него, во многом связаны с дефицитом сведений о больном и носят субъективный или объективный характер.

Анализ клинического материала о развитии алкогольного делирия на фоне острой инфекционной или общей соматической патологии показал наличие значительного числа пациентов со «скрытым» неучтенным алкоголизмом (синдромом зависимости), что можно объяснить как личными причинами, так и недостаточной активной профилактикой этого заболевания. Отсутствие превентивного лечения приводит к большим затруднениям в связи с необходимостью оказания помощи указанному контингенту в условиях ОРИТ инфекционного стационара. Инфекционная патология при алкоголизме и печеночная недостаточность ускоряют развитие энцефалопатии.

Установлено значительное разнообразие клинических проявлений нервной семиотики при инфекциях, что свидетельствует о необходимости сохранения (владения) инфекционистами высокой общеврачебной грамотности в области неврологической патологии. Это еще раз доказывает обоснованность циклов усовершенствования (БелМАПО) для инфекционистов и педиатров по нейроинфекциям. С другой стороны, в учебной тематике для врачей целесообразно сохранить определенное время для повышения знаний по неврологии, нейропатологии, нейродиагностике. В организационном плане пришло время выделения в штатах регионарных стационаров инфекционного профиля должности невропатолога (психоневролога).

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В. С., Богоцкий М. И., Шейко М. И. и др. // Медицина неотложных состояний.— 2008.— № 6 (19).— С. 46—48.
2. Васильев В. С., Васильев А. В., Цыркунов В. М. и др. // Мед. новости.— 2002.— № 3.— С. 63—65.
3. Васильев В. С., Богоцкий М. И., Шейко М. И. и др. // Журн. ГрГМУ.— 2007.— № 1.— С. 92—94.
4. Лиопо Т. В., Васильев А. В., Васильев В. С. и др. // Мед. панорама.— 2007.— № 14.— С. 3—5.
5. Цыркунов В. М., Лиопо Т. В. // Журн. ГрГМУ.— 2005.— № 1.— С. 81—85.
6. Невзень И. Н., Невзень Д. В., Озимко Д. А. // Современные проблемы инфекционной патологии человека: Сб. науч. трудов.— Вып. 2.— Минск, 2009.— С. 354—357.
7. Скоромец А. А., Скоромец А. П., Скоромец Т. А. Неврологический статус и его интерпретация: Учеб. руководство для врачей / Под ред. М. М. Дьяконова.— М., 2009.

Поступила 28.06.10.

NERVOUS SYSTEM DISORDERS NOSOLOGICAL AND CLINICAL VARIANTS UNDER INFECTIOUS PATHOLOGY

A. V. Vasiliev, V. S. Vasiliev, T. V. Liopo, V. M. Tsyrcunov, M. I. Sheiko, M. I. Bogutsky, I. N. Nevgen, D. A. Ozimko

Objective: To assess the quality of neuroinfections diagnosis and to determine the nervous system disorders variants.

Materials and methods. The clinical material taken in the patients treated in Grodno Regional Infectious Hospital in 1993 – 1997 and 1998 – 2006 was analyzed. Certain disorders in the neuro-psychic status observed under infectious pathologies (meningitis, meningoencephalitis, seizure syndrome, alcohol delirium) were found.

Results. Among 568 patients having neuroinfections 252 persons had purulent meningitis or meningoencephalitis. A significant part of neuroinfections remained undeciphered etiologically.

Conclusion. A large variety of neural semiotics clinical manifestations under infections was determined.

Key words: neuroinfections, meningitis, meningoencephalitis, seizure syndrome, alcohol delirium.

Е. А. КУЗЬМИЧ, В. А. ЗМАЧИНСКИЙ,
Н. Ф. МИЛАНОВИЧ, Н. А. НОВОСЕЛОВА

ПРИМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

РНПЦ гематологии и трансфузиологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, 9-я городская клиническая больница Минска, Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси

Цель исследования. Изучить эффективность применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и эритропоэтина (ЭПО) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Материал и методы. В исследование включено 79 больных, которые прошли курс высокодозной химиотерапии с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Пациентов разделили на группы (в 1-й группе для ускорения восстановления кроветворения назначали Г-КСФ или ГМ-КСФ, во 2-й — сочетание ЭПО и Г-КСФ, большие 3-й группы не получали гемопоэтических ростовых факторов) и на подгруппы по возрасту.

Результаты. Уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и нейтрофилов быстрее восстанавливался во 2-й группе пациентов, получавших ЭПО и Г-КСФ, чем при назначении только Г-КСФ или без применения гемопоэтических ростовых факторов. При изучении влияния возраста больных на скорость восстановления гемопоэза после трансплантации аллогенного костного мозга отмечена эффективность применения ЭПО в сочетании с Г-КСФ у пациентов до 40 лет.

Заключение. Применение сочетания ЭПО и Г-КСФ после высокодозной химиотерапии и трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток приводит к снижению гематологической токсичности.

Ключевые слова: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, высокодозная химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является высокоспециализированным методом лечения, который предполагает пересадку стволовых кроветворных клеток (СКК) для установления длительного и устойчивого гемопоэза. В отличие от трансфузии крови и ее компонентов, которая дает временный эффект, пересаженные стволовые клетки и их потомки обеспечивают постоянное кроветворение [1]. Важным преимуществом аллогенной трансплантации при онкогематологических заболеваниях является то, что в итоге реципиент приобретает противоопухолевую иммунокомпетентность (эффект «трансплантат против опухоли»). Восстановление кроветворения происходит за счет стволовых клеток и коммитированных предшественников гемопоэза, которые могут быть получены из костного мозга, периферической крови после их мобилизации, пуповинной и плацентарной крови после рождения ребенка, из эмбриональных тканей (в эксперименте). В последнее время в качестве источника гемопоэтического восстановления чаще используют не стволовые клетки костного мозга, а стволовые клетки периферической крови (СКПК). Больше число лимфоцитов в СКПК, чем в костном мозге (КМ), обуславливает более выраженный эффект «трансплантат против опухоли» при аллогенной трансплантации [1].

Эффективность химиотерапии в значительной степени зависит от ее интенсивности. Повышение интенсивности ограничено токсичностью, то есть повреждающим действием цитостатиков на нормальные ткани. Наиболее распространена и представляет опасность миелотоксичность или повреждение костного мозга [2]. Перспективным подходом для борьбы с миелотоксичностью химиотерапии является применение гемопоэтических ростовых факторов (ГРФ), ускоряющих пролиферацию и дифференцировку предшественников гемопоэза, что позволяет сократить период цитопении. В клинической практике широко распространение получили ГРФ, позволяющие быстрее преодолеть повреждение костного мозга, связан-

ное с применением цитостатиков. В первую очередь, это миелоидные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ), а также эритроидный фактор роста (ЭПО) [1].

Материал и методы

В исследование включено 79 больных, которым в 1994—2006 гг. в Белорусском республиканском центре гематологии и клеточных биотехнологий провели лечение методом высокодозной химиотерапии (ВХТ) с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Все пациенты разделены на 3 группы. С целью ускорения сроков восстановления кроветворения больные 1-й группы в ранний посттрансплантационный период получали Г-КСФ (n=25) либо ГМ-КСФ (n=9), 2-й группы — сочетание ЭПО и Г-КСФ (n=12), пациенты 3-й группы (n=33) не получали ГРФ (табл. 1).

Циторедуктивная химиотерапия. Перед проведением ВХТ пациенты получали различные курсы циторедуктивной химиотерапии: при ОМЛ прибегали к стандартной химиотерапии (цитарабин, даунорубицин) по схеме «7+3» и «5+2»; при ОЛЛ химиотерапию проводили по протоколу CALGB в стандартных дозах; при ММ — 3 курса по схеме VAD (винкристин, адриамицин, дексаметазон). При ХМЛ до начала режима кондиционирования больные получали лечение гидроксимочевинной в стандартной дозировке.

В качестве ГСК использовали КМ, который получали у HLA-идентичных близкородственных доноров. Забор КМ выполняли под общей анестезией с помощью специального набора аспирационных игл и шприцев из подвздошных костей путем аспирации костномозговой взвеси в положении больного на животе в количестве 2—3·10⁸/кг веса реципиента ядросодержащих клеток.

Высокодозную химиотерапию при ОМЛ проводили по схеме: бусульфан 16 мг/кг, циклофосфан 120 мг/кг, вепезид 20 мг/кг; при ОЛЛ придерживались

схемы: ТОТ (12 Гр)+циклофосфан 120 мг/кг; при ХМЛ применяли бусульфан 16 мг/кг, циклофосфан 120 мг/кг; при МФ проводили по схеме: миелосан 16 мг/кг, циклофосфан 120 мг/кг.

В качестве режима кондиционирования при ММ использовали высокодозный мелфалан (140 мг/м² или 200 мг/м²); при АА — антитимоцитарный иммуноглобулин (ATG-Fresenius) и циклофосфан 120 мг/кг.

Терапия ГРФ. Больные во 2-й группе получали ЭПО (рекормон, Roche) в дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно и Г-КСФ (нейпоген, Roche) по 300 мкг ежедневно подкожно в период с дня +1 после трансплантации до восстановления показателей гемопоэза. У всех пролеченных ЭПО контролировали уровень сывороточного железа, ферритина, содержания витамина В₁₂. При выявлении отклонений вышеперечисленных показателей проводили медикаментозную коррекцию. Больные в 1-й группе получали Г-КСФ (нейпоген, Roche) либо ГМ-КСФ (лейкомакс, Novartis) по 300 мкг ежедневно подкожно в период с дня +1 после трансплантации до восстановления показателей гемопоэза.

При снижении уровня гемоглобина менее 80 г/л пациентам проводили трансфузии эритроцитной массы. Трансфузии тромбоконцентрата осуществляли при уровне тромбоцитов менее 20,0·10⁹/л и наличии геморрагического синдрома.

Для сравнения эффективности восстановления показателей периферической крови в исследуемых группах использовали однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ. Статистически значимым считалось различие при P<0,05.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что уровень эндогенного эритропоэтина у большинства пациентов во 2-й группе был в пределах нормы (только у 1 из 12 больных был ниже нормальных значений).

Критериями восстановления кроветворения после трансплантации аллогенного КМ (ТКМ) и периода постцитостатической панцитопении было достижение следующих показателей периферической крови: гемоглобин более 90 г/л, эритроциты более 3,0·10¹²/л, лейкоциты более 1,0·10⁹/л, нейтрофилы более 0,5·10⁹/л, тромбоциты более 20,0·10⁹/л. Для сравнения эффективности восстановления гемопоэза в исследуемых группах использовали день достижения указанных выше показателей периферической крови после трансплантации аллогенного КМ.

Как видно из табл. 2, время восстановления уровня эритроцитов, лейкоцитов и нейтрофилов во 2-й группе достоверно короче, чем в группе пациентов, пролеченных только Г-КСФ или ГМ-КСФ. В 3-й группе время восстановления уровня гемоглобина, эритроцитов и нейтрофилов было достоверно более продолжительным, чем во 2-й группе.

Для исключения возможного влияния трансфузий эритроцитной массы на сокращение сроков восстановления уровня эритроцитов и гемоглобина пе-

Таблица 1

Характеристика пациентов

Пациенты	Пол		Возраст, лет (медиана, границы)	Диагноз
	м	ж		
1-я группа (n=34)	20	14	32 (16—50)	ММ (n=1) ХМЛ (n=21) АА (n=6) ОЛЛ (n=3) МФ (n=1) ОМЛ (n=2)
2-я группа (n=12)	7	5	33 (21—45)	ОМЛ (n=2) ХМЛ (n=6) АА (n=4)
3-я группа (n=33)	15	18	27 (11—49)	АА (n=11) ХМЛ (n=11) ОЛЛ (n=4) ОМЛ (n=7)

Примечание. ММ — множественная миелома, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, ХМЛ — хронический миелолейкоз, АА — апластическая анемия, МФ — миелофиброз с миелоидной метаплазией.

Таблица 2

Влияние ГРФ на восстановление показателей периферической крови после ТКМ

Показатель	День восстановления показателя		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Гемоглобин >90 г/л	20,2±9,8	13,8±9,7	22,2±9,1*
Эритроциты >3,0·10 ¹² /л	20,8±10,1*	12,6±9,3	20,8±10,0*
Лейкоциты >1,0·10 ⁹ /л	19,6±6,3*	15,2±5,4	18,8±5,7
Нейтрофилы >0,5·10 ⁹ /л	19,0±7,3*	13,3±4,6	19,1±5,5*
Тромбоциты >20,0·10 ⁹ /л	13,4±5,3	14,6±6,9	12,2±3,9

* Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми во 2-й группе, P<0,05.

риферической крови подсчитали среднее число доз перелитой эритроцитной массы в трех группах. При сравнении контрольных параметров достоверных различий в рассматриваемых группах не было (табл. 3).

Для оценки влияния возраста пациента на восстановление гемопоэза после ВХТ и трансплантации аллогенного КМ больные были разделены на 3 подгруппы: до 30 лет, от 31 до 40 лет, старше 40 лет. Эффективность восстановления параметров периферической крови после ВХТ в зависимости от возраста больных представлена в табл. 4.

Исходя из полученных данных, время восстановления уровня эритроцитов и гемоглобина в средней возрастной группе больных (31—40 лет), получавших

ЭПО и Г-КСФ, достоверно короче, чем у пациентов той же возрастной группы, пролеченных Г-КСФ/ГМ-КСФ. Срок восстановления уровня лейкоцитов и нейтрофилов в младшей возрастной группе достоверно короче у больных, пролеченных ЭПО и Г-КСФ. Таким образом, эффективность применения ЭПО после ВХТ и аллогенной трансплантации ГСК наиболее выражена у пациентов моложе 40 лет.

Время восстановления уровня нейтрофилов в группе больных до 30 лет и уровня эритроцитов и гемоглобина в средней возрастной группе больных (31—40 лет), получавших ЭПО и Г-КСФ, достоверно короче, чем у пациентов 3-й группы. Таким образом, у пациентов старшего возраста (>40 лет) применение ЭПО в ранний посттрансплантационный период не способствовало сокращению сроков восстановления гемопоэза, однако необходимо принять во внимание незначительное количество пациентов (n=2) в группе старше 40 лет, что не позволяет в достаточной мере произвести статистическую обработку данных.

G. J. Lieschke и соавт. одними из первых показали, что использование Г-КСФ и ГМ-КСФ у больных после аллогенной трансплантации КМ, как и после трансплантации аутологичных ГСК, ускоряет восстановление числа нейтрофилов [3]. При применении КСФ у больных после аллогенной трансплантации КМ не было отмечено их отрицательного влияния на тяжесть реакции «трансплантат против хозяина», отторжение трансплантата или возникновение рецидива, в связи с чем ASCO (American Society of Clinical Oncology)

Таблица 3

Интенсивность трансфузий эритроцитной массы

Количество перелитых доз эритроцитной массы	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	число пациентов в подгруппе	количество перелитых доз эритроцитной массы на 1 пациента	число пациентов в подгруппе	количество перелитых доз эритроцитной массы на 1 пациента	число пациентов в подгруппе	количество перелитых доз эритроцитной массы на 1 пациента
≤1	9	0,3±0,5	8	0,125±0,35	16	0,23±0,4
2—5	11	3,6±1,2	0	0	9	3,2±0,9
>5	14	9,2±2,4	4	11,25±4,7	8	8,5±2,6
На 1 пациента	5,2±4,2		3,8±6,03		2,8±3,6	

Таблица 4

Восстановление показателей периферической крови после ВХТ и трансплантации аллогенных СКК у больных различного возраста

Показатель	День восстановления показателя								
	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	≤30 лет (n=16)	31—40 лет (n=11)	>40 лет (n=7)	≤30 лет (n=5)	31—40 лет (n=5)	>40 лет (n=2)	≤30 лет (n=24)	31—40 лет (n=7)	>40 лет (n=2)
Гемоглобин >90 г/л	19,3±10,0	26,7±5,8*	11,8±7,9	14,4±8,2	13,4±10,7	13,5±17,6	23,1±8,9	18,7±10,0*	23,5±9,2
Эритроциты >3,0·10 ¹² /л	22,7±8,4	26,0±6,8*	8,2±7,5	16,2±10,3	11,2±9,2	7,0±8,4	20,8±10,2	20,4±10,7*	23,0±9,9
Лейкоциты >1,0·10 ⁹ /л	18,9±6,8*	23,0±5,4	15,8±4,0	13,0±3,4	18,8±6,5	12,0±2,1	17,6±5,4	20,4±5,8	26,5±3,5
Нейтрофилы >0,5·10 ⁹ /л	19,6±6,9*	21,1±8,5	14,6±4,7	10,0±2,8	17,4±3,9	11,5±0,7	18,7±5,6*	18,6±4,2	26,0±2,8
Тромбоциты >20,0·10 ⁹ /л	11,8±2,9	15,4±6,2	13,8±7,3	13,6±8,6	17,2±6,2	10,5±2,1	12,3±4,4	12,4±2,1	10,0±2,8

* Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в соответствующих подгруппах 2-й группы, P<0,05.

предполагает потенциальный положительный эффект использования КСФ у больных после аллогенной трансплантации ГСК. Однако в настоящее время в рекомендации ASCO не входит применение ЭПО при трансплантации ГСК.

Действие ЭПО осуществляется на ранних этапах эритропоэза (бурстобразующих и колониеобразующих единиц эритропоэза) и далее — на уровне проэритробласта, эритробласта и ретикулоцита. Установлено также влияние ЭПО на пролиферацию и дифференцировку гранулоцитарно-моноцитарно-мегакариоцитарных колониеобразующих единиц. Есть сообщения, что ЭПО обладает синергизмом с ГМ-КСФ и ИЛ-3 [4]. Однако до настоящего времени отсутствуют достаточные данные о клинической эффективности применения сочетания Г-КСФ с ЭПО при аллогенной трансплантации КМ.

Исследование показало, что сочетание ЭПО и Г-КСФ обладает выраженным синергизмом действия на восстановление гемопоэза в ранний посттрансплантационный период у больных после трансплантации аллогенного КМ и влияет не только на эритропоэз, но и на время восстановления уровня лейкоцитов, что имеет критическое значение для уменьшения трансплантатассоциированной летальности больных, подвергшихся данному методу лечения. При изучении влияния возраста пациентов на восстановление гемопоэза после ВХТ были получены данные, указывающие на более выраженную эффективность применения рекомбинантного человеческого ЭПО в сочетании с Г-КСФ у пациентов до 40 лет.

Таким образом, применение сочетания ЭПО и Г-КСФ у пациентов после ВХТ и трансплантации аллогенных СКК привело к снижению гематологической токсичности. Время восстановления уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и нейтрофилов короче в группе пациентов, получавших ЭПО и Г-КСФ, чем

при применении только Г-КСФ и без КСФ при отсутствии достоверных различий в интенсивности переливаний эритроцитарной массы. Эффект применения ЭПО после ВХТ и аллогенной трансплантации ГСК отмечен у пациентов до 40 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая гематология / Под ред. А. Ф. Романовой.— Киев, 2006.— С. 416—440.
2. Птушкин В. В. // Рус. мед. журн.— 2004.— Т. 12, № 11.— С. 680—684.
3. Lieschke G. J., Burgess A. W. // N. Engl. J. Med.— 1992.— Vol. 327 (Pt. 2).— P. 99—106.
4. Белокурова М. Б. // Практич. онкология.— 2003.— Т. 4, № 3.— С. 183—190.

Поступила 18.06.10.

APPLIANCE OF HEMOPOIETIC GROWTH FACTORS AFTER HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY ACCOMPANIED BY ALLOGENIC HEMOPOIETIC CELLS TRANSPLANTATION

E. A. Kuzmich, V. A. Zmachinsky, N. F. Milanovich, N. A. Novosyolova

Objective. To study efficiency of applying the granulocytic colony stimulating factor (G-CSF), granulocytic macrophagal colony stimulating factor (GM-CSF) and erythropoietin (EPO) after allogenic hemopoietic stem cells transplantation.

Materials and methods. Seventy nine patients exposed to high-dose chemotherapy accompanied by allogenic hemopoietic stem cells transplantation were included into the study. The patients were divided into groups (the 1st group was prescribed G-CSF or GM-CSF for the hemopoiesis enhancing, the 2nd group was prescribed the EPO and G-CSF combination, the patients of the 3rd group did not receive hemopoietic growth factors) and into age subgroups.

Results. The hemoglobin, erythrocyte, leukocyte, and neutrophil levels restored quicker in the 2nd group of patients receiving EPO and G-CSF as compared with those prescribed only G-CSF or receiving no hemopoietic growth factors. While studying the age effect on the hemopoiesis restoration after the allogenic bone marrow transplantations the EPO combined with G-CSF appliance was determined to be efficient for patients under 40.

Conclusion. Appliance of EPO in combination with G-CSF after high-dose chemotherapy accompanied by allogenic hemopoietic stem cells transplantation was shown to reducing the hematologic toxicity.

Key words: granulocytic colony stimulating factor, erythropoietin, high-dose chemotherapy, hemopoietic stem cells transplantation.

Медицинская литература России

- Патологическая анатомия: Атлас** / Под ред. О. В. Зайатьянца.— М., 2010.
- Педиатрия: Учебник для вузов** / Под ред. Н. П. Шабалова.— СПб., 2010.
- Педиатрия: Учебник для вузов: В 2 т.** / И. А. Утц и др.— М., 2010.
- Полушкина Н. Н. **Диагностический справочник детских болезней.**— М., 2010.
- Полушкина Н. Н. **Диагностический справочник стоматолога.**— М., 2010.
- Полушкина Н. Н. **Диагностический справочник травматолога и ортопеда.**— М., 2010.
- Практическое руководство по сердечно-сосудистой хирургии** / Под ред. Л. А. Бокерия, Э. М. Идова.— Екатеринбург, 2010.
- Роуз А. Г. **Атлас патологии: Макро- и микроскопические изменения органов.**— М., 2010.
- Рохлина М. Л. **Наркомании. Токсикомании: Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ.**— М., 2010.
- Руководство по геронтологии и гериатрии: В 4 т.: Т. 1: Основы геронтологии. Общая гериатрия** / Под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева.— М., 2010.
- Савельев В. С., Кошкин В. М., Каралкин А. В. **Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: Руководство для врачей.**— М., 2010.

Ю. В. ЦУКЕРМАН, К. А. МОССЭ

НУКЛЕОТИДНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 11-ГО ЭКЗОНА ГЕНА ФЕНИЛАЛАНИНГИДРОКСИЛАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ

РНПЦ «Мать и дитя»

Цель исследования. Изучение спектра мутаций и повышение эффективности молекулярно-генетической диагностики фенилкетонурии (ФКУ) в Беларуси.

Материал и методы. Проведен молекулярно-генетический анализ 94 образцов ДНК с использованием методов полимеразной цепной реакции и секвенирования.

Результаты. Генетические дефекты установлены у 9 пациентов. Выявлена дупликация с.1127_с.1132, ранее не описанная в литературе.

Заключение. Впервые в Республике Беларусь проведен молекулярно-генетический анализ последовательности 11-го экзона гена фенилаланин-4-гидроксилазы (ФАГ). Установлен спектр мутаций, характерный для пациентов с ФКУ в Беларуси. ДНК-анализ нуклеотидной последовательности 11-го экзона гена ФАГ увеличивает выявление мутантных аллелей у больных с ФКУ в Беларуси до 85,5%.

Ключевые слова: фенилкетонурия, фенилаланин-4-гидроксилаза, мутации, секвенирование, полиморфизм.

Фенилкетонурия (ФКУ) относится к классу врожденных нарушений аминокислотного обмена и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Недостающим ферментом является печеночная фенилаланин-4-гидроксилаза (ФАГ), которая в норме катализирует тканеспецифическое гидроксилирование в пара-положении аминокислоты фенилаланина с образованием тирозина. Вследствие ферментативного дефекта происходит накопление продуктов измененного обмена в жидкостях организма (плазма крови, спинномозговая жидкость, моча). Повышенные уровни фенилаланина оказывают токсическое воздействие на головной мозг ребенка, что приводит к развитию необратимой умственной отсталости при отсутствии своевременного адекватного лечения (диетотерапия с низким содержанием фенилаланина).

Ген ФАГ находится на 12-й хромосоме в области q23.21, его кодирующая последовательность представлена 13 экзонами, которым соответствуют различные функциональные домены белка [1]. В настоящее время в гене ФАГ идентифицировано более 500 мутаций, включая миссенс- (60%), нонсенс-мутации (6%), делеции (13%), мутации сплайсинга (13%) и нейтральные полиморфизмы (7%) [2]. Частоты и спектр мутаций имеют выраженные межпопуляционные различия. В европейских популяциях наиболее распространены мутации R408W, R261Q, IVS12nt1, R158Q, R252W, G272X, Y414C и P281L [3].

Ген ФАГ транскрибируется в гепатоцитах с образованием мРНК размером около 2,4 тыс. п.о. При экспрессии *in vitro* кДНК ФАГ человека транслируется гомополимерный белок, проявляющий гидроксилазную активность в присутствии птеринового

кофактора [4]. Ген ФАГ кодирует полипептид из 452 аминокислотных остатков, который затем подвергается незначительным посттрансляционным модификациям. ФАГ может находиться в форме тетрамера (активное состояние) или димера (неактивное состояние). Фермент включает 3 основных домена — каталитический, регуляторный и небольшой домен тетрамеризации.

ФКУ является одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний в Республике Беларусь: ее частота составляет 1:6000 новорожденных [5]. Поскольку в Беларуси каждый 36-й житель является носителем мутации в гене ФАГ, наряду с программой скрининга новорожденных в настоящее время все шире используются методы ДНК-анализа в семьях с ФКУ, в том числе и для пренатальной диагностики. Разработка новых методов молекулярного анализа гена ФАГ позволяет существенно расширить возможности диагностики за счет определения гетерозиготного носительства патологического гена у родителей и родственников пациента.

Наиболее распространенным генным дефектом у пациентов с ФКУ в Беларуси является мутация R408W, которая присутствует в 68% мутантных хромосом. При этом количество пробандов, имеющих данную мутацию на обеих хромосомах, составляет не более 48%. Проведенные в последние годы исследования позволили установить другие мутации, встречающиеся в Беларуси. На 2-м месте по распространенности находится нуклеотидная замена R158Q (6,6%). К диагностически значимым также относятся следующие мутации: E280K, R252W, R261Q и IVS12nt1 [6, 7].

В данной статье приведены результаты исследования нуклеотидной последовательности 11-го экзона и прилегающих интронных участков гена ФАГ у пациентов с неустановленным ранее первичным генным дефектом. Цель исследования — изучение спектра мутаций и повышение эффективности молекулярно-генетической диагностики ФКУ в Беларуси.

Материал и методы

Группу исследования составили больные с ФКУ, выявленной по результатам неонатального биохимического скрининга. Пациенты состояли на учете в РНПЦ «Мать и дитя». В группу включили 311 пробандов с установленным диагнозом «ФКУ», 94 из них отобрали для исследования нуклеотидной последовательности 11-го экзона и прилегающих интронных участков гена ФАГ.

В качестве биологического материала использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов периферической крови методом фенолохлороформной экстракции. Секвенирование проводили с использованием методов полимеразной цепной реакции и автоматического капиллярного электрофореза.

Для амплификации 11-го экзона гена ФАГ использовали праймеры: 11A (F): TGAGAGAAGGGG-CACAAATG, 11B (R): GCCAACCCACCCACAGATGAG [8].

Реакцию секвенирования выполняли с использованием набора реагентов «BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Kit» («Applied Biosystems», США).

Разделение синтезированных фрагментов проводили методом автоматического капиллярного электрофореза в генетическом анализаторе «ABI PRISM 310» («Applied Biosystems», США).

Результаты и обсуждение

Известно, что нуклеотидная последовательность 11-го экзона гена ФАГ кодирует участок полипептидной цепи из 44 аминокислот (аминокислоты 356—400), который участвует в формировании каталитического домена фермента. В данном экзоне идентифицированы 52 различные мутации, включая однонуклеотидные замены (миссенс и нонсенс мутации), а также делеции и инсерции [2].

В группу исследования включили только тех больных, у которых одна или обе генные мутации не были выявлены после тестирования на диагностически значимые мутации и секвенирования 7-го экзона гена ФАГ. Таким образом, в группу вошли 85 больных с ФКУ с одной и 9 больных с двумя неизвестными мутациями. Всего было исследовано 103 хромосомы с неустановленным генным дефектом, среди которых выявлены 4 различные мутации: IVS10-3C>T, Y386C, E390G и с.1127_с.1133ins6. Также на 3 хромосомах присутствовал нейтральный полиморфизм L385L в гетерозиготном состоянии. В более раннем исследовании авторы выявили мутацию IVS10-11 G>A методом ПДРФ-анализа [6].

В результате исследования в 11-м экзоне гена ФАГ мутации идентифицированы у 9 больных. Всего, с учетом определявшейся ранее мутации IVS10-11G>A, в данном экзоне было выявлено 12 мутаций. Во всех случаях они находились в гетерозиготном состоянии (табл. 1).

Мутация IVS10-3C>T представлена однонуклеотидной заменой в -3 позиции 3'сайта сплайсинга 10-го интрона гена ФАГ. Хотя CAG и UAG считаются функциональными сайтами сплайсинга, замена C>U в премРНК приводит к блокированию сборки сплайсосомы на раннем этапе и, как следствие, пропуску 11-го экзона [9]. Данная мутация установлена у 5 пациен-

тов и во всех случаях в компаунд-гетерозиготе (0,8%).

Мутация Y386C представляет собой замену аденина на гуанин в положении 1157-й нуклеотидной последовательности экзона, которой соответствует замена 386-й аминокислоты тирозина на цистеин в полипептидной цепи ФАГ. Такая мутация выявлена на 2 хромосомах также в гетерозиготном состоянии (0,32%).

Мутации IVS10-3C>T и Y386C являются редкими в европейских популяциях и встречаются на единичных хромосомах.

Мутация E390G обусловлена заменой аденина на гуанин в 1169-м положении последовательности 11-го экзона гена ФАГ, которой соответствует аминокислотная замена 390-го остатка глутамина на глицин. В исследовании данная мутация выявлена на 1 хромосоме в гетерозиготном состоянии (0,16%). Мутация E390G в европейских популяциях имеет низкие частоты (менее 1%), только в Хорватии ее частота достигает 9% [10].

Авторы идентифицировали дупликацию 6 нуклеотидов (с.1127_с.1132), ранее не описанную в литературе. Данная дупликация затрагивает участок со 2-го нуклеотида 376-го кодона по 1-й нуклеотид 378-го, что приводит к изменению последовательности аминокислот в белке (рис. 1, 2). В результате в полипептидной

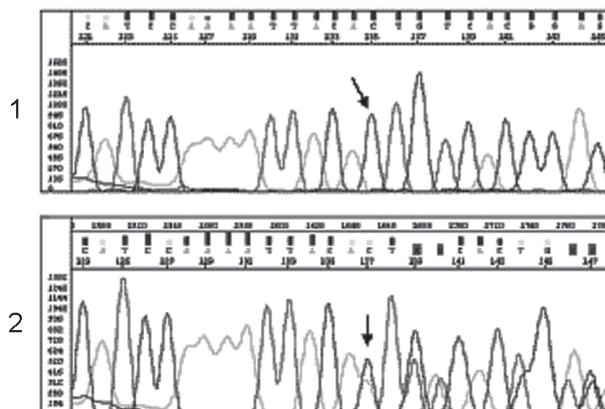


Рис. 1. Результат секвенирования 11-го экзона (дупликация с.1127_с.1132): 1 — нормальная последовательность нуклеотидов; 2 — дупликация с.1127_с.1132 в гетерозиготном состоянии. Стрелкой указан 1-й дублированный нуклеотид

Мутации 11-го экзона гена фенилаланингидроксилазы у больных с ФКУ

Выявленная нуклеотидная замена или дупликация	Мутация	Количество хромосом с мутацией	Частота мутаций, %	Генотип (n)
с.1066-3C>T	IVS10-3C>T	5	0,8	R408W/IVS10-3C>T (3), E280K/IVS10-3C>T (1) IVS10-3C>T/? (1)
с.1157A>G	Y386C	2	0,32	R408W/Y386C (1) Y386C/? (1)
с.1169A>G	E390G	1	0,16	R408W/E390G (1)
с.1127_с.1132dup*		1	0,16	R408W/с.1127_с.1132dup (1)
с.1066-11G>A**	IVS10-11G>A	3	0,48	R408W/IVS10-11G>A (2), R158Q/IVS10-11G>A (1)
Всего ...		12	1,92	

* — ранее не описанная мутация;

** — мутация определялась ранее методом ПДРФ-анализа.

375	376	377	378	379	380		
Tln	Asn	Tyr	Thr	Val	Thr		
CAA	AAT	TAC	ACT	GTC	ACG		

CAA	AAT	TAC	AAT	TAC	ACT	GTC	ACG
Tln	Asn	Tyr	Asn	Tyr	Thr	Val	Thr
375	376	377	378	379	380	381	382

Рис. 2. Изменения нуклеотидной и аминокислотной последовательности, вызванные дупликацией с.1127_с.1132

цепи в положении 378 и 379 происходит вставка аминокислот аспарагина и тирозина.

Поскольку в 11-м экзоне не были выявлены диагностически значимые мутации, анализ данного фрагмента целесообразно проводить на одном из последних этапов молекулярно-генетической диагностики ФКУ, после тестирования на наиболее распространенные мутации гена ФАГ и исследования нуклеотидной последовательности 7-го экзона.

В ы в о д ы

1. Впервые в Беларуси проведен молекулярно-генетический анализ последовательности 11-го экзона гена ФАГ. Установлен спектр мутаций, характерный для пациентов с фенилкетонурией в Беларуси.

2. Частота мутации 11-го экзона гена ФАГ у больных с фенилкетонурией в Республике Беларусь составляет 1,92%. В исследованной выборке мутации в данном фрагменте выявлены на 12 хромосомах. В 10 семьях это позволило повысить информативность прямой пренатальной диагностики до 100% и в 2 семьях идентифицировать одну из двух ранее не установленных мутаций.

3. ДНК-анализ нуклеотидной последовательности 11-го экзона гена ФАГ увеличивает выявление му-

тантных аллелей у больных с фенилкетонурией в Беларуси до 85,5%.

4. Выявлена ранее не описанная дупликация с.1127_с.1132.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. DiLella A., Kwok S., Ledley F., Woo S. // *Biochemistry*.— 1986.— Vol. 25, № 4.— P. 743—748.
2. <http://data.mmch.mcgill.ca/>
3. Eizensmith R., Okano Y., Dasovich M., et al. // *Am. J. Hum. Genet.*— 1992.— Vol.51,№6.— P. 1355—1365
4. Ledley F. D., Grenett H. E., DiLella A. G., et al. // *Science*.— 1985.— Vol. 228, № 4695.— P. 77—79.
5. Tsukerman G., Mosse K., Kirillova I., et al. // *Braz. J. Genet.*— 1996.— Vol. 19, № 2.— P. 75—77.
6. Цукерман Ю. В., Моссе К. А. // *Молекулярная и прикладная генетика: Сб. науч. трудов.*— Минск, 2008.— Т. 7.— С. 133—136.
7. Цукерман Ю. В., Моссе К. А. // *Мед. журн.*— 2009.— № 4.— С. 116—118.
8. Brautigam S., Kujat A., Kirst P., et al. // *Molecul. Genet. Metabolism*.— 2003.— Vol. 78.— P. 205—210.
9. Jaruzelska J., Abadie V., d'Aubenton-Carafa Y., et al. // *J. Biol. Chem.*— 1995.— Vol. 270, № 35.— P. 20370—20375
10. Zschocke J. // *Hum. Mut.*— 2003.— Vol. 21, № 4.— P. 345—356

Поступила 02.12.10.

MOLECULAR-AND-GENETIC ANALYSIS OF PHENYLALANINE HYDROXILASE GENE 11TH EXON NUCLEOTIDE SEQUENCE IN PATIENTS WITH PHENYLKETONURIA

Yu. V. Tsukerman, K. A. Mossee

Objective. To study the mutations spectrum and the phenylketonuria (PKU) molecular-and-genetic diagnosis efficiency improvement in Belarus.

Materials and methods. Ninety four DNA samples were exposed to the molecular-and-genetic analysis by the polymerase chain reaction and sequencing methods.

Results. Genetic defects were determined in nine patients, c.1127_c.1132 duplication not described in literature was revealed.

Conclusion. The molecular-and-genetic analysis of phenylalanine hydroxylase (PAH) gene 11th exon nucleotide sequence was performed in the Republic of Belarus for the first time. The mutations spectrum characteristic for Belarus PKU patients was determined. The PAH gene 11th exon nucleotide sequence DNA analysis was shown to improve revealing mutated alleles in Belarus PKU patients to 85.5%.

Key words: phenylketonuria, phenylalanine hydroxylase, mutations, sequencing, polymorphism.

Медицинская литература России

Савельев В. С., Петухов В. А. **Липидный дистресс-синдром: Руководство для врачей.**— М., 2010.

Самылина И. А., Аносова О. Г. **Фармакогнозия: Атлас: Учеб. пособие для вузов: В 3 т.**— М., 2010.

Саркоидоз / Под ред. А. А. Визель.— М., 2010.

Сидельникова В. М. **Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: Метод. пособие и клинич. протоколы.**— М., 2010.

Сидоров П. И., Мосягин И. Г., Сарычев А. С. **Медицина катастроф: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.

Сизоненко В. А. **Холодная травма.**— Чита, 2010.

Система описания и обработки данных исследования молочной железы: Маммологический атлас: Маммография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография / Под ред. В. Е. Синицина.— М., 2010.

Скворцов В. В. **Внутренние болезни со всеми стандартами лечения.**— М., 2010.



Э. П. СТАНЬКО

НАРКОТИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Гродненский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучить взаимосвязи между распространенностью потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), страдающих ВИЧ, наркоманий и ВИЧ-инфекцией. Оценить влияние распространенности наркоманий на заболеваемость ВИЧ-инфекцией на территории Республики Беларусь, как одного из основных факторов передачи ВИЧ-инфекции.

Материал и методы. Эмпирическую базу исследования составили официальные статистические данные Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья. Проведены расчет и оценка интенсивных показателей болезненности и заболеваемости вышеуказанных групп больных с последующим осуществлением корреляционного анализа.

Результаты. В Беларуси с 2004 по 2009 г. на 21% увеличилась численность больных наркоманиями, состоящих на учете в учреждениях здравоохранения, и на 13,4% — ВИЧ-инфицированных ПИН. Наблюдается рост заболеваемости наркоманиями в 2,7 раза и ВИЧ-инфекцией в 1,4 раза. Заболеваемость ПИН, страдающих ВИЧ, за анализируемый период снизилась в 1,7 раза.

Заключение. Современная эпидемическая ситуация по наркозависимости и ВИЧ/СПИДу является неудовлетворительной, поскольку заболеваемость продолжает расти, а меры противодействия остаются недостаточно эффективными. Выявление ВИЧ-инфекции среди больных наркоманиями является эффективным средством диагностики скрытой заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди населения. Снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией у ПИН свидетельствует об уменьшении роли парентерального пути распространения, связанного с введением наркотиков и возрастанием значимости рискованных форм сексуального поведения среди наркопотребителей и населения в целом.

Ключевые слова: потребители инъекционных наркотиков, наркотическая зависимость, ВИЧ-инфекция.

Проведение социальной политики государства с учетом интересов групп населения, выявление и прогнозирование различных социальных проблем невозможны без знания их основных характеристик и определения места в структуре общества. Наиболее перспективным социальным демографическим ресурсом государства является молодежь. Согласно социологическим исследованиям, к молодому населению относятся лица в возрасте от 14 до 30 лет. Неустойчивость быта, скромность материальных возможностей молодых людей, их семей, отсутствие видимых реальных перспектив изменения своего положения, ощущение социальной нестабильности и психоэмоционального напряжения, низкий уровень благосостояния нередко коррелируют с ущербным стилем жизни части молодого населения, обуславливают распространенность вредных привычек. Нередко молодежь ищет более легкие варианты преодоления фрустрации с помощью различных способов прове-

дения свободного времени — курение табака, потребление спиртных напитков, наркотиков, часто усугубляющееся инфицированием ВИЧ [1].

Эпидемическая ситуация, связанная с распространением ВИЧ-положительных потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), в настоящее время остается сложной. За 20 лет с начала эпидемии СПИДа в мире заразились ВИЧ более 50 млн человек. ВИЧ-инфекция уже унесла жизни более 16 млн взрослых и детей. Число ПИН в Западной Европе составляет 1,2 млн человек, в Восточной Европе и Средней Азии — 3,2 млн человек [2]. Во многих странах потребление инъекционных наркотиков и половые контакты с ПИН являются основным путем распространения ВИЧ. Согласно имеющимся данным, в 103 из 129 стран или территорий, где зарегистрировано инъекционное потребление наркотиков (ИПН), отмечены связанные с ним случаи заражения ВИЧ [3]. Распространение инфекции через ИПН является преобладающим в странах Восточной Европы, Северной Африки, Среднего Востока, Южной Европы, некоторых регионов США и стран Азии [3]. С ИПН связано не менее 75% случаев ВИЧ-инфекции в Малайзии, Мьянме и Вьетнаме [4], от 50 до 70% — в Китае (юго-западный регион) [4]. В Восточной Европе рост эпидемии ВИЧ почти полностью обусловлен ИПН. Высокая заболеваемость и распространенность инфекции отмечена в Эстонии, Российской Федерации и Украине [5, 6]. В России около 90% всех поражений приходится на молодых людей в возрасте 18—25 лет, основную часть которых составляют ПИН. В Западной Европе самые высокие показатели ВИЧ-положительных ПИН зарегистрированы в Испании, Италии и Португалии [2]. Наиболее тяжелая обстановка сложилась в странах с ограниченным доступом к профилактике, помощи и лечению, где программы обмена игл и шприцев, антиретровирусная терапия, заместительная терапия малодоступны, а борьба с потреблением наркотиков сводится в основном к ограничительным мерам [7].

Для социально-экономических условий независимых новых государств, в которых произошло стремительное распространение ВИЧ-положительных ПИН, характерными являются резкие перемены и дезинтегративные процессы — макроэкономический спад, рост безработицы и бедности, расслоение населения по уровню доходов, сформировавшие почву для разрастания таких секторов теневой экономики, как секс и наркобизнес. Эти процессы в условиях политических перемен усугублялись миграцией и смешиванием населения, переходом к частному предпринимательству, сменой либо отсутствием идеологических отношений между субъектом и государством. Воздействие таких широкомасштабных быстрых перемен способствует формированию «среды повышенного риска» — среды, которая подвержена новым эпидемиям и при этом особенно уязвима перед ними. В таких

условиях повышается вероятность появления новых эпидемий, оказывающих негативное воздействие на среду, способную на них реагировать [8].

В Республике Беларусь, по данным Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (РЦГЭиОЗ), на 1 января 2010 г. зарегистрировано 10 690 случаев ВИЧ-инфекции (91,1 на 100 тыс. населения). Из них 66,8% (7 141) составляют молодые люди в возрасте от 15 до 29 лет. При этом в 54,8% случаев основным путем передачи ВИЧ-инфекции является парентеральный, реализующийся при ИПН [9]. Следовательно, первопричиной развития эпидемического процесса ВИЧ является наркозависимость, захватывающая новые территории и значительную часть молодежи Беларуси. Поэтому одним из направлений профилактики распространения ВИЧ-инфекции является проведение упреждающей работы с распространением наркотизма среди населения.

Проводятся многочисленные исследования, посвященные проблеме наркотической зависимости [1, 10—16] и ВИЧ-позитивных ПИН [1, 10, 17—22]. Эпидемиологические исследования наркологической ситуации, проведенные в Беларуси, указывают на снижение среднего возраста потребителей и возраста начала потребления наркотических веществ, увеличение доли «тяжелых» наркотиков и повышение их доступности [10]. Вместе с тем информация, представленная в статистических сборниках Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) о больных с впервые установленным диагнозом «синдром наркотической зависимости», не отражает истинных масштабов и реальных темпов развития эпидемии, поскольку выявление больных наркоманиями происходит спустя некоторое время, а не в момент возникновения зависимости. Официальная статистика отстает от реальной ситуации на величину так называемого наркотического стажа, который успевают приобрести пациенты к моменту выявления заболевания. Отсутствие действенной единой системы регистрации и учета ВИЧ-позитивных ПИН для всей наркологической службы не позволяет в полном объеме оценить реальную пораженность этой группы населения [12]. Также отсутствует единая система персонифицированного учета ВИЧ-позитивных ПИН, включающая в себя информацию об объеме и эффективности профилактических мероприятий, диагностических результатах, предоставленного лечения, выполненных при оказании всех видов медико-социальной помощи данной группе населения. В подобных условиях подход к разработке государственной политики борьбы с распространением таких социально значимых заболеваний, как наркомания и ВИЧ-инфекция, невозможен без точного знания характеристик эпидемического процесса.

Цель исследования — изучение состояния и динамики распространения наркоманий и ВИЧ-инфекции, оценка статистической связи данных о заболеваемости, болезненности и смертности больных нар-

команиями, ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-позитивных ПИН среди населения Республики Беларусь.

Материал и методы

Объектом исследования явились больные наркоманиями, ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-позитивные ПИН. Проведен сплошной ретроспективный анализ сведений о пациентах данного профиля, состоящих на учете в учреждениях здравоохранения Беларуси. Эмпирическую базу исследования составили официальные статистические данные МЗ РБ, РЦГЭиОЗ и Центра мониторинга за наркотиками и наркопотреблением Гродненского государственного медицинского университета [9, 10, 23].

Для изучения состояния и динамики распространения наркоманий и ВИЧ-инфекции во времени составлен динамический ряд, рассчитаны его показатели: абсолютный прирост, наглядность, рост, темп прироста, 1% прироста. Проведены расчет и оценка интенсивных показателей болезненности, заболеваемости и смертности больных с последующим осуществлением анализа корреляционных связей по Kendall Tau.

Результаты и обсуждение

За последние 5 лет (2004—2009 гг.) число больных наркоманиями, состоящих на учете в учреждениях здравоохранения Беларуси, увеличилось на 21% (с 62,38 до 83,31 нового случая на 100 тыс. населения). Заболеваемость наркоманиями выросла в 2,7 раза (с 6,78 до 18,26 случая на 100 тыс. населения) (рис. 1). Интенсивный показатель болезненности наркоманиями характеризуется следующим образом: средний показатель болезненности составляет 70,27 случая на 100 тыс.; средний коэффициент наглядности — +105%; средний коэффициент наглядности по отношению к 2004 г. — +112,63%; среднее значение абсолютного прироста — +4,19; 1% прироста — +0,68%; среднее значение темпа прироста — +5,99%.

Анализ заболеваемости наркоманиями населения также подтверждает увеличение ее распространенности. Средний уровень заболеваемости наркоманиями составляет 11,49 нового случая на 100 тыс. населения, средний коэффициент наглядности — +119,63%, средний коэффициент наглядности по отношению к 2004 г. — +169,61%, среднее значение абсолютного прироста — +2,29, 1% прироста — +0,10%, среднее значение темпа прироста — +23,55%.

Из рис. 1 следует, что ежегодно численность больных наркоманиями увеличивается. Об этом свидетельствует увеличение показателей абсолютного прироста (2005 г. — +0,48, 2009 г. — +7,15), темп прироста (2005 г. — +0,76%, 2009 г. — +9,39%) и 1% прироста (2005 г. — +0,62%, 2009 г. — +0,76%). С 2006 г. наблюдается резкое увеличение числа больных наркоманиями (11,59 случая на 100 тыс. населения). В дальнейшем выявляемость новых случаев заболевания ежегодно увеличивается, достигнув максимального значения (18,26 случая на 100 тыс.) в 2009 г.



Рис. 1. Динамика заболеваемости и болезненности наркоманиями в Беларуси за 2004—2009 гг. Показатели коэффициента наглядности

Темп роста заболеваемости наркоманиями за последние 5 лет составил в среднем +119,63%.

С целью оценки достоверности динамики распространенности наркоманий за 2004—2009 гг. для каждого интенсивного показателя были рассчитаны коэффициенты наглядности, за исходный уровень (100%) приняты значения первичной заболеваемости 2004 г. Так, коэффициент наглядности заболеваемости наркоманиями в 2009 г. вырос в 2,6 раза и составил +269,34% при среднем его значении за последние 5 лет +169,61% (2008 г. — +197,78%). Данная ситуация отражает активность наркологической службы в отношении выявления новых случаев заболевания среди населения. Таким образом, заболеваемость населения наркоманиями в 2004—2009 гг. неравномерна. Скорость изменений показателей заболеваемости различна, наибольший темп прироста отмечен в 2006 г. (+56,92%) и 2009 г. (+36,18%). При выравнивании показателей динамического ряда выявлена тенденция к увеличению уровней заболеваемости в среднем на 23,6% ежегодно.

В 2004—2009 гг. в Беларуси наблюдается постепенное увеличение заболеваемости и болезненности ВИЧ-инфекцией. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией выросла в 1,4 раза и составила в 2009 г. 11,08 нового случая на 100 тыс. населения (2004 г. — 7,92 на 100 тыс.). Динамика болезненности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией за анализируемый период представлена на рис. 2.

Данные рис. 2 демонстрируют незначительное снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией до 2006 г. В 2007 г. выявляемость больных ВИЧ-инфекцией увеличилась до 10,2 нового случая на 100 тыс., в 2008 г. отмечалось снижение до 9,1 случая на 100 тыс., в 2009 г. — увеличение до 11,08 нового случая на 100 тыс. населения. При этом среднее значение темпа роста заболеваемости составило +106,92%. Коэффициент наглядности по отношению к 2004 г., отражающий динамику распространения ВИЧ-инфекции, в среднем составил +112,64%. Таким образом, заболеваемость населения ВИЧ-инфекцией за последние

5 лет имеет неравномерный характер. Скорость изменений показателей заболеваемости различна, наибольший темп прироста отмечен в 2007 г. (+35,48%) и в 2009 г. (+21,79%). При выравнивании показателей динамического ряда выявлена тенденция к увеличению уровней заболеваемости в среднем на 8,3% ежегодно.

Динамика болезненности и заболеваемости ВИЧ-позитивных ПИН за 2004—2009 гг. характеризуется постепенным увеличением численности ВИЧ-позитивных ПИН и снижением выявляемости новых случаев инфицирования. Так, показатель заболеваемости в 2009 г. снизился до 2,19 на 100 тыс. населения, что на 40,2% меньше уровня 2004 г., а болезненности, наоборот, увеличился на 22,9% и составил в 2009 г. 58,27 случая на 100 тыс. (в 2004 г. — 44,91 на 100 тыс. населения). Динамика болезненности и заболеваемости ВИЧ-позитивных ПИН представлена на рис. 3.

Из рис. 3 следует, что при увеличении численности ВИЧ-позитивных ПИН наблюдается существенное снижение их заболеваемости. Коэффициент наглядности по отношению к 2004 г., отражающий динамику распространения ВИЧ-инфицирования ПИН, в 2009 г. составил +129,73% для болезненности и +73,92% для заболеваемости. Среднее значение

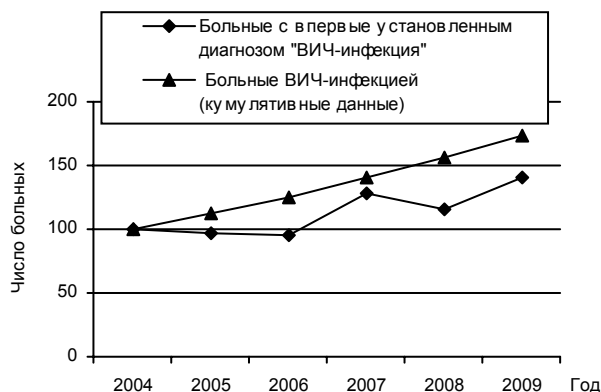


Рис. 2. Динамика заболеваемости и болезненности ВИЧ-инфекцией в Беларуси за 2004—2009 гг. Показатели коэффициента наглядности

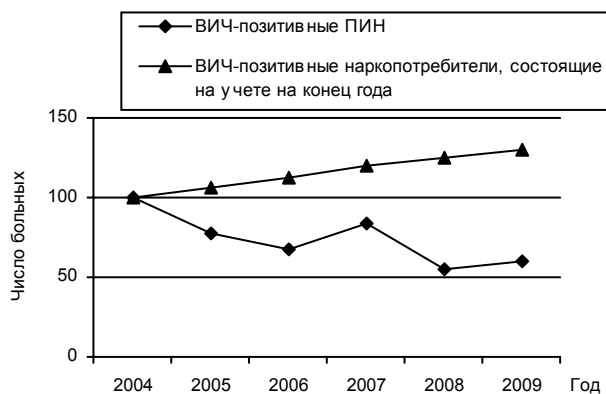


Рис. 3. Динамика заболеваемости и болезненности ВИЧ-позитивных ПИН за 2004—2009 гг. Показатели коэффициента наглядности

абсолютного прироста, характеризующее скорость изменения процесса за единицу времени, имеет отрицательное значение (-0,29). Заболеваемость ВИЧ-позитивных ПИН в 2004—2009 гг. неравномерна. Скорость изменений показателей заболеваемости различна, наибольший темп прироста отмечен в 2007 г. (+23,53%), наименьший — в 2008 г. (-34,42%). При выравнивании показателей динамического ряда выявлена тенденция к снижению уровня заболеваемости в среднем на 7,4% ежегодно. Подобная ситуация обусловлена изменением пути передачи инфекции и активизацией разных форм рискованного сексуального поведения среди ПИН и их половых партнеров (незащищенный проникающий половой контакт, коммерческий секс для приобретения наркотика, секс в состоянии наркотического опьянения и т. д.), что подтверждается увеличением численности ВИЧ-позитивных ПИН.

Из рис. 1—3 следует, что изменения динамики заболеваемости больных наркоманиями вызывают в течение года соответствующие изменения динамики заболеваемости больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-позитивных ПИН. Так, резкий скачок заболеваемости наркоманиями в 2006 г. (7,38 нового случая на 100 тыс.) вызвал в 2007 г. увеличение заболеваемости ВИЧ-инфекцией (10,2 нового случая на 100 тыс.) и ВИЧ-позитивных ПИН (3,07 нового случая на 100 тыс. населения). При этом отмечено значительное преобладание значений показателей заболеваемости наркоманиями в сравнении с аналогичными показателями заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

Сравнительная динамика смертности ВИЧ-позитивных ПИН, больных наркоманиями и ВИЧ-инфекцией представлена на рис. 4.

Данные рис. 4 свидетельствуют, что в 2004—2009 гг. наблюдалось увеличение смертности среди ВИЧ-позитивных ПИН, больных наркоманиями и ВИЧ-инфекцией. Если в 2004 г. этот показатель составлял 0,89, 1,06 и 1,34 на 100 тыс. соответственно, то в 2009 г. смертность среди ВИЧ-инфицированных ПИН увеличилась на 52,4% (1,86 на 100 тыс.),



Рис. 4. Сравнительная динамика смертности ВИЧ-позитивных ПИН, больных наркоманиями и ВИЧ-инфекцией за 2004—2009 гг. Показатели коэффициента наглядности

больных наркоманиями — на 21,2% и больных ВИЧ-инфекцией — на 62,8% (3,61 на 100 тыс. населения). Значения коэффициента наглядности по отношению к 2004 г., отражающие динамику изучаемого явления у ВИЧ-позитивных ПИН, до 2008 г. были выше аналогичных показателей больных ВИЧ-инфекцией и больных наркоманиями на протяжении всего периода исследования.

Анализ коэффициентов корреляций по Kendall Tau за 2004—2009 гг. показал, что значение коэффициента корреляции для показателей болезненности наркоманиями и ВИЧ-инфекцией, ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-позитивных ПИН, наркоманиями и ВИЧ-позитивных ПИН составило $r=+1$ [$p=0,004$], болезненности ВИЧ-инфекцией и заболеваемости наркоманиями, болезненности и заболеваемости наркоманиями — $r=+0,86$ [$p=0,014$]. Это свидетельствует о влиянии заболеваемости больных наркоманиями на численность больных ВИЧ-инфекцией и больных наркоманиями. Таким образом, данные корреляционного анализа подтверждают результаты расчета интенсивных коэффициентов, свидетельствующих об увеличении численности больных наркоманиями, ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-позитивных ПИН.

Отмечена функциональная корреляционная связь между болезненностью ВИЧ-позитивных ПИН и заболеваемостью наркоманиями ($r=+0,86$ [$p=0,014$]), свидетельствующая о влиянии на увеличение численности ВИЧ-позитивных ПИН числа новых выявленных случаев наркоманий. Отрицательная корреляционная связь между заболеваемостью наркоманиями и заболеваемостью ВИЧ-позитивных ПИН ($r=-0,73$ [$p=0,038$]) при высоких значениях коэффициента корреляции болезненности наркоманиями, ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-позитивных ПИН ($r=+1$ [$p=0,004$]) свидетельствует о снижении удельного веса передачи ВИЧ при ИПН и активизации альтернативных путей передачи инфекции вследствие рискованного сексуального поведения ПИН и их половых партнеров. Функциональная корреляционная связь наблюдалась между болезненностью наркоманиями, ВИЧ-инфекцией, ВИЧ-позитивных ПИН и смертностью больных ВИЧ-инфекцией ($r=+0,86$ [$p=0,014$]), заболеваемостью и смертностью ВИЧ-позитивных ПИН ($r=-0,73$ [$p=0,038$]). Это свидетельствует о влиянии распространения среди населения наркоманий, ВИЧ и ВИЧ-позитивных ПИН на показатели смертности среди больных ВИЧ-инфекцией, а также о влиянии выявляемости ВИЧ-инфекции среди ПИН на показатели смертности среди ВИЧ-позитивных ПИН.

Выводы

1. Медицинская составляющая наркологической ситуации в Республике Беларусь в 2004—2009 гг. характеризуется увеличением заболеваемости наркоманиями, болезненности наркоманиями, ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-позитивных ПИН. Наиболее неблагоприятным фактором является высокая смертность наркологических больных ВИЧ-инфекцией.

2. Современная эпидемическая ситуация по наркозависимости и ВИЧ является неудовлетворительной, поскольку заболеваемость продолжает расти, а меры противодействия остаются недостаточно эффективными.

3. Одним из основных факторов, определяющих распространение ВИЧ-инфекции в Беларуси, является активация путей передачи инфекции, в том числе через распространение наркомании. Выявление ВИЧ среди больных наркоманиями является эффективным средством диагностики скрытой заболеваемости ВИЧ среди населения. Снижение заболеваемости ВИЧ-позитивных ПИН свидетельствует о снижении роли ИПН и возрастании значимости полового пути передачи инфекции, обусловленного рискованными формами сексуального поведения ПИН и их окружения.

4. Для оценки распределения очагов эпидемии и выработки прогноза распространения ВИЧ-инфекции одним из приоритетных направлений является проведение исследований поведения, сопряженного с повышенным риском заражения ВИЧ-инфекцией и ее распространенности в выборках ПИН, проживающих в различных регионах. Становится очевидным исследование взаимодействия между эпидемиями ВИЧ-инфекции и ИППП, особенно среди ПИН и их половых партнеров.

5. Полученные результаты обосновывают необходимость создания единой системы персонифицированного учета ВИЧ-позитивных ПИН, включающей данные об объеме и эффективности проведенных лечебно-диагностических, профилактических и реабилитационных мероприятий, выполненных при оказании данной категории больных всех видов медико-социальной помощи. В организационном обеспечении программ профилактики, лечения и реабилитации ВИЧ-позитивных ПИН необходим междисциплинарный подход, что требует определенных знаний от различных специалистов в профессиональной сфере и других смежных областях медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Станько Э. П., Изумнов С. А., Цыркунов В. М. // *Мед. журн.*— № 4.— 2009.— С. 96—101.
2. Aceijas C. // *AIDS.*— 2004.— Vol. 18.— P. 2295—2303.
3. Ball A., Rana S., Dehne K. L. // *Public Health Rep.*— 1998.— Vol. 113 (Suppl. 1).— P. 170—181.
4. Crofts N., Reid G., Deany P. // *AIDS.*— 1998.— Vol. 12.— P. 69—78.
5. Rhodes T., Simic, G. V., Crofts N., et al. // *AIDS.*— 1999.— Vol. 13 (Suppl. A).— P. 259—269.
6. Rhodes T., Simic M. // *BMJ.*— 2005.— Vol. 331.— P. 220—223.

7. Kelly J. A., Amirkhanian Y. A. // *Intl J. STD AIDS.*— 2003.— Vol. 14.— P. 361—371.

8. Barnett T., Whiteside A., Khodakevich L., et al. *The Social and Economic Impact of HIV/AIDS in Ukraine.*— Kiev, 1997.

9. Эпидситуация по ВИЧ/СПИД в Республике Беларусь. Информационный бюллетень № 47.— Минск, 2009.

10. Лелевич В. В., Винницкая А. Г., Лелевич С. В. и др. *Наркопотребление и незаконный оборот наркотиков в Республике Беларусь в 2007 г.*— Минск, 2009.

11. Семке В. Я., Бохан Н. А., Мандель А. И. // *Наркология.*— 2002.— № 7.— С. 20—23.

12. Винницкая, А. Г., Разведовский Ю. Е., Лелевич В. В. // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения.*— 2008.— № 4.— С. 46—49.

13. Киржанова В. В. // *Наркология.*— 2002.— № 11.— С. 2—8.

14. Кошкина Е. А. // *Вопросы наркологии.*— 2006.— № 1.— С. 64—73.

15. Энтин Г. М., Копоров С. Г. // *Наркология.*— 2003.— № 8.— С. 39—48.

16. Скворцова Е. С., Шелонина О. А., Александров Е. А. // *Наркология.*— 2004.— № 6.— С. 45—48.

17. Ескалиева А. Т. // *Вопросы наркологии Казахстана.*— 2005.— № 1.— С. 49—55.

18. Мелешко Л. А., Кечина Е. А., Ждановская О. М. и др. *Результаты дозорного эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в Республике Беларусь.*— Минск, 2007.

19. Bradley M. // *Lancet.*— 2008.— Vol. 372.— P. 1733—1745.

20. Hamers F., Downs A. // *Lancet.*— 2003.— Vol. 361.— P. 1035—11044.

21. Inungu J., Malone E., Skeel R. // *AIDS.*— 2003.— Vol. 17.— P. 333—343.

22. Pence B. W., Miller W. C., Whetten K., et al. // *Acquir. Immune Defic. Syndrome.*— 2006.— Vol. 42.— P. 298—306.

23. *Здравоохранение в Республике Беларусь: Официальный статистический сборник.*— Минск, 2009.

Поступила 01.10.10.

DRUG ABUSE AND HIV INFECTION

E. P. Stanko

Objective. To study associations between the spread of injection drugs addicts (IDA) having HIV, suffering from drug abuse and HIV infection. To assess the drug abuse frequency on the territory of the Republic of Belarus as a main factor for HIV infection transfer.

Materials and methods. Official statistical data of the Ministry of Public Health of the Republic of Belarus and of the Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health formed the empiric base for the study. The morbidity and soreness intensive variables were calculated and assessed for the above mentioned groups of patients with a following correlation analysis.

Results. The number of addicts registered at the Belarus public health institutions increased from 2004 till 2009 by 21%, of the HIV infected IDAs – by 13.4%. The abuse frequency 2.7 times increase and the HIV infection 1.4 times increase were observed. The IDAs having HIV morbidity had reduced 1.7 times for the analyzed period.

Conclusion. The current epidemic situation for drug abuse and HIV/AIDS is unsatisfactory for the morbidity is increasing and the preventive measures remain not enough efficient. HIV infection diagnosis in addicts is an efficient means for diagnosing the not evident HIV infection frequency among the population. The HIV infection frequency among IDAs evidence that the parenteral way of the abuse spread resulting from the drug injections and risk forms of addicts and population in general sexual behavior became rarer.

Key words: injection drug addicts, abuse, HIV infection.



В. Н. РОСТОВЦЕВ

ОЗДОРОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения

Статья содержит методологический анализ проблемы оздоровительной и профилактической медицинской помощи. Приведены основные дефиниции, определен диагностический базис для оздоровительной и профилактической медицины. Уточнен смысл терминов «лечебно-профилактическая помощь» и «оздоровительно-профилактическая помощь». Указана связь оздоровительно-профилактической помощи с качеством медицинской помощи в целом и с повышением уровня общественного здоровья. Обсуждается применение технологии спектрально-динамической диагностики в качестве диагностической основы индивидуального и семейного оздоровительно-профилактического консультирования. Отмечено, что развитие оздоровительно-профилактической медицинской помощи является главным приоритетом организации здравоохранения в текущий период.

Ключевые слова: оздоровление, профилактика, спектрально-динамическая диагностика, организация здравоохранения.

Крупные успехи в организации здравоохранения всегда связаны с комплексными организационно-методическими инновациями. Иными словами, эффективность организационной идеи зависит от качества ее технологического наполнения, а результативность новой технологии — от ее организационного воплощения. При этом формирование организационно-методических инноваций подчиняется логике развития научной медицины.

В настоящее время развитие научной медицины завершает фазу дифференциации областей научной и практической врачебной деятельности и приближается к фазе их интеграции. Одним из логических пробелов текущей фазы развития медицины является недостаточно четкое различие лечебной, профилактической и оздоровительной медицины. Настоящая статья призвана восполнить этот пробел.

В последние десять лет оздоровительная медицина развивается особенно динамично:

- формируются теоретические основы оздоровительной медицины [1—3];
- разрабатываются и систематизируются оздоровительные системы [4];
- возрождаются традиционные оздоровительные практики [5];
- открываются медицинские и учебные центры оздоровительной медицины.

Все это делает актуальным сравнительно-методологический анализ основных областей медицинской деятельности, а именно — оздоровительной, профилактической и лечебной.

Введем базовые определения.

Медицинское оздоровление — это медицинские вмешательства, направленные на повышение физио-

логических ресурсов систем защиты здоровья индивида или на улучшение баланса систем организма.

Медицинская профилактика — это медицинские вмешательства, направленные на предотвращение конкретной (первичной или вторичной) патологии.

Лечение — это медицинские вмешательства, направленные на замедление или прекращение конкретного патологического процесса.

В рамках консервативной (нехирургической) медицины врач может использовать следующие средства коррекции состояния и развития здоровья пациента:

- режимные;
- психокоррекционные;
- физические;
- натуропатические;
- изопатические;
- гомеопатические;
- аллопатические.

Эти средства можно применять с оздоровительной, профилактической или лечебной целью. Важно понимать, с какой именно целью используется конкретное средство у данного пациента.

Ключ к пониманию прост. Если действие этого конкретного средства направлено непосредственно на подавление патогенного агента или на коррекцию звена патогенетической цепочки, или на замедление (прекращение) патологического процесса, то цель является лечебной (в случае наличия диагноза) или профилактической (в случае наличия актуального риска). Если же действие конкретного средства направлено на повышение физиологических ресурсов той или иной системы защиты здоровья или на улучшение баланса в некоторой системе организма, то цель коррекции является оздоровительной.

В соответствии с целью для лечения используют полную терапевтическую дозу, для профилактики — половину терапевтической дозы, а для оздоровления — половину профилактической. При этом дополнительно учитывают поправки на возраст, которые для детей равны числу 7, умноженному на возраст (в % от соответствующей дозы), а для стариков — 120 минус возраст (также в % от соответствующей дозы).

Как правильно заметил доктор В. В. Антилевский, в рамках оздоровительных задач используют принципы физиологического мышления, а в рамках лечебных — патофизиологического. Добавим к этому, что профилактические задачи требуют сочетанного использования и физиологического и патофизиологического врачебного мышления.

Фундаментальная значимость оздоровительной медицины видна уже из того, что ее методы и технологии необходимо использовать в решении всех медицинских задач, включая задачи:

- поддержания здоровья здоровых;
- первичной профилактики;
- подготовки к лечению;

- проведения лечения;
- медицинской реабилитации;
- вторичной профилактики.

Отметим, что использование принципов и методов оздоровительной медицины в процессе комплексного лечения позволяет в 5—8 раз повысить эффективность лечения [6]. Известны случаи, когда больные, не получая эффекта от проводимого аллопатического лечения, обращались к специалисту в области оздоровительной медицины (например, к натуропату) и полученная ими оздоровительная медицинская помощь приводила к излечению [7].

У каждой из трех основных областей медицины — оздоровительной, профилактической и лечебной — свой диагностический базис.

Диагностическим базисом оздоровительной медицины является системная диагностика здоровья, которая включает оценку состояния систем защиты здоровья, качества основных балансов, диагностику функциональных напряжений и других функциональных расстройств в различных системах организма, оценку различных нагрузок на организм (психические, токсические, инфекционные, электромагнитные и др.).

Диагностическим базисом профилактической медицины является оценка индивидуальных рисков конкретных заболеваний, их рецидивов или осложнений.

Базис лечебной медицины заключается в диагностике болезней.

В этом контексте четко различается смысл терминов «лечебно-профилактическая помощь» и «оздоровительно-профилактическая помощь». Лечебно-профилактическая помощь включает лечебную компоненту и компоненту вторичной профилактики (профилактики рецидивов и осложнений), а оздоровительно-профилактическая помощь — оздоровительную программу и, при необходимости, программу первичной профилактики (профилактика первичного заболевания).

Отсюда видно, что три основные технологические направления медицины (оздоровление, профилактика и лечение) естественным образом порождают два основных вида медицинской помощи (оздоровительно-профилактическую и лечебно-профилактическую). При этом первичная профилактика реализуется в рамках оздоровительно-профилактической помощи, вторичная — в рамках лечебно-профилактической.

Оздоровительно-профилактическая медицинская помощь является главным ресурсом повышения качества медицинской помощи в целом, если это качество учитывать по реальным результатам снижения нетрудоспособности.

И. А. Гундаров разработал строгое научное определение общественного здоровья как такое состояние и функционирование населения, которое обеспечивает людям необходимую продолжительность жизни, воспроизводство полноценного потомства, психическое благополучие и адекватную трудовую активность [8]. Из этого определения следует, что достижение достаточно высокого уровня общественного здоровья

вряд ли возможно без оказания населению оздоровительно-профилактической медицинской помощи.

В очерченном смысловом поле неизбежным является вывод о том, что в понятие и в технологии первичной медицинской помощи прежде всего входит оздоровительно-профилактическая помощь. Практика показывает, что главными формами оказания оздоровительно-профилактической помощи населению является индивидуальное и семейное оздоровительно-профилактическое консультирование. Также логически неизбежен вывод о том, что оздоровительно-профилактическое консультирование со временем станет неотъемлемой частью общей врачебной практики. А пока это время наступит, индивидуальное оздоровительно-профилактическое консультирование будет развиваться в рамках организационных форм центров здоровья и кабинетов профилактики.

Очевидно, что это время наступит после внесения соответствующих уточнений в законодательство о здравоохранении. Для примера, в «Законе Республики Беларусь о здравоохранении» отсутствуют понятия оздоровления и оздоровительно-профилактической помощи. Вместе с тем, согласно статье 20 этого закона, «первичная ... помощь ... включает лечение ..., медицинскую профилактику заболеваний ... и др.». Отсюда следует, что оздоровительно-профилактическое консультирование как форма медицинской профилактики заболеваний не противоречит действующему закону. В то же время, согласно статье 22, в санаторно-курортных учреждениях предусмотрено только лечение. Статья 25 закона называется «Лечащий врач», который оказывает медицинскую помощь пациенту «в период его наблюдения и лечения в организации здравоохранения». А какой врач должен заниматься здоровьем пациента вне этого периода? По нашему убеждению, это может быть врач общей практики, семейный врач и врач-профилактик. Главное, чтобы эти врачи имели возможность работать на основе технологий диагностики здоровья и рисков и технологий оздоровительно-профилактического консультирования. Следует надеяться, что, в соответствии со статьей 3 закона «Государственная политика в области охраны здоровья населения», которая предусматривает профилактическую направленность здравоохранения, необходимые уточнения в закон будут внесены.

Долгое время развитие оздоровительной медицины сдерживало отсутствие диагностической технологии, которая позволила бы врачу быстро и просто, неинвазивно и пассивно, надежно и комплексно получить достаточно обширную информацию о состоянии всех систем организма, включая системы защиты здоровья, оценить качество балансов в различных системах и наличие функциональных напряжений, выявить воспалительные и дегенеративные процессы, оценить различные нагрузки на организм (психические и токсические, инфекционные и паразитарные, аллергенные и гепатогенные, электромагнитные и др.). То есть, говоря кратко, обеспечить системную диагностику здоровья пациента.

Сегодня такая диагностическая технология существует. Это спектрально-динамическая диагностика, которая представляет собой третье поколение волновой диагностики после электрографии и частотно-резонансной диагностики. Она осуществляется с помощью «Комплекса медицинского спектрально-динамического» (КМСД). Подробная информация о КМСД доступна на сайтах производителей [9].

Кроме системной диагностики здоровья, КМСД обеспечивает выявление индивидуальных физиологических рисков патологии, а также диагностику распространенных заболеваний по всем системам организма.

В настоящее время сформировались три основных методологических подхода к оценке индивидуальных рисков. Это оценка интегральных, конституциональных и физиологических рисков. Методология оценки интегральных рисков получила наиболее полное развитие в работах И. А. Гундарова [10, 11]. Методологию оценки конституциональных рисков разработали В. Н. Ростовцев и соавт. [12—14]. Идея физиологических рисков была впервые высказана В. Н. Ростовцевым и В. С. Улащиком [15].

Заметим, что если оценка интегральных и конституциональных рисков дает точность прогноза в несколько лет, то оценка физиологических рисков — в несколько месяцев, а в некоторых случаях — в несколько дней. Оценка физиологических рисков с помощью КМСД служит надежной диагностической основой для первичной и вторичной профилактики. КМСД позволяет также проводить диагностику латентных и манифестных заболеваний с точностью около 95%. Отсюда следует, что КМСД равно полезен в больнице, в поликлинике, в Центре здоровья и в санатории.

КМСД отличает:

- пассивное снятие сигнала;
- простота обследования;
- малое время обследования;
- мобильность;
- универсальность диагностики;
- точность диагностики.

Основные успехи медицины еще впереди, ибо истинный успех не в том, чтобы выполнить сложную операцию по жизненным показаниям и даже не в том, чтобы не доводить больного до необходимости оперативного вмешательства, а в том, чтобы успешно поддерживать здоровье пациента, не доводя его до заболевания.

Реальное укрепление здоровья индивида и успешная профилактика болезней вполне достижимы на основе оздоровительно-профилактического консультирования с помощью КМСД.

Сегодня медицинская помощь имеет достаточно развитую, но вторую половину логического целого, а именно — лечебно-профилактическую помощь. Первой логической половиной является оздоровительно-профилактическая медицинская помощь и ее развитие является главным приоритетом организации здравоохранения в текущий период. Появление спектраль-

но-динамической диагностики открывает перед организаторами здравоохранения возможности организационного воплощения этой технологии в службах оздоровительно-профилактической помощи. Создание этих служб также необходимо, как в свое время — создание служб лечебно-профилактической помощи. Организацию здравоохранения ждет новый мощный подъем.

Исходя из убеждения в том, что правильное слово, сказанное вовремя, имеет максимальную вероятность конструктивной реализации и, хорошо зная, что большинство врачей разделяют изложенные логические позиции, мы уверены, что оздоровительно-профилактическое консультирование получит достойное организационное развитие и широкое распространение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ростовцев В. Н. Основы здоровья.— Минск, 2002.
2. Левин Ю. М. / Фундамент. исследования.— 2006.— № 10.— С. 49—55.
3. Ростовцев В. Н., Ростовцева В. М. Основы культуры здоровья. Пособие для учителей, классных руководителей.— Минск, 2008.
4. Малахов Г. Оздоровительные системы.— М., 2006.
5. Адамович Г. Э. Славянское целительство. Оздоровительные методики наших предков.— Минск, 2010.
6. Бойцов И. В. // Фундаментальные и прикладные вопросы медицины и фармации: Тез. докл. 54-й науч. сессии Витебск. гос. мед. института.— Витебск, 1999.
7. Иванченко В. А. Натуральная медицина.— Саранск, 1999.
8. Гундаров И. А. // Мед. статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения.— 2010.— № 7.— С. 3—24.
9. Комплекс медицинский спектрально-динамический // <http://www.kmsd.by> и <http://www.kmsd.su>.— 2009.
10. Вялков А. И., Гундаров И. А., Полесский В. А. // Общественное здоровье и профилактика заболеваний.— 2006.— № 2.— С. 3—9.
11. Гундаров И. А., Алиева А. А., Запороженко В. Г. // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории медицины.— 2007.— № 6.— С. 52—55.
12. Ростовцев В. Н. Генетика и диагноз.— Минск, 1986.
13. Ростовцев В. Н., Новик И. И. // Актуальные вопросы артериальной гипертензии и атеросклероза у подростков и молодых людей: Материалы науч.-практ. конф.— СПб., 2001.— С. 54—56.
14. Ростовцев В. Н., Писарик В. М., Кузьменко В. Е. // Общественное здоровье и здравоохранение: Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию БЕЛЦМТ.— Минск, 2002.— С. 123—126.
15. Ростовцев В. Н., Улащик В. С. // Новости медико-биол. наук.— 2009.— № 4.— С. 129—133.

Поступила 21.12.10.

HEALTH SAVING MEDICINE

V. N. Rostovtsev

The article presents a methodological analysis of the problem of health saving and prophylactic medical assistance. The basic definitions are given, the diagnostic basis is determined for health saving and prophylactic medicine. The meaning of the terms "treatment-and-prophylactic assistance" and "health saving and prophylactic assistance" is made more precise. Association of the health saving and prophylactic assistance with the medical assistance quality and increase of the public health level is shown. Possibilities of application of spectral dynamic diagnosis as a diagnostic basis for individual and family health saving and prophylactic consulting is discussed. It has been noted that development of health saving and prophylactic medical assistance is the major priority for the public health organization at the current period. **Key words:** health saving, prophylaxis, spectral dynamic diagnosis, public health organization.



КМСД

Комплекс медицинский спектрально-динамический

Новое поколение аппаратуры волновой диагностики

КМСД позволяет оперативно проводить пассивную, без всякого воздействия на организм, диагностику:

- манифестных, латентных и предпатологических состояний, а также рисков заболеваний по всем органам и системам организма пациента;
- этиологических агентов: вирусов, бактерий, патогенных грибов, микропаразитов и гельминтов;
- экологических факторов: аллергенов, токсикантов, физических факторов и продуктов питания;
- индивидуального соответствия (комплементарности) организму пациента лечебно-профилактических средств: аллопатических лекарственных средств, фитопрепаратов, биологически активных добавок, изопатических и гомеопатических препаратов.

Новые возможности для санаториев, поликлиник и больниц
Индивидуальная доказательность назначений

Производитель:

ООО “Спектрально-динамические системы”, г. Минск

Тел. +375-29-6139315,
+375-29-7768305

E-mail: admin@kmsd.by

Web: www.kmsd.by

Регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь №ИМ-7.97068 от 02.11.2010.



 КМСД



В. С. УЛАЩИК, Н. Ф. СОРОКА

ОСТЕОПОРОЗ И ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Институт физиологии НАН Беларуси,
Белорусский государственный медицинский университет

В статье на основании рассмотрения патогенетических аспектов остеопороза обсуждаются вопросы его лекарственной терапии и профилактики, а также физиотерапии. Среди физиотерапевтических методов лечения остеопороза наибольшее внимание уделяется лекарственному электрофорезу, магнитотерапии, фототерапии, ультрафоно-терапии, водолечебным процедурам. Отдельно рассматривается использование лечебных физических факторов при остеопоретических переломах.

Ключевые слова: остеопороз, патогенез, лекарственная терапия, физические методы лечения.

Остеопороз — одно из самых распространенных метаболических заболеваний костной системы, которое характеризуется снижением костной массы в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящими к повышению хрупкости костей и увеличению риска переломов [3, 18, 27, 33, 45]. По данным ВОЗ, остеопороз по заболеваемости занимает 4-е место среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Остеопороз и связанные с ним переломы являются серьезной проблемой общественного здравоохранения в связи с тем, что эти состояния приводят к заболеваемости и инвалидности, снижению качества жизни и смертности. Из-за высокой частоты переломов и тяжести осложненных экономических потерей, связанные с остеопорозом, поистине огромны, увеличиваются с каждым годом и существенно вырастут в будущем [9, 12, 18, 27, 64].

Проблема остеопороза настолько актуальна, что ВОЗ объявляла 2001—2010 гг. «декадой остеопороза». За прошедшее десятилетие достигнуты заметные успехи в диагностике, профилактике и лечении данного системного заболевания. Определенную роль в достижениях сыграло и более активное и патогенетически обоснованное использование при остеопорозе лечебных физических факторов. Рассмотрению этих методов и способов их применения в профилактике и лечении остеопороза посвящена настоящая статья. Для того, чтобы рекомендации по физиотерапии остеопороза были более убедительными и научно обоснованными, в работе также приводятся краткие сведения по патогенезу и современной медикаментозной терапии заболевания.

Патогенетические аспекты остеопороза

Согласно классификации, принятой Российской Ассоциацией по остеопорозу, различают первичный и

вторичный остеопороз. К первичному относят постменопаузальный и идиопатический. Вторичные формы остеопороза включают в себя остеопатии, связанные с различными заболеваниями (синдром Кушинга, тиреотоксикоз, гипогонадизм, ревматоидный артрит и многие другие) или с приемом лекарств (глюкокортикоиды, противосудорожные средства, тиреоидные гормоны и др.).

По современным представлениям, в основе патогенеза любого варианта остеопороза лежит дисбаланс процессов ремоделирования — костеобразования и костной резорбции: преобладает либо ускоренная резорбция, либо снижение костеобразования [26, 56]. Ремоделирование осуществляется двумя основными клетками костной ткани: остеокластами, резорбирующими кость, и остеобластами, формирующими новую кость. Костное ремоделирование — гомеостатический процесс, включающий повторные циклы резорбции и депозиции новой кости. В норме активация остеокластов приводит к активации остеобластов, поэтому количество резорбированной ткани соответствует количеству вновь образованной кости. Процессы резорбции и ремодуляции регулируются многими системами биологически активных веществ, факторами внешней среды и в значительной мере механической нагрузкой на кость [25, 33]. Значение механического сигнала в моделировании и ремоделировании кости схематически отображено в ряде работ [17, 27, 30].

Среди физиологически активных веществ, принимающих участие в регуляции процессов ремодуляции и минерализации костной ткани, обычно выделяют 4 группы:

- 1) кальцийрегулирующие факторы (паратиреоидный гормон, кальцитонин, кальцитриол);
- 2) системные гормоны (глюкокортикоиды, инсулин, половые гормоны, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы);
- 3) факторы роста (инсулиноподобные ростовые факторы, трансформирующий фактор роста, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста и др.);
- 4) местные факторы, вырабатываемые костными клетками (простагландины, интерлейкины, ФНО и т. д.).

Их влияние на ремоделирование кости, как следует из данных литературы и будет частично продемонстрировано ниже, реализуется многочисленными путями и за счет различных механизмов [18, 27, 32].

При остеопорозе происходят нарушения в различных звеньях регуляции ремодуляции и минерализации костной ткани, характер которых определяется этиологией заболевания. Так, в патогенезе постменопаузального остеопороза пусковым фактором является эстрогенная недостаточность, вызывающая резкое ускорение потери костной массы. Принято считать, что дефицит эстрогенов способствует продукции остеобластами фактора, стимулирующего активность остеокластов и их дифференцировку, что ведет

к повышенной резорбции костной ткани. Гипоэстрогения способствует снижению секреции кальцитонина и повышенной чувствительности костной ткани к резорбтивному влиянию паратиреоидного гормона. Помимо этого при постменопаузальном остеопорозе немаловажное патогенетическое значение имеют снижение абсорбции кальция в кишечнике и вторичный дефицит витамина D [2, 10, 18].

Сенильный остеопороз также имеет сложный патогенез и в его развитии могут принимать участие многие факторы. Считается, что уровень костной массы в пожилом возрасте зависит от двух факторов — массы кости, сформированной в детском и подростковом возрасте (пиковая костная масса), и скорости ее потери в процессе старения [45, 53]. На величину пиковой костной массы влияют генетический статус, уровень физической активности и характер питания, в первую очередь адекватность потребления кальция, витамина D и белка. Скорость потери костной массы потенцируется недостатком половых гормонов (менопауза, оофоректомия, гипогонадизм) и возрастными изменениями — снижением физической активности и ослаблением абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте за счет уменьшения синтеза витамина D или снижения чувствительности к его действию [12, 28].

Многообразны механизмы развития и вторичного остеопороза [7, 9, 17, 45]. Например, при гипертиреозе повышается костный обмен за счет увеличения количества остеокластов и резорбционных поверхностей. Происходящее при этом усиление функции остеобластов, сопровождающееся усилением костеобразования, не способно компенсировать резко повышенную резорбцию костной ткани, в результате чего масса последней, а также ее плотность уменьшаются, особенно у женщин.

Стероидный остеопороз развивается в результате воздействия избыточного количества глюкокортикоидов на костную ткань. Развитие остеопороза объясняется прямым подавляющим действием глюкокортикоидов на функции остеобластов, то есть под их влиянием замедляется созревание клеток-предшественников, ингибируются эффекты простагландинов и ростовых факторов, а также усиливается подавляющее действие паратиреоидного гормона на зрелые остеобласты. Помимо замедления костеобразования глюкокортикоиды оказывают не прямое стимулирующее влияние на костную резорбцию. Кроме того, они снижают кишечную абсорбцию кальция и уменьшают его почечную канальцевую реабсорбцию, что приводит к отрицательному балансу кальция в организме, компенсаторно стимулирующего костную резорбцию [16, 45]. Еще одним потенциальным механизмом действия глюкокортикоидов является их влияние на синтез половых гормонов, что связано как с подавлением выделения гонадотропинов, так и с прямым негативным влиянием на половые железы мужчин и женщин [5].

При сахарном диабете, особенно 1-го типа, имеют место разнообразные поражения костей скелета, в том

числе и остеопороз. В патогенезе остеопороза при сахарном диабете важную роль играют диабетическая микроангиопатия и воспалительная реакция костного мозга (миелит). Наряду с вышеуказанными в патогенезе остеопороза имеют значение следующие факторы — нарушение синтеза коллагена, изменение кальциевого обмена, гиподинамия и др. Известно также, что инсулин принимает непосредственное участие в процессах ремоделирования костной ткани, а также опосредованно воздействует на продукцию инсулиноподобного фактора роста.

Ключевым фактором развития остеопороза при гипогонадизме является дефицит половых гормонов — эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин. Механизм костных потерь при гипогонадизме у женщин аналогичен таковому при остеопорозе, развивающемуся в период климактерия. При дефиците тестостерона у мужчин может уменьшаться секреция кальцитонина, а также нарушаться метаболизм витамина D.

Особое место в патогенезе различных форм остеопороза отводится витамину D и его активным метаболитам [2, 27, 47]. Витамин D рассматривается как стероидный прегормон, превращающийся в организме в активный метаболит или гормон. Термин «витамин D» объединяет группу сходных по химическому строению двух форм витамина: эргокальциферола (D_2) и холекальциферола (D_3) [4]. Основным источником витамина D_3 является его образование в коже из его предшественника (7-дегидрохолестерин) под влиянием ультрафиолетовых лучей и тепла. После образования в коже витамин D_3 гидроксيليруется в печени до 25-гидроксихолекальциферола — 25(OH)D, который в проксимальных канальцах почечной коры превращается в активный метаболит витамина D или D-гормон. Дефицит D-гормона, отмечаемый при многих формах остеопороза, вызывает нарушение всасывания кальция, а его недостаток в организме — пролиферацию клеток парашитовидной железы и увеличение секреции паратиреотропного гормона. Такой вторичный гиперпаратиреоз вызывает остеокластическую резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации кости, снижение ее плотности и изменение костной архитектуры, что в свою очередь приводит к развитию остеопороза, повышению риска возникновения переломов [1, 63]. Уменьшение продукции D-гормона ведет также к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата и координации движений.

Важную роль в регуляции и «спаренности» процессов костного ремоделирования играет цитокиновая система RANK/RANKL/OPG. Открытие этой системы стало краеугольным камнем для понимания патогенеза остеопороза: остеокластогенеза и регуляции костной резорбции, а также других процессов, вовлеченных в локальное ремоделирование кости [44, 58, 61].

Регуляция остеокластогенеза осуществляется преимущественно при помощи 2 цитокинов: лиганда рецептора активатора ядерного транскрипционного фактора (NFkB)-RANKL и остеопротегерина (OPG) на фоне

пермиссивного действия макрофагального колоние-стимулирующего фактора (M-CSF). RANKL — это гликопротеин, продуцируемый стромальными клетками, принадлежащий к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли (ФНО) и является главным стимулом для созревания и основой для выживания остеокластов.

Повышение экспрессии RANKL напрямую ведет к повышению резорбции и потере костной ткани. Его продуцируют клетки остеобластического ряда и активированные Т-лимфоциты. На поверхности мембраны остеокластов, дендритных, гладкомышечных и эндотелиальных клеток расположен его специфический рецептор — RANK. Возрастание RANKL и его взаимодействие с RANK приводят к каскадным геномным трансформациям в костно-мозговых предшественниках остеокластов, превращающихся последовательно в преостеокласты, затем в зрелые активные многоядерные остеокласты, осуществляющие резорбцию костной ткани. При этом одновременно отмечается торможение апоптоза зрелых остеокластов. Эффект RANKL регулируется OPG, также являющимся членом суперсемейства ФНО. OPG секретируется во многих органах, включая кость, кожу, печень, желудок, кишечник, легкие, почки и плаценту. В костной ткани OPG синтезируется остеобластами и действует как эндогенный растворимый рецептор-ловушка для RANKL. Результатом взаимодействия OPG—RANKL в костной ткани является блокада дифференцировки остеокластов из их предшественников и, таким образом, торможение костной резорбции. Большое количество цитокинов, гормонов, лекарственных препаратов и других факторов могут оказывать стимулирующий или ингибирующий эффект на RANKL или OPG. Например, паратиреоидный гормон, интерлейкин-11 и простагландины могут индуцировать экспрессию RANKL на поверхности незрелых остеобластов. Глюкокортикоиды повышают синтез RANKL и снижают синтез OPG. Витамин D₃ повышает продукцию RANKL, а эстрогены стимулируют OPG. В эксперименте на мышах показано, что гиперэкспрессия гена OPG приводила к увеличению костной массы, остеопетрозу и характеризовалась снижением количества и активности остеокластов, в то время как выключение этого гена было сопряжено с понижением минеральной плотности кости, повышением количества остеокластов и возникновением спонтанных переломов.

В большинстве известных исследований высказывается предположение о том, что соотношение RANKL и OPG является важной детерминантой костной резорбции. В настоящее время стало очевидным, что поддержание взаимосвязи RANKL и OPG — это необходимое условие сохранения баланса между резорбцией и формированием костной ткани. Спаренность этих двух процессов, относительные концентрации RANKL и OPG в костной ткани определяют главные детерминанты массы и силы кости. С момента открытия системы RANK/RANKL/OPG как конечного

пути формирования и дифференциации остеокластов ряд исследователей подтвердили главную роль этого пути в патогенезе остеопороза, прежде всего постменопаузального. Подтверждением данной концепции является успешное применение при постменопаузальном остеопорозе деносумаба — специфические высокоаффинные человеческие моноклональные антитела к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL). Связывая RANKL подобно OPG, деносумаб предотвращает взаимодействие RANK с RANKL, снижает дифференцию, активность и жизнеспособность остеокластов, подавляя таким образом костную резорбцию [44, 49, 54, 66].

В последнее время в патогенезе, профилактике и лечении остеопороза большое значение отводится интегринам и дезинтегринам [19]. Интегрины, являющиеся трансмембранными гликопротеинами поверхности клеток, стимулируют зависящую от остеокластов костную резорбцию. Соответственно дезинтегрины, блокирующие рецепторы молекул интегринов, можно использовать в лечении остеопороза.

Сложный патогенез, участие различных механизмов и веществ в дезорганизации костной ткани и полиэтиологичность заболевания диктуют необходимость комплексного подхода к лечению и профилактике остеопороза.

Лекарственная терапия и профилактика остеопороза

В комплексном лечении остеопороза наряду с общеукрепляющими мероприятиями, режимом питания и симптоматической терапией значительная роль отводится патогенетической лекарственной терапии. Она включает большой перечень лекарств, разделяемых условно на 3 группы [13, 18, 27]:

а) препараты, замедляющие костную резорбцию (кальцитонины, бисфосфонаты, эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, соли кальция);

б) препараты, стимулирующие костеобразование (паратиреоидный гормон, анаболические стероиды, гормон роста, андрогены, фториды);

в) препараты, угнетающие костную резорбцию и стимулирующие костеобразование или препараты двойного действия (витамин D и его активные метаболиты, стронция ранелат, гидроксипатиты и др.).

Основными задачами патогенетической лекарственной терапии при остеопорозе, прежде всего первичном, являются:

- подавление активности остеокластов;
- стимуляция деятельности остеобластов;
- повышение массы и качества кости;
- снижение риска переломов костей;
- повышение качества жизни пациентов (купирование болевого синдрома, расширение двигательной активности).

Показаниями к назначению специфической терапии принято считать: а) наличие в анамнезе как минимум одного остеопоретического перелома позвонков,

запястья или бедра; б) остеопению; в) наличие остеопоретических переломов у кровных родственников; г) низкую массу тела — менее 57,8 кг; д) продолжительное курение [12, 18].

Кратко охарактеризуем основные представители названных групп лекарственных препаратов.

Кальцитонин — полипептидный гормон, секреторный в основном парафолликулярными клетками щитовидной железы. Главным фармакологическим эффектом кальцитонина является ингибция костной резорбции, обусловленной повышенной активностью остеокластов. Его действие осуществляется несколькими путями: через рецепторы, обнаруженные у остеобластов к кальцитонину; укорочение жизни остеокластов и уменьшение их количества [27]. Из известных синтетических аналогов кальцитонина наибольшее применение получил миакальцик. Препарат используют преимущественно при постменопаузальном остеопорозе, а также при стероидном остеопорозе и других формах [8, 18, 60]. Кальцитонины — единственная группа антирезорбтивных препаратов, оказывающих прямое анальгетическое действие, поэтому они являются терапией выбора при остеопорозе с выраженным болевым синдромом [24, 46].

Бисфосфонаты в настоящее время рассматривают в качестве препаратов первой линии в лечении остеопороза. В порядке повышения антирезорбтивной активности бисфосфонаты можно расположить следующим образом: этидронат, тилудронат, клодронат, памидронат, алендронат, ризедронат, ибадронат, золодронат [26, 57]. Механизм действия бисфосфонатов можно представить следующим образом:

- физико-химическое связывание с гидроксипапитом на резорбтивной поверхности;
- модуляция синтеза противовоспалительных цитокинов;
- прямое действие на остеокласты, приводящее к нарушению их образования, метаболизма и функциональной активности, индукции их апоптоза и, как следствие, к подавлению костной резорбции [7, 8, 20].

Одновременно с бисфосфонатами необходимо назначать постоянный прием кальция и витамина D.

Эстрогены составляют основу гормонально-заместительной терапии и профилактики при постменопаузальном и сенильном остеопорозе. Они ингибируют резорбцию костной ткани во всех участках скелета, предупреждая потерю костной массы. Действие гормонально-заместительной терапии реализуется за счет: а) торможения резорбции путем подавления активности остеокластов либо стимуляции их апоптоза; б) стимуляции синтеза эндогенного кальцитонина; в) регуляции активности паратиреоидного гормона; г) стимуляции синтеза факторов роста; д) увеличения кишечной абсорбции кальция [27, 31].

Согласно многочисленным исследованиям, гормонально-заместительная терапия достоверно подавляет резорбтивную активность костной ткани, предотвращает потери костной массы как у здоровых женщин, сохраняя минеральную плотность кости, так и

при остеопении, повышая плотность костной ткани. Их эффект коррелирует с длительностью терапии и дозой эстрогенов [18, 51].

У женщин часто применяются комбинированные препараты, в состав которых входят эстрогенный и гестогенный компоненты (например, климен) или препараты, сочетающие эстрогенное, прогестогенное и антиандрогенное влияние (ливиал и др.).

В связи с наличием у эстрогенов серьезных побочных эффектов в настоящее время в лечении остеопороза чаще используют **селективные модуляторы эстрогенных рецепторов** (ралоксифен, кеоксифен, дролоксифен и др.). Они представляют собой химические соединения негормональной природы, которые прочно связываются с рецепторами эстрогенов. В отличие от препаратов группы гормонально-заместительной терапии они не оказывают влияния на толщину эндометрия, не вызывают его гиперплазию и менструальноподобные реакции, а также не оказывают отрицательного воздействия на молочные железы. Принято считать, что селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (в частности, ралоксифен) — препараты второй линии для лечения, но препараты первой линии для профилактики постменопаузального остеопороза [18].

В лечении и профилактике сенильного остеопороза используют **препараты кальция**. Наиболее оправданным считается применение карбоната, фосфата и цитрата кальция. Несмотря на то, что препараты кальция обладают определенным антирезорбтивным потенциалом и в больших дозах оказывают достоверное влияние на минеральную плотность костной ткани и частоту переломов, большинство авторов отмечают, что самостоятельная роль их в лечении и профилактике остеопороза весьма скромна [24, 70]. Назначение препаратов кальция больше показано при терапии антирезорбтивными препаратами, дающими гипокальциемический эффект, а также для предотвращения возможных нарушений минерализации костной ткани на фоне терапии фторидами и некоторыми бисфосфонатами. С профилактической целью прием препаратов кальция для лучшей усвояемости и эффективности целесообразно сочетать с витамином D.

Паратиреоидный гормон для лечения остеопороза применяется с 1980 г. Получен ряд препаратов на основе паратиреоидного гормона (терипаратид, семипаратид и др.). В опытах на животных показано, что данные препараты стимулируют преимущественно костеобразование за счет увеличения количества и активности остеобластов [48]. Препараты паратиреоидного гормона с успехом используют для лечения постменопаузального и глюкокортикоидного остеопороза.

В комплексной терапии остеопороза у пожилых, у женщин в постменопаузе и у мужчин при остеопорозе, обусловленном дефицитом половых гормонов, рекомендуется использовать **анаболические стероиды** (ретаболил, феноболлин, метиландростендиол, метандростенолон, метандиенон, нандролон и др.).

Среди механизмов их действия на костную ткань отмечают способность подавлять костную резорбцию, стимулировать факторы роста и пролиферацию костных клеток, положительно влиять на кальциевый баланс путем повышения всасывания кальция в кишечнике и его реабсорбции почечными канальцами. Чаще анаболические стероиды используют не в качестве монотерапии, а в сочетании с базовым лечением.

Соматотропный гормон роста обладает прямым влиянием на костные клетки вследствие стимуляции продукции печенью интерферона-1, чем и обосновывается его применение при остеопорозе. Имеются данные о том, что назначение рекомбинантного соматотропного гормона больным остеопорозом в старческом возрасте привело к повышению минеральной плотности костной ткани, а также оказало положительное влияние на метаболизм костной ткани у детей с дефицитом этого гормона [27, 69].

Из препаратов, стимулирующих костеобразование, широкое распространение получили **фториды**. Они воздействуют на предшественников остеобластов, усиливая синтез ДНК, а также стимулируют ферментную систему остеобластов. Проспективные исследования показали, что фториды (натрия фторид — оссин, кореберон; двунатриевый монофлюорофосфат — тридин, флюорокальцик) обеспечивают большой прирост минеральной плотности трабекулярной костной ткани. При этом низкие и умеренные дозы (15—25 мг фтора) действуют эффективнее и реже вызывают побочные реакции.

Показания к назначению препаратов фтора: первичный остеопороз, ювенильный остеопороз, идиопатический остеопороз, пресенильный и сенильный остеопороз, вторичный остеопороз.

Как в лечении, так и в профилактике остеопороза показано назначение **витамина D и его активных метаболитов** [2, 5, 11, 12]. Основными механизмами действия витамина D являются: усиление всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте; активация процессов костного ремоделирования; подавление избыточной секреции паратиреоидного гормона и угнетение повышенной костной резорбции. Препараты витамина D подразделяются на нативные (витамин D₂ и D₃), их производные (эргокальциферол, холекальциферол) и структурные аналоги витамина D (дигидротрахистерол).

Имеющиеся многочисленные данные свидетельствуют об эффективности в профилактике переломов активных метаболитов витамина D (кальцитриола и альфа-кальциферола). Они используются также в лечении первичного остеопороза. Активные метаболиты витамина D нередко применяют совместно с бисфосфонатами (алеандронат, этидронат).

Из препаратов двойного действия можно упомянуть **стронция ранелат**. Он содержит два атома стронция, связанных с органической (ранеловой) кислотой. Результаты исследований на животных и человеке показали, что стронция ранелат стимулирует костеобразование и подавляет костную резорбцию [50, 52, 65].

Предполагают, что стронция ранелат реализует свои эффекты через кальцийчувствительный рецептор или другой катиончувствительный рецептор, а также вследствие влияния на систему RANK/RANKL/OPG и выработку факторов роста, зависящих от простагландина E₂ [67, 68].

Стронция ранелат считается препаратом первой линии для лечения постменопаузального остеопороза. Его рекомендуется назначать в комплексе с препаратами кальция и витамина D.

При остеопении различного происхождения нашли применение препараты **гидроксиапатита** — остеогенон и остеопан, представляющие собой экстракт из костей животных, который содержит белки костной матрицы и гидроксиапатит [27, 55].

Более подробное описание фармакологических средств, применяемых в лечении и профилактике остеопороза, дано в ряде обзоров и руководств [18, 27, 33, 43, 45].

Несмотря на столь большой перечень препаратов, пригодных для использования у больных остеопорозом, поиск новых методов медикаментозной терапии активно продолжается. Этого требует прежде всего социально-экономическая значимость данной патологии, а также наличие серьезных побочных эффектов у многих известных препаратов. Наиболее перспективным направлением поиска антиостеопоротических средств является создание препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза остеопороза, обладающих минимальными побочными эффектами, низкой токсичностью, высокой биодоступностью при пероральном способе введения. В настоящее время все большее внимание уделяется включению в комплекс лечебных мероприятий вместе с фармакологическими препаратами немедикаментозных средств, в том числе физических методов лечения.

Физиотерапия остеопороза

Физические методы лечения пока не получили должного применения как в комплексной терапии, так и в профилактике остеопороза. Между тем многие из них, особенно физико-фармакологические и сочетанные методы, достаточно эффективны. К тому же они лишены побочных эффектов, характерных для медикаментозной терапии, потенцируют фармакотерапевтические эффекты лекарств, а при вторичном остеопорозе могут оказывать терапевтическое действие на сопутствующие заболевания и на заболевания, обусловившие развитие остеопороза [27, 38, 62]. По мнению некоторых авторов, физические лечебные факторы должны быть базисной и составной частью патогенетической терапии остеопороза [22].

Основными задачами физиотерапии при остеопорозе являются:

- подавление активности остеокластов;
- стимуляция деятельности остеобластов;
- подавление болевого синдрома;
- увеличение мышечной силы и укрепление костно-мышечного аппарата;

- стимуляция регенераторных и восстановительных процессов после остеопоретических переломов;
- потенцирование действия лекарств, применяемых в лечении различных форм остеопороза;
- повышение качества жизни пациентов.

Среди физиотерапевтических методов, которые можно использовать по нескольким направлениям, прежде всего следует назвать лекарственный электрофорез, то есть сочетанное применение постоянного тока и лекарственных веществ [22, 36]. Во-первых, этот физико-фармакологический метод используют для введения ряда лекарственных веществ (препараты кальция, фтора, фосфора и др.), показанных при остеопорозе. Общие методики лекарственного электрофореза применяют при генерализованных формах остеопороза, а при локальных формах, прежде всего вторичного остеопороза, — местный электрофорез.

Во-вторых, для снижения побочных эффектов, локализации действия и уменьшения дозировки лекарственных веществ, особенно более сложной структуры, может быть использован такой вариант метода, как внутритканевой электрофорез. Суть его заключается в проведении на фоне применения лекарств общепринятыми способами гальванизации (электризации) на область остеопороза при поперечном расположении по отношению к ней токнесущих электродов [36].

В-третьих, весьма перспективным представляется использование для лечения и особенно для профилактики остеопороза трансдермальных электротерапевтических систем с препаратами кальция, фосфорно-кальциевых солей, эстрогенов или другими лекарственными веществами. Такие системы обеспечивают длительное (до 7 дней) дозированное поступление лекарства в организм через кожу [35, 36]. Перспективность этой лекарственной формы в определенной степени подтверждает опыт применения простых трансдермальных терапевтических систем («Эстрадерм», «Дерместрил», «Климара» и др.) при остеопорозе [27].

Наконец, можно отметить высокую эффективность электрофореза некоторых лекарственных веществ в борьбе с болью и в реабилитации больных с остеопоретическими переломами [21, 22, 41]. При этом для электрофореза наряду с гальваническим могут быть использованы постоянные импульсные токи, обладающие обезболивающим и другими терапевтическими эффектами [40].

Уже многие годы в лечении остеопороза используют различные виды магнитотерапии [9, 22, 27]. За рубежом и в странах СНГ обычно применяют переменное магнитное поле частотой 50—100 Гц и магнитной индукцией до 20—25 мТл. Магнитотерапию можно проводить по методикам как местного, так и общего воздействия. Для общей магнитотерапии используют аппараты, располагающие индукторами в виде мата, одеяла, в форме соленоида для всего тела или магнитной кушетки («Магнитотурботрон», «Мультимаг», «УниСПОК», «Viofor» и др.). Отдельного упоминания заслуживает аппарат АТМТ-01М, который

позволяет оказывать общее воздействие не только магнитным полем, но и теплом, а при необходимости дополнительно применять магнитотерапию локально, на область патологического очага (патенты РБ № 2593, № 2651, № 2796).

При общих воздействиях используют магнитные поля с различной магнитной индукцией (от десятков мкТл до 15—20 мТл) продолжительностью от 10 до 30 мин. Местное воздействие магнитным полем проводят с помощью локальных индукторов различной формы, которые располагают в области патологического очага (область спины или суставов). Магнитная индукция при локальных воздействиях чаще всего составляет 20—30 мТл, а продолжительность — 15—30 мин. Локально можно проводить и сочетанные методы в виде магнитолазерной терапии и магнитофореза с препаратами кальция и фосфора.

Магнитотерапию часто комбинируют с другими физическими методами лечения. В частности, при сенильном остеопорозе переменную магнитотерапию (20—35 мТл, 10—15 мин) дополняют электрофорезом кальция и фосфора по методике общего воздействия (0,05—0,1 мА/см², 20 мин). После курса лечения этим комплексом у пациентов повышался уровень кальция и остеокальцина до нормы, снижалось содержание паратиреоидного гормона, что свидетельствует о торможении процессов костной резорбции и усилении костеобразования [34].

С. В. Плетнев и соавт. (патент РБ № 6678) предложили способ лечения и профилактики остеопороза, заключающийся в воздействии на суставы и позвоночник в течение 10—30 мин пульсирующим переменным магнитным полем при частоте следования импульсов от 0,1 до 20 Гц, напряженности магнитного поля от 10 до 50 мТл, на курс лечения 8—10 процедур. Результаты определения деоксипиридинолина после курса лечения указывают на замедление процессов резорбции костной ткани у пациентов.

Одним из основных патогенетически действующих факторов при лечении остеопороза считается ультрафиолетовое излучение в диапазоне 320—380 нм. Специфичность действия данного физического фактора состоит в том, что под его влиянием в коже происходит фотосинтез витамина D₃, принимающего активное участие в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и нормализующего процессы костеобразования и резорбции. Важным достоинством является то, что ультрафиолетовое излучение не вызывает гипервитаминоза D₃ в отличие от возможного его развития при пероральном приеме препаратов. Обычно применяют общие ультрафиолетовые облучения по замедленной схеме, используя современные аппараты. При остром болевом синдроме, а также при сочетании остеопороза с остеоартрозом суставов рекомендуется применение местных ультрафиолетовых облучений в эритемных дозировках, начиная с 2—3 и повышая до 5—8 биодоз. Дозу УФ-облучения выбирают индивидуально с учетом регионарной чувствительности, особенно у лиц пожилого возраста, у которых чув-

ствительность к ультрафиолетовым лучам повышена. На одно поле проводят 3—4 процедуры при общей площади облучения не более 400—600 см². С УФ-облучениями хорошо комбинировать электрофорез с препаратами кальция и фосфора.

Заслуживает внимания использование и других светолечебных методов. Среди них прежде всего следует назвать лазеротерапию. Как известно, низкоинтенсивное лазерное излучение активирует биосинтетические и биоэнергетические процессы в тканях, включая и костно-мышечную систему, оказывает влияние на деление и дифференцировку клеток, в том числе и остеоцитов, стимулирует репаративную регенерацию различных тканей, проявляет достаточно выраженное анальгезирующее, противовоспалительное и сосудорасширяющее действие [15, 38, 41]. Вызываемые лазерным излучением активизация ослабленных физиологических и нормализация патологических процессов обосновывают применение лазеротерапии в комплексном лечении остеопороза. Чаще всего при этом используют облучение красным или инфракрасным лазером, которое проводят по полям при интенсивности 5—30 мВт/см² в течение 3—5 мин, общая продолжительность — до 20—30 мин. На курс лечения применяют от 10—12 до 20 процедур [27]. При системном остеопорозе целесообразно использовать внутрисосудистое или надвенное лазерное облучение крови.

В комплексном лечении остеопороза позвоночника, тазобедренных и коленных суставов достаточно эффективной оказалась пайлер-светотерапия, проводимая с помощью аппаратов «Биоптрон» [29].

Некоторые авторы указывают на использование ультразвука в лечении пациентов с остеопорозом [6, 9, 34]. Ультразвук можно рассматривать как физический катализатор физико-химических и биофизических процессов в организме. При терапевтических дозировках (0,2—0,8 Вт/см²) он стимулирует функции клеточных элементов и клетки в целом, внутриклеточную регенерацию, улучшает кровообращение, повышает усвоение тканями кислорода, оказывает обезболивающее действие, улучшает функциональное состояние костно-мышечной системы [38, 41]. При постменопаузальном остеопорозе, например, высокочастотный низкоинтенсивный ультразвук вызывал ослабление болевого синдрома, усиливал обмен веществ и стимулировал функциональную активность остеобластов. При локальном остеопорозе целесообразно использовать лекарственный ультрафонофорез, то есть сочетанное применение ультразвука и показанных при этой патологии лекарственных веществ.

Е. А. Теняева и соавт. изучали влияние на больных постменопаузальным остеопорозом комплекса, включающего общие радоновые ванны (1,5—3,0 кБк/л, 37°С) и применение импульсного ультразвука (0,2—0,4 Вт/см², по 5 мин) на грудной и поясничный отделы позвоночника [34]. У больных с выраженными отклонениями наиболее типичных показателей остеопороза после курса лечения (10—12 процедур) отмечалась их нормализация.

роза после курса лечения (10—12 процедур) отмечалась их нормализация.

Из водолечебных процедур при остеопорозе преимущественно используют минеральные ванны в связи с их разнообразным влиянием на организм в целом и опорно-двигательный аппарат в частности [21, 22, 27]. Больным остеопорозом показаны следующие виды ванн:

— йодобромные (температура 37—38°С, 15—20 мин, 16—20 процедур);

— хлоридные натриевые (25—30 г/л, температура 37—38°С, 10—15 мин, 10—15 ванн);

— радоновые (40—80 нКи/л, 36°С, 15—20 мин, 10—15 ванн);

— сероводородные (50—150 мг/л, 37—38°С, 10—15 мин, 10—15 ванн);

— кислородные (34—36°С, 10—20 мин, 10—15 ванн);

— скипидарные (35—37°С, 7—10 мин, 6—8 ванн).

При назначении ванн и их проведении необходим постоянный контроль за общим состоянием пациентов и состоянием коронарного кровообращения у пожилых людей.

В свете изложенного весьма перспективным представляется использование в лечении и профилактике различных форм первичного остеопороза такого нового метода, как гидромагнитотерапия. Гидро- и бальнеомагнитотерапия — сочетанное воздействие ванн, приготовленных на простой или минеральной воде, и магнитного поля. Для ее проведения в ОДО «Магномед» разработаны и выпускаются серийно аппараты серии «АкваСПОК» (Регистрационное удостоверение № ИМ-7.95174).

Гидромагнитотерапия оказывает активное влияние на различные системы организма, вызывает обезболивающий и трофико-регенераторный эффекты, влияет на обмен веществ, в том числе и на метаболизм костной ткани, что и определяет целесообразность ее применения при локальном и системном остеопорозе [39].

Важным направлением в физиотерапии остеопороза является использование лечебных физических факторов для купирования болевого синдрома. С учетом гетерогенности структур и механизмов, участвующих в формировании болевого синдрома, физиотерапевтическими факторами следует воздействовать на различные уровни формирования болевых ощущений [14, 23, 37].

На местном уровне лечебные физические факторы блокируют импульсацию по ноцицептивным волокнам. С этой целью можно назначать диадинамические, короткоимпульсные, синусоидальные модулированные, флюктуирующие или интерференционные токи. Снижение возбудимости и проводимости ноцицептивных волокон достигают также с помощью лазеротерапии, электрофореза анальгетиков, ультразвуковой терапии, криотерапии и др.

На сегментарном уровне лечебными физическими факторами воздействуют на точки и зоны акупунктуры, области сегментарно-метамерной иннервации,

двигательные точки и соответствующие дерматомы. Для таких воздействий используют диадинамические токи, импульсные магнитные поля, лазеропунктуру, точечный массаж, средневолновое ультрафиолетовое излучение.

На супрасегментарном уровне для активации антиноцицептивной системы ствола головного мозга и купирования боли следует применять электросонтерапию, транскраниальную электростимуляцию, микрополяризацию, мезодизэнцефальную модуляцию или трансцеребральный электрофорез.

Из большого спектра лечебных физических факторов для лечения болевого синдрома у пациентов с остеопорозом выбирают прежде всего те, которые показаны для оказания воздействия на патогенез заболевания и рассмотрены выше (электрофорез лекарств, импульсная магнитотерапия, ультразвук, лазерное излучение и др.).

Лечебные физические факторы занимают большое место в лечении и реабилитации пациентов с остеопоретическими переломами костей (чаще позвоночника и бедра). Физические методы лечения при переломах применяют для купирования воспаления (УВЧ-терапия, СВЧ-терапия, УФ-облучения, низкочастотная магнитотерапия), уменьшения болевого синдрома (электрофорез анестетиков, диадинамо-, амплипульс- и интерференцтерапия, ультрафонофорез анальгетиков), улучшения трофики и остеогенеза (высокочастотная магнитотерапия, инфракрасная лазеротерапия, теплолечение, СУФ-облучение в субэритемных дозах) и коррекции локомоторной дисфункции (ультразвуковая терапия, теплолечение, сероводородные и радоновые ванны, электрофорез дефибрирующих препаратов и др.) [41, 42].

Двигательная терапия — один из важнейших способов не только лечения, но и профилактики остеопороза. Механическая нагрузка на кость посредством мышечного растяжения или давления улучшает ее структуру и предотвращает снижение костной массы [9]. Наряду с коррекцией двигательной активности при остеопорозе важное значение приобретает лечебная физкультура. Основной формой ЛФК является лечебная гимнастика, которая должна проводиться после функционального мышечного тестирования. Занятия ЛФК следует начинать с изометрических статических упражнений в положении лежа, затем добавляют упражнения в положении стоя. При остеопорозе упражнения с отягощениями назначают осторожно, как правило, их проводят на фоне лекарственной терапии [9]. Физические упражнения наиболее эффективны при правильном их подборе, оптимальной продолжительности и частоте. Ежедневные занятия должны начинаться с дыхательных, расслабляющих и растягивающих мышцы упражнений, выполняемых с постепенным увеличением амплитуды движений. ЛФК применяют также при острых и хронических болях в спине. Комплекс упражнений должен быть подобран индивидуально для каждого больного с учетом степени снижения кост-

ной массы и способности пациента перейти от упражнений, укрепляющих мышцы спины, выполняемых в положении лежа, к упражнениям, укрепляющим мышцы грудной клетки и спины, проводимых в положении стоя. Если пациент из-за выраженного снижения костной массы не может выполнять физические упражнения в положении сидя и стоя, то можно рекомендовать занятия в воде. В последнее время появились данные об эффективности упражнений с вибрацией тела пациента, выполняемых на специальных виброплатформах. Отмечено уменьшение боли в спине, улучшение координации и прирост МПК бедра после длительного периода выполнения таких упражнений [59]. Перечень конкретных физических упражнений и рекомендации по их использованию в зависимости от характера и патогенеза остеопороза приводятся в ряде публикаций [9, 18, 27].

Лечебную физкультуру хорошо дополняет массаж, который может быть общим или локальным (местным). Вначале, особенно пожилым людям, назначают расслабляющий массаж, а затем тонизирующий (общеукрепляющий) продолжительностью 15—20 мин, 15—20 процедур на курс. Обычно назначают массаж области шеи, спины, пояснично-крестцовой области. При остеопорозе обоснованным является применение сегментарного и точечного массажа [21, 27].

Таким образом, имеется достаточно большой спектр физических методов лечения, которые могут быть применены в лечении и профилактике остеопороза. В силу полиэтиологичности данного заболевания физиотерапевтические методы необходимо назначать дифференцированно и комплексно с учетом проводимой лекарственной терапии, поскольку физические факторы могут существенно влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарств. Вместе с тем следует констатировать, что эффективность ряда используемых при остеопорозе методов физиотерапии требует более веского подтверждения с позиций доказательной медицины. В перспективе наибольшее внимание следует обратить на сочетанные физиотерапевтические методы, которые одновременно могут оказывать влияние как на костную резорбцию, так и на костеобразование, а также улучшать действие лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахтиярова С. А., Лесняк О. М. // *Общая врачебная практика*.— 2004.— № 1.— С. 26—32.
2. Дадыкина И. С. // *Рос. мед. журн.*— 2008.— № 4.— С. 186—191.
3. Дедов И. И., Рожинская Л. Я., Марова Е. И. *Остеопороз. Патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения*.— Ярославль, 1999.
4. Ершова О. Б. // *Качество жизни. Медицина*.— 2006.— № 5.— С. 69—75.
5. Коршунов Н. И., Ершова О. Б., Белова К. Ю. // *Рос. мед. журнал*—2007.— № 6.— С. 546—550.
6. Кувенев Ж. Ф. *Физиотерапия*.— Тбилиси, 1989.
7. Лесняк О. М. // *Consilium Medicum*.— 2005.— Т. 6, № 8.— С. 568—573.
8. Лесняк О. М., Санникова О. Ю. // *РМЖ*.— 2010.— № 11.— С. 735—737.

9. Макарова И. Н., Родионова С. С., Серяков В. В. и др. Остеопороз (профилактика, лечение, реабилитация): Пособие для врачей.— М., 2006.
10. Макарова С. А., Аметов А. С. // Остеопороз и остеопатии.— 1998.— № 3.— С. 32—35.
11. Марова Е. И., Родионова С. С., Рожинская Л. Я., Шварц Г. Я. Альфа-кальцидол (альфа-D₃) в профилактике и лечении остеопороза: Методич. рекомендации.— М., 1998.
12. Марченкова Л. А. // Рос. мед. журнал.— 2000.— № 3.— С. 26—30.
13. Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В. // Проблемы эндокринологии.— 2008.— Т. 54, № 3.— С. 51—54.
14. Морозова И. Л., Улащик В. С. // Новости медико-биологических наук.— 2009.— № 3.— С. 112—124.
15. Москвин С. В. Эффективность лазерной терапии.— М., 2003.
16. Насонов Е. Л. // Consilium medicum.— 2002.— № 8.— С. 403—408.
17. Насонов Е. Л., Скрипникова И. А., Насонова В. А. Проблема остеопороза в ревматологии.— М., 1997.
18. Остеопороз / Под ред. О. М. Лесняк и Л. И. Беневоленской.— М., 2009.
19. Петрович Ю. А., Гурин Н. А., Гурин А. Н., Киченко С. М. // Пат. физиол. и эксперим. терапия.— 2009.— № 2.— С. 37—41.
20. Поворознюк В. В. // Здоров'я України.— 2007.— № 5.— С. 57—58.
21. Подрушняк Е. П. Остеопороз — проблема века.— Симферополь, 1997.
22. Поливода А. Н., Кенц В. В., Вишневский В. А. и др. // Вісник морської медицини.— 2001.— № 1.— С. 16—18.
23. Пономаренко Г. Н. Физические методы лечения: Справочник.— СПб., 2006.
24. Рожинская Л. Я. // Остеопороз и остеопатии.— 1998.— № 1.— С. 43—45.
25. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз.— М., 2000.
26. Рожинская Л. Я. // Леч. врач.— 2001.— № 9.— С. 16—20.
27. Руденко Э. В. Остеопороз: диагностика, лечение и профилактика.— Минск, 2001.
28. Руководство по медицине. Диагностика и терапия. В 2-х т.: Т. 1 / Под ред. Р. Беркоу, Э. Флетчера.— М., 1997.— С. 922—925.
29. Секереш Ф. // Антология светотерапии / Под ред. С. А. Гуляра.— Киев, 2009.— С. 620—621.
30. Скрипникова И. А., Илич-Стоянович О. // Остеопороз и остеопатии.— 1999.— № 2.— С. 26—31.
31. Сметник В. П. // Медицина климактерия.— Ярославль, 2006.— С. 656—686.
32. Сорока Н. Ф. // Мед. новости.— 1996.— № 2.— С. 26—28.
33. Сорока Н. Ф. Остеопороз.— Минск, 1997.
34. Теняева Е. А., Турова Е. А., Бобкова А. С., Артпикулова И. Н. // Физиотерапевт.— 2009.— № 12.— С. 12—13.
35. Улащик В. С. // Физиотер., бальнеол. и реабилитация.— 2009.— № 2.— С. 3—10.
36. Улащик В. С. Электрофорез лекарственных веществ: Руководство для специалистов.— Минск, 2010.
37. Улащик В. С., Морозова И. Л., Золотухина Е. И. // Здравоохранение.— 2010.— № 1.— С. 26—36.
38. Улащик В. С., Лукомский И. В. Общая физиотерапия.— Минск, 2008.
39. Улащик В. С., Плетнев С. В., Разумов А. Н. Гидромагнитотерапия.— Минск, 2010.
40. Улащик В. С., Пономаренко Г. Н. Лекарственный электрофорез.— СПб., 2010.
41. Физиотерапия: Национальное руководство / Под ред. Г. Н. Пономаренко.— М., 2009.
42. Частная физиотерапия / Под ред. Г. Н. Пономаренко.— СПб., 2005.
43. Шварц Г. Я. Фармакотерапия остеопороза.— М., 2002.
44. Юренева С. В. // Леч. врач.— 2010.— № 6.— С. 28—32.
45. Ригас Б. Л., Мелтон Ш. Л. Остеопороз. Пер. с англ. М.— СПб., 2000.
46. Azria M. // J. Bone.— 2002.— Vol. 30.— P. 80s—83s.
47. Bischoff-Ferrari H. A., Dawson-Hughes B., Willet W. C., et al. // JAMA.— 2004.— Vol. 291.— P. 1999—2006.
48. Black D. M., Greenspan S. L., Ensrud K. I., et al. // N. Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 349.— P. 1207—1215.
49. Bone H. G., Bolognese M. A., Yuen C. K. // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2008.— Vol. 93, № 6.— P. 2149—2157.
50. Buehler J., Chappuis P., Saffar J., et al. // J. Bone.— 2001.— Vol. 29.— P. 176—179.
51. Burr D. B. // Osteoporos. Int.— 2002.— Vol. 13 (Suppl. 3)— P. 73—74.
52. Canalis E., Hott M. // J. Bone.— 1996.— Vol. 18.— P. 517—523.
53. Castello-Branco C. // Drugs Aging.— 1998.— Vol. 12 (Suppl. 1)— P. 25—32.
54. Cummings S. R., San Martin J., McClung M. R., et al. // N. Engl. J. Med.— 2009.— Vol. 361.— P. 756—765.
55. Dambacher M., Rueggsegger P., Keller A. // Osteoporos. Int.— 1995.— Vol. 1.— P. 30—34.
56. Eastell R. / Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.— ASBMB.— 1999.— P. 260—262.
57. Hochberg M., Greenspan S., Wasnich R. D. // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2002.— Vol. 87.— P. 1586—1592.
58. Hofbauer L., Schoppet M. // JAMA.— 2004.— Vol. 292.— P. 490—495.
59. Iwamoto J., Takeda T., Sato Y., Uzawa M. // Aging. Clin. Exp. Res.— 2005.— Vol. 17, № 2.— P. 157—163.
60. Kanis J. A., McCloskey E. V. // Q. J. Med.— 1999.— Vol. 92.— P. 143—149.
61. Kim H. // J. Bone Miner. Res.— 2006.— Vol. 21.— P. 1946—1954.
62. Lange U., Teichmann J., Strunk J., et al. // Eur. Medicophys.— 2005.— Vol. 41.— P. 173—181.
63. Larsen E., Mosekilde L., Foldspang A. // J. Bone Miner. Res.— 2004.— Vol. 19.— P. 270—278.
64. Lips P. // Am. J. Med.— 1997.— Vol. 103.— P. 3—11.
65. Marie P. // Calcif. Tissue Int.— 2001.— Vol. 69.— P. 121—129.
66. Miller P. D., McClung M. R. // J. Bone Miner. Res.— 2007.— Vol. 22.— P. 1832—1841.
67. Reginster J. Y. // Arthrit. Rheum.— 2008.— Vol. 58.— P. 941.
68. Roux C., Reginster J., Fechtenbaum J., et al. // J. Bone Miner. Res.— 2006.— Vol. 21.— P. 536—542.
69. Sugimoto T., Kaji H., Nakaoka, et al. // Eur. J. Endocrinol.— 2002.— Vol. 147.— P. 339—348.
70. Vallecillo G., Diez A., Carbonell J., et al. // J. Med. Clin.— 2000.— Vol. 115.— P. 46—51.

Поступила 19.10.10.

OSTEOPOROSIS AND PHYSICAL METHODS OF TREATMENT

V. S. Ulashchik, N. F. Soroka

Basing on the outcomes of studying the osteoporosis pathogenic aspects the pathology drug therapy and prevention as well as the physiotherapy possibilities are discussed. Among the physiotherapeutic methods of osteoporosis management the most attention in the article is paid to drug electrophoresis, magnet therapy, phototherapy, ultraphonotherapy, water treatment. Application of curing physical factors under osteoporotic fractures is discussed separately.

Key words: osteoporosis, pathogenesis, drug therapy, physical methods of treatment.

Е. С. ЛАПОТЕНТОВА

**БОЛЕЗНЬ ГОШЕ: ПАТОГЕНЕЗ,
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

РНПЦ детской онкологии и гематологии

Среди лизосомных болезней накопления наиболее часто встречается болезнь Гоше. Представляет собой заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Развитие болезни Гоше обусловлено мутацией гена, ответственного за синтез фермента β -глюкоцереброзидазы (участвует в гидролитическом расщеплении глюкозилцерамида на глюкозу и церамид). Врожденная недостаточность этого фермента ведет к накоплению глюкозилцерамида в клетках ретикулоэндотелиальной системы (клетки Гоше), которые после гибели накапливаются преимущественно в селезенке, печени и костном мозге. Таким образом, развивается полисистемное заболевание с прогрессирующей гепатоспленомегалией, гематологическими нарушениями и поражением костей скелета, что без адекватного лечения приводит к тяжелой инвалидизации и даже смерти. Золотым стандартом лечения болезни Гоше является ферментозаместительная терапия имиглюцеразой, ставшая возможной в последние десятилетия.

Ключевые слова: болезнь Гоше, β -глюкоцереброзидаза, ферментозаместительная терапия.

Болезнь Гоше (код по МКБ-10 — E75 — нарушение обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов) — наиболее часто встречающаяся лизосомная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. Причиной болезни Гоше (БГ) являются мутации гена, ответственного за синтез фермента β -глюкоцереброзидазы (β -глюкозидазы), присутствующего в лизосомах всех типов тканей и участвующего в гидролитическом расщеплении глюкозилцерамида на глюкозу и церамид. Врожденная недостаточность этого фермента ведет к накоплению глюкозилцерамида в клетках ретикулоэндотелиальной системы, которые и получили название «клетки Гоше». После гибели клетки Гоше накапливаются преимущественно в селезенке, печени и костном мозге. Клинически это выражается полисистемным заболеванием с прогрессирующей гепатоспленомегалией, гематологическими нарушениями и поражением костей скелета, что приводит к выраженному болевому синдрому, повышенной ломкости костей и в последующем — к тяжелой инвалидизации. Описаны 3 типа БГ, которые отличаются друг от друга главным образом степенью поражения центральной нервной системы (ЦНС): I тип (взрослый или хронический) — ненейропатическая форма; II тип (инфантильный) — острая нейропатическая форма; III тип (ювенильный) — хроническая нейропатическая форма. В настоящее время золотым стандартом лечения БГ является ферментозаместительная терапия (ФЗТ) имиглюцеразой (препарат «Церезим[®]», «Джензайм», США).

Историческая справка. Впервые болезнь описал французский доктор Филипп Чарльз Эрнест Гоше в 1882 г. (в своей докторской диссертации ученый пред-

ставил клиническую картину заболевания умершей женщины, которая с детства имела необъяснимую спленомегалию и страдала от тяжелых кровотечений, анемии и различных инфекционных осложнений). Огромные клетки, найденные им при аутопсии в селезенке, Ф. Гоше расценил как злокачественные эпителиальные клетки, а заболевание, от которого погибла эта женщина, — как необычный вид рака [1].

В 1905 г. доктор N. E. Brill подобную клиническую картину наблюдал у больного и ввел понятие «болезнь Гоше» [2]. Несколько позже, в 1907 г., было установлено, что БГ имеет метаболическую природу, субстратом которой является необычное накопление глюкозилцерамида в клетках [3]. Острый нейропатический вариант БГ (II тип) с поражением ЦНС и ранним началом заболевания (как правило, в возрасте до 1 года) описан в 1927 г. [4]. Двумя открытиями ознаменовался 1959 г.: доказан аутосомно-рецессивный тип наследования и впервые описан хронический нейропатический вариант болезни (III тип) [5, 6]. Только в 1965 г. было выяснено, какой метаболический дефект лежит в основе БГ — дефицит фермента β -глюкоцереброзидазы [7]. Следующим важным этапом в изучении болезни стало открытие в 1978 г. механизма связывания гликопротеинов рецепторами макрофагов, что явилось основой для разработки специфической ФЗТ [8]. В 1985 г. описаны первые генетические мутации при БГ, позволяющие определить тип болезни [9]. В 1991 г. в США была начата ФЗТ препаратом «Цередазе» («Джензайм», США), который получали из человеческой плаценты, а в 1994 г. синтезирован препарат «Церезим» (имиглюцераза) — продукт рекомбинантной ДНК-технологии, аналог человеческой β -глюкоцереброзидазы. Первый ребенок с БГ в Республике Беларусь начал получать ФЗТ имиглюцеразой в 1997 г.

Эпидемиология. БГ — панэтническое заболевание, одинаково часто встречается как среди женщин, так и мужчин. На 40 000—60 000 населения приходится 1 случай заболевания, что составляет менее 10 000 больных во всем мире. Среди евреев ашкенази (евреи Восточной Европы) БГ встречается значительно чаще (1 случай на 450—500 человек) [10, 11]. Повышенная частота встречаемости болезни среди этой популяции привела к неправильному представлению о том, что БГ является «еврейским наследственным заболеванием». На самом деле этой болезни могут быть подвержены лица любой этнической группы или расы.

Деление БГ на 3 типа основывается на отсутствии (I тип) или наличии (II и III типы) неврологических признаков. Чаще встречается I тип (1:40 000—1:60 000 в различных популяциях), II и III типы — реже (примерно 1:100 000). Варианты БГ с первичным поражением ЦНС наблюдаются у 5—10% пациентов в большинстве стран. Документально доказано, что больные с нейропатической формой преобладают среди населения Северной Швеции, Польши и палестинских арабов [12, 13].

Патофизиология. БГ возникает при недостаточности или недостаточной активности лизосомного фермента β -глюкоцереброзидазы, который присутствует в лизосомах всех тканей и органов, что и объясняет полиорганное поражение. Фермент β -глюкоцереброзидазы расщепляет глюкозилцерамид на глюкозу и церамид.

В норме при распаде эритроцитов и лейкоцитов большинство элементов их разрушения реутилизируется. Распад мембран клеток крови, являющихся основным источником глюкозилцерамида, происходит в лизосомах макрофагов ретикулоэндотелиальной системы, что ведет к накоплению этого субстрата в различных тканях [14, 15]. Такие «нагруженные» макрофаги отмечаются типичной морфологией с пенистой голубоватой цитоплазмой и большим, смещенным к периферии ядром и называются клетками Гоше (рис. 1). Клетки Гоше намного крупнее нормальных макрофагов и имеют большую продолжительность жизни [16].

Клетки Гоше встречаются в любом органе больного, в котором в норме присутствуют макрофаги, однако наибольшее их количество концентрируется в селезенке, печени, костном мозге и лимфатических узлах больного, что приводит к увеличению паренхиматозных органов, поражению костей. Они могут стимулировать высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-10), α -фактора некроза опухоли и макрофагального колониестимулирующего фактора. Небольшая часть таких метаболически активных клеток ответственна за прогрессирование заболевания. Вторичные повреждения клеток, тканей и органов могут привести к потенциально необратимым изменениям и потере их функции [17—19]. Считается, что IL-6 стимулирует костную резорбцию, нарушает нормальное костеобразование, таким образом, провоцирует возникновение остеопении и остеопороза, которые очень часто наблюдаются у больных БГ. IL-10, возможно, усиливает патологическое влияние IL-6, поскольку он ингибирует секреторную активность и минерализацию остеобластов. Более того,

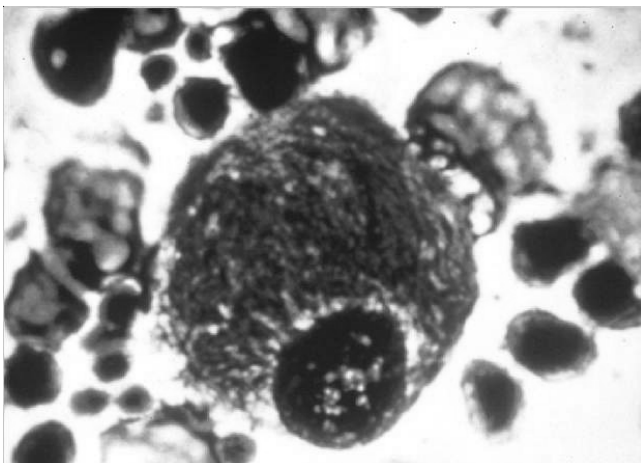


Рис. 1. Клетка Гоше — «нагруженный» липидами макрофаг [15]

считается, что IL-6 играет важную роль в поддержании активной фазы воспаления и повышает риск развития структурных аномалий иммуноглобулинов, а также риск возникновения злокачественных новообразований у пациентов с БГ, что связано с неспецифической стимуляцией β -клеток [19].

У многих пациентов снижается концентрация тотального холестерина и липопротеинов низкой и высокой плотности в плазме крови, что, видимо, обусловлено повышением катаболизма липопротеинов макрофагов [20]. Увеличение ферритина в сыворотке крови больных связывают с высоким уровнем высвобождения ферритина клетками Гоше или их моноцитарными предшественниками [21].

Патогенез поражения ЦНС при БГ недостаточно ясен. Полагают, что неврологические симптомы вызваны циркулирующим глюкозилцерамидом, который проникает в головной мозг и накапливается в нем [22]. Высказано также предположение, что повреждающее действие на ЦНС оказывает другой гликолипид, аналог глюкозилцерамида, катализирующийся β -глюкозидазой, глюкозилсфингозин, который присутствует в меньшей концентрации (менее 1% от количества глюкозилцерамида), но является более нейротоксичным. Повышенные концентрации глюкозилсфингозина обнаружены в коже и головном мозге пациентов с БГ II и III типа [23, 24].

Клиническая картина. Встречаются как тяжелейшие формы, приводящие к внутриутробной гибели плода, неонатальные, манифестирующие фенотипом «коллоидный ребенок», так и примеры бессимптомного носительства. Без адекватной терапии, ставшей возможной в последние десятилетия, болезнь Гоше, как правило, приводит к тяжелой ранней инвалидности и даже к смерти пациентов.

Болезнь Гоше, I тип. Средний возраст больных при проведении диагностики БГ составляет 30—40 лет (варьирует от 0 до 60 лет). Клинические проявления разнообразны: с одной стороны, встречаются «бессимптомные» пациенты (заболевание может случайно обнаружить при диспансерном обследовании), с другой — больные с тяжелым течением (наблюдается массивное увеличение печени и селезенки, глубокая анемия и тромбоцитопения, выраженное истощение и развитие тяжелых, жизненно опасных осложнений). В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренным увеличением селезенки и почти нормальным составом крови, с поражением костей или без него.

Течение заболевания хроническое. Выделяют следующие основные клинические симптомы: увеличение размеров живота (гепатоспленомегалия), гематологический синдром (снижение уровня гемоглобина и тромбоцитов), костные боли, в том числе костные кризы. У детей отмечается отставание в физическом и половом развитии. Увеличение селезенки является постоянным и наиболее ранним признаком БГ (ее размеры могут быть в 10—20 раз выше нормы), при пальпации селезенка имеет плотную консистенцию и на

фоне ФЗТ может не возвращаться к нормальным размерам из-за необратимых изменений (инфаркт, некроз, фиброз). Печень увеличивается позже (меньше, чем селезенка, в среднем в 2—4 раза), также имеет плотную консистенцию. При прогрессировании БГ может развиваться портальная гипертензия, асцит и цирроз печени [25].

Поражение костей при БГ встречается у 75% больных. В большинстве случаев признаки поражения костей появляются в детском или подростковом возрасте. Чаще всего страдают длинные трубчатые кости (бедренная, плечевая, большеберцовая), образуются «колбы Эрленмейера», развивается остеопороз, остеонекроз, остеопения. Поражение позвонков характерно для детей и подростков. Большинство больных беспокоят хронические боли в костях. При прогрессировании болезни могут наблюдаться патологические переломы, деформация головки бедренной кости. Характерны костные кризы, сопровождающиеся мучительными болями в костях, гиперемией в области суставов, лихорадкой, лейкоцитозом. Продолжительность кризов колеблется от 12—36 ч до 5—15 сут. У 15—40% пациентов кризы отмечаются после перенесенной вирусной инфекции. Кризы могут быть обусловлены инфарктами в трубчатых костях (часто в дистальных отделах бедренных, проксимальных отделах большеберцовых и плечевых костей). Клиническая картина костного криза при БГ напоминает картину остеомиелита. В тяжелых случаях БГ наблюдается разрушение тел позвонков с последующим компрессионным переломом и образованием углового горба. Дети с БГ в большей степени, чем кто-либо иной, склонны к развитию инфекций в костях. Следует иметь в виду, что тяжелое поражение костей может встречаться у пациентов с умеренной гепатоспленомегалией.

Гематологические нарушения при БГ могут включать анемию, тромбоцитопению и коагулопатию в различных сочетаниях и различной степени [26]. Данные изменения связаны как с инфильтрацией костного мозга клетками Гоше, так и с проявлением гиперспленизма. Анемический синдром (бледность, слабость, вялость, одышка, тахикардия) может потребовать проведения заместительной трансфузионной терапии. Геморрагический синдром обычно наблюдается в тех случаях, когда количество тромбоцитов меньше $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$, наблюдается кровоточивость десен при чистке зубов, длительные кровотечения во время менструаций, долгое заживление незначительных ран. Иногда первым значимым клиническим признаком БГ могут быть сильные кровотечения во время хирургических вмешательств, что связано с аномалией фибринолитических ферментов и факторов свертывания крови. У 30—60% больных содержание коагуляционных факторов II, V, VII, XI, XII было снижено более чем на 50%, особенно у лиц с выраженной спленомегалией, что обусловлено проявлениями гиперспленизма [27].

Лейкопения и нейтропения при БГ обычно умеренные, однако очевидно, что эти больные более чув-

ствительны к бактериальным и вирусным инфекциям, в том числе из-за нарушения хемотаксиса нейтрофилов [28].

Вовлечение легких и лимфатических узлов в патологический процесс — редкая ситуация при БГ, если все же случается, то прогноз заболевания неутешительный. Инфильтрация легких клетками Гоше ведет к развитию некроза окружающих нормальных клеток и вызывает фиброз в дальнейшем. Клинически это проявляется нарастающей картиной обструктивного поражения легких с одышкой, кашлем, что может привести к выраженной дыхательной недостаточности с легочной гипертензией [29]. При поражении лимфоузлов также развивается фиброз и в последующем кальцинация. Так, увеличенные лимфоузлы в брюшной полости (как правило, мезентериальные) сдавливают прилежащие органы и ткани, вызывая тем самым кишечную непроходимость или острую задержку мочи [30].

Пациенты с I типом БГ в подавляющем большинстве случаев имеют хотя бы один мутантный аллель N370S. Это миссенс-мутация 9-го экзона гена в силу особенностей мутантного продукта не приводит к накоплению глюкозилцерамида в ЦНС и препятствует развитию неврологической симптоматики. Порядка 90% гомозиготных носителей данной мутации имеют наиболее мягкий фенотип. Степень тяжести и прогноз заболевания у больных с I типом, являющихся компаундными гетерозиготными носителями, определяется другим мутантным аллелем. Наиболее тяжелые проявления, развитие костной патологии обычно связаны с наличием так называемых «нулевых» аллелей 84GG, IVS2 и т. д.

Болезнь Гоше, II тип. Основные симптомы при II типе БГ возникают в первые 6 мес жизни. Клиническая симптоматика включает признаки поражения ЦНС и внутренних органов. На ранних стадиях отмечается мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования заболевания появляются спастичность с характерной для II типа ретракцией шеи, сгибанием конечностей, глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазм и дисфагия [31]. Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящими к смерти больного от апноэ, аспирационной пневмонии или дисфункции дыхательного центра головного мозга. Тонико-клонические судорожные приступы, как правило, возникают на поздних стадиях болезни и резистентны к назначаемой противосудорожной терапии. Заболевание быстро прогрессирует, приводит к летальному исходу на 1—2-м году жизни.

European Working Group Gaucher Disease (EWGGD) рекомендует делить пациентов со II типом БГ на две подгруппы: IIa (легкий) и IIb (тяжелый). Данное деление базируется на выраженности неврологических симптомов болезни: при IIb типе наблюдаются симптомы пирамидных расстройств, при IIa типе — отсутствуют [32].

Болезнь Гоше, III тип, отличается главной особенностью: клинические признаки поражения паренхиматозных органов (спленомегалия, гепатомегалия) значительно опережают неврологические проявления (возникают, как правило, в возрасте от 6 до 15 лет и позже). Характерным симптомом является парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом (окуломоторная апраксия), который длительное время может быть единственным неврологическим признаком. Возможны миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги, лицевые гримасы, постепенно прогрессирует экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, дисфагия, ларингоспазм [33]. Интеллектуальные нарушения варьируют от незначительных изменений до тяжелой деменции. Возможны поведенческие изменения, эпизоды психоза. В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее. Летальный исход, как правило, не связан с неврологическими проявлениями. Продолжительность жизни больных с III типом составляет 12—17 лет, но были описаны случаи, когда пациенты доживали до 30—40 лет.

III тип БГ делится на 3 подгруппы: IIIa тип отличается сравнительно умеренными висцеральными проявлениями, но значительным поражением ЦНС; для IIIb типа, напротив, характерна умеренно выраженная неврологическая симптоматика, выраженная висцеромегалия и другие системные проявления; IIIc тип — очень редкий вариант, при котором отмечается поражение клапанов сердца с их кальцификацией, помутнение роговицы, окуломоторная апраксия и отставание в умственном развитии у гомозигот с мутацией D409H [34, 35].

Мутация 10-го экзона L444P как изолированная, так и в составе рекомбинантных аллелей RecNcl=L444P+A456P+V460V и RecTL=D409H+L444P+A456P+V460V чаще встречается при неврологических типах БГ. Большинство пациентов с III типом заболевания являются гомоаллельными по этой мутации.

Течение БГ непредсказуемое. Прогрессирование болезни может отмечаться в любом возрасте, однако наиболее часто оно наблюдается у детей. Существует правило: чем раньше появились первые признаки болезни, тем более тяжелым будет ее течение.

Диагностика. Наиболее частыми жалобами, позволяющими заподозрить БГ, являются следующие: увеличение размеров живота (гепатоспленомегалия), увеличение периферических лимфоузлов, быстрая утомляемость, отставание в росте и весе, геморрагический синдром (легкая кровоточивость при чистке зубов, обильные месячные), костные боли.

В общем анализе крови может быть выявлена анемия, тромбоцитопения, лейкопения, ускоренное СОЭ. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание умеренное повышение активности печеночных проб, мочевины, кислой фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы.

Диагностика БГ основывается на биохимическом выявлении дефицита β-глюкоцереброзидазы и гене-

тическом исследовании — обнаружении специфических мутаций.

Активность фермента β-глюкоцереброзидазы определяют не только в лейкоцитах крови, но и фибробlastах кожи (в сыворотке крови фермент отсутствует). Нормальная активность β-глюкоцереброзидазы составляет 5—15,3 нмоль/мг/ч, снижение ее активности ниже 30% от нормы свидетельствует о наличии БГ.

Биохимическими маркерами БГ также являются следующие ферменты: хитотриозидаза (ХТ), тартраторезистентная кислая фосфатаза, β-гексазаминидаза и ангиотензинконвертирующий фермент [36]. ХТ — фермент, секретируемый клетками Гоше, ее активность достаточно высока у пациентов с клиническими проявлениями болезни. При проведении лечения активность ХТ снижается (в норме составляет 4—32 нмоль/мг/ч) и является приемлемым маркером контроля течения заболевания и оценки адекватности терапии. Необходимо помнить, что хитотриозидазная активность отсутствует у небольшой группы больных (6—8%), что связано с делецией гена ХТ. Для мониторинга ФЗТ у таких пациентов определяют активность ангиотензинконвертирующего фермента или тартраторезистентной кислой фосфатазы.

ДНК-анализ позволяет установить тип БГ и получить информацию о прогнозе заболевания, в некоторых случаях отделить гетерозиготных носителей от здоровых индивидуумов. Ген β-глюкоцереброзидазы локализован на длинном плече хромосомы 1 (регион 1q21q31), мутации в котором приводят к БГ [37]. В настоящее время описано более 300 различных мутаций этого гена, наиболее частыми из которых являются N370S, L444P, IVS2+1 и 84GG. Частота специфических мутаций различается среди популяций. Выделяют 3 этнические группы, в которых подавляющее большинство мутаций представлено малым числом мутантных аллелей: евреи ашкенази с I типом БГ, северные шведы с III типом БГ, а также палестинские арабы с IIIc типом БГ [38].

В популяции евреев ашкенази 6 мутаций (N370S, 84GG, IVS2+1, V394L, R496H, L444P) составляют 88—98% мутантных аллелей. Из них мутации N370S и 84GG встречаются в 80—89%. Вероятность того, что ни одна из этих частых мутаций не будет представлена в геноме пациента, составляет 0,04—1,40%, а вероятность определения наиболее распространенных мутаций только в одном из двух мутантных аллелей 7—8% [39]. В Северной Швеции все пациенты с III типом БГ являются гомозиготными по единственной мутации L444P, поэтому в этой популяции ДНК-диагностика может проводиться как основной диагностический тест [40]. Схожая ситуация отмечается с выявлением редкого варианта IIIc типа БГ, включающего кардиологические проявления (кальцинация клапанов сердца), описанные главным образом у палестинских арабов (город Йенин и ближайшие территории) [34, 39]. Все пациенты данной популяции гомозиготны по мутации D409H, возможно, сказался «эффект основателя» в совокупности с высокой степенью кровного родства. Во всех других

популяциях эффективность ДНК-диагностики, основанной на поиске распространенных мутаций, существенно ниже. Исследования, проведенные в странах Европы, показали, что мутация N370S у нееврейской популяции встречается с различной частотой. Так, в Португалии она обнаружена в 63% случаев, в Румынии — в 50%, значительно реже встречается в Германии (36%) и Турции (35%). В Польше у больных БГ мутация L444P встречается чаще, чем N370S, тогда как в Японии мутация N370S практически не обнаруживается, а самыми частыми являются мутации L444P и F2131 [41—45]. В ходе исследований мутаций, лежащих в основе БГ, установлено, что в Беларуси до 70% мутантных аллелей представлены двумя мутациями: N370S и L444P. При этом мутация L444P может быть как изолированной (25%), так и входить в состав комплексного аллеля RecNcil (20%).

Остальные мутации представляют собой редкие, уникальные аллели, идентификация которых возможна только путем полного секвенирования гена глюкоцереброзидазы. Однако выявление новой мутации не всегда служит основанием для подтверждения диагноза, поскольку может оказаться редким полиморфизмом. Вновь обнаруженная мутация должна соответствовать следующим критериям: отсутствие других мутаций в гене и ее отсутствие в гене здоровых индивидуумов.

Для выяснения тяжести болезни и вовлечения различных органов необходимо проводить ряд дополнительных обследований: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и периферических лимфоузлов, рентгенографию органов грудной клетки и трубчатых костей, магнитно-резонансную томографию (МРТ), денситометрию.

На УЗИ и МРТ печени и селезенки выявляют очаги с повышенной или пониженной плотностью сигнала, что может быть связано с ишемией, фиброзом и инфильтрацией органов клетками Гоше. При наличии изменений со стороны легких проводят компьютерную томографию. У детей старше 5 лет и взрослых — спирографию.

Для точной диагностики состояния костной ткани используют различные методы: рутинную рентгенографию, МРТ, сцинтиграфию костей и денситометрию.

Возможности рентгенографии для выявления ранних проявлений поражения костей ограничены, однако для обнаружения деформаций, переломов, истончения надкостницы применение этого метода вполне оправданно. Тем не менее обязательно проводят рентгенографию обеих бедренных костей по всей длине в переднезадней проекции, позвоночника в боковой проекции, тазобедренных суставов, а также тех костей, где есть патологические проявления. Изменения костной ткани могут быть представлены диффузным остеопорозом, очагами остеолитического, остеосклероза, остео-некроза, характерной колбообразной деформацией дистальных метафизов бедренных костей («колбы Эрленмейера»), которые выглядят как булавовидные или колбовидные вздутия кости (рис. 2) [47]. Рентгенографию левой кисти с целью определения костного воз-

раста проводят пациентам в возрасте до 14 лет и больным до 21 года перед выполнением денситометрии.

При прогрессирующем течении БГ поражения костей могут проявляться в виде асептических некрозов головок бедренных костей, очагов литической деструкции и патологических переломов. Более чувствительным методом диагностики поражения костей является МРТ (бедренных костей, тазобедренных суставов и поясничного отдела позвоночника), которая позволяет выявить патологический процесс на ранних стадиях. МРТ проводят в двух режимах: режим T1 позволяет обнаружить инфильтрацию костного мозга клетками Гоше и установить протяженность поражения; режим T2 дает возможность выявить локальные повреждения кости, некрозы и инфаркты костной ткани (рис. 3). Сцинтиграфия показана для дифферен-



Рис. 2. Поражение дистальных метафизов бедренных костей — «колбы Эрленмейера» [47]



Рис. 3. Множественные зоны патологического изменения магнитно-резонансного сигнала в проекции костного мозга метадиафиза бедренных костей, больше слева

циальной диагностики костных кризов: в случае остеомиелита регистрируется «горячий» очаг, тогда как при БГ — «холодный». Денситометрия позволяет установить минеральную плотность костной ткани. В настоящее время с помощью денситометрии стало возможным выявлять ранние признаки генерализованной остеопении и остеопороза, проводить мониторинг ФЗТ.

При наличии окуломоторной апраксии обязательно проводят видеосъемку для архива. Нейрофизиологические методы исследования не выявляют специфических изменений у больных со II и III типами БГ, изменения на электроэнцефалограмме носят неспецифический характер.

Пrenатальная диагностика. В случае беременности женщины, уже родившей ребенка с БГ, показано проведение пренатальной диагностики для исключения заболевания у плода. Применяют следующие методы: исследование ворсин хориона, амниоцентез и кордоцентез. Метод кордоцентеза представляет собой пункционный забор пуповинной крови на 19—22-й неделе гестации с последующим исследованием лимфоцитов. Использование данного метода диагностики возможно только на поздних сроках гестации, что затрудняет прерывание беременности в случае выявления у плода БГ. Проведение пренатальной диагностики методом амниоцентеза (амниотическая жидкость содержит слущенные клетки кожи и мочевого пузыря плода) возможно на 16—20-й неделе гестации. Ворсины хориона исследуют на 11—13-й неделе беременности, забор материала проводят путем пункции ворсин через брюшную стенку и стенку матки. Возможно использование прямого препарата ворсин хориона для биохимического и ДНК-исследования при наличии известных в семье мутаций или выращивание клеток в культуре с последующим проведением теста.

Лечение. ФЗТ при лизосомных болезнях накопления (ЛБН) — один из самых надежных и физиологических методов лечения. Идея о возможности коррекции ЛБН путем введения фермента была впервые высказана С. Deduve в 1964 г. [48]. Однако до внедрения данного метода лечения в клиническую практику прошло еще около 20 лет. В экспериментах на культуре клеток с низкой активностью лизосомальных ферментов было выявлено, что внесенный в культуральную среду фермент способен проникать в клетку и успешно катаболизировать накопленный внутриклеточный субстрат. При этом было показано, что нет необходимости вводить высокие дозы фермента, поскольку поддержание даже 1—5% от его нормальной активности достаточно для коррекции метаболического дефекта.

В ходе клинических исследований наблюдался хороший ответ на терапию со стороны висцеральных органов, но при ЛБН с поражением ЦНС не удалось восстановить неврологический дефицит, поскольку фермент не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Все попытки повысить проницаемость ГЭБ для ферментов оказались малоуспешными, по-

этому основные разработки ФЗТ были направлены на создание препаратов для лечения таких форм заболевания, при которых ЦНС остается интактной.

В начале 90-х годов прошлого века были опубликованы данные о том, что ФЗТ высокими дозами модифицированного фермента β -глюкозидазы (цередаза), выделенного из плаценты человека, приводит к значительному клиническому улучшению у пациентов с БГ I типа [14]. Сегодня ФЗТ I типа БГ имиглюцепазой (препарат «Церезим[®]», «Джензайм», США) — золотой стандарт, принятый во всем мире. По данным международного регистра, 4950 больных в мире получают лечение препаратом «Церезим». Длительное применение такой терапии позволяет добиться практически полной клинической коррекции заболевания. Для лечения хронической нейропатической формы заболевания (III тип БГ) данный препарат также применяется, но в более высоких дозах, чем при БГ I типа; при острой нейропатической форме (II тип БГ) ФЗТ неэффективна. Начиная с 1997 г. в Беларуси получен первый положительный опыт применения ФЗТ у пациентов с БГ. В настоящее время в нашей стране терапию препаратом «Церезим» получают 7 больных (5 детей и 2 взрослых).

Не все пациенты с БГ нуждаются в проведении ФЗТ, исключение составляют:

- дети с асимптоматическим течением заболевания; возможность проведения лечения у таких пациентов рассматривается только в том случае, если есть семейный анамнез тяжелого или прогрессирующего течения заболевания у родного брата или сестры в детстве;
- пациенты с первичными неврологическими проявлениями, связанными с БГ (II и III типы), исключая III тип БГ с окуломоторной апраксией;
- взрослые, если заболевание манифестировало во взрослом состоянии, протекает мягко, не ухудшает качество жизни; такие больные нуждаются в динамическом наблюдении, вопрос об их лечении решается в зависимости от течения болезни и возникновения показаний к терапии.

ФЗТ проводят детям при:

- 1) снижении уровня гемоглобина в крови (учитывают возраст пациента), исключают другие причины анемии, такие как дефицит железа, витамина B_{12} ;
- 2) снижении количества тромбоцитов $<100 \cdot 10^9/\text{л}$ (как минимум в двух последовательно проведенных анализах крови с промежутком 1 мес). При постановке диагноза БГ выделяют 3 степени тромбоцитопении: легкая ($>120—<150 \cdot 10^9/\text{л}$), средняя ($>60—<120 \cdot 10^9/\text{л}$), тяжелая ($<60 \cdot 10^9/\text{л}$);
- 3) тяжелой нейтропении (количественное содержание нейтрофилов $<500/\text{мм}^3$) или симптоматической лейкопении с присоединением инфекции;
- 4) симптоматической органомегалии или механическом дискомфорте;
- 5) осложнениях со стороны скелета: костные кризы, рентгенологическое или МРТ-подтверждение разрушения какого-либо основного сустава (тазобедрен-

ный или плечевой, на ранней стадии) или выраженные изменения со стороны костей скелета;

6) осложнениях со стороны желудочно-кишечного тракта: признаки дисфункции печени, такие как портальная гипертензия, связанная с БГ, увеличение селезенки;

7) ранее проведенной спленэктомии или симптоматическом инфаркте селезенки, подтвержденном посредством КТ или других методов визуализации органов брюшной полости;

8) клинически значимых признаках прогрессирующего заболевания легких, связанного с БГ (интерстициальное поражение легких, диспноэ, тахипноэ, кашель и т. д.);

9) задержке физического развития (плохое прибавление в весе и отставание в росте);

10) хронической нейропатической форме заболевания либо при наличии сибса с нейропатической формой.

Согласно рекомендациям Американского общества клинических онкологов (ASCO, 2002) лечение взрослых пациентов с БГ должно быть начато при поражении костей, за исключением легкой остеопении, или наличии по крайней мере 2 из следующих симптомов:

- снижение концентрации гемоглобина менее 115 г/л у женщин и менее 125 г/л у мужчин;
- снижение количества тромбоцитов менее $120 \cdot 10^9$ /л;
- увеличение объема печени более чем в 1,25 раза от нормы;
- увеличение размеров селезенки более чем в 5 раз от нормы;
- ранее проведенная спленэктомия.

ФЗТ также показана при ухудшении качества жизни (человек не в состоянии выполнять свои профессиональные обязанности и вести активный образ жизни), при возникновении нарушений сна, аппетита и депрессии.

У детей ФЗТ должна быть начата сразу после установления точного диагноза, поскольку имеется большой риск развития необратимых изменений. Диагноз, поставленный в детском или подростковом возрасте, свидетельствует о быстро прогрессирующем течении болезни. Раннее начало лечения полноценными дозами необходимо для детей в период формирования скелета, главным образом для того, чтобы дать им возможность достичь нормальной массы и структуры скелета к взрослому возрасту.

Дозу препарата подбирают индивидуально для каждого больного. Стандартной схемой лечения является доза 30 ЕД на 1 кг массы тела, которую вводят в виде непродолжительной (2 ч) инфузии 1 раз в 2 недели. При поражении костей и у пациентов с высоким риском их развития (особенно у детей) доза церезима должна составлять не менее 60 ЕД/кг.

Отмечено, что при проведении ФЗТ в течение нескольких месяцев исчезают органомегалия и гематологические симптомы, улучшается качество жизни. Восстановление пораженной костной ткани (если из-

менения не носят уже необратимый характер) происходит не ранее чем через 2 года лечения.

Мониторинг терапии должен включать:

- физикальный осмотр каждые 6 мес;
- клинический и биохимический анализы крови (включая определение активности ХТ) каждые 3 мес;
- УЗИ органов брюшной полости каждые 6 мес;
- анализ состояния скелета (МРТ, денситометрия) ежегодно.

Применяют также специальные методы: неврологический осмотр и оценку двигательной функции глазных яблок проводят каждые 3—6 мес, проверку остроты слуха и электрофизиологические методы исследования потенциалов головного мозга — ежегодно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gaucher P. C. E. *De l'epithelioma primitive de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans lucemie: Le doctorat en medicine.*— Paris, 1882.
2. Brill N. E., Mandelbaum F. E., Libman E. // *Am. J. Med. Sci.*— 1905.— Vol. 129.— P. 491—504.
3. Marchand F. // *Munch. med. Wschr.*— 1997.— Bd 54.— S. 1102.
4. Jberling C., Woring P. // *Rev. Francs. Pediatr.*— 1927.— Vol. 3.— P. 475—532.
5. Hsia D. Y., Nayler J., Bigler J. A. // *N. Engl. J. Med.*— 1959.— Vol. 261, № 4.— P. 164—168.
6. Hilborg P. Q. // *Nordiac Med.*— 1959.— Vol. 61.— P. 303—306.
7. Brady R. Q., Kanfer J., Shapiro D. // *J. Biol. Chem.*— 1965.— Vol. 240.— P. 39—43.
8. Stanl P. D., Rodman J. S., Miller M. J., Schiesinger P. H. // *Proc. Natl Acad. Sci USA.*— 1978.— Vol. 75, № 3.— P. 1399—1403.
9. Ginns E., Choudary P., Barranger J., et al. // *Fed. Proc.*— 1985.— Vol. 55, № 4.— P. 7207.
10. Zimran A., Gelbart T., Westwood B., et al. // *Am. J. Hum. Gen.*— 1991.— Vol. 49, № 4.— P. 855—859.
11. Dreborg S., Erikson A., Hagberg B. // *Eur. J. Pediatr.*— 1980.— Vol. 133, № 2.— P. 107—118.
12. Tytki-Szymanska A., Millat G., Maire I., Czartoryska B. // *Eur. J. Hum. Genet.*— 1996.— Vol. 4, № 6.— P. 334—337.
13. Matoth Y., Chazan S., Cnaan A., et al. // *Am. J. Med. Gen.*— 1987.— Vol. 27, № 3.— P. 561—566.
14. Barton N. W., Brady R. O., Dambrosia J. M., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1991.— Vol. 324, № 21.— P. 1464—1470.
15. Mankin H. J. // *Gaucher Clin. Persp.*— 1996.— Vol. 4, № 1.— P. 7—11.
16. Beutler E., Grabowski G. // *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease / Ed. P. Scriver C. R. et al.*— New York, 2001.— P. 3635—3668.
17. Boven L. A., van Meurs M., Boot R. G., et al. // *Am. J. Clin. Pathol.*— 2004.— Vol. 122, № 3.— P. 359—369.
18. Barak V., Acker M., Nisman B., et al. // *Eur. Cytokine Network.*— 1999.— Vol. 10, № 2.— P. 205—210.
19. Allen M. J., Myer B. J., Khokher A. M., et al. // *Quart. J. Med.*— 1997.— Vol. 90, № 1.— P. 19—25.
20. Ginsberg H., Grabovski G. A., Gibson J. C., et al. // *Clin. Gen.*— 1984.— Vol. 26.— P. 109—116.
21. Bassan R., Montanelli A., Barbui T. // *Am. J. Hematol.*— 1985.— Vol. 18.— P. 381—384.
22. Conradi N. G., Sourander P., Nilsson O., et al. // *Acta Neuropathol (Wien)* 1984.— Vol. 65, № 2.— P. 99—109.
23. Nisson O., Svennerhoim L. // *J. Neurochem.*— 1982.— Vol. 39, № 3.— P. 709—718.
24. Erokson A., Bembi B., Schiffman R. // *Baillieres Clin. Haematol.*— 1997.— Vol. 10, № 4.— P. 711—723.
25. Cano R. A., Martin S. A., Monescillo F. A., Moreno C. A. // *An. Med. Interna.*— 1998.— Vol. 15.— P. 483—484.
26. Hammert L. C., Ball E. D. // *Gaucher Clin. Perp.*— 1997.— Vol. 5, № 2.— P. 17—19.

27. Berrebi A., Malnick S. D. H., Vorst E. J., Stein D. // *Am. J. Haematol.* 1992.— Vol. 40.— P. 153—161.
28. Aker M., Zimran A., Abrahamov A., et al. // *Br. J. Haematol.*— 1993.— Vol. 83, № 2.— P. 187—191.
29. Miller A., Brown L. K., Pastores G. M., et al. // *Clin. Genet.*— 2003.— Vol. 63, № 5.— P. 368—376.
30. Gaucher Disrased // *J. Pediatr.*— 2007.— Vol. 150.— P. 202—206.
31. Cinradi N. G., Kyllerman M., Mansson J. L., et al. // *Acta Neuropahtol.* 1991.— Vol. 82.— P. 152—157.
32. Vellodi A., Bembi B., de Villemeur T. B., et al. // *Arch. Pathol.*— 1967.— Vol. 83.— P. 513—526.
33. Erikson A. // *Acta Pediatr. Scand.*— 1986.— Vol. 326 (Suppl.)— P. 1—42.
34. Abrahamov A., Elstein D., Gross-Tsur V., et al. // *Lanset* 1005.— Vol. 346 (8981)— P. 57—64.
35. Winkelman M. D., Banker B. Q., Victor M., et al. // *Neurology.*— 1983.— Vol. 33, № 8.— P. 994—1101
36. Hollak C. E. M., Evers L., Aets J. M. F. G. van Oers M. H. J. // *Molecul. Dis.*— 1997.— Vol. 23.— P. 201—212.
37. Barneveld R. A., Keijzer W., Tegelaer F. P. W., et al. // *Hum. Gen.*— 1983.— Vol. 64.— P. 227—31.
38. McCabe E. R. B., Fine B. A., Globus M. S., et al. // *J. Am. Med. Assoc.* 1996.— Vol. 275.— P. 548—553.
39. Balicki D., Beutler E. // *Medicine.*— 1995.— Vol. 74.— P. 305—323.
40. Dahl N., Lagectro M., Erison A., Petterson U. // *Am. J. Hum. Genet.*— 1990.— Vol. 47.— P. 275.
41. Gurakan F., Terzioglu M., Kocak N., et al. // *J. Inherit. Metab. Dis.*— 1999.— Vol. 22, № 8.— P. 947—948.
42. Michelakakis H., Dimitriou E., Van W. S., et al. // *J. Interit. Metab. Dis.* 1995.— Vol. 18, № 5.— P. 609—615.
43. leCoutre P., Demina A., Beutler E., et al. // *Hum. Gen.*— 1997.— Vol. 99, № 6.— P. 816—821.
44. Hodanova K., Hrebicek M., Cervenkova M., et al. // *Blood Cells Mol. Dis.* 1999.— Vol. 25, № 18.— P. 287—298.
45. Fmaral O., Marcao A., Sa Miranda M., et al. // *Eur. J. Hum. Genet.*— 2000.— Vol. 8, № 2.— P. 95—102.
46. Mistry P. K. // *Lanset.*— 1995.— Vol. 346.— P. 982.
47. Stowens D. W., Teitelbaum S. L., Kanh A. J., et al. // *Medicine.*— 1985.— Vol. 64, № 5.— P. 310—322.
48. Deduve C. // *Fred Proc.*— 1964.— Vol. 23.— P. 1045—1049.

Поступила 27.08.10.

GAUCHER DISEASE PATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS, AND TREATMENT

E. S. Lapotentova

Among the lysosomal diseases of accumulation Gaucher disease is the most frequent one. It is a disease inherited in the autosomal recessive type. Gaucher disease develops due to mutating of the gene responsible for the enzyme β -glucocerebrosidase synthesis (it participates in the glucosylceramide split to glucose and ceramide). The enzyme congenital lack leads to the glucosylceramide accumulation in the reticular-endothelial system (Gaucher cells) accumulating after their death mainly in the spleen, liver, and bone marrow. Thus, a polysystemic disease manifested by progressing hepatosplenomegaly, hematological disorders, and skeletal bones damage develop and in case no adequate treatment is performed a severe invalidity and even a lethal outcome can occur. The enzyme substituting therapy with imiglucrose available last decades is the golden standard for Gaucher disease management.

Key words: Gaucher disease, β -glucocerebrosidase, enzyme substituting therapy.

Т. Н. ВОЙТОВИЧ

ЧАСТЫЕ ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ: ПРИЧИНЫ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Белорусский государственный медицинский университет

Наибольшую трудность представляет профилактика и лечение острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в группе часто и длительно болеющих детей (ЧДБ). Зачастую в таких случаях ограничено проведение вакцинации и химиотерапии. Применение профилактической дозы анаферона детского в 2,3 раза снижает заболеваемость респираторной патологии во время сезонного подъема. Назначение препарата в комплексе с традиционной терапией при острой респираторной инфекции (ОРИ) или гриппе позволяет уменьшить тяжесть клинических проявлений и сократить длительность заболевания.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, анаферон, дети.

Часто и длительно болеющих ОРИ детей условно относят в группу диспансерного наблюдения (ЧДБ). В нее не входят больные, страдающие рецидивирующим бронхитом, хроническим тонзиллитом, астмой. Дети из группы ЧДБ не имеют выраженных и стойких изменений в защитных системах организма, заболеваемость ОРИ обусловлена поздним иммунологическим

стартом, транзиторными иммунными отклонениями на фоне частых контактов с источниками инфекций, преимущественно в детских дошкольных учреждениях (ДДУ).

Группа ЧДБ формируется преимущественно в раннем и дошкольном возрасте. Так, к ЧДБ относят детей, которые на первом году жизни перенесли ОРЗ более 4 раз, в возрасте 1—3 лет — более 6 раз, старше 4 лет — 4—5 раз в год. При этом длительность заболевания обычно превышает 10—14 дней.

Если ребенок часто продолжает болеть ОРЗ, которые осложняются бронхитом, пневмонией в школьном и более старшем возрасте, то необходимо устанавливать причины этого состояния.

Как правило, ребенок из группы ЧДБ начинает болеть после первого посещения ДДУ. Результаты исследования показывают, что 50—40% детей на первом году пребывания в организованных коллективах перенесли 6 и более ОРЗ в год, на втором — частота их снижается вдвое (20—15%), на третьем — составляет 10—5% [1]. Замечено, что дети, часто болевшие в первые годы жизни при посещении ДДУ, к школьному возрасту перестают быть столь восприимчивыми к инфекциям.

Известно, что дети с аллергической предрасположенностью также склонны к частым, бурно протекающим вирусным инфекциям, так как снижает

ся интерфероногенез и повышается продукция IgE в ущерб формированию иммунной памяти. Целе-направленное проведение лечебных мероприятий, направленных на борьбу с атопией, значительно сокращает сроки и частоту респираторных заболеваний.

Среди причин, влияющих и повышающих склонность к ОРВИ, ключевое значение имеют экология, неблагоприятные факторы окружающей среды. Проживание в «грязных» промышленных районах или рядом с автомобильной магистралью увеличивает заболеваемость ОРВИ. Повышению реактивности бронхов у детей способствует пассивное курение, из-за чего возрастает частота перенесенных ОРЗ, в том числе и осложненных форм (бронхит).

Как правило, часто болеющие дети развиваются физически и психически хорошо. Тем не менее отмечено, что исходами частых ОРЗ могут быть рецидивирующий бронхит (10—15%), бронхиальная астма (1%), вегетососудистая дистония (40%), хронические гастроудениты (45—47%), что требует внимания со стороны педиатра и проведения профилактических мероприятий.

Первичная профилактика включает в себя:

- здоровый образ жизни семьи (следует закалять ребенка с рождения, организовывать длительные прогулки на свежем воздухе, летом вывозить детей из загазованного города; соблюдать температурный режим в помещениях и одежде, отказаться от курения в присутствии ребенка);

- своевременное выявление и лечение премо-рбидных заболеваний (рахит, белково-энергетическая недостаточность, анемия, ожирение);

- иммунопрофилактику детских инфекций.

В настоящее время контроль за ОРВИ и гриппом осуществляется путем вакцинации, химиотерапии и неспецифической профилактики (каждый способ имеет достоинства и недостатки).

Вакцинация против вирусов гриппа обеспечивает стойкий защитный эффект, но имеет узкую направленность. Процессы мутирования вирусов, постоянно изменяющиеся антигенные свойства затрудняют полноценную эффективность вакцинации.

Химиотерапия, в основе которой лежит назначение синтетических и природных веществ (ремантадин, арбидол, осельтамивир и др.), эффективна, но имеет узкий спектр действия, иногда в пределах одного штамма вируса; быстро формирующаяся резистентность также ограничивает применение препаратов. Использование интерферонов (чаще α -интерферона) может быть ограничено рядом факторов: их следует принимать многократно и в высоких дозах, они обладают антигенностью, что препятствует длительному применению. В то же время назначение индукторов интерферона (ИИ) — препаратов, способствующих повышению активности естественных механизмов противовирусной защиты, сегодня является наиболее перспективным, так как они не обладают антигенностью, а синтезируемый в организме интерферон

при назначении ИИ более органичен, естественен и сбалансирован [2].

Известно, что противовирусная активность интерферона не связана с непосредственным его воздействием на вирион. Эндогенные интерфероны активизируют в клетках синтез ряда ферментов, которые и тормозят синтез вирусных белков. Таким образом, репродукция вирусов подавляется уже на этапе образования вирусоспецифических белков. В то же время у детей способность клеток продуцировать интерферон снижена, тем более у часто болеющих детей. Применение ИИ является сегодня ключевым звеном профилактики повторных ОРВИ у детей, особенно посещающих ДДУ.

Одним из наиболее доступных и безопасных препаратов является анаферон детский, который относится к группе индукторов интерферона, действующим веществом являются сверхмалые дозы антител к γ -интерферону человека. Отмечено его влияние на систему эндогенных интерферонов и экспрессии функционально сопряженных с интерферонами цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10). Препарат способствует выработке организмом «ранних» α - и β -интерферонов, но в большей степени оказывает влияние на «поздний» γ -интерферон. Кроме того, являясь индуктором смешанного Th1- и Th2-типа иммунного ответа, препарат нормализует баланс Th1-/Th2-активностей. Установлено влияние анаферона на продукцию иммуноглобулинов, особенно IgAS, он также повышает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, уровень лизоцима и IgAS в носовом секрете, в результате комплексного воздействия на организм ребенка всех механизмов защиты концентрация вируса в пораженных тканях снижается. Применение профилактической дозы анаферона в период сезонного подъема заболеваемости респираторной патологии способствует ее снижению в 2,3 раза.

Результаты исследований, проведенных в больницах для профилактики внутрибольничного перекрестного инфицирования, позволили доказать, что среди детей, получавших анаферон, только 13% были перекрестно инфицированы, 29,2% человек, которым не назначали препарат, заболели ОРВИ [3]. Анаферон эффективен и при атопии у детей из группы риска по повторным ОРВИ. Установлено, что профилактическое назначение часто болеющим детям, страдающим аллергией, препарата (1 таблетка 1 раз в день в течение двух месяцев) обеспечивает снижение заболеваемости ОРВИ в 3,3 раза. Важным обстоятельством является то, что сокращается не только частота ОРВИ, но и уменьшается число обострений атопической патологии [4]. Применение анаферона в предвакцинальный период позволит участковой службе полно охватить детский контингент прививками против гриппа, что особенно важно сделать среди часто болеющих и ослабленных детей, так как на фоне неспецифической иммунопрофилактики анафероном создается высокая иммунологическая эффективность вакцинации. Так, у детей, принимавших анаферон до иммуниза-

ции, отмечали рост титра антител к актуальному штамму вируса гриппа А в 3,9 раза выше, чем в контрольной группе [2]. Таким образом, анаферон в эпидемически неблагоприятный период можно широко назначать здоровым и часто болеющим детям, посещающим организованные коллективы [5]. Рекомендуемая доза для профилактики: 1 таблетка в сутки в период от 40 дней до 3 мес (за 30 мин до или после приема пищи). Таблетку следует держать под языком до полного рассасывания, детям от 6 мес до 3 лет можно растворить в 1 ст. ложке кипяченой воды комнатной температуры.

Эффективность анаферона отмечена и при лечении ОРВИ и гриппа. Установлено, что препарат способствует уменьшению выраженности клинических симптомов гриппа, сокращению продолжительности заболевания, что важно для часто болеющих детей. Анаферон хорошо зарекомендовал себя не только при гриппозной инфекции, но и при аденовирусной, РС, парагриппозной инфекции [3, 6]. Очень важно соблюдать схему лечения и назначать препарат как можно раньше, при первых признаках ОРВИ. Первые 2 ч препарат принимают каждые 30 мин, затем 3 раза в течение суток через равные промежутки времени, со вторых суток — по 1 таблетке 3 раза в день до полного выздоровления в сочетании с традиционной терапией ОРВИ не менее 5 дней.

Наблюдения по профилактике и лечению ОРВИ у часто болеющих детей со всей очевидностью подтверждают данные других авторов о высокой безопасности препарата, его эффективности (сокращение частоты и длительности заболевания говорит само за себя).

Таким образом, препарат имеет высокую степень безопасности, восстанавливает баланс иммунного ответа Th1- и Th2-типов, практически не имеет противопоказаний, сокращает длительность течения ОРВИ и количество осложнений, что особенно актуально для

часто болеющих детей, посещающих организованные коллективы. Кроме того, анаферон позволяет достичь высокой иммунологической эффективности вакцинации при назначении препарата в предвакцинальный период (в группе часто болеющих детей трудно найти достаточно продолжительный промежуток времени для проведения иммунизации). Назначение препарата в комплексе с традиционной терапией при ОРВИ или гриппе позволяет уменьшить тяжесть клинических проявлений и сократить длительность течения заболевания. Таким образом, можно рекомендовать анаферон в практической деятельности врача-педиатра для профилактики и лечения часто болеющих детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Таточенко В. К. *Практическая пульмонология детского возраста*.— М., 2006.— С. 76—77.
2. Коровина Н. А., Заплатников А. Л. // *Поликлиника*.— 2007.— № 2.— С. 70—73.
3. Самсыгина Г. А. // *Педиатрия*.— 2008.— Т. 8, № 6.— С. 121—129.
4. Егоров В. Б., Кладова О. В., Кондюрина Е. Г. // *Поликлиника*.— 2008.— № 1.— С. 122—124.
5. Гаращенко Т. И., Ильенко Л. И., Гаращенко М. В. // *Леч. врач*.— 2006.— № 2.— С. 87—88.
6. Логвиненко Ю. И., Кондратьева Е. И., Матвеева Л. А. и др. // *Детские инфекции*.— 2006.— № 4.— С. 26—30.

Поступила 14.01.11.

FREQUENT ACUTE RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN: CAUSES, PREVENTION, MANAGEMENT

T. N. Voitovich

Acute respiratory diseases (ARD) prevention and management present difficulties in the group of children falling ill frequently (FIC) and remaining ill for a long time. In such cases the possibilities of vaccination and chemotherapy are limited rather often. Anaferon prophylactic doses appliance favors 2.3 times reduction of respiratory pathology development in children during the morbidity seasonal rise. Prescription of the preparation as a part of the complex of the traditional therapy for acute respiratory infection (ARI) or for influenza allows reduce the clinical manifestations severity and the disease duration.

Key words: acute respiratory diseases, anaferon, children.

Медицинская литература России

Скорая медицинская помощь: Крат. руководство / Под ред. А. Г. Мирошниченко, В. В. Руксина, В. М. Шайтор.— М., 2010.

Скоромец А. А., Скоромец А. П., Скоромец Т. А. **Неврологический статус и его интерпретация: Учеб. руководство для врачей**.— М., 2010.

Струков А. И., Серов В. В. **Патологическая анатомия: Учебник для вузов**.— М., 2010.

Тимченко В. Н., Леванович В. В., Михайлов И. Б. **Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций: Справочник: Учеб. пособие для вузов**.— СПб., 2010.

Топографическая анатомия и оперативная хирургия головы и шеи: Учебник для вузов / В. И. Сергиенко и др.— М., 2010.

Тэмл Х., Диам Х., Хаферлах Т. **Атлас по гематологии: Практ. пособие по морфолог. и клинич. диагностике**.— М., 2010.

Тюхтин Н. С., Стогова Н. А., Гиллер Д. Б. **Болезни плевры**.— М., 2010.

Е. Л. ТРИСВЕТОВА

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ КАШЛЕ И МУКОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Белорусский государственный медицинский университет

Более 30% населения беспокоит кашель, вызванный различными легочными и внелегочными причинами. В настоящей статье дано определение кашля, приведены классификация, наиболее частые его осложнения, а также причины, которые вызывают кашель. Описано муколитическое средство — производное L-цистеина — N-ацетилцистеин, относящийся к группе тиолов, молекула которого содержит реактивные тиоловые (сульфгидрильные) группы, обуславливающие прямое муколитическое действие. Препарат показан при нарушении отхождения мокроты при острых и хронических заболеваниях респираторного тракта, отите, синуситах, отравлении парацетамолом, грибами и др.

Ключевые слова: кашель, муколитические средства, N-ацетилцистеин.

В физиологических и патологических условиях в процессе очищения дыхательных путей участвуют неиммунологические и иммунологические факторы, обеспечивающие защиту респираторной системы от влияния эндо- и экзогенных воздействий. К неиммунологическим факторам относится кашель, являющийся самым распространенным симптомом, по поводу которого люди обращаются за медицинской помощью. Известно, что у более 30% населения кашель вызван различными легочными и внелегочными причинами. Среди причин, вызывающих кашель, выделяют заболевания бронхолегочной системы, придаточных пазух носа, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, медикаментозное воздействие. Своевременная диагностика и лечение заболеваний, проявлением которых является кашель, позволит сделать правильный выбор мукоактивного лекарственного средства, способствующего уменьшению или исчезновению симптома, тем самым улучшая качество жизни.

Кашель является рефлекторной защитно-приспособительной реакцией организма, направленной на выведение из дыхательных путей инородных веществ и/или измененного трахеобронхиального секрета. Кроме того, кашель способствует распространению инфекции, а также относится к факторам, способным удерживать пациента в сознании во время жизнеугрожающих аритмий и/или восстанавливать нормальный ритм сердечных сокращений.

Механизм кашлевого толчка состоит из нескольких фаз: после глубокого вдоха происходит резкий толчок воздуха из легких через открывающуюся голосовую щель после синхронного напряжения дыхатель-

ной и вспомогательной мускулатуры при закрытой голосовой щели. При этом возрастает внутригрудное давление, суживается просвет трахеи и бронхов. Открытие голосовой щели сопровождается резким перепадом давления, в результате которого поток воздуха увлекает слизь, инородные частицы, что стимулирует очищение бронхов и улучшение проведения воздушной струи (рис. 1).

Кашель возникает рефлекторно или произвольно. Раздражение чувствительных нервных окончаний рефлексогенных зон в ротовой полости, придаточных пазухах носа, гортани, голосовых связках, глотке, наружном слуховом проходе, евстахиевой трубе, трахее и ее бифуркации, местах деления бронхов, плевре, перикарде, диафрагме, дистальной части пищевода и желудка передается через афферентные волокна тройничного, языкоглоточного, верхнего гортанного и блуждающего нервов в «кашлевой» центр продолговатого мозга.

Наиболее чувствительные рефлексогенные зоны локализируются на задней поверхности надгортанника, передней межчерпаловидной поверхности гортани, области голосовых связок и подсвязочного пространства, бифуркации трахеи и местах ветвления долевых бронхов. В проксимальных отделах респираторного тракта локализируются ирритантные рецепторы, реагирующие на механические, термические и химические раздражители. Более дистально расположены С-рецепторы, реагирующие на провоспалительные медиаторы (простагландины, брадикинины, субстанция Р и др.).

Через эфферентные волокна возвратного гортанного, диафрагмального спинномозговых (С₁ и С₄) нер-



Рис. 1. Основные механизмы кашля

вов импульс поступает к мышцам грудной клетки, диафрагмы, брюшного пресса — и возникает кашель.

Кашель — симптом, вызывающий соматические осложнения и социальную дезадаптацию пациента. К наиболее частым осложнениям кашля относят следующие состояния и заболевания: кровохарканье, рвоту, недержание мочи, спонтанный пневмоторакс, нарушения ритма сердца, церебральные нарушения, синкопе, формирование грыж передней брюшной стенки, нарушения сна, снижение физической и интеллектуальной активности. На высоте кашлевого приступа иногда в сочетании с судорогами могут появиться приступы расстройства сознания — беттолепсия, вследствие патологической импульсации с рефлексогенных зон респираторной системы, приводящей к возбуждению центра блуждающего нерва и резкой брадикардии с развитием приступов Морганьи—Адамса—Стокса. У длительно кашляющего пациента возникают негативные эмоции, нередко развивается депрессия, снижается качество жизни.

Кашель классифицируют по следующим признакам:

- характеру: непродуктивный (сухой), продуктивный (влажный);
- интенсивности: покашливание, легкий, сильный;
- продолжительности: эпизодический, кратковременный, приступообразный, постоянный;
- длительности кашлевого анамнеза: острый — до 3 нед, подострый — 3—8 нед, хронический — более 8 нед.

Непродуктивный кашель возникает в связи с неэффективностью кашля и/или вследствие скудного продуцирования секрета мукоцилиарным аппаратом. К причинам неэффективного кашля относятся: невыраженный кашлевой толчок — недостаточная моторика бронхов; снижение возбудимости кашлевого центра, чувствительности рецепторов; повышенная вязкость мокроты, малая мощность воздушной струи — бронхиальная обструкция, ригидность грудной клетки; неглубокое дыхание. Малопродуктивный кашель отмечают в начале респираторных инфекций (ринофарингит, фарингит, ларингит, бронхит, пневмония), в случае раздражения рефлексогенных зон инородным телом, новообразованиями, лимфатическими узлами, аневризмой аорты.

Продуктивный кашель наблюдают при респираторных заболеваниях: острым и хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), пневмонии, инфекционных деструкциях легких, туберкулезе, раке легкого, муковисцидозе и др., а также при застойной сердечной недостаточности.

Интенсивность, тембр и продолжительность кашля зависят от патологии, обуславливающей симптом:

- сухой, громкий, отрывистый — при патологии гортани, трахеи;
- резкий кашель — при трахеобронхите, плеврите;
- конвульсивный — при коклюше;
- битональный — при экспираторном пролапсе трахеи;

- упорный — при диссеминированных процессах в легких;

- надсадный сухой — при давлении на бронхи;
- на фоне свистящего дыхания — при бронхиальной астме;

- при физической нагрузке и в ночное время — при сердечной недостаточности;

- при изменении положения тела — при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, постназальном Drip-синдроме в случае синусита/ринопатии.

Недлительный, острый кашель менее 3 нед характерен для инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, пневмонии, плеврита, аспирации инородного тела в верхние дыхательные пути. Кашель возникает вследствие раздражения слизистой верхних или нижних дыхательных путей.

Сохраняющийся в течение 3—8 нед подострый кашель возникает после перенесенного острого (бронхит, пневмония, ринофарингит) или обострения хронического респираторного заболевания (синусит, бронхит и др.). Подострый кашель беспокоит пациентов в дебюте хронических заболеваний легких (ХОБЛ и др.). Причинами подострого кашля (постинфекционного) являются: продолжающееся воспаление воздухоносных путей; снижение порога чувствительности кашлевых рецепторов, реагирующих на раздражение холодного воздуха, бронхиального секрета; гиперсекреция слизи и нарушение мукоцилиарного клиренса вследствие вирусного повреждения слизистых. Нередко подострый кашель возникает в результате персистенции внутриклеточных возбудителей, латентного воспалительного процесса, коклюша.

Среди причин хронического кашля, продолжающегося более 8 нед, выделяют: заболевания верхних дыхательных путей (синусит, фарингит, ринопатия); ХОБЛ; бронхиальная астма; гастроэзофагеальный рефлюкс; интерстициальные болезни легких; туберкулез легких; новообразование легких; заболевания сердечно-сосудистой системы; ятрогенные причины (прием ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов); психогенный; рефлекторный (при патологии среднего уха, наружного слухового прохода).

В клинической практике, несмотря на различные причины хронического кашля, в 89% случаев определяют постназальный Drip-синдром, гастроэзофагеальный рефлюкс, а также хронический бронхит, ХОБЛ, бронхиальную астму (рис. 2). Часто причиной кашля являются 2—3 заболевания у одного пациента.

Диагностика заболеваний, сопровождающихся кашлем, основывается на жалобах пациента с подробной характеристикой симптома, условий его возникновения, выявлении объективных признаков конкретной патологии. Среди инструментальных методов важным является рентгенологическое исследование, по результатам которого выявляют многие заболевания, объясняющие причины кашля. Изменения в легочной ткани, плевре, увеличение лимфатических узлов средостения, расширение тени сердца или восходящей части аорты свидетельствуют о воспалитель-

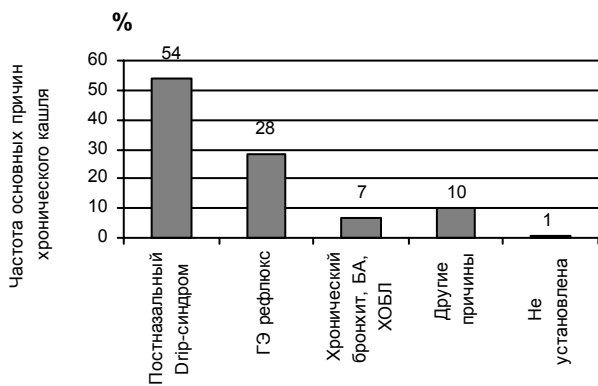


Рис. 2. Заболевания и состояния, являющиеся частой причиной хронического кашля

ных заболеваний легких или плевры, заболеваниях сердца или аорты, раке легких, саркоидозе и др.

Изменения функции внешнего дыхания, характерные для обструктивных или рестриктивных нарушений,

позволят уточнить клиническую картину и дифференцировать ХОБЛ, бронхиальную астму, интерстициальные заболевания легких. Фибробронхоскопическое исследование выполняют при дифференциальной диагностике с заболеваниями, верификация которых невозможна без гистологического либо без цитологического исследования лаважной жидкости. Клиническую картину заболевания дополняют результаты исследования мокроты, клеточный состав и физические свойства которой различаются при воспалительных заболеваниях легких (слизистая), инфекционной деструкции легких (гнояная), туберкулезе, инфаркте легкого и раке легкого (кровавая), отеке легкого (пенистая).

Нередко при хроническом кашле не выявляют рентгенологических признаков определенного заболевания. В этом случае дифференциальную диагностику проводят, руководствуясь алгоритмом, указанным на рис. 3.

На 1-м этапе проводят оценку клинических и параклинических данных для дифференциальной диаг-

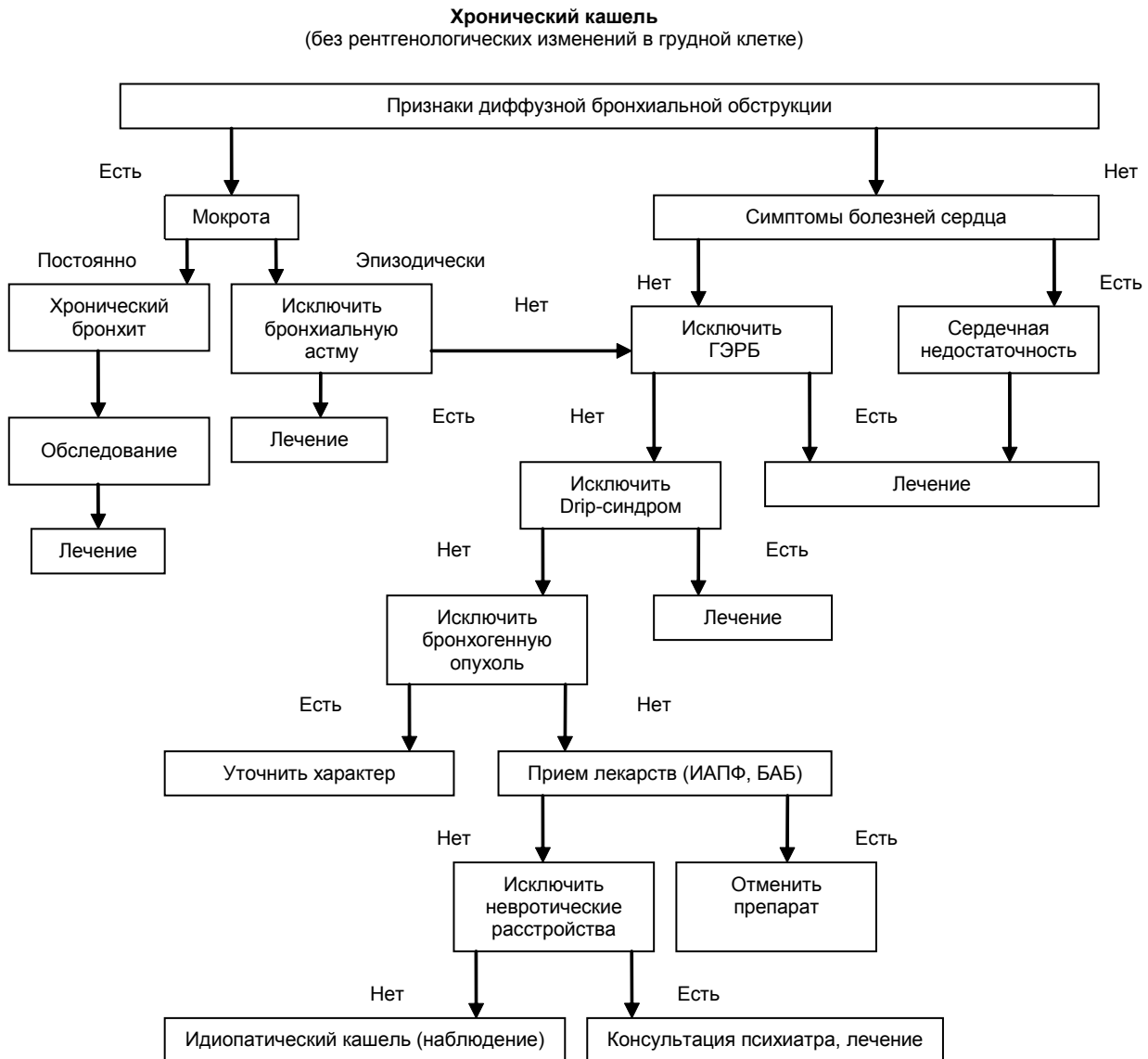


Рис. 3. Алгоритм диагностики заболеваний с синдромом бронхиальной обструкции, обуславливающих кашель, в случае отсутствия рентгенологических изменений в грудной клетке

ностики заболеваний сердечно-сосудистой системы и хронического бронхита, бронхиальной астмы.

По анамнезу заболевания, результатам объективного и инструментального (ЭКГ, ЭхоКГ) исследования диагностируют патологию сердца (пороки сердца, ишемическую болезнь сердца и др.). В случае отсутствия симптомов сердечно-сосудистых заболеваний продолжают исследование (фиброгастроэзофагоскопия, pH-метрия) с целью выявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Нередко причиной кашля становится постназальный затек — Drip-синдром, возникающий при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Для подтверждения заболевания необходимо исследование носа, придаточных пазух носа, носоглотки.

Бронхогенную опухоль как причину кашля диагностируют при рентгенологическом и бронхоскопическом исследовании с гистологическим подтверждением диагноза.

Прием лекарственных средств (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы) при раздражении афферентных волокон блуждающего нерва вызывает кашель в 0,7—12% случаев. К особенностям кашля в этом случае относят: возникновение в первые 2 нед лечения, непродуктивный, мучительный характер, появление дискомфорта в горле, осиплости голоса, прекращение кашля после отмены препарата спустя 1—7 дней (иногда несколько недель).

Как правило, у людей молодого возраста кашель нередко появляется как один из признаков невротических или психоэмоциональных расстройств. Диагностику проводят, исключив соматические причины симптома, подтверждая предположение заключением специалиста.

Изучив характеристики кашля, выяснив вызывающие его причины, назначают патогенетическую терапию заболевания и симптоматическое лечение, направленное на уменьшение частоты, интенсивности, продолжительности эпизодов кашлевых приступов. В зависимости от фармакодинамического действия препаратов выделяют противокашлевые препараты, отхаркивающие или секретомоторные, муколитические.

Существует классификация мукоактивных препаратов по механизму действия:

- противокашлевые препараты (центрального, периферического, смешанного действия, обволакивающие);
- отхаркивающие или секретомоторные (рефлекторные, резорбтивные, синтетические);
- муколитические (ферментативные и неферментативные; мукорегуляторы, изменяющие адгезию; поверхностно-активные и разжижающие средства, изменяющие активность бронхиальных желез).

Выбор конкретного лекарственного препарата зависит от его свойств, а также от клинических и патогенетических особенностей заболевания (рис. 4).

Противокашлевые препараты применяют при состояниях, сопровождающихся надсадным, мучительным непродуктивным кашлем, истощающим пациента, например при ларингите, трахеите, бронхите, раз-

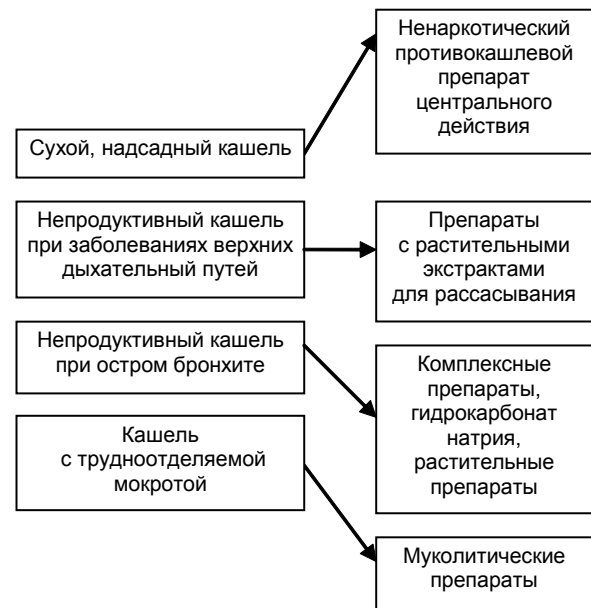


Рис. 4. Выбор мукоактивного препарата в зависимости от характеристики кашля

дражении плевры. В зависимости от фармакодинамических характеристик противокашлевые средства делят на препараты центрального, периферического и смешанного действия. Противокашлевые средства применяют независимо от происхождения симптома недлительно, до появления эффекта патогенетической терапии заболевания, в случае кашля невыясненной этиологии, при некурабельном раке легкого.

Отхаркивающие, или секретомоторные, включающие преимущественно средства растительного происхождения, представлены рефлекторными, резорбтивными и синтетическими лекарственными препаратами.

Показаниями к применению отхаркивающих средств служат состояния, сопровождающиеся малопродуктивным кашлем с вязкой мокротой.

Муколитические или секретолитические средства включают препараты прямого действия: ферментные и неферментные; мукорегуляторы, регулирующие выработку секрета железистыми клетками; препараты, изменяющие адгезию; поверхностно-активные и разжижающие средства, препараты непрямого действия, изменяющие активность бронхиальных желез.

К препаратам прямого действия относят муколитические средства, имеющие свободные сульфгидрильные группы — тиолы. С середины 60-х годов применяют производное L-цистеина — N-ацетилцистеин (NAC), относящийся к группе тиолов, молекула которого содержит реактивные тиоловые (сульфгидрильные) группы, обуславливающие прямое муколитическое действие. Механизм действия препарата основан на том, что сульфгидрильные группы разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, вызывая деполимеризацию макромолекул мукопротеинов и уменьшение вязкости слизи. К разжижению мокроты приводит и стимуляция

деятельности мукозных клеток бронхов, секрет которых способствует лизису фибрина, кровяных сгустков, гноя. Наряду со снижением вязкости секрета повышается мукоцилиарный клиренс и улучшаются мукокинетические свойства бронхиального дерева. Активность НАС сохраняется при гнойном характере бронхиального секрета.

НАС помимо муколитических проявляет антиоксидантные свойства, обнаруженные в 90-е годы XX века. Благодаря наличию нуклеофильной тиоловой группы, легко отдающей водород, взаимодействующей со свободными радикалами и реактивными кислородными метаболитами, которые участвуют в развитии воспаления легочной ткани и респираторных путей, проявляется антиоксидантное действие. Результатом прямого антиоксидантного эффекта НАС является защита антипротеаз от разрушительного влияния свободных радикалов, содержание которых увеличивается при оксидативном стрессе, а также замедление деструкции легочной ткани, развития и прогрессирования эмфиземы легких.

НАС легко проникает внутрь клетки и ацетируется до L-цистеина, который является предшественником глутатиона. Поскольку глутатион принимает активное участие в процессах детоксикации, защите респираторных путей от неблагоприятных внешних и внутренних факторов, НАС оказывает не прямое антиоксидантное действие и способствует детоксикации вредных веществ.

Таким образом, антиоксидантный и детоксикационный эффекты НАС обусловлены следующими факторами:

— тиольные группы ацетилцистеина непосредственно соединяются с группами свободных радикалов (прямой антиоксидантный эффект);

— ацетилцистеин предупреждает истощение и способствует повышению синтеза внутриклеточного глутатиона, мощного антиоксиданта, цитопротектора, улавливающего эндогенные и экзогенные свободные радикалы и токсины, участвующего в окислительно-восстановительных процессах клеток (косвенный антиоксидантный эффект).

С целью возмещения уменьшенной концентрации или при увеличении потребности в глутатионе его уровень повышается за счет доставки из экзогенно введенного НАС. Плохая растворимость активной формы L-цистеина в воде, низкая способность всасывания в кишечнике, быстрый печеночный метаболизм препятствуют введению его извне. В молекуле НАС активный ацетилрадикал связан с аминогруппой, тем самым обеспечивается поддержание необходимого уровня глутатиона и доставка цистеина в легкие.

НАС (АЦЦ, Nexal, группа Sandoz) применяется перорально, в дозе 600 мг/сут (для взрослых и подростков старше 12 лет). Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, биодоступность — 10%. АЦЦ метаболизируется в печени и кишечной стенке, метаболиты фармакологически активны.

Таким образом, к основным эффектам АЦЦ относятся следующие: разжижение мокроты и облегчение ее отделения; антиадгезивное действие, вследствие которого уменьшается адгезия микроорганизмов на слизистой респираторного тракта; антиоксидантное действие, обусловленное нейтрализацией электрофильных окислительных токсинов; противовоспалительное действие за счет подавления свободных радикалов и активных форм кислорода, ответственных за воспаление; детоксикационное действие.

После перорального приема 600 мг АЦЦ максимальная концентрация в плазме достигается через 1—3 ч и составляет 50%. Действие начинается через 30—90 мин, сохраняется 2—4 ч. Элиминация препарата происходит преимущественно почками в виде неактивных метаболитов.

Лечение АЦЦ показано при нарушении отхождения мокроты при острых и хронических заболеваниях респираторного тракта, отите, синуситах, отравлении парацетамолом, грибами и др. Продолжительность лечения при острых заболеваниях составляет 5—10 дней, при хронических — до 6 мес.

Использованная литература

1. Aruoma O. I., Halliwell B., Hoey B. M., Butler J. // *Free Radic. Biol. Med.* — 1989. — Vol. 6, № 6. — P. 593—597.
2. Belvisi M. G., Geppetti P. // *Thorax.* — 2004. — Vol. 59. — P. 438—440.
3. Bolser D. C. // *Chest.* — 2006. — Vol. 129. — P. 238S—249S.
4. Chung K. F., Pavord I. D. // *Lancet.* — 2008. — Vol. 371, № 19. — P. 1364—1374.
5. Irwin R. S. // *Otolaryngol. Clin. N. Am.* — 2010. — Vol. 43, № 1. — P. 167—180.
6. Irwin R. S., Baumann M. H., Bolser D. C., et al. // *Chest.* — 2006. — Vol. 129. — P. 1S—23S.
7. Grandjean E. M., Berthet P., Rffmann R., Leueberger P. // *Clin. Ther.* — 2000. — Vol. 22. — P. 209—221.
8. Kardos P., Berck H., Fuchs K. H., et al. // *Pneumologie.* — 2010. — Vol. 64, № 6. — P. 336—373.
9. Stey C., Steurer J., Bachmann S., et al. // *ERJ.* — 2000. — Vol. 16. — P. 253—262.
10. Дворецкий Л. И. // *Consilium Medicum.* — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 5—8.
11. Овчаренко С. И. // *Consilium Medicum.* — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 552—557.
12. Парсонз П. Э., Хеффнер Д. Э. *Секреты пульмонологии.* — М., 2004.
13. Синопальников А. И., Клячкина И. Л. *Муколитики и отхаркивающие средства. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания.* — М., 2004.

Поступила 24.01.11

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND MUCOACTIVE PREPARATION CHOICE FOR COUGH

E. L. Trisvetova

More than 30% of the total population suffer from cough caused by various problems with lungs and by those not associated with lungs. In the present article a determination of cough is proposed, the cough classification and the most frequent complications associated with cough as well as the causes resulting in cough development are given. A mucolytic preparation — L-cysteine derivative N-acetyl cysteine referred to thiol group its molecules containing reactive thiol (sulfhydryl) groups causing a direct mucolytic effect — is described. The preparation is indicated in case of the sputum expectoration disorders under acute or chronic respiratory diseases, otitis, sinusitis, paracetamol, fungal intoxication, etc.

Key words: cough, mucolytic preparations, N-acetyl cysteine.

В. П. СЫТЫЙ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ АНТИТЕЛ К α -ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ ПРИ АРТРОПАТИЯХ

Белорусский государственный медицинский университет

В структуре общей заболеваемости взрослого населения Республики Беларусь болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани занимают 3-е место после болезней системы кровообращения и органов дыхания.

Российскими учеными создан и успешно прошел клинические испытания препарат «Артрофоон», который представляет собой аффинноочищенные антитела к человеческому α -фактору некроза опухоли.

Исследования эффективности и безопасности артрофоона при остеоартрите, ревматоидном и псориатическом артрите, реактивном синовите после артроскопических менискэктомий показали его выраженную противовоспалительную и анальгетическую активность. Артрофоон является безопасным препаратом и рекомендован для длительного лечения больных с заболеваниями суставов.

Ключевые слова: α -фактор некроза опухоли, костно-мышечная система, остеоартроз, ревматоидный артрит, псориатический артрит, артрофоон.

На протяжении последних десятилетий широко распространены заболевания костно-мышечной системы, сопровождающиеся значительной инвалидизацией пациентов. Примерно 30% населения в мире имеют симптомы артрита и/или боли в спине и только у 2/3 пациентов (20% популяции) они достаточно выражены, что заставляет больных обращаться за медицинской помощью. С возрастом распространенность костно-мышечных нарушений увеличивается [1]. В структуре общей заболеваемости взрослого населения Республики Беларусь болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани занимают 3-е место после болезней системы кровообращения и органов дыхания, а по первичной инвалидности — 4-е место после новообразований, болезней системы кровообращения, травм и отравлений [2, 3]. Среди заболеваний костно-мышечной системы по распространенности и причинам нетрудоспособности лидирующие позиции занимают остеоартроз, ревматоидный артрит, псориатический артрит и другие артропатии [4, 5].

Остеоартроз (остеоартрит) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава [6]. Ведущими патогенетическими факторами при остеоартрозе являются дегенерация и деструкция суставного хряща, возникающие из-за несоответствия между механической нагрузкой на суставную поверхность хряща и его возможностью выдерживать эту нагрузку. При повреждении хряща фрагменты коллагена и протеогликана попадают в синовиальную жидкость и вызывают воспаление синовиальной ткани вследствие стимуляции выработки воспалительных пептидов, индукции аутоиммунной реакции и непосредственного повреждения хондроцитов [7].

Важную роль в прогрессировании воспаления играют провоспалительные цитокины. Основное значение имеют процессы, опосредуемые α -фактором некроза опухоли (α -ФНО) и ИЛ-1. Известно, что α -ФНО имеет рецептор на хондроцитах, является активатором воспаления и тканевого повреждения при остеоартрозе, стимулирует синтез простагландинов, фактора активации тромбоцитов, супероксидных радикалов, металлопротеиназ, индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) [8, 9].

Лекарственная терапия остеоартроза направлена на ликвидацию или уменьшение воспалительных явлений, купирование болевого синдрома, улучшение регионального кровотока и метаболизма. Препаратами первой линии в патогенетической и симптоматической терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые назначают до 80% врачей разных специальностей [10]. Однако НПВП часто вызывают побочные эффекты, проявляющиеся осложнениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Факторами риска побочных эффектов НПВП являются: патология ЖКТ, пожилой возраст, сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, почек, печени, прием высоких доз НПВП, одновременный прием нескольких НПВП или других противовоспалительных и анальгетических средств) [11]. Указанные побочные эффекты НПВП и стремление достичь максимального результата от патогенетической терапии обусловили поиск новых лекарственных препаратов для лечения заболеваний суставов. В последние годы российскими учеными был создан и успешно прошел клинические испытания препарат «Артрофоон». Он представляет собой аффинноочищенные антитела к человеческому α -ФНО (смесь гомеопатических разведений С12, С30, С200), который оказывает избирательное ингибирующее действие на синтез провоспалительных медиаторов воспаления [5]. Среди основных биологических эффектов артрофоона отмечены: специфическое воздействие на α -ФНО, снижение уровня α -ФНО в биологических средах организма, регуляция баланса про- и противовоспалительных цитокинов, угнетение синтеза С-реактивного белка (СРБ) и других реактантов острой фазы, противовоспалительная и анальгетическая активность и безопасность при длительном применении [12, 13].

Проведен ряд исследований клинической эффективности и переносимости различных доз артрофоона у 224 человек среднего и пожилого возраста, больных остеоартрозом при длительности лечения от 1 мес до 2 лет [13, 14]. Артрофоон назначали по 1 таблетке 4 раза/день и по 1 таблетке 8 раз/день сублингвально. Оценку эффективности проводили с учетом тяжести болевого синдрома по ВАШ и выраженности заболевания, по мнению врача и пациента по шкале Лайкерта, до назначения препарата и в динамике через 30, 90, 180 дней и 2 года от начала лечения. Все исследователи пришли к заключению, что артрофоон в лечебной дозе 8 таблеток/сут оказывает выраженное анальгетическое и противовоспалительное дей-

ствие, которое превышает действие НПВП. Терапевтический эффект поддерживающей дозы препарата по 2—4 таблетки/сут сохранялся в течение 2 лет при хорошей переносимости исследуемого препарата [6, 13—15]. Артрофоон относится к медленнодействующим противовоспалительным средствам с появлением эффекта в течение 1—3 мес от начала применения. Оптимальная доза при остеоартрозе составляет 8 таблеток/сут, поддерживающая — 2—4 таблетки/сут. Выраженных побочных эффектов при длительном применении не выявлено.

Ревматоидный артрит — хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических суставов по типу симметричного прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита [16]. Воспаление при ревматоидном артрите сопровождается гиперпродукцией противовоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), α -ФНО, недостатком синтеза растворимых антагонистов ИЛ-1 и других биологически активных веществ, обладающих противовоспалительной активностью [5]. Повышенная продукция цитокинов и медиаторов воспаления в течение длительного времени определяет трансформацию ранней фазы болезни в хроническую с развитием паннуса и деструкции сустава. Ключевым провоспалительным цитокином, способствующим развитию иммунологического процесса, является α -ФНО. Он индуцирует апоптоз, экспрессию других провоспалительных цитокинов и активацию молекул адгезии (E-селектина, межклеточных молекул адгезии, лейкоцитарного фактора адгезии и др.), усиливает пролиферацию фибробластов и продукцию PGE_2 , что поддерживает инфильтрацию синовиальной оболочки и постепенно усиливает явления васкулита и продукцию металлопротеиназ, разрушающих хрящевую ткань [17]. Медикаментозная терапия ревматоидного артрита включает НПВП и глюкокортикоиды (ГК). Длительное применение НПВП и ГК приводит к серьезным побочным эффектам, о которых упоминалось выше. Поэтому в последнее десятилетие в клиническую практику внедрены препараты, избирательно ингибирующие синтез провоспалительных медиаторов воспаления, содержащие малые и сверхмалые дозы аффинноочищенных антител: пропротен-100 и тенотен (аффинноочищенные антитела к белку S-100), артрофоон (антитела к α -ФНО), анаферон (антитела к γ -интерферону), импаза (антитела к эндотелиальной NO-синтазе) и другие [18].

При исследовании влияния артрофоона на клинико-лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом были получены следующие результаты. Все больные, получавшие базисные противовоспалительные препараты (БПВП), НПВП с артрофооном, и те, кто получал только БПВП и НПВП, отмечали уменьшение утренней скованности и интенсивности боли (при оценке по ВАШ и индексу Ричи). Однако у больных, получавших БПВП, НПВП и артрофоон, интенсивность боли снижалась более выраженно и стабиль-

но по сравнению с больными, получавшими только БПВП и НПВП. Особенно эти различия четко выявились к 6 и 12 мес лечения артрофооном. Аналогичные результаты получены при оценке числа болезненных и припухших суставов. Через 3 мес приема артрофоона наблюдалось снижение ключевых противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , α -ФНО), через 6 мес — увеличение уровней противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-10 и ИЛ-4). На фоне комплексного лечения в сочетании с артрофооном к 12 мес отмечено изменение продукции сосудистого эндотелиального фактора роста и эпидермального фактора роста, свидетельствующее о снижении эндотелиальной дисфункции. Кроме того, отмечено снижение активности иммуновоспалительного процесса (уменьшение показателей СРБ, СОЭ). Максимальный эффект артрофоона наблюдается при непрерывном и длительном (не менее 6 мес) его приеме. Применение препарата позволяет снизить дозу НПВП и уменьшить риск развития НПВП-гастропатий. Отмечена хорошая переносимость и безопасность артрофоона при 12-месячном курсовом применении [18, 19].

Псориазический артрит является одним из основных воспалительных заболеваний суставов и позвоночника. Распространенность артрита у больных псориазом составляет 13,5—47%, а в популяции — 0,06—1,4% [20]. Суставной синдром включает широкий диапазон проявлений. Выделяют основные варианты суставного синдрома: дистальный, олигоартритический, полиартритический, остеолитический и спондилоартритический [21]. В развитии псориаза и псориазического артрита важную роль играет дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Повышаются преимущественно провоспалительные цитокины (прежде всего, α -ФНО) в очагах псориаза, синовиальной оболочке, энтезах, синовиальной жидкости, крови и других биологических средах. Неконтролируемая гиперпродукция α -ФНО лежит в основе хронизации иммунопатологического процесса и костной деструкции [22, 23]. Ученые Российской медицинской академии последипломного образования провели открытое испытание препарата «Артрофоон» у 25 больных псориазическим артритом. Препарат назначали сублингвально по 2 таблетки 4 раза/день. Длительность терапии составила 6 мес [24]. Через 3 мес от начала терапии артрофооном зарегистрировано достоверное снижение интенсивности боли в суставах, а утренняя скованность и ее продолжительность претерпели существенные изменения только к концу 6-го месяца лечения. Положительная динамика отмечена со стороны функционального состояния пораженных суставов — уменьшилось их число. Авторы отмечают хорошую переносимость и безопасность артрофоона при длительном применении.

Влияние артрофоона на выраженность **реактивных синовитов** после артроскопических менискэктомий изучено у 22 больных [25]. Артрофоон назначали через 4—6 ч после операции. В первые 5 дней после операции прием препарата составлял 8 таблеток/сут,

независимо от приема пищи, а в последующие 10 дней — 4 таблетки. Уже на 5-й день приема препарата гиперэкссудацию в оперированный сустав регистрировали в 2,4 раза реже, чем в группе больных, где препарат не применялся. На 10-е сутки после операции положительная динамика послеоперационного синовита была еще более выраженной — 100% эффект. На основании полученных результатов можно сделать вывод о целесообразности назначения артрофоона для купирования послеоперационных синовитов.

Таким образом, исследования эффективности и безопасности артрофоона при остеоартрите, ревматоидном и псориатическом артрите, реактивном синовите после артроскопических менискэктомий показали его выраженную противовоспалительную и анальгетическую активность. Артрофоон является безопасным препаратом и рекомендован для длительного лечения больных с заболеваниями суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вест С. Дж. Секреты ревматологии.— М.—СПб., 2009.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь. Официальный статистический сборник за 2008 г.— Минск, 2009.
3. Здравоохранение в Республике Беларусь. Официальный статистический сборник за 2009 г.— Минск, 2010.
4. WHO. Department of noncommunicable disease management. Low Back Pain initiative.— Geneve, 1999.
5. Насонов Е. Л. // Рус. мед. журн.— 2004.— Т. 12, № 20.— С. 1123—1127.
6. Хитров Н. А. // Поликлиника.— 2009.— № 1.— С. 99—102.
7. Лучихина Л. В. Артроз, ранняя диагностика и патогенетическая терапия.— М., 2001.
8. Loyau G., Pujol J. P. // Scand. J. Rheumatol.— 1990.— Vol. 81 (Suppl.)— P. 8—12.
9. Артеменко Н. А., Чвамамания М. О. // Клинич. медицина.— 2009.— № 2.— С. 45—50.
10. Сорока Н. Ф. // Мед. новости.— 2007.— № 1.— С. 50—62.
11. Чичасова Н. В. // Consilium medicum.— 2006.— Т. 8, № 2.— С. 42—45.
12. Алиханов Б. А. // Клинич. геронтология.— 2004.— № 12.— С. 63—66.

13. Алиханов Б. А. // Клиницист.— 2007.— № 4.— С. 62—67.
14. Шостак Н. А., Клименко А. А., Бабадаева Н. М., Паеленко А. Ю. // Consilium medicum.— 2007.— Т. 9, № 2.— С. 29—32.
15. Кораблева Н. Н. // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 2009.— № 8.— С. 140—143.
16. Насонова В. А., Бунчук Н. В. Ревматические болезни.— М., 1997.
17. Мазуров В. И. Клиническая ревматология.— СПб., 2005.
18. Мазуров В. И., Рассохин В. В. // Науч.-практ. ревматология.— 2007.— № 5.— С. 53—59.
19. Козловская Л. В., Мухин Н. А., Рамеев В. В. и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 2003.— Прил. 1.— С. 68—71.
20. Gladman D. D. // Psoriatic Arthritic Epidemiology. Psoriasis and Psoriatic Arthritis / Ed. K. B. Gordon, E. M. Ruderman.— Springer, 2005.— P. 57—66.
21. Бадокин В. В. // Вестн. последипломного образования.— 2002.— № 4.— С. 30—33.
22. Barton J., Ritchlin C. T. // Psoriatic Arthritis: Immunopathogenesis. Psoriasis and Psoriatic Arthritis / Ed. K. B. Gordon, E. M. Ruderman.— Springer, 2005.— P. 37—45.
23. Feldmen M., Brennan F., Maini R. N. // Ann. Rev. Immunol.— 1996.— Vol. 14.— P. 397—440.
24. Бадокин В. В., Корсакова Ю. Л. // Consilium medicum.— 2006.— № 8.— С. 126—130.
25. Митрофанов В. А., Фроленков А. В. // Саратовский науч.-мед. журн.— 2006.— № 1.— С. 16—18.

Поступила 14.01.11.

EFFICIENCY OF SUPERSMALL DOSES OF ANTIBODIES TO TUMOR NECROSIS FACTOR α UNDER ARTHROPATHIES

V. P. Syty

The muscular-skeletal and connective tissue diseases occupy the third place in the structure of the adult population morbidity in the Republic of Belarus yielding the blood circulation and respiratory organs diseases. Russian researchers have developed and tried clinically the preparation Arthrofoon representing antibodies to human tumor necrosis factor β purified by affines. The Arthrofoon efficiency and safety studies under osteoarthrosis, rheumatoid and psoriatic arthrosis, reactive synovitis developed after arthroscopic meniscectomy have shown its pronounced anti-inflammatory and analgesic effects. Arthrofoon is a safe preparation and is recommended for administration for a long-term management of patients suffering from joints diseases.

Key words: tumor necrosis factor α , muscular-skeletal system, osteoarthrosis, rheumatoid arthrosis, psoriatic arthrosis, Arthrofoon.

Медицинская литература России

Амбулаторная ангиология: Руководство для врачей / Под ред. А. И. Кириенко, В. М. Кошкина, В. Ю. Богачева.— М., 2010.

Атлас грибковых заболеваний / Под ред. К. А. Куафман, Дж. Л. Манделла.— М., 2010.

Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. **Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009—2010**.— М., 2010.

Бенсман В. М. **Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы: Руководство для врачей**.— М., 2010.

Бесплодный брак: Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко.— М., 2010.

Бортная Т. Н. **Ревматология**.— М., 2010.

Буланов Л. А. **Заболевания позвоночника и суставов: Методы лечения**.— М., 2010.

Бурбелло А. Т., Шабров А. В. **Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник практ. врача**.— М., 2010.

Бэйкер Э., Лай Д. **Секреты клинических разборов**.— М., 2010.



Г. В. ВАШКЕВИЧ, Т. А. ИМШЕНЕЦКАЯ, Г. В. СИТНИК

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИНУСОТРАБЕКУЛОЭКТОМИИ С ИНТРАСКЛЕРАЛЬНОЙ И ЭПИСКЛЕРАЛЬНОЙ АМНИОПЛАСТИКОЙ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ ГЛАУКОМЕ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Цель исследования. Оценить эффективность использования амниотической мембраны (АМ) в качестве антифибротического средства при синусотрабекулоэктомии (СТЭ) по сравнению со стандартным методом у пациентов с наличием факторов риска избыточного рубцевания

Материал и методы. Пациентам с риском избыточного рубцевания были проведены СТЭ и СТЭ с интрасклеральной и эписклеральной амниопластикой (СТЭ+АП). В основную группу вошли 68 пациентов с СТЭ+АП, в контрольную группу — 61 пациент с СТЭ. В каждой группе были выделены подгруппы с низким и умеренным риском и с высоким риском избыточного рубцевания. Критериями неблагоприятного исхода считались: ВГД по Маклакову более 26 мм рт. ст. при максимальном режиме инстилляции гипотензивных препаратов, повторная антиглаукомная хирургия, энуклеация глаза.

Результаты. Достоверного различия в выраженности гипотензивного эффекта, потребности в гипотензивной терапии и изменении зрительных функций между СТЭ+АП и СТЭ выявлено не было ($P>0,05$). В подгруппе с низким и умеренным риском рубцевания кумулятивная выживаемость гипотензивного эффекта при СТЭ+АП (28 пациентов) составила 100% в течение всего времени наблюдения, в то время как при СТЭ (42 пациента) в отдаленный период — 86,59% ($P>0,05$). В подгруппе с высоким риском рубцевания кумулятивная выживаемость гипотензивного эффекта при СТЭ+АП (40 пациентов) на протяжении всего времени наблюдения была достоверно выше, чем при СТЭ (19 пациентов) ($P<0,05$), в конце наблюдения — 75% и 44% соответственно.

Заключение. Выраженность гипотензивного эффекта, потребность в гипотензивной терапии в послеоперационный период, частота и структура послеоперационных осложнений при СТЭ+АП сходны со стандартными методами. Применение АМ позволяет пролонгировать гипотензивный эффект СТЭ.

Ключевые слова: амниотическая мембрана, синусотрабекулоэктомия, амниопластика, глаукома, хирургическое лечение глаукомы.

Рубцевание в области фильтрационной подушки является одной из основных причин неэффективности антиглаукомных вмешательств [1—3]. Большинство неблагоприятных исходов, связанных с рубцеванием, наступает в течение первых 6 мес после операции, однако процесс продолжается даже в отдаленные сроки, что приводит к постепенному снижению и, в ряде случаев, исчезновению гипотензивного эффекта [4].

Амниотическая мембрана (АМ), обладающая способностью подавлять пролиферацию и дифференцировку фибробластов теноновой капсулы [5—7], иммуносупрессивным действием [8], является относительно

но иммунопривилегированной тканью [9], которая сохраняет свои свойства при криоконсервации [10] и может выступать в качестве одного из возможных средств борьбы с рубцеванием. Антипролиферативный эффект АМ сопоставим с действием митомицина С, однако, в отличие от него, не вызывает тяжелых осложнений [11, 12].

Впервые АМ при трабекулоэктомии была использована в 1998 г. Н. Fujishima и соавт.: имплантация АМ под склеральный лоскут у пациентов с высоким риском рубцевания в этом исследовании сочеталась с аппликациями митомицина С [13]. В дальнейшем имплантация АМ применялась в основном при глаукоме с наличием факторов риска избыточного рубцевания, однако большинство исследований включало малое количество наблюдений без группы контроля. Некоторые авторы сочетали применение АМ и цитостатиков [13—16]. В этом случае антипролиферативный эффект мог быть обусловлен применением цитостатиков, поэтому результаты проведенных исследований не могут считаться убедительными. Результаты исследований по применению только АМ, в которых не было контрольных групп, достаточно противоречивы. Так, Z. R. Liu и J. Wang [17] отмечали низкий эффект антиглаукомной операции с имплантацией АМ при юношеской глаукоме, тогда как в исследованиях Н. Lu и В. Mai [18] и А. А. Каспарова и соавт. [19] имплантация АМ при рефрактерных формах глаукомы показала высокую эффективность в течение всего срока наблюдения. Изучение эффекта применения АМ при антиглаукомных операциях с большим количеством наблюдений и наличием контрольной группы проводилось только при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ). Результаты исследования оказались противоречивыми. По данным R. N. Eliezer и соавт. [20], результаты имплантации АМ не отличаются от контроля, в то время как Н. И. Курышева и соавт. [21] отмечают высокую эффективность метода по сравнению со стандартной хирургией. Авторы используют различные модификации операций, поэтому сделать общий вывод об эффективности амниопластики (АП) на основе уже проведенных исследований не представляется возможным.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность использования АМ в качестве антифибротического средства при синусотрабекулоэктомии (СТЭ) по сравнению со стандартным методом у пациентов с факторами риска избыточного рубцевания.

Материал и методы

Под наблюдением находились 129 пациентов с первичной и вторичной глаукомой и риском избыточного рубцевания. С мая 2006 г. по апрель 2010 г. пациенты последовательно подвергались фистулизирующей антиглаукомной хирургии. В основную группу вошли 68 пациентов, которым была проведена СТЭ с интрасклеральной и эписклеральной АП (СТЭ+АП), в контрольную группу — 61 пациент с СТЭ. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Для обеспечения однородности в каждой группе выделили 2 подгруппы: с низким и умеренным риском и с высоким риском избыточного рубцевания. В подгруппу с низким и умеренным риском были включены пациенты с псевдоэкзофолиативной глаукомой (ПЭГ) и ПОУГ с факторами риска: далеко зашедшая стадия глаукомы, возраст моложе 50 лет, уровень ВГД 33 мм рт. ст. и более, длительный прием гипотензивных препаратов, применение 2 и более препаратов, наличие аргон-лазерной трабекулопластики в анамнезе, а также пациенты с закрытоугольной глаукомой (ЗУГ) при неэффективности иридотомии, оперированной однократно первичной и ПЭГ, вторичной глаукомой при артификации и афакии с сохраненной капсулой хрусталика, юношеской, увеальной (без неоваскуляризации) глаукомой (УГ) при легком и умеренном увеите, посттравматической глаукомой (ПТГ), предшествующей конъюнктивальной хирургией. В подгруппу с высоким риском были отнесены пациенты с оперированной глаукомой умеренного риска, многократно оперированной (2 и более раз) первичной и вторичной глаукомой, со-

четанием множественных факторов риска, неоваскулярной глаукомой (НВГ) и УГ с неоваскуляризацией, глаукомой при тяжелом и хроническом увеите, при иридокорнеоэндотелиальном синдроме, при афакии без сохранения капсулы хрусталика [3, 4, 22, 23]. Подгруппу с низким и умеренным риском составили 28 пациентов из основной группы и 42 пациента из контрольной, подгруппу с высоким риском — 40 пациентов из основной группы и 19 — из контрольной.

В предоперационный период пациентам провели полное офтальмологическое обследование: определение остроты зрения, измерение ВГД по Маклакову, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, эхиофизиологию, эхоскопию, периметрию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) заднего отрезка глаза, ОКТ переднего отрезка. В ранний послеоперационный период и при последующем наблюдении у пациентов определяли остроту зрения, измеряли ВГД, проводили биомикроскопию, офтальмоскопию, ОКТ фильтрующей подушечки, периметрию. Остальные обследования выполняли по показаниям. Все пациенты

Таблица 1

Общая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Вариант	СТЭ	СТЭ+АП	Критерий	P
		n (%)	n (%)		
Пол	Мужчины	31 (51)	28 (39)	χ^2 0,85	0,3572
	Женщины	30 (49)	40 (61)		
Возраст, лет	18—49	11 (18)	26 (39)	χ^2 5,47	0,0354
	50—79	43 (70)	39 (57)	χ^2 1,86	0,1723
	80 и более	7 (11)	3 (4)	Фишера	0,1898
ВГД, мм рт. ст.	До 32	10 (16)	15 (22)	χ^2 0,35	0,5554
	33 и более	51 (84)	53 (78)		
Стадия глаукомы	I	1 (2)	2 (3)	Фишера	1
	II	15 (25)	14 (21)	χ^2 0,11	0,7396
	III	21 (34)	22 (32)	χ^2 0	0,9503
	IV	24 (39)	30 (44)	χ^2 0,14	0,7114
Острота зрения	0,1—1,0	32 (52,5)	34 (50)	χ^2 0,01	0,9183
	0,09—0,03	3 (4,9)	5 (7,4)	Фишера	0,7212
	0,02—0,01	19 (31,1)	23 (33,8)	χ^2 0,02	0,8921
	0	7 (11,5)	6 (8,8)	χ^2 0,04	0,8363
Медикамент	Кратность	4 (3;5) (2—8)	3 (2;5) (0—8)	MW	0,015886
	Количество	2 (2;3) (1—4)	2 (1;3) (0—4)	MW	0,165287
	Длительность, мес	24 (1;48) (0—228)	36 (9;5;174) (0—432)	MW	0,004240
Форма глаукомы	ПОУГ	10 (16,4)	4 (5,9)	Фишера	0,0868
	ЗУГ	4 (6,5)	3 (4,4)	Фишера	0,7068
	ПЭГ	21 (34,4)	23 (33,8)	χ^2 0,01	0,9093
	НВГ	5 (8,2)	11 (16,2)	χ^2 1,22	0,2690
	ПТГ	5 (8,2)	6 (8,8)	χ^2 0,04	0,8505
	УГ	4 (6,5)	9 (13,2)	Фишера	0,2514
	Другая	12 (19,7)	12 (27,5)	χ^2 0	0,9454
Хирургия в анамнезе	Нет	20 (32,8)	17 (25)	χ^2 0,61	0,4346
	Есть	41 (67,2)	51 (75)		
Состояние хрусталика	Факичный	50 (82)	51 (75)	χ^2 0,55	0,4566
	Артифакция	7 (11,5)	10 (14,7)	χ^2 0,08	0,7788
	Афакия	4 (6,5)	7 (10,3)	Фишера	0,5377
Лазерная хирургия	Нет	39 (63,8)	52 (76,5)	χ^2 1,87	0,1719
	Есть	22 (36,1)	16 (23,5)		
Конъюнктивальная хирургия	Нет	45 (73,8)	28 (41,2)	χ^2 12,61	0,0004
	Есть	16 (26,2)	40 (58,8)		
Наблюдение, сут		119 (32;291) (5—710)	156 (85;328) (4—551)	MW	0,259525

перед операцией дали информированное согласие на проведение определенного метода антиглаукомного хирургического вмешательства.

Хирургическое лечение. Операция СТЭ+АП представляла собой модификацию способа, описанного в патенте РБ № 20176. После обычной обработки операционного поля и анестезии проводили разрез конъюнктивы по лимбу с обнажением склеры, выполняли гемостаз. На участке склеры, свободном от крупных сосудов, выкраивали прямоугольный лоскут размером 4x4 мм, основанием к лимбу на 2/3 толщины склеры. Под лоскутом в зоне локализации венозного синуса склеры и трабекул иссекали полоску глубоких слоев склеры 1x3 мм, концентрично лимбу, проводили базальную иридэктомию. Консервированную по стандартной методике АМ промывали в растворе гентамицина и физиологическом растворе. Из нее выкраивали трансплантат размером 10x8 мм и укладывали эпителием вверх под склеральный лоскут таким образом, чтобы его концы выступали из-под склерального лоскута с боковых сторон на 3 мм, после чего фиксировали узловыми швами 10/0 к склере. Склеральный лоскут пришивали к склере узловыми швами 10/0. Переднюю камеру восполняли стерильным воздухом через парацентез. Поверх склерального лоскута укладывали дополнительный трансплантат АМ размером 10x15 мм эпителием вниз и фиксировали узловыми швами 10/0 к эписклере. На конъюнктиву накладывали швы 10/0. Субконъюнктивально вводили раствор антибиотика широкого спектра действия.

Статистическая обработка. Сравнение качественных признаков в основной и контрольной группах проводили с помощью таблиц сопряженности и теста χ^2 с поправкой Йейтса для признаков, абсолютные частоты которых были не менее 5. Если абсолютная частота исследуемого признака хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности была меньше 5, оценку достоверности различия групп проводили с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Для сравнения количественных признаков использовали критерий Манна—Уитни (MW).

Длительность гипотензивного эффекта, как основной показатель эффективности проведенного хирургического лечения, оценивали с помощью анализа выживаемости. Для оценки достоверности различия использовали критерий Гехана. За критерий завершения случая принимали один из следующих неблагоприятных исходов:

1) ВГД по Маклакову более 26 мм рт. ст. при максимальном режиме инстилляций гипотензивных препаратов. Транзиторные колебания ВГД, связанные с нарушением режима инстилляций, обострением увеита, возникновением гифемы и рецидивами неоваскуляризации радужки, которые купировались введением ингибиторов ангиогенеза, не учитывали;

2) повторная антиглаукомная операция или циклофотокоагуляция;

3) энуклеация глазного яблока.

Из анализа выживаемости, вне зависимости от исхода, исключали случаи, состояние фистулы в ко-

торых было не известно. Так, в подгруппе с низким и умеренным риском рубцевания ОКТ фильтрационной подушечки не была выполнена 4 (9,5%) пациентам из контрольной группы по объективным причинам. В подгруппе с высоким риском рубцевания (по 1 пациенту из каждой группы) не проводили ОКТ, однако контроль за состоянием фистулы у пациента из основной группы осуществляли гониоскопически.

Результаты и обсуждение

Результаты хирургического лечения представлены в табл. 2.

Гипотензивный эффект. В подгруппе с низким и умеренным риском рубцевания у пациентов из основной группы ВГД оставалось компенсированным в течение всего периода наблюдения, в то время как в контрольной группе было зафиксировано 5 (11,9%) неблагоприятных исходов. В подгруппе с высоким риском рубцевания у пациентов, подвергшихся СТЭ+АП, ВГД оставалось компенсированным в 70% случаев на протяжении всего периода наблюдения, тогда как в контрольной группе всего в 57,9% случаев. Проведенная операция сократила потребность в гипотензивной терапии в обеих группах. Однако достоверных различий в количестве успешных операций, выраженности гипотензивного эффекта и потребности в медикаментах при СТЭ и СТЭ+АП в обеих подгруппах выявлено не было ($P>0,05$).

Зрительные функции. Различия в изменении зрительных функций в основной и контрольной группах были недостоверными в обеих подгруппах ($P>0,05$). При этом в основной группе у 2 (5%) пациентов с высоким риском рубцевания наблюдалась потеря светоощущения (СО) в отдаленный послеоперационный период.

Состояние фистулы. В подгруппе с низким и умеренным риском при анализе томографических изображений в 8 (19,1%) случаях СТЭ была выявлена блокада фистулы корнем радужки и фрагментами склеры. В основной группе блокада фистулы отмечалась в 7,1% случаев, однако отличие от контрольной группы было недостоверным ($P>0,05$). Достоверного влияния состояния фистулы на эффект хирургического лечения выявлено не было ($P>0,05$). В подгруппе с высоким риском рубцевания из основной группы фистула оказалась заблокирована корнем радужки в 37,5% случаев, в то время как в контрольной — в 42,1%. Статистически достоверных различий между обеими группами выявлено не было ($P>0,05$), однако блокада фистулы в этой подгруппе была достоверно связана с неблагоприятным исходом хирургического вмешательства ($P<0,05$). Поэтому из анализа выживаемости в этой подгруппе были исключены пациенты, фистула у которых была закрыта.

Анализ выживаемости гипотензивного эффекта. В подгруппе с низким и умеренным риском рубцевания кумулятивная выживаемость гипотензивного эффекта при СТЭ+АП составила 100% на протяжении всего времени наблюдения, в то время как при СТЭ в

Таблица 2

Результаты хирургического лечения

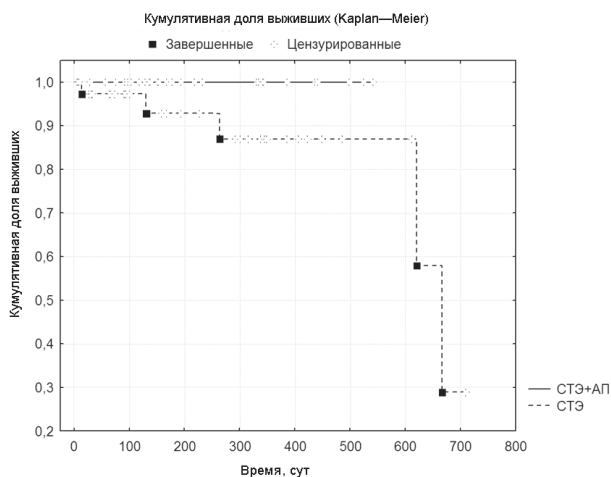
Риск рубцевания	Показатель	Вариант	СТЭ	СТЭ+АП	Критерий	P
			n (%)	n (%)		
Низкий и умеренный	Компенсация ВГД	Есть	37 (88,1)	28 (100)	Фишера	0,0784
		Нет	5 (11,9)	0		
	Капли	Без изменений	6 (14,3)	8 (28,6)	χ^2 1,34	0,2465
		Меньше	34 (80,9)	17 (60,7)	χ^2 2,53	0,1116
		Больше	2 (4,8)	3 (10,7)	Фишера	0,3825
	Функции	Не изменились	12 (28,6)	6 (21,4)	χ^2 0,15	0,696
		Лучше	16 (38,1)	13 (46,4)	χ^2 0,2	0,6558
		Хуже	14 (33,3)	9 (32,2)	χ^2 0,02	0,8762
	Фистула	Открыта	30 (71,4)	26 (92,9)	Фишера	0,1705
		Блокирована	8 (19,1)	2 (7,1)		
		Не установлено	4 (9,5)	-		
	Осложнения	Нет	18 (42,9)	10 (35,7)	χ^2 0,12	0,7274
		Есть	24 (57,1)	18 (64,3)		
Ранние		21 (50)	17 (60,7)	χ^2 0,41	0,5243	
Поздние		5 (11,9)	5 (17,8)	χ^2 0,12	0,7274	
Высокий	Компенсация ВГД	Есть	11 (57,9)	28 (70)	χ^2 0,39	0,5329
		Нет	8 (42,1)	12 (30)		
	Капли	Без изменений	6 (31,6)	14 (35)	χ^2 0	0,9721
		Меньше	9 (47,4)	20 (50)	χ^2 0,01	0,9285
		Больше	4 (21)	6 (15)	Фишера	0,7125
	Функции	Не изменились	10 (52,6)	24 (60)	χ^2 0,06	0,8001
		Лучше	6 (31,6)	4 (10)	Фишера	0,0619
		Хуже	3 (15,8)	12 (30)	Фишера	0,3424
		Потеря СО	0	2 (5)	Фишера	1
	Фистула	Открыта	10 (52,6)	25 (62,5)	χ^2 0,04	0,8336
		Блокирована	8 (42,1)	15 (37,5)		
		Не установлено	1 (5,3)	-		
	Осложнения	Нет	6 (31,6)	7 (17,5)	χ^2 0,78	0,3772
Есть		13 (68,4)	33 (82,5)			
Ранние		13 (68,4)	32 (80)	χ^2 0,42	0,5161	
Поздние		3 (15,8)	3 (7,5)	Фишера	0,3757	

течение 6 мес она составила 93%, а в отдаленный период — 86,59%. Эффект сохранялся весь период наблюдения у пациентов из основной группы, а у пациентов из контрольной группы выявлялась тенденция к его снижению уже в первые месяцы (рис. а). Медиана выживаемости в контрольной группе составила 633 дня, в то время как медиану для основной группы вычислить не удалось, поскольку в ней не было завершенных наблюдений. Однако различие это было недостоверным ($P > 0,05$). В подгруппе с высоким риском рубцевания кумулятивная выживаемость гипотензивного эффекта в группе СТЭ+АП во все сроки наблюдения была достоверно выше, чем в контрольной группе ($P < 0,05$) (рис. б). В течение 6 мес после операции она составила 100%, в контрольной группе — 89%, в сроки более 1 года — 75% и 44% соответственно. Медиану выживаемости для обеих групп вычислить не удалось из-за недостаточного количества неблагоприятных исходов за время наблюдения.

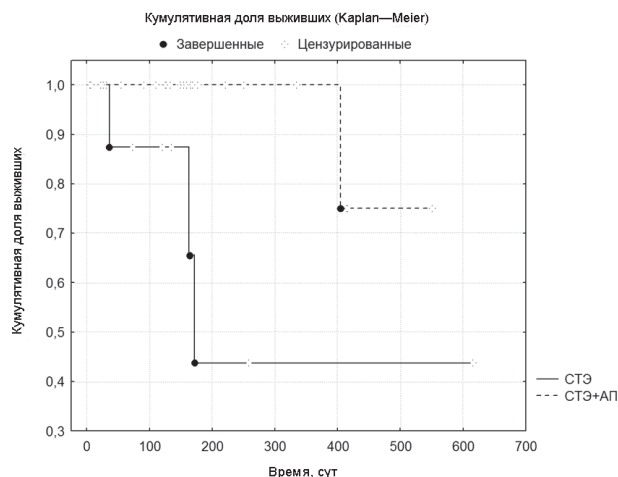
Осложнения. В подгруппе с низким и умеренным риском рубцевания доля пациентов с осложнениями, как ранними, так и поздними, при СТЭ+АП была большей, чем при СТЭ. Однако относительная частота ранних осложнений в группе СТЭ+АП была меньшей, чем в контрольной группе (табл. 3). Таким образом, в контрольной группе доля пациентов с комбинированными осложнениями была большей. Самым распрост-

раненным осложнением в группе СТЭ была отслойка сосудистой оболочки (ЦХО), которая отмечалась в 21,4% случаев, а в группе СТЭ+АП — диастаз конъюнктивальной раны, наблюдавшийся в 35,7% случаев. В отдаленный послеоперационный период в обеих группах чаще наблюдалось развитие катаракты.

В подгруппе с высоким риском рубцевания доля пациентов с осложнениями, в том числе ранними, при СТЭ+АП была большей, чем при СТЭ. Доля пациентов с осложнениями в отдаленный период, наоборот, была большей в контрольной группе. Относительная частота ранних осложнений в основной группе также была большей, а поздних — меньшей, чем в контрольной группе (см. табл. 3). Наиболее часто встречающимися ранними осложнениями в обеих группах были гипотония, гипертензия, ЦХО, диастаз конъюнктивальной раны и гифема. При этом самым частым осложнением в обеих группах была гипертензия, которая наблюдалась в 37,5% случаев в основной группе и в 42,1% случаев — в контрольной. Более редкими осложнениями в основной группе, которые не встречались в контрольной, были увеит и кератопатия, а также супраорбитальное кровоизлияние (СХК), которое наблюдалось в 2 (5%) случаях. Среди поздних осложнений в обеих группах наиболее частыми являлись катаракта и увеит. В 1 (2,5%) случае в основной группе наблюдалась тракционная отслойка сетчатки.



а



б

Кривые выживаемости гипотензивного эффекта СТЭ и СТЭ+АП у пациентов с разной степенью риска рубцевания: а — при низком и умеренном риске рубцевания; б — при высоком риске рубцевания

Таблица 3

Количество и структура послеоперационных осложнений

Риск рубцевания	Тип осложнений	Показатель	СТЭ	СТЭ+АП	Критерий	P
			n (%)	n (%)		
Низкий и умеренный	Ранние	Частота (осложнений/пациентов)	0,929±0,2273	0,786±0,303	MW	1
		Гипотония	8 (19)	4 (14,3)	Фишера	0,7508
		Гипертензия	6 (14,3)	5 (17,9)	$\chi^2 0$	0,9466
		ЦХО	9 (21,4)	3 (10,7)	Фишера	0,3379
		Диастаз раны	6 (14,3)	10 (35,7)	$\chi^2 3,24$	0,0717
		Наружная фильтрация	2 (4,8)	0	Фишера	0,5130
		Увеит	4 (9,5)	0	Фишера	0,1444
		Кератопатия	2 (4,8)	0	Фишера	0,5130
		Гифема	2 (4,8)	0	Фишера	0,5130
		Всего операций, в том числе:	11 (26,2)	5 (17,9)	$\chi^2 0,27$	0,601
		ЗСЭ	6 (14,3)	3 (10,7)	Фишера	0,7322
		лазерная иридотомия	1 (2,4)	0	Фишера	1
		ревизия	1 (2,4)	0	Фишера	1
	дополнительные швы	3 (7,1)	2 (7,1)	Фишера	1	
	Поздние	Частота (осложнений/пациентов)	0,143±0,2386	0,179±0,2982	MW	1
		Катаракта	3 (7,1)	4 (14,3)	Фишера	0,4259
		Отслойка РПЭ	0	1 (3,6)	Фишера	0,4
Увеит		2 (4,8)	0	Фишера	0,5130	
ЦХО		1 (2,4%)	0	Фишера	1	
Высокий	Ранние	Частота (осложнений/пациентов)	1,053±0,2997	1,4±0,0759	MW	1
		Гипотония	4 (21)	7 (17,5)	Фишера	0,7337
		Гипертензия	8 (42,1)	15 (37,5)	$\chi^2 0$	0,9575
		ЦХО	2 (10,5)	3 (7,5)	Фишера	0,6532
		Диастаз раны	4 (21)	13 (32,5)	Фишера	0,5399
		Увеит	0	2 (5)	Фишера	1
		Кератопатия	0	6 (15)	Фишера	0,1632
		Гифема	2 (10,5)	9 (22,5)	Фишера	0,4755
		СХК	0	2 (5)	Фишера	1
		Всего операций, в том числе:	5 (26,3)	2 (5)	Фишера	0,0299
		ЗСЭ	3 (15,8)	0	Фишера	0,0298
		лазерная иридопластика	0	1 (2,5)	Фишера	1
		циклофотокоагуляция	1 (5,3)	0	Фишера	0,3220
	ЗВЭ+газ в ПК	1 (5,3)	0	Фишера	0,3220	
	ЭЭК+ПВЭ	0	1 (2,5)	Фишера	1	
	Поздние	Частота (осложнений/пациентов)	0,158±0,3578	0,075±0,2338	MW	1
		Катаракта	1 (5,3)	1 (2,5)	Фишера	0,5441
Увеит		2 (10,5)	1 (2,5)	Фишера	0,2402	
Отслойка сетчатки		0	1 (2,5)	Фишера	1	

Примечание. РПЭ — ретиальный пигментный эпителий; ЗВЭ+газ в ПК — закрытая витреоектомия с введением 20% сульфатгексафторида в переднюю камеру; ЭЭК+ПВЭ — экстракапсулярная экстракция катаракты с передней витреоектомией.

Однако статистически достоверных различий в частоте и структуре ранних и поздних осложнений при СТЭ и СТЭ+АП не выявили ни в одной подгруппе ($P>0,05$).

Хирургические вмешательства по поводу ранних осложнений, в частности задняя склерэктомия (ЗСЭ) с введением 20% сульфатгексафторида в переднюю камеру, требовались в контрольной группе у пациентов с низким и умеренным риском рубцевания чаще, однако различие это не было достоверным ($P>0,05$). У пациентов с высоким риском операции по поводу ранних осложнений в контрольной группе проводили чаще, чем в основной ($P<0,05$), также чаще выполняли ЗСЭ с введением 20% сульфатгексафторида в переднюю камеру ($P<0,05$).

Таким образом, имплантация АМ позволяет пролонгировать гипотензивный эффект СТЭ и ее модификаций у пациентов с факторами риска избыточного рубцевания, что подтверждает результаты экспериментальных исследований, проводившихся другими авторами [11, 12, 24, 25]. Несмотря на то, что не было выявлено достоверных различий в длительности сохранения гипотензивного эффекта при СТЭ+АП по сравнению с контрольной группой у пациентов с низким и умеренным риском рубцевания, на протяжении всего периода наблюдения не отмечалось ни одного неблагоприятного исхода при СТЭ+АП. При глаукоме у пациентов с высоким риском рубцевания применение АМ достоверно увеличивало время сохранения гипотензивного эффекта СТЭ. Однако выраженность этого эффекта, потребность в дополнительной гипотензивной терапии, функциональные результаты, частота и структура осложнений для СТЭ+АП с разной степенью риска рубцевания были сходны с таковыми для стандартной СТЭ, что согласуется с результатами исследования R. N. Eliezer и соавт. [20].

Основным условием длительного сохранения эффекта антиглаукомной операции при этом являлось наличие открытой внутренней фистулы. Известно, что вероятность синехиальной блокады фистулы высока, когда угол передней камеры недостаточно широк [26]. Среди пациентов с закрытой фистулой чаще встречались пациенты с вторичной УГ и НВГ, а также пациенты с ЗУГ, иридокорнеозндотелиальным синдромом, имеющие сращения в области угла передней камеры, пациенты с юношеской глаукомой и гониодисгенезом, пациенты с артифакцией и ПТГ, имеющие либо незавершенное внутриглазное воспаление (послеоперационное, связанное с травмой), либо уже сформированные синехии, создающие условия для формирования дополнительных синехий в послеоперационный период.

Большинство случаев комбинированных осложнений в исследуемых группах были обусловлены колебаниями офтальмотонуса и вызывающими их состояниями. Гипертензия в отдельных случаях была связана с блокадой фистулы, а также с гифемой, которая чаще наблюдалась при НВГ. В большинстве случаев гипертензия была связана с отсутствием фильтрации жидкости вследствие отека и склеивания тканей фибрином в операционной зоне, а также реактивной ги-

персекрецией влаги. Такая гипертензия купировалась массажем глазного яблока, назначением гипотензивных и противовоспалительных средств. Послеоперационная гипотония в большинстве случаев была связана либо с избыточной фильтрацией жидкости, либо с продолжающимся приемом гипотензивных средств, либо, в отдельных случаях, с ЦХО.

Наиболее вероятными причинами возникновения диастаза конъюнктивальной раны являлись ригидность конъюнктивы и стремление ее к сокращению у ранее оперированных пациентов, а также натяжение конъюнктивы при интенсивной фильтрации жидкости, что вызывало прорезывание швов. При применении АМ нельзя исключить вероятность ее антипролиферативного действия, которое могло приводить к замедленному заживлению в области конъюнктивальной раны, что на фоне реактивного воспаления, вероятно, способствовало прорезыванию швов. С. Bruno и соавт. также отмечают наличие диастаза конъюнктивальной раны как частое осложнение антиглаукомной операции с применением АМ и связывают этот эффект с антипролиферативными свойствами АМ [14]. У наблюдаемых пациентов наложение дополнительных швов на диастаз конъюнктивы обычно не требовалось. Конъюнктивала заживала самостоятельно в течение 2—5 нед, особенно у пациентов с имплантацией АМ, в этих случаях АМ выполняла роль своего рода защитной пленки, закрывающей операционную зону. Наложение швов на диастаз конъюнктивальной раны выполнялось только в случаях, когда он сопровождался наружной фильтрацией водянистой влаги с уменьшением глубины передней камеры и гипотонией, либо когда обнажался склеральный лоскут.

Кератопатия, которая наблюдалась в ранний послеоперационный период, была преходящей, протекала по типу эрозий роговицы и была связана с недостаточным увлажнением глаза во время операции, либо, в отдельных случаях, являлась следствием отека роговицы, наблюдавшегося до операции. Увеит в ранний и поздний послеоперационный период чаще возникал у пациентов с УГ, НВГ и ПТГ, имеющих предрасположенность к экссудативным реакциям. Согласно существующим исследованиям, в некоторых случаях после операции с применением АМ отмечалось обострение увеита [14]. По данным других авторов, послеоперационный увеит выявлялся в 2 раза реже, чем в контрольной группе [21].

Отслойка сетчатки, наблюдавшаяся у 1 пациента с ПТГ, носила тракционный характер и являлась вероятным следствием ранее перенесенной тупой травмы и проведенной витреозэктомии с удалением вывихнутого хрусталика. СХК в 1 случае при СТЭ+АП было ограниченным и возникло на многократно оперированном по поводу глаукомы глазу с отсутствием СО, на котором СТЭ+АП выполнялась с органосохраняющей целью. Его причиной могла стать как декомпрессия, так и атеросклеротические изменения и нестабильное артериальное давление, имеющиеся у пациента. Второй случай СХК наблюдался у пациентки молодого возраста

ста, имеющей далеко зашедшую стадию врожденной глаукомы с множественными стафиломами склеры, миопией высокой степени и отсутствием центрального зрения. В этом случае причиной могла стать декомпрессия, приведшая к резкому сокращению и смещению оболочек глазного яблока, вследствие чего возникла тотальная геморрагическая отслойка сосудистой оболочки. Потеря СО наблюдалась у 2 пациентов, зрительные функции которых до операции определялись на уровне СО, утрата его произошла в отдаленный период после операции и, вероятно, была связана с нарушениями режима гипотензивной терапии.

Таким образом, большинство осложнений в исследуемых группах не зависели от метода операции, были прогнозируемыми и обусловлены изначальным тяжелым состоянием глаз.

Выводы

1. Выраженность гипотензивного эффекта, потребность в гипотензивной терапии в послеоперационный период, частота и структура послеоперационных осложнений при синусотрабекулэктомии с интрасклеральной и эписклеральной амниопластикой (СТЭ+АП) сходна с таковыми при стандартных методах хирургического лечения. У пациентов с высоким риском послеоперационного рубцевания СТЭ+АП требует достоверно меньшего количества хирургических вмешательств по поводу ранних осложнений, чем СТЭ, что свидетельствует о меньшей степени их тяжести у пациентов с амниопластикой.

2. Применение амниотической мембраны позволяет пролонгировать гипотензивный эффект СТЭ. При глаукоме с низким и умеренным риском послеоперационного рубцевания СТЭ+АП оказывает гипотензивный эффект, сопоставимый с СТЭ, но с тенденцией к увеличению его длительности. У пациентов с высоким риском рубцевания применение АМ достоверно увеличивает длительность сохранения гипотензивного эффекта СТЭ при наличии открытой внутренней фистулы и может быть рекомендовано в качестве антифибротического средства при проведении антиглаукомной операции у этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Милойко Б. Повторные антиглаукоматозные операции в зоне предыдущего вмешательства с использованием коллагенового имплантата: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2003.
2. Klink T., Guthoff R., Grehn F., Schlunck G. // *Ophthalmol.*— 2006.— Vol. 103.— P. 815—826.
3. Бессмертный А. М. // *Глаукома.*— 2005.— № 3.— С. 34—36.
4. Lama P. J., Fechtner R. D. // *Surv. Ophthalmol.*— 2003.— Vol. 48.— P. 314—346.
5. Moroi S. E., Eisengart J., Bruno C. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2005.— Vol. 46.— E-Abstract 98.
6. Chen S.-Y., Lee W., He H., et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2007.— Vol. 48.— E-Abstract 1492.
7. Takahashi H., Igarashi T., Fujimoto C., et al. // *Jpn. J. Ophthalmol.*— 2007.— Vol. 51.— P. 3—9.
8. Li H., Niederkorn J. Y., Neelam S., et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2005.— Vol. 46.— P. 900—907.
9. Kubo M., Sonoda Y., Muramatsu R., Usui M. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2001.— Vol. 42.— P. 1539—1546.

10. Li Q., Radenbaugh P. A., Moroi S. E. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2006.— Vol. 47.— E-Abstract 47.
11. Wang L., Liu X., Zhang P., Lin J. // *Yan Ke Xue Bao.*— 2005.— Vol. 21, № 2.— P. 126—131.
12. Demir T., Turgut B., Akyol N., et al. // *Ophthalmol.*— 2002.— Vol. 216, № 6.— P. 438—442.
13. Fujishima H., Shimazaki J., Shinozaki N., Tsubota K. // *Ophthalmic. Surg. Lasers.*— 1998.— Vol. 29, № 5.— P. 428—431.
14. Bruno C., Eisengart J., Radenbaugh P., Moroi S. // *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging.*— 2006.— Vol. 37, № 3.— P. 190—197.
15. Willoch C. M., Nicolaissen B. // *Acta Ophthalmol. Scand.*— 2003.— Vol. 81.— P. 658—659.
16. Drolsum L., Willoch C., Nicolaissen B. // *Acta Ophthalmol. Scand.*— 2006.— Vol. 84.— P. 786—789.
17. Liu Z. R., Wang J. // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.*— 2004.— Vol. 40, № 2.— P. 78—81.
18. Lu H., Mai B. // *Yan Ke Xue Bao.*— 2003.— Vol. 19, № 2.— P. 89—91.
19. Каспаров А. А., Маложен С. А., Труфанов С. В., Розинова В. Н. // *Вестн. офтальмологии.*— 2003.— № 4.— С. 10—13.
20. Eliezer R. N., Kasahara N., Caixeta-Umbelino C., et al. // *Arq. Bras. Oftalmol.*— 2006.— Vol. 69, № 3.— P. 309—312.
21. Курышева Н. И., Марных С. А., Борзинок С. А. и др. // *Вестн. офтальмологии.*— 2005.— № 6.— С. 21—25.
22. Wimmer I., Welge-Luessen U., Picht G., Grehn F. // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*— 2003.— Vol. 241.— P. 631—636.
23. Khaw P. T., Chang L., Wong T. T. L., et al. // *Current Opinion in Ophthalmology.*— 2001.— Vol. 12.— P. 143—148.
24. Barton K., Budenz D. L., Khaw P. T., Tseng S. C. G. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2001.— Vol. 42.— P. 1762—1768.
25. Wang J., Tang S. H., Yu Z. Y. // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.*— 2007.— Vol. 43, № 5.— P. 442—446.
26. *Руководство по глазной хирургии / Под ред. М. Л. Краснова, В. С. Беляева.*— М., 1988.— С. 241—252.

Поступила 16.09.10.

AMNIOPLASTY EFFECT ON FILTRATION PAD STRUCTURE IN CASE OF SINUS TRABECULECTOMY

G. V. Vashkevich, T. A. Imshenetskaya, G. V. Sitnik

Objective. To determine the amniotic membrane (AM) implantation effect on the filtration pad (FP) structure in case of sinustrabeculectomy (STE).

Materials and methods. Optic coherent tomography of FP was performed during the postoperative period applying the Visante OCT (Carl Zeiss Meditec) apparatus in 123 patients with primary or secondary glaucoma undergone fistulizing surgeries. The basic group was formed of 67 patients undergone STEs accompanied by intrascleral and episcleral amnioplasty (STE + AP), the control group included 56 patients exposed to STEs. A subgroup of patients at a low risk and at a moderate risk for excessive cicatrization and a subgroup of patients at a high risk were separated in every group. An opened internal fistula, the polylayer FP tissue, and the sclera flap borders clear visualization were determined as the criteria for the FP structure saving whereas their absence was considered the failure.

Results. While comparing the FP structure cumulative survival in the basic group and in the control group no statistical difference was revealed ($p > 0.05$). The FP structures were becoming less clear in the postoperative period in both groups. The unfavorable outcomes of surgeries in the subgroup at a high risk for excessive cicatrization were reliably associated with the fistula blockade ($p < 0.05$) though no statistical difference ($p > 0.05$) was determined between the fistula blockade frequencies in the basic group and in the control.

Conclusion. Inclusion of the eye anterior department into the complex OCT examination allows monitor the operation site internal structure in every term of the postoperative period thus making possible revealing such probable cause of the surgery hypotensive effect absence as the fistula blockade. AM implantation does not influence the risk for an unfavorable outcome after the fistulizing interference due to the fistula blockade though no reliable effect on the FP structure saving time has been determined as well.

Key words: amniotic membrane, sinustrabeculectomy, amnioplasty, glaucoma, surgical management of glaucoma, optic coherent tomography, filtration pad.



С. М. КОМИССАРОВА, Т. Г. ВАЙХАНСКАЯ, А. П. ШКЕТ,
С. В. СПИРИДОНОВ, М. Е. ПЕТРОВСКАЯ

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

РНПЦ «Кардиология»

Цель исследования. Разработать алгоритм выбора способа лечения (медикаментозное, электрофизиологическое и хирургическое) у больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).

Материал и методы. В исследовании участвовало 150 пациентов с ГКМП (средний возраст — 43,5±6,5 года). Всем больным проводили комплекс обследований, включающий генетический анализ, физикальное обследование, электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию и велоэргометрическую пробу, по показаниям — коронароангиографию.

Результаты. Разработан диагностический алгоритм выбора способа лечения у больных с ГКМП (медикаментозное, электрофизиологическое, хирургическое). Выделены группы риска внезапной сердечной смерти среди пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями. Показано положительное влияние различных вариантов длительной медикаментозной терапии на клинические проявления, показатели гемодинамики, параметры суточного мониторирования ЭКГ. Разработан алгоритм выбора техники хирургического вмешательства в зависимости от морфологического варианта течения ГКМП и патофизиологии обструкции.

Заключение. Разработанный алгоритм выбора способа лечения позволяет получать хороший клинический эффект, предупреждает возникновение тяжелых осложнений и улучшает прогноз у значительной части больных с ГКМП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, стратификация риска внезапной смерти, медикаментозное и хирургическое лечение.

Первичная гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одним из распространенных наследственных заболеваний сердечно-сосудистой системы с полигенным механизмом наследования [1]. По современным представлениям, ГКМП — генетически гетерогенное заболевание, причиной которого являются более 400 описанных мутаций нескольких генов, кодирующих белки саркомера и некоторые не-саркомерные белки [2]. В настоящее время известно 11 белковых компонентов сердечного саркомера, выполняющих контрактильную, структурную, регуляторную функции, дефекты которых наблюдаются при ГКМП [3]. У больных с ГКМП выявляют гипертрофию стенок левого, иногда и правого желудочка сердца без расширения его полости, усиление систолической и нарушение диастолической функции с последующим развитием обструкции систолического градиента давления в выносящем тракте левого желудочка (ГД ВТЛЖ) при условии отсутствия других заболеваний сердца, ведущих к тяжелым расстройствам внутрисердечной гемодинамики. ГКМП наряду с длительным стабильным течением может ослож-

няться внезапной сердечной смертью (ВСС), развитием острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН), жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма и другими осложнениями.

Основным методом диагностики остается эхокардиографическое исследование. В зависимости от наличия или отсутствия систолического ГД ВТЛЖ выделяют обструктивную и необструктивную формы заболевания, что имеет важное практическое значение при выборе способа лечения. При этом различают 3 гемодинамических варианта обструктивной ГКМП: обструкцию в покое; лабильную обструкцию, характеризующуюся значительными спонтанными колебаниями внутрижелудочкового ГД без видимой причины; латентную обструкцию, которая индуцируется только физической нагрузкой или провоцируется фармакологическими пробами (в частности, при внутривенном введении добутамина).

ГКМП отличается разнообразием морфологических и клинических проявлений, вариантов течения и прогноза, что существенно затрудняет выбор адекватных и наиболее эффективных способов лечения. В зависимости от естественного развития заболевания выделяют следующие варианты течения ГКМП:

- стабильное, доброкачественное;
- прогрессирующее — усиление одышки, слабости, утомляемости, болевого синдрома, появление синкопальных состояний, нарушений систолической и диастолической дисфункции ЛЖ;
- «конечная» дилатационная стадия — дальнейшее прогрессирование явлений застойной сердечной недостаточности (СН), связанной с ремоделированием и систолической дисфункцией ЛЖ;
- развитие фибрилляции предсердий (ФП) и связанных с ней осложнений, в частности тромбозов мозговых сосудов.

Лечение больных с ГКМП в настоящее время остается сложной проблемой в связи с тяжестью самого заболевания, тенденцией к неуклонно прогрессирующему течению и высокой угрозой развития тяжелых жизнеугрожающих аритмий с риском ВСС. В 2003 г. создан Международный комитет (ASS/ESC), объединивший американских и европейских экспертов по ГКМП, и опубликованы основные положения по ведению больных с ГКМП, включая стратегию лечебных мероприятий [1]. Согласно современным представлениям, лечебная тактика определяется в зависимости от прогноза и вариантов течения заболевания.

Целью настоящего исследования явилась разработка алгоритма выбора способа лечения больных с ГКМП (медикаментозное, электрофизиологическое и хирургическое).

Материал и методы

В РНПЦ «Кардиология» с 2004 г. продолжается проспективное наблюдение более 150 больных с ГКМП (42 женщины и 108 мужчин, средний возраст

— $43,5 \pm 6,5$ года). Семейная форма ГКМП выявлена у 24 (27,5%) взрослых родственников пробандов. У 53 (36,4%) больных установлена обструктивная форма ГКМП, у 78 (52,7%) — необструктивная форма заболевания, у 12 (10,9%) больных — латентная форма ГКМП с развитием динамической обструкции, у 6 (6,2%) больных отмечена трансформация в дилатационную стадию. Всем больным проведен комплекс обследований, включающий генеалогический анализ, физикальное обследование, ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ и суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ) и велоэргометрическую пробу (ВЭП), по показаниям — коронароангиографию. Оценивали клиническую картину заболевания, в частности такие параметры, как функциональные классы (ФК) СН, САД и ДАД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), показатель качества жизни (КЖ). Исследование ЭхоКГ проведено с помощью ультразвукового сканера «IE-33» (производство фирмы «PHILIPS») по длинной и короткой осям с использованием датчика

S 5-1. Локализацию гипертрофии по методике В. J. Maron определяли с помощью поперечных сечений при измерении из парастернального доступа по короткой оси на уровне створок митрального клапана (МК), на уровне папиллярных мышц и верхушки сердца. Определяли следующие параметры ЭхоКГ: толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), конечный систолический и диастолический размеры (КСР и КДР) ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП), ГД ВТЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ, E/A — отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения, время изоволюметрического расслабления (ВИР).

Результаты и обсуждение

В результате длительного опыта наблюдения за больными с ГКМП разработан диагностический алгоритм выбора способа лечения (медикаментозное, электрофизиологическое, хирургическое) (рис. 1).

На первом этапе проводили стратификацию риска ВСС. Учитывали такие неоспоримые факторы риска

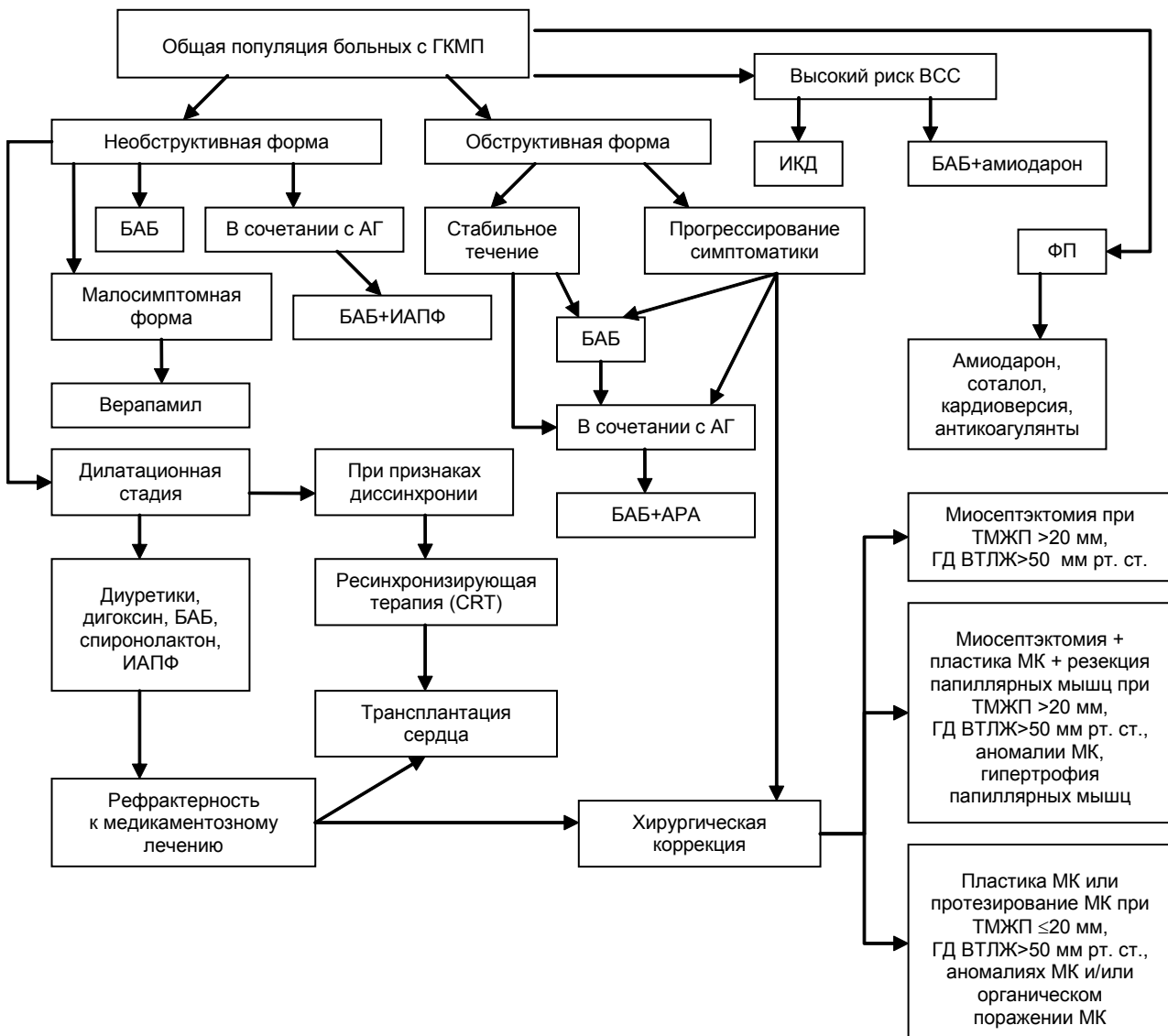


Рис. 1. Алгоритм выбора лечебных мероприятий у больных ГКМП

ВСС, как молодой возраст (менее 14 лет), наличие в анамнезе синкопальных состояний и тяжелых желудочковых нарушений ритма, эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) по результатам суточного мониторирования ЭКГ, неадекватность прироста АД в ходе выполнения нагрузочного теста, выраженная (более 30 мм) гипертрофия миокарда и внезапная смерть в семейном анамнезе. Кроме того, вероятность ВСС повышается при наличии у больных с ГКМП ФП, выраженной ишемии миокарда и обструкции ВТ ЛЖ.

При выявлении факторов риска ВСС у пациентов с ГКМП выделяют «большие» и «малые» предикторы ВСС (табл. 1). «Малые» предикторы определяют на основании анализа ХМ ЭКГ [4].

Среди исследуемых семей пациентов с ГКМП в 24 (16%) семьях были зафиксированы случаи ВСС в молодом возрасте (средний возраст $23,5 \pm 8,54$ года). При этом распределение случаев ВСС среди пациентов с обструктивной и необструктивной формами ГКМП составило 13,3% и 2,7% соответственно. По результатам ХМ ЭКГ у пациентов с обструктивной формой ГКМП встречались следующие жизнеугрожающие желудочковые аритмии: пароксизмы неустойчивой ЖТ — у 32%, пароксизмальная устойчивая ЖТ — у 2%, полиморфная желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) — у 2%, куплеты желудочковых экстрасистол — у 28%, пароксизмальная форма ФП

— у 16,5%, пароксизмальная форма наджелудочковой тахикардии — у 2%, удлинение скорректированного интервала QTc — у 26,2%, патологическая дисперсия интервала QT — у 30%, патологическая турбулентность сердечного ритма ($HRT0 \geq 0\%$) — у 16% пациентов. По результатам ХМ ЭКГ в группе пациентов ($n=78$) с необструктивной формой ГКМП выявлены следующие нарушения ритма: пароксизмальная неустойчивая ЖТ — у 11,5%, устойчивая ЖТ — у 1,3%, полиморфная групповая ЖЭС — у 11,3%, пароксизмальная форма ФП — у 12%, удлинение интервала QTc — у 29%, патологическая дисперсия QT — у 12%, $HRT0$ — у 11%.

В связи с высоким риском ВСС необходима была особая, более активная врачебная тактика в отношении этой категории пациентов (рис. 2).

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) проведена 2 пациентам с 3 «большими» факторами риска ВСС. Комбинированная терапия кордаром с β -адреноблокаторами назначена 22,8% пациентам с 1 «большим» и «малыми» факторами риска ВСС (без случаев проаритмогенных эффектов и патологического удлинения интервала QT). Имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора выполнена 8% пациентам с хронотропной несостоятельностью функции синусового узла. В 0,67% случаев для коррекции рефрактерной СН у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса и эхокардиографически-

Таблица 1

Факторы риска ВСС

«Большие» риск-предикторы ВСС	«Малые» риск ЭКГ-предикторы ВСС при ХМ пациентов с ГКМП
Остановка сердца вследствие желудочковой фибрилляции или гемодинамически нестабильной устойчивой ЖТ	Патологическая дисперсия интервала $QTcd > 70$ мс
Спонтанная устойчивая ЖТ	Удлинение среднесуточного скорректированного интервала $QTc > 450$ мс, 70% и более в сутки
Семейный анамнез внезапной смерти	Низкая вариабельность сердечного ритма ($SDNN < 60$ мс)
Синкопальные состояния	Начало турбулентности ритма ($HRT0 \geq 0\%$)
Пароксизмальная неустойчивая ЖТ	Спонтанное резкое снижение пятиминутной ВСР в 2 и более раза
Неадекватное снижение АД во время выполнения нагрузочного теста	Максимальная депрессия сегмента $ST \geq 2,4$ мм длительностью более 20 мин
Гипертрофия ЛЖ 30 мм и более	

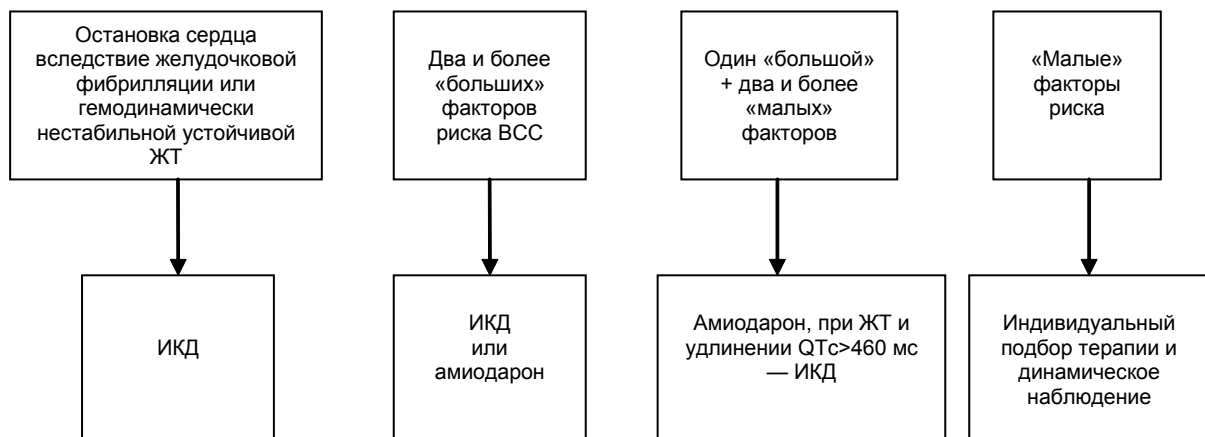


Рис. 2. Лечебные мероприятия, предотвращающие ВСС пациентов с ГКМП

ми признаками диссинхронии имплантированы ресинхронизирующие устройства (CRT).

Медикаментозную терапию пациентам с ГКМП назначали в зависимости от клинического течения заболевания. При стабильном течении длительно применяли монотерапию β-адреноблокаторами (конкор 5—10 мг/сут, метопролол 50—100 мг/сут, бетаксолол 5—10 мг/сут) или верапамилом (240—480 мг/сут) при необструктивной форме ГКМП. При прогрессирующем течении заболевания базовая терапия состояла из одного препарата, при наличии сопутствующей артериальной гипертензии путем индивидуального подбора назначали комбинацию препаратов. У пациентов с ГКМП с риском прогрессирования СН осуществляли медикаментозное ведение на общих принципах лечения застойной СН.

Наиболее эффективной группой лекарственных средств, применяемых в лечении ГКМП, являются β-адреноблокаторы. Они оказывают хороший симптоматический эффект в отношении основных клинических проявлений: одышки и сердцебиения, болевого синдрома, включая стенокардию, что обусловлено способностью этих препаратов уменьшать потребность миокарда в кислороде. Благодаря отрицательному инотропному действию и уменьшению активации симпатоадреналовой системы при физическом и эмоциональном напряжении, β-адреноблокаторы предотвращают возникновение или повышение субортального ГД у больных с латентной и лабильной обструкцией, существенно не влияя на его величину в покое. Длительная терапия приводила к улучшению клинического состояния у 83% пациентов, что выразилось в достоверном уменьшении основных симптомов заболевания, проявлений СН, увеличении мощности физической нагрузки и улучшении показателей КЖ (на 25%, 32% и 34% соответственно).

У пациентов с обструктивной формой ГКМП в сочетании с артериальной гипертензией (n=55) применяли комбинацию β-адреноблокатора (конкор) в дозе 5 мг/сут и блокатора АТ-II рецепторов эпросартан (препарат «Теветен» производства фармацевтической компании «Solvay Pharma», Германия) в дозе 600 мг/сут [5]. Терапия эпросартаном благоприятно повлияла на показатели суточного ритма АД, нарушение которого у больных с ГКМП ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. На фоне медикаментозного лечения выявилось достоверное уменьшение частоты возникновения и степени выраженности кардиалгий, одышки, проявлений СН и улучшение КЖ (табл. 2).

Следует отметить, что на фоне лечения эпросартаном отмечались тенденция к снижению ГД ВТЛЖ и достоверное улучшение диастолической функции ЛЖ (табл. 3).

Опыт применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в лечении больных с ГКМП свидетельствует о целесообразности их использования у пациентов с необструктивной формой заболевания, чаще симметричной. Однако эта группа пре-

паратов противопоказана при обструктивной форме, так как за счет вазодилатирующего действия может уменьшать пред- и постнагрузку, конечные диастолический и систолический объемы (КДО и КСО), усиливая гемодинамическую обструкцию.

Различные суправентрикулярные тахиаритмии, главным образом фибрилляция и трепетание предсердий, отмечались у 30% больных с ГКМП и обуславливали опасность возникновения тромбозов и риск развития фибрилляции желудочков. Для купирования пароксизмов ФП, кроме антиаритмических препаратов IA группы и амиодарона используют β-адреноблокаторы, при неэффективности которых прибегают к электроимпульсной терапии. Поскольку ФП связана с высоким риском системных тромбозов, в том числе инсульта, в терапии необходимо использовать антикоагулянты, которые при постоянной форме фибрилляции назначают длительно.

В далеко зашедшей стадии патологического процесса (преимущественно при необструктивной форме ГКМП) развивается прогрессирующая систолическая дисфункция и тяжелая СН. Такая эволюция заболевания наблюдается у 2—5% больных с ГКМП и характеризует «конечную» (дилатационную) стадию тяжело и ускоренно протекающего процесса, не зависящего от возраста и давности болезни. Лечебная стратегия в отношении таких больных меняется и строится на общих принципах терапии застойной СН и предусматривает титрование доз ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретиков и

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов с ГКМП
исходно и на фоне лекарственной терапии

Клиническая характеристика	Исходно	На фоне терапии (36 мес)
Одышка, %	83,3	46,7*
Кардиалгии, %	78,7	53*
Синкопе, %	43	15*
САД, мм рт. ст.	122,0±6,8	115,2±5,4
ДАД, мм рт. ст.	75,5±5,8	72,0±5,2
ЧСС, уд./мин	76,2±5,8	62,3±3,3*
ФК СН (по NYHA)	2,8±0,8	2,4±0,8
КЖ, балл	41,8±3,4	24,1±2,4

* Здесь и в табл. 3 достоверность различий показателей между группами, P<0,05.

Таблица 3
Эхокардиографические показатели пациентов
с ГКМП на фоне медикаментозной терапии

Показатель ЭхоКГ	Исходно	На фоне терапии (36 мес)
Размер ЛП, мм	48,9±6,4	42,4±6,1
ГД ВТЛЖ, мм рт. ст.	80,5±12,9	75,6±17,6
КСР, мм	23,7±5,7	22,6±2,3
КДР, мм	43,5±6,3	44,6±4,3
КСО, мл	28,9±9,6	22,9±6,4
КДО, мл	99,8±37,4	89,6±22,6
Фракция выброса, %	78,6±7,2	73,7±8,7
ТМЖП, мм	28,6±0,7	27,6±7,3
Е/А	1,78±0,06	1,25±0,05*
ВИР, мс	98,7±24,3	106,7±12,5*

Таблица 4

Результаты эхокардиографической диагностики у пациентов с ГКМП на фоне хирургической терапии

Показатель ЭхоКГ	До операции	После операции
Толщина МЖП, мм	25,6±5,6	16,4±4,4*
ГД ВТЛЖ, мм рт. ст.	98,7±18,9	16,6±4,4**
ПСД, степень	2,3±0,5	0,2±0,02*
Недостаточность МК, степень	2,5±0,2	0,6±0,04*

*P<0,05; **P<0,01.

сердечных гликозидов и спиронолактона на фоне базовой терапии β-блокаторами. Пациенты с «конечной» стадией являются кандидатами для проведения трансплантации сердца.

При отсутствии клинического эффекта от активной медикаментозной терапии и прогрессирующем течении заболевания пациентам с ГКМП и увеличенным систолическим ГД ВТЛЖ в покое более 50 мм рт. ст. проводилось хирургическое лечение. К выбору типа хирургического вмешательства подходили дифференцированно с учетом морфофункционального варианта заболевания и анализа патофизиологии механизма обструкции. Пациентам с ТМЖП в базальном отделе более 20 мм и наличием систолического ГД ВТЛЖ более 50 мм рт. ст. выполняли чредаортальную миосептэктомию (по А. G. Marrow). Пациентам с ТМЖП базального отдела или свободной стенки ЛЖ менее 18 мм рт. ст. миосептэктомию не выполняли в связи с высоким риском повреждения МЖП. Больным проводили пластику или пликацию передней створки МК, в результате чего достигалось уменьшение переднесистолического движения МК и снижение систолического внутрижелудочкового ГД. При органическом поражении МК с избыточной гипертрофией папиллярных мышц выполняли операцию иссечения папиллярных мышц и протезирования МК.

В 2010 г. при помощи разработанного алгоритма в РНПЦ «Кардиология» было прооперировано 17 пациентов с обструктивной формой ГКМП: 3 женщины и 14 мужчин (средний возраст 46,8±8,9 года). Хирургическое вмешательство осуществляли через аортотомический разрез, оно заключалось в иссечении мышечного вала ВТЛЖ у 11 пациентов, операцию дополняли протезированием МК у 4 пациентов, пластикой МК у 3 пациентов или пликацией передней створки МК у 2 пациентов. У 7 пациентов выполняли протезирование МК и иссечение папиллярных мышц.

В результате хирургического вмешательства значительно улучшилось объективное состояние пациентов, снизился ФК СН (по NYHA) с 2,8±0,8 до 1,3±0,4 (P<0,01). По данным ЭхоКГ, после хирургического лечения было выявлено достоверное уменьшение средней толщины переднесептального отдела МЖП с 28,6±0,7 до 16,4±4,4 мм, снижение систолического ГД ВТЛЖ с 98,7±18,9 до 16,7±14,3 мм рт. ст. (P<0,001), уменьшение переднесистолического движения МК и степени митральной регургитации (табл. 4).

Таким образом, разработанный алгоритм выбора способа хирургической коррекции гипертрофической кардиомиопатии позволил эффективно проводить различные техники оперативных вмешательств, устраняющие систолический градиент давления, кор-

ректирующие гемодинамические нарушения у пациентов с ГКМП с прогрессирующим течением.

Рациональная фармакотерапия в сочетании с хирургическим и электрофизиологическим лечением позволяет получать хороший клинический эффект, предупреждать возникновение тяжелых осложнений и улучшать прогноз у значительной части пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

ЛИТЕРАТУРА

1. A Report of the American Collage of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // *Eur. Heart J.*— 2003.—Vol. 24.— P. 1965—1991.
2. Иманов Б. Ж. // *Кардиология.*— 2003.—№ 4.— С. 56—58.
3. Solomon S. D. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1993.— Vol. 22, № 2.— P. 498—505.
4. Комиссарова С. М. // *Мед. новости.*— 2008.— № 1.— С. 59—62.
5. Комиссарова С. М. // *Кардиология в Беларуси.*— 2010.— № 2.— С. 128—134.

Поступила 02.08.10.

CURRENT APPROACHES TO TREATING PATIENTS WITH PRIMARY HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

S. M. Komissarova, T. G. Vaikhanskaya, A. P. Shket, S. V. Spiridonov, M. E. Petrovskaya

Objective. To develop an algorithm for selecting the scheme for treating patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) (medicamentous, electrophysiological, and surgical).

Materials and methods. One hundred and fifty patients with HCM (mean age – 43.5 ± 6.5 years) participated in the study. Every patient had undergone a complex examination including the genealogic analysis, the physical examination, electrocardiography (ECG) in 12 leads, the ECG 24-hour monitoring, echocardiography and bicycle test, coronary angiography when indicated.

Results. A diagnostic algorithm for selecting the scheme for treating patients with HCM (medicamentous, electrophysiological, and surgical) had been developed. Groups at risk for sudden cardiac death were separated among the patients having life threatening ventricular arrhythmias. Positive effects of various schemes of long-time medicamentous therapy on the clinical manifestations, the hemodynamics values, the ECG 24-hour monitoring parameters were shown. An algorithm for selecting the technique for surgical interference depending on the HCM course morphological variant and the obstruction pathophysiological features was developed.

Conclusion. The algorithm developed for selecting the treatment scheme allows achieve a good clinical effect, prevent severe complications appearance, and improve prognosis for a significant part of patients with HCM.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, stratification of risk for sudden cardiac death, medicamentous and surgical treatment.

О. А. ЯКУЦ, К. А. МОССЭ, С. А. ЛИХАЧЕВ,
И. В. ПЛЕШКО

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ СИСТЕМЫ

РНПЦ «Мать и дитя»,
РНПЦ неврологии и нейрохирургии

Цель исследования. Проведение ДНК-анализа с целью диагностики хорее Гентингтона, торсионной дистонии, ранней и ювенильной форм болезни Паркинсона.

Материал и методы. Проведен молекулярно-генетический анализ 225 образцов ДНК с использованием методов ПЦР, дВЭЖХ, секвенирования.

Результаты. Генетические дефекты были установлены и клинический диагноз подтвержден у 45 пациентов.

Заключение. Проведенные исследования показали возможность применения методов ДНК-анализа для диагностики хорее Гентингтона, торсионной дистонии, ранней и ювенильной форм болезни Паркинсона. Определение генетического статуса пробандов позволяет верифицировать их клинический диагноз, установить наличие мутаций у членов семьи. При необходимости своевременно начать нейропротективную терапию, а также решать вопросы планирования семьи и деторождения с учетом возможности проведения пренатальной диагностики.

Ключевые слова: торсионная дистония, хорее Гентингтона, болезнь Паркинсона.

Болезни с преимущественным вовлечением экстрапирамидной системы проявляются, главным образом, нарушениями мышечного тонуса (ригидность или гипотония) и двигательными расстройствами (гиперкинезы или гипокинезы). Они приводят к глубокой инвалидизации больных с прогрессирующей психической и физической дезадаптацией [1]. Одними из наиболее частых и тяжелых по клиническому проявлению являются торсионные дистонии, хорее Гентингтона и болезнь Паркинсона.

Торсионные дистонии представляют собой двигательные расстройства, характеризующиеся непроизвольными, продолжительными мышечными сокращениями, которые приводят к вычурным, стереотипным движениям или формированию патологических поз. Существуют различные формы дистоний, для ДОФА-независимой дистонии наиболее частой мутацией является делеция 3 нуклеотидов GAG в гене DYT1. Заболевание обычно манифестирует в возрасте до 25 лет. Характер наследования — аутосомно-доминантный.

Хорее Гентингтона — одно из самых тяжелых прогрессирующих нейродегенеративных наследственных заболеваний головного мозга. Она наследуется по аутосомно-доминантному типу, манифестирует обычно в возрасте между 40 и 50 годами и проявляется непроизвольными, быстрыми, нерегулируемыми движениями, возникающими в различных мышечных группах, а также тяжелыми нарушениями психики (повышенная возбудимость, депрессия, сни-

жение памяти, внимания, самокритики, агрессивность, деменция). Мутация при хорее Гентингтона заключается в увеличении числа (экспансии) внутргенных tandemных тринуклеотидных повторов CAG в гене IT-15. В норме число повторов составляет от 9 до 36.

Наблюдается прямая корреляция между числом повторов и степенью фенотипического проявления заболевания и обратная с возрастом манифестации.

Болезнь Паркинсона (БП) — это медленно прогрессирующее заболевание, характеризующееся повышением тонуса мышц, дрожательным гиперкинезом и брадикинезией. Моногенную природу имеют 5—10% от всех случаев БП. Наиболее частым молекулярным дефектом, ответственным за наследственные формы БП, являются мутации в гене паркина (PARK2) при аутосомно-рецессивном типе наследования и мутации в гене дардарина (LRRK2) при аутосомно-доминантной форме БП.

Экстрапирамидные нарушения характеризуются сходной клинической симптоматикой и гетерогенностью проявлений, поэтому при проведении дифференциальной диагностики необходимо использовать молекулярно-генетические методы.

В Беларуси впервые был проведен молекулярно-генетический анализ образцов ДНК пациентов с торсионной дистонией, хореей Гентингтона и болезнью Паркинсона.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 225 пациентов с клиническими диагнозами «торсионная дистония», «хорее Гентингтона» и «болезнь Паркинсона», которые находились на стационарном лечении в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, а также пациенты, проходившие медико-генетическое консультирование в РНПЦ «Мать и дитя».

В качестве биологического материала для исследования использовали геномную ДНК, выделенную из лейкоцитов периферической крови методом фенолхлороформной экстракции [2].

Для определения наличия или отсутствия делеции GAG в гене DYT1 использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и автоматический капиллярный электрофорез с полихромным лазерным сканированием.

Аmplификацию проводили с праймерами, фланкирующими участок ДНК, содержащий делецию GAG, один из праймеров имел флюоресцентную метку 6-FAM на 3' конце [3]. Продукты ПЦР анализировали с помощью автоматического капиллярного электрофореза в генетическом анализаторе ABI PRISM 310. Обработку данных и определение аллелей выполняли с помощью пакета компьютерных программ GENESCAN (Applied Biosystems).

Определение величины экспансии тринуклеотидных повторов GAG в гене IT-15 выполняли методами ПЦР и автоматического капиллярного электрофореза. В качестве праймеров для ПЦР использовали олигонуклеотидные последовательности, фланкирующие

только CAG-последовательность гена IT-15, минуя CCG-полиморфизм [4]. Продукты ПЦР анализировали с помощью автоматического капиллярного электрофореза в генетическом анализаторе ABI PRISM 310 (Applied Biosystems).

Поиск крупных экзонных делеций и дупликаций гена PARK2 проводили методом сравнения интенсивности ПЦР в нескольких экзонах. Амплификацию экзонов выполняли в ходе мультиплексной ПЦР. Оценку количества ПЦР-продукта проводили в жидкостном хроматографе «Varian» с использованием технологии денатурирующей высокоэффективной жидкостной хроматографии (дВЭЖХ).

Определение мутаций в гене PARK2 осуществляли методом прямого секвенирования [5]. Реакцию секвенирования выполняли с помощью наборов «Abi prism bigdye terminator V1.3 ready reaction cycle sequencing kit» по методике производителя. Электрофорез проводили в генетическом анализаторе ABI PRISM 310. Обработку результатов выполняли с помощью пакета компьютерных программ «DNA Sequencing Analysis Software Version 5.1» (Applied Biosystems).

Результаты и обсуждение

Молекулярно-генетическое исследование на наличие делеции GAG в гене DYT1 выполнено у 110 человек с торсионной дистонией. Делеция выявлена у 3 человек — одного пробанда и 2 членов его семьи. Результаты анализа показаны на рис. 1.

Высокая частота делеции GAG описана у больных самых различных национальностей в странах Европы и Северной Америки. Наличие у больных разных гаплотипов по маркерам 9q34, сцепленным с мутантной хромосомой, показывает, что такая мутация возникла в результате многократных независимых мутационных событий [6, 7].

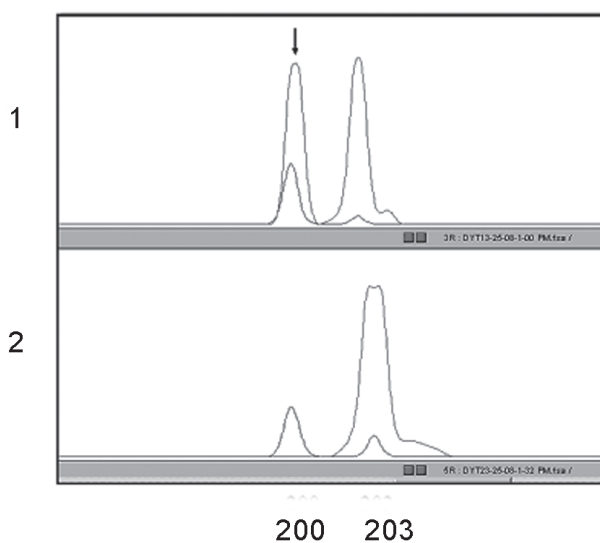


Рис. 1. Электрофореграмма образцов ДНК: 1 — образец ДНК с делецией (стрелкой показан мутантный аллель); 2 — нормальный генотип

Молекулярно-генетический анализ на наличие экспансии в гене IT-15 выполнен у 51 человека (43 пробанда с предварительным клиническим диагнозом хорей Гентингтона и 8 родственников). Аллели с патологическим увеличением числа повторов обнаружены у 38 человек (в 3 случаях до появления симптомов), у 13 человек не был изменен генотип.

Обычно число CAG-повторов колеблется в пределах от 13 до 24 (нормальными считаются аллели с числом повторов до 26). В исследуемом материале наиболее частым был аллельный вариант с 17 повторами, что согласуется с данными других исследователей [8]. В мутантных хромосомах число повторов варьировало от 39 до 52, преобладали аллели с числом повторов 43 и 45.

Как видно из рис. 2, имела место тесная взаимосвязь между величиной экспансии CAG-повторов и возрастом дебюта симптомов, что соответствует данным литературы [8]. Так, у пациентов с наибольшей степенью экспансии (51 повтор) заболевание манифестировало после 20 лет, и быстро развился крайне тяжелый вариант хорей Гентингтона.

Доклиническое молекулярно-генетическое обследование проведено у 8 родственников пробандов 5 семей. В 2 семьях у 5 родственников пробандов установлен нормальный генотип, что исключает у них риск возникновения заболевания. У 3 обследованных родственников из 3 других семей было установлено носительство аналогичной мутации.

Причиной развития ранней и ювенильной формы болезни Паркинсона во многих случаях являются точечные мутации и экзонные делеции гена PARK2. Проведено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК 64 пациентов.

Частыми генетическими дефектами гена PARK2 являются экзонные перестройки. Чаще других встречаются делеции 2—6 экзонов в различных сочетаниях [5, 9, 10]. Молекулярно-генетический анализ на наличие делеций/дупликаций экзонов 2—8, 10 и 11 в гене PARK2 выполнен у всех пациентов. У 3 из них обнаружены делеции экзонов 3 и 4 гена PARK2. В одном из образцов делеция экзонов 3 и 4 гена PARK2 была выявлена в обеих копиях гена (рис. 3).

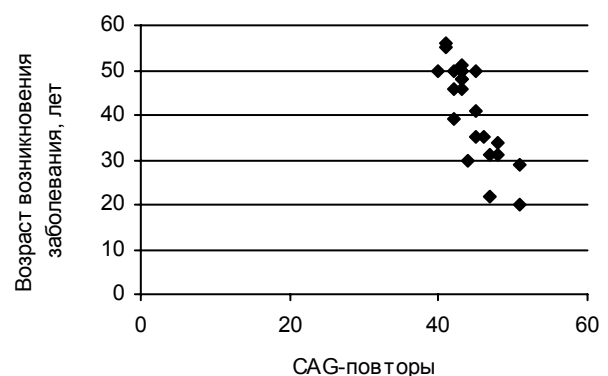


Рис. 2. Взаимосвязь числа повторов и возраста манифестации заболевания

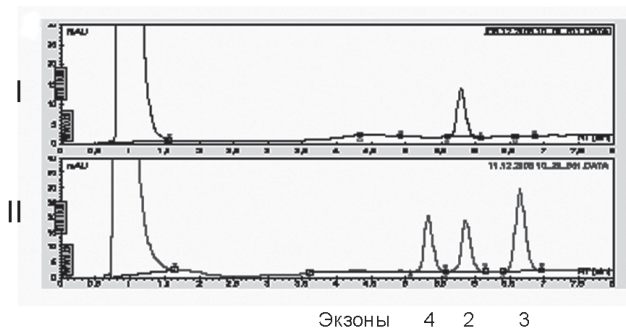


Рис. 3. Результаты дВЭЖХ-анализа экзонов 4, 2 и 3 гена PARK2: I — отсутствуют пики, соответствующие экзонам 3 и 4; II — норма

У 2 пробандов делеция экзонов 3 и 4 находилась в гетерозиготном состоянии (рис. 4). У матери одного из них обнаружена делеция экзонов 3 и 4, а у его сестры генотип был нормальным.

В обследуемой группе делеция экзонов 3 и 4 обнаружена в 4 хромосомах у 3 пациентов. Данная делеция встречается также и в других популяциях мира: в США (у 4 человек из 559 обследованных), во Франции (у 3 из 172 пациентов) [9, 11]. Возможно, что в Беларуси данный тип перестройки является доминирующим и может быть связан с «эффектом основателя».

Второй по частоте причиной развития ранней и ювенильной формы болезни являются точечные мутации в гене PARK2. Для идентификации однонуклеотидных замен в гене PARK2 использовали метод прямого секвенирования «горячих» экзонов. Всего просеквенировано 228 фрагментов ДНК. Мутации с установленным патогенным эффектом выявлены у 2 пациентов, один из них является компаундной гетерозиготой по двум мутациям в 7-м экзоне N273S и R275W (рис. 5). У этого пациента заболевание манифестировало в возрасте 24 лет.

У другого пациента установлено гетерозиготное носительство мутации R275W (см. рис. 5). Примечательно, что этот же пациент имеет делецию 3-го и 4-го экзонов, то есть является компаундной гетерозиготой

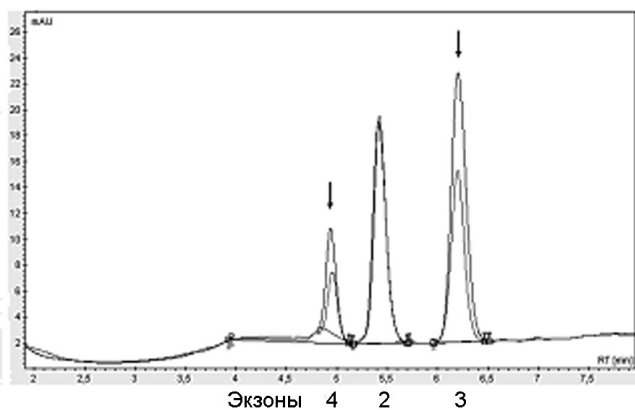


Рис. 4. Результаты дВЭЖХ-анализа экзонов 4, 2 и 3 гена PARK2. Стрелками обозначена делеция экзонов 3 и 4. У пациента снижена интенсивность пиков, соответствующих экзонам 3 и 4, по сравнению с нормальным образцом

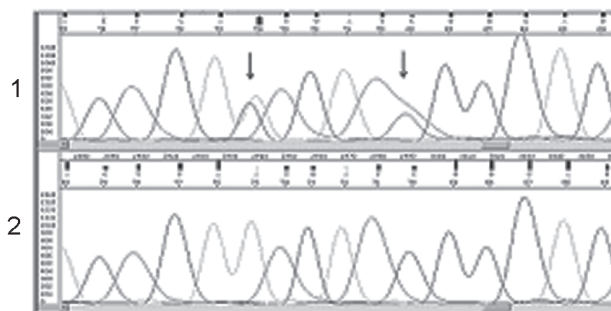


Рис. 5. Результаты секвенирования 7-го экзона гена PARK2 у пациентов с болезнью Паркинсона: 1 — образец ДНК с мутациями N273S и R275W, 2 — нормальная последовательность нуклеотидов

той по экзонной делеции и точечной мутации. У этого пациента болезнь манифестировала в возрасте 30 лет.

Следует отметить, что мутация R275W, обнаруженная у 2 пациентов, является одной из наиболее часто выявляемых в европейских популяциях точечных мутаций гена PARK2, лежащих в основе развития ювенильного паркинсонизма. Нуклеотидная замена с.919 A>G, приводящая к мутации N273S, описана лишь в одном случае у пациента из Франции [11].

Кроме экзонных мутаций, в исследуемом материале обнаружены различные полиморфизмы (S167N, IVS2+25T>C, IVS3-20C>T, IVS7-68C>G, IVS7-35G>A), обычно клинически не проявляющиеся, поскольку являются нейтральными.

Таким образом, исследование гена IT-15 выполнено в образцах ДНК 43 пробандов, страдающих хореей Гентингтона и 8 клинически здоровых родственников. Экспансия CAG в гене IT-15 выявлена у 38 пациентов, у 13 человек не был изменен генотип. Среди обследованных родственников пробандов 3 оказались бессимптомными носителями данной мутации. Величина экспансии коррелирует с возрастом начала и тяжестью проявления симптомов заболевания. Частота выявления экспансии составила 74,5%, что свидетельствует о высокой эффективности применяемого метода ДНК-анализа для верификации диагноза.

Среди 110 пациентов с ДОФА-независимой торсионной дистонией делеция GAG в гене DYT1 выявлена у 3 человек. Несмотря на то, что по данным литературы делеция GAG в гене DYT1 является наиболее частой генетической причиной возникновения торсионной дистонии, в исследуемом материале она была обнаружена с низкой частотой, что можно объяснить включением в группу различных форм заболевания и несемейных случаев. Тем не менее мы считаем, что анализ делеции GAG в гене DYT1 должен проводиться для всех пациентов с такой патологией с целью подтверждения или исключения генерализованной ДОФА-независимой торсионной дистонии.

По результатам анализа образцов ДНК методами денатурирующей высокоэффективной жидкостной хроматографии и прямого секвенирования «горячих» экзонов гена PARK2 у 2 из 64 пациентов были обна-

ружены делеции экзонов 3 и 4, у 2 пациентов — точечные мутации N273S и R275W. Один пробанд является компаундной гетерозиготой по двум мутациям N273S и R275W, у второго пациента установлено гетерозиготное носительство мутации R275W. Этот же пациент имеет делецию 3-го и 4-го экзонов.

Проведенные исследования показали возможность применения методов ДНК-анализа для диагностики хореи Гентингтона, торсионной дистонии, ранней и ювенильной форм болезни Паркинсона. Установление генетических причин возникновения заболеваний позволяет определить наличие мутаций у членов семьи пробанда, своевременно начать нейропротективную терапию, проводить пренатальную диагностику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иллариошкин С. Н. // *Вестн. Рос. АМН*.— 1999.— № 10.— С. 40—45.
2. Davies K. E. *Human Genetic Diseases: a Practical Approach*.— Oxford, 1986.
3. Ozeliuset L. et al. // *Genome Res*.— 1997.— Vol. 7.— P. 483—494.
4. Raskin S. et al. // *Arq. Neuro-Psiquiatr*.— 2000.— Vol. 58.— № 4.— P. 114—117.
5. Choi J. M. / *Neurogenetics*.— 2008.— Vol. 9.— P. 263—269.
6. Vo J. R., Jamora R. D. G., Tan A., et al. // *J. Neurol. Science*.— 2006.— Vol. 47.— P. 35—37.

Т. А. ГЮРДЖЯН, Г. К. КОЛТОВИЧ, Л. П. МАКАРОВА,
Н. В. ПОТЯСОВА, Е. Г. ЦЫГАНОВА,
Н. В. СИНЮГИНА, Е. А. ВОРУШИЛО, Е. К. КЛЫГА

НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ АККОМОДАТИВНОЙ АСТЕНОПИИ

Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минская областная детская клиническая больница, 4-я городская детская клиническая больница, РНПЦ оториноларингологии

Цель исследования. Изучить эффективность нового метода лечения аккомодативных астенопий с использованием глазозатылочного электрофореза с 1% раствором пролонгированной лекарственной формы кислоты ацетилсалициловой (КАС).

Материал и методы. Под наблюдением находилось 100 пациентов: 69 детей в возрасте от 5 до 17 лет и 31 взрослый в возрасте от 20 до 40 лет. Виды астенопий: спазм аккомодации, слабость аккомодации при миопии I—III степени. Курс лечения составил 10—12 дней (10—12 процедур).

Результаты. Критерием проведенного лечения являлась острота зрения без коррекции, изменение миопической рефракции и повышение резервов относительной и абсолютной аккомодации. После курса лечения у большинства пациентов отмечалась положительная динамика: повышение остроты зрения примерно в 2,2 раза; уменьшение миопической рефракции в среднем на 1,0 диоптрии; повышение

7. Lin Chang Chou // *Park. Rel. Disord*.— 2006.— Vol. 2.— P. 15—19.

8. Ключников С. А. *Диагностика хореи Гентингтона на доклинической стадии и при атипичных вариантах заболевания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*.— М., 1998.

9. Foroud T., Uniacke S., Liu L. // *Neurology*.— 2003.— Vol. 60.— P. 796—801.

10. Gosal D. // *Eur. J. Neurology*.— 2006.— Vol. 13.— P. 616—627.

11. Lesage S., Lohmann E., Tison F. // *J. Med. Genet*.— 2008.— Vol. 45.— P. 43—46.

Поступила 02.12.10.

MOLECULAR AND GENETIC DIAGNOSIS OF DISEASES EXTRAPYRAMID SYSTEM BEING MAINLY INVOLVED

O. A. Yakuts, K. A. Mossee, S. A. Likhachev, I. V. Pleshko

Objective. The DNA analyzing for diagnosing Huntington chorea, torsion dystonia, early and juvenile forms of Parkinson disease.

Materials and methods. Molecular and genetic analysis of 225 DNA samples was performed applying PCR, HPLC, sequencing.

Results. Genes defects were determined and the clinical diagnosis was confirmed for 45 patients.

Conclusion. The studies performed showed that it was possible to apply the DNA analysis methods for diagnosing Huntington chorea, torsion dystonia, early and juvenile forms of Parkinson disease. The probands' genetic status determination allow verify the clinical diagnosis, determine mutations presence in the family members, in case of a necessity start the neuroprotective therapy in a due time as well as make decisions about the family planning and childbearing considering the possibilities of the prenatal diagnosis.

Key words: torsion dystonia, Huntington chorea, Parkinson disease.

резервов относительной аккомодации в отдельных случаях в 6 раз, абсолютной аккомодации — в среднем в 2,9 раза.

Заключение. Новый метод медикаментозной терапии аккомодативных астенопий является более эффективным по сравнению с традиционными методами ортоптического лечения.

Ключевые слова: аккомодативные астенопии, новый метод сочетанного лечения, глазозатылочный электрофорез, кислота ацетилсалициловая.

В процессе внедрения компьютерной техники в жизнедеятельность человека большая нагрузка приходится на работу аккомодационного аппарата глаза, что нередко вызывает различные варианты зрительной утомляемости: компьютерный синдром, спазм и слабость аккомодации.

Развитие и прогрессирование миопии у детей школьного возраста также патогенетически связано с нарушениями в аккомодационном аппарате глаза — со слабостью аккомодационной мышцы глаза. Эту взаимосвязь признают большинство офтальмологов. Российскими детскими офтальмологами установлено, что у детей с прогрессирующей миопией отмечается затруднение венозного оттока в сосудах головного мозга [1]. Поэтому положительное воздействие на микроциркуляцию глаза и зрительных центров головного мозга должно способствовать улучшению аккомодации. Первый опыт применения препарата, улучшающего микроциркуляцию в глазу (глазозатылочный

электрофорез с 1% раствором кислоты ацетилсалициловой (КАС) офтальмологического назначения), подтвердил это положение [2].

Аспирин (КАС) является одним из самых применяемых лекарственных средств в мире благодаря своей уникальной биологической активности, сочетающей противовоспалительное и дезагрегационное действие. Его недостатком для эффективного использования в офтальмологии является плохая растворимость в воде [3].

Новую растворимую лекарственную форму КАС, выпускаемую РУП «Белмедпрепараты», можно применять всеми наиболее распространенными в офтальмологии методами, включая физиотерапевтические [4].

Состав использованного растворителя, одним из компонентов которого является низкомолекулярный поливинилпирролидон, позволил увеличить растворимость препарата, пролонгировать и потенцировать механизм его действия и получить дополнительные лечебные эффекты — дегидратационный и дезинтоксикационный.

Учитывая биологическую активность КАС с ее дезагрегационным и метаболическим действием, было выдвинуто предположение о положительном воздействии данного препарата в лечении патологии аккомодационного аппарата глаза. Это выражалось в улучшении микроциркуляции и обменных процессов в аккомодационной мышце, а также в уменьшении отека тканей глаза при спазмах аккомодации.

На основании данного предположения проведены клинические исследования новой лекарственной формы КАС по новому назначению. Для лечения аккомодативных астенопий избран один из методов физиотерапевтического введения препарата.

Цель исследования — изучить эффективность нового метода лечения аккомодативных астенопий с использованием глазозатылочного электрофореза с 1% раствором КАС в сравнении с ортоптическими методами лечения.

Материал и методы

План исследования включал: сбор фармакологического и аллергологического анамнеза; офтальмологическое обследование пациентов, которое проводилось до и после курса лечения: визометрия без коррекции и с коррекцией, рефрактометрия, определение резервов аккомодации; общеклиническое обследование пациентов: общий анализ крови и мочи, консультация педиатра; при необходимости — другие методы обследования.

Под наблюдением находилось 100 пациентов в возрасте от 5 до 40 лет. Из них было 69 детей в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст — 12 лет): 14 мальчиков и 55 девочек; с миопией I степени — 24 пациента, II степени — 22 пациента, III степени — 6, со спазмом аккомодации — 17 пациентов. Взрослые пациенты (31) в возрасте от 20 до 40 лет распределялись следующим образом: с миопией I степени — 10, II степени — 6, III степени — 2, с компьютерным

синдромом — 11, со слабостью аккомодации при гиперметропии и пресбиопии — 2 пациента.

Курс лечения составил 10—12 дней (10—12 процедур), отдаленные наблюдения — от 1 мес до 2 лет.

Результаты и обсуждение

Практически у всех обследованных пациентов с разными видами аномалии рефракции и нарушениями аккомодативной функции до проведения лечения отмечалась слабость аккомодации (в 87,3% случаев), что выражалось в отсутствии или значительном уменьшении резервов аккомодации.

В результате проведенного курса лечения у пациентов с миопией I степени острота зрения без коррекции по сравнению с исходной увеличилась почти в 2 раза, в среднем на 0,14 (от 0,15 до 0,29), а миопическая рефракция глаза уменьшилась примерно на 1,5 дптр (от 3,0 до 1,5 дптр).

При миопии II степени был получен менее выраженный положительный результат лечения: повышение остроты зрения без коррекции отмечено в среднем на 0,05 (от 0,14 до 0,19), а миопическая рефракция глаза уменьшилась на 1,0 дптр.

При миопии III степени острота зрения без коррекции повысилась в среднем в 2 раза при незначительном уменьшении миопической рефракции глаза (на 0,25 дптр). Отмечалось, что даже при незначительных положительных изменениях по вышеперечисленным критериям у детей было достигнуто значительное повышение резервов абсолютной аккомодации (в некоторых случаях от 0 до 10,0 дптр).

Наилучший эффект был получен у пациентов со спазмом аккомодации — повышение остроты зрения в 3,5 раза и уменьшение рефракции на 0,75 дптр. Выраженный эффект отмечался и у пациентов с компьютерным синдромом, с возрастной слабостью аккомодации при пресбиопии: снимался зрительный дискомфорт за счет улучшения состояния аккомодации.

Основные результаты лечения разных видов аккомодативной астенопии представлены в табл. 1.

Таким образом, применение данного способа лечения способствовало эффективному лечению спазма и слабости аккомодации при миопии всех степеней, что выражалось в повышении остроты зрения без коррекции в 1,4—2 раза, в уменьшении миопической рефракции в среднем на 0,94 дптр.

Таблица 1

Результаты применения КАС методом электрофореза при лечении аккомодативной астенопии у детей

Вид астенопии	Повышение остроты зрения без коррекции	Уменьшение миопической рефракции (средняя величина)
Слабость аккомодации при:		
миопии I степени	в 2 раза	на 1,5 дптр
миопии II степени	в 1,4 раза	на 1,0 дптр
миопии III степени	в 2 раза	на 0,25 дптр
Спазм аккомодации	в 3,5 раза	на 0,75 дптр

Практически у всех пролеченных пациентов с близорукостью до лечения наблюдалась ослабленная аккомодационная функция, которая после лечения улучшалась, что подтверждалось повышением резервов относительной и абсолютной аккомодации при миопии всех степеней.

Резервы абсолютной аккомодации повышались:

— при миопии I степени — в 2,8 раза (от 2,0 до 5,6 дптр);

— при миопии II степени — в 2,7 раза (от 0,7 до 1,92 дптр);

— при миопии III степени — в 3,3 раза (от 0,7 до 2,3 дптр).

Повышение резервов относительной аккомодации отмечалось в отдельных случаях в 6 раз (от 0,5 до 3,0 дптр).

Провели сравнительные исследования разных методов лечения аккомодативной астенопии в 2 группах пациентов (по 10 пациентов в каждой группе). В 1-й группе применяли сочетанный метод ортоптического лечения по методикам А. И. Дашевского и В. В. Волкова (1-й способ). Длительность курса лечения составляла 14 дней. Во 2-й группе использовали предложенный медикаментозный способ лечения — метод глазозатылочного электрофореза с 1% раствором КАС (2-й способ). Результаты лечения в 2 группах пациентов показали преимущества предложенного медикаментозного метода лечения, особенно при миопии II степени (табл. 2).

Данные табл. 2 свидетельствуют, что медикаментозное лечение нарушений аккомодации у детей по предложенному методу эффективнее ортоптического лечения по всем проверенным критериям:

— по повышению остроты зрения при миопии I степени — в 1,4 раза, при миопии II степени — в 5,4 раза, при спазме аккомодации — в 1,25 раза;

— по уменьшению миопической рефракции — соответственно в 2, 6,3 и 1,2 раза.

Следовательно, наиболее выраженный эффект был отмечен при миопии II степени.

Можно сделать вывод, что применение комплексного лечения аккомодативной астенопии (сочетание ортоптического и медикаментозного лечения) оказывает более выраженный терапевтический эффект и является наиболее рациональным.

Поскольку проблема патологии аккомодации и связанного с ней прогрессирования близорукости является весьма актуальной в детской офтальмологической практике, то физиотерапевтические методы введения новой лекарственной формы КАС смогут найти более широкое применение.

Выраженный лечебный эффект был получен и при использовании препарата в лечении взрослых пациентов с компьютерным синдромом, слабостью аккомодации при миопии и пресбиопии. Это выражалось в уменьшении зрительного дискомфорта при работе на близком расстоянии, повышении резервов относительной аккомодации в среднем в 2 раза.

Таким образом, при отсутствии общих противопоказаний к электрофорезу разработанный метод можно использовать и у взрослых. Возможно, положительный эффект нового способа лечения аккомодативной астенопии объясняется дезагрегационным, дегидратационным и ангиопротекторным действием новой лекарственной формы КАС, что способствует улучшению микроциркуляции в тканях глаза и нормализации метаболизма в аккомодационной мышце глаза. Кроме того, нельзя исключить возможность положительного воздействия глазозатылочной методики электрофореза с 1% раствором КАС на венозный отток крови и микроциркуляцию в зрительных центрах, в том числе центрах аккомодации и конвергенции, которые находятся в затылочной доле головного мозга.

Предлагаемый метод лечения позволяет улучшать аккомодативную функцию органа зрения. Новый препарат КАС можно использовать с целью профилактики прогрессирования приобретенной миопии у детей. Инструкция по применению данного метода лечения была утверждена МЗ РБ 12.02.2010 (регистрационный № 001-0110).

Использование физиотерапевтических методов введения растворимой лекарственной формы КАС позволит расширить ее применение по всем уже известным показаниям. При патологии заднего отдела глазного яблока, который является наименее доступным для поступления лекарственных средств, наиболее эффективна эндоназальная методика электрофореза.

Эффективным является применение препарата в профилактике и лечении вазоокклюзионных и дистрофических заболеваний органа зрения: острые и хронические ишемические процессы в сетчатке и зрительном нерве, периферические и центральные хориоретинальные дистрофии (особенно экссудативно-геморрагические формы макулодистрофий), склеротические, диабетические и другие ретинопатии, увеопатии, атрофии зрительного нерва различного генеза, включая глаукоматозные и др. [5—7].

Препарат может применяться прежде всего в амбулаторной офтальмологической практике, где подавляющее большинство составляют пациенты терапев-

Таблица 2

Сравнительные результаты использования разных методов лечения аккомодативной астенопии у детей

Вид астенопии	Повышение остроты зрения без коррекции		Уменьшение миопической рефракции	
	1-й способ	2-й способ	1-й способ	2-й способ
Слабость аккомодации при:				
миопии I степени	0,1	0,14	0,19	0,38
миопии II степени	0,035	0,19	0,06	0,38
Спазм аккомодации	0,16	0,2	0,38	0,46

тического профиля. Новый метод лечения аккомодативных астенопий является наиболее востребованным, так как пациенты с данной патологией органа зрения составляют более 50% от общего числа пациентов на приемах в поликлиниках.

При наличии у пациентов противопоказаний к проведению электрофореза офтальмологическую растворимую форму КАС можно применять методами магнитофореза или фонофореза.

О результатах применения отечественного препарата в 2009 г. было доложено в Москве на II Российском общенациональном офтальмологическом форуме, в Санкт-Петербурге на Всероссийской научно-практической конференции. Растворимая лекарственная форма КАС получила высокую оценку российских офтальмологов.

Как средство патогенетически направленной противовоспалительной, дезагрегационной, дегидратационной, метаболической и ангиопротекторной терапии с пролонгированным и потенцированным механизмом действия препарат может широко применяться в офтальмотравматологии, офтальмохирургии и терапевтической офтальмологической практике.

Таким образом, разработанный метод лечения повышает зрительные функции органа зрения при миопии всех степеней, что выражается в повышении остроты зрения без коррекции в среднем в 2,2 раза.

Предлагаемый метод лечения аккомодативной астенопии позволяет улучшать аккомодативную функцию органа зрения, так как способствует повышению резервов абсолютной и относительной аккомодации и уменьшению миопической рефракции глаза в среднем на 1,0 дптр.

Новый метод показал наибольшую эффективность в лечении спазма аккомодации, компьютерного синдрома и слабости аккомодации при миопии I и II степени.

Растворимую лекарственную форму КАС можно использовать с целью профилактики и лечения приобретенной миопии у детей.

Предлагаемый метод лечения является патогенетически обоснованным, безопасным, так как не представляет опасности для глаза и организма в целом, что позволяет рекомендовать его для использования в клини-

ческой практике. Он прост, доступен для широкого использования в амбулаторной офтальмологической практике и эффективнее традиционных способов ортоптического лечения аккомодативных астенопий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ястребцева Т. Я., Демидова Т. Е., Поликарпова В. Е. // *Рос. педиатрическая офтальмология*.— 2008.— № 3.— С. 18—21.
2. Гюрджян Т. А., Колтович Г. К., Макарова Л. П. // *Материалы съезда физиотерапевтов Республики Беларусь*.— Минск, 2008.— С. 171—175.
3. Машковский М. Д. *Лекарственные средства*.— М., 1984.
4. Гюрджян Т. А., Колтович Г. К., Волотовская А. В. и др. *Сочетанные физико-фармакологические методы применения офтальмологической лекарственной формы кислоты ацетилсалициловой для инъекций в лечении воспалительных заболеваний органа зрения: Учеб.-метод. пособие*.— Минск, 2006.
5. Гюрджян Т. А., Колтович Г. К., Дудич О. Н. и др. // *«ARS medica»*.— 2008.— № 9.— С. 68—70.
6. Гюрджян Т. А. // *Ваше здоровье*.— 2009.— № 22.— С. 3.
7. Гюрджян Т. А., Красильникова В. Л., Дудич О. Н. *Применение инъекционной лекарственной формы кислоты ацетилсалициловой в лечении заболеваний и травм органа зрения: Учеб.-метод. пособие*.— Минск, 2009.

Поступила 23.09.10.

NEW METHOD FOR MANAGING ACCOMMODATION ASTHENOPY

T. A. Gurdjyan, G. K. Koltovich, L. P. Makarova, N. V. Potryasova, E. G. Tsyganova, N. V. Sinyugina, E. A. Vorushilo, E. K. Klyga

Objective: To study efficiency of the new method for managing accommodation asthenopies applying eye-occipital electrophoresis with 1% solution of the acetyl salicylic acid prolonged medicinal form.

Material and methods. One hundred patients (69 children aged 5 to 17 years and 31 adults aged 20 to 40 years) were observed. Asthenopy types: accommodation spasm, accommodation weakness under I — III grade myopia. The treatment course was 10 — 12 days (10—12 procedures).

Results. The treatment efficiency criteria were the following: vision acuity without correction, myopic refraction change and the relative and absolute accommodation reserves improvement. Positive dynamics was registered in most patients: the vision acuity about 2.2 times increase; the average myopic refraction reduction by 1.0 diopter; the relative accommodation reserves 6 times increase in some cases, the absolute accommodation one — by 2.9 times in the average.

Conclusion. The new method of the accommodation asthenopies drug therapy is more efficient as compared with the traditional methods of the orthoptic treatment.

Key words: accommodation asthenopies, new method of the combined treatment, eye-occipital electrophoresis, acetyl salicylic acid 1% solution.

ХИРУРГИЧЕСКИЙ ШОВНЫЙ МАТЕРИАЛ



Полигликолевая кислота представляет собой синтетический, рассасывающийся, стерильный хирургический шовный материал, на 100% состоящий из гликолида. На материал нанесено покрытие, которое обеспечивает более легкое прохождение сквозь ткани с минимальным сопротивлением.

Показан к широкому применению для аппроксимации мягких тканей:

- Стоматология
- Кожные и подкожные швы
- Пластическая хирургия
- Офтальмология
- Желудочно-кишечная хирургия
- Урология
- Сосудистая хирургия



Полиглактин 910 представляет собой синтетический рассасывающийся, стерильный хирургический шовный материал, состоящий из сополимеров следующего состава: 90% гликолида и 10% L-лактида. Полиглактин 910 покрыт оболочкой для того, чтобы получить более мягкий синтетический рассасывающийся шовный материал, который бы легко проходил сквозь ткань.

Показан к широкому применению для аппроксимации мягких тканей:

- Абдоминальная хирургия
- Торакальная хирургия
- Урология и гинекология
- Ортопедия
- Пластическая хирургия и пр.



Полиэстр представляет собой нерассасывающийся, стерильный хирургический шовный материал, произведенный из Поли (этилентерефталат). Покрытый материал Полиэстр предусмотрен для легкого прохождения сплетенных волокон сквозь ткань, что обеспечивает больше удобств при использовании данного материала и вызывает более слабую воспалительную реакцию в тканях.

Показан к широкому применению для аппроксимации и лигирования мягких тканей:

- Швы мышц
- Фасция кожи
- Подкожная клетчатка
- Слизистые оболочки
- Сердечно-сосудистая и грудная хирургия
- Пластическая и косметологическая хирургия
- Ортопедия и пр.



Нейлон представляет собой нерассасывающийся, стерильный хирургический шовный материал, произведенный из длинноцепочечных полимеров Нейлон 6 и Нейлон 6,6. Доступны окрашенные или в черный, или в синий цвет шовные материалы. Шовные материалы DemeTECH Нейлон предназначены для проведения общей аппроксимации тканей и/или наложения лигатуры, включая использование в сердечно-сосудистой, офтальмологической хирургии и неврологии.

Показан к широкому применению для аппроксимации мягких тканей:

- Общая хирургия
- Микрохирургия
- Сердечно-сосудистая хирургия
- Нейрохирургия
- Офтальмология



Шелк представляет собой нерассасывающийся, стерильный хирургический шовный материал, произведенный из органического белка, называемого фибрином. Компания DemeTECH покрывает материал Шелк силиконовой оболочкой, чтобы предотвратить его рассасывание, увеличить пластичность и минимизировать воспалительную реакцию в тканях.

Показан к широкому применению для аппроксимации мягких тканей и наложения лигатур:

- Офтальмология
- Сердечно-сосудистые операции (в том числе у детей)
- Операции на нервных тканях
- Желудочно-кишечная хирургия
- Ушивание кожи



Полипропилен представляет собой нерассасывающийся, стерильный хирургический шовный материал, произведенный из синтетического линейного полиолефина. Материал DemeTECH Полипропилен – высокоэластичный материал. Обладает 30% линейным растяжением. Полипропилен был успешно использован для ушивания зараженных или предварительно инфицированных ран.

Показан к широкому применению для аппроксимации мягких тканей:

- Протезирование сосудов, других органов и тканей
- Имплантация сердечного клапана
- Швы апоневрозов, сухожилий, желчных протоков, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта
- Пластическая и косметологическая хирургия.

Корпорация DemeTECH – всемирно известный лидер по изготовлению хирургических швов и лезвий. DemeTECH стремится улучшить отношения между доктором и пациентом с помощью тяжелой работы, самоотверженности и применения передовых технологий и инноваций. Головной офис DemeTECH находится в Майами (штат Флорида), а филиалы расположены по всей Северной и Южной Америке, Азии, Ближнему Востоку и Европе.

DemeTECH – уникальная корпорация, которая использует технологии следующего поколения, чтобы удовлетворить растущие потребности современного общества. Наше качество снова и снова доказывается временем: высокий спрос по всему миру, регистрация более чем в 30 странах и сертификация в трех крупнейших медицинских ведомствах: FDA, CE и ISO. Благодаря эффективности своей работы, DemeTECH имеет возможность поставлять шовный материал высшего качества по более низкой и разумной цене.

Компания DemeTECH Corp. использует высококачественные иглы из нержавеющей стали, что гарантирует исключительную прочность и эластичность шовных материалов. Нержавеющая сталь DemeTECH Corp. – это мартенситный легкообрабатываемый сплав, который обладает высочайшей прочностью и проникающей способностью.

Адрес и контактные телефоны
НПК «Технологія»:
220007, г. Минск, ул. Левкова, 19.
Тел./факс: (+375 17) 227 19 40,
219 07 45, 219 05 15
E-mail: med@tn.by; www.tn.by



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

По данным ВОЗ, в мире насчитывается свыше 260 млн человек, страдающих сахарным диабетом. Эксперты прогнозируют, что к 2020 г. их численность превысит 300 млн. В Беларуси число пациентов с сахарным диабетом за последние 15 лет практически удвоилось (в 1995 г. зарегистрировано 108 031 человек, в 2009 г. — 198 955). Ежегодно около 20 тыс. человек пополняют ряды пациентов с сахарным диабетом.

В редакции журнала «Здравоохранение» за круглым столом, посвященном проблемам, связанным с сахарным диабетом, собрались ведущие специалисты республики: эндокринологи и врачи смежных специальностей, представители ВОЗ, общественных организаций, отечественной и зарубежной фармацевтических компаний.

— Широкое обсуждение проблемы обусловлено тем, что сахарный диабет относится к социально значимым заболеваниям, — подчеркнула *главный внештатный эндокринолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь А. П. Шепелькевич*, открывая встречу. — По данным ВОЗ, каждые 10 секунд в мире умирает один человек, страдающий сахарным диабетом. Болезнь чревата осложнениями: развиваются слепота, хроническая почечная недостаточность, облитерирующие поражения сосудов, что может привести к ампутации нижних конечностей. Своевременное выявление патологии и адекватная терапия позволяют пациентам избежать серьезных осложнений, а государству — существенно сократить затраты на лечение как непосредственно сахарного диабета, так и его осложнений.

Е. О. Зайцев, *руководитель Странового Бюро ВОЗ в Беларуси:*

— Сегодня только ленивый не знает, к чему может привести сахарный диабет. Необходимо сконцентрироваться на первичной профилактике, пропагандировать здоровый образ жизни. Необходимо мотивировать людей соблюдать диету, регулярно выполнять физические упражнения, контролировать вес, отказаться от курения... Ситуацию можно изменить, если правильно и грамотно адресовать эти положения.

Чтобы активизировать деятельность ВОЗ по решению проблем, связанных с сахарным диабетом в Беларуси (сегодня в республике акцент сделан на онкологическую патологию среди неинфекционных заболева-

ний), важно сохранить партнерство с Министерством здравоохранения, мы готовы взаимодействовать с координаторами, знающими не понаслышке проблемы сахарного диабета.

Сразу оговорюсь, подразумевается «техническое» сотрудничество, а не выделение денежных средств на закупку лекарственных препаратов или оборудования. ВОЗ может предоставить образовательную помощь, например организовать семинары, куда будут приглашены эксперты международного уровня. В таком случае необходимо обозначить проблему, разработать проект, определить цели, ожидаемые результаты и наладить контакт с людьми, которые готовы вкладывать денежные средства в проекты, касающиеся неинфекционных заболеваний.

Л. И. Данилова, *зав. кафедрой эндокринологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор:*

— Сотрудничество белорусских эндокринологов с ВОЗ имеет давнюю историю. Ряд проектов, принятых Министерством здравоохранения Беларуси в рамках комплексных государственных программ «Сахарный диабет» в 1999—2003 гг., 2004—2008 гг., получили поддержку ВОЗ. Впервые на постсоветском пространстве в нашей республике озвучена проблема метаболического синдрома, возвращается термин «предиабет». В 2005 г. эндокринологи подняли проблему избыточной массы тела, инсулинорезистентности, акцентировали внимание на заболеваниях, которые истощают национальный бюджет.

Т. В. Мохорт, *профессор 1-й кафедры внутренних болезней БГМУ, доктор медицинских наук:*

— Необходимость первичной профилактики — неоспоримый факт. Сегодня нужно организовать скрининг, чтобы узнать истинное число людей, страдающих сахарным диабетом в стране, и активно проводить



А. В. Солнцева, А. П. Шепелькевич, Е. О. Зайцев

вторичную профилактику. Только так мы сможем сократить потоки денежных средств, которые уходят на лечение осложнений. По статистике, на 6% пациентов с сахарным диабетом приходится 80% бюджета, выделенного на патологию в целом.

Еще в 2003 г. Министерство здравоохранения Республики Беларусь утвердило инструкцию по проведению скрининга метаболического синдрома. За основу был взят опыт финского исследования по выявлению сахарного диабета 2-го типа. Долгие годы мы проводили эпизодический скрининг (руководствовались методическими рекомендациями, разработанными Е. А. Холодовой и утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь). В 2009 г. в Минске была организована масштабная акция по выявлению сахарного диабета 2-го типа. В итоге мы получили реальные цифры распространенности заболевания среди обследованных минчан, которые соответствуют прогнозам Международной федерации диабета (IDF), привлекли общественное внимание. В этом направлении нам необходима поддержка ВОЗ и использование ее резервов.

А. П. Шепелькевич:

— Диагностика сахарного диабета 2-го типа в Республике Беларусь проводится согласно «Протоколу диагностики и лечения сахарного диабета 2-го типа», утвержденному приказом Министерства здравоохранения от 01.06.2009 г. № 532. Акции по раннему выявлению патологии сегодня проходят в регионах ежеквартально. В областных диспансерах есть возможность определить уровень случайной гликемии, гликированного гемоглобина, в организациях здравоохранения Минска и Борисова внедрен метод экспресс-определения гликированного гемоглобина за 5 мин. В ноябре 2010 г. на базе Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения накануне Всемирного дня диабета прошла 3-дневная акция: жители всей страны могли пройти обследование на наличие факторов риска сахарного диабета, определить уровень гликемии, пациенты с сахарным диабетом — исследовать гликированный гемоглобин, липиды, получить консультацию врача-эндокринолога.

Одним из наиболее важных направлений современной диабетологии является обучение, в Беларуси эта работа была начата профессором Е. А. Холодовой еще в 80-е годы. Сегодня в республике работают 215 «Школ диабета», за год проходят обучение около 30 тыс. пациентов. В 2011 г. планируется разработать инструкцию (в состав рабочей группы вошли ведущие эндокринологи страны под руководством Е. А. Холодовой) для преподавателей «Школ диабета», которая будет включать единую программу обучения.

Среди наиболее значимых факторов риска развития сахарного диабета выделяют избыточную массу тела и ожирение. В ходе обучения, консультаций врач-эндокринолог акцентирует внимание на правилах здорового образа жизни, включающих основы рационального питания, адекватную физическую нагрузку (важно читать информацию на этикетках, отдавать предпоч-

тение низкокалорийным продуктам, употреблять достаточное количество белка, ограничивать легкоусвояемые углеводы и жиры).

Л. И. Данилова:

— Возможно, наши призывы минимизировать потребление легкоусвояемых продуктов, считать калории, обеспечить 40 мин непрерывной ходьбы в день, вести активный образ жизни уже набили оскомину, но только так можно достучаться до сознания людей и изменить ситуацию.

С. А. Захарова, председатель Белорусской неправительственной гуманитарной общественной организации «Детский диабет»:

— Ежегодно мы проводим акцию «Проверь себя на диабет», в которой участвуют врачи-эндокринологи, психологи, активно привлекаем спонсоров — компании, которые помогают в обеспечении участников средствами самоконтроля. Думаю, важной будет информационная поддержка ВОЗ, помощь крупных производителей в организации и размещении рекламы не только в средствах массовой информации, но и на улицах (на растяжках, билбордах).

Т. В. Мохорт:

— Сегодня активно транслируется социальная реклама. «Проверь артериальное давление!» — призывают с экранов телевизоров. Необходимо сделать акцент и на сахарном диабете, который также входит в число факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и высокой летальности. В этом отношении незаменима помощь общественных организаций. Необходимо использовать потенциал Министерства здравоохранения страны для создания социальной рекламы, направленной на сохранение здоровья населения и повышение качества жизни.

Е. О. Зайцев:

— Коль вы инициировали вопрос об осведомленности людей, хочу спросить: была ли попытка ее измерить, создавали ли опросники? Мало одного плана действий, нужно оговорить возможность проведения мониторинга, чтобы можно было оценить эффективность проведенных мероприятий. Полностью поддерживаю необходимость дальнейшего взаимодействия и конструктивного диалога.

Е. А. Холодова, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ЦНИЛ БГМУ:

— В 1991 г. ВОЗ была принята Сент-Винцентская декларация по сахарному диабету, в которой акцент сделан на обучение. Специалисты сошлись во мнении, что применение инсулина без знания основ диабета — напрасная трата денег. Эндокринологи Беларуси разработали систему обучения, которая предполагала 3-уровневую подготовку: пациентов, среднего медицинского персонала и врачей. Тогда же были организованы первые в Беларуси «Школы диабета», с 1995 г. приказом Министерства здравоохранения создан курс по диабетологии для средних медицинских работников, при поддержке Европейского Бюро ВОЗ и Министерства здравоохранения



Т. В. Мохорт, Е. А. Холодова, З. В. Забаровская

в Беларуси налажен процесс обучения по диабетологии смежных специалистов: терапевтов, педиатров, врачей скорой помощи, реаниматологов. Эта традиция продолжается до сих пор: на кафедре эндокринологии БелМАПО преподают основы диабетологии, благодаря чему врачи смежных специальностей могут оказать помощь и назначить адекватное лечение. А. П. Шепелькевич, главный внештатный эндокринолог Министерства здравоохранения Беларуси, переняла эстафету, активно участвует в организации республиканских семинаров «Школа диабета» по актуальным вопросам диабетологии для смежных специалистов (нефрологов, окулистов, хирургов, акушеров-гинекологов и других). По вопросам организации обучения основам диабетологии Беларусь признана ведущей среди стран Восточной Европы, но нам нужно совершенствовать систему, продолжать сотрудничество с ВОЗ.

Т. В. Мохорт:

— Вопросы все же остаются. Сегодня во всем мире наблюдается негативная тенденция: пациенты, которые прошли курс лечения в стационаре, посещали «Школу диабета», не могут самостоятельно скорректировать уровень инсулина.

И. К. Билодид, главный врач Городского эндокринологического диспансера Минска, главный внештатный эндокринолог Комитета по здравоохранению Мингорисполкома, кандидат медицинских наук:

— Мы приглашаем пациентов повторно посетить «Школу диабета», прийти на занятия, посвященные разным вопросам (1-я неделя месяца). В Городском эндокринологическом диспансере Минска есть возможность в амбулаторных условиях закрепить полученные знания, пополнить информацию.

С. А. Захарова:

— Городской эндокринологический диспансер — пример хорошо налаженной работы «Школы диабета». Можно также отметить специалистов «Школ диабета», организованных во 2-й городской детской кли-

нической больнице и 10-й городской клинической больнице Минска и Барановичской центральной районной больнице. Правда, ощущается дефицит дидактического материала, мало пособий, брошюр.

А. Ю. Холодов, глава представительства компании «Ново Нордиск» в Республике Беларусь:

— В клиниках часто интересуются, нет ли какого-нибудь наглядного материала для «Школы диабета». Для того, чтобы помощь была адресной и квалифицированной, необходимо создать стандартизированную методологически выверенную систему, конкретно опреде-

лить, что и в какой форме необходимо специалистам. Уверен, подключатся многие. А так получается, что каждая компания дает рекламный плакат со своим препаратом — вот и вся помощь, так называемая «информационная поддержка».

Л. И. Данилова:

— В ближайшее время планируем подготовить инструкцию (ответы на наиболее распространенные вопросы, связанные с сахарным диабетом), которую можно использовать для наглядного материала. В ней будут учитываться типы диабета, особенности течения у разных групп пациентов: детей и подростков, беременных женщин, взрослых и пожилых людей, основы профилактики.

З. В. Забаровская, доцент 1-й кафедры внутренних болезней БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Если мы говорим о здоровье нации, то нужно помнить, что все начинается с женщины, планирующей беременность и рождение малыша. Сегодня существует глобальная проблема — гестационный сахарный диабет, нарушение углеводного обмена, которое впервые диагностируется во время беременности (от ред.: З. В. Забаровская готовится защитить докторскую диссертацию по вопросам эндокринной патологии во время беременности, научный руководитель Е. А. Холодова). В таких случаях работает коллектив врачей: эндокринологи, акушеры-гинекологи, психологи. Наша главная задача — сохранить беременность и чтобы ребенок родился здоровым. В 2004 г. Министерство здравоохранения разработало инструкцию по проведению скрининга и мониторинга сахарного диабета. Создана система оказания помощи женщинам, у которых выявлены различные нарушения углеводного обмена, на базе 1-й ГКБ Минска (с 1995 г.), в Республиканском центре оказания помощи беременным с эндокринной патологией (с 2000 г.). В РНПЦ «Мать и дитя» в 2006 г. организован городской центр экстрагенитальной помощи беременным, где наблю-

даются пациентки с эндокринной патологией, там же работает школа для женщин с различными нарушениями углеводного обмена, которые планируют беременность.

А. В. Солнцева, главный внештатный детский эндокринолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, кандидат медицинских наук:

— Есть проблемы, характерные для детской категории пациентов. Первая и главная — избыточная масса тела. За 10 лет увеличилось число случаев раннего ожирения; результаты скринингового исследования показали, что 7—10% дошкольников имеют избыточную массу тела. Если мы сможем достучаться до родителей, поднимем этот вопрос в обществе, то получим один из ключей решения вопроса профилактики сахарного диабета и метаболического синдрома во взрослом возрасте.

Вторая — обучение. Важно мотивировать юного пациента и его родителей. Если дети в силу возраста не осознают тех последствий, которые могут возникать при недостаточной компенсации сахарного диабета, то родители не всегда могут объяснить своему чаду (из-за недостатка информации, стресса). Научить азам, ответить на волнующие вопросы, помочь выйти из стресса — задачи, которые берет на себя «Школа диабета». Выручает психолог, который помогает адаптироваться к состоянию здоровья ребенка. Те же функции выполняют общественные организации, где собираются люди, которые оказались в подобной ситуации и справились, научились жить с заболеванием.

Н. Н. Дорох, руководитель Городского центра герниологии и бариатрической хирургии, заведующий отделением общей хирургии 4-й ГКБ Минска, доцент, кандидат медицинских наук:

— Профилактика сахарного диабета, как и других заболеваний, основывается на работе с населением и обучении врачей. Врачи-эндокринологи достаточно далеко продвинулись в этих направлениях. Хирурги на практике столкнулись с другой проблемой. Если на Земле 260 млн человек с сахарным диабетом, из которых 200 млн страдают ожирением, то из них как минимум 170 млн — люди с выраженными энцефалопатическими проявлениями, то есть сахарный диабет препятствует адекватному восприятию окружающего мира. С такими пациентами работать еще труднее, невозможно ограничиться консультацией психолога — нужна психиатрическая помощь.

Пациентам с ожирением в нашем центре оказывают оперативную помощь (уже прооперировано 153 человека — это мно-

го даже в масштабах страны): в неделю выполняем до 4 операций (осуществляем все известные в мировой практике вмешательства: от бандажирования до транспозиции кишечника). Американские хирурги предпочитают радикальное оперативное вмешательство (используют лаббанды, баллоны, стоимость которых колеблется от 1000 до 1600 евро, что, естественно, не по карману нашим пациентам, которые проедают все, что зарабатывают). Мы пытаемся индивидуально подойти к каждому пациенту: учитываем комплекс патологических процессов, общее состояние (важно, чтобы на 2-й день человек смог встать на ноги, бывает, даже заставляем), проводим минимальную психологическую коррекцию, дабы после хирургического вмешательства не произошел «сбой» и человек не вернулся к прежнему состоянию.

Поделюсь своими наблюдениями: у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в течение года после операции уровень сахара стабилизируется (некоторые даже перестают принимать лекарственные препараты), нормализуется артериальное давление.

Число пациентов увеличивается, растет и нагрузка на специалистов Городского центра герниологии и бариатрической хирургии (центр открыт на базе отделения общей хирургии на функциональной основе, то есть не предусмотрено дополнительных ставок и финансирования). Чтобы достичь хороших результатов, нам необходимо привлечь квалифицированного врача-эндокринолога и психиатра. Нужен также опытный диетолог, который сможет научить наших пациентов рассчитывать калорийность пищи. Надеюсь на помощь участников круглого стола.

А. П. Шепелькевич:

— Итак, сегодня состоялась обстоятельная беседа. Большой интерес к теме сахарного диабета, проявленный участниками круглого стола, свидетельствует о важности и актуальности, высокой социальной значимости проблемы, которая нашла отражение в



Л. И. Данилова, А. Ю. Холодов, Н. Н. Дорох

Резолюции ООН и законодательных актах Республики Беларусь. В основе отечественной стратегии борьбы с сахарным диабетом — профилактика. Многоступенчатая система обучения в Беларуси имеет глубокие традиции и активно развивается. Мы проводим скрининг, организуем масштабные акции, направленные на раннее выявление сахарного диабета. В республике налажена гибкая система лекарственного обеспечения пациентов с сахарным диабетом.

Т. Е. Старовойтова, РУП «Белмедпрепараты»:

— Отечественные лекарственные средства отвечают современным требованиям качества, их эффективность и безопасность соответствуют уровню зарубежных аналогов. Сейчас с компанией «Ново Нордиск» готовим совместный проект по производству инсулина в картриджной форме, что актуально для работающих пациентов, получающих инсулинотерапию.

А. Ю. Холодов:

— Если сравнивать доступность инсулина в странах СНГ, то Беларусь занимает ведущие позиции. С

2006 г. республика перешла на использование генно-инженерного человеческого инсулина из высококачественного сырья. Не меньшее значение в борьбе с сахарным диабетом имеют знания, осведомленность, мотивация. Мы готовы активно участвовать в образовательных программах, можем оказать техническую, информационную поддержку. На мой взгляд, в первую очередь необходимо разработать детальную программу действий, ориентированную на детей и молодежь.

А. П. Шепелькевич:

— Все предложения, высказанные сегодня, будут учтены и найдут отражение в совместно разработанной, адаптированной к современным реалиям инструкции. Думаю, мы сможем найти поддержку Министерства здравоохранения республики и вопросы, поднятые участниками круглого стола, будут решаться совместно, поскольку уже вышли за границы деятельности узких специалистов.

Подготовила Т. Ясевич

Статистика

По состоянию на 01.01.2011 г. в республике зарегистрировано 210 742 пациента с сахарным диабетом.

Для оказания специализированной стационарной эндокринологической помощи в Беларуси выделено 965 коек, из них 845 — для взрослых и 120 — для детей.

В республике работают 484 врача-эндокринолога, из них 78 — детские. Функционирует 215 «Школ диабета», где в 2010 г. прошли обучение 28 554 пациента с сахарным диабетом.

© «Здравоохранение», 2011

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:

для организаций — 749122,

для индивидуальных подписчиков — 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Компьютерная верстка: Наталья Гелжец

Подписано в печать с оригинал-макета 28.02.2011.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,5 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.

Уч.-изд. л. 12,4. Тираж 2569 экз. Зак. 520

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: 226-21-66, 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

Республиканское унитарное предприятие

"Издательство "Белорусский Дом печати"

ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.

Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

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